

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
6 NOVEMBRE 2019**

méthotrexate
METOJECT, solution injectable en stylo prérempli

Nouvelle indication

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans l'indication le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines.

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge.

► **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

Dans la maladie de Crohn, METOJECT est un traitement de 2^{ème} intention des formes légères à modérées, chez l'adulte réfractaire ou intolérant aux thiopurines et corticodépendant ; dans les formes modérées, la prescription d'un anti-TNF est aussi envisageable.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« METOJECT est indiqué dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines. »
SMR	Modéré
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du méthotrexate par rapport au placebo chez des patients adultes ayant une maladie de Crohn légère à modérée, active malgré l'utilisation de corticoïdes, avec un niveau de preuve modéré ; - de l'absence de donnée d'efficacité dans la population correspondant à l'AMM de METOJECT à savoir les patients en échec à une thiopurine ; - de l'absence de donnée versus un traitement actif : 6-mercaptopurine (hors AMM) dans les formes légères et surtout un anti-TNF dans les formes modérées après échec d'au moins un immunosuppresseur ; - du profil de tolérance du méthotrexate avec notamment des troubles digestifs gênants conduisant les patients à arrêter le traitement ; <p>la commission de la Transparence considère que METOJECT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Crohn.</p>
ISP	METOJECT n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans la maladie de Crohn, METOJECT est un traitement de 2 ^{ème} intention des formes légères à modérées, chez l'adulte réfractaire ou intolérant aux thiopurines et corticodépendant ; dans les formes modérées, la prescription d'un anti-TNF est aussi envisageable.
Population cible	La population cible de METOJECT peut être estimée au maximum à 25 300 patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de METOJECT, solution injectable en stylo prérempli (méthotrexate à la dose de 7,5 à 30 mg selon la présentation) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans « le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines ». METOJECT a obtenu l'AMM dans cette indication le 16/01/2018. Il est déjà indiqué et pris en charge dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique et le psoriasis et le rhumatisme psoriasique.

Le méthotrexate (MTX) est un antagoniste de l'acide folique, dérivé de l'aminoptérine, qui à faibles doses, a une action anti-inflammatoire et immunorégulatrice. Dans le traitement de la maladie de Crohn, le méthotrexate par voie parentérale a été utilisé hors AMM pendant de nombreuses années. Son utilisation fait l'objet de recommandations dans la prise en charge de la maladie de Crohn, notamment européennes et nord-américaines, en traitement d'induction de la rémission chez les patients dépendants aux corticoïdes (ACG¹, 2018) et pour le maintien de la rémission (ECCO², 2016 et ACG 2018).

Du fait de variations intra- et interindividuelles de la biodisponibilité du MTX après administration par voie orale, des formes injectables ont été développées. METOJECT se caractérise par une administration hebdomadaire et par voie sous cutanée.

A noter que deux autres spécialités à base de MTX administrées par voie parentérale ont une AMM dans la maladie de Crohn :

- IMETH, solution injectable en seringue préremplie dont le laboratoire NORDIC GROUP BV n'a pas demandé le remboursement dans cette indication³ ;
- METHOTREXATE ACCORD, solution injectable, non remboursable dans cette indication ; en absence de donnée clinique et d'évaluation de la spécialité de référence METOJECT, la Commission n'a pu se prononcer sur le SMR de cette spécialité⁴ comme traitement de la maladie de Crohn.

02 BESOIN MEDICAL

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire intestinale pouvant atteindre n'importe quel segment du tube digestif et pouvant s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires, générales...). Il s'agit d'une maladie cryptogénétique, où différents facteurs sont retrouvés et discutés (predisposition génétique, facteurs immunologiques et environnementaux). C'est une maladie chronique évoluant par poussées, alternant avec des phases de rémission, parfois incomplètes. En cas d'atteinte colique étendue évoluant depuis plus de 8 ans, les patients ont un risque augmenté de cancer colorectal.

Les modalités du traitement (choix initial, principales modifications) de la maladie et de ses complications sont définies par le spécialiste, parfois dans un cadre pluridisciplinaire (hépatogastroentérologue, chirurgien digestif, rhumatologue...). Tous les patients sont à prendre en charge selon l'activité de la maladie appréciée par le Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Il

¹ ACG: recommandations de l'American College of Gastroenterology.

² ECCO: conférence de consensus européenne de l'European Crohn's and Colitis Organisation.

³ Cf. Avis de la commission de la Transparence du 10/01/2018 rendu pour IMETH - dosages à 7,5 mg/0,3 mL ; 10 mg/0,4 mL ; 12,5 mg/0,5 mL ; 15 mg/0,6 mL ; 17,5 mg/0,7 mL ; 20 mg/0,8 mL ; 22,5 mg/0,9 mL et 25 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie.

⁴ Cf. Avis de la commission de la Transparence du 24/01/2018 rendu pour METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie.

n'existe pas de traitement médical curatif de la MC. L'objectif du traitement, notamment selon la conférence de consensus européenne (ECCO) de 2016, est d'obtenir la rémission clinique et en maintenant celle-ci, d'éviter les complications retardées.

Les traitements actuels permettent d'obtenir le plus souvent un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante pour la majorité des patients. Dans les formes légères à modérées, la prise en charge fait appel aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs dont l'azathioprine, mais aussi la 6-mercaptopurine (hors AMM) et le méthotrexate (non remboursable jusqu'à présent en France).

Induction de la rémission

- Localisation iléale ou iléocolique d'activité légère ou modérée : le budésotide est le traitement de 1^{ère} intention. Le budésotide est moins efficace qu'un traitement corticoïde conventionnel (NICE, 2019), mais il entraîne moins d'effets indésirables. Si les symptômes sont très légers, une abstention thérapeutique est possible. En l'absence de réponse favorable au budésotide après 4 à 8 semaines, une corticothérapie systémique (prednisone ou prednisolone) à la dose de 1 mg/kg par jour est indiquée.
- Localisation iléale ou iléocolique d'activité sévère : une corticothérapie systémique est indiquée en association éventuelle avec un immunosuppresseur (en 1^{ère} intention l'azathioprine 1,5 mg/kg par jour). En cas d'intolérance ou d'échec de la corticothérapie, un traitement anti-TNF est indiqué.
- Localisation étendue de l'intestin grêle : une association corticoïdes et azathioprine, ou un traitement par anti-TNF est indiqué avec un support nutritionnel, notamment chez l'enfant.
- Forme colique : une corticothérapie est prescrite dans les formes modérées à sévères, en association éventuelle avec de l'azathioprine. En cas d'échec ou d'intolérance, un anti-TNF doit être prescrit.

Maintien de rémission

En cas de corticodépendance (30 % des cas), la prescription d'un immunosuppresseur est une option. On utilise essentiellement l'azathioprine à la posologie de 2,5 mg/kg par jour, quelquefois la 6-mercaptopurine (hors AMM) ou le méthotrexate (hors AMM jusqu'à présent).

Les anti-TNF sont indiqués en cas de résultat insuffisant (corticorésistance) et de corticodépendance non contrôlée par l'azathioprine. Les immunosuppresseurs sont indiqués en cas de rechute précoce (moins de 3 mois après la fin de la poussée), afin de réduire l'exposition aux corticoïdes et le risque de rechutes ultérieures.

Chez certains patients, il peut être observé, une absence ou insuffisance de réponse primaire, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF. Selon la nature de l'échec, diverses attitudes thérapeutiques d'optimisation du traitement peuvent être mises en œuvre, telles que :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF voire ajout d'immunosuppresseurs,
- recours à un autre anti-TNF,
- voire reprise du 1^{er} anti-TNF administré en cas d'échec d'un 2^{ème} anti-TNF.
- recours à un médicament biologique ayant une autre cible que le TNF ; deux médicaments de thérapie ciblée non anti-TNF ont l'AMM :
 - o l'ustékinumab (STELARA), un immunosuppresseur inhibiteur des interleukines,
 - o le vedolizumab (ENTYVIO), anticorps monoclonal qui cible l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ humaine.

L'emploi des deux anti-TNF (infliximab et adalimumab) ayant une AMM dans les formes modérées à sévères de la MC est donc réservé aux échecs ou aux intolérances du traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs. Le vedolizumab et l'ustékinumab sont réservés aux patients en échec aux corticoïdes, immunosuppresseurs et anti-TNF. A noter que ALOFISEL (une thérapie cellulaire à base de darvadstrocel) a une AMM pour le traitement des fistules périanales complexes chez l'adulte atteint de maladie de Crohn luminale non ou légèrement active, lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie. Au vu des données disponibles, la Commission considère que son intérêt thérapeutique est établi

uniquement en cas de maladie de Crohn quiescente ou non active, avec fistules périanales complexes mais non compliquées et après réponse inadéquate (non fermeture des orifices fistuleux) à au moins une biothérapie dans les 6 mois précédents. Dans cette situation, son efficacité en termes de rémission est modérée après 24 semaines par rapport au placebo. Il n'a pas de place en cas d'échec aux seuls traitements conventionnels ainsi que chez les patients ayant des rectites⁵.

Selon des recommandations européennes (ECCO, 2016), le MTX :

- n'a pas de place dans le traitement d'induction de la rémission. Un traitement par thiopurine ou par MTX est une option chez les patients dont la rémission de la première poussée localisée a été obtenue à la suite d'un traitement par corticoïdes systémiques.
- Chez certains patients nouvellement diagnostiqués d'une maladie de Crohn et chez qui l'atteinte est localisée, il est possible d'éviter la mise en place d'un traitement d'entretien. Lorsqu'il s'agit d'un traitement après une rechute, il est nécessaire d'envisager de modifier la prise en charge en augmentant la dose de thiopurine ou de MTX afin de limiter la progression de la maladie. Pour les patients atteints d'une maladie de Crohn étendue, l'utilisation des thiopurines est recommandée pour le maintien de la rémission. Chez les patients ayant une évolution agressive/grave ou de mauvais facteurs pronostics, un traitement d'emblée par anti-TNF est à envisager. Les patients dépendants aux corticostéroïdes mais naïfs par rapport aux immunosuppresseurs devraient être pris en charge par un traitement à base de thiopurine, de MTX ou d'anti-TNF. Les options chirurgicales devraient également être discutées.

Selon des recommandations nord-américaines (ACG, 2018), le MTX constitue une alternative :

- dans la prise en charge des poussées dans les formes modérées à sévères chez les patients dépendants aux corticoïdes
- et comme un traitement de première intention, comme les thiopurines, dans le traitement de fond, à l'exception des patients ayant une maladie de Crohn légère asymptomatique chez qui un traitement n'est pas mis en place.

Prise en charge chirurgicale

La chirurgie (amputation intestinale) est nécessaire en dernier recours chez certains patients (sténose iléale avec syndrome de Koenig invalidant et échec du traitement médical, abcès intra-abdominaux après contrôle de l'abcès par antibiothérapie et/ou ponction, fistule vésicale...). La résection intestinale doit être la plus économe possible car la chirurgie ne guérit pas la maladie de Crohn. Les récurrences sont constantes, généralement situées au-dessus de l'anastomose iléocolique et la moitié des patients opérés nécessitent une réintervention dans les 10 ans. La récurrence endoscopique précède la récurrence clinique de 2 à 3 ans. Il n'existe pas de traitement véritablement efficace dans la prévention des récurrences. L'azathioprine diminue la fréquence des récurrences, mais est surtout employée en cas d'atteinte extensive du tube digestif ou après une 2e résection. Les anti-TNF sont indiqués dans les formes étendues ou en cas de récurrence endoscopique rapide à la coloscopie de contrôle 9 mois après le geste chirurgical.

Bien que le besoin médical soit partiellement couvert, il existe un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la maladie de Crohn dans les formes légères et dans les formes modérées de la maladie réfractaires ou intolérantes aux thiopurines en alternative aux anti-TNF.

⁵ Cf. Avis de la Commission pour ALOFISEL (darvadstrocel) rendu le 06/02/2019

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de METOJECT sont les thérapeutiques utilisées pour induire une rémission de la poussée et/ou pour maintenir cette rémission chez les patients adultes **réfractaires ou intolérants aux thiopurines** dans le traitement des **formes légères à modérées** de la maladie de Crohn (MC).

03.1 Médicaments

Spécialité (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui/Non	Indication concernée	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
Uniquement dans les formes modérées de la maladie de Crohn active chez l'adulte						
HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i> Et biosimilaires	Non (anti-TNF)	HUMIRA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	24/10/2007	Important	Dans le traitement de la maladie de Crohn sévère et active, chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïdes et immunosuppresseurs, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, HUMIRA (adalimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à REMICADE (infliximab) (ASMR de niveau V).	Oui
REMICADE (infliximab) <i>MSD France</i> Et biosimilaires	Non (anti-TNF)	REMICADE est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	3/10/2012	Important	Les données soumises dans le cadre de la demande d'extension d'indication de REMICADE aux formes modérées de la maladie de Crohn en échec de corticoïdes ne sont pas de nature à modifier les ASMR précédemment attribués dans le cadre de la maladie de Crohn Pour rappel, ASMR I en 2000.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que deux autres spécialités à base de MTX administrées par voie parentérale ont une AMM dans la maladie de Crohn :

- IMETH, solution injectable en seringue préremplie dont le laboratoire NORDIC GROUP BV n'a pas demandé le remboursement dans cette indication⁶ ;
- METHOTREXATE ACCORD, solution injectable, non remboursable dans cette indication ; en absence de donnée clinique et d'évaluation de la spécialité de référence METOJECT, la Commission n'a pu se prononcer sur le SMR de cette spécialité⁷ comme traitement de la maladie de Crohn. Ces deux spécialités ne sont pas retenues comme CCP.

D'autres spécialités à base de méthotrexate également disponibles en France n'ont pas d'indication dans le traitement de la maladie de Crohn (METOJECT, solution injectable **en seringue préremplie**, NORDIMET, solution injectable en stylo prérempli, LEDERTREXATE, solution injectable, Méthotrexate BIODIM, solution injectable et Méthotrexate TEVA, solution injectable). Par conséquent, elles ne sont pas retenues comme CCP.

En dehors des médicaments de la classe des anti-TNF, deux autres médicaments biologiques, vedolizumab (ENTYVIO) et ustékinumab (STELARA) sont indiqués dans le « traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α , ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements » ; Ils sont remboursables chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements. Par conséquent, ils ne sont pas retenus comme CCP.

03.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

La chirurgie de résection totale ou partielle du tube digestif est réservée, en dernier recours, chez certains patients (sténose iléale avec syndrome de Koenig invalidant et échec du traitement médical, abcès intra-abdominaux après contrôle de l'abcès par antibiothérapie et/ou ponction, fistule vésicale ...).

► Conclusion

Dans les formes légères de la maladie de Crohn *réfractaires ou intolérants aux thiopurines* : il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent. D'autres spécialités à base de méthotrexate sont disponibles mais ne sont pas remboursables dans cette indication, elles ne sont donc pas des CCP.

Dans les formes modérées : les comparateurs cliniquement pertinents sont les anti-TNF.

⁶ Cf. Avis de la commission de la Transparence du 10/01/2018 rendu pour IMETH - dosages à 7,5 mg/0,3 mL ; 10 mg/0,4 mL ; 12,5 mg/0,5 mL ; 15 mg/0,6 mL ; 17,5 mg/0,7 mL ; 20 mg/0,8 mL ; 22,5 mg/0,9 mL et 25 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie.

⁷ Cf. Avis de la commission de la Transparence du 24/01/2018 rendu pour METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie.

04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Oui	Oui	Celle de l'AMM
Autriche	Oui	Oui	Non	
Belgique	Oui	Oui	Non	
Bulgarie	Oui	Oui	Non	
Danemark	Oui	Oui	Non	
Espagne	Oui	Oui	Non	
Estonie	Oui	Oui	Non	
Finlande	Oui	Oui	Oui	Celle de l'AMM
Grèce	Oui	Oui	Non	
Hongrie	Oui	Oui	Non	
Irlande	Oui	Oui	Non	
Islande	Oui	Oui	Oui	Celle de l'AMM
Lettonie	Oui	Oui		
Lituanie	Oui	Oui		
Norvège	Oui	Oui	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Oui	Oui	Celle de l'AMM
Pologne	Oui	Oui		
Portugal	Oui	Oui	Oui	Celle de l'AMM
République Tchèque	Oui	Oui	Oui	Celle de l'AMM
Roumanie	Oui	Oui	Non	
Royaume-Uni	Oui	Oui	Non	
Slovaquie	Oui	Oui	Non	
Slovénie	Oui	Oui	Non	
Suède	Oui	Oui	Non	
Suisse	Non	Oui	Non	

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'octroi de l'AMM à METOJECT dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines a reposé sur un usage médical établi du méthotrexate (MTX) dans cette indication.

Il n'y a pas d'étude comparative disponible ayant évalué spécifiquement le MTX par voie parentérale chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines.

A l'appui de sa demande, le laboratoire a présenté plusieurs études tirées d'une revue de la littérature ; elles ont évalué le MTX administré par voie SC (comme pour METOJECT) ou par voie IM ce qui est acceptable du fait la bioéquivalence établie entre ces deux voies d'administration^{8,9}.

⁸ Cf. Australian Public Assessment Report for Methotrexate. 2017;62.

⁹ Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, Birchmore DA. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism 1990;33:91-4.

La demande d'inscription de METOJECT dans le traitement des patients adultes atteints de maladie de Crohn active (MC) est étayée par les études cliniques suivantes :

Données fournies par le laboratoire :

1) Pour l'induction de la rémission :

- une étude de phase III contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle et multicentrique réalisée chez des adultes atteints d'une MC active depuis au moins 3 mois malgré un traitement par prednisone à une posologie $\geq 12,5$ mg/j. L'objectif principal était de démontrer l'efficacité du MTX administré hebdomadairement par voie IM à la dose de 25 mg par rapport en comparaison au placebo (Feagan et al. 1995). Les résultats sont présentés dans l'avis ;
- sept études observationnelles rétrospectives et non comparatives (Kozarek et al., 1989, Din et al., 2008, Nathan et al., 2008, Wahed et al., 2009, Hausmann et al. 2010, Lémann et al., 1996 ; Lémann al., 2000). Compte tenu de leur méthodologie, les résultats ne sont pas détaillés.
- une étude de phase III contrôlée versus azathioprine¹⁰, randomisée, simple aveugle et monocentrique chez des patients adultes atteints d'une maladie de Crohn active (CDAI \geq 200) et ce, malgré un traitement journalier par corticostéroïde à une dose ≥ 10 mg pendant au minimum 4 mois. L'objectif principal était de démontrer la supériorité du MTX par voie IM puis orale à la dose de 25 mg en comparaison à l'azathioprine (AZA) administré par voie orale à la dose de 2 mg/kg/j. Cette étude dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité n'est pas détaillée car le schéma posologique évalué est hors AMM. Seuls les résultats de tolérance sont pris en compte.

2) Dans le traitement de maintien de la rémission :

- une étude de phase III contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle et multicentrique réalisées chez des patients atteints d'une maladie de Crohn en rémission après 16 à 24 semaines de traitement sous MTX à la dose de 25 mg/semaine. L'objectif principal était de démontrer l'efficacité du MTX administré hebdomadairement par voie IM à la dose de 15 mg par rapport en comparaison au placebo (Feagan et al. 2000) ;
- deux études observationnelles (Charpignon et al, 2008 ; Domenech et al. 2008) rétrospectives, non comparatives et monocentriques sont aussi présentées. Compte tenu de leur méthodologie, les résultats ne sont pas détaillés.

Autres données identifiées par le service évaluation des médicaments :

Deux méta-analyses Cochrane ont évaluées le méthotrexate : l'une pour d'induction de la rémission et l'autre comme traitement de maintien de la rémission. Elles ont pris en compte principalement les deux études comparatives de phase III citées auparavant. Leurs résultats seront décrits succinctement à titre d'information.

¹⁰ Ardizzone S. et al. Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: a randomised, investigator-blind study. Dig Liver Dis. 2003;35:619-27.

05.1 Efficacité

5.1.1 Induction de la rémission : étude Feagan et al, 1995

Méthodologie :

Référence	Feagan BG et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med 1995;332:292-7.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : non disponible
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité d'efficacité du MTX voie IM par rapport au placebo en termes de rémission clinique après 16 semaines de traitement chez des patients atteints de maladie de Crohn.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle en groupe parallèles et multicentrique.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : septembre 1992. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : février 1994. Etude conduite dans 7 centres médicaux universitaires au Canada.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Age > 18 ans (adultes)- Maladie de Crohn active depuis au moins 3 mois malgré un traitement par prednisone à une posologie \geq 12,5 mg/j.- Au moins une tentative d'arrêt de traitement.
Parmi les principaux critères de non inclusion	Existence de facteurs de risque pour toxicité du méthotrexate : <ul style="list-style-type: none">- hypersensibilité au méthotrexate ; traitement en cours par AINS et prise d'un immunosuppresseur datant de moins de 3 mois ;- antécédents de cancer ;- troubles hépatiques (hépatite active, cirrhose) ; valeurs anormalement élevées des aminotransférases, de la bilirubinémie, des phosphatases alcalines.- troubles de la fonction rénale (créatininémie > 150 μmol/L) ou pulmonaire sévères ; infections sévères ; macrocytose érythrocytaire- alcoolisme ; diabète sucré ; poids anormalement bas.
Traitements étudiés	Les patients ont été <u>randomisés</u> (ratio d'allocation 2:1 , pas de justification de ce design non équilibré) pour recevoir : <ul style="list-style-type: none">- Groupe MTX (méthotrexate) : 25 mg par voie IM une fois par semaine jusqu'à 16 semaines.- Groupe placebo : idem. Les patients ont été suivis à 2, 4, 8, 12 et 16 semaines. <u>Traitement concomitants</u> : pendant les 2 premières semaines du traitement, la dose de prednisone n'était pas diminuée. Puis, elle pouvait être réduite de 2,5 mg chaque semaine si la maladie de Crohn était stable ou améliorée.
Critère de jugement principal	La rémission clinique à la semaine 16 définie comme la proportion de patients arrêtant la corticothérapie et ayant une maladie de Crohn inactive objectivée par un score CDAI ¹¹ \leq 150. Analyse en intention de traiter.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires à caractère exploratoire</u> : (absence d'analyse hiérarchisée ou d'une autre méthode de gestion des faux positifs liés à la multiplicité des critères et des mesures) <ul style="list-style-type: none">- qualité de vie : évaluée à l'aide du score moyen au questionnaire IBDQ¹² ;

¹¹ Le score CDAI (Crohn Disease Activity Index (index d'activité de la maladie de Crohn en français) est une échelle permettant de mesurer l'activité de la maladie de Crohn. Elle est graduée de 0 à 600 ; un CDAI compris entre 150 et 220 indique une activité minime, entre 220 et 450 une activité modérée et au-dessus de 450 une activité sévère.

¹² Il s'agit d'un questionnaire de 32 items conduit par le médecin, utilisé pour évaluer la qualité de vie liée à la santé chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire intestinale rectocolite hémorragique et maladie de Crohn). Le score total varie entre 32 et 224, avec une meilleure qualité de vie pour un score plus élevé. Les scores des patients en rémission sont généralement compris entre 170 et 190. Une augmentation du score IBDQ de 16 à 32 points constitue les limites supérieures et inférieures de l'amélioration cliniquement significative de la qualité de vie chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

	<ul style="list-style-type: none"> - dose journalière de prednisone ; - score moyen du score CDAI mesurant l'activité de la maladie ; - concentration sérique moyenne d'orosomucoïde (glycoprotéine dont la concentration augmente en cas d'atteintes inflammatoires).
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 25% entre les deux groupes de traitement sur la rémission clinique, la valeur attendue dans le groupe contrôle n'étant pas précisée, avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5%, le nombre de sujets a été évalué à 135.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Critère de jugement principal</u> :</p> <p>Les proportions de patients entre les deux groupes de l'étude qui ont arrêté avec succès la prednisone et sont restés en rémission après 16 semaines ont été comparés par un test du χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel.</p> <p>Une stratification en deux groupes selon la dose de prednisone utilisée ($<$ ou \geq à 20 mg/j). Les différences entre ces deux strates ont été comparées par analyse de régression logistique.</p> <p><u>Critères secondaires</u></p> <p>La dose quotidienne de prednisone, les scores de l'indice d'activité de la maladie de Crohn, ceux du questionnaire de qualité de vie ainsi que les concentrations sériques moyennes en orosomucoïde ont été comparés au moyen d'une analyse de variance à mesures répétées. Dans ces analyses, l'effet global du traitement a été évalué en comparant les tendances dans le temps; les différences entre les groupes d'étude à la fin du suivi ont été évaluées en comparant les valeurs prédites pour les deux groupes dans des modèles linéaires.</p> <p>La distribution de la prednisone était biaisée en faveur de doses quotidiennes plus élevées; Des analyses répétées effectuées sur les rangs ont été utilisées pour analyser ces données.</p> <p>La méthode de <u>gestion des données manquantes</u> n'est pas précisée.</p>

Résultats :

► Effectifs

Entre septembre 1992 et novembre 1993, parmi les 193 patients sélectionnés, 141 patients ont été randomisés selon un ratio 2/1 avec comme critère de stratification la dose de prednisone ($<$ ou \geq 20 mg/j) dans l'étude. La population d'analyse ITT comprend 94 patients dans le groupe MTX dont 35 avec une dose de prednisone à l'instauration $<$ 20 mg et 59 avec une dose \geq 20 mg) et 47 patients dans le groupe placebo dont 17 avec une dose de prednisone à l'instauration $<$ 20 mg et 30 avec une dose \geq 20 mg). Selon les strates, 89 patients ont reçu une dose de prednisone \geq 20 mg/j et 52 patients ont reçu une dose de prednisone $<$ 20 mg/j. Il n'y a pas eu de perdu de vue. Les proportions d'arrêts prématurés d'étude ont été similaires entre les deux groupes de traitement, de l'ordre de 28%.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 1 : caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude d'induction de la rémission, Feagan et al, 1995

Caractéristiques	MTX N=94	Placebo N=47
Age (en années), moyenne \pm écart type	34 \pm 1	36 \pm 2
Sexe masculin, n (%)	51 (54%)	26 (55%)
Fumeur, n (%)	46 (49%)	22 (47%)
Localisation des lésions, n (%)		
<i>côlon</i>	15 (16%)	9 (19%)
<i>intestin grêle</i>	30 (32%)	8 (17%)
<i>les deux</i>	49 (52%)	30 (64%)
Masse abdominale, n (%)	13 (14%)	3 (6%)
Temps (en mois) depuis le diagnostic initial, moyenne \pm écart type	93 \pm 8	98 \pm 12
Durée (en mois) d'activité continue de la maladie, moyenne \pm	28 \pm 4	28 \pm 5

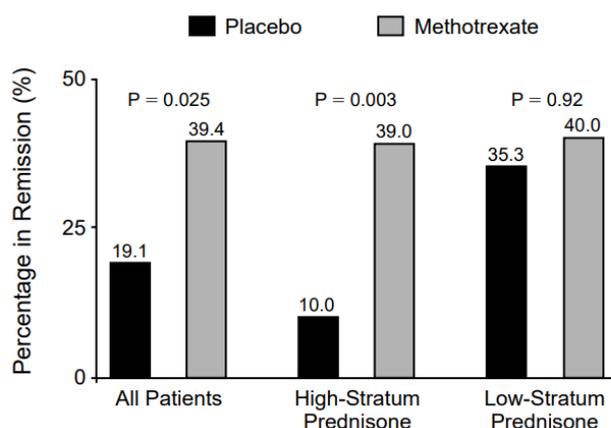
écart type		
Antécédent de chirurgie pour MC, n (%)	44 (47%)	22 (47%)
Concentration sérique d'orosomucoïde (en mg/dl), moyenne ± écart type	93 ± 3,0	95 ± 5,0
Taux de globules blancs (en 10 ⁻⁹ /litre), moyenne ± écart type	11,7 ± 0,3	11,6 ± 0,5
Hémoglobine (en g/L), moyenne ± écart type	135 ± 1,6	135 ± 2,6
Taux de plaquettes (10 ⁻⁹ /litre), moyenne ± écart type	367 ± 11	363 ± 14
Score CDAI, moyenne ± écart type	181 ± 11	190 ± 14
Score IBDQ, moyenne ± écart type	162 ± 3,4	159 ± 5,2

Les patients inclus avaient des caractéristiques démographiques et cliniques similaires. Ils étaient majoritairement des hommes (54-55%) avec un âge moyen respectivement de 34 ans dans le groupe MTX et de 36 ans dans le groupe placebo. Ils avaient le plus souvent une maladie de Crohn localisée à l'intestin grêle et au côlon (respectivement 52% et 64%) et active depuis 28 mois en moyenne.

► Critères de jugement principal (dans la population ITT)

Après 16 semaines, la proportion de patients en rémission clinique a été plus élevée dans le groupe MTX (39,4%) que dans le groupe placebo (19,1%), $p=0,025$. Cette différence a été mise en évidence uniquement dans le sous-groupe de patients recevant une dose élevée de prednisone ('high stratum prednisone') à l'instauration du traitement (39% vs 10%, $p=0,003$) mais pas chez ceux recevant une dose plus faible (40% vs 35%, $p=0,92$, NS).

Figure 1 : proportions de rémission clinique à 16 semaines au total et par sous-groupe selon la dose de prednisone à l'instauration du traitement dans l'étude d'induction de la rémission de Feagan et al, 1995



► Critères secondaires d'efficacité

En l'absence de méthode appropriée mise en œuvre pour la gestion du risque de faux positif, ces résultats ont un caractère exploratoire :

- **dose journalière de prednisone** : les patients du groupe MTX ont utilisé moins de prednisone que ceux du groupe placebo. à 16 semaines, les 50ème, 75ème et 90ème percentiles ont été plus faibles dans le groupe MTX que dans le groupe placebo (respectivement 0 vs 5 mg, 12,5 vs 20 mg et 20 vs 30 mg).
- **activité de la maladie** : à 16 semaines, le score CDAI a été plus faible dans le groupe MTX (162 ± 12) que dans le groupe placebo (204 ± 17).
- **concentration sérique d'orosomucoïde** : à 16 semaines, elle a été plus faible dans le groupe MTX (82 ± 3 mg/dL) que dans le groupe placebo (97 ± 6 mg/dL).

Méta-analyse Cochrane de 2014¹³

Dans le traitement d'induction de la rémission de la maladie de Crohn chez des patients de plus de 17 ans, une revue des études cliniques contrôlées et randomisées disponibles au 09/06/2014 a été faite pour comparer l'efficacité et la tolérance du MTX à celles d'un placebo ou d'un comparateur actif. Le critère principal était l'échec d'obtention de la rémission et l'arrêt des corticostéroïdes ; les critères secondaires les effets indésirables, arrêts de traitement en raison d'événements indésirables, les événements indésirables graves et la qualité de la vie.

Résultats :

Parmi les sept études (495 patients) retenues, quatre (dont celle de Feagan et al, 1995) ont été jugées à faible risque de biais. Mais à la posologie actuelle de l'AMM de METOJECT, seule l'étude de Feagan et al, 1995 est disponible. Les auteurs ont conclu qu'une seule grande étude clinique randomisée a établi le bénéfice du méthotrexate par voie intramusculaire (25 mg/semaine) pour l'induction de la rémission et l'arrêt complet des corticoïdes chez les patients atteints de la maladie de Crohn réfractaire aux corticoïdes. Les données disponibles selon cette revue n'ont pas démontré que l'ajout de méthotrexate à l'infliximab (anti TNF) soit plus efficace que la monothérapie par infliximab (les études retenues, hors AMM, avaient un faible effectif) ; les auteurs ont considéré que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le rôle du méthotrexate en association à un traitement biologique (anti-TNF notamment).

5.1.2 Maintien de la rémission de la MC : étude Feagan et al, 2000

Méthodologie :

Référence	Feagan BGet al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med. 2000;342:1627-32.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : non disponible
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité d'efficacité du MTX voie IM par rapport au placebo en termes de maintien de la rémission jusqu'à 40 semaines de traitement chez des patients atteints de maladie de Crohn.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle en groupe parallèles et multicentrique.
Date et durée de l'étude	Deux modalités de recrutement étaient possibles : <ul style="list-style-type: none">▪ Patients en rémission clinique ayant terminé l'étude d'induction (cf. sa description au 5.1.2) : début du recrutement (1^{ère} patient inclus) en mars 1993.▪ Etaient aussi éligibles des patients en rémission après une phase de traitement, <u>non comparative</u>, de 16 à 24 semaines par MTX 25 mg x 1 fois/semaine et remplissant les critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude d'induction : début du recrutement (1^{er} patient inclus) : août 1994.▪ Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : septembre 1997. Etude conduite dans 7 centres médicaux universitaires au Canada.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Age > 18 ans (adultes) ;- Patients ayant une maladie de Crohn en rémission définie comme l'arrêt des corticoïdes et un score CDAI ≤ 150.
Principaux critères de non inclusion	Existence de facteurs de risque pour toxicité du méthotrexate : <ul style="list-style-type: none">- hypersensibilité au méthotrexate ; traitement en cours par AINS et prise d'un immunosuppresseur datant de moins de 3 mois ;- antécédents de cancer ;- troubles hépatiques (hépatite active, cirrhose) ; valeurs anormalement élevées des aminotransférases, de la bilirubinémie, des phosphatases alcalines.

¹³ McDonald JWD, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD003459. DOI: 10.1002/14651858.CD003459.pub4.

	<ul style="list-style-type: none"> - troubles de la fonction rénale (créatininémie > 150 µmol/L) ou pulmonaire sévères ; infections sévères ; macrocytose érythrocytaire - alcoolisme ; diabète sucré ; poids anormalement bas.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été <u>randomisés</u> (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe MTX (méthotrexate) : 15 mg par voie IM une fois par semaine jusqu'à 40 semaines. - Groupe placebo : idem. <p>L'évaluation clinique a été réalisée toutes les 4 semaines et ce, sur une durée de 40 semaines.</p> <p><u>Traitement concomitants :</u> Les traitements concomitants suivants n'étaient pas autorisés: immunosuppresseurs, corticostéroïdes, infliximab, aminosalicylés, antibiotiques, nutriments parentéraux. L'utilisation locale d'hydrocortisone en cas d'atteinte périanales était possible.</p>
Critère de jugement principal	<p>La rechute à la semaine 40 définie comme la proportion de patients avec au moins un des critères suivants : augmentation du score CDAI d'au moins 100 points au-dessus de la valeur initiale, instauration de la prednisone et/ou d'un antimétabolite.</p> <p>Analyse en intention de traiter.</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires à caractère exploratoire :</u> (absence d'analyse hiérarchisée ou d'une autre méthode de gestion des faux positifs liés à la multiplicité des critères et des mesures)</p> <ul style="list-style-type: none"> - la proportion de patients ayant recours à la prednisone ; - la proportion de patients atteignant de nouveau une rémission après un traitement par le MTX à la dose de 25 mg une fois par semaine parmi les patients qui ont rechuté.
Taille de l'échantillon	<p>Pour mettre en évidence une différence d'au moins 25% entre les deux groupes de traitement, la valeur attendue pour la rechute dans le groupe contrôle étant de 80%, avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 110.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Critère de jugement principal :</u> Une analyse de régression logistique a été faite pour comparer les proportions de patients dans chaque groupe qui sont restés sans rechute pendant les 40 semaines de suivi. La voie d'entrée dans l'étude clinique (étude clinique contrôlée randomisée ou ouverte) et le centre d'étude ont été inclus dans le modèle. Nous avons également examiné d'autres variables pronostiques potentielles (âge, sexe, site de la maladie et statut tabagique). La durée médiane de la rémission a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Une analyse de régression de Cox a été faite pour contrôler les facteurs de conception et les variables pronostiques précédemment identifiés.</p> <p><u>Critères secondaires :</u> Pour comparer les proportions de patients ayant reçu de la prednisone dans chaque groupe et le nombre de patients ayant des effets indésirables dans chaque groupe, un test exact de Fisher a été utilisé.</p> <p>La méthode de <u>gestion des données manquantes</u> n'est pas précisée.</p>

Résultats :

► Effectifs

Les auteurs de l'étude ont indiqué que le recrutement des patients a été plus lent que prévu, de nombreux patients qui avaient été traités avec succès par méthotrexate dans l'étude ouverte ont refusé de participer à l'étude. De plus, pour des raisons logistiques, le recrutement a été interrompu après la randomisation de seulement 76 patients sur les 110 prévus. A ce nombre de patients correspond une puissance de 68% pour détecter une différence absolue de 25% entre les groupes de traitement. Au total, 76 patients, 23 de l'étude randomisée d'induction et 53 de l'étude non comparative, ont été randomisés selon un ratio 1:1. La population ITT incluait 40 patients dans le groupe MTX et 36 patients dans le groupe placebo. Un patient du groupe MTX a été perdu de

vue. Il y a eu moins d'arrêt de traitement dans le groupe MTX (42%) que dans le groupe placebo (64%).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 2 : caractéristiques des patients à l'instauration du traitement d'entretien de la rémission

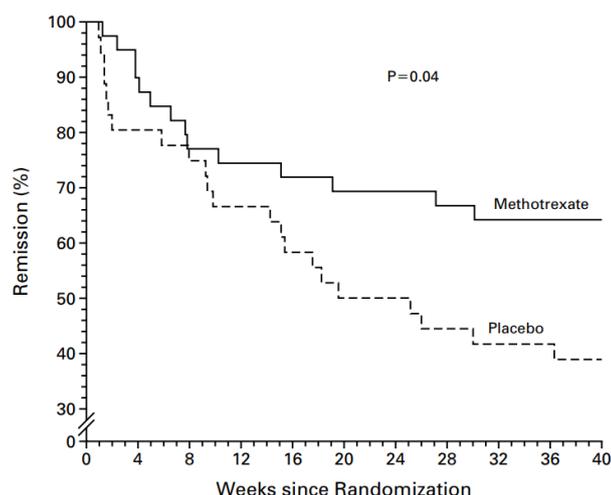
Caractéristiques	MTX N=40	Placebo N=36
Age moyen (en années), moyenne ± écart type	32 ± 2	34 ± 2
Sexe masculin, n (%)	16 (40%)	22 (61%)
Fumeur, n (%)	20 (50%)	15 (42%)
Localisation des lésions, n (%)		
<i>Côlon</i>	11 (28%)	9 (25%)
<i>Intestin grêle</i>	18 (45%)	11 (31%)
<i>Les deux</i>	11 (28%)	16 (44%)
Masse abdominale, n (%)	1 (2%)	2 (6%)
Temps (en mois) depuis le diagnostic initial, moyenne ± écart type	88 ± 10	84 ± 10
Antécédent de chirurgie pour MC, n (%)	17 (43%)	13 (36%)
Taux de globule blanc (en 10 ⁻³ /mm ³), moyenne ± écart type	8,0 ± 0,3	7,4 ± 0,4
Hémoglobine (en g/L), moyenne ± écart type	132 ± 2	133 ± 2
Taux de plaquette (en 10 ⁻³ /mm ³), moyenne ± écart type	330 ± 17	323 ± 14
Score CDAI, moyenne ± écart type	94 ± 7	84 ± 7

Les patients inclus avaient des caractéristiques démographiques et cliniques similaires entre les deux groupes, à l'exception de la répartition homme/femme (40-61%). L'âge moyen était de 32 et 34 ans, respectivement dans le groupe MTX et placebo. Les patients avaient une maladie de Crohn localisée soit à l'intestin grêle (respectivement 45% vs 31%), le côlon (28% vs 25%) ou les deux (28% vs 44%). Le score d'activité de la maladie CDAI était de 94 ± 7 dans le groupe MTX et de 84 ± 7 dans le groupe placebo.

► Critères de jugement principal (dans la population ITT)

Il s'agit de la proportion de patients en rechute à 40 semaines :

- il y a eu davantage de patients en rémission clinique dans le groupe MTX (26/40 ; 65%) que dans le groupe placebo (14/36 ; 39%), $p_{\text{ajusté}} = 0,01$ (RR = 1,67 IC95% [1,05 ; 2,67] ; 76 patients ; le nombre de patients à traiter pour éviter une rechute est de 4), soit une réduction du risque de rechute de 26,1%, IC_{95%} [4,4 ; 47,8].
- la durée médiane de rémission a été plus longue dans le groupe MTX (elle n'était pas encore atteinte dans le groupe MTX) que dans le groupe placebo (22 semaines), $p_{\text{ajusté}} = 0,04$.
- la rechute était définie comme la proportion de patients avec une augmentation du score CDAI d'au moins 100 points au-dessus de la valeur initiale et/ou une instauration de la prednisone et/ou d'un antimétabolite : 78% des patients en rechute ont rempli l'ensemble de ces critères.



	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Methotrexate	40	36	30	29	28	27	27	26	25	24	19
Placebo	36	29	28	24	21	18	18	16	15	15	12

► Critères secondaires d'efficacité

En l'absence de méthode appropriée mise en œuvre pour la gestion du risque de faux positif, ces résultats ont un caractère exploratoire et ont suggéré pour :

- **le recours à la prednisone** : la proportion de patients ayant eu recours à la prednisone a été de 28% (11 patients) dans le groupe MTX et de 58% (21 patients) dans le groupe placebo.
- **la proportion de patients atteignant de nouveau une rémission parmi les patients qui ont rechuté** : 36 patients ont rechuté au cours de l'étude, 14 dans le groupe MTX et 22 dans le groupe placebo.

Sur 36 patients, 22 (61%) ont reçu le MTX à la dose de 25 mg en général avec de la prednisone. Chez ces patients, 12 (55%) ont arrêté le traitement par prednisone et étaient en rémission à 40 semaines. Deux patients étaient en rémission à 40 semaines parmi les 14 n'ayant pas reçu de MTX après la rechute.

Méta-analyse Cochrane de 2014¹⁴

Pour le maintien de la rémission, une revue des études cliniques contrôlées et randomisées disponibles au 09/06/2014 a été faite pour comparer l'efficacité et la tolérance du MTX à celles d'un placebo ou d'un comparateur actif dans le traitement de la maladie de Crohn. Le critère de jugement principal était le maintien de la rémission telle que défini dans les études ; les critères de jugement secondaires les effets indésirables.

Résultats :

Parmi les cinq études (333 patients) retenues, trois (dont celle de Feagan et al, 2000) ont été jugées à faible risque de biais. Mais à la posologie actuelle de l'AMM de METOJECT, seule l'étude Feagan et al, 2000 est disponible. Les auteurs ont conclu que des preuves de qualité modérée ont indiqué que le méthotrexate par voie intramusculaire à une dose de 15 mg/semaine est supérieur au placebo pour le maintien de la rémission dans la maladie de Crohn. Mais la qualité globale des preuves à l'appui de ce résultat était modérée en raison de la rareté des données (40 événements). Le méthotrexate par voie intramusculaire semble être sans danger. Les auteurs ont aussi rapporté que le traitement associant méthotrexate + infliximab ne semble pas plus efficace que l'infliximab en monothérapie pour le maintien de la rémission. Ils ont conclu que des études à grande échelle évaluant l'intérêt du méthotrexate par voie orale pour maintenir la rémission dans la maladie de Crohn seraient utiles.

¹⁴ Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD006884. DOI: 10.1002/14651858.CD006884.pub3.

05.2 Qualité de vie

Elle a été évaluée après 16 semaines de traitement dans l'étude d'induction de la rémission dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire IBDQ (cf. méthodologie).

Une augmentation du score IBDQ de plus de 16 points est une amélioration cliniquement significative de la qualité de vie chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Sur l'ensemble du suivi, le score IBDQ a été plus élevé dans le groupe MTX (166 ± 2) que dans le groupe placebo (155 ± 3 ; $p < 0,001$). Après 16 semaines, le score IBDQ a été supérieur de 18 points dans le groupe MTX par rapport au groupe placebo (169 ± 4 vs. 151 ± 6 ; $p < 0,002$).

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, ces résultats ne sont qu'exploratoires dans la mesure où :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*,

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

05.3 Tolérance

5.3.1 Données issues des études cliniques dans la maladie de Crohn

5.3.1.1 Etude Feagan et al, 1995 dans le traitement d'induction de la rémission

Pour rappel, l'objectif secondaire de cette étude, contrôlée, randomisée, double aveugle et multicentrique était de comparer la tolérance du MTX administré hebdomadairement par voie IM à la dose de 25 mg (N=94) à celle d'un placebo (N=47) chez des adultes atteints d'une maladie de Crohn active depuis au minimum 3 mois et ce, malgré un traitement journalier par prednisone à une dose $\geq 12,5$ mg.

Après 16 semaines, il y a eu davantage de patients qui ont interrompu le traitement pour cause d'effets indésirables (EI) dans le groupe MTX (16/94 ; 17%) que dans le groupe placebo (1/47 ; 2%), ce résultat ne repose que sur un faible nombre d'événements (N=17).

Dans le groupe MTX, les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été principalement une élévation asymptomatique des concentrations sériques d'aminotransférase (N=7) et les nausées (N=6). A noter que le protocole prévoyait d'arrêter le MTX chez les patients ayant un taux sérique d'aminotransférase élevé plutôt que de réduire la dose. Sous placebo, un patient a également interrompu les prises suite à un épisode de polyneuropathie nécessitant une hospitalisation.

La plupart des EI ont été de sévérité faible et similaire entre les deux groupes. Les effets les plus fréquents ont été similaires entre deux groupes: nausées et vomissements (42% vs 38%), « syndromes du rhume » (23% vs 19%), douleurs abdominales (18% vs 26%) et maux de tête (17% vs 11%). Ils sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : événements indésirables n'ayant pas nécessité l'arrêt du traitement dans groupes MTX et placebo de l'étude Feagan et al., 1995 dans le traitement d'induction de la rémission de la MC

Evénements indésirables	MTX (N=94)	Placebo (N=47)
Nausée et vomissements, N (%)	40 (42%)	18 (38%)
Symptômes du rhume, N (%)	22 (23%)	9 (19%)
Douleur abdominale, N (%)	17 (18%)	12 (26%)
Maux de tête, N (%)	16 (17%)	5 (11%)
Douleurs articulaires ou arthralgies, N (%)	15 (16%)	6 (13%)
Fatigue, N (%)	15 (16%)	5 (11%)
Syndrome grippal, N (%)	10 (11%)	6 (13%)
Diarrhée, n (%)	7 (7%)	4 (8%)
Ballonnement ou distension abdominale, N (%)	6 (6%)	3 (6%)

Eruption cutanée, N (%)	6 (6%)	2 (4%)
Insomnie, N (%)	2 (2%)	2 (4%)
Autres, N (%)	42 (45%)	20 (42%)

5.3.1.2 Etude Ardizzone et al, 2003 dans le traitement d'induction de la rémission

Pour rappel, l'objectif secondaire de cette étude contrôlée, comparative, randomisée simple aveugle et monocentrique était de comparer la tolérance du MTX administré hebdomadairement par voie IV (hors AMM) à la dose de 25 mg 3 mois puis par voie orale à celle de l'azathioprine (AZA) administré quotidiennement par voie orale à la dose de 2 mg/kg chez des adultes ayant une maladie de Crohn active (CDAI \geq 200) malgré un traitement journalier par corticostéroïde à une dose \geq 10 mg pendant au minimum 4 mois et au moins une tentative d'arrêt du traitement par corticoïde au cours des 12 derniers mois (indication hors AMM).

Après 6 mois de traitement, parmi les 54 patients ayant reçu AZA (N=27) ou MTX (N=27), le taux d'arrêts de traitement pour cause d'EI a été similaire entre les deux groupes (3/27 ; 11%), ce résultat a une pertinence limitée (N=6 événements et étude simple aveugle). Il y a eu davantage d'événements indésirables dans le groupe MTX que sous placebo : au moins un effet indésirable a été rapporté chez 17 patients sur 27 (63%) dans le groupe MTX versus 7 patients sur 27 dans le groupe AZA (26%). Les événements les plus fréquents ont été les nausées et les vomissements : ils ont concerné 10 patients (37%) dans le groupe MTX et 2 patients (7,4%) sous placebo.

Tableau 4 : événements indésirables dans groupes MTX et AZA dans l'étude Ardizzone et al., 2003 dans le traitement d'induction de la rémission de la MC

Evénements indésirables	MTX (N=27)	AZA (N=27)
Fièvre et maux de tête N (%)	-	1 (3,7%)
Pancréatite aiguë N (%)	-	1 (3,7%)
Hépatite aiguë N (%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)
Thrombocytopénie N (%)	1 (3,7%)	-
Leucothrombocytopénie N (%)	1 (3,7%)	-
Nausée et vomissements N (%)	10 (37%)	2 (7,4%)
Asthénie N (%)	2 (7,4%)	-
Leucopénie N (%)	-	1 (3,7%)
AST/ALT ($\uparrow\uparrow$)N (%)	-	1 (3,7%)
ALP/ γ -GT ($\uparrow\uparrow\uparrow$)N (%)	2 (7,4%)	-
TOTAL N (%)	17 (63%)	7 (26%)

AST : aspartate aminotransférase ; ALT : alanine aminotransférase ; ALP : phosphatase alcaline ; γ GT : γ glutamyltransférase ; $\uparrow\uparrow$ 2 fois la valeur normale ; $\uparrow\uparrow\uparrow$ 3 fois la valeur normale.

5.3.1.3 Etude Feagan et al, 2000 pour le maintien de la rémission

Pour rappel, l'objectif secondaire de cette étude contrôlée, randomisée, double aveugle et multicentrique était de comparer la tolérance du MTX administré hebdomadairement par voie IM à la dose de 15 mg à celle d'un placebo chez des adultes atteints d'une maladie de Crohn en rémission. L'évaluation clinique a été réalisée toutes les 4 semaines pendant 40 semaines. La prise d'un autre immunosuppresseur, de corticostéroïdes, d'infliximab, d'aminosalicylés, d'antibiotiques n'était autorisée par le protocole.

Après 40 semaines de traitement chez un total de 76 patients, deux patients du groupe placebo ont eu un événement indésirable grave (dysplasie cervicale et infection virale des voies respiratoires) ; aucun patient du groupe MTX n'en a eu. Un patient du groupe MTX a arrêté le traitement en raison de nausées. Les événements les plus fréquents ont été principalement les nausées et vomissements plus fréquents dans le groupe MTX (40%) que dans le groupe placebo (25%). La fréquence des autres EI a été similaire dans les deux groupes ou inférieure dans le groupe MTX.

Tableau 5 : événements indésirables dans groupes MTX et placebo dans l'étude Feagan et al., 2000 dans le traitement de maintien de la rémission de la MC

Evénements indésirables	MTX (N=40)	Placebo (N=36)
Nausée et vomissements, N (%)	16 (40%)	9 (25%)
Syndrome du rhume, N (%)	10 (25%)	10 (28%)
Douleur abdominale, N (%)	7 (18%)	9 (25%)
Maux de tête, N (%)	7 (18%)	6 (17%)
Douleurs articulaires ou arthralgies	5 (12%)	10 (28%)
Fatigue, N (%)	5 (12%)	5 (14%)
Syndrome grippal, N (%)	2 (5%)	2 (6%)
Diarrhée, N (%)	1 (2%)	7 (19%)
Ballonnement ou distension abdominale, N (%)	1 (2%)	1 (3%)
Eruption cutanée, N (%)	2 (5%)	4 (11%)
Insomnie, N (%)	1 (2%)	0
Autres, N (%)	17 (43%)	15 (42%)

* : Les patients peuvent avoir plus d'un événement indésirable

5.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

METOJECT fait l'objet d'un PGR européen (V.7 du 31/05/2017) :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Infections opportunistes (pneumonie à pneumocystis jirovecii) - Lymphomes - Troubles sanguins (leucocytopénie, thrombocytopénie, anémie, pancytopénie, agranulocytose) - Troubles du système nerveux (leucoencéphalopathie, déficience visuelle) - Alvéolites interstitielles, pneumonies, fibroses pulmonaires - Hémorragies gastro-intestinales - Pancréatites - Troubles hépatobiliaires (transaminases élevées, hépatite, cirrhose et fibrose, dégénérescence graisseuse du foie) - Ulcères de la peau - Fractures de stress - Troubles rénaux (dysfonction rénale, insuffisance rénale, oligurie, anurie) - Tératogénicité (avortement et troubles congénitaux) - Effets sur la fertilité
Risques importants potentiels	- Risque d'overdose
Informations manquantes	- Utilisation chez les enfants de moins de 3 ans

5.3.3 Données issues des PSUR

Les données suivantes ont été prises en compte :

- données de tolérance des spécialités du laboratoire MEDAC à base de MTX toutes indications confondues **pour la période du 01/07/2014 au 30/06/2017**, avec prise en compte notamment des données de la littérature internationale ;
- les recommandations du PRAC : signaux adoptés les 8-11 janvier 2018 ;
- les conclusions du PSUSA des médicaments autorisés en procédure centralisée contenant du méthotrexate publiées le 22/03/2018 sur le site de l'EMA.

► Données des PSUR

Estimation de la population exposée : le nombre de patients exposés au MTX lors de la période de référence a été estimé à :

- 170 patients dans le cadre d'études cliniques ;
- 367 875 patients pour les indications non oncologiques (considérant 17,5 mg de MTX par semaine pendant 201 semaines).

Données post-commercialisation

Lors de la période de référence, 12 704 effets indésirables ont été rapportés parmi lesquels 4 948 cas graves. Parmi les événements indésirables rapportés, les SOC (system organ class) les plus fréquemment affectées ont été les suivants :

- « Troubles généraux et anomalies du site d'administration » avec 2 944 cas (23,5%) incluant 896 cas de malaise,
- « Infections et Infestations » avec 2 115 cas (16,9%) incluant 423 cas d'infection respiratoire basse,
- « Affections gastro-intestinales » avec 1 576 cas (12,6%) incluant 576 cas de nausée,
- « Lésions, intoxications et complications liées aux procédures » avec 707 cas (5,6%) incluant 92 cas d'anomalie d'utilisation.

► **Recommandations du PRAC de janvier 2018**

Elles concernent les hémorragies alvéolaires pulmonaires ajoutées au RCP des spécialités à base de MTX. Les modifications concernent les parties « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « 4.8. Effets indésirables » du RCP. Le RCP précise que « des cas d'hémorragie alvéolaire pulmonaire ont été rapportés lorsque le méthotrexate est utilisé pour des indications rhumatologiques et apparentées. Cette affection peut également être associée à une vasculite et à d'autres comorbidités. Des examens doivent être rapidement envisagés en cas de suspicion d'hémorragie alvéolaire pulmonaire afin de confirmer le diagnostic. »

► **Rapport du PSUSA du 22/03/2018 dans la procédure centralisée de l'EMA**

Les conclusions du rapport sont les suivantes :

- *« Le traitement par le MTX pour des indications non oncologiques utilise un schéma d'administration une fois par semaine. Une administration quotidienne accidentelle au lieu d'une administration hebdomadaire est potentiellement mortelle. Par conséquent, les informations sur le produit doivent être mises à jour. La mise en garde concernant l'administration une fois par semaine doit être plus clairement mise en évidence dans les informations sur le produit (RCP, notice et étiquetage). »*
- *De récents articles de la littérature ayant étudié l'influence d'un traitement au MTX à faible dose sur la fertilité masculine et l'issue des grossesses après exposition du père n'ont pas permis de mettre en évidence un risque supplémentaire de malformations et de fausses couches. Le RCP est mis à jour de manière à mieux refléter les connaissances scientifiques actuelles.*
- *Une étude récente prospective à grande échelle a évalué le risque cumulé d'avortement spontané et d'anomalies congénitales majeures après exposition à un traitement par de faibles doses de MTX (< 30 mg/semaine). Le RCP est mis à jour de manière à refléter les informations les plus récentes sur les risques pour la grossesse, la prévention des grossesses, le conseil aux patientes, les types de malformations observés et le conseil médical en cas de grossesse.*
- *La déclaration actuelle selon laquelle « dans une étude récente, il n'a pas été possible d'établir que le traitement au MTX augmente l'incidence de lymphome » doit être supprimée car une telle déclaration pourrait donner l'impression que le MTX n'est pas associé à des pathologies lymphoprolifératives et/ou à des lymphomes.*
- *Un certain nombre d'articles récents de la littérature se sont intéressés à l'ostéonécrose de la mâchoire associée au MTX ou aux troubles lymphoprolifératifs chez les patients atteints d'ostéonécrose de la mâchoire et ont fourni des éléments extrêmement probants en faveur d'un lien de causalité avec le MTX pour cet effet indésirable lié au traitement. Le RCP des produits contenant du MTX indiqués lors de polyarthrite rhumatoïde est mis à jour de manière à refléter ces informations.*
- *Le MTX et le protoxyde d'azote affectent tous deux le métabolisme du folate. Étant donné la plausibilité biologique de cette interaction, le RCP des produits contenant du MTX est mis à jour de manière à refléter ce point et à indiquer que leur utilisation concomitante doit être évitée ».*

Sur la base des conclusions du PSUSA et de la prise en compte des recommandations du PRAC, le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du MTX demeure

inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit. Le CHMP recommande de modifier les termes de l'AMM. Afin d'être en conformité avec ces modifications, le laboratoire MEDAC a soumis une variation d'AMM le 23 mai 2018 à tous les états membres concernés y compris la France qui a été validée. Une mise à jour de l'AMM des médicaments à base de MTX a été faite afin d'y faire figurer les modifications suivantes :

- Mise à jour des sections 4.4 et 4.6 du RCP pour réviser les mises en garde spéciales concernant **la grossesse, la contraception et la fertilité**.
- Mise à jour de la section 4.5 du RCP pour informer de la toxicité accrue lors de **l'utilisation concomitante de MTX et du protoxyde d'azote**.
- Mise à jour de la section 4.8 du RCP des produits contenant du MTX indiqués dans la polyarthrite rhumatoïde pour ajouter **l'ostéonécrose de la mâchoire** (secondaire à un trouble lymphoprolifératif) en tant qu'effet indésirable.

5.3.4 Données issues du RCP

« La plupart des effets indésirables graves du méthotrexate comprennent : aplasie médullaire, toxicité pulmonaire, hépatotoxicité, toxicité rénale, neurotoxicité, accidents thromboemboliques, choc anaphylactique et syndrome de Stevens-Johnson. Les effets indésirables du méthotrexate ayant été observés le plus fréquemment (très fréquents) comprennent des affections gastro-intestinales (p. ex. stomatite, dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, perte d'appétit) et des anomalies des tests de la fonction hépatique (p. ex. élévation de l'ALAT, de l'ASAT, de la bilirubine et de la phosphatase alcaline). Les autres effets indésirables qui surviennent fréquemment (fréquents) sont la leucopénie, l'anémie, la thrombopénie, les céphalées, la fatigue, la somnolence, la pneumonie, l'alvéolite/pneumonie interstitielle souvent associée à une éosinophilie, les ulcérations buccales, la diarrhée, l'exanthème, l'érythème et le prurit. »

05.4 Résumé & discussion

La spécialité METOJECT (méthotrexate à la dose de 7,5 à 30 mg en stylo prérempli selon la présentation) est désormais indiquée dans « le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines ». Cette AMM a été obtenue sur la base d'un usage médical bien établi.

Le méthotrexate par voie parentérale a été utilisé hors AMM pendant de nombreuses années. La spécialité METOJECT (méthotrexate) se caractérise par une administration hebdomadaire et par voie sous cutanée.

Il s'agit de la première demande de prise en charge d'une spécialité à base de méthotrexate dans la maladie de Crohn évaluée par la commission de la Transparence.

Cette demande repose principalement sur les résultats de deux études cliniques de phase III versus placebo, l'une pour l'induction de la rémission (publiée en 1995) et l'autre pour le maintien de la rémission (publiée en 2000), réalisées au Canada.

- **Induction de la rémission**

L'étude, contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle, a été réalisée dans sept centres médicaux universitaires nord-américains (Canada). Les patients inclus ont été majoritairement des hommes (54-55%) avec un âge moyen respectivement de 43 ans dans le groupe MTX et de 36 ans dans le groupe placebo. Ils avaient le plus souvent une maladie de Crohn localisée à l'intestin grêle et le côlon (respectivement 52% et 64%) et active depuis 28 mois en moyenne. Pour être inclus, les patients devaient avoir une maladie active depuis au moins 3 mois malgré un traitement journalier par prednisone à une dose journalière d'au moins 12,5 mg.

► **Efficacité (dont qualité de vie)**

Parmi les 193 patients sélectionnés, 141 patients ont été randomisés selon un ratio 2/1 avec comme critère de stratification la dose de prednisone (< ou ≥ 20 mg/j) dans l'étude. La population

d'analyse ITT comprend 94 patients dans le groupe MTX 25 mg/semaine dont 35 avec une dose de prednisone à l'instauration < 20 mg et 59 avec une dose ≥ 20 mg et 47 patients dans le groupe placebo dont 17 avec une dose de prednisone à l'instauration < 20 mg et 30 avec une dose ≥ 20 mg). Les proportions d'arrêts d'étude prématurés ont été similaires entre les deux groupes de traitement, de l'ordre de 28%.

Après 16 semaines dans la population ITT, **la proportion de patients en rémission clinique** (critère de jugement principal) a été plus élevée dans le groupe MTX (39,4%) que dans le groupe placebo (19,1%), $p=0,025$. Cette différence a été mise en évidence uniquement dans le sous-groupe de patients recevant une dose élevée de prednisone ('high stratum prednisone') à l'instauration du traitement (39% vs 10%, $p=0,003$) mais pas chez ceux recevant une dose plus faible (40% vs 35%, $p=0,92$, NS).

Il a été suggéré l'efficacité du MTX sur les critères secondaires d'efficacité : dose journalière de prednisone, activité de la maladie, qualité de vie. Cependant ces résultats ont un caractère exploratoire en l'absence de méthode appropriée mise en œuvre pour la gestion du risque de faux positif.

- **Traitement de maintien de la rémission**

L'étude, contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle en groupe parallèles et multicentrique avait deux modalités de recrutement : patients en rémission clinique ayant terminé dans l'étude d'induction précédente ou patients en rémission après une phase de traitement, non comparative, de 16 à 24 semaines par MTX 15 mg x 1 fois/ semaine et remplissant les critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude d'induction. Elle a été réalisée dans 7 centres médicaux universitaires au Canada.

- **Efficacité (dont qualité de vie)**

Le recrutement a été interrompu après la randomisation de seulement 76 patients sur les 110 prévus : l'étude a une puissance de 68% pour détecter une différence absolue de 25% entre les groupes de traitement. Au total, 76 patients, 23 de l'étude randomisée d'induction et 53 de l'étude non comparative, ont été randomisés selon un ratio 1:1. La population ITT comprend 40 patients dans le groupe MTX et 36 patients dans le groupe placebo. Un patient du groupe MTX a été perdu de vue. Il y a eu moins d'arrêt de traitement dans le groupe MTX (42%) que dans le groupe placebo (64%).

La proportion de patients en rechute à 40 semaines a été le critère de jugement principal:

- il y a eu davantage de patients en rémission clinique dans le groupe MTX (26/40 ; 65%) que dans le groupe placebo (14/36 ; 39%), $p_{\text{ajusté}}=0,01$ (RR = 1,67 IC95% [1,05 ; 2,67] ; 76 patients ; le nombre de patients à traiter pour éviter une rechute est de 4), soit une réduction du risque de rechute de 26,1%, IC_{95%} [4,4 ; 47,8].
- la durée médiane de rémission a été plus longue dans le groupe MTX (elle n'était pas encore atteinte dans le groupe placebo) que dans le groupe placebo (22 semaines), $p_{\text{ajusté}} = 0,04$.
- la rechute était définie comme la proportion de patients avec une augmentation du score CDAI d'au moins 100 points au-dessus de la valeur initiale et/ou une instauration de la prednisone et/ou d'un antimétabolite : 78% des patients en rechute ont rempli l'ensemble de ces critères.

Il a été suggéré l'efficacité du MTX sur les critères de jugement secondaires d'efficacité : recours à la prednisone, proportion de patients atteignant de nouveau une rémission parmi les patients qui ont rechuté. Cependant, en l'absence de méthode appropriée mise en œuvre pour la gestion du risque de faux positif, les résultats des critères de jugement secondaires ont un caractère exploratoire.

- **Tolérance**

Le profil de tolérance de METOJECT (méthotrexate par voie SC) dans la maladie de Crohn n'apparaît pas différent de celui dans ses autres indications : **troubles digestifs** aspécifiques avec notamment des nausées après l'injection, **syndrome pseudo-grippal**, **stomatite**, aphtes buccaux, cytolyse hépatique modérée et transitoire, leucopénie, thrombopénie. Ces effets sont la

conséquence de l'action antifolique du MTX et peuvent être diminués par la prescription préventive d'acide folique à la dose de 10 à 15 mg, 24-48 heures après la prise du traitement.

La survenue d'une **pneumopathie** est rare mais impose l'arrêt du traitement. Le risque de fibrose hépatique et de cirrhose notamment chez des malades à risque (consommation régulière d'alcool, syndrome métabolique) est à prendre en compte.

Le méthotrexate fait l'objet d'un plan de gestion des risques. Sa prescription nécessite une surveillance clinique et biologique avant son instauration puis au cours du traitement.

Le méthotrexate, tératogène, est contre-indiqué pendant la grossesse ; sa prescription nécessite une contraception efficace et poursuivie jusqu'à la fin du traitement chez la femme, et chez l'homme son arrêt au moins 3 mois avant la conception.

Le patient doit être informé de façon claire du mode d'administration hebdomadaire de METOJECT.

► Discussion

L'efficacité de METOJECT (méthotrexate par voie SC) dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn active repose sur les résultats d'une étude randomisée versus placebo pour induire une rémission publiée en 1995 et d'une étude randomisée versus placebo pour le maintien de la rémission jusqu'à 42 semaines de traitement publiée en 2000. Les données disponibles ne concernent pas les patients en échec à une thiopurine, ce qui correspond à l'indication AMM de METOJECT. Les patients inclus dans ces études avaient une maladie active malgré l'utilisation de corticoïdes.

La portée des résultats des études disponibles est limitée par ailleurs par les points suivants :

- la taille des effectifs limitée dans les deux études et la durée du traitement évaluée est limitée à 40 semaines dans le maintien de la rémission.
- le niveau de preuve de ces deux études est modéré selon la revue Cochrane.
- le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, notamment à cause de troubles digestifs gênants est important;
- l'absence d'évaluation de l'efficacité sur des marqueurs objectifs (dosage de CRP ou de calprotectine fécale, endoscopie et imagerie) ;
- l'absence de donnée versus un traitement actif : 6-mercaptopurine (hors AMM) dans les formes légères et surtout un traitement biologique notamment par anti-TNF dans les formes modérées après échec d'au moins un immunosuppresseur ;

Compte tenu des données d'efficacité de qualité modérée contre placebo et du profil de tolérance du méthotrexate, il n'est pas attendu d'impact de METOJECT sur la morbi-mortalité ; son effet sur la qualité de vie n'est pas solidement étayé.

En conséquence, dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines, METOJECT apporte une réponse partielle au besoin de santé médical partiellement couvert.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La maladie de Crohn est une maladie le plus souvent évolutive au cours de laquelle peuvent se développer à bas bruit des complications graves. Une stratégie thérapeutique progressive est généralement employée dans le traitement de la maladie de Crohn en faisant appel aux corticoïdes, à l'azathioprine, immunosuppresseur de 1^{ère} intention en France, puis aux anti-TNF (HUMIRA, REMICADE et biosimilaires) dans les formes modérées en cas d'échec du traitement conventionnel. L'ustékinumab (STELARA) et le védolizumab (ENTYVIO) sont une option thérapeutique chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements. Une indication opératoire peut être décidée à tout moment de l'évolution en cas de complication sténosante ou de perforation digestive.

Traitement d'induction de la rémission de la maladie de Crohn

Chez l'adulte dans les formes légères à modérées repose sur la corticothérapie en 1^{ère} intention. Le budésonide est privilégié en cas de localisation iléale ou iléocolique d'activité légère ou modérée. Si les symptômes sont très légers, une abstention thérapeutique est possible.

En l'absence de réponse favorable au budésonide après 4-8 semaines, une corticothérapie systémique (prednisone ou prednisolone à la dose de 1 mg/kg par jour) est prescrite. En cas de localisation étendue de l'intestin grêle, une association corticoïdes et azathioprine, ou un traitement par anti-TNF peut aussi être envisagé. Dans les formes coliques, une corticothérapie est prescrite dans les formes modérées à sévères, en association éventuelle avec l'azathioprine. En cas d'échec ou d'intolérance, un anti-TNF doit être prescrit.

Maintien de la rémission

Du fait de la fréquence des rechutes, l'instauration d'un traitement de maintien de la rémission est nécessaire dès la fin de la poussée.

En cas de corticodépendance, la prescription d'un immunosuppresseur (azathioprine en 1^{ère} intention) est une option. Les anti-TNF sont indiqués en cas de résultat insuffisant (corticorésistance) et de corticodépendance non contrôlée par immunosuppresseur (azathioprine) dans les formes modérées à sévères.

Pour rappel, l'azathioprine est indiqué dans le « traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire. » Les thiopurines dont l'azathioprine sont à l'origine de réactions indésirables immunoallergiques, d'une toxicité hématologique et hépatique nécessitant une surveillance au cours du traitement et pouvant conduire à l'arrêt du traitement. Chez les patients ayant un déficit génétique en S-thiopurine méthyltransférase (activité enzymatique partielle chez environ 10 % des sujets caucasiens et indétectable chez environ 0,6 % des sujets caucasiens), un risque de myélosuppression sévère, précoce et potentiellement fatale, après le début du traitement, est fortement majoré. Le dépistage des sujets ayant un déficit génétique en TPMT est recommandé afin d'identifier les sujets à très haut risque de toxicité hématologique. Les thiopurines sont associées à un risque accru de lymphomes, de cancers cutanés ou des voies urinaires. Le 6-mercaptopurine, métabolite de l'azathioprine, est utilisée hors AMM et rarement en France.

Place de METOJECT dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn :

Dans la maladie de Crohn, METOJECT est un traitement de 2^{ème} intention des formes légères à modérées, chez l'adulte réfractaire ou intolérant aux thiopurines et corticodépendant ; dans les formes modérées, la prescription d'un anti-TNF est aussi envisageable.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de METOJECT et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. Pour rappel :

- le méthotrexate doit faire l'objet d'une surveillance avant son instauration puis au cours du traitement.

- METOJECT ne doit être prescrit que par des médecins bien informés des diverses caractéristiques du médicament, ainsi que de son mode d'action ; la première injection doit être faite sous contrôle médical. Une éducation thérapeutique du patient visant à l'informer de la technique d'injection particulière de ce produit est indispensable. METOJECT est injecté une fois par semaine. **Le patient doit être informé de façon claire du mode d'administration hebdomadaire de METOJECT.** Il est recommandé de choisir un jour de la semaine approprié comme jour d'injection à respecter chaque semaine.
- l'élimination du méthotrexate est diminuée chez les patients ayant un espace de distribution tiers (ascite, épanchement pleural). Chez ces patients, il peut être nécessaire de diminuer la posologie, voire, dans certains cas, d'arrêter le traitement par méthotrexate.
- l'usage du MTX chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr>). Pour rappel, le MTX peut entraîner une oligospermie, un dysfonctionnement menstruel et une aménorrhée pendant le traitement et durant une brève période après l'arrêt de celui-ci, et une altération de la fertilité affectant la spermatogenèse et l'ovogenèse durant la période de son administration. **L'absence de grossesse doit donc être confirmée avant de l'utiliser. Si des femmes en âge de procréer sont traitées, une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement doit être utilisée.**

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

07.1 Service Médical Rendu

Dans le traitement de la maladie de Crohn :

- ▶ La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale. Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ METOJECT est un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables du méthotrexate par voie SC dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines est modéré.
- ▶ Il existe des alternatives pour la prise en charge des patients réfractaires ou intolérants aux thiopurines (cf. paragraphe des comparateurs cliniquement pertinents).
- ▶ Dans la maladie de Crohn, METOJECT est un traitement de 2^{ème} intention des formes légères à modérées, chez l'adulte réfractaire ou intolérant aux thiopurines et corticodépendant ; dans les formes modérées, la prescription d'un anti-TNF est aussi envisageable.

Compte tenu :

- de la fréquence et de la gravité de la maladie de Crohn,
 - du besoin médical identifié dans les formes légères à modérées de la maladie de Crohn chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines,
 - de la réponse partielle au besoin médical identifié chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines avec une efficacité établie contre placebo, mais avec un niveau de preuve modéré,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)
- METOJECT n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par METOJECT est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans « le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines » et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du méthotrexate par rapport au placebo chez des patients adultes ayant une maladie de Crohn légère à modérée, active malgré l'utilisation de corticoïdes, avec un niveau de preuve modéré ;
- de l'absence de donnée d'efficacité dans la population correspondant à l'AMM de METOJECT à savoir les patients en échec à une thiopurine ;
- de l'absence de donnée versus un traitement actif : 6-mercaptopurine (hors AMM) dans les formes légères et surtout un anti-TNF dans les formes modérées après échec d'au moins un immunosuppresseur ;

- du profil de tolérance du méthotrexate avec notamment des troubles digestifs gênants conduisant les patients à arrêter le traitement ;

la commission de la Transparence considère que METOJECT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Crohn.

07.3 Population cible

La population cible de METOJECT dans cette extension d'indication correspond aux patients ayant une forme légère à modérée de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines.

Selon des données épidémiologiques françaises récentes (données issues des bases de données médico-administratives françaises SNIIRAM 2009-2014 et PMSI), 100 112 personnes affiliées au régime général seraient atteintes d'une maladie de Crohn en France¹⁵ correspondant à 110 000 patients environ tous régimes confondus¹⁶. La probabilité de recevoir un premier traitement par thiopurine était de 69,1% (réf. 16).

Rapporté à la population totale des patients atteints d'une maladie de Crohn, il y aurait 76 010 patients susceptibles de recevoir un traitement par thiopurine en France. Il est également estimé que le pourcentage de patients arrêtant leur traitement par thiopurine après 3 mois était de 33,3%.

La population cible de METOJECT dans cette indication est estimée au maximum à 25 311 patients. Néanmoins, cette population est vraisemblablement surestimée dans la mesure où la prescription d'un anti-TNF reste une option de choix dans les formes modérées.

08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁵ Kirchengesner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;45:37-49.

¹⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 8 mars 2017 concernant la spécialité STELARA. 2017.

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 23 octobre 2019 Date d'adoption : 6 novembre 2019
Parties prenantes	Oui
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<p><u>METOJECT 7,5 mg/0,15 mL, solution injectable en stylo prérempli B/1 (CIP : 34009 300 201 9 7)</u></p> <p><u>METOJECT 10 mg/0,20 mL, solution injectable en stylo prérempli B/1 (CIP : 34009 300 202 5 8)</u></p> <p><u>METOJECT 12,5 mg/0,25 mL, solution injectable en stylo prérempli B/1 (CIP : 34009 300 202 9 6)</u></p> <p><u>METOJECT 15, mg/0,30 mL, solution injectable en stylo prérempli B/1 (CIP : 34009 300 203 2 6)</u></p> <p><u>METOJECT 17,5 mg/0,35 mL, solution injectable en stylo prérempli B/1 (CIP : 34009 300 203 6 4)</u></p> <p><u>METOJECT 20 mg/0,40 mL, solution injectable en stylo prérempli B/1 (CIP : 34009 300 203 9 5)</u></p> <p><u>METOJECT 22,5 mg/0,45 mL, solution injectable en stylo prérempli B/1 (CIP : 34009 300 204 3 2)</u></p> <p><u>METOJECT 25 mg/0,50 mL, solution injectable en stylo prérempli B/1 (CIP : 34009 300 204 6 3)</u></p> <p><u>METOJECT 27,5 mg/0,55 mL, solution injectable en stylo prérempli B/1 (CIP : 34009 300 204 9 4)</u></p> <p><u>METOJECT 30 mg/0,60 mL, solution injectable en stylo prérempli B/1 (CIP : 34009 300 205 2 4)</u></p>
Demandeur	Laboratoire MEDAC SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 14/09/2015 Date rectificatif AMM de l'extension d'indication dans la maladie de Crohn : 16/01/2018. Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception : ● Non ○ Oui
Classification ATC	L04AX03 (autres immunosuppresseurs)

9.1.1 Autres indications de l'AMM

« METOJECT est indiqué dans le traitement :

- de la polyarthrite rhumatoïde sévère et active chez l'adulte,
- des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- des formes modérées à sévères du psoriasis chez les patients adultes candidats à un traitement systémiques et des formes sévères du rhumatisme psoriasique chez l'adulte (extension d'indication faisant l'objet d'un autre avis). »