



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 NOVEMBRE 2020

méthylprednisolone (sous forme de succinate sodique)
METHYLPREDNISOLONE HIKMA 40 mg et 1 g, poudre pour solution injectable

Mise à disposition d'un médicament hybride

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM (pour plus de précisions, cf. AMM), à l'exception des :

- rhinites allergiques saisonnières après échec des autres thérapeutiques (antihistaminique par voie générale, corticoïde intra-nasal, ou corticoïde per os en cure courte) ;
- œdèmes angioneurotiques ;
- érythèmes polymorphes sévères (syndrome de Stevens-Johnson).

► Quel progrès

Pas de progrès par rapport aux spécialités à base de méthylprednisolone en poudre pour solution pour perfusion.

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités METHYLPREDNISOLONE HIKMA 40 mg et 1 g, poudre pour solution injectable. Ces spécialités sont respectivement des médicaments hybrides des spécialités SOLUMEDROL 40 mg/2 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral et SOLUMEDROL 1 g, poudre et solvant pour solution injectable qui ont obtenu leur AMM en application de l'article 10(3) de la directive 2001/83/CE.

Contrairement aux produits de référence, ces spécialités présentent une forme pharmaceutique différente et des indications plus larges. Les indications de la spécialité de référence ne recouvrent pas toutes les indications (cf. Tableau comparatif en annexe).

Les spécialités à base de méthyprednisolone en injectable disponibles sont :

- SOLUMEDROL, lyophilisat et solution pour usage parentéral ;
- METHYLPREDNISOLONE MYLAN, poudre pour solution injectable ;
- DEPO-MEDROL, suspension injectable en seringue prérempli.

Pour rappel, dans son avis du 03/10/2018, la Commission a maintenu un service médical rendu (SMR) important dans les indications de l'AMM à l'ensemble de la gamme des spécialités de référence SOLUMEDROL¹.

La spécialité METHYLPREDNISOLONE MYLAN² poudre pour solution injectable (IM-IV) est inscrite sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et est indiquée dans les mêmes indications que la spécialité de référence. Dans son dernier avis datant du 13 janvier 2010, la Commission a voté un SMR important dans les mêmes indications que la spécialité de référence SOLUMEDROL (cf. tableau comparatif en annexe).

Dans son dernier avis datant du 26 novembre 2008 sur la spécialité DEPO-MEDROL³ en suspension injectable en seringue prérempli, la Commission a voté un service médical rendu important dans les indications de l'AMM **à l'exception de la rhinite allergique, en précisant que le SMR est insuffisant dans cette indication pour l'ensemble des corticoïdes injectables** (cf. Tableau comparatif en annexe).

A noter que la voie d'administration la plus usuelle est la voie orale. La voie parentérale (intra-musculaire ou intra-veineuse) est réservée à l'urgence, aux fortes posologies, ou aux échecs de la voie orale.

D'une manière générale, la posologie doit être adaptée en fonction de la gravité de l'atteinte, de la réponse du patient au traitement et de la tolérance au traitement. Afin de réduire les effets indésirables, les glucocorticoïdes seront prescrits à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible, avec une réduction progressive.

A titre informatif, lors de son dernier avis de renouvellement d'inscription datant du 1^{er} juillet 2015, la Commission a considéré que le service médical rendu par les spécialités SOLUPRED⁴ à base de prednisolone par voie orale (en solution buvable 1mg/ml et en comprimés 5 mg et 20 mg) restait important dans les indications de l'AMM.

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire n'a soumis aucune donnée d'efficacité et de tolérance.

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à SOLUMEDROL 20 mg/2 ml, 40 mg/2 ml, 120 mg/2 ml et SOLUMEDROL 1g. 03/10/2018.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à METHYLPREDNISOLONE MYLAN 40 mg, poudre pour solution injectable. 13/11/2010.

³ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à DEPO-MEDROL, suspension injectable en seringue prérempli 26/11/2008.

⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à SOLUPRED 1mg/ml, 5 mg et 20 mg. 01/07/2015

A noter que le libellé de l'AMM mentionne une indication d'un œdème angionévrotique⁵, hors le terme approprié est un œdème angioneurotique (l'AMM est en cours de rectification par l'ANSM).

02 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

02.1 Comparateurs médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité METHYLPREDNISOLONE HIKMA sont tous corticoïdes utilisés dans l'ensemble de ses indications.

02.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de METHYLPREDNISOLONE HIKMA sont l'ensemble des corticoïdes dans l'ensemble de ses indications.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

03.1 Service Médical Rendu

► En raison de leurs effets anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppresseurs, les corticoïdes sont utilisés dans de nombreuses pathologies. Le champ des indications est large et non exclusif. Les corticoïdes sont indiqués dans le traitement de certaines maladies inflammatoires, dys-immunitaires et allergiques.

Ces spécialités sont utilisées dans des états inflammatoires aigus ou chroniques dont la gravité dépend de la pathologie sous-jacente, selon deux modalités de prescription :

- en cure courte, de moins de 10 jours, dans le traitement des affections aiguës et des urgences comme la crise d'asthme.
- en traitement au long cours, seuls ou en association avec d'autres thérapeutiques.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif, symptomatique ou curatif.

► Leur rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'ensemble de leurs indications, sauf dans les indications ci-dessous dans lesquelles le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi compte tenu du manque de données disponibles :

- rhinites allergique saisonnière après échec des autres thérapeutiques (antihistaminique par voie générale, corticoïde intra-nasal, ou corticoïde per os en cure courte ;
- œdèmes angioneurotiques ;
- érythèmes polymorphes sévères (syndrome de Stevens-Johnson).

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

⁵ La Commission souligne que cette terminologie est non médicalement appropriée ; elle l'a souligné à l'ANSM qui évalue l'opportunité de rectifier le libellé d'AMM.

► Ces spécialités sont des médicaments de première ou de deuxième intention.

Intérêt de santé publique :

METHYLPREDNISOLONE HIKMA 40 mg et 1 g, poudre pour solution injectable n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par les spécialités METHYLPREDNISOLONE HIKMA 40 mg et 1 g, poudre pour solution injectable est important dans les indications de l'AMM, à l'exception des :

- rhinites allergiques saisonnières après échec des autres thérapeutiques (antihistaminique par voie générale, corticoïde intra-nasal, ou corticoïde per os en cure courte) ;
- œdèmes angioneurotiques ;
- érythèmes polymorphes sévères (syndrome de Stevens-Johnson)

où il est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale faute de données.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM, à l'exception des :

- rhinites allergique saisonnière après échec des autres thérapeutiques (antihistaminique par voie générale, corticoïde intra-nasal, ou corticoïde per os en cure courte) ;
- œdèmes angioneurotiques ;
- érythèmes polymorphes sévères (syndrome de Stevens-Johnson).

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont des médicaments hybride qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités de référence SOLUMEDROL 40 mg/2 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral et SOLUMEDROL 1 g, poudre et solvant pour solution injectable.

03.3 Population cible

La population cible des spécialités METHYLPREDNISOLONE HIKMA 40 mg et 1 g, poudre pour solution injectable correspond à l'ensemble des indications pour lesquels le SMR a été jugé suffisant. Le champ de ces indications étant large et non exclusif, il n'est pas possible de détailler la population cible de chacune d'entre elles.

A titre indicatif, le dernier avis de la commission de la Transparence relatif à aux spécialités de référence SOLUMEDROL 40 mg/2 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral et SOLUMEDROL 1 g, poudre et solvant pour solution injectable¹ apporte des données sur le nombre de prescription de ces spécialités.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 4 novembre 2020
Présentations concernées	<u>METHYLPREDNISOLONE HIKMA 40 mg, poudre pour solution injectable</u> 10 flacons en verre (CIP : 34009 301 608 5 5) <u>METHYLPREDNISOLONE HIKMA 1 g, poudre pour solution injectable</u> 10 flacons en verre (CIP : 34009 301 610 7 4)
Demandeur	LABORATOIRES DELBERT
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (Procédure décentralisée) : 28/09/2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier. Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R. 5121-96 du code de la santé publique).
Classification ATC	H Hormones systémiques, à l'excl. Hormones et insulines sexuelles H02 Corticostéroïde à usage systémique H02A Corticostéroïde à usage systémique non associés H02AB Glucocorticoïdes H02AB0D Méthylprednisolone

Tableau 1 : Tableau comparatif entre les indications des différentes spécialités à base de méthylprednisolone

Indications couvertes par la spécialité de référence SOLUMEDROL lyophilisat et solution pour usage parentéral

Indications couvertes par DEPO-MEDROL 40 mg/1 ml, suspension injectable

Indications communes au corticothérapie générale per os

Indications nouvelles non couvertes par d'autres spécialités à base de méthylprednisolone

Indications des AMM		
Spécialité en cours d'instruction	Spécialité de référence	Autres spécialités à base de méthylprednisolone
<u>METHYLPREDNISOLONE HIKMA 40 mg, poudre pour solution injectable</u> La méthylprednisolone est indiquée pour le traitement de toute affection nécessitant l'effet intense et rapide de corticostéroïdes, telle que : • États allergiques : ○ Asthme bronchique ○ Rhinite allergique saisonnière et pérenne sévère ○ Œdème angioneurotique ○ Anaphylaxie • Maladies dermatologiques : ○ Érythème polymorphe sévère (syndrome de Stevens-Johnson) • Maladies gastro-intestinales : ○ Maladie de Crohn ○ Colite ulcéreuse • Affections neurologiques : ○ Exacerbations aiguës de sclérose en plaque sur fond de rechute-rémission ○ Œdème cérébral secondaire provoqué par une tumeur cérébrale • Maladies respiratoires : ○ Aspiration du contenu gastrique ○ Tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée (avec chimiothérapie antituberculeuse appropriée) • Divers :	<u>SOLUMEDROL 40 mg/2 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral</u> Les indications sont : - Celles de la corticothérapie générale per os lorsque la voie parentérale est nécessaire en cas d'impossibilité de la voie orale (vomissements, aspiration gastrique, troubles de la conscience) - Les affections nécessitant un effet thérapeutique rapide : • Allergiques : ○ œdème de Quincke sévère en complément des antihistaminiques, ○ choc anaphylactique en complément de l'adrénaline. • Infectieuses : ○ fièvre typhoïde sévère, en particulier avec confusion mentale, choc, coma, ○ laryngite striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant. • Neurologiques : ○ œdème cérébral (tumeurs, abcès à toxoplasme...). • ORL : ○ dyspnée laryngée.	<u>DEPO-MEDROL 40 mg/1 ml, suspension injectable en flacon (Avis CT : 26 novembre 2008)</u> USAGE SYSTÉMIQUE Rhinite allergique saisonnière après échec des autres thérapeutiques (antihistaminique par voie générale, corticoïde intra-nasal, ou corticoïde per os en cure courte). USAGE LOCAL Ce sont celles de la corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne. Ce produit est indiqué dans les affections : • Dermatologiques : cicatrices chéloïdes • ORL : irrigation intra-sinusiennes dans les sinusites subaiguës ou chroniques justifiant un drainage. • Rhumatologiques : ○ injections intra-articulaires : arthrites inflammatoires, arthrose en poussée, ○ Injections péri-articulaires : tendinites, bursites, ○ injections des parties molles : talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren. <u>SOLUPRED 20 mg, comprimé orodispersible</u> • COLLAGENOSSES-CONNECTIVITES

- o Méningite TBC (avec chimiothérapie antituberculeuse appropriée) - o Transplantation		- o Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale. • DERMATOLOGIQUES - o dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse, - o formes graves des angiomes du nourrisson, - o certaines formes de lichen plan, - o certaines urticaires aiguës, - o formes graves de dermatoses neutrophiliques. • DIGESTIVES - o poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn, - o hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose), - o hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée. • ENDOCRINIENNES - o thyroïdite subaiguë de De Quervain sévère, - o certaines hypercalcémies. • HEMATOLOGIQUES - o purpuras thrombopéniques immunologiques sévères, - o anémies hémolytiques auto-immunes, - o en association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes, - o érythroblastopénies chroniques acquises ou congénitales. • INFECTIEUSES - o péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital, - o pneumopathie à <i>Pneumocystis carinii</i> avec hypoxie sévère. • NEOPLASIQUES - o traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques, - o poussée œdémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie). • NEPHROLOGIQUES - o syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales, - o syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives, - o stade III et IV de la néphropathie lupique,
--	--	--

		- o sarcoïdose granulomateuse intrarénale, - o vascularites avec atteinte rénale, - o glomérulonéphrites extra-capillaires primitives. • NEUROLOGIQUES - o myasthénie, - o œdème cérébral de cause tumorale, - o polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire, - o spasme infantile (syndrome de West) / syndrome de Lennox-Gastaut, - o sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse. • OPHTALMOLOGIQUES - o uvéite antérieure et postérieure sévère, - o exophtalmies œdémateuses, - o certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée). • ORL - o certaines otites séreuses, - o polypose nasosinusienne, - o certaines sinusites aiguës ou chroniques, - o rhinites allergiques saisonnières en cure courte, - o laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant. • RESPIRATOIRES - o asthme persistant de préférence en cure courte en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses, - o exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave, - o bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif, - o sarcoïdose évolutive, - o fibroses pulmonaires interstitielles diffuses. • RHUMATOLOGIQUES - o polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites, - o pseudo polyarthrite rhizomélisque et maladie de Horton, - o rhumatisme articulaire aigu, - o névralgies cervico-brachiales sévères et rebelles. • TRANSPLANTATION D'ORGANE ET DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ALLOGENIQUES - o prophylaxie ou traitement du rejet de greffe,
--	--	--

		o prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte.
<u>METHYLPREDNISOLONE HIKMA 1 g, poudre pour solution injectable (même indication que METHYLPREDNISOLONE HIKMA 40 mg, poudre pour solution injectable)</u> La méthyprednisolone est indiquée pour le traitement de toute affection nécessitant l'effet intense et rapide de corticostéroïdes, telle que : • États allergiques : ○ Asthme bronchique ○ Rhinite allergique saisonnière et pérenne sévère ○ Œdème angionévrotique ○ Anaphylaxie • Maladies dermatologiques : ○ Érythème polymorphe sévère (syndrome de Stevens-Johnson). • Maladies gastro-intestinales : ○ Maladie de Crohn ○ Colite ulcéreuse • Affections neurologiques : ○ Exacerbations aiguës de sclérose en plaque sur fond de rechute-rémission ○ Œdème cérébral secondaire provoqué par une tumeur cérébrale • Maladies respiratoires : ○ Aspiration du contenu gastrique ○ Tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée (avec chimiothérapie antituberculeuse appropriée) • Divers : ○ Méningite TBC (avec chimiothérapie antituberculeuse appropriée) ○ Transplantation	<u>SOLUMEDROL 1 g, Poudre et solvant pour solution injectable</u> Les indications sont celles de la corticothérapie générale, lorsque des posologies élevées sont nécessaires en particulier : • manifestations extra-rénales de certaines maladies systémiques telles que lupus érythémateux disséminé, en cas d'échec de la corticothérapie à dose conventionnelle, • traitement d'attaque de certaines glomérulopathies associées ou non à une maladie systémique : en cas d'échec d'un traitement usuel, • certaines vascularites nécrosantes en association éventuelle aux échanges plasmatiques, • transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques : ○ traitement du rejet de greffe, ○ traitement de la réaction du greffon contre l'hôte, • les manifestations aiguës de la polyarthrite rhumatoïde en cas d'échec du traitement usuel, et de la corticothérapie à dose conventionnelle, • certains purpuras thrombopéniques immunologiques très sévères, • sclérose en plaques en poussée.	