

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 FÉVRIER 2022

méthotrexate

IZIXATE 7,5 mg/0,15 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli
IZIXATE 10 mg/0,20 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli
IZIXATE 12,5 mg/0,25 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli
IZIXATE 15 mg/0,30 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli
IZIXATE 17,5 mg/0,35 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli
IZIXATE 20 mg/0,40 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli
IZIXATE 22,5 mg/0,45 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli
IZIXATE 25 mg/0,50 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli
IZIXATE 27,5 mg/0,55 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli
IZIXATE 30 mg/0,60 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli

Mise à disposition de spécialités hybrides

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités IZIXATE solution injectable en stylo injecteur prérempli (méthotrexate à la dose de 7,5 à 30 mg selon la présentation).

L'AMM de IZIXATE (méthotrexate) a été obtenue le 28/12/2021 par procédure de reconnaissance mutuelle.

Ces spécialités sont des hybrides de la spécialité de référence METOJECT (méthotrexate), solution injectable en seringue préremplie, autorisée en France. Le statut de spécialités hybrides est lié à un changement de forme pharmaceutique (stylo injecteur prérempli) et à un changement de concentration en principe actif par rapport à la spécialité de référence.

Pour rappel, la Commission a octroyé à la spécialité de référence METOJECT (méthotrexate), solution injectable :

- un **SMR important** (avis CT du 12 décembre 2018¹ et avis CT du 05 février 2020²) dans :
 - o « la polyarthrite rhumatoïde sévère et active chez l'adulte »,
 - o « les formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) »,
 - o « les formes modérées à sévères du psoriasis chez les patients adultes candidats à un traitement systémique et des formes sévères du rhumatisme psoriasique chez l'adulte ».
- un **SMR modéré** (avis CT du 6 novembre 2019³) dans la « maladie de Crohn légère à modérée seule ou en association avec des corticostéroïdes chez les patients adultes intolérants ou réfractaires aux thiopurines »).

02 INDICATIONS

« Le méthotrexate est indiqué dans le traitement :

- de la polyarthrite rhumatoïde 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) ;
- du psoriasis récalcitrant sévère invalidant de l'adulte, ne répondant pas suffisamment à d'autres types de thérapie telles que la photothérapie, la puvathérapie et les rétinoïdes, et des formes sévères du rhumatisme psoriasique chez l'adulte ;
- 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. »

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de IZIXATE (méthotrexate) sont les médicaments et autres thérapeutiques non médicamenteuses utilisés chez les patients adultes :

- atteints de polyarthrite rhumatoïde active,
- atteints de formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère,

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à METOJECT en date du 12 décembre 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2896738/fr/metoject-methotrexate

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à METOJECT en date du 05 février 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3159947/fr/metoject-methotrexate

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à METOJECT en date du 06 novembre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3121601/fr/metoject-methotrexate

- atteints de psoriasis récalcitrant sévère invalidant,
- atteints de formes sévères de rhumatisme psoriasique,
- atteints de formes légères à modérées de la maladie de Crohn lorsque les patients sont réfractaires ou intolérants aux thiopurines.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

04.1 Service Médical Rendu

4.1.1 Polyarthrite rhumatoïde

- ▮ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▮ Le méthotrexate est un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique :

IZIXATE (méthotrexate), solution injectable, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à METOJECT (méthotrexate), solution injectable.

La Commission considère que le service médical rendu par IZIXATE (méthotrexate) est important dans la polyarthrite rhumatoïde active chez l'adulte.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

4.1.2 Arthrite juvénile idiopathique

- ▮ L'arthrite juvénile idiopathique est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▮ Le méthotrexate est un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique :

IZIXATE (méthotrexate), solution injectable, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à METOJECT (méthotrexate), solution injectable.

La Commission considère que le service médical rendu par IZIXATE (méthotrexate) est important dans les formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

4.1.3 Psoriasis récalcitrant sévère

- ▮ Le psoriasis récalcitrant sévère est une dermatose inflammatoire chronique qui peut, dans certaines de ses formes, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
- ▮ Le méthotrexate est un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique :

IZIXATE (méthotrexate), solution injectable, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à METOJECT (méthotrexate), solution injectable.

La Commission considère que le service médical rendu par IZIXATE (méthotrexate) est important dans le psoriasis récalcitrant sévère invalidant de l'adulte, ne répondant pas suffisamment à d'autres types de thérapie telles que la photothérapie, la puvathérapie et les rétinoïdes.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

4.1.4 Rhumatisme psoriasique

- ▮ Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.
- ▮ Le méthotrexate est un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique :

IZIXATE (méthotrexate), solution injectable, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à METOJECT (méthotrexate), solution injectable.

La Commission considère que le service médical rendu par IZIXATE (méthotrexate) est important dans les formes sévères du rhumatisme psoriasique chez l'adulte.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

4.1.5 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.
- ▮ Le méthotrexate est un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables du méthotrexate par voie sous-cutanée 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.
- ▮ Dans la maladie de Crohn, le méthotrexate est un traitement de 2^{ème} intention des formes légères à modérées chez l'adulte réfractaire ou intolérant aux thiopurines et corticodépendant.

Intérêt de santé publique :

IZIXATE (méthotrexate), solution injectable, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à METOJECT (méthotrexate), solution injectable.

La Commission considère que le service médical rendu par IZIXATE (méthotrexate) est modéré dans les 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.

▮ Taux de remboursement proposé : 30 %

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 les indications et aux posologies de l'AMM.

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont des spécialités hybrides qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence.

04.3 Population cible

L'introduction des spécialités hybrides IZIXATE (méthotrexate) n'est pas de nature à modifier la population cible des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active, de formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de psoriasis récalcitrant sévère invalidant ne répondant pas suffisamment à d'autres types de thérapie telles que la photothérapie, la puvathérapie et les rétinoïdes, de formes sévères du rhumatisme psoriasique, de formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seul ou en association avec des corticostéroïdes lorsque les patients sont réfractaires ou intolérants aux thiopurines.

05 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 4 janvier 2022 Date d'examen et d'adoption : 9 février 2022
Présentations concernées	<u>IZIXATE 7,5 mg/0,15 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli</u> CIP 34009 302 439 1 6 <u>IZIXATE 10 mg/0,20 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli</u> CIP 34009 302 439 2 3 <u>IZIXATE 12,5 mg/0,25 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli</u> CIP 34009 302 439 3 0 <u>IZIXATE 15 mg/0,30 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli</u> CIP 34009 302 439 4 7 <u>IZIXATE 17,5 mg/0,35 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli</u> CIP 34009 302 439 6 1 <u>IZIXATE 20 mg/0,40 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli</u> CIP 34009 302 438 5 5 <u>IZIXATE 22,5 mg/0,45 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli</u> CIP 34009 302 438 6 2 <u>IZIXATE 25 mg/0,50 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli</u> CIP 34009 302 438 7 9 <u>IZIXATE 27,5 mg/0,55 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli</u> CIP 34009 302 438 8 6 <u>IZIXATE 30 mg/0,60 mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli</u> CIP 34009 302 439 0 9
Demandeur	Accord Healthcare France SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 28/12/2021 (procédure de reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	L04AX03

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire