

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

méthotrexate

IMETH 25mg/mL,**Solution injectable en seringue préremplie****Mise à disposition d'un hybride****Adopté par la Commission de la transparence le 6 juillet 2021**

- **Maladie de Crohn**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, utilisé 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 de la maladie de Crohn.

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de IMETH 25 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie (méthotrexate) pour inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, utilisé seul ou en association aux corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines. »

IMETH (méthotrexate) est médicament hybride de LANTAREL (méthotrexate), solution injectable en seringue préremplie (non commercialisé en France).

L'indication est la même que celle de METOJECT (méthotrexate), solution injectable en stylo prérempli, et à celle des médicaments hybrides de cette spécialité (METHOTREXATE ACCORD et IZIXATE).

Pour rappel, ces spécialités ont fait l'objet d'un avis favorable de la Commission de la Transparence pour une demande d'inscription dans cette extension d'indication avec un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Crohn (avis de la Commission de la Transparence de METOJECT du 6 novembre 2019¹, avis de la Commission de la Transparence METHOTREXATE ACCORD du 18 novembre 2020², avis de la Commission de la Transparence IZIXATE du 9 février 2022³).

Par ailleurs, le laboratoire demande l'inscription en ville et à l'hôpital d'une autre spécialité de NORDIMET 25 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli (méthotrexate), également dans le traitement de la maladie de Crohn qui fait l'objet d'un autre avis de la Commission de la Transparence du 6 juillet 2022.

Depuis l'avis rendu par la Commission pour METOJECT (méthotrexate) dans le traitement de la maladie de Crohn (avis CT du 6 novembre 2019), aucune nouvelle donnée clinique n'est présentée par le laboratoire pour la spécialité IMETH (méthotrexate). Le laboratoire a présenté les résultats d'une nouvelle méta-analyse (Nielsen et al. 2020)⁴ qui a évalué l'efficacité du méthotrexate en association ou en monothérapie pour induire et maintenir une rémission clinique chez des patients atteints de maladie de Crohn. Compte tenu de l'absence de nouveaux essais randomisés pris en compte et des limites méthodologiques de la méta-analyse (hétérogénéité des voies d'administration, des doses), les résultats ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission.

2. Indications

« IMETH est indiqué dans le traitement :

- de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte,
- des formes polyarticulaires actives et sévères de l'arthrite juvénile idiopathique, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence METOJECT du 6 novembre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17579_METOJECT_PIC_EI_Avis2_CT17579.pdf

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence METHOTREXATE ACCORD du 18 novembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18857_METHOTREXATE_ACCORD_Crohn_PIS_EI_AvisDef_CT18857.pdf

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence IZIXATE du 9 février 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19690_IZIXATE_PIS_INS_HYBRIDE_Avis%20Def_CT19690.pdf

⁴ Nielsen et al. Efficacy and safety of methotrexate in the management of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. EClinicalMedicine 2020. Accessible via le lien : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>

- du psoriasis vulgaris sévère et invalidant ne répondant pas de manière adéquate aux autres formes de traitements conventionnels telles que la photothérapie, la puvathérapie et les rétinoïdes, et du rhumatisme psoriasique sévère chez l'adulte,
- **des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, utilisé seul ou en association aux corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines. »**

3. Comparateurs cliniquement pertinents

Dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, utilisé seul ou en association aux corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines, les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les autres spécialités à base de méthotrexate listées dans le contexte et déjà évaluées par la Commission.

4. Conclusions de la Commission

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

4.1 Service Médical Rendu

- 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.
- IMETH (méthotrexate) est un traitement symptomatique.
- Rapport efficacité/effets indésirables méthotrexate par voie SC dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, utilisé seul ou en association aux corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines est modéré.
- Il existe des alternatives pour la prise en charge des patients réfractaires ou intolérantes aux thiopurines (cf. paragraphe des comparateurs cliniquement pertinents).
- Dans la maladie de Crohn, IMETH (méthotrexate) 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.

Intérêt de santé publique

En l'absence de donnée nouvelle, IMETH (méthotrexate) comme ses comparateurs à base de méthotrexate, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par IMETH (méthotrexate) est modéré dans les formes légères à modérées de la maladie de Crohn, utilisé seul ou en association avec des corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines.

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, utilisé 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%

4.2 Amélioration du Service Médical Rendu

IMETH (méthotrexate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de méthotrexate déjà inscrites dans cette extension d'indication (maladie de Crohn).

4.3 Population cible

L'introduction de IMETH (méthotrexate) 25 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn chez l'adulte n'est pas de nature à modifier la population cible déjà évaluée précédemment. Elle a été 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.

5. Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

6. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 4 mars 2022 Date d'examen et d'adoption : 6 juillet 2022
Présentations concernées	IMETH 7,5 mg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie – boîte de 4 (CIP : 34009 300 163 1 2) IMETH 10 mg/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie – boîte de 4 (CIP : 34009 300 163 4 3) IMETH 12,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie – boîte de 4 (CIP : 34009 300 163 6 7) IMETH 15 mg/0,6 ml, solution injectable en seringue préremplie – boîte de 4 (CIP : 34009 300 163 8 1) IMETH 17,5 mg/0,7 ml, solution injectable en seringue préremplie – boîte de 4 (CIP : 34009 300 164 0 4) IMETH 20 mg/0,8 ml, solution injectable en seringue préremplie – boîte de 4 (CIP : 34009 300 164 2 8) IMETH 22,5 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue préremplie – boîte de 4 (CIP : 34009 300 164 4 2) IMETH 25 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie – boîte de 4 (CIP : 34009 300 164 6 6)
Demandeur	LABORATOIRE NORDIC PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 5 juin 2015 Date des rectificatifs et teneur : 28/06/2017 : Extension d'indication dans la maladie de Crohn Plan de gestion des risques
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