

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 octobre 2015

IMETH 7,5 mg/0,3 mL, solution injectable en seringue préremplie

B/ 4 (CIP : 34009 300 163 1 2)

IMETH 10 mg/0,4 mL, solution injectable en seringue préremplie

B/ 4 (CIP : 34009 300 163 4 3)

IMETH 12,5 mg/0,5 mL, solution injectable en seringue préremplie

B/ 4 (CIP : 34009 300 163 6 7)

IMETH 15 mg/0,6 mL, solution injectable en seringue préremplie

B/ 4 (CIP : 34009 300 163 8 1)

IMETH 17,5 mg/0,7 mL, solution injectable en seringue préremplie

B/ 4 (CIP : 34009 300 164 0 4)

IMETH 20 mg/0,8 mL, solution injectable en seringue préremplie

B/ 4 (CIP : 34009 300 164 2 8)

IMETH 22,5 mg/0,9 mL, solution injectable en seringue préremplie

B/ 4 (CIP : 34009 300 164 4 2)

IMETH 25 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie

B/ 4 (CIP : 34009 300 164 6 6)

Laboratoire NORDIC PHARMA

DCI	méthotrexate disodique
Code ATC (2014)	L01BA01 (analogues de l'acide folique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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), - du psoriasis <i>vulgaris</i> 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 5 juin 2015 (procédure de reconnaissance mutuelle) Changement de dénomination le 21 juillet 2015 pour IMETH (initialement METHOTREXATE ADOH)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament hybride ¹

Classification ATC	Année 2014
	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01 Antinéoplasiques
	L01B Antimétabolites
	L01BA Analogues de l'acide folique
L01BA01 méthotrexate	

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité IMETH sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités.

IMETH, est une nouvelle formulation en solution injectable en seringue préremplie à base de méthotrexate. Il s'agit d'un médicament hybride¹ dont le médicament de référence est METOJECT, injectable en seringue préremplie. Il est à noter que, par rapport à METOJECT :

- trois dosages intermédiaires supplémentaires ont été développés pour IMETH ; il s'agit des solutions à base de 12,5 mg, 17,5 mg et 22,5 mg de méthotrexate²;
- les volumes d'injection diffèrent² ;
- l'indication d'IMETH inclut toutes les polyarthrites rhumatoïdes actives et pas seulement les polyarthrites rhumatoïdes sévères ; en revanche pour les rhumatismes psoriasiques, la notion de sévérité a été ajoutée³.

Pour rappel, la Commission a considéré que le SMR de METOJECT restait important dans son avis de renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux du 9 mai 2012.

¹ Il s'agit d'un type de médicament dont l'AMM repose en partie sur les résultats d'essais cliniques du médicament de référence. Article 10(3) de la directive Européenne 2001/83/CE.

² Les dosages disponibles pour METOJECT sont les suivants : 7,5 mg/0,15 mL, 10 mg/0,2 mL, 15 mg/0,3 mL, 20 mg/0,4 mL, 25 mg/0,5 mL.

³ METOJECT est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère et active de l'adulte, des formes polyarticulaires actives et sévères de l'arthrite idiopathique juvénile (en cas de réponse inadéquate aux AINS), du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non réponse aux traitements conventionnels, et du rhumatisme psoriasique de l'adulte en cas de non réponse aux traitements conventionnels.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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),
- 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. »

04 POSOLOGIE

« **Mise en garde importante pour l'administration de méthotrexate :**

Le méthotrexate ne doit être administré qu'une fois par semaine pour le traitement des maladies rhumatismales ou des maladies de peau. Une administration incorrecte du méthotrexate peut entraîner des effets indésirables graves, pouvant avoir une issue fatale. Il convient de lire très attentivement ce paragraphe du RCP. [...]

Posologie destinée aux patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde :

La posologie initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate une fois par semaine, à administrer par voie sous-cutanée ou intramusculaire. En fonction de l'activité individuelle de la maladie et de la tolérance du patient, la posologie initiale peut être augmentée. Il ne faut pas dépasser une dose hebdomadaire de 25 mg. Cependant, des doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, tout particulièrement de dépression médullaire. La réponse au traitement peut être attendue après 4 à 8 semaines environ. Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la posologie doit être réduite progressivement à la posologie d'entretien efficace la plus faible possible.

Posologie chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans souffrant de formes poly-articulaires d'arthrite juvénile idiopathique :

La posologie recommandée est de 10 à 15 mg/m² de surface corporelle par semaine. En cas d'efficacité insuffisante, la posologie hebdomadaire peut être portée jusqu'à 20 mg/m² de surface corporelle par semaine. Néanmoins, une augmentation de la fréquence de suivi est indiquée en cas d'augmentation de la dose. [...]

L'utilisation chez les enfants de moins de 3 ans est déconseillée en raison de l'insuffisance des données d'efficacité et d'innocuité disponibles pour cette population.

Posologie destinée aux patients atteints de psoriasis vulgaris ou de rhumatisme psoriasique :

Il est recommandé d'administrer une quantité test de 5 à 10 mg par voie parentérale, une semaine avant le traitement, pour détecter d'éventuelles réactions indésirables idiosyncrasiques. La posologie initiale recommandée est de 7,5 mg de méthotrexate à administrer, une fois par semaine, par voie sous-cutanée ou intramusculaire. La posologie doit être augmentée progressivement, mais ne devra généralement pas dépasser 25 mg de méthotrexate par semaine. Des doses supérieures à 20 mg par semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, tout particulièrement de dépression médullaire. La réponse au traitement peut généralement être attendue après 2 à 6 semaines environ. Une fois le résultat thérapeutique souhaité obtenu, la posologie doit être réduite progressivement à la posologie d'entretien efficace la plus faible possible.

La posologie doit être augmentée si nécessaire mais ne doit généralement pas dépasser la dose hebdomadaire maximale recommandée de 25 mg. Dans quelques cas exceptionnels, une posologie plus élevée peut être cliniquement justifiée mais sans jamais dépasser une dose hebdomadaire maximale de 30 mg de méthotrexate, faute de quoi la toxicité augmentera de manière importante.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

IMETH doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La posologie doit être adaptée comme suit :

Clairance de la créatinine (ml/min)	% de la dose à administrer
> 50	100%
20 – 50	50%
< 20	IMETH ne doit pas être utilisé.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Le méthotrexate doit être administré avec beaucoup de prudence, voire évité, chez les patients qui présentent ou ont présenté une maladie hépatique sévère, particulièrement si elle est liée à l'alcool. Si la bilirubine est > 5 mg/dl (85,5 µmol/l), le méthotrexate est contre-indiqué.

Utilisation chez les patients âgés :

Une réduction de la posologie doit être envisagée chez les patients âgés, du fait de l'altération des fonctions hépatiques et rénales et de la diminution des réserves d'acide folique, liées au vieillissement.

Utilisation chez les patients présentant un espace de distribution supplémentaire (épanchements pleuraux, ascite) :

Chez les patients ayant un espace de distribution supplémentaire, la demi-vie du méthotrexate pouvant être prolongée jusqu'à 4 fois plus que la durée normale, une réduction ou, dans certains cas, un arrêt d'administration du méthotrexate peuvent être nécessaires.

Durée et mode d'administration :

Ce médicament est exclusivement à usage unique.

IMETH peut être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

La durée totale du traitement sera déterminée par le médecin. [...]

Eviter tout contact du méthotrexate avec la peau et les muqueuses. En cas de contamination, rincer immédiatement les zones touchées avec une grande quantité d'eau.

IMETH est un traitement à long terme de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique, du psoriasis *vulgaris* sévère et du rhumatisme psoriasique. [...]

Remarque :

En cas de passage d'une administration orale à la voie parentérale, une réduction de la posologie peut être requise du fait de la variabilité de la biodisponibilité du méthotrexate après administration orale.

Une supplémentation en acide folique peut être envisagée selon les recommandations thérapeutiques en vigueur. »

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire n'a réalisé aucune étude avec ces spécialités. L'efficacité du méthotrexate dans les indications ciblées repose sur des données bibliographiques.

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

06.1 Service Médical Rendu

➤ Polyarthrite rhumatoïde et arthrite idiopathique juvénile

- ▮ La polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite idiopathique juvénile sont des maladies chroniques graves et invalidantes.
- ▮ Le méthotrexate a démontré son efficacité comme traitement de fond chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'arthropathie chronique juvénile. Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le méthotrexate est le traitement de fond de référence de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthropathie idiopathique juvénile.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique représenté par la polyarthrite rhumatoïde est important. Celui représenté par l'arthrite juvénile sévère et active est faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

La prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'arthropathie idiopathique juvénile est un besoin de santé publique. Le méthotrexate répond en partie à ce besoin qui reste insuffisamment couvert à ce jour.

Le méthotrexate est un traitement de référence ancien, bien connu, qui, malgré l'existence d'effets indésirables, contribue à diminuer la morbidité et à améliorer la qualité de vie de la population des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrite idiopathique juvénile. Son impact populationnel peut être qualifié de faible.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, l'impact d'IMETH sur la santé publique, pour ces indications, est faible.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités IMETH solution injectable en seringue pré-remplie est important dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrite idiopathique juvénile.

➤ Rhumatisme psoriasique sévère

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

Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique représenté par le rhumatisme psoriasique de forme sévère est modéré.

Le méthotrexate répond en partie au besoin de prise en charge des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif, qui reste insuffisamment couvert à ce jour.

Le méthotrexate est un traitement de référence ancien, bien connu, qui, malgré l'existence d'effets indésirables, contribue à diminuer la morbidité et à améliorer la qualité de vie de la

population des malades atteints de rhumatisme psoriasique. Son impact populationnel peut être qualifié de faible.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, l'impact d'IMETH sur la santé publique, pour ces indications, est faible.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités IMETH solution injectable en seringue pré-remplie est important dans le traitement du rhumatisme psoriasique.

➤ **Psoriasis sévère**

- ▀ Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans certaines de ses formes, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables du méthotrexate est important.
- ▀ Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.
- ▀ Le méthotrexate demeure le traitement de référence des formes étendues ou sévères.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique représenté par le psoriasis est important du fait de sa fréquence et de sa gravité potentielle. Il est modéré dans la population susceptible de bénéficier du traitement dans la mesure où celle-ci ne concerne qu'un sous-groupe de patients.

La prise en charge des patients atteints de psoriasis sévère est un besoin de santé publique. Le méthotrexate répond en partie à ce besoin qui reste insuffisamment couvert à ce jour.

Le méthotrexate est un traitement de référence ancien, bien connu, qui, malgré l'existence d'effets indésirables, contribue à diminuer la morbidité et à améliorer la qualité de vie de la population des malades atteints de psoriasis sévère. Son impact populationnel peut être qualifié de faible.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, l'impact d'IMETH sur la santé publique, pour ces indications, est faible.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités IMETH solution injectable en seringue pré-remplie est important dans le traitement du psoriasis sévère.

06.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans l'ensemble des indications de l'AMM, les spécialités IMETH solution injectable en seringue pré-remplie n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités METOJECT solution injectable en seringue pré-remplie.

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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.

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

► **Conditionnements**

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