

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 octobre 2015

IMETH Gé 2,5 mg, comprimé

B/24 en pilulier (CIP : 34009 389 841 5 6)

IMETH 10 mg, comprimé sécable

B/10 en pilulier (CIP : 34009 389 740 4 1)

Laboratoire NORDIC PHARMA

DCI	méthotrexate disodique
Code ATC (2015)	L04AX03 (méthotrexate)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Polyarthrite rhumatoïde active chez l'adulte ». « Formes sévères de psoriasis vulgaris, en particulier la forme en plaques, résistant aux thérapies conventionnelles telles que la photothérapie, la puvathérapie et les rétinoïdes, et arthrite psoriasique sévère. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	13 novembre 2008 (procédure décentralisée) <u>Rectificatifs d'AMM :</u> <ul style="list-style-type: none">- 29/10/2013 (IMETH 10 mg) et 05/11/2015 (IMETH 2,5 mg) : modification du RCP, de l'étiquetage et de la notice suite à la survenue d'erreurs médicamenteuses (surdosage lié à une prise quotidienne de comprimés de méthotrexate oral au lieu d'une prise hebdomadaire).- 03/03/2015 : nouvelle présentation d'IMETH Gé 2,5 mg B/24 sous plaquettes thermoformées
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 : Immunosuppresseurs L04 A : Immunosuppresseurs L04AX : Autres immunosuppresseurs L04AX03 : méthotrexate

02 CONTEXTE

Examen des spécialités IMETH 2,5 mg et 10 mg inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 20 octobre 2010 par arrêté du 19 octobre 2010.

Dans son avis d'inscription du 16 juin 2010, la Commission a considéré que le SMR d'IMETH était important dans les indications de l'AMM.

La spécialité IMETH 2,5 mg est un générique de NOVATREX 2,5 mg.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Polyarthrite rhumatoïde active chez l'adulte.

Formes sévères de psoriasis vulgaris, en particulier la forme en plaques, résistant aux thérapies conventionnelles telles que la photothérapie, la puvathérapie et les rétinoïdes, et arthrite psoriasique sévère. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 29/06/2011 au 30/06/2014). Ces données de pharmacovigilance internationales n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

Des décès suite à des surdosages accidentels ont été rapportés par la prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire des spécialités à base de méthotrexate par voie orale. Une modification du RCP a été validée par l'ANSM le 29/10/2013 pour IMETH 10 mg et le 05/11/2013 pour IMETH Gé 2,5 mg. Par ailleurs, des lettres ont été adressées aux prescripteurs et des documents ont été transmis aux pharmaciens afin d'informer sur ce risque et de rappeler les modalités de prise des comprimés de méthotrexate.

► Données issues du RCP

Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables » ou « contre-indications » n'a été réalisée. L'ensemble des modifications de RCP intervenues depuis le précédent avis de la Commission sont présentées dans le tableau en annexe.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), IMETH a fait l'objet de 150 921 prescriptions. IMETH est majoritairement prescrit dans la polyarthrite rhumatoïde (62% des prescriptions).

Le laboratoire a également fourni une étude d'utilisation du méthotrexate en vie réelle¹ dont l'objectif était de vérifier les modalités du traitement par méthotrexate au regard des

¹ Etude IMS- Utilisation du méthotrexate en vie réelle- Novembre 2014

recommandations médicales. Cette étude a été effectuée sur des cohortes longitudinales rétrospectives au travers des délivrances en pharmacies de villes (période : 1^{er} septembre 2012 au 31 juillet 2014) et au travers des prescriptions de médecins généralistes chez des patients ayant initié leur traitement par méthotrexate entre 2007 et 2008. Un total de 4 291 patients a été inclus parmi eux 82 % ont été initiés par une forme orale et 18 % par une forme injectable. Pour les patients passant sous biothérapie, 27 % ne bénéficiaient pas du méthotrexate en association, alors que les recommandations le préconisent. L'extrapolation à l'ensemble de la population concernée montre que le taux des patients sous biothérapies ne bénéficiant pas du méthotrexate en association serait plutôt de l'ordre de 55 %.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les modalités de prise en charge du psoriasis², de l'arthrite psoriasique sévère^{3,4}, et de la polyarthrite rhumatoïde^{5,6}, ont été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 16 juin 2010, la place des spécialités IMETH dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 16 juin 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 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.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de référence en première intention.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

5.1.2 Psoriasis

- ▀ 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 méthotrexate est un traitement à visée symptomatique.
- ▀ Son rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

² National Clinical Guideline Centre. National Institute for Health and Clinical Excellence. Assessment and management of psoriasis. Octobre 2012

³ HAS- Actes et prestations affection de longue durée- Spondyloarthrite grave – Juillet 2014

⁴ Wendling D, *et al.* Recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite. Rev. Rhum. 2014 ; 81 : 6-15

⁵ Smolen *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014;73:492-509

⁶ Gaujoux-Viala C, *et al.* Recommandations de la Société Française de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Rev. Rhum. 2014 ; 81 : 303-312

5.1.3 Arthrite psoriasique

- ▮ L'arthrite 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.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IMETH reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de IMETH sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications 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.

Seuls les paragraphes modifiés de façon substantielle sont repris dans le tableau ci-dessous.

RCP commun IMETH Gé 2,5 mg et IMETH 10 mg 06/09/2010	RCP commun IMETH Gé 2,5 mg et IMETH 10 mg 03/03/2015
4.4 MISE EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI	4.4 MISE EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI
<p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <p>Le méthotrexate ne doit être administré que par des médecins ayant l'expérience des chimiothérapies antimétabolites.</p> <p>L'administration concomitante d'un traitement hépatotoxique ou hématoxique (DMARD - <i>disease-modifying antirheumatic drug</i>, par exemple le léflunomide) est contre-indiquée.</p> <p>En raison du risque de réactions toxiques sévères voire fatales, le patient doit être pleinement informé par le médecin des risques impliqués et rester sous surveillance constante.</p> <p>Il existe un risque de pneumopathie interstitielle aiguë ou chronique, souvent accompagnée d'une éosinophilie sanguine, et des décès ont été rapportés. La présence des symptômes caractéristiques, à savoir dyspnée, toux (en particulier toux sèche non productive) et fièvre, doit être recherchée lors de chaque visite de suivi du patient. Les patients doivent être informés du risque de pneumopathie et ils doivent contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition d'une toux persistante ou d'une dyspnée. Le traitement par le méthotrexate doit être arrêté chez les patients présentant des symptômes pulmonaires et des investigations approfondies doivent être pratiquées pour exclure la présence d'une infection. En cas de suspicion d'une pathologie pulmonaire induite par le méthotrexate, une corticothérapie doit être instaurée et le méthotrexate ne doit pas être réintroduit.</p> <p>Des décès associés à l'utilisation du méthotrexate dans le traitement du psoriasis ont été rapportés.</p> <p>Dans le psoriasis, le traitement par le méthotrexate doit être limité aux formes sévères résistantes et invalidantes qui ne répondent pas suffisamment aux autres formes de thérapie, mais uniquement lorsque le diagnostic a été confirmé par biopsie et/ou après une consultation dermatologique.</p>	<p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <p>Le méthotrexate ne doit être administré que par des médecins ayant l'expérience des chimiothérapies antimétabolites.</p> <p>L'administration concomitante d'un traitement hépatotoxique ou hématoxique (DMARD - <i>disease-modifying antirheumatic drug</i>, par exemple le léflunomide) est contre-indiquée.</p> <p>En raison du risque de réactions toxiques sévères voire fatales, le patient doit être pleinement informé par le médecin des risques impliqués et rester sous surveillance constante.</p> <p>Il existe un risque de pneumopathie interstitielle aiguë ou chronique, souvent accompagnée d'une éosinophilie sanguine, et des décès ont été rapportés. La présence des symptômes caractéristiques, à savoir dyspnée, toux (en particulier toux sèche non productive) et fièvre, doit être recherchée lors de chaque visite de suivi du patient. Les patients doivent être informés du risque de pneumopathie et ils doivent contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition d'une toux persistante ou d'une dyspnée. Le traitement par le méthotrexate doit être arrêté chez les patients présentant des symptômes pulmonaires et des investigations approfondies doivent être pratiquées pour exclure la présence d'une infection. En cas de suspicion d'une pathologie pulmonaire induite par le méthotrexate, une corticothérapie doit être instaurée et le méthotrexate ne doit pas être réintroduit.</p> <p>Des décès associés à l'utilisation du méthotrexate dans le traitement du psoriasis ont été rapportés.</p> <p>Dans le psoriasis, le traitement par le méthotrexate doit être limité aux formes sévères résistantes et invalidantes qui ne répondent pas suffisamment aux autres formes de thérapie, mais uniquement lorsque le diagnostic a été confirmé par biopsie et/ou après une consultation dermatologique.</p>

<p>Les patients doivent être informés clairement que dans le traitement du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde, l'administration est généralement hebdomadaire et qu'une prise quotidienne par erreur peut entraîner des réactions toxiques sévères.</p> <p>[...]</p>	<p>Les patients doivent être informés clairement que dans le traitement du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde, l'administration est généralement hebdomadaire. Les patients doivent être informés de l'importance du respect de la prise hebdomadaire et qu'une prise quotidienne par erreur peut entraîner des réactions toxiques sévères. Il est recommandé de préciser le jour de prise sur l'ordonnance.</p> <p>[...]</p>
<p>4.9 SURDOSAGE</p>	<p>4.9 SURDOSAGE</p>
<p>La toxicité du méthotrexate affecte essentiellement les organes hématopoïétiques. Le folinate de calcium neutralise efficacement les effets toxiques hématopoïétiques immédiats du méthotrexate. Le traitement par le folinate de calcium parentéral doit débuter dans l'heure suivant l'administration de méthotrexate. La dose de folinate de calcium doit être au moins égale à la dose de méthotrexate reçue par le patient. [...]</p>	<p>Des cas de surdosage, parfois fatals, ont été rapportés lors d'une prise accidentelle quotidienne de méthotrexate oral au lieu d'une prise hebdomadaire. Les symptômes fréquemment rapportés suite à un surdosage par voie orale sont des réactions hématologiques et gastro-intestinales.</p> <p>La toxicité du méthotrexate affecte essentiellement les organes hématopoïétiques. Le folinate de calcium neutralise efficacement les effets toxiques hématopoïétiques immédiats du méthotrexate. Le traitement par le folinate de calcium parentéral doit débuter dans l'heure suivant l'administration de méthotrexate. La dose de folinate de calcium doit être au moins égale à la dose de méthotrexate reçue par le patient. [...]</p> <p>.</p>