

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

méthotrexate

**NORDIMET 25 mg/mL,**

solution injectable en stylo prérempli

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 6 juillet 2022

- Maladie de Crohn
- Secteurs : Ville et Hôpital

**L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'induction d'une rémission lors de la maladie de Crohn modérée dépendante des stéroïdes chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines, en association avec des corticostéroïdes, et le maintien de la rémission, en monothérapie, chez les patients adultes ayant répondu au méthotrexate.

**Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge de la maladie de Crohn.

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

Dans la maladie de Crohn, NORDIMET 25 mg/mL, solution injectable en stylo prérempli est un traitement de 2<sup>ème</sup> intention chez l'adulte réfractaire ou intolérant aux thiopurines et corticodépendant ; dans les formes modérées, la prescription d'un anti-TNF est aussi envisageable.

<b>Motif de l'examen</b>	Extension d'indication.
<b>Indication concernée</b>	« l'induction d'une rémission lors de la maladie de Crohn modérée dépendante des stéroïdes chez les patients adultes, en association avec des corticostéroïdes, et le maintien de la rémission, en monothérapie, chez les patients adultes ayant répondu au méthotrexate. »
<b>SMR</b>	<b>Modéré : uniquement chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines</b> , dans le traitement de l'induction d'une rémission lors de la maladie de Crohn modérée dépendante des stéroïdes, en association avec des corticostéroïdes, et le maintien de la rémission, en monothérapie, chez les patients adultes ayant répondu au méthotrexate. <b>Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale chez l'adulte non réfractaire ou sans effets indésirables imposant l'arrêt du traitement aux thiopurines.</b>
<b>ASMR</b>	<b>ASMR V dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Crohn chez l'adulte par rapport aux autres spécialités à base de méthotrexate.</b>
<b>ISP</b>	Il n'est pas susceptible d'avoir d'impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Il s'agit d'un traitement de 2ème intention chez l'adulte réfractaire ou intolérant aux thiopurines et corticodépendant ; la prescription d'un anti-TNF est aussi envisageable dans les formes modérées.</b> NORDIMET n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez l'adulte non réfractaire ou sans effets indésirables imposant l'arrêt du traitement aux thiopurines.
<b>Population cible</b>	Elle est estimée au maximum à 25 311 patients.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Indications</b>	<b>5</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>5</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>5</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>6</b>
5.1 Médicaments	6
5.2 Comparateurs non médicamenteux	8
<b>6. Analyse des données disponibles</b>	<b>9</b>
6.1 Efficacité	9
6.2 Tolérance	9
<b>7. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>10</b>
<b>8. Conclusions de la Commission</b>	<b>12</b>
8.1 Service Médical Rendu	12
8.2 Amélioration du Service Médical Rendu	13
8.3 Population cible	13
<b>9. Autres Recommandations de la Commission</b>	<b>13</b>
<b>10. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>14</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

# 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de NORDIMET 25 mg/mL, solution injectable en stylo prérempli (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 « le traitement de l'induction d'une rémission lors de la maladie de Crohn modérée dépendante des stéroïdes chez les patients adultes, en association avec des corticostéroïdes, et le maintien de la rémission, en monothérapie, chez les patients adultes ayant répondu au méthotrexate ». NORDIMET (méthotrexate) 25 mg/mL a obtenu une AMM centralisée (médicament hybride de LANTAREL, non commercialisé en France) dans cette indication le 22 janvier 2021.

Les spécialités NORDIMET (méthotrexate), solution injectable en stylo prérempli de 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg et 25 mg sont des compléments de gamme des spécialités IMETH en seringue préremplie (mêmes dosages : 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg et 25 mg) également à base de méthotrexate. Par ailleurs, le laboratoire demande l'inscription en ville et à l'hôpital d'une autre spécialité, IMETH en solution injectable en seringue préremplie (méthotrexate), également dans le traitement de la maladie de Crohn.

Le méthotrexate est un agent immunomodulateur et anti-inflammatoire indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn.

A noter que trois autres spécialités à base de méthotrexate ont par voie parentérale une AMM dans le traitement 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** :

- METOJECT (méthotrexate), solution injectable en stylo prérempli, remboursable dans cette indication<sup>1</sup> (SMR modéré ; ASMR V) ;
- METHOTREXATE ACCORD (méthotrexate), solution injectable, remboursable dans cette indication<sup>2</sup> (SMR modéré ; ASMR V) ;
- IZIXATE (méthotrexate), solution injectable en stylo injecteur prérempli remboursable dans cette indication<sup>3</sup> (SMR modéré ; ASMR V).

A noter que le libellé d'indication de NORDIMET (méthotrexate) diffère de celui d'IMETH (méthotrexate) et des autres spécialités à base de méthotrexate citées ci-dessus. NORDIMET (méthotrexate) est indiqué chez les patients atteints d'une forme modérée de la maladie de Crohn et l'indication n'est pas restreinte aux seuls patients réfractaires ou intolérants aux thiopurines. Bien que le laboratoire ait revendiqué le même libellé d'indication que celui des autres spécialités à base de méthotrexate dans le traitement de la maladie de Crohn, le CHMP (EMA) a estimé que ce libellé reflétait les populations d'analyse des études pivots Feagan et al (1995<sup>4</sup>, 2000<sup>5</sup>)<sup>6</sup>. De plus, le CHMP a tenu compte des recommandations de l'ECCO en 2020<sup>7</sup> qui place le méthotrexate comme « une option chez les patients

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence de METOJECT du 6 novembre 2019 disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17579\\_METOJECT\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT17579.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17579_METOJECT_PIC_EI_Avis2_CT17579.pdf)

<sup>2</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence de METHOTREXATE ACCORD mg/mL du 18 novembre 2020 disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18857\\_METHOTREXATE\\_ACCORD\\_Crohn\\_PIS\\_EI\\_AvisDef\\_CT18857.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18857_METHOTREXATE_ACCORD_Crohn_PIS_EI_AvisDef_CT18857.pdf)

<sup>3</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence de 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19690_IZIXATE_PIS_INS_HYBRIDE_Avis%20Def_CT19690.pdf)

<sup>4</sup> Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L et al. Methotrexate for the treatment of Crohn disease. N Engl J Med 1995 ;332(5):392-97.

<sup>5</sup> Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JW. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators N Engl J Med 2000;342, 1627-1632

<sup>6</sup> EMA. Assessment report of NORDIMET du 10 décembre 2020. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nordimet-h-c-3983-ii-0016-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nordimet-h-c-3983-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

<sup>7</sup> Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. Journal of Crohn's and Colitis, 2020, 4–22. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180

corticodépendants ayant une forme modérée à sévère de la maladie lorsque les autres options (y compris la chirurgie) ne peuvent être utilisées ».

NORDIMET (méthotrexate) est également indiqué et pris en charge dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active chez les patients adultes, les formes polyarticulaires actives et sévères de l'arthrite juvénile idiopathique, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le psoriasis récalcitrant sévère invalidant ne répondant pas de manière adéquate aux autres formes de traitements telles que la photothérapie, le traitement par les psoralènes et des ultraviolets A (PUVA) et les rétinoïdes, le rhumatisme psoriasique sévère chez les patients adultes.

## 2. Indications

« NORDIMET (méthotrexate) est indiqué dans le traitement de :

- la polyarthrite rhumatoïde active chez les patients adultes,
- les formes polyarticulaires d'arthrite juvénile idiopathique active et sévère en cas de réponse inadéquate aux anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- le psoriasis récalcitrant sévère invalidant ne répondant pas de manière adéquate aux autres formes de traitement telles que la photothérapie, le traitement par des psoralènes et des ultraviolets A (PUVA) et les rétinoïdes,
- le rhumatisme psoriasique sévère chez les patients adultes,
- **l'induction d'une rémission lors de la maladie de Crohn modérée dépendante des stéroïdes chez les patients adultes, en association avec des corticostéroïdes, et le maintien de la rémission, en monothérapie, chez les patients adultes ayant répondu au méthotrexate. »**

## 3. Posologie

Posologie chez les patients adultes atteints de la maladie de Crohn :

- Traitement d'induction : 25 mg/semaine administrés par voie sous-cutanée. Lorsque le patient a répondu de manière adéquate au traitement combiné, il convient de diminuer progressivement les corticostéroïdes. Une réponse au traitement est attendue après 8 à 12 semaines.
- Traitement d'entretien : 15 mg/semaine administrés par voie sous-cutanée, en monothérapie, si le patient est en rémission.

Le méthotrexate ne doit être prescrit que par un médecin expérimenté dans l'utilisation du méthotrexate et disposant d'une parfaite connaissance des risques liées au traitement par le méthotrexate.

Les patients doivent être instruits et formés à la technique d'injection adéquate s'ils s'auto-administrent du méthotrexate. La première injection de NORDIMET (méthotrexate) doit se faire sous surveillance médicale directe.

## 4. Besoin médical

Cf. avis de la Commission du 6/11/2019 rendu pour la spécialité de référence à base de méthotrexate, METOJECT, solution injectable en stylo prérempli.

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de NORDIMET (méthotrexate) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans l'induction d'une rémission lors de la maladie de Crohn modérée dépendante des stéroïdes chez les patients adultes, en association avec des corticostéroïdes, et le maintien de la rémission, en monothérapie, chez les patients adultes ayant répondu au méthotrexate.

### 5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
METOJECT Solution injectable, en stylo prérempli (méthotrexate) MEDAC	Oui	Traitement 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.	06/11/2019 (extension)	Modéré	V dans la stratégie de prise en charge de la MC	Oui
METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie (méthotrexate) ACCORD HEALTHCARE FRANCE	Oui	Traitement 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.	18/11/2020 (extension)	Modéré	V dans la stratégie de prise en charge de la MC	Oui
IZIXATE 50mg/mL, solution injectable en stylo injecteur prérempli (méthotrexate) ACCORD HEALTHCARE FRANCE	Oui	Traitement 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.	09/02/2022	Modéré	V dans la stratégie de prise en charge de la MC	Oui
HUMIRA 20 mg/ 0,2 ml HUMIRA 40 mg/ 0,4 ml HUMIRA 80 mg/ 0,8 ml Solution injectable	Non (Anti-TNF)	Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou	24/10/2007	Important Dans le traitement de la maladie de Crohn sévère et active, chez les patients qui n'ont	HUMIRA (adalimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à REMICADE (infliximab) (ASMR de niveau V).	Oui

Seringue préremplie HUMIRA 40 mg/ 0,4 ml HUMIRA 80 mg/ 0,8 ml Solution injectable Stylo prérempli (adalimumab)  ABBVIE  <b>Et biosimilaires</b>		chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.		pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïdes et immunosuppresseurs, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	
REMICADE 100 mg poudre à diluer pour perfusion (infliximab)  MSD France  <b>Et biosimilaires</b>	Non (Anti-TNF)	Traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	03/10/2012	Important	Les données soumises dans le cadre de la demande d'extension d'indication de REMICADE aux formes modérées de la maladie de Crohn en échec de corticoïdes ne sont pas de nature à modifier les ASMR précédemment attribués dans le cadre de la maladie de Crohn  Pour rappel, ASMR I en 2000.

\*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que d'autres spécialités à base de MTX administrées par voie parentérale ont une AMM dans la maladie de Crohn :

- METOJECT, solution injectable en stylo prérempli, remboursable dans cette indication ;
- METHOTREXATE ACCORD, solution injectable, remboursable dans cette indication ;
- IZIXATE (méthotrexate), solution injectable en stylo prérempli, remboursable dans cette indication ;
- IMETH, solution injectable en seringue préremplie (demande de remboursement en cours d'évaluation).

En dehors des médicaments de la classe des anti-TNF, deux autres médicaments biologiques, vedolizumab (ENTYVIO) et ustékinumab (STELARA) sont indiqués dans le « traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF $\alpha$ , ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements » ; Ils

sont remboursables chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements. Par conséquent, ils ne sont pas retenus comme CCP.

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant. La chirurgie de résection totale ou partielle du tube digestif est réservée, en dernier recours, chez certains patients (sténose iléale avec syndrome de Koenig invalidant et échec du traitement médical, abcès intra-abdominaux après contrôle de l'abcès par antibiothérapie et/ou ponction, fistule vésicale ...).

### Conclusion

Dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission, c'est-à-dire **dans les formes modérées de la maladie de Crohn réfractaires ou intolérants aux thiopurines** : les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres spécialités à base de méthotrexate en solution injectable et les anti-TNF.

Dans les autres situations couvertes par le libellé de l'AMM (non réfractaire ou sans effets indésirables imposant l'arrêt du traitement aux thiopurines), l'azathioprine est un comparateur cliniquement pertinent de NORDIMET (méthotrexate).

## 6. Analyse des données disponibles

### 6.1 Efficacité

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 NORDIMET (méthotrexate). Le laboratoire a présenté les résultats d'une nouvelle méta-analyse (Nielsen et al. 2020)<sup>8</sup> 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.

### 6.2 Tolérance

#### 6.2.1 Données issues des études cliniques dans la maladie de Crohn

Pas de donnée clinique nouvelle.

#### 6.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) européen

Un nouveau PGR (version 5.3 du 22/07/2021) est commun aux spécialités injectables IMETH (méthotrexate) et NORDIMET (méthotrexate).

PGR commun aux spécialités injectables IMETH et NORDIMET (version 5.3 du 22/07/2021) - Risques importants identifiés, potentiels et informations manquantes :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Toxicité hématologique.</li><li>– Hépatotoxicité.</li><li>– Toxicité pulmonaire.</li><li>– Toxicité rénale.</li><li>– Erreurs médicamenteuses dues à l'administration par inadvertance de doses quotidiennes au lieu de doses hebdomadaires.</li></ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Aucun</li></ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Exposition chez l'enfant âgé de moins de 3 ans.</li></ul>

NB. Une activité de pharmacovigilance de routine, en complément de la déclaration des effets indésirables et de la détection des signaux, sera mise en place pour le **risque d'erreurs médicamenteuses, incluant les surdosages, en raison d'administration par inadvertance de doses quotidiennes au lieu de doses hebdomadaires.**

<sup>8</sup> 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>

### 6.2.3 Données issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance du méthotrexate 25mg/mL solution injectable en seringue préremplie et stylo prérempli présentées dans cette section sont issues de 3 PSUR couvrant la période globale 01 juillet 2014 - 31 octobre 2019.

#### 6.2.3.1 Exposition

Les données d'exposition au niveau mondial (espace économique européen + Suisse) n'ont mis en évidence aucun nouveau signal de tolérance au cours de la période concernée par le 3<sup>ème</sup> PSUR et de façon cumulée, il n'a pas été mis en évidence de modification significative des risques liés à l'utilisation du méthotrexate 25 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli.

## 7. Place dans la stratégie thérapeutique

La maladie de Crohn est une maladie le plus souvent évolutive au cours de laquelle peuvent se développer à bas bruit des complications graves. Une stratégie thérapeutique progressive est généralement employée dans le traitement de la maladie de Crohn en faisant appel aux corticoïdes, à l'azathioprine, immunosuppresseur de 1<sup>ère</sup> intention en France, puis aux anti-TNF (HUMIRA, REMICADE et biosimilaires) dans les formes modérées en cas d'échec du traitement conventionnel. L'ustékinumab (STELARA) et le védolizumab (ENTYVIO) sont une option thérapeutique chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements. Une indication opératoire peut être décidée à tout moment de l'évolution en cas de complication sténosante ou de perforation digestive.

### Traitement d'induction de la rémission de la maladie de Crohn

Chez l'adulte dans les formes légères à modérées, la prise en charge repose sur la corticothérapie en 1<sup>ère</sup> intention. Le budésonide est privilégié en cas de localisation iléale ou iléocolique d'activité légère ou modérée. Si les symptômes sont très légers, une abstention thérapeutique est possible.

En l'absence de réponse favorable au budésonide après 4-8 semaines, une corticothérapie systémique (prednisone ou prednisolone à la dose de 1 mg/kg par jour) est prescrite. En cas de localisation étendue de l'intestin grêle, une association corticoïdes et azathioprine, ou un traitement par anti-TNF peut aussi être envisagé. Dans les formes coliques, une corticothérapie est prescrite dans les formes modérées à sévères, en association éventuelle avec l'azathioprine. En cas d'échec ou d'intolérance, un anti-TNF doit être prescrit.

### Maintien de la rémission

Du fait de la fréquence des rechutes, l'instauration d'un traitement de maintien de la rémission est nécessaire dès la fin de la poussée.

En cas de corticodépendance, la prescription d'un immunosuppresseur (azathioprine en 1<sup>ère</sup> intention) est une option. Les anti-TNF sont indiqués en cas de résultat insuffisant (corticorésistance) et de corticodépendance non contrôlée par immunosuppresseur (azathioprine) dans les formes modérées à sévères.

Pour rappel, l'azathioprine est indiquée dans le « traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire. » Les thiopurines dont l'azathioprine sont à l'origine de réactions indésirables immunoallergiques, d'une toxicité hématologique et hépatique nécessitant une surveillance au cours du traitement et pouvant conduire à l'arrêt du traitement. Chez les patients ayant un déficit génétique en S-thiopurine méthyltransférase (activité enzymatique partielle chez environ 10

% des sujets caucasiens et indétectable chez environ 0,6 % des sujets caucasiens), un risque de myélosuppression sévère, précoce et potentiellement fatale, après le début du traitement, est fortement majoré. Le dépistage des sujets ayant un déficit génétique en TPMT est recommandé afin d'identifier les sujets à très haut risque de toxicité hématologique. Les thiopurines sont associées à un risque accru de lymphomes, de cancers cutanés ou des voies urinaires. Le 6-mercaptopurine, métabolite de l'azathioprine, est utilisée hors AMM et rarement en France.

## Place de NORDIMET dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn

### → Dans le périmètre du remboursement :

La place de NORDIMET dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn est identique à celle des autres spécialités à base de méthotrexate administrées par voie parentérale déjà évaluée : **il s'agit d'un traitement de 2<sup>ème</sup> intention chez l'adulte réfractaire ou intolérant aux thiopurines et corticodépendant ; la prescription d'un anti-TNF est aussi envisageable dans les formes modérées.**

Comme les autres spécialités à base de méthotrexate par voie parentérale, NORDIMET (méthotrexate) ne doit pas être administré chez la femme enceinte, les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique sévère, une hypoplasie de la moelle osseuse, une leucopénie, thrombocytopenie ou anémie importante, une immunodéficience, une infection chronique sévère grave telle que la tuberculose ou le VIH.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de NORDIMET 25 mg/mL, sol inj en stylo prérempli doit être respecté. En particulier le RCP précise que :

- « **Les patients doivent être clairement informés que le traitement doit être administré une fois par semaine et non chaque jour. Une administration incorrecte du méthotrexate peut engendrer des effets indésirables graves, y compris des réactions indésirables potentiellement fatales. Le personnel de santé et les patients doivent recevoir des instructions claires.**
- **Les patients qui reçoivent ce traitement doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée afin d'identifier et d'évaluer sans retard les signes d'éventuels effets toxiques ou réactions indésirables. Par conséquent, le méthotrexate doit être administré exclusivement par un médecin ou sous la supervision d'un médecin ayant une connaissance et une expérience suffisante de l'utilisation d'un traitement par des antimétabolites.**
- **En raison du risque de réactions toxiques sévères ou même fatales, le patient doit être clairement informé par le médecin des risques (y compris des signes et symptômes précoces de toxicité) et des mesures de sécurité recommandées. Il doit être informé de la nécessité de consulter immédiatement son médecin en cas de symptômes d'intoxication, ainsi que du suivi ultérieur nécessaire des symptômes d'intoxication (notamment analyses de laboratoire régulières).**
- **Des doses supérieures à 20 mg/semaine peuvent être associées à une augmentation significative de la toxicité, tout particulièrement de dépression médullaire.**
- **Il faut éviter tout contact entre méthotrexate et la peau ou les muqueuses. En cas de contamination, les zones touchées doivent être rincées avec une grande quantité d'eau. ».**

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>). Le RCP précise notamment que : « le méthotrexate a des effets embryotoxiques et provoque des avortements et des anomalies fœtales chez l'Homme. Par conséquent, les risques potentiels d'effets sur la reproduction, de fausses couches et de malformations congénitales doivent être discutés avec les patientes de sexe féminin en âge de procréer (voir rubrique 4.6). L'absence de grossesse doit être confirmée avant d'utiliser NORDIMET (méthotrexate). Si l'on traite une femme en âge de procréer, celle-ci doit utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et au moins pendant les six mois suivant l'arrêt. »

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

NORDIMET (méthotrexate) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez l'adulte non réfractaire ou sans effets indésirables imposant l'arrêt du traitement aux thiopurines.

## 8. Conclusions de la Commission

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

### 8.1 Service Médical Rendu

Dans le traitement de la 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.
- NORDIMET (méthotrexate) est un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du méthotrexate par voie SC dans le traitement des formes 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 (cf. paragraphe des comparateurs cliniquement pertinents).
- NORDIMET (méthotrexate) est un traitement de 2<sup>ème</sup> intention, chez l'adulte réfractaire ou intolérant aux thiopurines et corticodépendant ; la prescription d'un anti-TNF est aussi envisageable dans les formes modérées. L'utilisation de NORDIMET (méthotrexate) chez les patients non réfractaires ou tolérants aux thiopurines n'est pas recommandée.

→ Intérêt de santé publique

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NORDIMET (méthotrexate) est modéré dans le traitement de l'induction d'une rémission lors de la maladie de Crohn modérée dépendante des stéroïdes **chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines**, en association avec des corticostéroïdes, et le maintien de la rémission, en monothérapie, chez les patients adultes ayant répondu au méthotrexate.

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 de l'induction d'une rémission lors de la maladie de Crohn modérée dépendante des stéroïdes **chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines**, en association avec des corticostéroïdes, et le maintien de la rémission, en monothérapie, chez les patients adultes ayant répondu au méthotrexate et aux posologies de l'AMM.

Concernant les patients non réfractaires ou tolérants aux thiopurines le SMR est jugé insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

**Taux de remboursement proposé : 30 %**

## **8.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

**La commission de la Transparence considère que NORDIMET 25 mg/mL, solution injectable en stylo prérempli (méthotrexate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge chez l'adulte de la maladie de Crohn par rapport aux autres spécialités à base de méthotrexate.**

## **8.3 Population cible**

L'introduction de NORDIMET 25 mg/mL, solution injectable en stylo prérempli (méthotrexate) 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<sup>9</sup>. 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.

## **9. Autres Recommandations de la Commission**

### **→ Conditionnements**

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

---

<sup>9</sup> Cf. avis de la Commission du 18/11/2020 pour METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie.

## 10. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 7 mars 2022 Date d'examen et d'adoption : 6 juillet 2022
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<b>NORDIMET 25 mg, solution injectable en stylo prérempli</b> – Coffret de 4 stylos préremplis (CIP : 300 750 8 1) <b>NORDIMET 22,5 mg, solution injectable en stylo prérempli</b> – Coffret de 4 stylos préremplis (CIP : 300 750 7 4) <b>NORDIMET 20 mg, solution injectable en stylo prérempli</b> – Coffret de 4 stylos préremplis (CIP : 300 750 6 7) <b>NORDIMET 17,5 mg, solution injectable en stylo prérempli</b> – Coffret de 4 stylos préremplis (CIP : 300 750 4 3) <b>NORDIMET 15 mg, solution injectable en stylo prérempli</b> – Coffret de 4 stylos préremplis (CIP : 300 750 3 6) <b>NORDIMET 12,5 mg, solution injectable en stylo prérempli</b> – Coffret de 4 stylos préremplis (CIP : 300 750 2 9) <b>NORDIMET 10 mg, solution injectable en stylo prérempli</b> – Coffret de 4 stylos préremplis (CIP : 300 750 1 2) <b>NORDIMET 7,5 mg, solution injectable en stylo prérempli</b> – Coffret de 4 stylos préremplis (CIP : 300 750 0 5)
<b>Demandeur</b>	LABORATOIRE NORDIC PHARMA
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 18/08/2016. Date des rectificatifs et teneur : – 22/01/2021 : Extension d'indication dans la maladie de Crohn. Plan de gestion des risques
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I
<b>Code ATC</b>	L04AX03

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

NORDIMET 25 mg/mL, 6 juillet 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)