



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

18 janvier 2006

**MEDROL 100 mg, comprimé**  
**plaquettes thermoformée PVC-aluminium de 30 comprimés**  
**Code CIP 372 324.2**

**Laboratoire PFIZER**

méthylprednisolone

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière.

Date de l'AMM : 14 novembre 1996

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (sortie de réserve hospitalière)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

méthylprednisolone

### 1.2. Indications

- Maladie de Horton, lupus, vascularites
- Affections neurologiques :
  - œdèmes cérébraux dans le cadre des tumeurs cérébrales, en pré-opératoires pendant 2 à 3 jours,
  - toxoplasmose cérébrale en début de traitement
  - lymphomes cérébraux en durée limitée en cas de réponse
- Affections néoplasiques

### 1.3. Posologie

Selon le résumé des caractéristiques du produit :

0,8 mg de méthylprednisolone sont équivalents à 1 mg de prednisone ou de prednisolone.

La durée du traitement à ces posologies **est limitée à 3 jours** (sauf pour les lymphomes cérébraux).

Maladie de Horton, lupus, vascularites : 7,5-15mg/kg/j soit 500-1000 mg/jour (soit 5 à 10 comprimés par jour)

Neurologie : œdème cérébral :200 à 1000 mg/jour (soit 2 à 10 comprimés par jour)

Néoplasie : 300 à 1000 mg/jour suivant les protocoles de chimiothérapie (soit 3 à 10 comprimés par jour)

Il existe également des présentations à 4 mg, 16 mg ou 32 mg pouvant être adaptées aux autres posologies ou à la suite de ce traitement.

## 2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 24 septembre 1997

MEDROL 100 mg est un complément de gamme justifié (ASMR de niveau IV) en termes d'amélioration de l'observance chez les patients nécessitant de très fortes doses de glucocorticoïdes pour traiter certaines affections graves.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

## 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 3.1. Classement ATC (2005)

H	:HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES
H02	: CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE
H02A	: CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE NON ASSOCIES
H02AB	: GLUCOCORTICOIDES
H02AB04	: Méthylprednisolone

### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 3.2.1. Médicaments de comparaison

Corticoïdes administrés par voie orale à base de méthylprednisone

MEDROL 4 mg, 16 mg, 32 mg\*

\* uniquement agréée aux collectivités.

### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Corticoïdes administrés par voie orale ayant les mêmes indications et à base de :

Bétaméthasone

BETNESOL 0,50 mg, comprimé effervescent

CELESTENE 0,05 POUR CENT, solution buvable en gouttes

CELESTENE 0,5 mg, comprimé

BETAMETHASONE SCHERING-PLOUGH 2 mg, comprimé dispersible sécable

Dexaméthasone

DECTANCYL 0,5 mg, comprimé

Prednisone

CORTANCYL 1 mg, 5 mg et 20 mg comprimé et leurs génériques

Prednisolone

HYDROCORTANCYL 5 mg comprimé

SOLUPRED 1 mg/ml , 5 mg et 20 mg et leurs génériques

## 4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Depuis 1997, date d'inscription de MEDROL 100 mg sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, peu d'essais cliniques ont été entrepris pour compléter la démonstration de l'efficacité de la méthylprednisolone dans les indications de l'AMM.

Le dossier de la firme ne présente pas de nouvelles données cliniques évaluant l'efficacité de la méthylprednisolone dans la maladie de Horton, les vascularites, le lupus et les œdèmes cérébraux.

Les seules études dont on dispose concernent les affections néoplasiques.

### Efficacité de forts dosages de méthylprednisolone dans les affections néoplasiques

Une étude a évalué l'efficacité et la tolérance de deux posologies de méthylprednisolone voie orale (900 mg/m<sup>2</sup> ou 600 mg/m<sup>2</sup> versus 2 mg/kg/j) administrées en association à une chimiothérapie d'induction chez 166 enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique<sup>1</sup>.

Le taux de survie sans événement à 3 ans chez 80 patients (critère de jugement principal) a été significativement plus élevé dans le groupe traité par les fortes doses de méthylprednisolone (78,4%) que dans le groupe recevant le traitement aux doses traditionnelles (58,6%), p=0,05. Une rémission complète a été observée chez 97 % des patients soit 162 patients.

Une étude non comparative<sup>2</sup> a évalué l'efficacité et la tolérance de la gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> à j1, j8 et j15), de la cisplatine (100 mg/m<sup>2</sup> à j15) et de la méthylprednisolone (1000 mg/m<sup>2</sup> à j1- j15) chez 21 patients atteints de lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens. Le taux de réponse (critère principal) a été évalué chez 20 patients, il a été de 80% avec 5 réponses complètes et 11 partielles.

### Autres données

L'action anti-émétisante de la méthylprednisolone voie orale au cours de chimiothérapie a été évaluée une étude. Toutefois, MEDROL 100 mg ne dispose pas d'une AMM dans cette indication.

Une étude a comparé l'efficacité de deux posologies de méthylprednisolone voie orale (100 mg versus 200 mg) administrées en association de 3 mg de granisétron dans la prophylaxie des vomissements induits par la cisplatine chez 64 patientes atteints de cancers gynécologiques.<sup>3</sup> Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

<sup>1</sup> S. Yetgin et al. A comparison of the effect of high-dose methylprednisolone with conventional-dose prednisolone in acute lymphoblastic leukemia patients with randomization. *Leukemia research* 1998; 22 : 485-493.

<sup>2</sup> I. CHAU et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone chemotherapy is an effective regimen in patients with poor prognostic primary progressive or multiply relapsed Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *British Journal of Haematology*, 2003;120 : 970-977.

<sup>3</sup> O. Lehoczy. Does increasing the steroid dose enhance the efficacy of the antiemetic combination of granisetron and methylprednisolone in gynecologic cancer patients – a randomized study 2004;113 : 94-97.

## 5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 5.1. Service médical rendu

#### **Affections néoplasiques**

Les affections néoplasiques traitées par la corticothérapie à très fortes doses sont des affections graves.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

#### **Intérêt en termes de Santé Publique**

En termes de santé publique, le fardeau induit par les affections néoplasiques est majeur.

MEDROL étant déjà disponible aux collectivités, le besoin thérapeutique peut être considéré comme couvert et aucun impact supplémentaire n'est attendu sur la morbi-mortalité de la part de cette spécialité du fait de sa mise à disposition en ville.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité MEDROL dans l'indication affections néoplasiques.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité dans ces indications est important.

#### **Affections auto-immunes**

Les affections auto-immunes traitées par la corticothérapie à très fortes doses sont des affections graves.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Cependant, le dosage de 100 mg n'est pas adapté à la prise en charge en ville de ces affections systémiques (lupus, maladie de Horton, vascularites, oedèmes cérébraux..).

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité dans ces indications est insuffisant.

### 5.2. Amélioration du service médical rendu

Dans les affections néoplasiques, MEDROL 100 mg conserve l'apport thérapeutique important reconnu par la Commission de la Transparence le 24 septembre 1997.

### 5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

#### 5.3.1 **Affections auto-immunes**

Ce fort dosage de corticoïde par voie orale n'a pas de place dans la prise en charge des affections auto-immunes ou infectieuses où les corticoïdes sont le plus souvent prescrits à des posologies journalières allant de 0,1 à 1 mg/kg de poids corporel. De plus, théoriquement, 16 mg de méthylprednisolone équivalent à 20 mg de prednisone, la posologie de 100 mg correspond donc à 125 mg de prednisone.

Par ailleurs, ce fort dosage ne permet pas une décroissance précise et ajustée au milligramme près.

Dans ces indications, les posologies sont de l'ordre de 1 mg/kg /j en début de traitement. Ces posologies sont purement indicatives car elles dépendent de la topographie des atteintes et de la sévérité de la maladie. Pour des corticothérapies prévues pour durer plusieurs mois dites au long cours la tendance est de trouver la

dose minimale efficace en traitement d'entretien ce qui ne sera jamais possible avec le MEDROL 100mg.

Note :

La commission remarque que les posologies mentionnées dans le RCP du MEDROL 100 mg ne sont pas adaptées à la prise en charge en ville de ces pathologies. Elles équivalent à des bolus de corticoïdes la plupart du temps prescrits dans des situations d'urgence qui nécessitent de surveiller l'efficacité mais aussi la tolérance notamment la glycémie et la kaliémie.

### **5.3.2 Affections néoplasiques**

De forts dosages de méthylprednisolone sont utilisés dans plusieurs protocoles de polychimiothérapies pour leur action anti-tumorale anti-inflammatoire ou anti-émétisante, en particulier dans les hémopathies (maladie de hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, myélomes).

Les protocoles et les indications sont multiples. Toutefois selon l'AMM, les posologies de méthylprednisolone varient de 300 à 1000 mg/jour suivant les protocoles de chimiothérapie.

### **5.4. Population cible**

En raison du champ très large des indications de MEDROL 100 mg, de l'hétérogénéité des sources et du manque d'exhaustivité des données épidémiologiques, il est difficile d'estimer la population cible de MEDROL 100mg dans l'ensemble de ses indications, en particulier dans le cadre des affections néoplasiques.

Les situations qui justifient de telles doses de corticoïdes sont en particulier les métastases cérébrales avec œdème et les lymphangites carcinomateuses, ce qui représente une petite fraction de la population des patients cancéreux.

### **5.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les affections néoplasiques.

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les autres indications de l'AMM (affections systémiques).

5.5.1. Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription et délivrance.

5.5.2. Taux de remboursement : 65%