

---

# Résumé de rapport de synthèse

Cadre de prescription compassionnelle  
[Méthotrexate - solution à diluer pour perfusion  
ou solution injectable]

Rapport n° 7 Période du 01/08/2024 au 31/07/2025

---



- METHOTREXATE ACCORD 100 mg/mL, solution à diluer pour perfusion
- METHOTREXATE ACCORD 25 mg/mL, solution injectable



- METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT : (1 g/10 mL), solution injectable
- METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT : (5 g/50 mL), solution injectable
- METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT : (50 mg/2 mL), solution injectable
- METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT : (500 mg/20 mL), solution injectable



- METHOTREXATE VIATRIS 100 mg/mL, solution injectable
- METHOTREXATE VIATRIS 25 mg/mL, solution injectable
- METHOTREXATE VIATRIS 50 mg/ 2 mL, solution injectable

## 1- Introduction

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a établi un cadre de prescription compassionnelle (CPC) pour les spécialités de méthotrexate (MTX), solution à diluer pour perfusion ou solution injectable, présentées ci-dessus dans le traitement médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU).

La mise à disposition de ces médicaments dans le cadre de prescription compassionnelle a démarré le 21/03/2016. La collecte des données relatives au CPC a démarré le 31/03/2017 grâce à la mise en place d'un portail dédié.

## 2- Données recueillies

### a. Caractéristiques générales des patientes / prescripteurs

#### Suivi des patientes

Figure 1 : Disposition des patientes au cours de la période

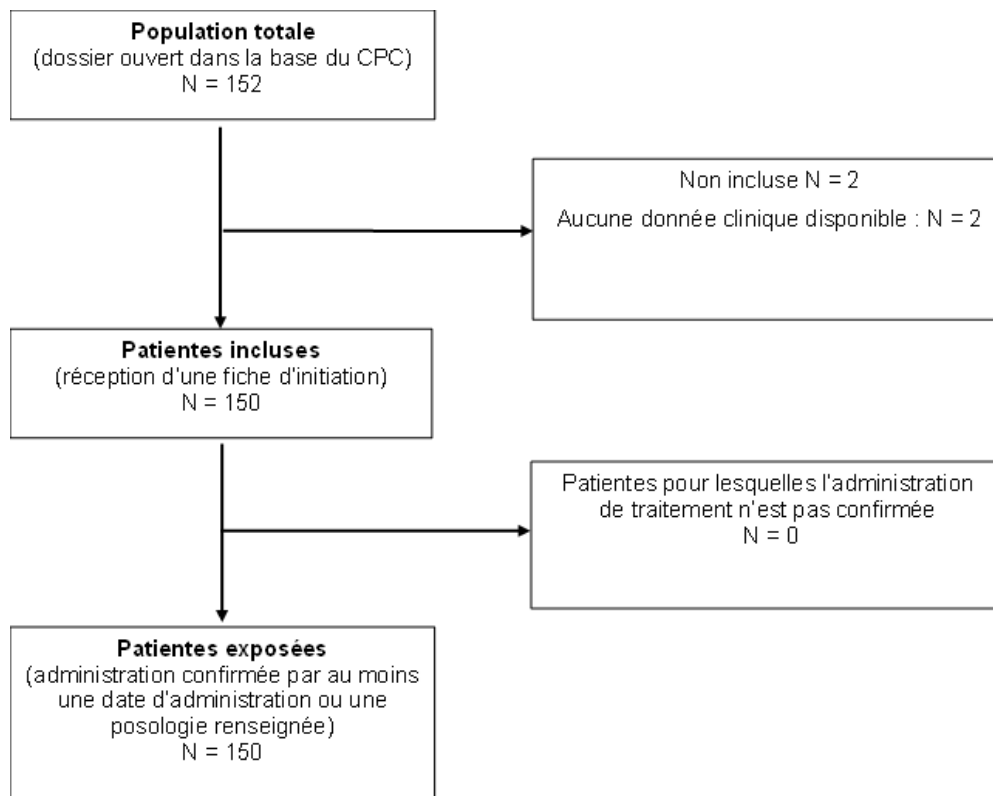
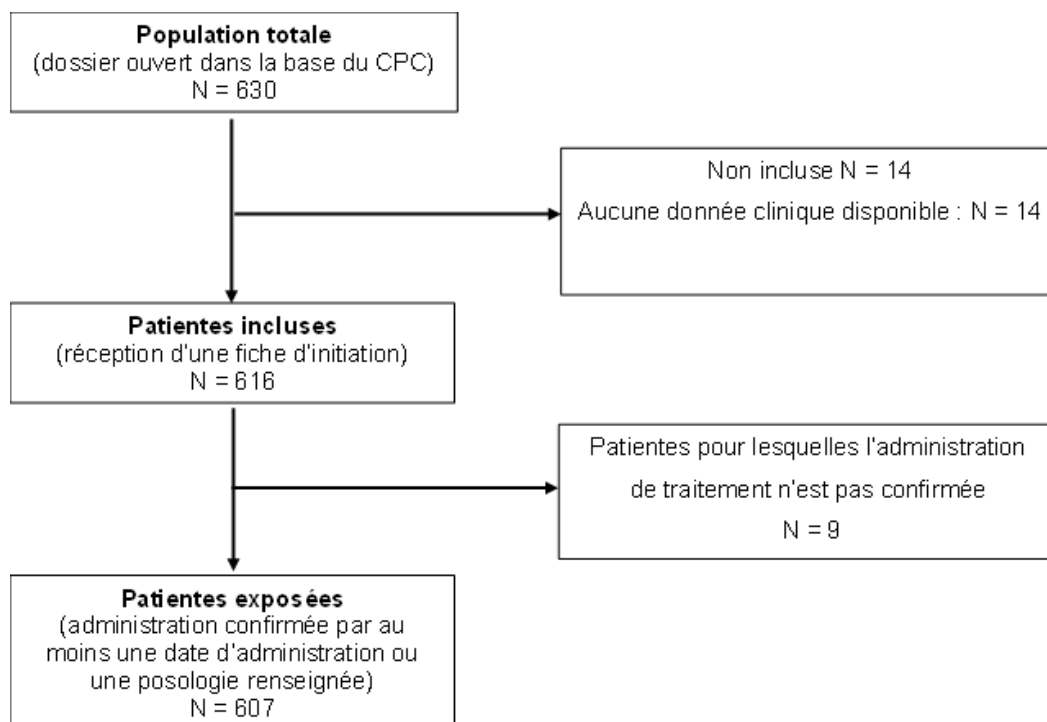


Figure 2 : Disposition des patientes depuis le début du CPC



La durée de suivi des patientes est définie comme la différence entre la date du dernier suivi disponible et la date de visite d'initiation. Si une patiente ne dispose que de la fiche d'initiation, sa durée de suivi est de 0 jour. Depuis le début du CPC, la durée médiane de suivi était de 7 jours (minimum (min) : 0 – maximum (max) : 394).

Le nombre de fiches reçues concernant les patientes exposées au cours des différentes périodes est détaillé dans le **Tableau 1**.

*Tableau 1 : Détail des fiches reçues concernant les patientes exposées*

Fiches	Période	Cumul
	Patientes exposées (N=150)	Patientes exposées (N = 616)
Fiche d'initiation	149 (99.3%)	606 (99.8%)
Fiche de suivi J7	108 (72.0%)	348 (57.3%)
Fiche de suivi J14 (Fiche à compléter uniquement en cas de 2 <sup>e</sup> injection de MTX à J7)	26 (17.3%)	61 (10.0%)
Fiche de fin de suivi	83 (55.3%)	288 (47.4%)

### Caractéristiques générales des patientes

*Tableau 2 : Caractéristiques générales des patientes incluses*

Variables		Année 8 (N=150)	Cumul (N=616)
Âge (ans)	Manquant	1	10
	N*	149	606
	Moyenne ± ET	31.4 ± 5.6	31.4 ± 5.6
	Médiane	32.0	31.0
	Min. ; Max.	16 ; 44	16 ; 47
Poids (kg)	Manquant	2	11
	N*	148	605
	Moyenne ± ET	71.62 ± 15.64	69.15 ± 15.72
	Médiane	70.00	66.00
	Min. ; Max.	39 ; 123	38 ; 130
*N : nombre de patientes avec données disponibles (% et calculs effectués sur N)			

## Caractéristiques de la maladie

Tableau 3 : Diagnostic de la GEU chez les patientes incluses

Variables		Année 8 (N=150)	Cumul (N=616)
<b>Bilan hormonal (hCG plasmatique)</b>			
	Manquant	2	14
	N*	148	602
hCG plasmatique (mUI/mL)	Moyenne ± ET	7093.9 ± 49657.3	3510.8 ± 25181.5
	Médiane	951.0	958.0
	Q1 ; Q3	337.0 ; 2166.5	318.0 ; 2369.0
	Min. ; Max.	26 ; 595000	26 ; 595000
hCG plasmatique (mUI/mL) (en classes)	[5 - 5000[ mUI/mL	127 (85.8%)	536 (89%)
	[5000 - 10000] mUI/mL	13 (8.8%)	46 (7.6%)
	> 10000 mUI/mL	8 (5.4%)	20 (3.3%)
<b>Localisation de la GEU évaluée via échographie pelvienne</b>			
	Manquant	88	129
	N*	62	487
Localisation de la GEU	Tubaire	47 (75.8%)	349 (71.7%)
	Interstitielle	11 (17.7%)	25 (5.1%)
	Sur cicatrice de césarienne	3 (4.8%)	8 (1.6%)
	Cervicale	1 (1.6%)	1 (0.2%)
	Non localisée	0 (0%)	104 (21.4%)
* N : nombre de patientes avec données disponibles (% calculés sur N)			

*Tableau 4 : Antécédents médicaux des patientes incluses*

Variables		Année 8 (N=150)	Total (N=616)
<b>Antécédent médical et/ou chirurgical notable</b>			
Au moins un antécédent médical et/ou chirurgical notable	Manquant	1	14
	N*	149	602
	Non	116 (77.9%)	492 (81.7%)
	Oui	33 (22.1%)	110 (18.3%)
*nombre de patientes avec données disponibles (% effectués sur N)			
Nombre d'antécédents totaux		43	153
Antécédents médicaux et/ou chirurgicaux notables les plus fréquents (% sur le nombre d'antécédents)	APPENDICECTOMIE	5 (11.6%)	14 (9.2%)
	CHIRURGIE BARIATRIQUE	3 (7%)	13 (8.5%)
	ASTHME	1 (2.3%)	4 (2.6%)
	CANCER	1 (2.3%)	4 (2.6%)
	DIABETE	1 (2.3%)	3 (2%)
	HYPOTHYROIDIE	1 (2.3%)	7 (4.6%)
	AUTRE	31 (72.1%)	75 (49%)
<b>Antécédent gynéco-obstétricaux notables</b>			
Au moins un antécédent gynéco-obstétrical notable	Manquant	2	13
	N*	148	603
	Non	93 (62.8%)	375 (62.2%)
	Oui	55 (37.2%)	228 (37.8%)
*nombre de patientes avec données disponibles (% effectués sur N)			
Nombre d'antécédents gynéco-obstétricaux totaux		93	406
Antécédents gynéco-obstétricaux notables les plus fréquents (% sur le nombre d'antécédents)	ACCOUCHEMENT PAR CÉSARIENNE	6 (6.5%)	51 (12.6%)
	ACCOUCHEMENT PAR VOIE BASSE	16 (17.2%)	76 (18.7%)
	FAUSSE COUCHE SPONTANÉE	10 (10.8%)	57 (14%)

## Caractéristiques des prescripteurs

Tableau 5 : Données relatives aux médecins ayant inclus des patientes dans le CPC

	Année 8	Cumul
Régions	N médecins (N=32)	N médecins (N=119)
<b>Zones géographiques</b>		
Auvergne-Rhône-Alpes	0	11 (9.2%)
Bourgogne-Franche-Comté	3 (9.4%)	13 (10.9%)
Bretagne	8 (25%)	11 (9.2%)
Centre-Val de Loire	0	6 (5.0%)
Grand-Est	3 (9.4%)	6 (5.0%)
Hauts-de-France	3 (9.4%)	35 (29.4%)
Île-de-France	10 (31.3%)	28 (23.5%)
Normandie	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Occitanie	0	1 (0.8%)
Pays de la Loire	3 (9.4%)	4 (3.4%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1 (3.1%)	1 (0.8%)
Non renseigné	0	2 (1.7%)
<b>Centres</b>		
Nombre de centres	11	31

## b. Conditions d'utilisation du médicament

Le protocole recommande une administration unique de MTX par voie intra-musculaire (IM) à la dose de 1 mg/kg. Une 2<sup>e</sup> injection de MTX doit être envisagée si la décroissance du taux d'hCG plasmatique à J7 n'est pas satisfaisante par rapport au taux initial (en pratique : taux d'hCG à J7 < au taux à J0 OU < à 85% du taux d'hCG à J4 si celui-ci est disponible).

*Tableau 6 : Conditions d'utilisation du MTX chez les patientes exposées (1<sup>ère</sup> administration)*

Variables		Année 7 (N=150)	Cumul (N=607)
<b>Administrations du MTX</b>			
Voie d'administration	Manquant	3 (2.0%)	25 (4.1%)
	Intra-musculaire	140 (93.3%)	568 (93.6%)
	In situ	7 (4.7%)	14 (2.3%)
Nom commercial de la spécialité utilisée	Manquant	19 (12.7%)	46 (7.6%)
	METHOTREXATE ACCORD 25mg/mL, solution injectable	8 (5.3%)	16 (2.6%)
	METHOTREXATE ACCORD 100mg/mL, solution à diluer pour perfusion	11 (7.3%)	11 (1.8%)
	METHOTREXATE TEVA 10 % (1g/10 mL), solution injectable	0 (0.0%)	6 (1.0%)
	METHOTREXATE TEVA 10 % (5g/50 mL), solution injectable	8 (5.3%)	9 (1.5%)
	METHOTREXATE TEVA 2,5 % (50 mg/2 mL), solution injectable	46 (30.7%)	167 (27.5%)
	METHOTREXATE TEVA 2,5 % (500 mg/20 mL), solution injectable	0 (0.0%)	10 (1.6%)
	METHOTREXATE VIATRIS 100mg/mL, solution injectable	1 (0.7%)	17 (2.8%)
	METHOTREXATE VIATRIS 25 mg/mL, solution injectable	2 (1.3%)	19 (3.1%)
	METHOTREXATE VIATRIS 50mg/2mL, solution injectable	55 (36.7%)	284 (46.8%)
	METHOTREXATE VIATRIS - Inconnu	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	LEDERTREXATE 50 mg/2 mL, solution injectable	0 (0.0%)	21 (3.5%)

Variables		Année 7 (N=150)	Cumul (N=607)
Posologie (mg/kg)	Manquant	1 (0.7%)	13 (2.1%)
	1	149 (99.3%)	594 (97.9%)
<b>Traitement complémentaire à la prise de MTX en rapport à la GEU</b>			
Prise d'un traitement complémentaire	Manquant	6 (4%)	17 (2.8%)
	Non	37 (24.7%)	360 (59.3%)
	Oui	107 (71.3%)	230 (37.9%)
Utilisation d'au moins un antalgique chez les patientes traitées	Manquant	1 (0.9%)	6 (2.6%)
	Non	2 (1.9%)	12 (5.2%)
	Oui	104 (97.2%)	212 (92.2%)
<b>Détails des traitements complémentaires</b>			
<b>Une même patiente pouvait recevoir plusieurs traitements différents</b>			
Nombre total de traitements complémentaires renseignés		246	441*
* pour 6 patients, le type de traitement complémentaire n'était pas renseigné malgré la réponse « oui » à la question « traitement complémentaire ». Pour ces patients, il a été estimé un seul traitement complémentaire par défaut.			
Type de traitements complémentaires (% sur le nombre de traitements complémentaires renseignés)	Manquant (« oui » à la question « traitement complémentaire » sans nom de traitement renseigné)	1 (0.4%)	6 (1.4%)
	AINS	0 (0%)	1 (0.2%)
	Bas ou chaussette de contention veineuse force 2	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	DESOGESTREL	1 (0.4%)	3 (0.7%)
	ECONAZOLE	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	ENOXAPARINE	0 (0%)	1 (0.2%)
	FER	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	FLURBIPROFENE	3 (1.2%)	3 (0.7%)
	IBUPROFENE	21 (8.5%)	25 (5.7%)
	IZALGI	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	KAYEXALATE	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	KETOPROFENE	0 (0%)	4 (0.9%)
	LEDERFOLINE	0 (0%)	1 (0.2%)
	LEVONORGESTREL	0 (0%)	1 (0.2%)

Variables		Année 7 (N=150)	Cumul (N=607)
	METHOTREXATE	1 (0.4%)	2 (0.5%)
	MIFEPRISTONE	3 (1.2%)	8 (1.8%)
	MORPHINE	0 (0%)	1 (0.2%)
	NALBUPHINE	0 (0%)	1 (0.2%)
	NAPROXENE	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	NEFOPAM	13 (5.3%)	18 (4.1%)
	OROZAMUDOL	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	PARACÉTAMOL	106 (43.1%)	208 (47.2%)
	PARACÉTAMOL + TRAMADOL	0 (0%)	1 (0.2%)
	PHLOROGLUCINOL	83 (33.7%)	134 (30.4%)
	RHOPHYLAC	1 (0.4%)	6 (1.4%)
	TRAMADOL	6 (2.4%)	10 (2.3%)

Tableau 7 : Conditions d'administration complémentaire de MTX à J7

Variables		Année 8 (N=150)	Cumul (N=607)
<b>Administration complémentaire de MTX à J7</b>			
Indication à une administration complémentaire de MTX - J7	Manquant	43 (28.7%)	262 (43.2%)
	Non	68 (45.3%)	268 (44.2%)
	Oui	39 (26.0%)	77 (12.7%)
Nom commercial de la spécialité utilisée	Manquant	13 (33.3%)	15 (19.5%)
	METHOTREXATE ACCORD 25mg/mL, solution injectable	2 (5.1%)	4 (5.2%)
	METHOTREXATE TEVA 2,5 % (50 mg/2 mL), solution injectable	13 (33.3%)	28 (36.4%)
	METHOTREXATE TEVA 2,5 % (500 mg/20 mL), solution injectable	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	METHOTREXATE VIATRIS 100mg/mL, solution injectable	1 (2.6%)	2 (2.6%)
	METHOTREXATE VIATRIS 25 mg/mL, solution injectable	0 (0.0%)	1 (1.3%)

Variables		Année 8 (N=150)	Cumul (N=607)
	METHOTREXATE VIATRIS 50mg/2mL, solution injectable	10 (25.6%)	24 (31.2%)
	METHOTREXATE VIATRIS - Inconnu	0 (0.0%)	1 (1.3%)
	LEDERTREXATE 50 mg/2 mL, solution injectable	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Voie d'administration	Manquant	3 (7.7%)	4 (5.2%)
	IM	36 (92.3%)	73 (94.8%)
Posologie (mg/kg)	Manquant	0 (0.0%)	3 (3.9%)
	1	39 (100.0%)	74 (96.1%)
<b>Traitement complémentaire à la prise de MTX à J7 en rapport à la GEU</b>			
Prise d'un traitement complémentaire	Manquant	56 (37.3%)	290 (47.8%)
	Non	65 (43.3%)	268 (44.2%)
	Oui	29 (19.3%)	49 (8.1%)
Utilisation d'au moins un antalgique chez les patientes traitées	Manquant	0	0
	Non	1 (3.4%)	5 (10.2%)
	Oui	28 (96.6%)	44 (89.8%)
Utilisation d'un traitement déconseillé (AINS) ou contre- indiqué (acide acétylsalicylique à doses antalgiques)	Oui	5 (8.5%)	5 (5.5%)

*Tableau 8 : Traitements complémentaires en rapport à la GEU à J14*

Variables		Année 8 (N=150)	Cumul (N=607)
Prise d'un traitement complémentaire	Manquant	126 (84.0%)	553 (91.1%)
	Non	20 (13.3%)	48 (7.9%)
	Oui	4 (2.7%)	6 (1.0%)
Utilisation d'au moins un antalgique	Manquant	1 (25.0%)	1 (16.7%)
	Non	0	0

Variables		Année 8 (N=150)	Cumul (N=607)
chez les patientes traitées	Oui	3 (75.0%)	5 (83.3%)
Utilisation d'un traitement déconseillé (AINS) ou contre-indiqué (acide acétylsalicylique à doses antalgiques)	Oui	0	0

### c. Données d'efficacité

Tableau 9 : Bilan hormonal (hCG plasmatique) au cours du suivi chez les patientes exposées

		Année 8 (N=150)	Cumul (N=607)
<b>J0</b>			
hCG plasmatique (mUI/mL)	Manquant	2 (1.3%)	7 (1.2%)
	N*	148	600
	Moyenne ± ET	7093.9 ± 49657.3	3520.1 ± 25222.9
	Médiane	951.0	958.0
	Q1 ; Q3	337.0 ; 2166.5	315.0 ; 2374.5
	Min. ; Max.	26 ; 595000	26 ; 595000
hCG plasmatique (mUI/mL) (en classes)	Manquant	2 (1.3%)	7 (1.2%)
	[0 - 5 [ mUI/mL (Négatif : absence de grossesse)	0	0
	[5 - 5000[ mUI/mL	127 (84.7%)	534 (88.0%)
	[5000 - 10000] mUI/mL	13 (8.7%)	46 (7.6%)
	> 10000 mUI/mL	8 (5.3%)	20 (3.3%)
<b>J7</b>			
hCG plasmatique (mUI/mL)	Manquant	46 (30.7%)	264 (43.5%)
	N*	104	343
	Moyenne ± ET	2234.0 ± 4949.6	1650.6 ± 3316.4

		<b>Année 8 (N=150)</b>	<b>Cumul (N=607)</b>
	Médiane	541.0	483.0
	Q1 ; Q3	142.0 ; 2248.5	104.0 ; 2041.0
	Min. ; Max.	1 ; 40926	0 ; 40926
hCG plasmatique (mUI/mL) (en classes)	Manquant	46 (30.7%)	264 (43.5%)
	[0 - 5 [ mUI/mL (Négatif : absence de grossesse)	3 (2.0%)	10 (1.6%)
	[5 - 5000[ mUI/mL	89 (59.3%)	305 (50.2%)
	[5000 - 10000] mUI/mL	9 (6.0%)	21 (3.5%)
	> 10000 mUI/mL	3 (2.0%)	7 (1.2%)
<b>J14</b>			
hCG plasmatique (mUI/mL)	Manquant	124 (82.7%)	549 (90.4%)
	N*	26	58
	Moyenne ± ET	1388.6 ± 2046.0	1176.5 ± 1623.2
	Médiane	671.0	589.5
	Q1 ; Q3	120.0 ; 1673.0	109.0 ; 1590.0
	Min. ; Max.	3 ; 9341	3 ; 9341
hCG plasmatique (mUI/mL) (en classes)	Manquant	32 (86.5%)	426 (93.2%)
	[0 - 5 [ mUI/mL (Négatif : absence de grossesse)	1 (0.7%)	1 (0.2%)
	[5 - 5000[ mUI/mL	24 (16.0%)	56 (9.2%)
	[5000 - 10000] mUI/mL	1 (0.7%)	1 (0.2%)
<b>Négativisation du taux d'hCG plasmatique</b>			
Négativisation du taux d'hCG plasmatique	Manquant	70 (46.7%)	330 (54.4%)
	Non	5 (3.3%)	11 (1.8%)
	Oui	75 (50.0%)	266 (43.8%)
Délai entre le début de traitement par MTX et la négativisation (jours)	Manquant	0 (0.0%)	12 (4.5%)
	N*	75	254
	Moyenne ± ET	40.8 ± 62.4	31.0 ± 36.8
	Médiane	30.0	23.5

		<b>Année 8 (N=150)</b>	<b>Cumul (N=607)</b>
	Q1 ; Q3	21.0 ; 44.0	17.0 ; 37.0
	Min. ; Max.	5 ; 409	2 ; 409
*N : nombre de patientes avec données disponibles (% et calculs effectués sur N)			

Tableau 10 : Indication à une chirurgie en complément du traitement par MTX

		Année 8 (N=150)	Cumul (N=607)
<b>J7</b>			
Indication au traitement chirurgical	Manquant	48 (32.0%)	269 (44.3%)
	Non	87 (58.0%)	291 (47.9%)
	Oui	15 (10.0%)	47 (7.7%)
Indication	Refus initial de la coelioscopie, traitement par methotrexate demandée par la patiente	1 (6.7%)	1 (2.1%)
	Hématosalpinx avec douleurs pelviennes aiguës nécessitant une prise en charge chirurgicale	1 (6.7%)	1 (2.1%)
	Salpingotomie sous coelioscopie	1 (6.7%)	1 (2.1%)
	Coelioscopie + curetage	1 (6.7%)	1 (2.1%)
	Salpingectomie droite coelio hémopéritoine	1 (6.7%)	1 (2.1%)
	Salpingectomie droite pour GEU droite et échec de traitement par methotrexate	1 (6.7%)	1 (2.1%)
	Salpingectomie	3 (20%)	4 (8.5%)
	GEU opérée par salpingotomie	1 (6.7%)	1 (2.1%)
	Echec de traitement médical. Salpingotomie pour GEU gauche embryonnée	1 (6.7%)	1 (2.1%)
	Salpingotomie coelio	1 (6.7%)	1 (2.1%)
	PEC à J0 pour rupture : GEU sur moignon de salpingectomie gauche - Methotrexate post op (J1)	1 (6.7%)	1 (2.1%)

		Année 8 (N=150)	Cumul (N=607)
	Salpingectomie gauche sous coelioscopie	1 (6.7%)	1 (2.1%)
	Autre	0	29 (61.7%)
	Indication non renseignée	1 (6.7%)	3 (6.4%)
<b>J14</b>			
Indication au traitement chirurgical	Manquant	126 (84.0%)	550 (90.6%)
	Non	18 (12.0%)	49 (8.1%)
	Oui	6 (4.0%)	8 (1.3%)
Indication	Salpingectomie droite coelioscopie	1 (16.7%)	1 (12.5%)
	Salpingectomie droite	1 (16.7%)	1 (12.5%)
	Ré-ascension des bêta hCG	1 (16.7%)	1 (12.5%)
	Hématosalpinx important avec amas	1 (16.7%)	1 (12.5%)
	GEU rompue : salpingectomie	1 (16.7%)	1 (12.5%)
	Chirurgie en urgence pour malaise avec perte de connaissance : grossesse rompue	1 (16.7%)	1 (12.5%)
	GEU rompue	0	1 (12.5%)
	Douleur	0	1 (12.5%)

#### d. Données nationales de pharmacovigilance

Le caractère attendu/inattendu présenté dans le **Tableau 12** et **Tableau 14** est celui des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) en vigueur lors de la rédaction du rapport. Pour certains EI, le caractère attendu ou non diverge entre les différents laboratoires. En cas de divergence, le caractère inattendu est présenté par défaut dans le tableau et une note sous le tableau précise le laboratoire pour lequel le caractère est attendu.

- Données nationales de pharmacovigilance au cours de la période (01/08/2024-31/07/2025)

##### 30 cas de pharmacovigilance :

- 9 cas sans EI associé (situations particulières uniquement), tous non graves,
- 21 cas rapportant 35 EI au total : 3 non graves et 18 graves. Aucun cas fatal ni cas avec mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté.

*Tableau 11 : Nombre de cas rapportés (année 8)*

Nombre de cas total	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
30	18	0

*Tableau 12 : Nombre total d'EI par SOC et PT (année 8)*

MedDRA SOC  PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
<b>Actes médicament et chirurgicaux</b>	<b>2</b>				<b>2</b>	
Avortement provoqué	2				2	
<b>Affections congénitales, familiales et génétiques</b>		<b>6</b>				<b>6</b>
Brachycéphalie		1				1
Cryptorchidie		1				1
Dysmorphie		1				1
Hypertélorisme		1				1
Oreilles basses implantées		1				1
Syndactylie		1				1

MedDRA SOC  PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non- graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>				<b>2</b>		<b>2</b>
Collection liquidienne pelvienne				1		1
Hémorragie intermenstruelle				1		1
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>1</b>	<b>2</b>			<b>1</b>	<b>2</b>
Compression nerveuse	1				1	
Dysfonction motrice		1				1
Radiculopathie		1				1
<b>Affections gastro-intestinales</b>		<b>1</b>	<b>1</b>		<b>1</b>	<b>1</b>
Douleur abdominale haute			1		1	
Hernie inguinale		1				1
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>	<b>3</b>				<b>3</b>	
Avortement	1				1	
Avortement spontané	1				1	
Grossesse extra-utérine rompue	1				1	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<b>1</b>	<b>1</b>			<b>1</b>	<b>1</b>
Anémie microcytaire		1 <sup>a</sup>				1 <sup>a</sup>
Leucopénie	1				1	
<b>Affections hépatobiliaires</b>		<b>8</b>				<b>8</b>
Cytolyse hépatique		7				7
Lésion hépatocellulaire <sup>a</sup>		1				1
<b>Affections oculaires</b>		<b>1</b>				<b>1</b>
Exophtalmie		1				1
<b>Investigation</b>			<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Gonadotropine chorionique humaine augmentée				1		1
Pression artérielle diminuée				1		1
Transaminases augmentées			1		1	

MedDRA SOC  PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non- graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		<b>1</b>		<b>1</b>		<b>2</b>
Douleur		1 <sup>b</sup>				1 <sup>b</sup>
Intolérance médicamenteuse				1 <sup>c</sup>		1 <sup>c</sup>
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b>		<b>1</b>				<b>1</b>
Tumeur maligne du poumon		1				1
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>21</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>26</b>

<sup>a</sup>El attendu selon les RCP du laboratoire ACCORD

<sup>b</sup>El attendu selon les RCP du laboratoire ACCORD et VIATRIS

<sup>c</sup>attendu selon les RCP du laboratoire TEVA

Après analyse des différents PT, les « affections hépatobiliaires » et les « affections congénitales, familiales et génétiques » correspondaient aux SOC les plus fréquemment rapportés (respectivement 22,9% et 17,1% des 35 EI rapportés au cours de l'année 8).

### **Effet(s) indésirable(s) ayant conduit à une modification du traitement/ interruption du traitement/ arrêt du traitement**

Le protocole du CPC recommande une injection unique en cas de GEU, l'analyse de l'action prise vis-à-vis du MTX semble donc peu informative. Dans tous les cas rapportés au cours de l'année 8, le MTX a été administré en prise unique ou l'action prise était non applicable.

### **Situations particulières avec ou sans EI**

*Pour certains cas communs à ACCORD, TEVA et VIATRIS, certaines situations particulières n'ont été codées que par certains laboratoires, et pas par d'autres.*

- 28 cas : 19 avec EI associés et 9 sans EI associé.
- 37 situations particulières ont été rapportées (pour un même cas, plusieurs situations particulières ont pu être rapportées) :
  - **Administration pendant la grossesse** : 16 cas d'expositions maternelles ou fœtales pendant la grossesse dont 2 dont l'issue de la grossesse était normale (Naissance à terme et Nouveau-né normal).
  - **Situations particulières relatives à l'efficacité** : 4 cas d'inefficacité.

- **Situations particulières relatives à l'administration non conformes :**
  - 8 cas liés à une utilisation alors que le taux d'hCG plasmatique était supérieur à 10 000 mUI / mL.
  - 3 utilisations pour grossesse sur cicatrice de césarienne.
- **Situations particulières relatives à l'administration en lien avec l'indication du CPC : 2**
- **Situations particulières relatives à la prescription :**
  - 2 cas où le MTX a été prescrit pour GEU diagnostiquée par erreur alors qu'il s'agissait d'une grossesse intra-utérine.
  - 2 cas où le MTX a été prescrit pour GEU.

Néanmoins, à noter que les situations particulières relatives à l'administration du MTX pour grossesse ectopique (non conforme au RCP) et les expositions fœtales et maternelles durant la grossesse ne sont pas des situations particulières à proprement parler dans le cadre de ce programme puisque l'indication du CPC est le traitement médical de la grossesse extra-utérine.

Aucun signal de sécurité n'a été nouvellement identifié ou réévalué dans le contexte du CPC durant la période considérée et aucune action n'a été mise en œuvre suite à l'évaluation des données de sécurité disponibles par ailleurs.

- Données nationales de pharmacovigilance cumulées (31/03/2017-31/07/2025)

**101 cas de PV :**

- 39 cas sans EI associés : 34 non graves et 5 graves (manque d'efficacité/échec de traitement). Aucun cas fatal n'a été rapporté.
- 62 cas rapportant 105 EI au total : 14 non graves et 48 graves. Deux cas fatals ont été rapportés.

*Tableau 13 : Nombre de cas rapportés (Cumul)*

Nombre de cas total	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
101	53	2

*Tableau 14 : Nombre total d'EI par SOC et PT (Cumul)*

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
<b>Actes médicaux et chirurgicaux</b>	<b>3</b>				<b>3</b>	
Avortement provoqué	3				3	
<b>Affections congénitales, familiales et génétiques</b>		<b>9</b>				<b>9</b>
Anomalie du tube neural		1 <sup>a</sup>				1 <sup>a</sup>
Brachycéphalie		1				1
Communication interventriculaire		1				1
Cryptorchidie		1				1
Dysmorphie		1				1
Hypertélorisme		1				1
Malformation d'Arnold-Chiari		1 <sup>a</sup>				1 <sup>a</sup>
Oreilles basses implantées		1				1
Syndactylie		1				1
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>				<b>1</b>		<b>1</b>

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Gêne à l'oreille				1		1
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>8</b>
Alopécie			1		1	
Érythrodysesthésie palmo- plantaire		1 <sup>b</sup>				1 <sup>b</sup>
Érythème polymorphe	1				1	
Masse cutanée				1		1
Rash		2		1		3
Rash maculopapuleux				2		2
Rash prurigineux				1		1
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>				<b>3</b>		<b>3</b>
Collection liquidienne pelvienne				1		1
Erosion vaginale				1 <sup>a, b</sup>		1 <sup>a, b</sup>
Hémorragie intermenstruelle				1		1
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	<b>1</b>				<b>1</b>	
Insuffisance rénale aiguë	1				1	
<b>Affections du système nerveux</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Céphalée			2		2	
Compression nerveuse	1				1	
Désordre du goût				1		1
Dysfonction motrice		1				1
Ventricule cérébral dilaté		1				1
Radiculopathie		1				1
<b>Affections gastro- intestinales</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>5</b>

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Caries dentaires				1		1
Douleur abdominale haute			1		1	
Dysphagie				1 <sup>c</sup>		1 <sup>c</sup>
Erosion de la muqueuse buccale				1		1
Hernie inguinale		1				1
Nausée			3		3	
Thrombose veineuse viscérale		1 <sup>d</sup>				1 <sup>d</sup>
Ulcère aphteux			1		1	
Vomissement	1		3		4	
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>	<b>10</b>	<b>1</b>			<b>10</b>	<b>1</b>
Avortement	1				1	
Avortement spontané	6				6	
Grossesse extra-utérine rompue	1				1	
Mort fœtale	2				2	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	<b>6</b>	<b>2</b>			<b>6</b>	<b>2</b>
Anémie microcytaire		1 <sup>c</sup>				1 <sup>c</sup>
Aplasie de la moelle osseuse fébrile		1				1
Leucopénie	2				2	
Lymphopénie	1				1	
Neutropénie	1				1	
Pancytopenie	2				2	
<b>Affections hépatobiliaires</b>	<b>1</b>	<b>19</b>			<b>1</b>	<b>19</b>
Cholestase		1				1
Cytolyse hépatique <sup>f</sup>		16				16
Hépatite	1				1	

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Lésion hépatocellulaire <sup>c</sup>		2				2
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				1		1
Raideur musculosquelettique				1		1
<b>Affections oculaires</b>		1				1
Exophtalmie		1				1
<b>Affections vasculaires</b>			1		1	
Hypotension			1		1	
<b>Infections et infestations</b>		1				1
Choc septique		1				1
<b>Investigations</b>			3	3	3	3
Augmentation des transaminases			1		1	
Enzyme hépatique augmentée			1		1	
Gonadotropine chorionique humaine augmentée				1		1
Numération complète de formule sanguine anormale				1		1
Pression artérielle diminuée				1		1
Transaminases augmentées			1		1	
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>		1				1
Effet toxique de divers agents		1				1

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
Érosion muqueuse		1				1
Douleur		1 <sup>b,c</sup>				1 <sup>b,c</sup>
Fièvre			1		1	
Inflammation muqueuse		1 <sup>c</sup>				1 <sup>c</sup>
Intolérance médicamenteuse				1 <sup>a</sup>		1 <sup>a</sup>
Oedème de la langue		1				1
Sensation de froid				1		1
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b>		<b>1</b>				<b>1</b>
Tumeur maligne du poumon		1				1
<b>TOTAL</b>	<b>24</b>	<b>46</b>	<b>16</b>	<b>19</b>	<b>40</b>	<b>65</b>

<sup>a</sup> EI attendu selon les RCP du laboratoire TEVA

<sup>b</sup> EI attendu selon les RCP du laboratoire VIATRIS

<sup>c</sup> EI attendu selon les RCP du laboratoire ACCORD

<sup>d</sup> EI attendu selon les RCP des laboratoires ACCORD et TEVA.

<sup>f</sup> Pour un cas de cytolysé hépatique, il y a une différence de codage entre les laboratoires (un laboratoire code l'EI par le PT « Lésion hépatocellulaire »). Toutefois, les deux PT se réfèrent au même effet indésirable rapporté dans le cas.

Les PT et SOC en verts sont ceux mis à jour avec les cas rapportés sur la période de ce rapport.

Après analyse des différents PT, le SOC les plus représentés des 105 EI était celui des « Affections hépatobiliaires » avec 20 EI (19,0 % des 105 EI rapportés depuis le début du CPC).

### **Effet(s) indésirable(s) ayant conduit à une modification du traitement/ interruption du traitement/ arrêt du traitement**

Depuis le début du CPC, 4 cas ont conduit à une modification de traitement :

- un cas d'hépatite (EI grave attendu) ayant conduit à un arrêt du MTX (deux injections à une semaine d'intervalle). L'EI ne s'est pas résolu à la date de dernière information reçue.
- un cas de cytolysé hépatique (EI grave inattendu) ayant conduit à un arrêt du MTX (5 jours de traitement). L'EI s'est résolu.
- 1 cas de cytolysé hépatique (EI grave inattendu) ayant conduit à un arrêt du MTX (1 mois de traitement). L'EI était en cours de résolution à la date de dernière information reçue.
- 1 cas de lymphopénie (EI grave attendu) ayant conduit à un arrêt du MTX (5 jours de traitement). L'EI ne s'est pas résolu à la date de dernière information reçue.

Pour les autres cas, soit :

- le MTX a été administré en prise unique,
- soit l'action prise était non connue,
- soit l'action prise consistait à un arrêt de traitement malgré une date d'arrêt non rapportée. Même si la date de fin du MTX n'était pas rapportée pour certains cas, sachant que le protocole du CPC recommande une injection unique en cas de GEU, un arrêt du traitement par MTX est cohérent avec les recommandations du CPC.

### **Cas fatals ou avec mise en jeu du pronostic vital**

- 2 cas fatals :
  - 1 cas de mort fœtale.
  - 1 cas de malformation fœtale (malformation d'Arnold-Chiari et anomalie du tube neural) conduisant à une mort fœtale.
- 1 cas avec mise en jeu du pronostic vital : 1 cas de choc septique et d'aplasie de la moelle osseuse fébrile.

## Situations particulières avec ou sans EI

*Pour certains cas communs à ACCORD, TEVA et VIATRIS, certaines situations particulières n'ont été codées que par certains laboratoires, et pas par d'autres.*

- 79 cas : 40 avec EI associés et 39 sans EI associés.
- 107 situations particulières ont été rapportées (pour un même cas, plusieurs situations particulières ont pu être rapportées) :
  - **Administration pendant la grossesse** : 35 expositions maternelles ou fœtales durant la grossesse dont 2 dont l'issue de la grossesse était normale (Naissance à terme et Nouveau-né normal).
  - **Situations particulières relatives à l'efficacité** : 10 manque d'efficacité
  - **Situations particulières relatives à l'administration non conformes** :
    - 20 cas liés à une utilisation alors que le taux d'hCG plasmatique était supérieur à 10 000 mUI/mL.
    - 3 utilisations pour administration du MTX dans le cadre d'une grossesse sur cicatrice de césarienne.
    - 1 cas pour administration du MTX par voie transplacentaire.
  - **Situations particulières relatives à l'administration en lien avec l'indication du CPC** : 27
  - **Situations particulières relatives à la prescription** :
    - 2 cas où le MTX a été prescrit pour GEU diagnostiquée par erreur alors qu'il s'agissait d'une grossesse intra-utérine.
    - 4 cas où le MTX a été prescrit pour GEU.
  - **Autres situations particulières** :
    - 1 cas de circonstance ou information susceptible de mener à une erreur médicamenteuse associé à un problème de prescription de médicament (prescription pour un usage à domicile) et 1 erreur médicamenteuse interceptée puisque le pharmacien n'a pas délivré le produit.
    - 1 erreur de stockage de produit

### *Autre situation :*

A noter qu'une patiente a reçu le méthotrexate BIODIM (dosage non renseigné) pour la prise en charge de la GEU. Comme il s'agit bien de l'indication du CPC, cette patiente a été incluse dans le programme. Toutefois, il s'agit d'une situation particulière dans la mesure où cette présentation médicamenteuse n'est pas concernée par le CPC.

Les situations particulières relatives à l'administration du MTX pour le traitement de la GEU et à l'exposition pendant la grossesse ne sont pas des situations particulières à proprement

parler dans le cadre de ce programme puisque l'indication du CPC est le traitement médical de la grossesse extra-utérine.

Aucun signal de sécurité n'a été nouvellement identifié ou réévalué dans le contexte du CPC suite à l'analyse des données cumulées de pharmacovigilance et aucune action n'a été mise en œuvre suite à l'évaluation des données de sécurité disponibles par ailleurs.

### 3- Conclusion

Lors de la 8e année du CPC (01/08/2024 au 31/07/2025), 150 patientes ont été incluses et toutes ont été exposées au traitement.

Depuis le début du CPC (31/03/2017 au 31/07/2024), 616 patientes ont été incluses et 607 ont été exposées au méthotrexate.

Le traitement par MTX doit être initié dans le cadre du CPC lorsque le taux de hCG est inférieur à 5 000 mUI/mL, ce qui était le cas pour 536 des 602 patientes incluses avec données disponibles (89 %, 14 données manquantes). Le traitement par MTX reste toutefois envisageable si le taux de hCG plasmatique est compris entre 5 000 et 10 000 mUI/mL, ce qui concernait 46 patientes (7,6 %). Bien qu'un taux de hCG plasmatique supérieur à 10 000 mUI/mL soit une contre-indication à l'initiation d'un traitement par MTX dans le cadre du protocole mis en place pour le CPC, 20 patientes (3,3 %) étaient dans ce cas.

La voie d'administration majoritaire était l'intramusculaire (93,6 %) et la posologie était de 1 mg/ kg pour toutes les patientes avec donnée renseignée (posologie en mg/kg manquante pour 2,8 % des patientes exposées). Le protocole recommandé pour le traitement médical de la GEU a donc été respecté pour la quasi-totalité des patientes.

La réduction des effectifs au cours du suivi limite drastiquement l'analyse statistique de l'évolution des patientes après le traitement. Il n'est donc ainsi pas possible d'évaluer l'étendue de l'efficacité du traitement chez les patientes. Nous pouvons toutefois constater que le taux d'hCG plasmatique moyen décroît entre l'inclusion et J7 (diminution du taux moyen de  $3520.1 \pm 25222.9$  mUI/mL à l'initiation à  $1650.6 \pm 3316.4$  mUI/mL à J7). Les patientes pour lesquelles des données sont disponibles à la visite de fin de suivi, ont très majoritairement présenté une négativation de leur taux plasmatique d'hCG.

Concernant les limites du traitement, après une première injection du MTX, 12,7 % des patientes ont bénéficié d'une seconde injection de MTX à J7 et 7,7 % ont dû avoir recours à un traitement chirurgical à J7 et 1,3% à J14.

Concernant les données de sécurité, depuis le début du CPC (31/03/2017) jusqu'au 31/07/2025, 101 cas de pharmacovigilance concernant l'utilisation du MTX dans un contexte de grossesse extra-utérine ont été rapportés dont :

- 39 cas sans EI associés (situations particulières uniquement) dont 34 étaient non graves et 5 étaient graves (manque d'efficacité/échec de traitement). Aucun cas fatal n'a été rapporté.
- 62 cas rapportant 105 EI dont 14 étaient non graves et 48 étaient graves. 2 cas fatals et 1 cas avec mise en jeu du pronostic vital ont été rapportés.
- Le SOC le plus représenté des 105 EI était les « Affections hépatobiliaires » avec 20 EI (19,0% des 105 EI rapportés depuis le début du CPC), tous graves (16 cytolyses hépatiques, 2 lésions hépatocellulaires, 1 cholestase, 1 hépatite).
- Sur les 105 EI rapportés, 40 ont été considérés comme attendus et 65 comme inattendus.
- Concernant les 106 situations particulières rapportées, la majorité correspondait à l'usage du MTX pour GEU et à l'exposition pendant la grossesse qui ne sont pas des situations particulières à proprement parler dans le cadre de ce programme puisque l'indication du CPC est le traitement médical de la grossesse extra-utérine.

**Les données recueillies au cours de l'année 8 sont similaires à celles décrites dans le précédent rapport. Par ailleurs, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié après analyse des données de pharmacovigilance de l'année 8 et des données cumulées depuis le début du CPC. Sur la période considérée, les données de sécurité et d'efficacité issues du suivi des patientes incluses dans le CPC ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque du MTX dans l'indication du CPC.**