
Résumé de rapport de synthèse

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

Rapport n° 6 Période du 01/08/2023 au 31/07/2024]



- 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 patients / prescripteurs

Suivi des patientes

Figure 1 : Disposition des patientes au cours de la période

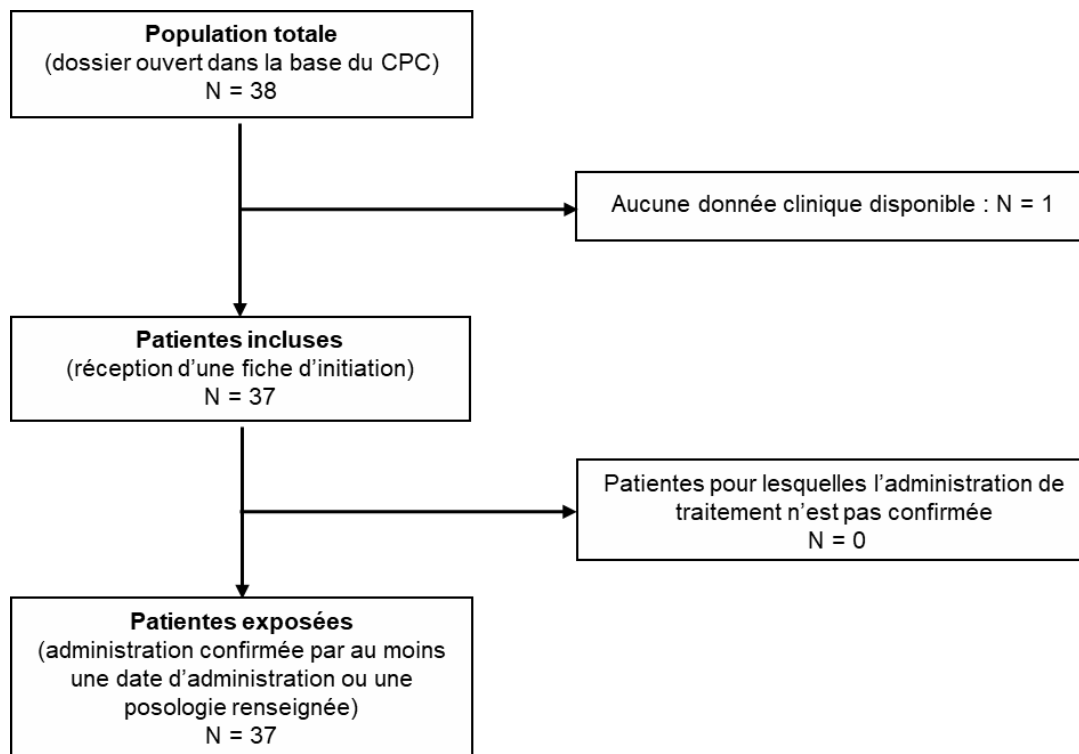
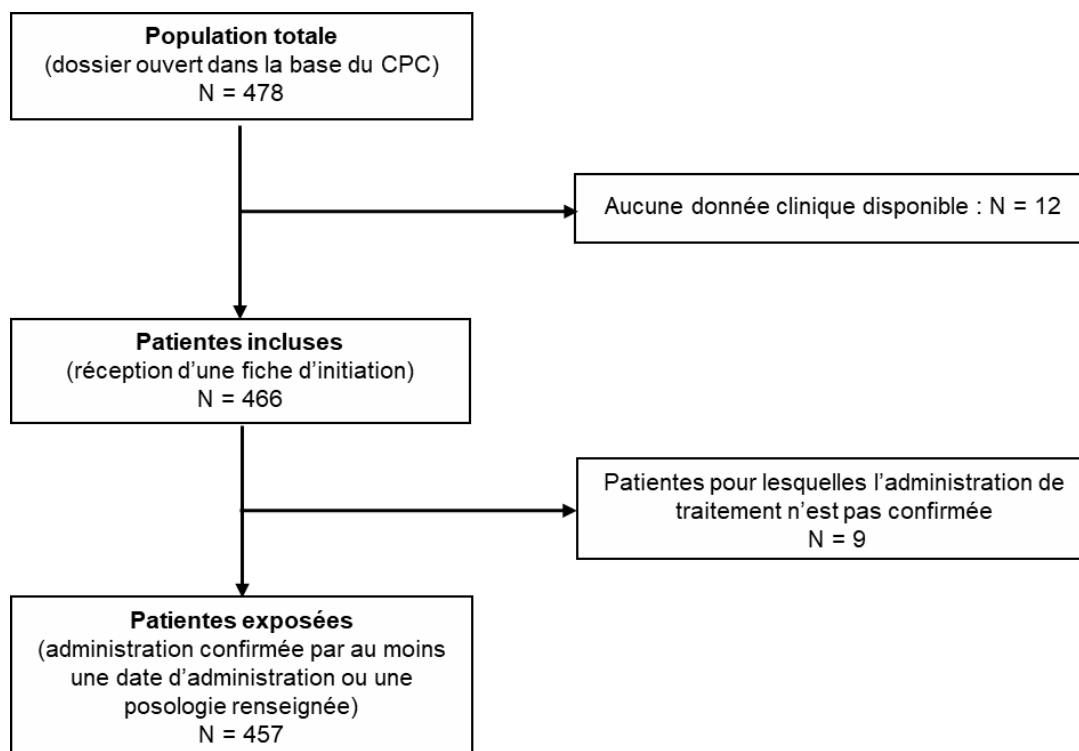


Figure 2 : Disposition des patientes depuis le début du CPC



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) : 141).

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

Tableau 1 : Détail des fiches reçues chez les patientes exposées

Fiches	Période	Cumul
	Patientes exposées (N=37)	Patientes exposées (N = 457)
Fiche d'initiation	37 (100.0%)	457 (100%)
Fiche de suivi J7	26 (70.3%)	236 (51.6%)
Fiche de suivi J14 (Fiche à compléter uniquement en cas de 2 ^e injection de MTX à J7)	5 (13.5%)	34 (7.4%)
Fiche de fin de suivi	12 (32.4%)	194 (42.5%)

Caractéristiques générales des patientes

Tableau 2 : Caractéristiques générales des patientes incluses

Variables		Année 7 (N=37)	Cumul (N=466)
Âge (ans)	Manquant	0	9
	N*	37	457
	Moyenne ± ET	31.2 ± 3.7	31.4 ± 5.6
	Médiane	31.0	31.0
	Min. ; Max.	21 ; 39	19 ; 47
Poids (kg)	Manquant	1	10
	N*	36	456
	Moyenne ± ET	67.61 ± 14.26	68.41 ± 15.63
	Médiane	64.50	65.00
	Min. ; Max.	50 ; 117	40 ; 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 7 (N=37)	Cumul (N=466)
Bilan hormonal (hCG plasmatique)			
	Manquant	0	12
	N*	37	454
hCG plasmatique (mUI/mL)	Moyenne ± ET	1231.0 ± 1252.3	2342.7 ± 5961.2
	Médiane	741.0	965.5
	Q1 ; Q3	295.0 ; 1578.0	307.0 ; 2433.0
	Min. ; Max.	73 ; 4906	33 ; 80000
hCG plasmatique (mUI/mL) (en classes)	5 - 5000[mUI/mL	37 (100%)	409 (90.1%)
	[5000 - 10000] mUI/mL	0	33 (7.3%)
	> 10000 mUI/mL	0	12 (2.6%)
Localisation de la GEU évaluée via échographie pelvienne			
	Manquant	18	41
	N*	19	425
Localisation de la GEU	Tubaire	18 (94.7%)	302 (71.1%)
	Interstitielle	1 (5.3%)	14 (3.3%)
	Sur cicatrice de césarienne	0	5 (1.2%)
	Non localisée	0	104 (24.5%)
* N : nombre de patientes avec données disponibles (% calculés sur N)			

Tableau 4 : Antécédents médicaux des patientes incluses

Variables		Année 7 (N=37)	Total (N=466)
Antécédent médical et/ou chirurgical notable			
Au moins un antécédent médical et/ou chirurgical notable	Manquant	0	13
	N*	37	453
	Non	25 (67.6%)	371 (81.9%)
	Oui	12 (32.4%)	82 (18.1%)
*nombre de patientes avec données disponibles (% effectués sur N)			
Nombre d'antécédents totaux		29	124
Antécédents médicaux et/ou chirurgicaux notables les plus fréquents (% sur le nombre d'antécédents)	CHIRURGIE BARIATRIQUE	2 (6.9%)	10 (8.1%)
	APPENDICECTOMIE	2 (6.9%)	9 (7.3%)
	CHOLECYSTECTOMIE	2 (6.9%)	6 (4.8%)
	HYPOTHYROIDIE	1 (3.4%)	6 (4.8%)
Antécédent gynéco-obstétricaux notables			
Au moins un antécédent gynéco-obstétrical notable	Manquant	0	11
	N*	37	455
	Non	14 (37.8%)	286 (62.9%)
	Oui	23 (62.2%)	169 (37.1%)
*nombre de patientes avec données disponibles (% effectués sur N)			
Nombre d'antécédents gynéco-obstétricaux totaux		41	301
Antécédents gynéco-obstétricaux notables les plus fréquents (% sur le nombre d'antécédents)	FAUSSE COUCHE SPONTANÉE	7 (17.1%)	48 (15.9%)
	ACCOUCHEMENT PAR VOIE BASSE	9 (22%)	60 (19.9%)

Caractéristiques des prescripteurs

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

	Année 7	Cumul
Régions	N médecins (N=12)	N médecins (N=94)
Zones géographiques		
Auvergne-Rhône-Alpes	0	11 (11.7%)
Bourgogne-Franche-Comté	1 (8.3%)	11 (11.7%)
Bretagne	0	3 (3.2%)
Centre-Val de Loire	0	6 (6.4%)
Grand-Est	5 (41.6%)	6 (6.4%)
Hauts-de-France	0	32 (34%)
Île-de-France	3 (25.0%)	18 (19.1%)
Normandie	1 (8.3%)	1 (1.1%)
Occitanie	0	1 (1.1%)
Pays de la Loire	2 (16.7%)	3 (3.2%)
Non renseigné	0	2 (2.1%)
Spécialités		
Spécialité en gynécologie (gynécologie obstétricale ou gynécologie médicale)	11 (91.7%)	93 (98.9%)
Médecin généraliste	1 (8.3%)	1 (1.1%)
Centres		
Nombre de centres	7	29

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^e 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^{ère} administration)

Variables		Année 7 (N=37)	Cumul (N=457)
Administrations du MTX			
Voie d'administration	Manquant	0	22 (4.8%)
	Intra-musculaire	37 (100.0%)	428 (93.7%)
	In situ	0	7 (1.5%)
Nom commercial de la spécialité utilisée	Manquant	2 (5.4%)	27 (5.9%)
	METHOTREXATE ACCORD 25mg/mL, solution injectable	8 (21.6%)	8 (1.8%)
	METHOTREXATE TEVA 10 % (1g/10 mL), solution injectable	0	6 (1.3%)
	METHOTREXATE TEVA 10 % (5g/50 mL), solution injectable	0	1 (0.2%)
	METHOTREXATE TEVA 2,5 % (50 mg/2 mL), solution injectable	7 (18.9%)	121 (26.5%)
	METHOTREXATE TEVA 2,5 % (500 mg/20 mL), solution injectable	0	10 (2.2%)
	METHOTREXATE VIATRIS 100mg/mL, solution injectable	2 (5.4%)	16 (3.5%)
	METHOTREXATE VIATRIS 25 mg/mL, solution injectable	2 (5.4%)	17 (3.7%)
	METHOTREXATE VIATRIS 50mg/2mL, solution injectable	16 (43.2%)	229 (50.1%)
	METHOTREXATE VIATRIS - Inconnu	0	1 (0.2%)
	LEDERTREXATE 50 mg/2 mL, solution injectable	0	21 (4.6%)
Posologie (mg/kg)	Manquant	0	12 (2.6%)
	1	37 (100.0%)	445 (97.4%)

Variables		Année 7 (N=37)	Cumul (N=457)
Traitement complémentaire à la prise de MTX en rapport à la GEU			
Prise d'un traitement complémentaire	Manquant	0	11 (2.4%)
	Non	17 (45.9%)	323 (70.7%)
	Oui	20 (54.1%)	123 (26.9%)
Utilisation d'au moins un antalgique chez les patientes traitées	Manquant	0	5 (4.1%)
	Non	1 (5%)	8 (6.5%)
	Oui	19 (95%)	110 (89.4%)
Détails des traitements complémentaires			
Une même patiente pouvait recevoir plusieurs traitements différents			
Nombre total de traitements complémentaires renseignés		40	195*
* pour 5 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)	0	5 (2.6%)
	AINS	0	1 (0.5%)
	ANTIGONE	0	1 (0.5%)
	IBUPROFENE	2 (5%)	4 (2.1%)
	KETOPROFENE	0	4 (2.1%)
	LEDERFOLINE	0	1 (0.5%)
	LOVENOX	0	1 (0.5%)
	METHOTREXATE	1 (2.5%)	1 (0.5%)
	MIFEPRISTONE	0	5 (2.6%)
	MIRENA	0	1 (0.5%)
	MORPHINE	0	1 (0.5%)
	NALBUPHINE	0	1 (0.5%)
	NEFOPAM	1 (2.5%)	5 (2.6%)
	OPTIMIZETTE	0	1 (0.5%)
	PARACÉTAMOL	19 (47.5%)	97 (49.7%)
	PARACÉTAMOL + TRAMADOL	0	1 (0.5%)
	PERFALGAN	0	5 (2.6%)

Variables	Année 7 (N=37)	Cumul (N=457)
RHOPHYLAC	2 (5%)	5 (2.6%)
SPASFON	14 (35%)	51 (26.2%)
TRAMADOL	1 (2.5%)	4 (2.1%)

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

Variables		Année 7 (N=37)	Cumul (N=457)
Administration complémentaire de MTX à J7			
Indication à une administration complémentaire de MTX - J7	Manquant	11 (29.7%)	223 (48.8%)
	Non	20 (54.1%)	196 (42.9%)
	Oui	6 (16.2%)	38 (8.3%)
Nom commercial de la spécialité utilisée	Manquant	0	2 (5.3%)
	METHOTREXATE ACCORD 25mg/mL, solution injectable	2 (33.3%)	2 (5.3%)
	METHOTREXATE TEVA 2,5 % (50 mg/2 mL), solution injectable	2 (33.3%)	15 (39.5%)
	METHOTREXATE TEVA 2,5 % (500 mg/20 mL), solution injectable	0	1 (2.6%)
	METHOTREXATE VIATRIS 100mg/mL, solution injectable	0	1 (2.6%)
	METHOTREXATE VIATRIS 25 mg/mL, solution injectable	1 (16.7%)	1 (2.6%)
	METHOTREXATE VIATRIS 50mg/2mL, solution injectable	1 (16.7%)	14 (36.8%)
	METHOTREXATE VIATRIS - Inconnu	0	1 (2.6%)
	LEDERTREXATE 50 mg/2 mL, solution injectable	0	1 (2.6%)
Voie d'administration	Manquant	0	1 (2.6%)
	IM	6 (100.0%)	37 (97.4%)
Posologie (mg/kg)	Manquant	0	3 (7.9%)
	1	6 (100.0%)	35 (92.1%)

Variables		Année 7 (N=37)	Cumul (N=457)
Traitement complémentaire à la prise de MTX à J7 en rapport à la GEU			
Prise d'un traitement complémentaire	Manquant	11 (29.7%)	238 (52.1%)
	Non	21 (56.8%)	200 (43.8%)
	Oui	5 (13.5%)	19 (4.2%)
Utilisation d'au moins un antalgique chez les patientes traitées	Manquant	0	0
	Non	1 (20.0%)	4 (21.1%)
	Oui	4 (80.0%)	15 (78.9%)
Utilisation d'un traitement déconseillé (AINS) ou contre-indiqué (acide acétylsalicylique à doses antalgiques)	Oui	0	0

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

Variables		Année 7 (N=37)	Cumul (N=457)
Prise d'un traitement complémentaire	Manquant	32 (86.5%)	428 (93.7%)
	Non	4 (10.8%)	27 (5.9%)
	Oui	1 (2.7%)	2 (0.4%)
Utilisation d'au moins un antalgique chez les patientes traitées	Manquant	0	0
	Non	0	0
	Oui	1 (100.0%)	2 (100.0%)
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 7 (N=37)	Cumul (N=457)
J0			
hCG plasmatique (mUI/mL)	Manquant	0	5 (1.1%)
	N*	37	452
	Moyenne ± ET	1231.0 ± 1252.3	2349.9 ± 5973.4
	Médiane	741.0	965.5
	Q1 ; Q3	295.0 ; 1578.0	303.5 ; 2436.5
	Min. ; Max.	73 ; 4906	33 ; 80000
hCG plasmatique (mUI/mL) (en classes)	Manquant	0	5 (1.1%)
	[0 - 5 [mUI/mL (Négatif : absence de grossesse)	0	0
	[5 - 5000[mUI/mL	37 (100.0%)	407 (89.1%)
	[5000 - 10000] mUI/mL	0	33 (7.2%)
	> 10000 mUI/mL	0	12 (2.6%)
J7			
hCG plasmatique (mUI/mL)	Manquant	11 (29.7%)	222 (48.6%)
	N*	26	235
	Moyenne ± ET	794.7 ± 984.8	1413.8 ± 2247.9
	Médiane	467.0	465.0
	Q1 ; Q3	77.0 ; 1128.0	93.0 ; 2037.0
	Min. ; Max.	5 ; 3556	0 ; 13677
hCG plasmatique (mUI/mL) (en classes)	Manquant	11 (29.7%)	222 (48.6%)
	[0 - 5 [mUI/mL (Négatif : absence de grossesse)	0	6 (1.3%)
	[5 - 5000[mUI/mL	26 (70.3%)	213 (46.6%)
	[5000 - 10000] mUI/mL	0	12 (2.6%)
	> 10000 mUI/mL	0	4 (0.9%)

		Année 7 (N=37)	Cumul (N=457)
J14			
hCG plasmatique (mUI/mL)	Manquant	32 (86.5%)	426 (93.2%)
	N*	5	31
	Moyenne ± ET	894.2 ± 1066.0	1035.8 ± 1189.1
	Médiane	328.0	607.0
	Q1 ; Q3	227.0 ; 1229.0	66.0 ; 1397.0
	Min. ; Max.	66 ; 2621	5 ; 4467
hCG plasmatique (mUI/mL) (en classes)	Manquant	32 (86.5%)	426 (93.2%)
	[0 - 5 [mUI/mL (Négatif : absence de grossesse)	0	0
	[5 - 5000[mUI/mL	5 (13.5%)	31 (6.8%)
Négativisation du taux d'hCG plasmatique			
Négativisation du taux d'hCG plasmatique	Manquant	25 (67.6%)	271 (59.3%)
	Non	0	6 (1.3%)
	Oui	12 (32.4%)	180 (39.4%)
Délai entre le début de traitement par MTX et la négativisation (jours)	Manquant	0	11 (6.1%)
	N*	12	169
	Moyenne ± ET	36.8 ± 25.1	27.0 ± 16.0
	Médiane	31.5	22.0
	Q1 ; Q3	17.5 ; 47.5	15.0 ; 35.0
	Min. ; Max.	13 ; 102	2 ; 102
*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 7 (N=37)	Cumul (N=457)
J7			
Indication au traitement chirurgical	Manquant	11 (29.7%)	225 (49.2%)
	Non	23 (62.2%)	200 (43.8%)
	Oui	3 (8.1%)	32 (7.0%)
Indication	GEU rompue	0	7 (21.9%)
	Augmentation de la masse et cinétique des hCG défavorable	0	1 (3.2%)
	Défense abdominale	0	1 (3.2%)
	Douleur en fosse iliaque droite	0	1 (3.2%)
	Douleur et épanchement à l'échographie	0	1 (3.2%)
	Echec	0	1 (3.2%)
	GEU rompue et hémopéritoine	0	1 (3.2%)
	Présence d'une activité cardiaque	0	1 (3.2%)
	Rupture tubaire à J12	0	1 (3.2%)
	Taux à J4 très élevé sans GEU et aspiration du matériel trophoblastique	0	1
	Augmentation de la masse latéro-utérine à J14 + hématosalpinx	1 (33.3%)	1 (3.2%)
	Indication non renseignée	2 (66.6%)	15 (46.9%)
J14			
Indication au traitement chirurgical	Manquant	32 (86.5%)	425 (93.0%)
	Non	5 (13.5%)	30 (6.6%)
	Oui	0	2 (0.4%)

		Année 7 (N=37)	Cumul (N=457)
Indication	GEU rompue	0	1 (50.0%)
	Douleur	0	1 (50.0%)

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 (01/08/2023-31/07/2024)

9 cas de pharmacovigilance :

- 2 cas sans EI associé (situations particulières uniquement), tous non graves,
- 7 cas rapportant 12 EI au total : 1 non grave et 6 graves. Aucun cas fatal ni cas avec mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté.

Tableau 11 : Nombre de cas rapportés (année 7)

Nombre de cas total	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
9	6	0

Tableau 12 : Nombre total d'EI par SOC et PT (année 7)

MedDRA SOC PT	Nombre d'effets indésirables graves				Total d'effets indésirables graves	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Actes médicaux et chirurgicaux	2		2			
Avortement provoqué	2		2			
Affections congénitales, familiales et génétiques		1				1
Communication interventriculaire		1				1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		1	1		1	1
Alopécie			1		1	
Rash		1				1
Affections du rein et des voies urinaires	1		1			
Insuffisance rénale aiguë	1		1			
Affections gastro-intestinales	1		2		3	
Nausée			1		1	
Vomissement	1		1		2	
Affections hématologiques et du système lymphatique	1		1			
Pancytopénie	1		1			
Affections hépatobiliaires		1				1
Lésion hépatocellulaire		1				1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		1				1
Inflammation muqueuse		1 ^a				1 ^a
TOTAL	5	4	3		8	4

^aEI attendu selon les RCP du laboratoire ACCORD

Après analyse des différents PT, les affections gastro-intestinales correspondaient au SOC le plus fréquemment rapporté (25,0% des 12 EI rapportés au cours de l'année 7).

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 7, 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 entre ACCORD, TEVA et VIATRIS, des situations particulières ont pu être codées uniquement par certains laboratoires et pas d'autres.

- 6 cas : 4 avec EI associés et 2 sans EI associés.
- 9 situations particulières ont été rapportées (pour un même cas, plusieurs situations particulières ont pu être rapportées) :
 - 3 utilisations non conformes au document de référence dont une pour administration par voie transplacentaire,
 - 2 problèmes de prescription de produit (MTX prescrit pour GEU diagnostiquée par erreur alors qu'il s'agissait d'une grossesse intra-utérine),
 - 1 erreur de stockage de produit,
 - 1 exposition fœtale durant la grossesse,
 - 1 exposition maternelle durant la grossesse,
 - 1 prescription de produit contre-indiqué.

Néanmoins, à noter que les utilisations non conformes au document de référence concernant l'indication 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 (31/03/2017-31/07/2024)

- 73 cas de PV :**
- 30 cas sans EI associés : 25 non graves et 5 graves (manque d'efficacité/échec de traitement). Aucun cas fatal n'a été rapporté.
 - 43 cas rapportant 72 EI au total : 11 non graves et 32 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
73	37	2

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

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves				Total d'effets graves	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Actes médicaux et chirurgicaux	3		3			
Avortement provoqué	3		3			
Affections congénitales, familiales et génétiques		3	3			
Anomalie du tube neural		1 ^a	1 ^a			
Communication interventriculaire		1	1			
Malformation d'Arnold-Chiari		1 ^a	1 ^a			
Affections de l'oreille et du labyrinthe			1			
Gêne à l'oreille			1			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1	3	1	5	2	8
Alopécie			1		1	

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves				Total d'effets indésirables graves
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu Inattendu
Érythrodysesthésie palmo- plantaire		1 ^b			1 ^b
Érythème polymorphe	1			1	
Masse cutanée			1		1
Rash		2	1		3
Rash maculopapuleux			2		2
Rash prurigineux			1		1
Affections des organes de reproduction et du sein			1		1
Erosion vaginale			1 ^{ε, b}		1 ^{a, b}
Affections du rein et des voies urinaires	1			1	
Insuffisance rénale aiguë	1			1	
Affections du système nerveux		1	2	1	2
Céphalée			2		2
Ventricule cérébral dilaté		1 ^e			1 ^e
Désordre du goût			1		1
Affections gastro- intestinales	1	1	7	3	4
Caries dentaires			1		1
Dysphagie			1 ^c		1 ^c
Erosion de la muqueuse buccale			1		1
Nausée			3		3
Thrombose veineuse viscérale		1 ^d			1 ^d
Ulcère aphteux			1		1
Vomissement	1		3		4

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves				Total d'effets indésirables graves	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections hématologiques et du système lymphatique	5	1			5	1
Aplasie de la moelle osseuse fébrile		1				1
Leucopénie	1				1	
Lymphopénie	1 ^e				1 ^e	
Neutropénie	1				1	
Pancytopenie	2				2	
Affections hépatobiliaires	1	11			1	11
Cholestase		1				1
Cytolyse hépatique ^f		9 ^e				9 ^e
Hépatite	1				1	
Lésion hépatocellulaire		1				1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				1		1
Raideur musculosquelettique				1		1
Affections vasculaires			1		1	
Hypotension			1		1	
Grossesse, puerpéralité et conditions périnatales	7				7	
Avortement spontané	5				5	
Mort fœtale	2				2	
Infections et infestations		1				1
Choc septique		1				1

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves					Total d'effets indésirables graves
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Investigations			2	1	2	1
Augmentation des transaminases			1		1	
Enzyme hépatique augmentée			1		1	
Numération complète de formule sanguine anormale				1		1
Lésions, intoxications et complications d'interventions		1				1
Effet toxique de divers agents		1 ^e				1 ^e
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		3	1	1	1	4
Érosion muqueuse		1				1
Fièvre			1		1	
Inflammation muqueuse		1 ^c				1 ^c
Oedème de la langue		1				1
Sensation de froid				1		1
TOTAL	19	25	14	14	33	39

^a EI attendu selon les RCP du laboratoire TEVA

^b EI attendu selon les RCP du laboratoire VIATRIS

^c EI attendu selon les RCP du laboratoire ACCORD

^d EI attendu selon les RCP des laboratoires ACCORD et TEVA.

^e cas des périodes précédentes identifiés grâce à la nouvelle requête réalisée sur la période cumulée.

^f Pour un cas de cytolyse 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.

Les SOC les plus représentés des 72 EI étaient :

- « Affections hépatobiliaires » avec 12 EI (16,7 % des 72 EI rapportés depuis le début du CPC), tous graves (1 cholestase, 9 cytolyses hépatiques, 1 hépatite et 1 lésion hépatocéculaire).
- « Affections gastro-intestinales » avec 12 EI (16,7 % des 72 EI rapportés depuis le début du CPC), dont 10 non graves (1 caries dentaires, 1 dysphagie, 1 érosion de la muqueuse buccale, 3 nausées, 1 ulcère aphteux, 3 vomissements) et 2 graves (1 thrombose veineuse viscérale et 1 vomissement).

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 entre ACCORD, TEVA et VIATRIS, des situations particulières ont pu être codées uniquement par certains laboratoires et pas d'autres.

- 53 cas : 23 avec EI associés et 30 sans EI associés.
- 70 situations particulières ont été rapportées (pour un même cas, plusieurs situations particulières ont pu être rapportées) :
 - **Administration pendant la grossesse :**
 - 12 expositions maternelles durant la grossesse
 - 4 expositions fœtales durant la grossesse
 - 3 expositions pendant la grossesse
 - **Situations particulières relatives à l'efficacité :**
 - 4 inefficacités médicamenteuses
 - 1 échec de traitement
 - 1 médicament inefficace pour un usage non approuvé
 - **Situations particulières relatives à l'administration non conformes :**
 - 34 utilisations non conformes au document de référence (22 car l'AMM du MTX n'était pas respectée et 12 car le MTX a été prescrit dans le cadre du CPC malgré un taux d'hCG plasmatique supérieur à 10 000 mUI/mL et 1 car le MTX a été administré par voie transplacentaire)
 - 2 utilisations du produit dans une indication non approuvée
 - 1 administration de produit contre-indiqué
 - **Situations particulières relatives à la prescription :**
 - 2 problèmes de prescription de produit
 - 1 erreur de prescription de produit
 - 1 prescription de produit contre-indiqué
 - 1 problème de prescription de médicament
- 1 circonstance ou information susceptible de mener à une erreur médicamenteuse,
- 1 erreur de stockage de produit
- 1 erreur médicamenteuse interceptée

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 7^e année du CPC (01/08/2023 au 31/07/2024), 37 patientes ont été incluses et toutes ont été exposées.

Depuis le début du CPC (31/03/2017 au 31/07/2024), 466 patientes ont été incluses et 457 ont été exposées.

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 409 des 466 patientes incluses avec données disponibles (90,1 %, 12 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 33 patientes (7,3 %). 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, 12 patientes (2,6 %) étaient dans ce cas.

La voie d'administration majoritaire était l'intramusculaire (93,7 %) et la posologie était de 1 mg/ kg pour toutes les patientes avec donnée renseignée (posologie en mg/kg manquante pour 2,6 % 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 $2349,9 \pm 5973,4$ mUI/mL à l'initiation à $1413,8 \pm 2247,9$ 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, 8,3 % des patientes ont bénéficié d'une seconde injection de MTX à J7 et 7,0 % ont dû avoir recours à un traitement chirurgical à J7.

Concernant les données de sécurité, depuis le début du CPC (31/03/2017) jusqu'au 31/07/2024, 73 cas de pharmacovigilance concernant l'utilisation du MTX dans un contexte de grossesse extra-utérine ont été rapportés dont :

- 30 cas sans EI associés (situations particulières uniquement) dont 25 étaient non graves et 5 étaient graves (manque d'efficacité/échec de traitement). Aucun cas fatal n'a été rapporté.
- 43 cas rapportant 72 EI dont 11 étaient non graves et 32 étaient graves. 2 cas fatals et 1 cas avec mise en jeu du pronostic vital ont été rapportés.
- Les SOC les plus représentés des 72 EI étaient :
 - « Affections hépatobiliaires » avec 12 EI (16,7 % des 72 EI rapportés depuis le début du CPC), tous graves (1 cholestase, 9 cytolyses hépatiques, 1 hépatite et 1 lésion hépatocellulaire).
 - « Affections gastro-intestinales » avec 12 EI (16,7 % des 72 EI rapportés depuis le début du CPC), dont 10 non graves (1 caries dentaires, 1 dysphagie, 1 érosion de la muqueuse buccale, 3 nausées, 1 ulcère aphteux, 3 vomissements) et 2 graves (1 thrombose veineuse viscérale et 1 vomissement).
- Sur les 72 EI rapportés, 33 ont été considérés comme attendus et 39 comme inattendus.
- Concernant les 70 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 7 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 7 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.