



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
RECOMMANDATION RENDUE DANS LE CADRE DE LA PROCÉDURE
DE PRISE EN CHARGE DÉROGATOIRE PRÉVUE AUX ARTICLES
L.162-17-2-1 ET R.163-26 ET SUIVANTS DU CODE DE LA
SÉCURITÉ SOCIALE (CSS)
9 SEPTEMBRE 2020

méthotrexate

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 MYLAN 100 mg/ml, solution injectable
METHOTREXATE MYLAN 25 mg/ml, solution injectable
METHOTREXATE MYLAN 50 mg/ 2 ml, solution injectable

Prise en charge dérogatoire

Laboratoires	TEVA SANTE MYLAN SAS
Code ATC	L01BA01 (analogues de l'acide folique)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement Médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU) »
Population concernée	Entre 3 500 et 4 700 patientes (cf. paragraphe 06)
Bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire	<input checked="" type="checkbox"/> Avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire <input type="checkbox"/> Avis défavorable à la prise en charge à titre dérogatoire

01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date du protocole	Date du protocole initial : mars 2016, renouvellement 30 juillet 2020
Durée de la RTU	3 ans
Protocole ¹	Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patients traités. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du médicament. L'ensemble des données collectées par les prescripteurs sera recueilli et analysé par les laboratoires concernés et transmis périodiquement à l'ANSM. Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, sont publiés sur son site Internet.

02 CONTEXTE

Suite au renouvellement d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)² par l'ANSM, le 30 juillet 2020 pour une durée de 3 ans, pour les spécialités à base de méthotrexate (MTX) en solution injectable³, la commission de la transparence s'est autosaisie, comme le permet l'article R. 163-26 du CSS, afin de rendre une recommandation relative au bien-fondé du renouvellement de la prise en charge à titre dérogatoire de ces spécialités dans les indications retenues par l'ANSM.

Pour rappel, l'ANSM élabore des RTU qui sont des procédures dérogatoires exceptionnelles pour encadrer des prescriptions non conformes à l'AMM, sous réserve :

- qu'il existe un besoin thérapeutique,
- et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.

L'objectif est de sécuriser l'utilisation hors AMM des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients organisé par les laboratoires concernés. Les RTU ont une durée maximale de 3 ans renouvelable.

03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

3.1.1 Indication encadrée par l'ANSM dans la RTU

« **Traitement Médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU).** »

3.1.2 Indications de l'AMM actuellement prises en charge

¹ En cas de suspicion de risque pour la santé publique ou en cas de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'informations ou si le directeur général de l'ANSM estime que les conditions mentionnées à l'article L. 5121-12-1 du CSP ne sont plus remplies, il peut modifier, suspendre ou retirer la recommandation temporaire d'utilisation.

² La définition et les modalités d'élaboration des RTU sont précisées aux articles L5121-12-1 et R 5121-76-1 à 9 du code de la santé publique.

³ La RTU ne concerne que les spécialités mentionnées en page 1 dont les présentations sont adaptées au traitement de la grossesse extra-utérine. Les spécialités à base de solution injectable en stylo ou seringue prérempli(e) ne sont pas concernées par la RTU, ni les présentations à 2,5 mg/ml et 5 mg/2ml, ni la présentation METHOTREXATE BIODIM 25 mg/1 ml.

Indications	<p>Choriocarcinomes placentaires. Adénocarcinomes mammaires et ovariens : traitement adjuvant ou après rechute. Carcinomes de voies aérodigestives supérieures. Carcinomes vésicaux. Carcinomes de bronches à petites cellules. Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien.</p> <p>A haute dose essentiellement Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central). Lymphomes malins non hodgkiniens. Ostéosarcomes.</p>
Date de l'avis CT	-
SMR/ASMR	-
Prise en charge	Collectivités.

04 MODALITÉS D'UTILISATION

Outre le protocole de l'ANSM, il est impératif que le médecin prescrivant les spécialités à base de méthotrexate dans le cadre de la RTU prenne connaissance du RCP annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

04.1 Posologie définie par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.1.1 Posologie

« **Une administration unique par voie IM à la dose de 1 mg/kg. Une deuxième injection pourra être envisagée dans certaines conditions (cf. suivi dans le protocole de la RTU).**

Pour les localisations interstitielles, cervicales ou sur cicatrice de césarienne, l'administration du MTX peut se faire également *in situ* en administration unique à la même dose de 1 mg/kg. Après administration du traitement, la surveillance comprend un interrogatoire sur les symptômes cliniques et une surveillance hebdomadaire des taux plasmatiques d'hCG. Un examen clinique et une échographie peuvent être réalisés à tout moment en cas de survenue de signes fonctionnels faisant évoquer une complication hémorragique de la GEU. Une deuxième 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 le taux d'hCG à J7 devrait être strictement inférieur au taux à J0 ou strictement inférieur à 85 % du taux d'hCG à J4 si celui-ci est disponible).

La guérison correspond à l'obtention d'un taux plasmatique d'hCG non détectable. Celle-ci est généralement obtenue au bout d'un mois. »

04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.2.1 Critères de prescription (indication de la RTU)

Tous les critères ci-dessous doivent être réunis, ainsi que l'accord de la patiente :

- GEU visible à l'échographie ;
- GEU pauci-symptomatique ;
- Taux d'hCG plasmatique < 5000 mUI/ml (le traitement par MTX reste toutefois envisageable si le taux d'hCG plasmatique est compris entre 5000 et 10 000 mUI/ml).

4.2.2 Contre-indications à l'initiation d'un traitement par méthotrexate

- Refus de la patiente (choix formel de la patiente pour un traitement chirurgical) ;
- Difficultés de compréhension par la patiente ;
- Difficultés de surveillance en ambulatoire (mauvaise compliance de la patiente, éloignement géographique, isolement) ;
- Contre-indication au méthotrexate (cf. RCP de l'AMM) ;
- Etat hémodynamique instable ;
- Epanchement intra-abdominal de grande abondance ;
- Douleurs abdomino-pelviennes importantes ;
- Taux d'hCG plasmatique > 10 000 mUI/ml ;
- Thrombopénie < 50 000 / mm³ ;
- Leucopénie < 2 000 / mm³ ;
- Anémie avec taux d'Hb < 9 g/dl ;
- Filtration glomérulaire estimée < 30 ml/min (insuffisance rénale sévère) ;
- Atteinte hépatique sévère ;
- Troubles de la coagulation, traitement anticoagulant en cours (contre-indication liée à l'administration par voie IM).

4.2.3 Contre-indications supplémentaires à prendre en compte en cas de localisation tubaire (interstitielle exclue)

- Sac gestationnel ou hématosalpinx ≥ 4 cm ;
- Activité cardiaque fœtale visible.

Important : le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du méthotrexate doit toujours être évalué au regard des alternatives thérapeutiques disponibles, notamment chirurgicales, en particulier dans le traitement des GEU non tubaires.

4.2.4 Précautions d'emploi

« Les mises en garde et précautions d'emploi figurant dans le RCP en vigueur (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) doivent être observées.

« Un bilan biologique pré-thérapeutique (Numération Formule Sanguine, bilan d'hémostase [TP, TCA], fonction rénale et hépatique) doit être réalisé avant toute injection de MTX. »

4.2.5 Grossesse et allaitement

« Grossesse

Les études effectuées chez l'animal, sur plusieurs espèces, ont mis en évidence un effet tératogène et mutagène du MTX.

Chez l'être humain, les données d'exposition au cours de la grossesse de mères traitées avec le MTX sont nombreuses et mettent en évidence un effet tératogène, y compris lors d'utilisations à faible dose. Les anomalies congénitales rapportées après exposition en début de grossesse comportent des malformations crâniennes, faciales, des membres, du système nerveux central et

cardiovasculaires. Une augmentation des avortements spontanés, de mort fœtale et des retards de croissance intra-utérins a également été rapportée.

En raison de la tératogénicité du MTX les patientes doivent utiliser une contraception efficace au cours des 3 mois suivant la dernière administration (en pratique, la contraception devra être introduite à J7 si la décroissance du taux d'hCG est jugée satisfaisante). Les rapports non protégés devront être évités avant la guérison, en raison du risque de rupture de la GEU.

Les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'affirmer qu'il existe une augmentation du risque malformatif en cas grossesse débutée après l'arrêt du traitement mais avant le délai préconisé. Par conséquent, en cas de survenue d'une grossesse au cours de cette période, il conviendra d'évaluer le risque potentiel au cas par cas, en prenant un avis spécialisé.

Allaitement

Le méthotrexate passe dans le lait maternel et peut entraîner une toxicité chez l'enfant allaité. Son utilisation est donc contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3 du RCP). »

4.2.6 Traitement antalgique associé

« La prescription d'un traitement antalgique est laissée à l'appréciation du médecin afin de prévenir et de contrôler une éventuelle exacerbation des douleurs pelviennes pouvant survenir dans les 24h suivant l'injection et pouvant persister jusqu'à 4 jours post-injection. L'utilisation de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques est contre-indiquée en raison du risque de majoration de la toxicité du MTX. L'utilisation des autres AINS est déconseillée (cf paragraphe « Interactions médicamenteuses » du RCP). »

4.2.7 Interactions médicamenteuses (se reporter également au RCP de chaque spécialité pour l'intégralité des interactions)

« Associations contre-indiquées

L'utilisation de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques est contre-indiquée en raison du risque de majoration de la toxicité, notamment hématologique, du MTX.

Les autres médicaments contre-indiqués sont : le probénécide, le triméthoprim, la phénylbutazone et le vaccin anti-amarille.

Associations déconseillées

L'association avec l'acitrétine, les antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons, la ciprofloxacine et les pénicillines est déconseillée en raison du risque de majoration de la toxicité, notamment hématologique, du MTX.

L'utilisation concomitante des AINS (en dehors de l'acide acétylsalicylique qui est contre-indiqué) est déconseillée en raison du risque de majoration de la toxicité, notamment hématologique, du MTX.

Comme avec tous les cytostatiques, l'utilisation concomitante de vaccins vivants atténués est déconseillée. »

4.2.8 Effets Indésirables (EI)

Les EI attendus avec le MTX dans le cadre de l'AMM sont ceux décrits dans les RCP de chacune des spécialités (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>).

Les effets indésirables rapportés dans l'indication « Traitement médical de la GEU » sont les suivants : atteintes hépatiques de type cytolysé, atteintes hématologiques (exemples : aplasie médullaire, pancytopenie, agranulocytose, neutropénie, thrombopénie) avec émergence d'infections opportunistes (exemple : candidose buccale), atteintes cutanées (exemples : prurit, rash cutané, érythème vésiculeux, nécrose cutanée, toxidermie), insuffisance rénale et pneumopathie interstitielle).

Une recrudescence des douleurs abdominales et pelviennes peut être observée dans les 48 à 72 heures suivant l'injection et doit faire éliminer une complication de la GEU.

Des stomatites, des dermatites, des éruptions maculo-papuleuses, des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements...), des réactions d'hypersensibilité, de phototoxicité ou de photodermatose ont également été rapportés dans l'indication « Traitement médical de la GEU ».

4.2.9 Modalités de manipulation du méthotrexate

Le méthotrexate est tératogène : sa manipulation est interdite par les femmes enceintes et/ou allaitantes.

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés.

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement. Les femmes enceintes ou *allaitantes* faisant partie du personnel soignant ne doivent pas manipuler et/ou administrer cette substance.

La réalisation de la solution injectable nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excréta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution.

Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet. Les déchets générés doivent être éliminés selon les modalités applicables aux anticancéreux décrites dans la circulaire [DHOS/E4/DGS/SD.7B/DPPR n°2006-58 du 13 février 2006](#)

4.2.10 Conditions de prescription et de délivrance dans le cadre de la RTU

« Dans le cadre de cette RTU, le MTX est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en Gynécologie-Obstétrique. »

05 BIEN FONDE DE LA PRISE EN CHARGE À TITRE DÉROGATOIRE

05.1 La maladie

« La GEU est définie par toute grossesse qui s'implante et se développe en dehors du milieu normal de la nidation, c'est à dire en dehors de l'endomètre tapissant la cavité utérine.

Les principaux facteurs de risque de GEU sont les suivants : le tabagisme, les infections génitales (notamment les salpingites à *Chlamydiae trachomatis*) et les antécédents de chirurgie tubaire. Les autres facteurs de risque sont : l'âge, les antécédents de fausse couche spontanée, de GEU,

d'interruption volontaire de grossesse et d'infertilité⁴. Le dispositif intra-utérin (DIU) n'est pas un facteur de risque de GEU mais il prévient moins bien la GEU que la grossesse intra-utérine⁵.

La plupart des GEU (95 %) sont tubaires⁶. Les localisations non tubaires sont plus rares (interstitielles, ovariennes, cervicales, sur cicatrice de césarienne).

Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) indique que l'incidence est estimée à 2 GEU pour 100 naissances⁵. Sur cette base on peut donc estimer que pour l'année 2013, le nombre de GEU est de 15 632, rapportées aux 781 621 naissances recensées par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE)⁷.

L'utilisation hors AMM du MTX dans les GEU s'est développée en France dans les années 1980. En 2003, le CNGOF a émis des recommandations proposant l'utilisation du MTX dans la GEU dans certaines conditions obstétricales⁵.

Le rapport sur l'état de la santé de la population en France indique qu'en 2008, les établissements de Médecine Chirurgie et Obstétrique (MCO) ont enregistré 12 910 séjours pour GEU ; 27,3 % de ces GEU ont bénéficié d'un traitement médicamenteux soit 3 524 séjours⁸. Compte-tenu de ces données, on peut estimer le nombre de patientes potentiellement concernées, en France, par la RTU du méthotrexate (MTX) dans la GEU compris entre 3 500 et 4 700 patientes par an.

Par ailleurs, ce rapport met en évidence une augmentation constante au cours de ces dernières années (1997 à 2008) de l'utilisation du traitement médical par rapport au traitement chirurgical (coelochirurgie ou laparotomie). Ce qui explique la baisse constatée du nombre de GEU ayant nécessité une hospitalisation. Enfin, le rapport ne précise pas quel médicament a été utilisé, malgré le fait que seul le MTX est recommandé par le CNGOF dans cette indication⁵.

Dosage de l'hCG plasmatique :

L'hCG est sécrétée précocement dans le sang maternel à partir du cytotrophoblaste. Au cours de la grossesse, son taux devient significatif dès le 6^{ème} jour suivant la fécondation. Il double ensuite tous les 2 à 4 jours et atteint un maximum à la fin du premier trimestre pour décroître et rester en plateau jusqu'au terme. Lors de la GEU, le taux d'hCG plasmatique est le plus souvent faible par rapport à l'âge gestationnel. Des dosages répétés peuvent mettre en évidence soit une croissance anormale ou une évolution stationnaire, soit une diminution des taux. À partir d'un taux plasmatique d'hCG situé entre 1 500 et 2 000 mUI/ml combiné à l'échographie endovaginale, la sensibilité diagnostique d'une GEU est comprise entre 70 et 95 %^{5,6,9}.

L'échographie :

L'amélioration technique des échographes, des sondes et disponibilité de sonde endovaginale, ont permis des progrès dans la sémiologie de l'image. Conjuguée aux dosages d'hCG plasmatique, plus de 90 % des GEU sont visualisées par échographie endovaginale^{10,11}. Le diagnostic repose en pratique sur les algorithmes qui combinent cinétique des taux plasmatiques d'hCG et échographies endovaginales. »

⁴ Bouyer. J. Epidémiologie de la grossesse extra-utérine : incidences, facteurs de risque et conséquences. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2003 ; 32 : 3S8-3S17.

⁵ Recommandations pour la pratique clinique : Prise en charge de la grossesse extra-utérine (2003) http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_11.HTM.

⁶ A. Gervaise, H. Fernandez. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des grossesses extra-utérines. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. Volume 39, n° 3S - F17-F24 (mai 2010).

⁷ Démographie - Nombre de naissances vivantes - France métropolitaine. <http://www.insee.fr/fr/bases-de-donnees/bsweb/serie.asp?idbank=000436391>.

⁸ L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique - Rapport 2011. <http://www.sante-sports.gouv.fr>, Rubrique « Études, recherche et statistiques »

⁹ Allali S, Andiva S. Hormone chorionique gonadotrope. Feuillet de biologie. 1998, vol. 39, no222 : 53-58.

¹⁰ Cacciatore B, Stenman UH, Ylostalo P. Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography in combination with a discriminatory serum hCG level of 1000 IU/l (IRP). Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 904-908.

¹¹ Condous G, Okaro E, Khalid A, Lu C, Van Huffel S, Bourne T. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. Hum Reprod 2005; 20: 1404-1409.

05.2 Stratégie thérapeutique

Selon le protocole de l'ANSM : « l'accessibilité facile au test de grossesse a permis de prendre en charge les grossesses dès les premières semaines d'aménorrhée et donc de poser précocement le diagnostic de GEU lors d'une évolution défavorable¹². L'intérêt d'un diagnostic précoce intervient dans le choix des options thérapeutiques afin de baisser les risques de morbi-mortalité, les complications, le maintien d'une fertilité future, éviter les récives et permettre une prise en charge en ambulatoire^{13,14}.

Plusieurs options thérapeutiques en dehors du cadre de l'urgence sont envisageables ; l'abstention thérapeutique avec une évolution spontanée favorable dans des conditions particulières reste limitée à des patientes non symptomatiques avec un taux plasmatique initial d'hCG très bas¹⁵. La coelochirurgie et le MTX systémique sont les deux traitements de référence de la GEU non compliquée⁵.

Le MTX systémique est une option thérapeutique non chirurgicale alternative si le diagnostic de GEU a été posé, offrant de ce fait une prise en charge complète et non invasive pouvant être réalisée en consultation externe. Le MTX systémique ne doit être recommandé que chez la femme hémodynamiquement stable présentant une GEU non rompue et sans aucun signe de saignement actif, accompagné de taux plasmatiques d'hCG initiaux modérés (< 5000 mUI/ml)¹⁵.

Les options thérapeutiques

- L'abstention thérapeutique :

Un taux initial bas d'hCG plasmatique et sa rapide décroissance dans le temps sont directement liés à une évolution spontanée favorable. En effet, il a été constaté chez 88 % des patientes qui présentaient un taux initial d'hCG plasmatique < 200 mUI/ml, une évolution (spontanée) favorable de leur GEU¹⁵. Lorsque les taux d'hCG sont faibles et/ou présentent une cinétique décroissante, en l'absence de tout signe clinique, l'utilisation du MTX n'est pas recommandée en première intention par rapport à l'expectative simple¹⁶.

- La chirurgie :

En 2003, le CNGOF recommande le traitement chirurgical par laparotomie ou coelioscopie en vue d'une salpingectomie ou d'une salpingotomie dans les situations suivantes : une situation hémodynamique instable, un taux d'hCG plasmatique > 10 000 mUI/ml, un hématosalpinx > 4 cm à l'échographie, une contre-indication au traitement médical et/ou une impossibilité d'un suivi ambulatoire⁵. Le traitement chirurgical reste également la référence pour les GEU ovariennes⁵.

- Le traitement médical :

Le MTX est un cytostatique antagoniste folique, sélectif de la synthèse de l'ADN. Son action s'exerce par inhibition de la dihydrofolate-réductase (DHFR), induisant une carence en tétrahydrofolate (THF). La carence en THF entraîne à son tour une déplétion en nucléotides puriques et en thymidine, et donc une inhibition de la synthèse des acides nucléiques ; inhibant ainsi la synthèse de l'ADN^{17,18}.

¹² Kirk E, Condous G, Bourne T. The non-surgical management of ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 91–100.

¹³ Coste J, Bouyer J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. A population-based analytical approach to assessing patterns, determinants, and outcomes of health care with application to ectopic pregnancy. *Med Care* 2000; 38, 7: 739

¹⁴ Seror V, Gelfucci F, Gerbaud L, Pouly JL, Fernandez H, Job-Spira N, Bouyer J, Coste J. Care pathways for ectopic pregnancy: A population-based cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril* 2007.

¹⁵ Serum human chorionic gonadotropin dynamics during spontaneous resolution of ectopic pregnancy. Korhonen J1, Stenman UH, Ylöstalo P. *Fertil Steril*. 1994 Apr; 61(4):632-6.

¹⁶ Etat des lieux et expertise de l'usage hors AMM du méthotrexate en gynécologie-obstétrique : travail du CNGOF. *Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction*, volume 44, issue 3, mars 2015, pages 230-236.

¹⁷ Methotrexate and antifolate drugs: cytotoxic drugs with multiple uses. *Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology (AACC)* 1998; 19/4: 93-103.

¹⁸ Marquet P, Carpentier N, Milano G, Thyss A, Favre R. Suivi thérapeutique du méthotrexate. In : Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Paris- Elsevier, 2004 ; pp. 223-235.

Son action sur les cellules trophoblastiques est utilisée depuis longtemps pour traiter la maladie trophoblastique persistante.

En dehors des contre-indications intrinsèques du MTX (voir RCP de l'AMM), d'autres facteurs doivent être pris en considération pour le traitement par le MTX dans la GEU. »

Place des spécialités METHOTREXATE TEVA, METHOTREXATE MYLAN (méthotrexate) dans la stratégie thérapeutique

Selon le protocole de l'ANSM : « sur la base des données scientifiques d'efficacité et de sécurité disponibles (cf paragraphe 05.3), le rapport bénéfice/risque du MTX est présumé favorable dans la GEU. Ce traitement permet de bloquer le développement du trophoblaste, qui se résorbe ensuite. Le MTX peut aussi être employé après échec du traitement chirurgical conservateur. »

05.3 Analyse des données disponibles

05.3.1 Données d'efficacité

Selon le protocole de l'ANSM : « **Indications du traitement médical par MTX**

Plusieurs facteurs doivent être pris en considération pour une prise en charge optimale notamment l'âge de la grossesse, l'état hémodynamique, la taille du sac gestationnel et de l'hématosalpinx à l'échographie, le taux plasmatique d'hCG, l'activité cardiaque fœtale et la douleur (Tableau 1, Tableau 2). Les patientes traitées ayant un sac gestationnel $\leq 3,5$ cm de diamètre ont eu un taux de réussite de 96 % selon *Stovall TG et al.*¹⁹ et de 90 % pour un sac gestationnel ≤ 4 cm (*Lipscomb GH et al.*)²⁰. L'existence d'une activité cardiaque visible est un facteur de risque d'échec.

Tableau 1 : Indications au traitement médical d'une GEU

INDICATIONS (critères majeurs liés à la GEU)
<ul style="list-style-type: none">• GEU visible à l'échographie ;• GEU peu douloureuse ;• Accord de la patiente et sa compliance dans le suivi ;• Etat hémodynamique stable ;• Taux d'hCG plasmatique < 5000 mUI/ml (le traitement reste envisageable pour un taux compris entre 5000 et 10 000 mUI /ml).

Tableau 2 : Contre-indications au traitement médical d'une GEU

CONTRE-INDICATIONS
<ul style="list-style-type: none">• Refus de la patiente (choix formel de la patiente pour un traitement chirurgical) ;• Difficultés de compréhension par la patiente ;• Difficultés de surveillance en ambulatoire (mauvaise compliance de la patiente, éloignement géographique, isolement) ;• Contre-indication au MTX (cf. RCP de l'AMM) ;• Etat hémodynamique instable ;• Epanchement intra-abdominal de grande abondance ;• Douleurs abdomino-pelviennes importantes ;• Taux plasmatique d'hCG $> 10\ 000$ mUI/ml.• Thrombopénie $< 50\ 000 / \text{mm}^3$;

¹⁹ Stovall TG, Ling FW, Gray LA, Carson SA, Buster JE: Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol.* 1991 May;77(5):749-53

²⁰ Lipscomb GH, Bran 11. McCord ML. Portera JC. Ling. FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *AmJ Obstet Gynecol* 1998; 178: 1354-8.

- Leucopénie < 2 000 / mm³ ;
- Anémie avec taux d'Hb < 9 g/dl ;
- Filtration glomérulaire estimée < 30 ml/min (insuffisance rénale sévère) ;
- Atteinte hépatique sévère ;
- Contre-indication à l'administration par voie IM : troubles de la coagulation ; traitement anticoagulant en cours.

Contre-indications supplémentaires à prendre en compte en cas de localisation tubaire (interstitielle exclue) :

- Sac gestationnel ou hématosalpinx ≥ 4cm ;
- Activité cardiaque fœtale visible.

Le taux d'hCG initial constitue un facteur pronostique majeur de la réussite du traitement par MTX, cependant l'existence d'une valeur seuil au-delà de laquelle ce traitement est inefficace n'est pas validée. Compte tenu de résultats avec moins de 50 % de patientes ayant une normalisation des taux d'hCG pour un taux initial de plus de 5000 mUI/ml, il est licite de proposer le MTX pour des taux d'hCG pré-thérapeutiques ≤ 5000 mUI/ml¹⁶.

L'antécédent de GEU traitée médicalement ou chirurgicalement est un facteur de risque d'échec du traitement par MTX.

Enfin, il convient également de rappeler l'intérêt du MTX en cas d'échec du traitement conservateur laparoscopique ou cœlioscopique, afin d'éviter une réintervention chirurgicale²¹.

Doses et voies d'administration

La prise en charge thérapeutique actuelle est basée sur des protocoles d'administration unique de MTX. Le schéma préconisé est une posologie de 50 mg/m². Cependant, des protocoles récents ont mis en évidence une efficacité comparable avec une dose de **1 mg/kg**^{22,23} et une plus grande simplicité d'utilisation.

Le MTX à la dose unique de 1 mg/kg est moins efficace que la salpingotomie par cœlioscopie dans le traitement de la GEU tubaire pour normaliser le taux d'hCG d'après une méta-analyse : OR = 0,38 [0,20 – 0,71]. 22,5 % des femmes n'ont pas eu de normalisation des hCG avec une dose mais 5,8% seulement ont eu besoin de la chirurgie, les autres ont eu un succès avec plusieurs doses. Ce protocole avec dose de rattrapage obtient alors des résultats comparables à la chirurgie^{16,24}.

Pour de tels schémas thérapeutiques, l'analyse de la littérature fait état d'un taux de succès compris entre 65 et 95 %, avec une moyenne autour de 82 %¹⁵. Ces résultats semblent identiques quelle que soit la voie d'administration^{22,25}.

²¹ Glock JL, Johnson JV, Brumsted JR. Efficacy and safety of single-dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 1994; 62: 716-21.

²² Gross Z, Rodriguez JJ, Stalnaker BL. Ectopic pregnancy. Nonsurgical, outpatient evaluation and single-dose methotrexate. *J Reprod Med*. 1995 May; 40(5):371-4.

²³ Zilber U, Pansky M, Bukovsky I, Golan A. Laparoscopic salpingostomy versus laparoscopic local methotrexate injection in the management of unruptured ectopic gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 600-2.

²⁴ Garbin O, de Tayrac R, de Poncheville L, Coiffic J, Lucot JP, Le Goueff F, Tardif D, Allouche C, Camus E, Chevret S, Rozenberg P, Fernandez H Medical treatment of ectopic pregnancy: a randomized clinical trial comparing metotrexate-mifepristone and methotrexate placebo., *GROG J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004 Sep; 33(5):391-400.

²⁵ Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, Bossuyt PMM, Ankum WM, Van der Veen F. interventions for tubal pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007. Issue 1.

Deux voies d'administration sont possibles, la voie systémique intramusculaire et la voie locale par injection directe dans le sac ovulaire²⁶.

La voie systémique : La voie intramusculaire (IM) représente la voie d'administration à utiliser car elle simplifie au maximum le traitement ambulatoire de la GEU.

La voie locale, par injection directe dans le sac ovulaire : l'injection locale permet d'obtenir des concentrations plus élevées de MTX *in situ*. Sauf cas particulier, il n'y a pas d'indication au MTX par voie locale dans les GEU tubaires non rompues¹⁶. En revanche, le recours au MTX par voie *in situ* est une option thérapeutique pour les grossesses interstitielles, cervicales ou sur cicatrice de césarienne¹⁶. Ces grossesses étant très rares, les données disponibles sont limitées à des séries de cas publiées. Le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du MTX dans le traitement des GEU non tubaires (interstitielles incluses) doit être évalué au regard des alternatives thérapeutiques disponibles, notamment chirurgicales.

L'injection échoguidée : à travers le cul-de-sac vaginal impose une localisation certaine du sac ectopique, des conditions locales propices ainsi qu'un opérateur entraîné à cette technique.

L'injection par voie coelioscopique est possible dans certaines circonstances particulières comme les GEU cornuales ou interstitielles.

Éléments de surveillance après traitement

Taux d'hCG : le taux plasmatique d'hCG est le facteur de surveillance le plus important lors d'un traitement par MTX²⁷. Une deuxième 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 le taux d'hCG à J7 devrait être strictement inférieur au taux à J0 OU strictement inférieur à 85 % du taux d'hCG à J4 si celui-ci est disponible).

Clinique : la surveillance clinique garde toute son importance, car une aggravation ou une apparition de nouveaux symptômes témoigneraient d'un éventuel échec nécessitant de consulter rapidement un centre médical. La surveillance des symptômes et du taux d'hCG permet de repérer les probables échecs au traitement médical et d'orienter en conséquence vers la chirurgie.

Thérapeutique : le traitement médical peut comporter des risques, l'apparition de tout EI attendu ou inattendu doit être remonté rapidement aux CRPV (voir Annexe V du protocole de RTU).

Un traitement antalgique (à l'exception des anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'utilisation avec le MTX est contre-indiquée ou déconseillée) peut être prescrit afin de contrôler les douleurs pelviennes. »

05.3.2 Données de tolérance

Selon le protocole de l'ANSM : « Dans différentes études les effets indésirables liés au traitement étaient rapportés avec une incidence de 5,5 à 8 %, pouvant même atteindre 28 % dans d'autres études^{28, 29}.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient dominés par les alopécies (28 %), les douleurs pelviennes (8,2 %) et les nausées (4,2 %). Les moins fréquents étaient les maux de tête (1,9 %), l'asthénie (1,3 %), les stomatites (1,3 %), la photophobie (1,3 %), les pneumopathies et l'hypersensibilité.

²⁶ Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, de Tayrac R, Capella-Allouc S, Fernandez H. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 181–185.

²⁷ Methotrexate pneumonitis in nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. Schoenfeld A, Mashiach R, Vardy M, Ovadia J *Obstet Gynecol.* 1992 Sep; 80(3 Pt 2):520-1.

²⁸ Coste J, Bouyer J, Job-Spira N. Epidemiology of ectopic pregnancy: incidence and risk factors *Contracept Fertil Sex* 1996; 24:135-139;

²⁹ Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol.* 2003 Apr; 101(4): 778-84.

Données issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) :

16 cas d'EI maternels (38 EI) ont été rapportés entre 1992 et 2013 dans la BNPV. Il s'agit majoritairement de cas graves (75 %) dont 2 avec mise en jeu du pronostic vital : notamment des atteintes hépatiques (cytolyse), hématologiques (pancytopenie, thrombopénie, neutropénie, agranulocytose), une pneumopathie, des atteintes cutanées (rash, prurit, toxidermie, nécrose cutanée), une insuffisance rénale. Il s'agissait d'effets connus, avec guérison ou amélioration dans les 14 cas d'évolution documentée.

Données issues de la littérature :

18 cas d'EI publiés sous la forme de cas isolés ont été attribués à l'utilisation de MTX par voie IM, dont 3 cas d'utilisation chez des patientes dialysées et un chez une patiente présentant une tuberculose génitale. Les EI rapportés sont : réaction d'hypersensibilité, phototoxicité, photodermatose, éruption généralisée, dermatite, éruption maculopapuleuse, mucite, alopecie, vomissements, diarrhée, pneumopathies, exacerbation de tuberculose génitale, aplasie médullaire, pancytopenie, atteinte hépatique, insuffisance rénale. Le délai de survenue est généralement inférieur à 7 jours. L'évolution a été compliquée d'un décès dans 3 cas. »

« En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur doit le signaler sur la fiche de suivi (cf. Annexe V du protocole de l'ANSM) et le déclarer dès que possible au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe V du protocole de l'ANSM). »

05.4 Intérêt de la spécialité pour les patients

Selon le protocole de l'ANSM « Le MTX à dose unique, avec possibilité d'une dose supplémentaire si la décroissance du taux d'hCG n'est pas satisfaisante, est une modalité de traitement de la GEU dont le rapport bénéfice/risque est présumé favorable, en l'absence de déséquilibre hémodynamique (rupture tubaire). Ce traitement conjugué à la surveillance des taux plasmatiques d'hCG jusqu'à négativation est une alternative optimale au traitement chirurgical³⁰.

Les résumés des rapports de synthèse n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables spécifiques à cette utilisation. Dès lors, dans l'intérêt des patientes, il apparaît nécessaire à ce stade de maintenir l'encadrement de l'utilisation des spécialités à base de méthotrexate, injectable dans l'indication précitée. A cette fin, la RTU concernée est renouvelée pour une durée de 3 ans. »

Compte tenu de ces données, la Commission estime que les spécialités METHOTREXATE TEVA et METHOTREXATE MYLAN (méthotrexate) contribuent à l'amélioration ou à l'absence de dégradation de l'état de santé de la patiente dans le « traitement médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU) » et que l'intérêt de l'utilisation des spécialités METHOTREXATE TEVA et METHOTREXATE MYLAN (méthotrexate) dans cette indication est établi.

06 POPULATION CONCERNÉE

En 2016, le nombre de patientes potentiellement concernées par l'utilisation du méthotrexate dans le cadre de la RTU dans le « traitement Médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU) » avait été estimée, en France, entre 3 500 et 6 200 patientes par an.

³⁰ Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol.* 2003 Apr; 101(4): 778-84.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 12/13
Recommandation

Dans le protocole du renouvellement de la RTU du 30 juillet 2020 établi par l'ANSM, il est précisé qu'on peut estimer le nombre de patientes potentiellement concernées, en France, par la RTU du méthotrexate (MTX) dans la GEU compris entre 3 500 et 4 700 patientes par an.

Compte tenu de ces données, la population concernée par l'utilisation de spécialités à base de méthotrexate dans l'indication de la RTU peut être estimée entre 3 500 et 4 700 patientes par an.

07 CONCLUSIONS

Considérant l'ensemble des informations suivantes :

- ▶ La Grossesse Extra-Utérine, définie par toute grossesse qui s'implante et se développe en dehors du milieu normal de la nidation, c'est à dire en dehors de l'endomètre tapissant la cavité utérine et ses conséquences délétères,
- ▶ La place des spécialités à base de méthotrexate dans la stratégie thérapeutique,
- ▶ L'analyse des données d'efficacité et de tolérance disponibles.
- ▶ Le fait que l'utilisation de ces médicaments ait un intérêt pour les patientes,

la commission de la transparence estime bien fondée la prise en charge à titre dérogatoire des spécialités METHOTREXATE MYLAN et METHOTREXATE TEVA (méthotrexate) dans l'indication « traitement Médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU) ».