

**RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
(RTU)**

**PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTES TRAITÉES PAR
MÉTHOTREXATE, SOLUTION INJECTABLE DANS
LA GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE**

- 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

JUIN 2020

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 30 00</p> <p>E-mail : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>Laboratoires :</p> <p>MYLAN SAS 117 allées des parcs 69792 Saint-Priest Cedex</p> <p>TEVA SANTE 100-110, Esplanade du Général de Gaulle 92931 La Défense Cedex</p>
--	--

ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur la Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
ATCD	Antécédents
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CRO	Contract Research Organisation
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DHFR	Dihydrofolate-Réductase
EI	Effet Indésirable
EIG	Evénement Indésirable grave
GEU	Grossesse Extra-utérine
hCG	Hormone gonadotrophine chorionique
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
MCO	Médecine Chirurgie et Obstétrique
MTX	Méthotrexate
PG	Progestérone
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
THF	Tétrahydrofolate

1. LES RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION

Généralités

L'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique issu de la loi du 29 décembre 2011 et modifié par la loi du 08 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014 permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à trois ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de sa patiente. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de sa patiente, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Elle s'accompagne généralement d'un suivi des patientes traitées dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à la RTU et notamment :

- à informer la patiente de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IV),
- à informer la patiente des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patientes conformément au protocole de suivi.

Protocole de suivi

Le Protocole de Suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patientes traitées. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du produit.

Le Protocole de Suivi comporte les documents suivants :

1. Des fiches de suivi (initiale, de suivi et de fin du traitement) permettant le recueil des données d'efficacité et de sécurité des patientes traitées dans le cadre de la RTU (Voir Annexe I) ;
2. Un argumentaire sur l'utilisation du médicament concerné dans le cadre de la RTU (cf. Annexe III) ;
3. Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du produit dans le cadre de son AMM consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
4. Une information à destination des patientes sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (cf. note d'information Annexe IV). La patiente peut consulter la notice du produit dans le cadre de son AMM présente dans les boîtes de médicament, et également consultable sur le site internet suivant: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
5. Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables à destination d'une part des professionnels de santé et d'autre part des patientes (cf. Annexes IV et V) ;

Un exemplaire du protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU) qui mentionne également la date d'entrée en vigueur de la RTU. Il est également mis à la disposition des prescripteurs concernés par les laboratoires.

Exploitation des données.

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs seront recueillies et analysées par les laboratoires concernés et transmises périodiquement à l'ANSM. Ces données comporteront notamment :

- les caractéristiques des patientes traitées ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données d'efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance) ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication de la RTU en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, seront publiés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2. LE METHOTREXATE (MTX) ET SON AMM

Le MTX est un agent de la classe des antimétabolites utilisé dans le traitement de certains cancers et dans les maladies auto-immunes. Il inhibe la dihydrofolate réductase, une enzyme capitale dans le métabolisme de l'acide folique. Il existe actuellement en France plusieurs spécialités pharmaceutiques commercialisées contenant du MTX par voie injectable à différentes concentrations.

Le MTX injectable a obtenu sa première AMM en France le 09/11/1981 et est depuis commercialisé en France et dans l'Union Européenne.

Dans le cadre de leur AMM, les spécialités à base de méthotrexate sont indiquées dans le traitement de maladies oncologiques et hématologiques.

Les indications précises et les conditions de prescription et de délivrance de ces spécialités dans le cadre de leur AMM sont consultables au sein de la base de données publique du médicament:
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.

3. METHOTREXATE DANS LE TRAITEMENT DE LA GROSSESSE EXTRA-UTERINE (GEU) : MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE, D'ADMINISTRATION ET DE SUIVI DES PATIENTES

La présente RTU vise à encadrer l'utilisation du MTX injectable dans une indication autre que celle de l'AMM, à savoir le :

Traitement Médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU) via la mise en place d'un Protocole de Suivi, établi par l'ANSM en concertation avec les laboratoires exploitants des spécialités listées ci-après.

Cette RTU ne concerne que les spécialités suivantes dont les présentations sont adaptées au traitement de la GEU

- 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

Note : Les spécialités à base de solution injectable en stylo ou seringue prérempli(e) ne sont pas concernées par cette RTU, ni les présentations à 2,5 mg/ml et 5 mg/2ml, ni la présentation METHOTREXATE BIODIM 25 mg/1 ml.

Sur la base des données scientifiques d'efficacité et de sécurité disponibles (**Cf. Annexe III**), 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**.

Ces données sont détaillées en Annexe III.

3.1 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE, D'ADMINISTRATION DU MEDICAMENT

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivant le MTX dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du RCP correspondant à l'AMM de la spécialité qu'il souhaite prescrire (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>).

Conditions de prescription et de délivrance

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

Critères de prescription (indication de la RTU),

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

- 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) ;
- GEU visible à l'échographie ;

Contre-indications à l'initiation d'un traitement par MTX

- 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 d'hCG plasmatique > 10 000 mUI/ml ;
- Thrombopénie < 50 000 / mm³ ;
- Leucopénie < 2 000 / mm³ ;
- Anémie avec taux d'Hb < 9 g/dl ;
- Clairance de la Créatinine < 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).

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

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

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

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).

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.

Précautions d'emploi

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.

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 du MTX (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).

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).

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-marielle.

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.

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 cytolyse, 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, toxidémie), 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 ».

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](#)

3.2. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTES TRAITEES PAR MTX DANS LE CADRE DE LA RTU

Afin d'assurer le suivi des patientes et de colliger les données au décours de chacune des visites prévues dans le cadre de ce Protocole, une fiche de suivi spécifique à chacune des visites devra être complétée (voir modèles, Annexe I).

Visite d'initiation

Lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- Vérifie l'**absence d'une contre-indication** au traitement (se référer au chapitre 3.1).
- Informe la patiente (son représentant légal ou la personne de confiance) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, et des bénéfices susceptibles d'être obtenus par ce traitement. Le médecin doit aussi informer la patiente des bénéfices et des risques des alternatives thérapeutiques disponibles s'il y a lieu. Le médecin doit enfin s'assurer de la bonne compréhension de ces informations.
- Remet la note d'information destinée à la patiente (cf. Annexe IV) accompagnée du formulaire de signalement d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe IV) ainsi que d'un numéro de téléphone du médecin prescripteur à joindre en cas de complications (douleur etc...)
- Informe, si possible, le médecin traitant de la patiente.
- Rédige une ordonnance pour une injection unique de MTX, incluant le détail de la posologie et porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU ».
- Motive sa prescription dans le dossier médical du patient.
- Remet à la patiente l'ordonnance pour le dosage hebdomadaire du taux plasmatique d'hCG (J7/J14/J21/J28).
- Complète la fiche d'initiation (cf. Annexe I).

Visites de suivi

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 survenu de signes fonctionnels.

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) et après vérification de l'absence de contre-indication au vu du bilan biologique à réaliser avant toute deuxième injection.

Si la cinétique de décroissance du taux plasmatique de hCG est jugée favorable après la première injection de MTX, une simple surveillance du taux plasmatique de hCG est suffisante sans toutefois exclure un recours à la chirurgie en cas de complications cliniques et/ou biologiques.

Lors de la négativation du taux plasmatique d'hCG, le médecin prescripteur devra remplir la fiche de fin de traitement indiquant la date de négativation.

En cas de survenue d'EI, le prescripteur doit le déclarer dès que possible au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend géographiquement (cf. formulaire Cerfa en Annexe V).

4. MODALITES DE SAISIE ET EXPLOITATION DES DONNEES

Les données des patientes suivies dans le cadre de cette RTU seront saisies par le médecin prescripteur dans **un cahier de recueil de données informatisé** accessible via une connexion internet sécurisée (avec login et mot de passe) à l'adresse suivante : <https://www.rtumethotrexate.clinfile.com/>.

En cas d'impossibilité ou de difficultés de connexion internet, le numéro suivant est à votre disposition : 01 40 89 73 86 (numéro de fax : 01 40 89 73 90).

La saisie des données des patientes par les professionnels de santé est indispensable afin d'améliorer les connaissances sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de ce traitement dans l'indication de la RTU et de garantir la sécurité des patientes traitées.

Le recueil des données sera réalisé par la CRO UMANIS LIFE SCIENCE, mandatée par les laboratoires concernés par cette RTU.

Les données colligées seront analysées par les laboratoires annuellement après le début de la RTU (rapports intermédiaires) et à la fin de la RTU (rapport final). Ces données feront l'objet de rapports rédigés par les laboratoires et transmis à l'ANSM. Le résumé de ces rapports validé par l'ANSM sera diffusé sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

PROTECTION DES DONNEES PERSONNELLES

Conformément aux dispositions du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (« RGPD ») et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée, les données personnelles des patients sont traitées par les laboratoires concernés, en qualité de responsables conjoints du traitement, afin d'analyser et suivre les données liées à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions de méthotrexate dans le cadre de la présente RTU. Ces données sont traitées sur la base du respect aux obligations légales auxquelles les laboratoires concernés sont soumis.

Les modalités de recueil et de traitement des données personnelles dans le cadre de la présente RTU répondent aux conditions fixées par l'autorisation unique AU-041 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et du ou des référentiels que la CNIL pourrait publier concernant les RTU et remplaçant l'AU-041.

Les données personnelles relatives à l'identification et à la santé du patient sont collectées indirectement, c'est-à-dire auprès des prescripteurs dans le cadre de la RTU et sont recueillies et analysées par la CRO UMANIS LIFE SCIENCE mandatée par les laboratoires concernés.

Ces données font l'objet de rapports périodiques transmis à l'ANSM (annuellement, ainsi qu'à la fin de la RTU). Les résumés de ces rapports, validés par l'ANSM, sont diffusés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

Ces données sont communiquées :

- aux services suivants des laboratoires MYLAN SAS et TEVA SANTE : pharmacovigilance, affaires médicales.
- à la CRO UMANIS LIFE SCIENCE intervenant dans la mise en œuvre de la RTU ;
- aux organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous RTU, dans le cadre de l'exercice de leurs missions, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison.

Transferts hors de l'Union Européenne, dans des pays ne bénéficiant pas forcément d'une décision d'adéquation rendue par la Commission européenne : Par dérogation aux règles régissant les transferts, les laboratoires peuvent être amenés à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situés hors de l'Union européenne seulement si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

Pour toute question relative au transfert, vous pouvez vous adresser au DPO dont les coordonnées sont indiquées ci-dessous.

Les données personnelles sont conservées pendant deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du dernier rapport de synthèse. Les données sont ensuite archivées pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché et dix ans après l'expiration de cette autorisation.

Tout patient dispose dans les limites définies par la réglementation de protection des données personnelles, d'un droit d'accès et de rectification des données personnelles qui le concernent ainsi que d'un droit à la limitation du traitement de ses données personnelles et du droit de définir des directives relatives au sort de ses données après son décès.

Les laboratoires n'ayant pas accès à l'identité des patients, le patient peut exercer ses droits auprès de son médecin prescripteur.

Tout patient peut également, s'il le souhaite, exercer ses droits auprès du Délégué à la Protection des Données (DPO) du laboratoire Teva, par courrier électronique à l'adresse suivante EUPrivacy@tevaEU.com. Dans ce cas, l'identité complète (prénom, nom) du patient sera rendue accessible au DPO. Le patient dispose également de la possibilité d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de protection des données personnelles compétente - la CNIL pour la France.

ANNEXES

Annexe I **Fiches de suivi médical à compléter par les prescripteurs dans le cahier de recueil de données informatisées**

- 1) **Calendrier de suivi médical**
- 2) **Fiche d'initiation**
- 3) **Fiches de suivi**
- 4) **Fiche de fin de traitement**

Annexe II **Tableau posologique indicatif**

Annexe III **Argumentaire et Références bibliographiques**

Annexe IV **Note d'information destinée à la patiente dans le cadre de la RTU.**

Annexe V **Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables à destination des professionnels de santé**

ANNEXE I

- 1. Calendrier de suivi médical**
- 2. Fiche d'initiation**
- 3. Fiches de suivi**
- 4. Fiche de fin de traitement**

CALENDRIER DE SUIVI MEDICAL

EXAMENS / VISITES / TRAITEMENT / SURVEILLANCE	VISITE D'INITIATION	VISITES DE SUIVI			
		VISITE à J7	VISITE à J14 Uniquement en cas de deuxième injection de MTX à J7	FIN DE TRAITEMENT	
EXAMEN CLINIQUE	x	(x)*	(x)*	(x)*	
EXAMENS COMPLEMENTAIRES					
NFS-TP-TCA	x	(x)**			
hCG Plasmatique	x	x	x	x	
BILAN HEPATIQUE	x	(x)**			
BILAN RENAL	x	(x)**			
ECHOGRAPHIE PELVIENNE	x	(x)*	(x)*	(x)*	
TRAITEMENT					
MTX 1 ^{ere} INJECTION	x				
MTX 2 ^{eme} INJECTION		(x)**			
EFFETS INDESIRABLES	x	x	x	x	

(x)* : uniquement si symptomatologie fonctionnelle

(x)** : uniquement si indication pour une deuxième injection de MTX

**RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
MÉTHOTREXATE SOLUTION INJECTABLE
GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE**

Initiales Patiente : |_|_|_|_| . |_|_|_|_| Nom- Prénom Numéro Patiente : |_|_|_|_|_|_|_|_|

Date de la visite : |_|_|_|_|/|_|_|_|_|/20|_|_|_|_|

DEMOGRAPHIE & EXAMEN CLINIQUE

Date de naissance de la patiente : /|_|_|_|_|/|_|_|_|_|_| mm/aaaa

Poids : |_|_|_|_|_| . |_|_|_|_| kg

Taille : |_|_|_|_|_| cm

Fréquence Cardiaque : |_|_|_|_|_| battements/min

Tension Artérielle : |_|_|_|_|_| / |_|_|_|_|_| mm Hg

(Systolique) (Diastolique)

Traitement antérieur par MTX : Oui Non

Si OUI, précisez dans quelle(s) indication(s) :

.....

ANTECEDENTS MEDICAUX ET/OU CHIRURGICAUX

ATCD médicaux et/ou chirurgicaux notables Oui Non

Si OUI, merci de compléter le tableau ci-dessous :

N°	Diagnostic	Année	En cours
1	_ _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2	_ _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3	_ _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

**RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
MÉTHOTREXATE SOLUTION INJECTABLE
GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE**

ANTECEDENTS GYNECO-OBSTETRICAUX

ATCD gynéco-obstétricaux notables

 Oui Non*Si OUI, merci de compléter le tableau ci-dessous :*

N°	Type d'ATCD Gynéco-Obstétricaux	Année	En cours
1	_ _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2	_ _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3	_ _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Bilan Hormonal

Date de prélèvement : |_|_|/|_|_|/20|_|_|

hCG Plasmatique

mUI/ml

|_|_|||_|_|||_|_|

EXAMENS RADIOLOGIQUES

Examen	Date
Echographie Pelvienne	_ _ / _ _ /20 _ _
Localisation de la GEU	<input type="checkbox"/> Tubaire Autre: <input type="checkbox"/> Interstitielle <input type="checkbox"/> Sur cicatrice de césarienne <input type="checkbox"/> Cervicale

**RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
MÉTHOTREXATE SOLUTION INJECTABLE
GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE**

TRAITEMENT par MTX	
Date et heure de l'administration du MTX : _ _ / _ _ /20 _ _ à _ _ h _ _ min	
Voie d'administration : <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> <i>In situ</i>	
Nom Commercial de la Spécialité utilisée :	
Dose totale administrée en mg : _ _	
Posologie : _ _ _ mg/kg	
Traitement complémentaire prescrit en rapport avec le traitement de la GEU (notamment traitement antalgique): <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Nom commercial de la spécialité	Posologie

Médecin Prescripteur : (Nom-Prénom)
Adresse e-mail :@.....
Hôpital :	
Cachet du médecin	

Tout patient dispose dans les limites définies par la réglementation de protection des données personnelles, d'un droit d'accès et de rectification des données personnelles qui le concernent ainsi que d'un droit à la limitation du traitement de ses données personnelles et du droit de définir des directives relatives au sort de ses données après son décès.

Les laboratoires n'ayant pas accès à l'identité des patients, le patient peut exercer ses droits auprès de son médecin prescripteur.

Tout patient peut également, s'il le souhaite, exercer ses droits auprès du Délégué à la Protection des Données (DPO) du laboratoire Teva, par courrier électronique à l'adresse suivante EUPrivacy@tevaEU.com. Dans ce cas, l'identité complète (prénom, nom) du patient sera rendue accessible au DPO.

Le patient dispose également de la possibilité d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de protection des données personnelles compétente - la CNIL pour la France.

Fiche de suivi à J7
RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
MÉTHOTREXATE SOLUTION INJECTABLE
GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE

Initiales Patiente : |_|_|_|_|. |_|_| *Nom- Prénom* **Numéro Patiente :** |_|_|_|_|_|_|_|_|

Date de la visite de suivi à J7 : |_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|

Taux plasmatique d'hCG	_ _ _ _ _ _ _ mUI/ml
Date : _ _ _ / _ _ _ /20 _ _ _	

Examen Clinique : Oui Non

Si OUI, précisez la date : |_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|

Commentaires :

Echographie Pelvienne Oui Non

Si OUI, précisez la date : |_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|

Commentaires :

Indication à une administration complémentaire de MTX Oui Non

Si OUI, merci de justifier :

Nom Commercial de la Spécialité utilisée :

Dose totale administrée en mg : |_|_|_| Voie d'administration : IM *In situ*

Posologie : |_|_|_|_| mg/kg

Traitement complémentaire prescrit en rapport avec le traitement de la GEU (notamment traitement antalgique):

Oui Non

Nom commercial de la spécialité	Posologie

Y a-t-il une indication au traitement Chirurgical ? Oui Non

Si OUI, merci de préciser :

Effets Indésirables :

En cas de survenue d'effet(s) indésirable(s), merci de compléter le formulaire d'effet indésirable joint en Annexe V.

Médecin Prescripteur : (Nom-Prénom)

Adresse e-mail :@.....

Hôpital :

Cachet du médecin

Tout patient dispose dans les limites définies par la réglementation de protection des données personnelles, d'un droit d'accès et de rectification des données personnelles qui le concernent ainsi que d'un droit à la limitation du traitement de ses données personnelles et du droit de définir des directives relatives au sort de ses données après son décès.

Les laboratoires n'ayant pas accès à l'identité des patients, le patient peut exercer ses droits auprès de son médecin prescripteur.

Tout patient peut également, s'il le souhaite, exercer ses droits auprès du Délégué à la Protection des Données (DPO) du laboratoire Teva, par courrier électronique à l'adresse suivante EUPrivacy@tevaEU.com. Dans ce cas, l'identité complète (prénom, nom) du patient sera rendue accessible au DPO.

Le patient dispose également de la possibilité d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de protection des données personnelles compétente - la CNIL pour la France.

Fiche de suivi à J14 en cas d'administration d'une seconde dose de MTX

**RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
MÉTHOTREXATE SOLUTION INJECTABLE
GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE**

Initiales Patiente : |_|_|_|_|. |_|_| *Nom- Prénom* **Numéro Patiente :** |_|_|_|_|_|_|_|_|

Date de la visite de suivi à J14 : |_|_|_|_|/|_|_|_|/20|_|_|_|

Taux plasmatique d'hCG	_ _ _ _ _ _ _ _ mUI/ml						
Date : _ _ _ _ / _ _ _ /20 _ _ _							
Examen Clinique : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non							
Si OUI, précisez la date : _ _ _ _ / _ _ _ /20 _ _ _							
Commentaires :							
Echographie Pelvienne <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non							
Si OUI, précisez la date : _ _ _ _ / _ _ _ /20 _ _ _							
Commentaires :							
Traitement complémentaire prescrit en rapport avec le traitement de la GEU (notamment traitement antalgique):							
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; padding: 5px;">Nom commercial de la spécialité</th> <th style="width: 50%; padding: 5px;">Posologie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 30px;"></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="height: 30px;"></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Nom commercial de la spécialité	Posologie					
Nom commercial de la spécialité	Posologie						
Y a-t-il une indication au traitement Chirurgical ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non							
Si OUI, merci de préciser :							

Effets Indésirables :

En cas de survenue d'effet(s) indésirable(s), merci de compléter un formulaire d'effet indésirable joint en Annexe V.

Médecin Prescripteur : (Nom-Prénom)

Adresse e-mail :@.....

Hôpital :

Cachet du médecin

Tout patient dispose dans les limites définies par la réglementation de protection des données personnelles, d'un droit d'accès et de rectification des données personnelles qui le concernent ainsi que d'un droit à la limitation du traitement de ses données personnelles et du droit de définir des directives relatives au sort de ses données après son décès.

Les laboratoires n'ayant pas accès à l'identité des patients, le patient peut exercer ses droits auprès de son médecin prescripteur.

Tout patient peut également, s'il le souhaite, exercer ses droits auprès du Délégué à la Protection des Données (DPO) du laboratoire Teva, par courrier électronique à l'adresse suivante EUPrivacy@tevaEU.com. Dans ce cas, l'identité complète (prénom, nom) du patient sera rendue accessible au DPO.

Le patient dispose également de la possibilité d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de protection des données personnelles compétente - la CNIL pour la France.

Le patient dispose également de la possibilité d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de protection des données personnelles compétente - la CNIL pour la France.

ANNEXE II

Tableau posologique indicatif

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

Ces spécialités contiennent **25 mg de méthotrexate** par ml de solution.

La posologie est d'une administration unique par voie IM à la dose de 1 mg/kg. Une deuxième injection pourra être envisagée dans certaines conditions (cf suivi).

Nombre de ml à prélever = poids de la patiente / 25 mg (concentration en méthotrexate)

Poids de la patiente	Dose nécessaire (en méthotrexate)	Nombre de ml à prélever
40 kg	40 mg	1,6 ml à prélever dans le flacon
50 kg	50 mg	2 ml = flacon entier de 2 ml à prélever ou 2 ml à prélever dans le flacon de 20 ml
75 kg	75 mg	3 ml = 1 flacon de 2 ml + ½ flacon de 2 ml ou 3 ml à prélever dans le flacon de 20 ml

**METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable,
METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable,
METHOTREXATE MYLAN 100 mg / ml, solution injectable**

Ces spécialités contiennent **100 mg de méthotrexate** par ml de solution.

La posologie est d'une administration unique par voie IM à la dose de 1 mg/kg. Une deuxième injection pourra être envisagée dans certaines conditions (cf suivi).

Nombre de ml à prélever = poids de la patiente / 100 mg (concentration en méthotrexate)

Poids de la patiente	Dose nécessaire (en méthotrexate)	Nombre de ml à prélever
40 kg	40 mg	0,4 ml à prélever dans le flacon
50 kg	50 mg	0,5 ml à prélever dans le flacon
75 kg	75 mg	0,75 ml à prélever dans le flacon

ANNEXE III

ARGUMENTAIRE POUR L'UTILISATION DU METHOTREXATE DANS LA PRISE EN CHARGE MEDICALE DE LA GROSSESSE EXTRA-UTERINE

LA GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE (GEU)

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 ATCD de chirurgie tubaire. Les autres facteurs de risque sont : l'âge, les ATCD de fausse couche spontanée, de GEU, d'interruption volontaire de grossesse et d'infertilité¹. 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-utérine².

La plupart des GEU (95%) sont des GEU tubaires⁷. 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 naissances². 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)³.

L'utilisation hors AMM du méthotrexate dans les GEU s'est développée en France dans les années 1980. En 2003, le CNGOF a émis des recommandations proposant l'utilisant du MTX dans la GEU dans certaines conditions obstétricales².

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 séjours⁴. 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 (coeliochirurgie 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 indication².

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 6ème 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 Plasmatisque 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 %^{2, 6, 7}.

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 Plasmatisque, plus de 90% des GEU sont visualisées par échographie endovaginale^{9, 10}. Le diagnostic repose en pratique sur les algorithmes qui combinent cinétique des taux plasmatiques d'hCG et échographies endovaginales.

TRAITEMENT DE LA GEU

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 défavorable¹¹. 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^{12, 13}.

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 avec un taux plasmatique initial de hCG très bas et non symptomatiques¹⁴. La coelochirurgie et le MTX systémique sont les deux traitements de référence de la GEU non compliquée².

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)¹⁴.

LES OPTIONS THERAPEUTIQUES

- L'ABSTENTION THERAPEUTIQUE :

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 de hCG Plasmatique < 200 mUI/ml, une évolution (spontanée) favorable de leur GEU¹⁴. 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 simple¹⁵.

- 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 de 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 ambulatoire². Le traitement chirurgical reste également la référence pour les GEU ovariennes².

- LE TRAITEMENT MEDICAL :

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^{16, 17}. 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.

INDICATIONS DU TRAITEMENT MEDICAL 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 ≤ 3.5 cm de diamètre ont eu un taux de réussite de 96% selon *Stovall TG et al.*¹⁸ et de 90% pour un sac gestationnel ≤ 4 cm (*Lipscomb GH et al.*)¹⁹. L'existence d'une activité cardiaque visible est un facteur de risque d'échec.

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/ml ¹⁵.

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 coelioscopique, afin d'éviter une réintervention chirurgicale ²³.

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** ²⁴⁻³² et une plus grande simplicité d'utilisation.

Le MTX à la dose unique de 1 mg/kg est moins efficace que la salpingotomie par coelioscopie 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 ^{15, 36}.

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 ²⁴⁻³³.

Deux voies d'administration sont possibles, la voie systémique intramusculaire et la voie locale par injection directe dans le sac ovulaire ³⁴.

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 rompues ¹⁵. En revanche, le recours au MTX par voie *in situ* est une option thérapeutique pour les grossesses interstitielles, cervicales ou sur cicatrice de césarienne ¹⁵. 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 APRES TRAITEMENT

TAUX hCG : le taux plasmatique d'hCG est le facteur de surveillance le plus important lors d'un traitement par MTX ³⁷. 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 de hCG permet de repérer les probables échecs au traitement médical et 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).

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.

EFFETS INDESIRABLES LIÉS AU TRAITEMENT

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^{39, 40}.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient dominés par les alopecies (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.

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 (pancytopénie, 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, pancytopénie, 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 CONCLUSION

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 chirurgical⁴⁰.

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.

Tableau 1 : Indications au traitement médical d'une GEU

INDICATIONS (critères majeurs liés à la GEU)
<ul style="list-style-type: none">• 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) ;• GEU visible à l'échographie ;• GEU peu douloureuse ;• Accord de la patiente et sa compliance dans le suivi ;

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 / mm³ ;• Leucopénie < 2 000 / mm³ ;• Anémie avec taux d'Hb < 9 g/dl ;• Clairance de la Créatinine < 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.
<p>Contre-indications supplémentaires à prendre en compte en cas de localisation tubaire (interstitielle exclue) :</p> <ul style="list-style-type: none">• Sac gestationnel ou hématosalpinx ≥ 4cm ;• Activité cardiaque visible.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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.
2. Recommandations pour la pratique clinique : Prise en charge de la grossesse extra-utérine (2003) http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_11.HTM,
3. Démographie - Nombre de naissances vivantes - France métropolitaine. <http://www.insee.fr/fr/bases-de-donnees/bsweb/serie.asp?idbank=000436391>,
4. 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 »
5. Coste J., Bouyer J., Fernandez H., Job-Spira N. Prédire le risque de grossesse extra-utérine. Construction et validation d'une échelle de risque française. Contracept Fertil Sex 1998 ; 26 : 643-648.
6. Allali S, Andiva S. Hormone chorionique gonadotrope. Feuillet de biologie. 1998, vol. 39, n°222 : 53-58.
7. 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).
8. Gelder MS, Boots LR, Younger JB. Use of a single random serum progesterone value as a diagnostic aid for ectopic pregnancy. Fertil Steril 1991 Mar; 55(3) : 497-500.
9. 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.
10. 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.
11. Kirk E, Condous G, Bourne T. The non-surgical management of ectopic pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27: 91-100.
12. 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: 739-49.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Methotrexate and antifolate drugs: cytotoxic drugs with multiple uses. Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology (AACCC) 1998; 19/4: 93-103.
17. 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.
18. 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
19. 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.
20. Hoppe DE, Bekkar Be, Nager CW. Single-dose systemic methotrexate for the treatment of persistent ectopic pregnancy after conservative surgery. Obstet Gynecol 1994; 83: 51-4.
21. Kirk E, Condous G, Khalid A, Haider Z, Bourne T. Conservative management of cervical ectopic pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24: 291.
22. Corsan GH, Karacan M, Qasim S, Bohrer MK, Ransom MX, Kemmann E. Identification of hormonal parameters for successful systemic single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy. Hum Reprod, 1995 ; 10 : 2719-22
23. 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.
24. Gross Z, Rodriguez JJ, Stalnakier BL. Ectopic pregnancy. Nonsurgical, outpatient evaluation and single-dose methotrexate. J Reprod Med. 1995 May; 40(5):371-4.
25. Henry MA, Gentry WL. Single injection of methotrexate for treatment of ectopic pregnancies. Am J Obstet Gynecol, 1994; 171: 1584-7.

26. Hoppe DE, Bekkar BE, Nager CW. Single-dose systemic methotrexate for the treatment of persistent ectopic pregnancy after conservative surgery. *Obstet Gynecol*, 1994; 83: 51-4.
27. Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174: 1840-8.
28. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 1989; 51: 435-8.
29. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1991; 77: 754-7.
30. Alleyassin A., Khademi A., Aghahosseini M., Safdarian L., Badenoosh B., Akbari H. Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2006; 85: 1661-1666.
31. Fernandez H, Bourget P, Ville Y, Lelaidier C, Frydman R. Treatment of unruptured tubal pregnancy with methotrexate : pharmacokinetic analysis of local versus intramuscular administration. *Fertil Steril* 1994; 62: 947-7.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Klauser CK, May WL, Johnson VK, Cowan BD, Hines RS.: Methotrexate for ectopic pregnancy: a randomized single dose compared with multiple dose. *Obstetrics and Gynaecology*.2005; 105:64S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279172/>
36. 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.
37. 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.
38. Guvendag Guven ES¹, Dilbaz S, Dilbaz B, Aykan Yildirim B, Akdag D, Haberal A. Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic pregnancy: a prospective randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010 Jul; 89(7):889-95.
39. Coste J, Bouyer J, Job-Spira N. Eidemiology of ectopic pregnancy: incidence and risk factors *Contracept Fertil Sex* 1996; 24:135-139;
40. 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.

ANNEXE IV : Note d'information destinée à la patiente

Dans le cas où la patiente serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'elle a désignée.

A remettre à la patiente avant toute prescription dans le cadre de la

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

Méthotrexate injectable

Votre médecin vous a proposé un traitement par Méthotrexate injectable dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)
- des informations sur le médicament (notice destinée à la patiente)
- les modalités de signalement des effets indésirables par la patiente.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1) Informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)

La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

L'utilisation du médicament et la surveillance de toutes les patientes traitées se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'ANSM. Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patientes traitées dans ce contexte seront collectées et transmises à l'ANSM périodiquement. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Le méthotrexate injectable est disponible pour le traitement de la grossesse extra-utérine (GEU) dans le cadre d'une RTU. Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité du méthotrexate dans la GEU sont seulement présumées à ce jour.

2) Informations sur le Méthotrexate injectable

Pour votre information, le Méthotrexate est un médicament utilisé également en oncologie, rhumatologie et dermatologie de façon prolongée. La notice d'information aux patientes des différentes spécialités du méthotrexate est consultable dans la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> Il est important de noter que cette notice délivre des informations adaptées à l'usage du méthotrexate en oncologie, rhumatologie ou dermatologie. Ces informations ne sont pas toutes superposables à celles d'une utilisation en injection unique intramusculaire dans le traitement de la GEU.

Vous trouverez ci-après des informations spécifiques à l'utilisation du méthotrexate injectable dans le traitement de la GEU :

Le Méthotrexate injectable ne doit pas vous être administré:

- Si vous présentez une contre-indication au Méthotrexate injectable (mentionnées sur la notice).
- Si vous présentez des signes suggérant une hémorragie due à la GEU : des douleurs importantes du bas ventre ou de l'abdomen ou des saignements.
- Si votre médecin considère que le traitement par méthotrexate a une probabilité trop importante d'échouer, par exemple si le terme de votre grossesse est trop avancé.

Avertissements et précautions

Un bilan biologique doit être réalisé avant toute injection de méthotrexate (Numération Formule Sanguine, bilan de coagulation, fonction rénale, fonction hépatique).

Informez votre médecin si vous avez déjà eu une GEU par le passé.

Veillez prévenir immédiatement votre médecin si vous présentez des signes suggérant une hémorragie due à la GEU tels que des douleurs importantes de l'abdomen et du bas ventre et/ou des saignements. Le numéro de téléphone à joindre est le numéro du médecin prescripteur.

Votre médecin peut vous prescrire un médicament antalgique en prévision de douleurs que vous pourriez ressentir après l'injection de méthotrexate. Ne prenez pas de médicament antalgique par vous-même sans avis médical ou de votre pharmacien. En effet, les médicaments antalgiques de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (tels que l'aspirine, le kétoprofène, l'ibuprofène, le diclofénac...) ne doivent pas être utilisés dans votre situation, car ils augmentent le risque d'effets indésirables liés au méthotrexate. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Autres médicaments

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, notamment probénécide (médicament utilisé dans la goutte), triméthoprime (antibiotique), phénylbutazone, anti-inflammatoires non-stéroïdiens (aspirine, kétoprofène, ibuprofène, diclofénac), antisécrétoires gastriques (oméprazole, lansoprazole, rabéprazole, ésoméprazole, pantoprazole), pénicilline (antibiotique), ciprofloxacine (antibiotique), produits de contraste utilisés pour faire un scanner ou une radiographie. Ces médicaments peuvent augmenter le risque d'effets indésirables liés au méthotrexate.

Signaler également toute vaccination récente ou à venir par des vaccins type vivants atténués.

Grossesse et allaitement

Le méthotrexate peut causer des **malformations du fœtus s'il est administré pendant la grossesse. Une contraception efficace est donc indispensable au cours des 3 mois suivant la dernière administration du Méthotrexate injectable.**

L'allaitement est contre-indiqué en raison d'un passage du méthotrexate dans le lait maternel.

Mode d'administration

Le Méthotrexate injectable vous sera généralement administré par voie intramusculaire, sous forme d'injection unique. Une deuxième injection pourra être décidée par votre médecin.

Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables graves rapportés lors de l'utilisation du méthotrexate dans le traitement de la GEU sont principalement des troubles hépatiques (atteinte des cellules du foie), des troubles hématologiques (atteinte des cellules sanguines : globules rouges, plaquettes, globules blancs), des troubles cutanés (éruptions cutanées sur une grande surface du corps, pouvant être associées à un œdème, de la fièvre, des démangeaisons importantes, des bulles...), des troubles rénaux et des pneumopathies (difficultés respiratoires, douleurs thoraciques...).

Les effets indésirables non graves rapportés lors de l'utilisation du méthotrexate dans le traitement de la GEU sont principalement des douleurs de l'abdomen ou du bas-ventre, des inflammations de la muqueuse buccale, des troubles cutanés de type démangeaisons, éruptions cutanées, photosensibilisation et des troubles gastro-intestinaux.

3) Information relative au traitement de vos données à caractère personnel (information destinée à la patiente)

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi du méthotrexate lors de votre traitement. Ces données personnelles seront transmises à la CRO UMANIS LIFE SCIENCE mandatée par les laboratoires MYLAN SAS et TEVA SANTE et feront l'objet d'un traitement de données personnelles.

Les laboratoires MYLAN SAS et TEVA SANTE traitent, en qualité de responsables conjoints du traitement, vos données personnelles en conformité avec le Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (« RGPD ») et la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée.

Finalité et base juridique

Le traitement de vos données à caractère personnel a pour finalité l'analyse et le suivi des données liées à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions de méthotrexate dans le cadre de la présente RTU.

Ce traitement se fonde sur le respect des obligations légales des articles L5121-12-1 et suivants du code de la santé publique auxquelles les laboratoires concernés sont soumis.

Quelles sont les données collectées

Votre médecin prescripteur devra renseigner les informations vous concernant, relatives :

- à votre état de santé lors de la demande d'accès au traitement, comme l'histoire de la maladie et son diagnostic, la posologie de méthotrexate et les traitements associés, l'existence ou non des effets indésirables nécessitant ou non l'arrêt du traitement ; et
- à votre identification. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom, ainsi que par votre mois et année de naissance. Seul votre médecin prescripteur conservera une liste de correspondance permettant de relier ce code à votre identité.

Les destinataires

Vos données sont communiquées :

- aux services suivants des laboratoires MYLAN SAS et TEVA SANTE : Pharmacovigilance ; Médical ;
- la CRO UMANIS LIFE SCIENCE intervenant dans la mise en œuvre de la RTU
- aux organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous RTU, dans le cadre de l'exercice de leurs missions, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison.

Les données de la RTU sont susceptibles d'être analysées et faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

L'exercice de vos droits individuels

Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification des données personnelles vous concernant. Vous bénéficiez également d'un droit à la limitation du traitement de vos données personnelles et du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès.

Si vous souhaitez exercer l'un des droits décrits ci-dessus, il convient de vous rapprocher de votre médecin prescripteur.

Vous pouvez également, si vous le souhaitez, exercer vos droits auprès du Délégué à la Protection des Données (DPO) du laboratoire Teva, par courrier électronique à l'adresse suivante EUPrivacy@tevaEU.com. Dans ce cas, votre identité complète (prénom, nom) sera rendue accessible au DPO.

Enfin, vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ligne ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Durée de conservation

Nous conserverons vos données dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du dernier rapport de synthèse que doivent lui envoyer les laboratoires. Ces données seront ensuite archivées en base intermédiaire pendant dix ans après l'expiration de l'autorisation de mise sur le marché de méthotrexate.

Transferts hors de l'Union Européenne

Par dérogation aux règles régissant les transferts, les laboratoires peuvent être amenés à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situés hors de l'Union européenne – dans des pays ne bénéficiant pas forcément d'une décision d'adéquation rendue par la Commission européenne – seulement si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

Pour toute question relative au transfert, vous pouvez vous adresser au DPO dont les coordonnées sont indiquées ci-dessus.

4) Modalités de signalement des effets indésirables par la patiente

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament (en précisant que vous êtes pris en charge dans le cadre de la RTU) directement sur le site signalement-sante.gouv.fr, rubrique « [déclarer un effet indésirable](#) ». En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

ANNEXE V

Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables à destination des professionnels de santé

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

La patiente ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par la patiente) peuvent déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle et de décès des patientes.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou la patiente en a connaissance.

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr OU à l'aide du formulaire de déclaration disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

En cas d'effet indésirable ayant conduit à un arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement.

Pour les patientes :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La prescription dans le cadre de la RTU doit être précisée.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable est rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou la patiente. Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable).

En cas d'exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.