

## RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

### PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS traitées par

#### Ovitrelle (choriogonadotropine alfa)

dans :

- le traitement de l'infertilité masculine par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association avec les spécialités à base de FSH
- le test de stimulation de la fonction leydigienne du testicule chez l'homme adulte et chez l'enfant pour exploration d'un trouble de la différenciation sexuelle, micropénis et hypospadias

Ovitrelle 250 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli

**Mars 2020**

Version 2

<p><b>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</b></p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 34 10</p> <p>E-mail : <a href="mailto:rtu@ansm.sante.fr">rtu@ansm.sante.fr</a></p>	<p><b>Laboratoire : Merck Serono</b></p> <p>37 rue Saint Romain 69008 Lyon</p> <p>Tél : 0 800 888 024</p> <p>E-mail : <a href="mailto:infoqualit@merckgroup.com">infoqualit@merckgroup.com</a></p>
---	--

## **ABREVIATIONS**

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>CRPV</b>	Centre Régional de PharmacoVigilance
<b>EI</b>	Effet Indésirable
<b>hCG</b>	Hormone Gonadotrophine Chorionique
<b>FSH</b>	Hormone folliculostimulante
<b>LH</b>	Hormone lutéinisante
<b>mL</b>	Millilitre
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>RTU</b>	Recommandation Temporaire d'Utilisation
<b>UI</b>	Unité Internationale

La Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires de la RTU).

## 1. LA SPECIALITE OVITRELLE

Le médicament concerné par cette RTU est :

Ovitrelle 250 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 250 microgrammes de choriogonadotropine alfa (équivalant à environ 6 500 UI) dans 0,5 mL de solution.

Ovitrelle est un médicament composé de choriogonadotropine alfa produite par des techniques d'ADN recombinant. Sa séquence d'acides aminés est identique à celle de l'hCG urinaire. La choriogonadotropine se lie aux cellules de la thèque (et de la granulosa) de l'ovaire, par l'intermédiaire d'un récepteur transmembranaire commun avec l'hormone lutéinisante, le récepteur LH/hCG.

Chez la femme, la choriogonadotropine agit comme substitut de libération de l'hormone lutéinisante et déclenche l'ovulation.

Dans le cadre de l'AMM, Ovitrelle est utilisé pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation précoce, après utilisation de médicaments stimulant la croissance folliculaire. Les indications précises d'Ovitrelle dans le cadre de son AMM sont consultables dans la base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

## 2. OVITRELLE DANS LES INDICATIONS DE LA RTU

En concertation avec le laboratoire Merck Serono, l'ANSM a élaboré une RTU visant à sécuriser l'utilisation d'Ovitrelle dans les indications ci-dessous :

- le traitement de l'infertilité masculine par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association avec les spécialités à base de FSH.
- le test de stimulation de la fonction leydigienne du testicule chez l'homme adulte et chez l'enfant pour exploration d'un trouble de la différenciation sexuelle, micropénis et hypospadias.

En effet, dans ces populations non couvertes par l'AMM et pour lesquelles il existe un besoin thérapeutique, le rapport bénéfice/risque d'Ovitrelle est présumé favorable sur la base des données scientifiques d'efficacité et de sécurité disponibles (cf. Argumentaire en Annexe III).

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait de l'Ovitrelle dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) notamment pour ce qui concerne les contre-indications, mises en garde, et effets indésirables.

### Indications de la RTU

- Traitement de l'infertilité masculine par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association avec les spécialités à base de FSH.
- Test de stimulation de la fonction leydigienne du testicule chez l'homme adulte et chez l'enfant pour exploration d'un trouble de la différenciation sexuelle, micropénis et hypospadias.

Important : le rapport bénéfice/risque de l'utilisation d'Ovitrelle doit toujours être évalué au regard des alternatives thérapeutiques disponibles.

## Posologie et mode d'administration

Le stylo Ovitrelle est à usage unique. Après l'injection, jeter le stylo.

### Traitement de l'infertilité masculine par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association avec les spécialités à base de FSH :

La posologie recommandée\* est de 12 "clicks" du stylo Ovitrelle (soit 120 µg, équivalant à environ 3120 UI) 2 fois par semaine en sous-cutanée ou 8 "clicks" (soit 80 µg, équivalant à environ 2080 UI) 3 fois par semaine en sous-cutanée, pendant 6 à 18 mois.

\*La posologie doit être adaptée en fonction du taux de testostérone circulante. Le taux de testostérone souhaité doit être proche de la fourchette supérieure des valeurs normales cibles déterminées dans les centres de référence spécialisés en induction de spermatogénèse. Les doses pourront être réduites en cas d'élévation excessive des taux de testostérone.

### Test de stimulation de la fonction leydigienne du testicule chez l'homme adulte et chez l'enfant pour exploration d'un trouble de la différenciation sexuelle, micropénis et hypospadias :

- *Chez l'enfant\** : habituellement 6 « clicks » par jour (soit 60 µg, équivalant à environ 1560 UI), 1 à 3 fois par semaine en sous-cutanée pendant 1 semaine pour les tests courts.

Pour les tests longs, 6 clicks 3 fois la première semaine puis 2 ou 3 fois par semaine la 2ème semaine et 2 fois par semaine 3ème semaine. Les posologies peuvent varier en fonction des centres hospitaliers.

\*La posologie chez l'enfant doit être adaptée en fonction de l'âge (généralement les nourrissons atteints de cryptorchidie et/ou micropénis sont âgés de 1 mois à 4 mois après la naissance) et du taux de testostérone circulante à J7 dans le cadre des centres de référence et protocoles.

- *Chez l'adulte\** : habituellement 12 « clicks » par jour (soit 120 µg, équivalant à environ 3120 UI), 2 fois par semaine en sous-cutanée.

\*Cette posologie doit être adaptée en fonction des taux de testostérone circulante.

## Contre-indications

**Se référer au RCP d'Ovitrelle dans le cadre de l'AMM** (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>)

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- Tumeur (primitive ou métastatique) hormono-sensible connue ou suspectée comme tumeur de la prostate ou du sein
- Infertilité par insuffisance gonadique primaire
- Accidents thromboemboliques évolutifs
- Polycythémie ou en général un hémocrite >52%
- Tumeurs testiculaires
- Stérilité d'origine mécanique.

## Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

**Se référer au RCP d'Ovitrelle dans le cadre de l'AMM** (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>)

Des réactions d'hypersensibilité, à la fois généralisées et locales ; de type choc anaphylactique et angioœdème ont été rapportées. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, arrêter le traitement par Ovitrelle et rechercher les autres causes potentielles de l'évènement.

Les patients doivent être examinés à la recherche d'endocrinopathies non gonadiques non contrôlées (par ex. : troubles de la thyroïde, des glandes surrénales ou de l'hypophyse) et un traitement spécifique approprié doit être administré.

Des événements thromboemboliques ont été rapportés après un traitement par gonadotrophines. Des thromboses intravasculaires, pouvant provenir de veines ou d'artères, peuvent conduire à une diminution du flux sanguin vers les organes vitaux ou les extrémités. Les patients présentant une maladie thromboembolique comme des facteurs de risque généralement reconnus de thrombose, tels qu'un antécédent personnel ou familial, une obésité sévère ou une thrombophilie connue, peuvent présenter un risque augmenté d'évènements thromboemboliques veineux ou artériels, au cours ou après traitement par gonadotrophines.

L'administration d'hCG peut induire la formation d'anticorps anti-hCG. Dans de rares cas, cela peut rendre le traitement inefficace.

Au cours d'un traitement par Ovitrelle, une légère stimulation thyroïdienne, dont la pertinence clinique est inconnue, est possible.

Le traitement par hCG augmente la production d'androgènes. Par conséquent, les patients présentant une insuffisance cardiaque latente ou manifeste, une insuffisance rénale ou une hypertension artérielle doivent être maintenus sous stricte surveillance médicale dans la mesure où l'augmentation de la production d'androgènes peut parfois entraîner une aggravation ou une récurrence de ces affections. Une surveillance particulière devrait être posée chez les individus âgés plus de 50 ans sur leur fonction urinaire afin de détecter tout symptôme ou signe d'hypertrophie de la prostate et tout symptôme des voies urinaires inférieures, de préférence à l'inclusion, à 9 mois et à 18 mois, le cas échéant.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Le stylo Ovitrelle est à usage unique. Après l'injection, jeter le stylo.

### **Effets indésirables**

Les effets indésirables figurant dans le RCP en vigueur (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) peuvent être observés.

Le traitement par hCG chez l'homme peut potentiellement provoquer une gynécomastie douloureuse ou indolente. Les patients devraient en être informés.

Enfin, aux doses indiquées chez l'homme, il n'a pas été observé de toxicité, mais à fortes doses il peut survenir une rétention hydrosodée secondaire à l'augmentation de production d'androgènes.

### **Conditions de prescription et de délivrance de la RTU**

Liste I.

La prescription d'Ovitrelle est réservée aux spécialistes en endocrinologie-diabétologie-nutrition, en urologie ou en endocrinologues pédiatres

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

## **ANNEXES**

**Annexe I : Modalités de prescription et de recueil des données dans le cadre de la RTU**

**Annexe II : Fiches d'initiation, de suivi et de fin de traitement**

**Annexe III : Argumentaire pour l'utilisation d'Ovitrelle dans les indications de la RTU**

**Annexe IVa : Note d'information à destination des patients dans le cadre de la RTU**

**Annexe IVb : Note d'information à destination des professionnels de santé dans le cadre de la RTU**

**Annexe V : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables**

**Annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU**

## Annexe I

### 1. Modalités de prescription et de suivi dans le cadre de la RTU

Le médecin prescripteur devra compléter les fiches de suivi (cf. Annexe II). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances de ce traitement dans les indications de la RTU et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

**Préambule : les patients qui auraient débuté le traitement par Ovitrelle pour les indications visées par la RTU avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis dans le cadre de la RTU.**

#### Initiation du traitement

Avant d'initier une prescription d'Ovitrelle dans les indications de la RTU, le médecin prescripteur :

- Vérifie les critères de prescription.
- Vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement.
- Informe le patient (et/ou son représentant légal ou la personne de confiance) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, des traitements alternatifs autorisés et disponibles et des conditions de prise en charge par l'assurance maladie. Le médecin doit s'assurer de la bonne compréhension de ces informations.
- Remet la note d'information destinée au patient (cf. Annexe IVa).
- Motive sa prescription dans le dossier médical du patient.
- Informe sur les modalités de déclaration par le patient d'événement(s) indésirables lié(s) aux médicaments (cf. Annexe V).
- Informe, si possible, le médecin traitant du patient.
- Rédige une ordonnance incluant notamment la posologie et porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU ».
- Remplit la fiche d'initiation de traitement, disponible en Annexe II, et l'envoie au laboratoire Merck Serono.

A la fin du traitement par Ovitrelle, le médecin prescripteur :

- Remplit la fiche de fin de traitement, disponible en Annexe II, et l'envoie au laboratoire Merck Serono.

Pour tout renseignement complémentaire concernant la RTU, veuillez contacter :

Service d'Information médicale/Pharmacovigilance  
0 800 888 024 (Service & appel gratuits)  
E-mail : [infoqualit@merckgroup.com](mailto:infoqualit@merckgroup.com)  
Merck Serono  
37 rue Saint-Romain – 69008 Lyon

## Suivi

Au cours de chacune des visites de suivi annuelles, le médecin prescripteur devra remplir la fiche de suivi destinée au laboratoire (cf. Annexe II), ainsi que rechercher l'apparition d'éventuels effets indésirables.

En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur le déclare dès que possible directement sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr), (cf. modalités de déclaration des effets indésirables en Annexe V), en mentionnant que le patient est traité dans le cadre de la RTU.

En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable, une déclaration d'effet indésirable est également remplie par le prescripteur.

## 2. Modalités de recueil et exploitation des données

Le médecin prescripteur complète les fiches d'initiation et de suivi (voir Annexe II) qui seront adressées électroniquement via un email : [infoqualit@merckgroup.com](mailto:infoqualit@merckgroup.com)

Les modalités de recueil et de traitement des données à caractère personnel 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).

Les données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU sont recueillies et analysées par le laboratoire Merck Serono et 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](http://www.ansm.sante.fr).

Conformément aux dispositions du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018, tout patient peut exercer son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données qui le concernent auprès de son médecin prescripteur. Si le patient exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre de la RTU mais sous la responsabilité unique du médecin.

## Annexe II : Fiches d'initiation, de suivi et de fin de traitement

<b>RTU Ovitrelle</b> <b>FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT</b>	
Date de la visite :  _ _   _ _   _ _ _ _	
<b>Patient:</b> Initiales* (Nom – Prénom) :  _ _ _  -  _	Date de naissance*:  _ _   _ _ _ _
*Un numéro de patient sera généré.	
<b>Motif d'instauration du traitement par Ovitrelle</b> <input type="checkbox"/> Traitement de l'infertilité masculine par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association avec les spécialités à base de FSH. <input type="checkbox"/> Test de stimulation de la fonction leydigienne du testicule chez l'homme adulte et chez l'enfant pour exploration d'un trouble de la différenciation sexuelle, micropénis et hypospadias.	
<b>INSTAURATION du traitement par Ovitrelle</b> <b>Date de la première injection par Ovitrelle :</b>  _ _   _ _   _ _ _ _   Nombre de clicks par injection :  _ _ _       Nombre d'injection/semaine :  _ _ _   Instauration d'un traitement concomitant par FSH OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Nom de la spécialité : Date de la première injection par (Nom de la spécialité de FSH) : préciser la posologie : Nombre de UI par injection :  _ _ _  Nombre d'injection/semaine :  _ _ _	

<b>Médecin :</b> Nom : ..... Spécialité : Adresse : ..... Courriel : Date : Signature :
---

Compléter et renvoyer cette fiche au laboratoire Merck Serono par email à [infoqualit@merckgroup.com](mailto:infoqualit@merckgroup.com)

**RTU Ovitrelle**  
**FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT N°**

Date de visite : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

**Patient:** Initiales\* (Nom – Prénom) : |\_|\_|\_| – |\_|

Date de naissance\*: |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

\*Un numéro de patient sera généré.

**Date de la première injection par Ovitrelle :** |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

Nombre de clicks par injection : |\_|\_|\_|

Nombre d'injection/semaine : |\_|\_|\_|

Instauration du traitement par FSH OUI  NON

Nom de la spécialité de FSH :

Date de la première injection par (Nom de la spécialité de FSH) :

préciser la posologie :

Nombre de UI par injection : |\_|\_|\_| Nombre d'injection/semaine : |\_|\_|\_|

**Efficacité du traitement :** OUI  NON

**Chez l'adulte :**

- Préciser le taux de testostérone (si disponible):
- Préciser le taux de spermatozoïdes (si disponible):
- Grossesse du partenaire :

**Sécurité d'emploi :**

Le patient a-t-il présenté un ou plusieurs effets indésirables pendant le traitement ?

oui  non

Si oui, procéder à la déclaration des effets indésirables (cf modalités en annexe V)

Le traitement par Ovitrelle a-t-il été modifié ?

oui  non

Si oui, veuillez préciser :

Modification de la posologie :  Oui  Non Interruption du médicament :  Oui  Non

Si oui, veuillez en donner la raison :

Nouvelle dose prescrite : | || || | clicks/injection

Nouvelle dose prescrite : | || || | injection/semaine

Date d'interruption du médicament : (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/| || || || |

Date de reprise du médicament : (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/| || || || |

**Médecin :**

Nom : .....

Spécialité :

Adresse : .....

Courriel : .....

Date :

Signature :

**Compléter et renvoyer cette fiche au laboratoire Merck Serono par email à [infoqualit@merckgroup.com](mailto:infoqualit@merckgroup.com)**

**RTU Ovitrelle**  
**FICHE DE FIN DE TRAITEMENT**

Date de visite : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

**Patient:** Initiales\* (Nom – Prénom) : |\_|\_|\_| – |\_|\_|

Date de naissance\*: |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

\*Un numéro de patient sera généré.

**Traitement de l'infertilité masculine par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association avec les spécialités à base de FSH**

**Date de la dernière injection par Ovitrelle :** |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

**Raison principale de la fin de traitement :**

- Normalisation de la testostérone circulante :  NON  OUI
- Effet indésirable :  NON  OUI, si *OUI*, procéder à la déclaration de l'effet indésirable (cf modalités en Annexe V)

Si autre raison, préciser :

- Date de la dernière injection de FSH (Préciser quelle spécialité de FSH)

Durée de traitement :

**Test de stimulation de la fonction leydigienne du testicule chez l'homme adulte et chez l'enfant pour exploration d'un trouble de la différenciation sexuelle, micropénis et hypospadias**

**Date de la dernière injection par Ovitrelle :** |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

**Raison principale de la fin de traitement :**

- Test à l'hCG positif :  NON  OUI
- Effet indésirable :  NON  OUI, si *OUI*, procéder à la déclaration de l'effet indésirable (cf modalités en Annexe V)
- Si autre raison, préciser :

Durée de traitement :

**Médecin :**

Nom : .....

Spécialité :

Adresse : .....

Courriel : .....

Date :

Signature :

**Compléter et renvoyer cette fiche au laboratoire Merck Serono par email à [infoqualit@merckgroup.com](mailto:infoqualit@merckgroup.com)**

## Annexe III : Argumentaire pour l'utilisation d'Ovitrelle dans les indications de la RTU

### 1) Traitement de l'infertilité masculine par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association avec les spécialités à base de FSH

#### Introduction

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques (HH) sont des maladies rares responsables d'altérations du développement pubertaire, d'hypogonadisme et d'infertilité masculine. Les HH peuvent être congénitaux (HHC) essentiellement d'origine génétique ou résulter de lésions tumorales ou infiltrantes ou d'agressions physiques post-natales ou post-pubertaires (on parle alors de HH acquis, ou HHA). Les HHC ou HHA ont comme dénominateur commun une absence ou une diminution de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires LH et FSH. Ce déficit en LH et FSH existe depuis la vie fœtale et se poursuit tout le long de la vie chez la majorité des patients HHC. Chez les malades avec HHA, le déficit en gonadotrophines apparaît le plus souvent après l'âge pubertaire mais, dans certains cas, il peut précéder le développement normal de la puberté. Les HHC ou HHA peuvent être isolés ou s'intégrer dans des cadres de déficits hypophysaires plus ou moins complets (déficit hypophysaire multiple ou panhypopituitarisme). Les HHC et HHA sont des maladies chroniques nécessitant une substitution hormonale permanente.

#### Traitements des HHC et HHA comme cause rare d'infertilité masculine

Le déficit combiné en gonadotrophines hypophysaires LH et FSH chez les patients avec HHC et HHA profond est responsable d'une infertilité masculine qui résulte de l'absence de production de spermatozoïdes matures par le testicule liée à l'insuffisance de stimulation physiologique des cellules de Sertoli des tubes séminifères nécessaire à la production de spermatozoïdes.

En l'absence de traitement médical par les gonadotrophines, cette infertilité masculine curable devient une stérilité c'est à dire une infertilité définitive qui altère profondément la qualité de vie des couples.

En thérapeutique chez l'homme, la LH exogène ne peut pas être utilisée pour compenser le déficit en LH hypophysaire du fait d'un effet endocrine très modeste et de la demi-vie très courte de ce médicament. De ce fait, est utilisée depuis des décennies la gonadotrophine chorionique (hCG) qui a aussi une activité LH mais dont l'efficacité sur la stimulation de la sécrétion testiculaire de testostérone est nettement supérieure à la LH. De plus, sa demi-vie plus longue rend l'utilisation de l'hCG aisée en pratique et son efficacité pour induire la spermatogénèse chez les hommes avec HH a été démontrée par de nombreuses études indépendantes depuis plusieurs années.

Dans les déficits gonadotropes sévères (volume testiculaire inférieur à 4 mL), l'hCG doit être administrée conjointement avec la FSH pour permettre l'induction d'une spermatogénèse qualitativement et quantitativement optimale. En effet, l'administration isolée de FSH n'est pas efficace pour deux raisons clairement documentées : a) L'administration de FSH seule ne permet pas d'induire une spermatogénèse testiculaire chez l'homme avec HH en l'absence d'un traitement concomitant par hCG. Même si on ajoute de la testostérone exogène à un patient avec HH recevant de la FSH, l'azoospermie persiste, autrement dit la testostérone ne peut pas remplacer l'effet testiculaire de l'hCG ; b) L'administration de FSH ne permet pas d'augmenter la sécrétion testiculaire de testostérone, ce qui empêche la normalisation des taux sériques de cette hormone cruciale pour maintenir une libido et une activité sexuelle normale, ce qui est une condition pour assurer la procréation.

Un cas particulier est celui des HHC ou HHA partiels, qui s'accompagnent d'un volume testiculaire supérieur à 6 ml. Dans ces cas, l'administration isolée d'hCG permet parfois d'induire efficacement une spermatogénèse sans besoin d'ajouter de la FSH.

#### Différents protocoles de traitement

Les protocoles utilisés de traitement combiné par les gonadotrophines sont très variables et aucun n'a fait la preuve d'une efficacité supérieure. Les données rapportées dans la littérature concernant les traitements combinés par les gonadotrophines FSH et hCG chez les hommes avec HHC et HHA montrent que les protocoles utilisés au long cours sont très variables

L'analyse des données de la littérature montre que la plupart des études ouvertes ont été réalisées en utilisant des doses variables de hCG extractive associée au traitement par la FSH allant de 750 UI deux-trois fois par semaine (1500 UI/semaine) à 1500 UI administrées 3 fois par semaine (4500 UI/semaine). Les doses des spécialités à base de FSH, en revanche, se situent entre 75 et 150 UI deux-trois fois par semaine.

Ces deux hormones peuvent être administrées soit par voie sous cutanée, ce qui est recommandé par les experts car cette voie permet les autoinjections et est moins douloureuse, ou bien par voie intramusculaire, qui est moins utilisée depuis de nombreuses années.

### Gonadotrophines recombinantes versus gonadotrophines extractives

Aucune étude n'a démontré une supériorité, en termes d'efficacité, de tolérance ou d'innocuité à long-terme des gonadotrophines recombinantes par rapport aux gonadotrophines extractives.

L'origine des médicaments à base de FSH humaine, ayant obtenu une AMM dans l'indication du traitement de l'infertilité des hommes avec HHC ou HHA et commercialisés en France est soit extractive (extraction/purification à partir des urines de femmes ménopausées (exemples : Menopur (R), Fostimon (R)), soit de type recombinante (exemples : Gonalf (R), Puregon (R), Ovaleap (R)). Comme dans l'indication féminine, aucune étude n'a démontré à ce jour une meilleure efficacité pour l'induction de la spermatogenèse de la FSH recombinante par rapport à la FSH extractive (absence d'étude comparative). De la même façon, aucune étude n'a démontré la supériorité de la FSH recombinante par rapport à la FSH extractive en termes de tolérance clinique et d'innocuité, en particulier microbiologique.

La situation est analogue concernant la gonadotrophine chorionique (hCG). Aucune étude publiée n'a montré une efficacité thérapeutique ou une innocuité supérieure de l'hCG recombinante (Ovitrelle (R)) versus l'hCG extractive dans le traitement de l'infertilité masculine secondaire à un HHC ou un HHA. Par contre une étude Cochrane a montré qu'il n'y avait pas de différences entre les 2 formes en termes d'efficacité et sécurité<sup>1</sup>. Il existe des études internes réalisées par le laboratoire Merck Serono qui ont montré la bioéquivalence de 5000 UI de Profasi (R) (hCG d'origine urinaire) à 250 µg de rhCG chez des volontaires sains.

Les préparations à base de FSH et d' hCG extractives ont depuis plus de trois décennies une AMM et une indication dans le traitement de l'infertilité des HHC et HHA masculins. De nombreuses études publiées par des équipes indépendantes à travers le monde ont montré que l'administration chronique d'un traitement combiné par les gonadotrophines était capable de rétablir la production de spermatozoïdes chez les patients avec HHC et HHA isolés ou chez ceux où le HH s'intègre dans le cadre d'un hypopituitarisme. De plus, grâce à ce type de thérapeutique, des grossesses ont été obtenues et de nombreux enfants sont nés. Il s'agit donc d'une thérapeutique médicale efficace utilisée en pratique médicale depuis plus de 30 ans. L'administration de gonadotrophines (spécialités à base de FSH et hCG) est indispensable pour induire la spermatogenèse chez les hommes avec HH chez lesquels existe une infertilité par azoospermie. Jusqu'à 75% de patients HH de sexe masculin obtiennent une spermatogénèse efficace. Près de 200 naissances ont été rapportées chez les sujets avec HH à l'aide de l'hCG extractive<sup>2</sup>.

En revanche, la gonadotrophine chorionique recombinante (rhCG) (Ovitrelle (R)) n'a pas actuellement d'AMM dans le traitement de l'infertilité masculine des HHC et HHA isolés ou dans le cadre d'un déficit hypophysaire multiple (hypopituitarisme). Elle a exclusivement une AMM dans le traitement de l'infertilité féminine pour le déclenchement de l'ovulation après maturation folliculaire par la FSH. Suite à l'arrêt de commercialisation de la hCG extractive, désormais aucune préparation à base d'hCG ayant l'AMM chez l'homme n'est donc actuellement utilisable en pratique médicale en France.

Les médecins prenant en charge les hommes avec HH (Endocrinologues, urologues et médecins de la reproduction) sont donc actuellement confrontés à l'absence de médicament efficace avec AMM permettant de traiter l'infertilité des patients de sexe masculin atteints d'HH. Il existe actuellement de façon manifeste une perte de chance pour ces hommes qui risquent de voir leur infertilité se convertir en stérilité définitive du fait de l'absence de couverture de ce besoin médical et ceci depuis le premier semestre 2017. Face à cette situation l'utilisation de l'hCG recombinante (Ovitrelle (R)) est une alternative thérapeutique efficace. Il s'agit de la même molécule active que l'hCG extraite et purifiée à partir de l'urine des femmes enceintes qui elle a déjà cette indication dans le traitement de l'infertilité des hommes avec HH.

Des études internes non publiées par le laboratoire Merck Serono (GF 5844, GF 6410, GF 6793 et IMP 22696) ont été réalisées dans l'hypogonadisme hypogonadotrope. D'après ces études, un prétraitement par uhCG en monothérapie à la dose de 2000 UI 2x/semaine (GF 5844, GF 6410) ou 1000 UI 1 jour sur 2 (GF 6793 et IMP 22696) pendant au moins 3 mois. Les doses d'uhCG en monothérapie variaient en fonction des taux de testostérone obtenus. Ce prétraitement permet de stimuler les cellules de Leydig, normaliser les taux de testostérone et initier la spermatogénèse. Après normalisation du taux de testostérone, dans le cas où les patients présentaient une azoospermie, uhCG était associée à r-FSH (150 x3/ semaine) afin de restaurer la spermatogénèse. La dose maximale de rFSH était de 300 UI 3x/semaine. Ces études ont montré que l'uhCG à la dose de 1000 UI à 2000 UI 2x/sem ou 1000 UI un jour sur 2 en association à rFSH pendant 18 mois ont montré une efficacité pour initier la spermatogénèse chez la majorité des hommes avec une azoospermie. La tolérance était bonne même après un suivi à long terme (GF 5844).

<sup>1</sup> Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. Youssef MA1, Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Abou-Setta AM. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Apr 13;(4)

<sup>2</sup> Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, Raivio T, Pitteloud N. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. Endocr Rev. 2019 Apr 1;40(2):669-710

De plus, quelques données de la littérature et l'utilisation hors AMM, par quelques centres experts français a permis de vérifier chez des patients avec HH que l'hCG recombinante permet efficacement de stimuler la production de testostérone testiculaire, ce qui suggère que l'efficacité sur l'induction de la spermatogenèse sera similaire à celle obtenue avec l'hCG extractive, à doses bioéquivalentes. Une étude préliminaire a même rapportée une efficacité pour l'induction de la spermatogenèse avec une bonne tolérance<sup>2</sup>.

De façon empirique, les prescriptions faites par les quelques centres experts français utilisant actuellement ce médicament chez l'homme HH comprennent l'administration d'un stylo (qui contient 250 µg d'rhCG) par semaine. Cette dose correspond approximativement à 6 500 UI d'rhCG.

Cependant, la dose idéale de rhCG (comme celle d'hCG extractive) est celle qui permet de normaliser la testostérone circulante ce qui peut parfois être obtenu avec des doses inférieures à celles indiquées plus haut, en fonction de l'âge, de la taille et du poids du patient. Ces doses doivent donc être adaptées en fonction des taux de testostérone circulante.

Dans certains centres, cette dose hebdomadaire de 250 µg est répartie en deux injections sous-cutanées par semaine chacune de 12 ou 13 « clicks » (avec un stylo de 250 µg on peut injecter jusqu'à 25 « clicks ») ou en trois injections de 8 « clicks ». Le nombre de "clicks" par injection est modulé en fonction de la testostérone circulante.

#### Limitations :

Le conditionnement de l'Ovitrelle (R) a été conçu pour le déclenchement de l'ovulation de la femme en une administration unique. Cela pose des problèmes de conservation du produit une fois la première injection effectuée. Le stylo doit être renouvelé à chaque administration du produit.

Le traitement par GnRH pourrait être une alternative dans le traitement de l'infertilité chez les hommes mais cette hormone doit être administrée de manière pulsatile toutes les 90 minutes à l'aide d'une pompe SC. Etant donné la période de traitement chez l'homme (0,5 à 3 ans pour l'infertilité, indéfiniment pour l'hypogonadisme), cette solution devient très inconfortable. De manière plus importante, les patients ayant une anomalie par insuffisance des cellules gonadotropes de l'hypophyse (qui correspondent à la majorité des patients avec un hypogonadisme hypogonadotrophique acquis) ne répondent pas à ce type de traitement par manque de cellules hypophysaires qui pourront répondre à la GnRH. C'est le cas, par exemple, des patients porteurs d'adénomes hypophysaires, tumeurs intra crâniennes et des maladies infiltratives et inflammatoires de l'hypophyse et de la tige pituitaire.

Conclusion : l'usage de l'hCG dans le traitement de l'infertilité masculine est bien établi dans la littérature. Par ailleurs, des recommandations européennes et internationales préconisent l'utilisation de l'hCG en association avec FSH/HMG pour stimuler la spermatogénèse chez les hommes infertiles<sup>3</sup>. D'après les données SNIIRAM de l'assurance maladie Française en 2014, 2015 et 2016, l'estimation du nombre de patients masculins qui ont bénéficié d'un traitement par Ovitrelle (R) et u-HCG est d'environ 2120 patients par an. Une demande de RTU est donc justifiée dans cette indication.

## **2) Test de stimulation de la fonction leydigienne du testicule chez l'homme adulte et chez l'enfant pour exploration d'un trouble de différenciation sexuelle, micropénis et hypospadias**

Pendant l'enfance, l'activité testiculaire est quiescente, le test de stimulation hCG a été utilisé pour évaluer la fonction testiculaire. Les indications de ce test sont les cas de cryptorchidie, de micropénis, d'anomalie génitale complexe ou un retard de mise en place de la puberté.

Plusieurs protocoles d'injection sont utilisés à raison d'une ou de plusieurs injections répétées, le contrôle du pic de testostérone est effectué à distance de la dernière injection, le lendemain ou 1 à 3 jours après. Aucun consensus concernant la supériorité d'un de ces protocoles n'est établi.

D'après l'étude de Oliviera et al, 31 garçons prépubères (âgés de 0,75 à 9 ans) présentaient une cryptorchidie uni (n=24) ou bilatérale (n=7) ont réalisé le test de stimulation par rhCG qui consiste à l'évaluation des androgènes sept jours après une dose sous cutanée unique de rhCG (Ovidrel® 250 mcg). Dans cette étude, la stimulation par rhCG a augmenté de façon significative les taux de testostérone.

D'après une étude non publiée (Cabrol et al.) chez des enfants males avec cryptorchidies, micropénis et un désordre du développement génital, une seule injection de 62,5 µg de rHCG (1625 UI) étaient suffisantes pour déterminer un pic de testostérone entre 1,4 et 5,3 ng/ml avant l'âge de 3 ans, alors que 3 injections étaient nécessaires après l'âge de 3 ans pour entraîner un pic de testostérone sérique entre 1,2 et 5,4 ng/ml. D'après cette étude, la dose de rHCG doit donc être adaptée en fonction de l'âge de l'enfant.

---

<sup>3</sup> Esteves SC , Papanikolaou V. Clinical efficacy, safety and tolerability of recombinant human chorionic gonadotropin to restore spermatogenesis and androgen production of hypogonadotropic hypogonadal men. *Fertil Steril.* 2011 ;96: Supplement, Page S230.

<sup>4</sup> EAU 2016/ EAU 2015/ The Japanese society for paediatric endocrinol 2015, Nice clinical guideline fertility 2013, American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients (2002 update) ANSM, Merck Serono

Chez les adultes, la fonction leydigienne a aussi été stimulée par l'hCG. De plus, Cailleux-Bounacer et al 2008 ont comparé l'efficacité de l'HCG extractive à celle de l'HCG recombinante sur la sécrétion de testostérone et d'oestradiol chez des hommes sains. La dose la plus forte d'ehCG (5000 UI) a induit des réponses de testostérone 72 heures après l'injection similaires à ceux observés avec 250 µg de rhCG. Cette étude permet de confirmer les études internes de bioéquivalence qui ont été menées par le laboratoire producteur Merck Serono.

## Références

- American association of clinical endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients- 2002 update.
- Barrio R1, de Luis D, Alonso M, Lamas A, Moreno JC. Induction of puberty with human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone in adolescent males with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 1999 Feb;71(2):244-8.
- Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin JP, Juul A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tena-Sempere M, Quinton R, Young J. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 ;11:547-564.
- Bougnères P, François M, Pantalone L, Rodrigue D, Bouvattier C, Demesteere E, et al. Effects of an early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous infusion of recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2202-5.
- Bouloux P, Warne DW & Loumaye E. (2002) Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertility and Sterility*, 77, 270-273.
- Bouloux P1, Warne DW, Loumaye E; FSH Study Group in Men's Infertility. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 2002 Feb;77(2):270-3.
- Bouloux PM, Nieschlag E, Burger HG, Skakkebaek NE, Wu FC, Handelsman DJ, Baker GH, Ochsenkuehn R, Syska A, McLachlan RI, Giwercman A, Conway AJ, Turner L, van Kuijk JH, Voortman G. Induction of spermatogenesis by recombinant follicle-stimulating hormone (puregon) in hypogonadotropic azoospermic men who failed to respond to human chorionic gonadotropin alone. *J Androl*. 2003 Jul-Aug;24(4):604-11.
- Bouvattier C, Tauber M, Jouret B, Chaussain JL, Rochiccioli P. Gonadotropin treatment of hypogonadotropic hypogonadal adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12(Suppl 1):339-44.
- Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, Dodé C, Guiochon-Mantel A, Young J. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 8:172-182.
- Büchter D, Behre HM, Kliesch S & Nieschlag E. (1998) Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: A review of 42 cases. *European Journal of Endocrinology*, 139, 298-303
- Burgués S & Calderón MD. (1997) Subcutaneous self -administration of highly purified follicle stimulating hormone and human chorionic gonadotrophin for the treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *Human Reproduction*,12, 980-986.
- Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 ;66:1144-1151. Hypogonadotropic Hypogonadism. *Hum Reprod*. 1997 May;12(5):980-6.
- Bryson Ley and John Leonard. Male hypogonadotropic: factors influencing response to human chorionic gonadotrophin and human menopausal gonadotropin, including prior exogenous androgens. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1985.
- Cailleux-Bounacer A1, Reznik Y, Cauliez B, Menard JF, Duparc C, Kuhn JM. Evaluation of endocrine testing of Leydig cell function using extractive and recombinant human chorionic gonadotropin and different doses of recombinant human LH in normal men. *Eur J Endocrinol*. 2008 Aug;159(2):171-8.
- Dixon J1, Wallace AM, O'Toole S, Ahmed SF. Prolonged human chorionic gonadotrophin stimulation as a tool for investigating and managing undescended testes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Dec;67(6):816-21.
- Dohle GR, S Arver, C Bettocchi, TH Jones, S Kliesch, M Punab. European association of urology. Guidelines on male hypogonadism 2015.
- Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29:91-103.
- Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ, Boepple PA, Lee H, Loughlin KR, Dym M, Sluss PM, Crowley WF Jr, Pitteloud N. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 ;98:E1790-5.
- Esteves SC , Papanikolaou V. Clinical efficacy, safety and tolerability of recombinant human chorionic gonadotropin to restore spermatogenesis and androgen production of hypogonadotropic hypogonadal men. *Fertil Steril*. 2011;96: Supplement, Page S230.
- European Metrodin HP Study Group EMHSG. (1998) Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *European Metrodin HP Study Group. Fertil Steril*,70, 256-262.
- European association of urology (EAU) Guidelines on paediatric urology.2015 S. Tekgül. H.S. Dogan, E. Erdem, P. Hoebeke, R. Kočvara, J.M. Nijman, C. Radmayr, M.S. Silay, R. Stein, S. Undre
- European association of urology (EAU) Pocket Guidelines 2016
- EAU-Guidelines-on-the-Management-of-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2019. S. Gravas (Chair), J.N. Cornu, M. Gacci, C. Gratzke, T.R.W. Herrmann, C. Mamoulakis, M. Rieken, M.J. Speakman, K.A.O. Tikkinen.

- Finkel DM, Phillips JL, Snyder PJ. Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med.* 1985 Sep 12;313(11):651-5.
- Giton F, Trabado S, Maione L, Sarfati J, Le Bouc Y, Brailly-Tabard S, Fiet J, Young J. Sex steroids, precursors, and metabolite deficiencies in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism and panhypopituitarism: a GCMS-based comparative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:E292-296.
- Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3122-7.
- Handelsman DJ, Goebel C, Idan A, Jimenez M, Trout G, Kazlauskas R. Effects of recombinant human LH and hCG on serum and urine LH and androgens in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 ;71:417-28.
- Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet.* 2016 12;388(10058):2403-2415.
- Ishikawa T, Ooba T, Kondo Y, Yamaguchi K, Fujisawa M. Assessment of gonadotropin therapy in male hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril.* 2007 Dec;88(6):1697-9. Epub 2007 Feb 2.
- Jones TH1, Darne JF. Self-administered subcutaneous human menopausal gonadotrophin for the stimulation of testicular growth and the initiation of spermatogenesis in hypogonadotrophic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993 Feb;38(2):203-8.
- Kirk JM, Savage MO, Grant DB, Bouloux PM, Besser GM. Gonadal function and response to human chorionic and menopausal gonadotrophin therapy in male patients with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Jul;41(1):57-63.
- Kliesch S, Behre HM & Nieschlag E. (1994) High efficacy of gonadotropin or pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment in hypogonadotropic hypogonadal men. *Eur J Endocrinol*,131, 347-354.2.
- Kobori Y, Suzuki K, Iwahata T, Shin T, Sato R, Nishio K, Yagi H, Arai G, Soh S, Okada H. Hormonal therapy (hCG and rhFSH) for infertile men with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Syst Biol Reprod Med.* 2015 Apr;61(2):110-2.
- Kubini K1, Zachmann M, Albers N, Hiort O, Bettendorf M, Wölflle J, Bidlingmaier F, Klingmüller D. Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan;85(1):134-8.
- Kung AW1, Zhong YY, Lam KS, Wang C. Induction of spermatogenesis with gonadotrophins in Chinese men with hypogonadotrophic hypogonadism. *Int J Androl.* 1994 Oct;17(5):241-7.
- Liu L, Banks SM, Barnes KM, Sherins RJ. Two-year comparison of testicular responses to pulsatile gonadotropin-releasing hormone and exogenous gonadotropins from the inception of therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:1140-5.
- Lambert AS, Bougnères P. Growth and descent of the testes in infants with hypogonadotropic hypogonadism receiving subcutaneous gonadotropin infusion. *Int J Pediatr Endocrinol* 2016;2016:13.
- Liu L, Chaudhari N, Corle D, Sherins RJ. Comparison of pulsatile subcutaneous gonadotropin-releasing hormone and exogenous gonadotropins in the treatment of men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril.* 1988 Feb;49(2):302-8.
- Liu PY, Turner L, Rushford D, McDonald J, Baker HW, Conway AJ, Handelsman DJ. Efficacy and safety of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal-F) with urinary human chorionic gonadotrophin for induction of spermatogenesis and fertility in gonadotrophin-deficient men. *Hum Reprod.* 1999 Jun;14(6):1540-5.
- Liu PY, Gebiski VJ, Turner L, Conway AJ, Wishart SM, Handelsman DJ. Predicting pregnancy and spermatogenesis by survival analysis during gonadotrophin treatment of gonadotrophin-deficient infertile men. *Hum Reprod.* 2002 Mar;17(3):625-33.
- Liu PY, Baker HW, Jayadev V, Zacharin M, Conway AJ, Handelsman DJ. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):801-8.
- Liu Z, Mao J, Wu X, Xu H, Wang X, Huang B, Zheng J, Nie M, Zhang H. Efficacy and Outcome Predictors of Gonadotropin Treatment for Male Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism: A Retrospective Study of 223 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2867.
- Main KM, Schmidt IM, Toppari J, Skakkebaek NE. Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. *Eur J Endocrinol* 2002;146:75-9.
- Mao J, Xu H, Wang X, Huang B, Liu Z, Zhen J, Nie M, Min L, Wu X. Congenital combined pituitary hormone deficiency patients have better responses to gonadotrophin-induced spermatogenesis than idiopathic hypogonadotropic hypogonadism patients. *Hum Reprod.* 2015 ;30:2031-2037.
- Matsumoto AM, Snyder PJ, Bhasin S, Martin K, Weber T, Winters S, Spratt D, Brentzel J, O'Dea L. Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (follitropin alfa; GONAL-f): long-term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril.* 2009 Sep;92(3):979-90.
- Milsom S1, Duggan K, O'sullivan S, Ogilvie M, Gunn AJ. Treatment of infertility with hypogonadotropic hypogonadism: 10-year experience in Auckland, New Zealand. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012 Jun;52(3):293-8.
- Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, Takao T, Tohda A, Koga M, Takeyama M, Fujioka H, Takada S, Koide T, Okuyama A. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol.* 2005 Jun;173(6):2072-5.
- Naoko Sato, Tomonobu Hasegawa, Yukihiko Hasegawa, Shin Amemiya, Toru Kikuchi, Hiroyuki Tanaka, Shohei Harada, Ichiro Miyata and Toshiaki Tanaka. The Japanese society of pediatric endocrinology. Treatment situation of ANSM, Merck Serono

male hypogonadotropic hypogonadism in pediatrics and proposal of testosterone and gonadotropins replacement therapy protocols. *Clin Pediatr. Endocrinol* 2015; 24(2), 37-49

- National Organisation for rare disorders- Kallmann syndrome 2012.
- Nice Clinical Guidelines. *Fertility* 2013
- Nieschlag E, Bouloux PG, Stegmann BJ, Shankar RR, Guan Y, Tzontcheva A, McCrary Sisk C, Behre HM. An open-label clinical trial to investigate the efficacy and safety of corifollitropin alfa combined with hCG in adult men with hypogonadotropic hypogonadism. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017 Mar 7;15(1):17.
- [No authors listed]. Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. European Metrodin HP Study Group. *Fertil Steril*. 1998 Aug;70(2):256-62.
- Oldereid NB, Abyholm T, Tanbo TG. Spermatogenesis and fertility outcome in male hypogonadotropic hypogonadism. *Hum Fertil (Camb)*. 2010;13(2):83-9.
- Oliveira LR, Homma TK, Woloszynek RR, Brito VN, Longui CA. Gonadal response after a single-dose stimulation test with recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in patients with isolated prepubertal cryptorchidism. *Basic Clin Androl*. 2016 Oct 28;26:13.
- Okuyama A, Nakamura M, Namiki M, Aono T, Matsumoto K, Utsunomiya M, Yoshioka T, Itoh H, Itatani H, Mizutani S, et al. Testicular responsiveness to long-term administration of hCG and hMG in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Horm Res*. 1986;23(1):21-30.
- Penson D, Krishnaswami S, Jules A, McPheeters ML. Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: a systematic review. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1897–e1907.
- Raivio T, Wikström AM, Dunkel L. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: long-term observation and outcome. *Eur J Endocrinol* 2007;156:105-11.
- Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*. 2014 ;2:794-808.
- Ring JD, Lwin AA, Köhler TS. 2016 Current medical management of endocrine-related male infertility. *Asian J Androl*. 2016 May-Jun;18(3):357-63.
- Rohayem J, Hauffa BP, Zacharin M, Kliesch S, Zitzmann M; "German Adolescent Hypogonadotropic Hypogonadism Study Group". Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? -a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86 :75-87.
- Rottembourg D, Linglart A, Adamsbaum C, Lahlou N, Teinturier C, Bougnères P, Carel JC. Gonadotrophic status in adolescents with pituitary stalk interruption syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:105-11.
- Saal W, Happ J, Cordes U, Baum RP, Schmidt M. Subcutaneous gonadotropin therapy in male patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 1991 Aug;56(2):319-24.
- Salenave S, Trabado S, Maione L, Brailly-Tabard S, Young J. Male acquired hypogonadotropic hypogonadism: diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012 ;73:141-146.
- Samli MM, Demirbas M, Guler C. Induction of spermatogenesis in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism with gonadotropins in older men. *Arch Androl*. 2004 Jul-Aug;50(4):267-71.
- Schaison G, Young J, Pholsena M, Nahoul K, Couzinet B. Failure of combined follicle-stimulating hormone-testosterone administration to initiate and/or maintain spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77:1545-9. utional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar;94(3):780-5.
- Segal TY, Mehta A, Anazodo A, Hindmarsh PC, Dattani MT. Role of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation tests in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar;94(3):780-5.
- Stoupa A, Samara-Boustani D, Flechtner I, Pinto G, Jourdon I, González-Briceño L, Bidet M, Laborde K, Chevenne D, Millischer AE, Lottmann H, Blanc T, Aigrain Y, Polak M, Beltrand J. Efficacy and safety of continuous subcutaneous infusion of recombinant human gonadotropins for congenital micropenis during early infancy. *Horm Res Paediatr* 2017;87:103-10.
- Tournaye H, Krausz C, Oates RD (Part 1). Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5:544-553.
- Tournaye H, Krausz C, Oates RD (Part 2). Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5:554-564.
- ur Rehman K, Shahid K, Humayun H. Hypogonadotropic hypogonadism: new identification of testicular blood flow and varicocele after treatment with gonadotropins. *Fertil Steril*. 2014 Sep;102(3):700-704.
- Warne DW, Decosterd G, Okada H, Yano Y, Koide N, Howles CM. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 2009 ;92:594-604.
- Young J. Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 ;97:707-718.
- Young J, Couzinet B, Chanson P, Brailly S, Loumaye E, Schaison G. Effects of human recombinant luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in patients with acquired hypogonadotropic hypogonadism: study of Sertoli and Leydig cell secretions and interactions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3239-44.

- Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, Raivio T, Pitteloud N. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev.* 2019 Apr 1;40(2):669-710. doi: 10.1210/er.2018-00116.
- Zacharin M, Sabin MA, Nair VV, Dabadghao P, Dagabdhao P. Addition of recombinant follicle-stimulating hormone to human chorionic gonadotropin treatment in adolescents and young adults with hypogonadotropic hypogonadism promotes normal testicular growth and may promote early spermatogenesis. *Fertil Steril* 2012;98:836-42.
- Zhang M, Tong G, Liu Y, Mu Y, Weng J, Xue Y, et al. Sequential Versus Continual Purified Urinary FSH/hCG in Men With Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2449- 55.

## Annexe IVa : Note d'information destinée au patient

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la  
**RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) d'Ovitrelle**

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette note d'information, celle-ci est remise à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'elle a désignée.

*Votre médecin vous a proposé un traitement par Ovitrelle 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, notamment sur ses effets indésirables*
- *les modalités de signalement des effets indésirables par le patient*
- *une information relative au traitement de vos données à caractère personnel (information destinée au patient).*

*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.

Dans ce cadre, Ovitrelle est disponible pour le traitement de l'infertilité masculine par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association avec les spécialités à base de FSH et test de stimulation de la fonction leydigienne du testicule chez l'adulte et chez l'enfant pour exploration d'un trouble de la différenciation sexuelle, micropénis et hypospadias. L'utilisation d'Ovitrelle et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et feront l'objet de rapports périodiques à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'Ovitrelle en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lille en charge du suivi national. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

#### Informations sur Ovitrelle

Pour votre information, Ovitrelle est un médicament autorisé dans la reproduction et la fécondité féminine.

**Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient** ainsi que sur 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 d'Ovitrelle dans la reproduction et la fécondité féminine** et ne sont donc pas toutes superposables à une utilisation dans l'infertilité masculine.

Ce document vous apportera certaines informations adaptées à votre situation.

Votre médecin vous indiquera comment utiliser ce médicament.

#### Posologie et mode d'administration

Traitement de l'infertilité masculine par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association avec les spécialités à base de FSH :

La posologie recommandée\* est de 12 "clicks" du stylo Ovitrelle (soit 120 µg, équivalant à environ 3120 UI) 2 fois par semaine en sous-cutanée ou 8 "clicks" (soit 80 µg, équivalant à environ 2080 UI) 3 fois par semaine en sous-cutanée, pendant 6 à 18 mois.

\*La posologie doit être adaptée en fonction du taux de testostérone circulante. Le taux de testostérone souhaité doit être proche de la fourchette supérieure des valeurs normales cibles déterminées dans les centres de référence spécialisés en induction de spermatogénèse. Les doses pourront être réduites en cas d'élévation excessive des taux de testostérone.

Test de stimulation de la fonction leydigienne du testicule chez l'homme adulte et chez l'enfant pour exploration d'un trouble de la différenciation sexuelle, micropénis et hypospadias :

- Chez l'enfant\* : habituellement 6 « clicks » par jour (soit 60 µg, équivalant à environ 1560 UI), 1 à 3 fois par semaine en sous-cutanée pendant 1 semaine pour les tests courts.

Pour les tests longs, 6 clicks 3 fois la première semaine puis 2 ou 3 fois par semaine la 2ème semaine et 2 fois par semaine 3ème semaine. Les posologies peuvent varier en fonction des centres hospitaliers.

\*La posologie chez l'enfant doit être adaptée en fonction de l'âge (généralement les nourrissons atteints de cryptorchidie et/ou micropénis sont âgés de 1 mois à 4 mois après la naissance) et du taux de testostérone circulante à J7 dans le cadre des centres de référence et protocolisés.

- Chez l'adulte\* : habituellement 12 « clicks » par jour (soit 120 µg, équivalant à environ 3120 UI), 2 fois par semaine en sous-cutanée.

\*Cette posologie doit être adaptée en fonction des taux de testostérone circulante.

Se référer aux instructions d'utilisation du stylo disponible dans la Notice, présente dans la boîte d'Ovitrelle.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Le stylo Ovitrelle est à usage unique. Après l'injection, jeter le stylo.

## Contre-indications

- Allergie à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans ce médicament et mentionnés dans la notice
- Tumeur (primitive ou métastatique) hormono-sensible connue ou suspectée comme tumeur de la prostate ou du sein
- Infertilité par insuffisance gonadique primaire
- Accidents thromboemboliques évolutifs
- Polycythémie ou en général un hématokrite >52%
- Tumeurs testiculaires
- Stérilité d'origine mécanique.

## Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Veuillez informer votre médecin si :

- Vous avez des troubles de l'hypothalamus ou de l'hypophyse non contrôlés.
- Vous avez un déficit de la sécrétion de la glande thyroïde (hypothyroïdie).
- Vos glandes surrénales ne fonctionnent pas correctement (insuffisance corticosurrénale).
- Vous avez toute autre affection (par exemple, diabète, maladie cardiaque, ou toute autre affection de longue durée).
- Si vous ressentez des troubles urinaires.

**Réactions allergiques** : Des réactions allergiques, à la fois généralisées et locales, incluant gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge pouvant entraîner des difficultés à respirer ou à avaler (angioœdème et anaphylaxie) ont été rapportées. Si vous présentez une réaction allergique, arrêtez de prendre Ovitrelle et sollicitez immédiatement une aide médicale.

**Risque de survenue d'un caillot sanguin (thrombose)** : Le traitement par Ovitrelle peut augmenter le risque de formation d'un caillot de sang dans un vaisseau sanguin (thrombose).

Les caillots sanguins peuvent mener à des affections médicales graves telles que :

- Obstruction de vos poumons (embolie pulmonaire).
- Accident vasculaire cérébral.
- Crise cardiaque.
- Réduction du flux sanguin vers les organes vitaux, pouvant endommager ces organes.
- Réduction du flux sanguin vers votre bras ou jambes (thrombose veineuse profonde), pouvant entraîner la perte de votre bras ou de votre jambe.

Veillez-vous adresser à votre médecin avant de commencer le traitement, en particulier si :

- Vous savez déjà que vous avez un risque augmenté de caillots sanguins.
- Vous ou un membre de votre famille proche a déjà eu un caillot sanguin.
- Vous présentez un excès de poids important.

**Formation d'anticorps** : Le traitement par Ovitrelle peut conduire le corps à produire des substances qui agissent contre l'hCG (anticorps anti-hCG). Dans de rares cas, cela peut rendre le traitement inefficace.

Si le traitement par Ovitrelle ne fonctionne pas, consultez votre médecin, qui pourra réaliser des examens complémentaires.

**Production d'androgène** : Le traitement par hCG augmente la production d'androgènes (hormones sexuelles mâles). Une stricte surveillance médicale est nécessaire si vous avez présenté une insuffisance rénale ou une maladie cardiovasculaire, dans la mesure où l'augmentation de la production d'androgènes peut parfois entraîner une aggravation ou une récurrence de ces affections.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

## **Effets indésirables**

Les effets indésirables figurant dans la Notice en vigueur (cf <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) peuvent être observés.

De plus, un traitement par hCG chez l'homme peut occasionnellement provoquer une hypertrophie des seins.

Enfin, une rétention hydrosodée est parfois observée ; se traduisant habituellement par un gonflement des chevilles et des pieds. Ceci peut être causé par une production excessive d'androgènes augmenté par le traitement avec Ovitrelle.

## **2. Information relative au traitement de vos données à caractère personnel (CF annexe IVb)**

Dans le cadre de ce protocole, votre médecin prescripteur devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur votre maladie, son diagnostic et votre traitement par Ovitrelle, sa posologie, les traitements associés, l'existence ou non d'effets indésirables nécessitant ou non l'arrêt du traitement. Toutes ces informations confidentielles seront rendues anonymes avant toute exploitation. Ainsi, pour tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par les 3 premières lettres de votre nom et par la première lettre de votre prénom ainsi que par votre mois et votre année de naissance.

À partir de ces informations confidentielles, un code (numéro de patient) sera généré par le laboratoire Merck Serono, aux fins de traitement et d'analyse des données. Le laboratoire Merck Serono n'aura à aucun moment accès à votre identité. Seul votre médecin prescripteur conservera une liste de correspondance permettant de relier ce code à votre

identité. Seules les informations qui sont à la fois nécessaires et requises par le protocole de la RTU seront recueillies et transmises au laboratoire Merck Serono par votre médecin.

Vos données personnelles seront traitées dans l'intérêt public dans le cadre de la gestion des documents d'initiation du traitement et des contacts relatifs à cette RTU. Le laboratoire Merck Serono qui commercialise le médicament impliqué dans cette RTU est responsable de ce traitement.

Le traitement de vos données à caractère personnel a pour finalité la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions d'Ovitrelle dans le cadre de la présente RTU.

Il est justifié par l'intérêt public qui s'attache pour le laboratoire Merck Serono à assurer la sécurité des médicaments et sur le respect de ses obligations légales au titre des articles L5121-12-1 et suivants du code de la santé publique.

Le laboratoire Merck Serono s'engage à respecter les exigences du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 en ce qui concerne le traitement des données personnelles et la libre circulation de ces données. Vos données seront traitées conformément à l'autorisation unique (AU-041) relative aux Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) et aux Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU).

Vos données personnelles peuvent être envoyées à des prestataires de service approuvés ou à d'autres filiales du laboratoire Merck Serono situées à l'intérieur ou à l'extérieur de l'UE, en particulier aux fins d'hébergement des données, de gestion administrative ou d'analyse des résultats de la RTU, dans le cadre et la limite de leurs fonctions et dans les conditions définies par le contrat les liant au responsable de traitement.

Ont accès aux données traitées les services suivants du laboratoire Merck Serono :

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres des services en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne.

Ces données pourront également être envoyées à la Communauté européenne, aux organisations publiques nationales ou locales responsables de la surveillance des médicaments dans le cadre des RTU, dans le cadre de leurs missions définies par les textes, notamment l'ANSM, Centres régionaux de pharmacovigilance et des Centres antipoison sous des conditions garantissant leur confidentialité. Par contre, le laboratoire Merck Serono qui est le responsable des données déterminera les fins et les moyens de traitement de vos données personnelles conformément aux exigences légales relatives aux RTU.

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.

En application du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018), vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et de suppression des données vous concernant. Vous bénéficiez d'un droit d'opposition pour des raisons tenant à votre situation particulière et d'un droit à la limitation du traitement. Vous pouvez également définir des directives sur le 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. En effet, le laboratoire Merck Serono ne dispose pas de votre identité. Toutefois, veuillez noter que certains de ces

droits, notamment le droit à l'effacement, pourront être limités par certaines obligations légales auxquelles est tenue le laboratoire Merck Serono dans le cadre de la gestion de cette recommandation temporaire d'utilisation.

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

Vous pouvez contacter le représentant de la protection des données du laboratoire Merck Serono à l'adresse courriel suivante : [infoqualit@merckgroup.com](mailto:infoqualit@merckgroup.com)

### **Durée de conservation**

Nous conserverons vos données dans la limite de deux ans suivant la soumission à l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse par le laboratoire Merck Serono tel que prévu aux articles R. 5121-73-1 et R. 5121-76-1 du Code de la santé publique.

Ces données sont ensuite archivées en base intermédiaire pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché d'Ovitrelle et jusqu'à dix ans après l'expiration de cette autorisation.

### **3. Modalités de signalement des effets indésirables par le patient**

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 ci-dessus ou dans la notice du médicament.

Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament soit directement sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr), soit à l'aide du formulaire de signalement patients à transmettre au CRPV dont vous dépendez géographiquement. Le formulaire et les coordonnées des CRPV sont disponibles sur le site internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr), rubrique déclarer un effet indésirable).

Votre déclaration doit préciser que vous êtes pris en charge dans le cadre d'une RTU. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

## Annexe IVb

### Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le cadre de la RTU Ovitrelle

#### Information relative au traitement des données à caractère personnel

Dans le cadre de la prescription ou de la dispensation d'Ovitrelle, vous êtes amené à recueillir des informations sur les patients dont vous assurez le suivi et en particulier sur la sécurité d'emploi du médicament.

**Les données de suivi de vos patients devront être transmises au laboratoire Merck Serono situé au 37 rue Saint Romain 69008 Lyon, qui exploite ce médicament.**

A cette occasion, vos données seront collectées et traitées par le laboratoire Merck Serono en qualité de responsable de traitement et feront l'objet d'un traitement informatisé.

Le laboratoire Merck Serono traite vos données en conformité avec le Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018). Dans ce cadre, le laboratoire Merck Serono a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : Merck Serono – Délégué à la Protection des Données, 37 rue Saint Romain – 69008 Lyon.

#### Finalité

Le traitement de vos données à caractère personnel a pour finalité la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions d'Ovitrelle dans le cadre de la présente RTU.

Il est justifié par l'intérêt public qui s'attache pour le laboratoire Merck Serono à assurer la sécurité des médicaments et sur le respect de ses obligations légales au titre des articles L5121-12-1 et suivants du code de la santé publique.

#### Quelles sont les données collectées

Le laboratoire Merck Serono collectera des données permettant de vous identifier comprenant : nom, prénom, courriel, spécialité, numéro d'inscription au répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), et coordonnées professionnelles.

En outre, le laboratoire Merck Serono collecte les données des patients dans la limite du protocole autorisé par l'ANSM. Ces données sont celles transmises par vos soins ainsi que par les différents professionnels de santé impliqués. Le laboratoire Merck Serono n'accède en aucun cas à des données permettant d'identifier directement vos patients. Les patients pour lesquels Ovitrelle a été prescrit recevront de votre part l'information adaptée à leur prise en charge (Note d'information aux patients, Annexe IVa)

#### Les destinataires

Les données sont partagées entre les professionnels de santé qui sont impliqués dans la prescription et la délivrance d'Ovitrelle dans le cadre de la présente RTU.

Ont accès aux données traitées les services suivants du laboratoire Merck Serono :

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres des services en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne.

Peuvent également être destinataires des données :

- les prestataires de services intervenant dans la mise en œuvre de la RTU, dans le cadre et la limite de leurs fonctions et dans les conditions définies par le contrat liants au responsable de traitement ;
- les autres sociétés du groupe auquel appartient le laboratoire Merck Serono ;

- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous RTU, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes, 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, de rectification, d'opposition et de suppression des données qui vous concernent et qui font l'objet d'un traitement par le laboratoire Merck Serono. Vous bénéficiez également d'un droit d'opposition pour des raisons tenant à votre situation particulière. Toutefois, veuillez noter que certains de ces droits, notamment le droit à l'effacement, pourront être limités par certaines obligations légales auxquelles est tenue le laboratoire Merck Serono dans le cadre de la gestion de cette recommandation temporaire d'utilisation.

Vous pourrez exercer vos droits auprès du laboratoire Merck Serono par email à l'adresse suivante [infoqualit@merckgroup.com](mailto:infoqualit@merckgroup.com) ou par courrier à l'adresse suivante : Merck Serono – Délégué à la Protection des Données, 37 rue Saint Romain - 69008 Lyon.

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.

Concernant les droits dont bénéficient les patients, ceux-ci devront les exercer par votre intermédiaire dans la mesure où le laboratoire Merck Serono ne détient aucune donnée permettant d'identifier le patient.

### **Durée de conservation**

Nous conserverons vos données dans la limite de deux ans suivant la soumission à l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse par le laboratoire Merck Serono tel que prévu aux articles R. 5121-73-1 et R. 5121-76-1 du Code de la santé publique.

Ces données sont ensuite archivées en base intermédiaire pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché d'Ovitrelle et jusqu'à dix ans après l'expiration de cette autorisation.

### **Transferts hors de l'Union Européenne**

Par dérogation aux règles régissant les transferts, le laboratoire Merck Serono peut être amené à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situées 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.

## **Annexe V : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables**

### Qui déclare ?

Tout médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste ou sage-femme, quel que soit son mode ou son secteur d'exercice, déclare tout effet indésirable dont il a connaissance.

Tout autre professionnel de santé qui a connaissance d'un effet indésirable est encouragé à le déclarer également.

Tout patient, association de patients agréée ou toute personne ayant connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament peut effectuer une déclaration.

### 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 patients.

### Quand déclarer ?

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

### Comment déclarer ?

#### Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement et préférentiellement sur le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé ([www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)) ou à l'aide du formulaire de déclaration disponible sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://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.

#### Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) ou à l'aide du formulaire de signalement-patient d'événements indésirables susceptibles d'être liés à un médicament, également disponible sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (Rubrique : Déclarer un effet indésirable).

La prescription d'Ovitrelle dans le cadre de la RTU doit être précisée.

### A qui déclarer ?

Tout effet indésirable doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient. Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique Déclarer un effet indésirable). Si la déclaration a été faite via le portail internet [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr), celle-ci a été automatiquement prise en compte et ne nécessite pas un envoi au CRPV.

## **Annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives à La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)**

### **Généralités**

L'article L.5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une 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 3 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 son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, 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 obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

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

### **Engagement des médecins prescripteurs**

Les médecins qui décident de prescrire Ovitrelle dans le cadre de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à cette RTU et notamment :

- à informer le patient 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 IVa),
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU ».
- à collecter et à transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients traités par Ovitrelle conformément au protocole de suivi.

### **Protocole de suivi**

Le protocole de suivi définit les critères de prescription et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU dont la posologie et la durée d'utilisation recommandées. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à l'AMM d'Ovitrelle, consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Une information sur les Modalités de prescription et de recueil des données dans le cadre de la RTU (cf. Annexe I).
- Une fiche d'initiation du traitement, une fiche de suivi et une fiche de fin de traitement dans le cadre de la RTU (cf. Fiches de suivi en Annexe II).
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité d'Ovitrelle dans le cadre de la RTU (cf. Annexe III).

- Une information à destination des patients sur les conditions d'utilisation d'Ovitrelle dans le cadre de la RTU (cf. Annexe IVa). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes de médicament et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. Annexe V).

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) - rubrique activités, RTU). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire Merck Serono.

### ***Exploitation des données***

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire Merck Serono et des rapports de synthèse sont transmis annuellement à l'ANSM. Ces données comportent notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- 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 les indications 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, sont publiés sur le site Internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).