

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC) RESUME DU RAPPORT PERIODIQUE N°2

Choriogonadotropine alfa (Ovitrelle®) 250 microgrammes – solution injectable en stylo prérempli

Période couverte : 05 mars 2022 - 04 mars 2023

I. Introduction

Les hypogonadismes hypogonadotropes masculins sont des maladies définies par l'ICMART (International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies) comme « une insuffisance gonadique associée à une réduction de la gamétogénèse et de la production des stéroïdes gonadiques due à la diminution de la sécrétion des gonadotrophines ou à leur action » (ICMART 2017) ». Elles peuvent être congénitales ou acquises et sont associées à une réduction de la production ou de l'action des gonadotrophines pour l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH). En fonction de leur étiologie, ces hypogonadismes hypogonadotropes peuvent conduire à une altération du développement pubertaire, à des hypogonadismes et/ou à une infertilité chez l'homme ou à une stérilité dans les cas extrêmes. Pour ces patients, une substitution hormonale exogène est nécessaire pour rétablir la fonction gonadique. L'utilisation de hCG (activité LH due à la liaison au récepteur commun LH/hCG) en association avec la FSH a été scientifiquement prouvée pour induire la fertilité chez les hommes. La durée du traitement dépend de l'état de l'hypogonadisme hypogonadotrope et de l'objectif final du traitement.

Cependant, la seule hCG commercialisée avec des indications chez l'homme a été retirée du marché français en 2017 et, par conséquent, aucune hCG avec une autorisation de mise sur le marché dans l'infertilité masculine n'était disponible pour les professionnels de santé pour traiter les patients. Cela a conduit à une perte de chance des hommes qui risquent une stérilité permanente en l'absence de traitement efficace.

De plus, il a été scientifiquement démontré que l'hCG est efficace pour tester la 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.

Dans ce contexte, une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour Ovitrelle® chez l'homme a été accordée par l'Agence nationale française pour la sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) et a débutée le 5 mars 2021 dans les indications suivantes :

- Traitement de l'infertilité masculine par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope, congénital ou acquis, en association avec les spécialités à base de FSH.
- Test de la 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.

Dans le cas d'un hypogonadisme hypogonadotrope, les patients doivent présenter une azoospermie ou une oligospermie avec au moins un des critères suivants :

- un taux bas de testostérone,
- une diminution du taux de testostérone associé à une diminution des taux de FSH et de LH ; - des taux bas ou dans l'intervalle des valeurs normales de FSH et LH.

Ainsi Ovitrelle® ne doit pas être prescrit à des patients ayant des taux de gonadotrophines (FSH et LH) au-dessus des valeurs normales.

Le 1er juillet 2021, la réforme des accès dérogatoires est entrée en vigueur. Par conséquent, la RTU est devenue le Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) qui conserve les mêmes indications.

Le second rapport couvre les données recueillies conformément au Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Suivi des Patients pendant :

- la période considérée avec les données des patients inclus dans le CPC du 05 mars 2022 au 04 mars 2023.
- la période cumulée avec les données collectées du 05 mars 2021 (début du CPC) au 04 mars 2023.

Abréviations :

ANSM – MERCK SERONO

- EI : Effet indésirable
- ET : Ecart-type
- Quartile inférieur et supérieur : Q1 and Q3. - PT : Preferred term
-

II. Données recueillies dans le cadre de prescription compassionnelle

II.1. Données cliniques et démographiques collectées

II.1.a/ Sur la période concernée

- **Disposition des patients et des visites**

Figure 1: Disposition des patients (période concernée)

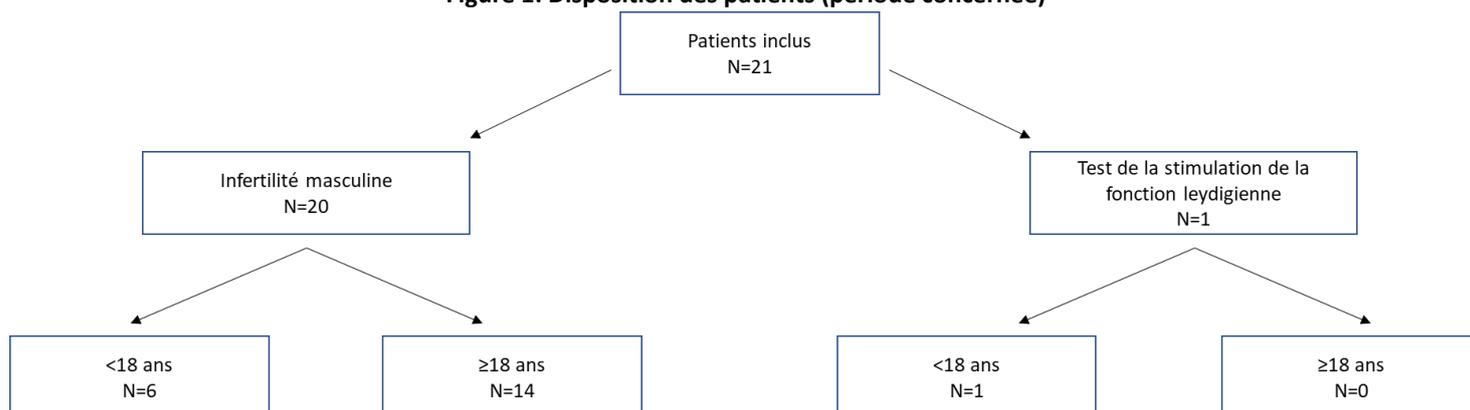


Table 1 : Fiches recueillies (période concernée)

Fiches	Infertilité masculine		Test de la stimulation de la fonction leydigienne
	Nombre de fiches / (% sur les patients inclus)		Nombre de fiches / (% sur les patients inclus)
	Tous les patients	≥ 18 ans	< 18 ans N=6
Fiche d'initiation de traitement	20 (100.0%)	14 (100.0%)	1 (100.0%)
Fiche de visite de suivi n° 1	8 (40.0%)	6 (42.9%)	0 (0.0%)
Fiche de visite de suivi n° 2	2 (10.0%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)
Fiche de fin de traitement	2 (10.0%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)

Table 2 : Durée de suivi (période concernée)

		Visite de suivi n°1 N = 8	Visite de suivi n°2 N = 2	Visite de fin de traitement N = 2
Infertilité masculine	< 6 mois	5 (83.3%)	1 (50%)	1 (50%)
	[6 - 12[mois	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50%)
	[12 - 18[mois	0 (0.0%)	1 (50%)	0 (0.0%)

	≥ 18 mois	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Manquant	2	0	0

• **Caractéristiques des patients**

Table 3 : Age (années) des patients (période concernée)

	Infertilité masculine (N=21)	Test de la stimulation de la fonction leydigienne (N=1)
N*	20	1
Moyenne ± ET	27.3 ± 12.4	1.4
Médiane	31.3	-
Min. ; Max.	0.7 ; 47.9	-
Manquant	0	0

* N – Nombre de patients avec données disponibles

**Table 4 : Caractéristiques biologiques à l'initiation (Infertilité masculine - période concernée)
(collectées depuis le 27 mars 2022)**

	≥ 18 ans N= 14	< 18 ans N= 6
Taux de testostérone (nmol/l)		
N*	8	4
Moyenne ± ET	4.41 ± 5.76	0.57 ± 1.10
Médiane	2.68	0.04
Q1 ; Q3	0.87 ; 5.27	0.00 ; 1.15
Min. ; Max.	0 ; 17.61	0 ; 2.22
Manquant	6	2
Taux de FSH (mUI/mL)		
N*	9	4
Moyenne ± ET	1.41 ± 1.68	1.98±2.09
Médiane	0.30	1.50
Q1 ; Q3	0.00 ; 3.50	0.60 ; 3.35
Min. ; Max.	0 ; 3.6	0 ; 4.9

Manquant	5	2
Taux de LH (mIU/mL)		
N*	8	4
Moyenne ± ET	1.20 ± 2.52	0.37 ± 0.44
Médiane	0.20	0.25
Q1 ; Q3	0.00 ; 0.97	0.10 ; 0.65
Min. ; Max.	0 ; 7.3	0 ; 1
Manquant	6	2
Nombre de spermatozoïdes (M/mL)		
N*	8	3
Moyenne ± ET	0.48 ± 1.34	0.00 ± 0.00
Médiane	0.00	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 0.00	0.0 ; 0.0
Min. ; Max.	0 ; 3.8	0 ; 0
Manquant	6	3

* N – Nombre de patients avec données disponibles

• **Administration du traitement**

Table 5 : Administration du traitement (Infertilité masculine - période concernée)

Information sur l'administration d'Ovitrelle®		
Nombre de clicks (=10 µg) par injection	N*	20
	Moyenne ± ET	7.5 ± 7.1
	Médiane	5.5
	Q1 ; Q3	2.5 ; 12.0
	Min. ; Max.	1 ; 25
	Manquant	0
Nombre d'injections par semaine	N*	20
	Moyenne ± ET	1.7 ± 0.5
	Médiane	2.0
	Q1 ; Q3	1.0 ; 2.0
	Min. ; Max.	1 ; 2

	Manquant	0
Principaux schémas d'administration	12 clicks/injection, 2 fois par semaine	4 (20.0%)
	4 clicks/injection, 2 fois par semaine	3 (15.0%)
Information sur le traitement par FSH		
Initiation du traitement concomitant par FSH	Non	1
	Oui	20
Nom du traitement	GONAL-F®	18 (94.7%)
	MENOPUR®	1 (5.3%)
Nombre d'UI par injection	N*	19
	Moyenne ± ET	139.4 ± 28.5
	Médiane	150.0
	Q1 ; Q3	150.0 ; 150.0
	Min. ; Max.	37 ; 150
	Manquant	0
Nombre d'injections par semaine	N*	19
	Moyenne ± ET	3.0 ± 0.0
	Médiane	3.0
	Q1 ; Q3	3.0 ; 3.0
	Min. ; Max.	3 ; 3
	Manquant	0
Principal schéma d'administration	150 UI/injection, 3 fois par semaine	16 (84.2%)

Le patient traité pour le test de stimulation de la fonction leydigienne a reçu 6 clicks par injection, 3 fois par semaine. Ce schéma d'administration est conforme à la posologie recommandée pour cette indication dans le cadre du CPC.

- **Analyse du suivi (Fiches de suivi)**

Efficacité du traitement

- **Efficacité d'Ovitrelle® selon le jugement du médecin (toutes indications)**

Table 6 : Efficacité d'Ovitrelle® selon le jugement du médecin (période concernée)

Efficacité du traitement (Oui/Non réponse à une question spécifique)		N patients	% de patients	
			Patients avec fiche de suivi	Patients inclus N=21
Visite 1 (8 fiches de suivi)	Non	4	50.0%	19.0%

	Oui	4	50.0%	19.0%
Visite 2 (2 fiches de suivi)	Non	0	0.0%	0.0%
	Oui	2	100%	9.5%
Au moins une efficacité rapportée sur l'ensemble des fiches de suivi (N=8)	Non	4	50.0%	19.0%
	Oui	4	50.0%	19.0%

- **Evaluation biologique** (recueillie uniquement chez les patients de 18 ans ou plus traités pour infertilité masculine)

Table 7 : Evaluation biologique (patients ≥ 18 ans - période concernée)

	Visite 1	Visite 2
N de fiches des patients ≥ 18 ans	6	2
Taux de testostérone (nmol/l)		
N*	4	0
Moyenne ± ET	6.81 ± 7.60	-
Médiane	4.65	-
Q1 ; Q3	1.28 ; 12.35	-
Min. ; Max.	0.62 ; 17.34	-
Manquant	2	2
Taux de FSH (mUI/mL) recueilli seulement depuis le 27/03/2023		
N*	2	0
Moyenne ± ET	1.85 ± 0.07	-
Médiane	1.85	-
Q1 ; Q3	1.80 ; 1.90	-
Min. ; Max.	1.8 ; 1.9	-
Manquant	4	2
Nombre de spermatozoïdes (M/mL)		
N*	1	1
Valeur	0.0	90.0
Manquant	5	1

* N – Nombre de patients avec données disponibles

- **Grossesse de la partenaire** : Toutes fiches confondues (fiches de suivi et fiche de fin de traitement), une grossesse de la partenaire a été rapportée pour 1 patient, soit 16,7 % des 6 patients âgés de 18 ans ou plus avec au moins une fiche de suivi et 7,1 % des 14 patients inclus âgés de 18 ans ou plus.

Modifications du traitement par Ovitrelle® (changement de dose ou arrêt temporaire)

ANSM – MERCK SERONO

Ovitrelle® CPC

Rapport périodique No. 2 – v1.0- 03/04/2023 – Résumé

Page 6/17

- Un changement de traitement par Ovitrelle® a été rapporté au moins une fois au cours du suivi pour 6 patients (75,0 % des 8 patients avec au moins une fiche de suivi), ce qui signifie qu'un changement de traitement par Ovitrelle® a été rapporté pour 28,6% des 21 patients inclus. Tous les patients avec changement de traitement par Ovitrelle® étaient traités pour infertilité masculine.
- Parmi ces 6 patients :
 - ✦ **Réduction de dose (1 patient) pour taux de testostérone sanguine élevé**
 - ✦ **Augmentation de dose (4 patients avec posologie initiale < posologie recommandée) pour :**
 - **Induction pubertaire (1 patient)** ○ **Hypogonadisme persistant (1 patient)**
 - **Posologie insuffisante (1 patient)**
 - **Raison non rapportée (1 patient)**
 - **Changement de dose sans précision ni raison rapportée (1 patient) :** posologie initiale < posologie recommandée

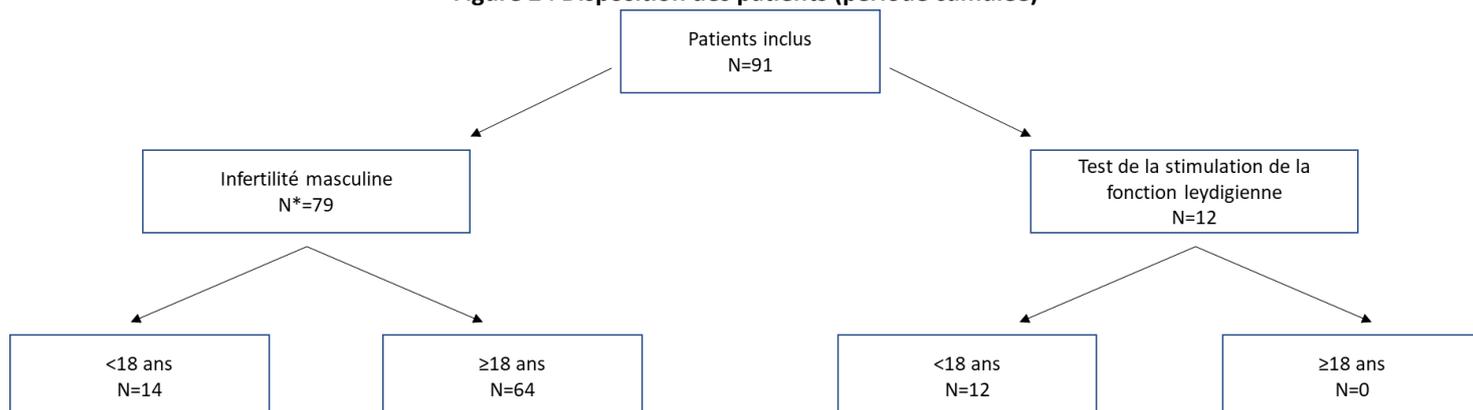
Arrêt définitif du traitement par Ovitrelle®

- Un arrêt définitif du traitement par Ovitrelle® a été rapporté pour :
 - ✦ 10,0 % (2 patients) des patients inclus pour infertilité masculine car l'objectif du traitement a été atteint et le traitement par Ovitrelle® n'était plus nécessaire :
 - Normalisation du taux de testostérone, du taux de FSH et plus de désir de paternité (1 patient)
 - Grossesse de la partenaire, normalisation du taux de testostérone, du taux de FSH et du nombre de spermatozoïdes (1 patient)
 - ✦ Aucun patient inclus pour test de la stimulation de la fonction leydigienne.
 - ✦ Aucun arrêt définitif du traitement par Ovitrelle® n'était dû à un problème de tolérance.
- Chez les patients ayant arrêté le traitement :
 - ✦ Durée médiane du traitement par Ovitrelle® : 7,5 mois (min : 4.3 – max : 10.6) ✦
 - ✦ Durée médiane du traitement par FSH : 7,5 mois (min : 4.4 – max : 10.6).

II.1.b/ Données cumulées

- **Disposition des patients et des visites**

Figure 2 : Disposition des patients (période cumulée)



* pour 1 patient, il n'a pas été possible de déterminer son âge du fait de l'absence de date de 1ere injection d'Ovitrelle®

Table 8 : Fiches recueillies (période cumulée)

Fiches	Infertilité masculine		Test de la stimulation de la fonction leydigienne
	Nombre de fiches / (% sur les patients inclus)		Nombre de fiches / (% sur les patients inclus)
	Tous les patients	≥ 18 ans	Patients < 18-year-old
Fiche d'initiation de traitement	79 (100.0%)	64 (100.0%)	12 (100.0%)
Fiche de visite de suivi n° 1	39 (49.4%)	33 (51.6%)	1 (8.3%)
Fiche de visite de suivi n° 2	14 (17.7%)	12 (18.8%)	0 (0.0%)
Fiche de visite de suivi n° 3	4 (5.1%)	4 (6.3%)	0 (0.0%)
Fiche de fin de traitement	6 (7.6%)	2 (14.3%)	1 (8.3%)

Table 9 : Durée de suivi (période cumulée)

		Visite de suivi n°1	Visite de suivi n°2	Visite de suivi n°3	Visite de fin de traitement
		N = 39	N = 14	N = 4	N=6
Infertilité masculine	< 6 mois	20 (54.1%)	2 (14.3%)	1 (25%)	3 (50.0%)
	6 - 12[mois	6 (16.2%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)
	[12 - 18[mois	1 (2.7%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	≥ 18 mois	10 (27%)	6 (42.9%)	3 (75%)	0 (0.0%)
	Manquant	2	0	0	0
		N=1	N=0	N=0	N=1

Test de la stimulation de la fonction leydigienne	< 6 mois	1 (100%)	NA	NA	1 (100%)
	Manquant	0	NA	NA	0

• **Caractéristiques des patients**

Table 10 : Age (années) des patients (période cumulée)

	Infertilité masculine (N=79)	Test de la stimulation de la fonction leydigienne (N=12)
N*	78	12
Moyenne ± ET	30.8 ± 11.3	5.2 ± 5.0
Médiane	32.3	3.0
Min. ; Max.	21.10 ; 39.50	1.3 ; 10.20
Manquant	0.7 ; 56.4	0 ; 14.8

* N – Nombre de patients avec données disponibles

Table 11 : Caractéristiques biologiques à l'initiation (Infertilité masculine - période cumulée) (collectées depuis le 27 mars 2022)

	≥ 18 ans N= 64	< 18 ans N= 14
Taux de testostérone (nmol/l)		
N*	8	4
Moyenne ± ET	4.41 ± 5.76	0.57 ± 1.10
Médiane	2.68	0.0
Q1 ; Q3	0.87 ; 5.27	0.00 ; 1.15
Min. ; Max.	0 ; 17.6	0 ; 2.2
Manquant	56	10
Taux de FSH (mUI/mL)		
N*	9	4
Moyenne ± ET	1.41 ± 1.67	1.98 ± 2.10
Médiane	0.30	1.50
Q1 ; Q3	0.00 ; 3.50	0.60 ; 3.35
Min. ; Max.	0 ; 3.6	0 ; 4.9
Manquant	55	10

Taux de LH (mIU/mL)		
N*	8	4
Moyenne ± ET	1.20 ± 2.52	0.37 ± 0.44
Médiane	0.20	0.25
Q1 ; Q3	0.00 ; 0.97	0.10 ; 0.65
Min. ; Max.	0 ; 7.3	0 ; 1
Manquant	56	10
Nombre de spermatozoïdes (M/mL)		
N*	8	3
Moyenne ± ET	0.48 ± 1.34	0.00 ± 0.00
Médiane	0.00	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.00
Min. ; Max.	0 ; 3.8	0 ; 0
Manquant	56	11

* N – Nombre de patients avec données disponibles

- Administration du traitement**

Table 12 : Administration du traitement (Infertilité masculine - période cumulée)

Information sur l'administration d'Ovitrelle®		
Nombre de clicks (=10 µg) par injection	N*	79
	Moyenne ± ET	8.0 ± 5.0
	Médiane	6.0
	Q1 ; Q3	6.0 ; 12.0
	Min. ; Max.	1 ; 25
	Manquant	0
Nombre d'injections par semaine	N*	78
	Moyenne ± ET	1.9 ± 0.5
	Médiane	2.0
	Q1 ; Q3	2.0 ; 2.0
	Min. ; Max.	1 ; 3
	Manquant	1

Principaux schémas d'administration	12 clicks/injection, 2 fois par semaine	23 (29.1%)
	6 clicks/injection, 2 fois par semaine	16 (20.3%)
	6 clicks/injection, 1 fois par semaine	6 (7.6%)
	8 clicks/injection, 2 fois par semaine	5 (6.3%)
Information sur le traitement par FSH		
Initiation du traitement concomitant par FSH	Non	14
	Oui	65
Nom du traitement	GONAL-f®	54 (83.1%)
	PUREGON®	8 (12.3%)
	MENOPUR® (Gonadotrophine post ménopausique humaine)	1 (1.5%)
	OVALEAP®	1 (1.5%)
	follitropine alfa (nom du traitement non rapporté)	1 (1.5%)
Nombre d'UI par injection	N*	65
	Moyenne ± ET	145.3 ± 25.0
	Médiane	150.0
	Q1 ; Q3	150.0 ; 150.0
	Min. ; Max.	37 ; 223
	Manquant	0
Nombre d'injections par semaine	N*	65
	Moyenne ± ET	2.9 ± 0.3
	Médiane	3.0
	Q1 ; Q3	3.0 ; 3.0
	Min. ; Max.	2 ; 3
	Manquant	0
Principal schéma d'administration	150 UI/injection, 3 fois par semaine	49 (75.4%)

Table 13 : Administration du traitement (Test de la stimulation de la fonction leydigienne – période cumulée)

Information sur l'administration d'Ovitrelle®		
Nombre de clicks (=10 µg) par injection	N*	12
	Moyenne ± ET	6.1 ± 1.5
	Médiane	6.0
	Q1 ; Q3	6.0 ; 6.0
	Min. ; Max.	3 ; 10
	Manquant	0
Nombre d'injections par semaine	N*	12
	Moyenne ± ET	3.1 ± 0.3
	Médiane	3.0
	Q1 ; Q3	3.0 ; 3.0
	Min. ; Max.	3 ; 4
	Manquant	0
Principal schéma d'administration	6 clicks/injection, 3 fois par semaine	9 (75.0%)

- **Analyse du suivi (Fiches de suivi)**

Efficacité du traitement

- **Efficacité d'Ovitrelle® selon le jugement du médecin (toutes indications)**

Table 14 : Efficacité d'Ovitrelle® selon le jugement du médecin (période cumulée)

Efficacité du traitement (Oui/Non réponse à une question spécifique)		N patients	% de patients	
			Patients avec fiche de suivi	Patients inclus N=91
Visite 1 (40 fiches de suivi)	Non	10	25.0%	11.0%
	Oui	30	75.0%	33.0%
Visite 2 (14 fiches de suivi)	Non	3	21.4%	3.3%
	Oui	11	78.6%	12.1%
Visite 3 (4 fiches de suivi)	Non	0	0%	0%
	Oui	4	100%	4.4%
Au moins une efficacité rapportée sur l'ensemble des fiches de suivi (N=40)	Non	9	22.5%	9.9%
	Oui	31	77.5%	34.1%

- **Evaluation biologique** (recueillie uniquement chez les patients de 18 ans ou plus traités pour infertilité masculine)

Table 15 : Evaluation biologique (patients ≥ 18 ans - période cumulée)

Variables	Visit 1	Visit 2	Visit 3
N de fiches des patients ≥ 18 ans	33	12	4
Taux de testostérone (nmol/l)			
N*	25	7	3
Moyenne ± ET	13.74 ± 14.21	11.15 ± 15.03	16.27 ± 15.42
Médiane	10.93	0.21	18.10
Q1 ; Q3	0.52 ; 21.60	0.02 ; 28.43	0.02 ; 30.70
Min. ; Max.	0.02 ; 43.69	0 ; 34.67	0.02 ; 30.7
Manquant	8	5	1
Taux de FSH (mUI/mL) recueilli seulement depuis le 27/03/2023			
N*	4		
Moyenne ± ET	2.15 ± 0.57	-	-
Médiane	1.90	-	-
Q1 ; Q3	1.85 ; 2.45		
Min. ; Max.	1.8 ; 3	-	-
Manquant	29	12	4
Nombre de spermatozoïdes (M/mL)			
N*	12	6	3

Moyenne ± ET	24.59 ± 50.45	23.80 ± 34.00	9.30 ± 10.10
Médiane	0.04	14.00	8.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 18.75	0.00 ; 25.00	0.00 ; 20.00
Min. ; Max.	0 ; 150	0 ; 90	0 ; 20
Manquant	21	6	1

* N – Nombre de patients avec données disponibles

- **Grossesse de la partenaire** : Toutes fiches confondues (fiches de suivi et fiches de fin de traitement), une grossesse de la partenaire a été rapportée pour 4 patients, soit 12,1 % des 33 patients âgés de 18 ans ou plus avec au moins une fiche de suivi et 6.5 % des 64 patients inclus âgés de 18 ans ou plus.

Modifications du traitement par Ovitrelle® (changement de dose ou arrêt temporaire)

- Un changement de traitement par Ovitrelle® a été rapporté au moins une fois au cours du suivi pour 21 patients (52.5 % des 40 patients avec au moins une fiche de suivi), ce qui signifie qu'un changement de traitement par Ovitrelle® a été rapporté pour 23.1% des 91 patients inclus. Tous les patients avec changement de traitement par Ovitrelle® étaient traités pour infertilité masculine.
- Parmi ces 21 patients :
 - ✦ **Réduction de dose (10 patients)** posologie initiale < posologie recommandée (6 patients) posologie initiale = posologie recommandée (4 patients)
 - **Taux de testostérone élevé** (3 patients dont 2 avec interruption de traitement) ○ **Taux de testostérone et d'oestradiol élevés** (2 patients)
 - **Taux de testostérone et d'oestradiol élevés et augmentation de l'hématocrite** (1 patient)
 - **Gynécomastie sensible** (1 patient) ○ **Léger surdosage** (1 patient)
 - **Titration** (2 patients)
 - ✦ **Augmentation de dose (9 patients)** posologie initiale < posologie recommandée (8 patients)
 - posologie initiale = posologie recommandée (1 patient)
 - **Augmentation progressive** (2 patients) ○ **Induction pubertaire** (2 patients) ○ **Taux de testostérone bas** (1 patient) ○ **Hypogonadisme persistant** (1 patient) ○ **Dosage insuffisant** (1 patient) ○ **Manque d'efficacité** (1 patient)
 - **Raison non rapportée** (1 patient)
 - ✦ **Dose réduite puis augmentée (1 patient)** : posologie initiale < posologie recommandée
 - réduction de dose pour **taux de testostérone élevé**
 - augmentation de dose pour **inefficacité du traitement**
 - ✦ **Modification de dose sans précision rapportée (1 patient)** : posologie initiale < posologie recommandée

Arrêt définitif du traitement par Ovitrelle® (Aucun arrêt définitif dû à un problème de tolérance)

- **Infertilité masculine** : 6 patients (7.6% des patients inclus dans cette indication).
- Raisons d'arrêt :

- ✦ Atteinte de l'objectif du traitement signifiant que le traitement par Ovitrelle® n'était plus nécessaire (3 patients dont 2 grossesses).
 - ✦ Normalisation du taux de testostérone malgré une inefficacité sur le spermogramme (1 patient),
 - ✦ Plus de projet de paternité (1 patient),
 - ✦ Mauvaise observance (1 patient).
- Chez les patients ayant arrêté le traitement :
 - ✦ Durée médiane du traitement par Ovitrelle® : 6.6 mois (min: 3.2 – max :10.6).
 - ✦ Durée médiane du traitement par FSH : 9.3 mois (min : 4.4 – max :12.8) (1 donnée manquante)
 - **Test de la stimulation de la fonction leydigienne** : 1 enfant (8.3% des patients inclus dans cette indication) du fait d'un test hCG positif (6 jours de traitement).

II.2. Données de pharmacovigilance collectées

A noter : Concernant l'EI "testostérone sanguine augmentée", même s'il s'agit d'un effet pharmacologique attendu dans les indications du CPC, il est considéré inattendu selon la section 4.8 du RCP européen.

II.2.a/ Sur la période concernée

- **Cas reliés (au moins un EI)**

- **4 cas** avec au moins un EI (aucun grave)
- **7 EI** (tous non-graves et inattendus) : testostérone sanguine augmentée (3 PTs), hyperandrogénisme (1 PT), oestradiol augmenté (2 PTs), hémocrite augmenté (1 PT).
- **4 cas avec EI ayant conduit à une modification/interruption/arrêt de traitement** :
 - ✦ Testostérone sanguine augmentée (2 EI chez 2 patients) : plusieurs réductions de dose et arrêt temporaire.
 - ✦ Testostérone sanguine augmentée et oestradiol augmenté (2 EI chez 1 patient) : réduction de dose.
 - ✦ Hyperandrogénisme, oestradiol augmenté et hémocrite augmenté (3 EI chez 1 patient) :
réduction de dose.
 - ✦ Aucun EI n'a conduit à un arrêt définitif de traitement

- **Situations spéciales avec ou sans EI (14 cas - 15 situations spéciales)** :

- 8 cas d'utilisations d'un seul stylo pour plusieurs injections, dont un associé à une **inefficacité médicamenteuse** et un associé à 2 EI non-graves (testostérone sanguine augmentée et oestradiol augmenté).
- 1 cas d'**erreur interceptée de dispensation de produit** : "le pharmacien a délivré un stylo par injection au lieu de seulement un par mois comme indiqué par le prescripteur".
- 1 cas d'**erreur interceptée de prescription de produit** : "prescription interceptée de plusieurs injections avec le même stylo"
- 4 cas de **d'inefficacités médicamenteuses** (dont 1 associé à une utilisation d'un seul stylo pour plusieurs injections, description ci-dessous). - 1 cas de **surdosage**

II.2.b/ Données cumulées

- **Cas reliés (au moins un EI)**
 - **10 cas** avec au moins un EI (aucun grave)
 - **15 EI** (tous non grave):
 - ✦ Attendus : hémorragie au site d'injection (1 PT), douleur au site d'injection (1 PT), gynécomastie (1 PT).
 - ✦ Inattendus : testostérone sanguine augmentée (6 PTs), hyperandrogénisme (1 PT), oestradiol augmenté (3 PTs), hématokrite augmenté (1 PT). ✦ Surdosage (1 PT).
 - **9 cas avec EI ayant conduit à une modification/interruption/arrêt de traitement :**
 - ✦ Testostérone sanguine augmentée (4 EI) : réduction de dose pour les 4 EI et interruption associée pour 2.
 - ✦ Testostérone sanguine augmentée et oestradiol augmenté (2 patients avec chacun les 2 EI) : réduction de dose.
 - ✦ Hyperandrogénisme, oestradiol augmenté et hématokrite augmenté (3 EI chez 1 patient) : réduction de dose.
 - ✦ Gynécomastie (1 EI) : réduction de dose
 - ✦ Surdosage (1 ADR) : réduction de dose
 - ✦ Aucun EI n'a conduit à un arrêt définitif de traitement
- **Situations spéciales avec ou sans EI (25 cas - 30 situations spéciales) :**
 - 15 cas d'**utilisations d'un seul stylo pour plusieurs injections** dont :
 - 1 associé à une **inefficacité médicamenteuse**
 - 1 associé à un **médicament administré avec le mauvais dispositif** (injection avec des aiguilles d'Umatrope®) et 2 EI (hémorragie et douleur au site d'injection).
 - 1 associé à 2 EI (testostérone sanguine augmentée et oestradiol augmenté)
 - 1 cas d'**erreur interceptée de dispensation de produit** : "le pharmacien a délivré un stylo par injection au lieu de seulement un par mois comme indiqué par le prescripteur".
 - 1 cas d'**erreur interceptée de prescription de produit** : "prescription interceptée de plusieurs injections avec le même stylo"
 - 4 cas d'**inefficacités médicamenteuses** (dont 1 associé à une utilisation d'un seul stylo pour plusieurs injections, description ci-dessous).
 - 1 cas d'**administration supplémentaire** (injection du stylo entier au lieu de 5 clicks) associés à une **non-compliance au traitement** subséquente (plus de stylo pour poursuivre le traitement).
 - 1 cas d'**erreur de prescription de produit** (prescription d'une injection intramusculaire d'Ovitrelle®), associé à une **circonstance ou information susceptible de mener à une erreur médicamenteuse** (méconnaissance sur la manière d'administrer le produit) et à un **problème d'omission d'administration**.
 - 1 cas de **surdosage** dont 1 relié à Ovitrelle®.
 - 1 cas de **sous-dosage** associé à un EI (testostérone sanguine augmentée).

III. Conclusion

Le second rapport couvre :

- la période considérée avec les données des patients inclus dans le CPC du 05 mars 2022 au 04 mars 2023.
- la période cumulée avec les données collectées du 05 mars 2021 (début du CPC) au 04 mars 2023.

Pendant la période concernée,

- 21 patients ont été inclus : 20 pour le traitement de l'infertilité masculine (95,2 %) et 1 pour le test de la stimulation de la fonction leydigienne (4,8 %).
- Une efficacité du traitement (selon le jugement du médecin) a été rapportée au moins une fois pendant le suivi pour 4 patients (19,0 % des patients inclus) et une grossesse de la partenaire a été rapportée pour un patient soit 16,7% des 6 patients de 18 ans ou plus avec au moins une fiche de suivi et 7,1 % des 14 patients inclus de 18 ans ou plus.
- Arrêts définitifs de traitement : 2 patients (patients traités pour infertilité masculine uniquement) car l'objectif du traitement a été atteint (1 grossesse), aucun arrêt définitif dû à un problème de tolérance.
- 4 cas de pharmacovigilance incluant 7 EI, aucun cas grave.
- 14 cas de situations spéciales (15 situations spéciales) : 13 sans EI associés et 1 avec EI associé.

Depuis le début du CPC,

- 91 patients ont été inclus : 79 pour le traitement de l'infertilité masculine (86,8 %) et 12 pour le test de la stimulation de la fonction leydigienne (13,2 %).
- Une efficacité du traitement (selon le jugement du médecin) a été rapportée au moins une fois pendant le suivi pour 31 patients (34,1 % des patients inclus) et une grossesse de la partenaire a été rapportée pour 4 patients soit 12,1 % des 33 patients de 18 ans ou plus avec au moins une fiche de suivi et 6,5% des 64 patients inclus de 18 ans ou plus.
- Arrêts définitifs (aucun arrêt définitif dû à un problème de tolérance) :
 - 6 patients traités pour infertilité masculine dont 3 car l'objectif du traitement a été atteints (2 grossesses),
 - 1 enfant traité pour test de la stimulation de la fonction leydigienne car le test hCG était positif.
- 10 cas de pharmacovigilance incluant 15 EI, aucun cas grave.
- 25 cas de situations spéciales (30 situations spéciales) : 22 sans EI associés et 3 avec EI associé.

Au cours de cette seconde période du CPC, aucune nouvelle information qui pourrait avoir un impact sur le profil de tolérance d'Ovitrelle® n'a été collectée. La revue des données de tolérance n'a pas révélé d'information susceptible de compromettre la poursuite du programme régi par un protocole approuvé par l'ANSM.