

**Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC)
Résumé du RAPPORT PERIODIQUE N°3**

**Choriogonadotropine alfa (Ovitrelle®) 250 microgrammes – solution injectable en stylo prérempli
Période couverte : 05 mars 2023 - 04 mars 2024**

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. En 2017, la seule hCG commercialisée avec des indications chez l'homme a été retirée du marché français 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® 250 microgrammes – solution injectable en stylo prérempli chez l'homme a été demandée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) française 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.

La prescription d'Ovitrelle® est réservée aux spécialistes en endocrinologie-diabétologie-nutrition, en urologie, en pédiatrie ou en médecine et biologie de la reproduction – andrologie.

Le 21 juillet 2021, la loi sur les RTU a changé. Par conséquent, la RTU a été remplacée par le Cadre de Prescription Compassionnel (CPC) qui conserve les mêmes indications.

Le 05 mars 2024, l'ANSM a décidé de renouveler le CPC pour 3 années supplémentaires avec la même indication et les mêmes conditions de collecte de données.

Ce troisième rapport couvre les données recueillies conformément au Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Suivi des Patients (PUT-SP) pendant :

- la période considérée avec les données des patients inclus dans le CPC du 05 mars 2023 au 04 mars 2024.
- la période cumulée avec les données collectées du 05 mars 2021 (début du CPC) au 04 mars 2024.

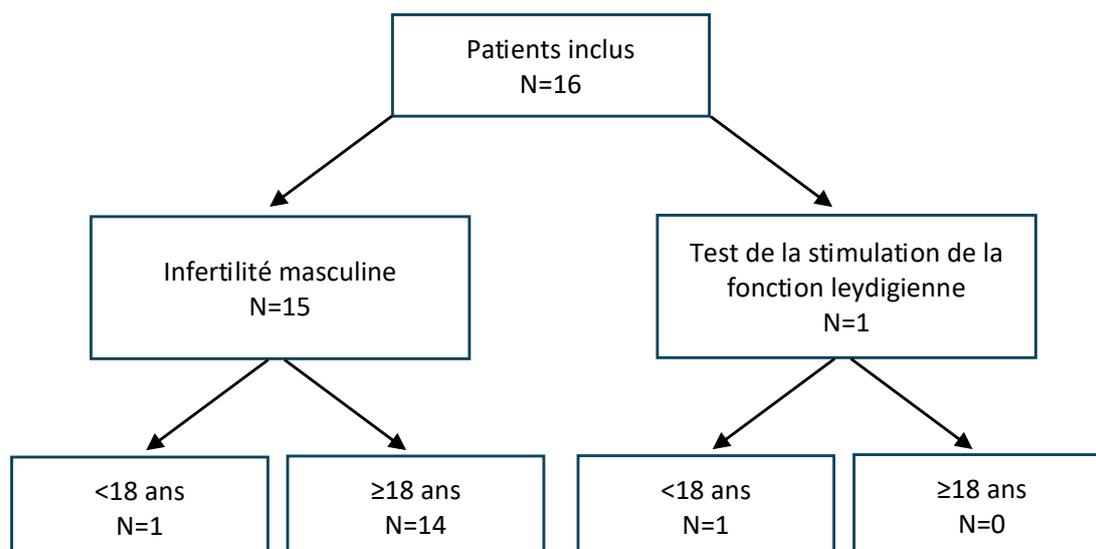
Abréviations				
EI: Effet indésirable	ET: Ecart-type	Q1 and Q3: Quartile inférieur et supérieur	Min and Max: Minimum and Maximum	PT: Preferred term

II. Données recueillies dans le Cadre de Prescription Compassionnel

II.1. Données cliniques et démographiques collectées

II.1.a/ Sur la période concernée

Figure 1 : Disposition des patients (période concernée)



II.1.a-1/ Infertilité masculine

- Description des médecins

Table 1 : Régions des médecins (Infertilité masculine - Période concernée)

Régions administratives	Nombre de médecins (N= 10)
Grand-Est	3 (30.0%)
Normandie	2 (20.0%)
Auvergne-Rhône-Alpes	1 (10.0%)
Bourgogne-Franche-Comté	1 (10.0%)
Bretagne	1 (10.0%)
Occitanie	1 (10.0%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1 (10.0%)

- **Suivi des patients**

Figure 2 : Disposition des patients (Infertilité masculine - période concernée)

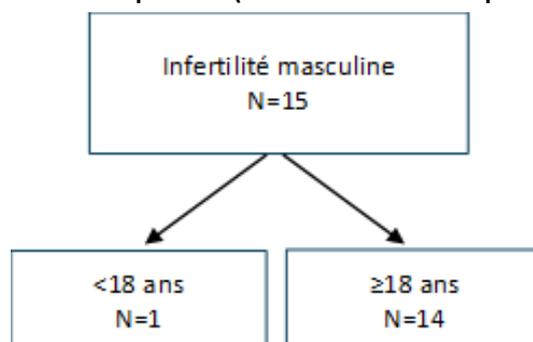


Table 2: Disposition des fiches disponibles (Infertilité masculine - Période concernée)

Fiches	Nombre de fiches (% sur les patients inclus)	Durée de suivi (mois)
Fiches d'initiation de traitement	15 (100.0%)	Non applicable
Fiche de visite de suivi n°1	2 (13.3%)	3.32 and 6.34
Fiche de visite de suivi n°2	1 (6.7%)	8.15
Fiche de fin de traitement	1 (6.7%)	12.29

- **Caractéristiques des patients**

Table 3: Age (années) des patients (Infertilité masculine - Période concernée)

	Total (N= 15)
N*	15
Moyenne ± ET	34.363 ± 11.026
Médiane	35.27
Min. ; Max.	0.42 ; 48.51
Manquant	0

* N – Nombre de patients avec données disponibles

**Table 4: Caractéristiques biologiques à l'initiation (Infertilité masculine - Période concernée)
(collectées depuis le 28 mars 2022)**

	Patients ≥ 18 ans N= 14	Patients < 18 ans N=1
Taux de testostérone (nmol/l)		
N*	12	1
Moyenne ± ET	4.384 ± 4.682	0.42
Médiane	1.87	
Q1 ; Q3	0.75 ; 9.24	
Min. ; Max.	0.00 ; 12.14	
Manquant	2	0
Taux de FSH (mIU/mL)		
N*	12	1
Moyenne ± ET	3.247 ± 4.084	0.35
Médiane	1.35	
Q1 ; Q3	0.49 ; 4.60	
Min. ; Max.	0.00 ; 14.00	
Manquant	2	0
Taux de LH (mUI/mL)		
N*	12	1
Moyenne ± ET	2.348 ± 2.991	0.10
Médiane	0.50	
Q1 ; Q3	0.31 ; 5.55	
Min. ; Max.	0.00 ; 7.10	
Manquant	2	0
Nombre de spermatozoïdes (M/mL)		
N*	12	1
Moyenne ± ET	2.926 ± 10.132	0.00
Médiane	0.00	
Q1 ; Q3	0.00 ; 0.00	
Min. ; Max.	0.00 ; 35.10	
Manquant	2	0

* 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*	15
	Moyenne ± ET	9.333 ± 3.697
	Médiane	8.00
	Q1 ; Q3	7.00 ; 12.00
	Min. ; Max.	1.00 ; 16.00
	Manquant	0
Nombre d'injections par semaine	N*	15
	Moyenne ± ET	2.067 ± 0.704
	Médiane	2.00
	Q1 ; Q3	2.00 ; 3.00
	Min. ; Max.	1.00 ; 3.00
	Manquant	0
Schéma d'administration principal	12 clicks/injection, 2 fois par semaine	5 (33.3%)
Information sur le traitement par FSH		
Initiation du traitement concomitant par FSH	Non	0
	Oui	15 (100.0%)
Nom du traitement	GONAL-f®	10 (66.7%)
	PUREGON®	4 (26.7%)
	follitropin alfa (spécialité non rapportée ou différente de GONAL-f®)	1 (6.7%)
Nombre d'UI par injection	N*	15
	Mean ± SD	130.800 ± 35.722
	Median	150.00
	Q1 ; Q3	100.00 ; 150.00
	Min. ; Max.	37.00 ; 150.00
	Missing	0
Nombre d'injections par semaine	N*	15
	Mean ± SD	2.867 ± 0.516
	Median	3.00
	Q1 ; Q3	3.00 ; 3.00
	Min. ; Max.	1.00 ; 3.00
	Missing	0
Principal schéma d'administration	150 UI/injection, 3 fois par semaine	11 (73.3%)

* N – Nombre de patients avec données disponibles

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

Efficacité du traitement

- **Efficacité d'Ovitrelle® selon le jugement du médecin**

Table 6: Information sur l'efficacité d'Ovitrelle (Infertilité masculine - Période concernée)

	Efficacité du traitement (Oui/Non réponse à une question spécifique)	N patients	% de patients / Patients avec fiche de suivi
Visite 1 (2 fiches de suivi)	Non	0	0.0%
	Oui	2	100.0%
Visite 2 (1 fiches de suivi)	Non	0	0.0%
	Oui	1	100.0%
Au moins une efficacité rapportée – toutes visites (N=2)	Non	0	0.0%
	Oui	2	100.0%

- **Evaluation biologique (uniquement chez les patients ≥ 18 ans)**

Table 7 : Evaluation biologique des patients ≥ 18 ans (Infertilité masculine - Période concernée)

Traitement		Taux de testostérone (nmol/L)			Taux de FSH (mUI/mL)			Nombre de spermatozoïdes (M/mL)		
Ovitrelle®	Traitement par FSH	initiation	visite 1	visite 2	initiation	visite 1	visite 2	initiation	visite 1	visite 2
12 clicks/injection, 2 fois par semaine	GONAL-f®, 150 UI/injection, 3 fois par semaine	0.00	15.22	Pas de visite	0.00	Non rapporté	Pas de visite	0.00	0.00	Pas de visite
12 clicks/injection, 2 fois par semaine	GONAL-f®, 150 UI/injection, 3 fois par semaine	0.69	33.82	33.80	4.00	6.40	6.40	0.0	34.00	34.00

1 ligne par patient

- **Grossesse de la partenaire** : Aucune grossesse de la partenaire n'a été rapportée (information issue des fiches de suivi et de la fiche de fin de traitement), pour les patients âgés de 18 ans et plus.

Modifications du traitement par Ovitrelle® (changement de dosage, arrêt temporaire) : aucune modification du traitement par Ovitrelle® n'a été rapporté.

Arrêt définitif du traitement par Ovitrelle®

- Un arrêt définitif du traitement par Ovitrelle® a été rapporté pour 6,7 % des patients inclus (1 patient) du fait d'une normalisation de la testostérone circulante malgré une absence d'amélioration du spermogramme (azoospermie).
- Durée de traitement :
 - Ovitrelle®: 12,29 mois
 - Traitement par FSH : Il n'a pas été possible de déterminer la durée de traitement par FSH car la date de fin de traitement était manquante.

II.1.a-2/ Test de la stimulation de la fonction leydigienne

- **Description des médecins et des patients**

- 1 médecin exerçant en Île-de-France a inclus un patient de 16,10 ans.
- 2 visites de suivi à respectivement 3,52 mois et 6,08 mois.

- **Administration du traitement** : 1 click par injection (10 µg), 1 fois par semaine.

- **Analyses du suivi (Fiche de suivi)**

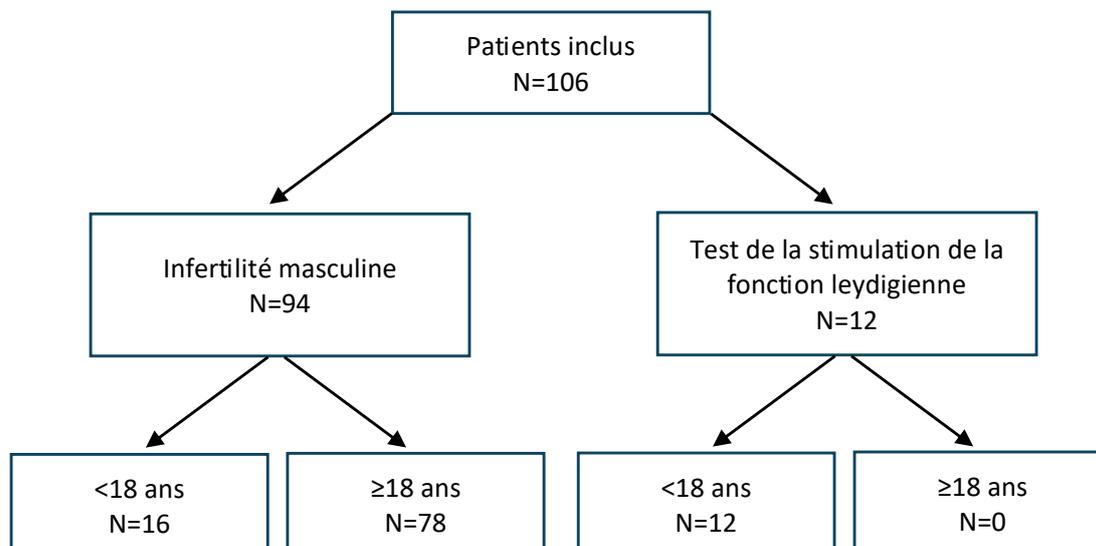
Efficacité d'Ovitrelle® selon le jugement du médecin (Oui/Non réponse à une question spécifique) : le traitement était efficace pour le patient avec les fiches de suivi.

Modifications du traitement par Ovitrelle® (changement de dosage, arrêt temporaire) : augmentation du dosage à la visite 2 de 1 click par injection (10 µg), 1 fois par semaine (inférieure au dosage recommandé) à 1 click (10 µg) par injection 2 fois par semaine due à un faible taux de testostérone dans le but d'augmenter l'efficacité.

Arrêt définitif du traitement par Ovitrelle® : aucun arrêt définitif du traitement n'a été rapporté.

II.1.b/ Données cumulées

Figure 3 : Disposition des patients (Données cumulées)



II.1.b-1/ Infertilité masculine

- Description des médecins

Table 8 : Régions des médecins (Infertilité masculine - Données cumulées)

Régions administratives	Nombre de médecins (N= 38)
Occitanie	6 (15.8%)
Auvergne-Rhône-Alpes	5 (13.2%)
Grand-Est	5 (13.2%)
Normandie	5 (13.2%)
Bretagne	3 (7.9%)
Hauts-de-France	3 (7.9%)
Île-de-France	3 (7.9%)
Nouvelle-Aquitaine	3 (7.9%)
Centre-Val de Loire	2 (5.3%)
Bourgogne-Franche-Comté	2 (5.3%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1 (2.6%)

- Suivi des patients

Figure 4 : Disposition des patients (Infertilité masculine - Données cumulées)

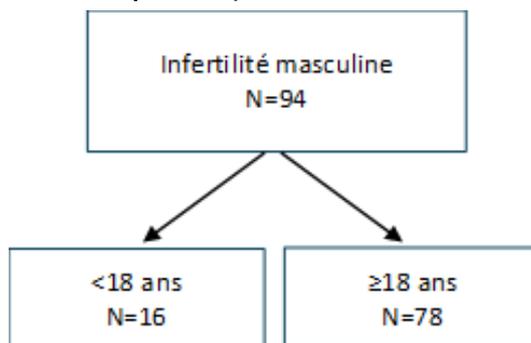


Table 9 : Disposition des fiches disponibles (Infertilité masculine – Données cumulées)

Fiches	Nombre de fiches (% sur les patients inclus)	Durée de suivi (mois)
Fiche d'initiation de traitement	94 (100.0%)	Non applicable
Fiche de visite de suivi n°1	42 (44.7%)	N: 41, Manquant: 1 Médiane: 5.88 Min: 0.76 – Max: 115.52
Fiche de visite de suivi n°2	16 (17.0%)	N: 16, Manquant: 0 Médiane: 13.82 Min: 3.68 – Max: 51.71
Fiche de visite de suivi n°3	4 (4.3%)	N:4, Manquant: 0 Médiane: 30.65 Min: 5.03 – Max: 49.91
Fiche de fin de traitement	8 (8.5%)	N:8, Manquant: 0 Médiane: 8.62 Min : 3.15 – Max: 12.29

- Caractéristiques des patients

Table 10 : Age (années) des patients (Infertilité masculine - Données cumulées)

	Total (N= 94)
N*	94
Moyenne ± ET	31.374 ± 11.204
Médiane	33.17
Min. ; Max.	0.42 ; 56.38
Manquant	0

* N – Nombre de patients avec données disponibles

**Table 11 : Caractéristiques biologiques à l'initiation (Infertilité masculine - Données cumulées)
(collectées depuis le 28 mars 2022)**

	Patients ≥ 18 ans N= 78	Patients < 18 ans N=16
Taux de testostérone (nmol/l)		
N*	21	5
Moyenne ± ET	4.489 ± 4.884	0.542 ± 0.954
Médiane	2.00	0.07
Q1 ; Q3	0.80 ; 6.80	0.00 ; 0.42
Min. ; Max.	0.00 ; 17.61	0.00 ; 2.22
Manquant	57	11
Taux de FSH (mUI/mL)		
N*	21	5
Moyenne ± ET	2.460 ± 3.342	1.650 ± 1.949
Médiane	0.89	1.20
Q1 ; Q3	0.30 ; 3.60	0.35 ; 1.80
Min. ; Max.	0.00 ; 14.00	0.00 ; 4.90
Manquant	57	11
Taux de LH (mUI/mL)		
N*	21	5
Moyenne ± ET	1.805 ± 2.757	0.318 ± 0.396
Médiane	0.40	0.20
Q1 ; Q3	0.10 ; 1.53	0.10 ; 0.29
Min. ; Max.	0.00 ; 7.30	0.00 ; 1.00
Manquant	57	11
Nombre de spermatozoïdes (M/mL)		
N*	20	4
Moyenne ± ET	1.946 ± 7.850	0.000 ± 0.000
Médiane	0.00	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.00
Min. ; Max.	0.00 ; 35.10	0.00 ; 0.00
Manquant	58	12

* N – Nombre de patients avec données disponibles

- **Administration du traitement**

Table 12 : Administration du traitement (Infertilité masculine - Données cumulées)

Information sur l'administration d'Ovitrelle®		
Nombre de clicks (=10 µg) par injection	N*	94
	Moyenne ± ET	8.234 ± 4.834
	Médiane	8.00
	Q1 ; Q3	6.00 ; 12.00
	Min. ; Max.	1.00 ; 25.00
	Manquant	0
Nombre d'injections par semaine	N*	94
	Moyenne ± ET	1.928 ± 0.564
	Médiane	2.00
	Q1 ; Q3	2.00 ; 2.00
	Min. ; Max.	0.25 ; 3.00
	Manquant	0
Principaux schémas d'administration	12 clicks/injection, 2 fois par semaine	28 (29.8%)
	6 clicks/injection, 2 fois par semaine	16 (17.0%)
	6 clicks/injection, 1 fois par semaine	8 (8.5%)
	8 clicks/injection, 2 fois par semaine	7 (7.4%)
	8 clicks/injection, 3 fois par semaine	6 (6.4%)
Information sur le traitement par FSH		
Initiation du traitement concomitant par FSH	No	14 (14.9%)
	Yes	80 (85.1%)
Nom du traitement	GONAL-f®	64 (80.0%)
	PUREGON®	12 (15.0%)
	follitropin alfa (spécialité non rapportée ou différente de GONAL-f®)	3 (3.8%)
	MENOPUR® (a Highly Purified human Menopausal Gonadotropin)	1 (1.3%)
Nombre d'UI par injection	N*	80
	Mean ± SD	142.613 ± 27.661
	Median	150.00
	Q1 ; Q3	150.00 ; 150.00
	Min. ; Max.	37.00 ; 223.00
	Missing	0
Nombre d'injections par semaine	N*	80
	Mean ± SD	2.863 ± 0.381
	Median	3.00
	Q1 ; Q3	3.00 ; 3.00
	Min. ; Max.	1.00 ; 3.00
	Missing	0
Principal schéma d'administration	150 UI/injection, 3 fois par semaine	60 (75.0%)

* N – Nombre de patients avec données disponibles

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

Efficacité du traitement

- **Efficacité d'Ovitrelle® selon le jugement du médecin**

Table 13 : Information sur l'efficacité d'Ovitrelle (Infertilité masculine – Données cumulées)

	Efficacité du traitement (Oui/Non réponse à une question spécifique)	N patients	% de patients / Patients avec fiche de suivi
Visite 1 (42 fiches de suivi)	Non	10	23.8%
	Oui	32	76.2%
Visite 2 (16 fiches de suivi)	Non	4	25.0%
	Oui	12	75.0%
Visite 2 (4 fiches de suivi)	Non	0	0.0%
	Oui	4	100.0%
Au moins une efficacité rapportée – toutes visites (N=42)	Non	9	21.4%
	Oui	33	78.6%

- **Evaluation biologique (uniquement chez les patients ≥ 18 ans)**

Table 14 : Evaluation biologique des patients ≥ 18 ans (Infertilité masculine - Données cumulées)

Variables	Initiation	Visite 1	Visite 2	Visite 3
N formulaires chez les patients ≥ 18 ans	78	34	13	4
Taux de testostérone (nmol/l)				
N*	21	30	11	4
Moyenne ± ET	4.489 ± 4.884	16.682 ± 15.394	20.033 ± 17.109	22.260 ± 17.375
Médiane	2.00	16.28	28.43	24.40
Q1 ; Q3	0.80 ; 6.80	0.63 ; 32.52	0.03 ; 34.67	9.06 ; 35.46
Min. ; Max.	0.00 ; 17.61	0.02 ; 52.01	0.00 ; 41.61	0.02 ; 40.22
Manquant	57	4	2	0
Taux de FSH (mUI/mL) recueilli depuis le 28/03/2022				
N*	21	7	1	0
Moyenne ± ET	2.460 ± 3.342	2.557 ± 1.855	6.40	-
Médiane	0.89	1.90		-
Q1 ; Q3	0.30 ; 3.60	1.80 ; 3.00		-
Min. ; Max.	0.00 ; 14.00	0.50 ; 6.40		-
Manquant	57	27	12	4
Nombre de spermatozoïdes (M/mL)				
N*	20	15	7	3
Moyenne ± ET	1.946 ± 7.850	25.205 ± 45.729	25.286 ± 31.277	9.333 ± 10.066
Médiane	0.00	0.07	20.00	8.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 0.00	0.00 ; 36.00	0.00 ; 34.00	0.00 ; 20.00
Min. ; Max.	0.00 ; 35.10	0.00 ; 150.00	0.00 ; 90.00	0.00 ; 20.00
Manquant	58	19	6	1

* N – Nombre de patients avec données disponibles

- **Grossesse de la partenaire** : Au total (information issue des fiches de suivi et de la fiche de fin de traitement), une grossesse de la partenaire a été rapportée pour 5 patients.

Modifications du traitement par Ovitrelle® (changement de dosage, arrêt temporaire) : un changement de traitement par Ovitrelle® a été rapporté au moins une fois au cours du suivi pour 22 patients (52,4 % des 42 patients avec au moins une fiche de suivi). Parmi les 22 patients :

- **Réduction de posologie (11 patients)**
 - 7 patients : posologie initiale < posologie recommandée
 - 4 patients : posologie initiale = posologie recommandée
 - Du fait d'un taux de testostérone élevé (4 patients dont 2 avec interruption)
 - Du fait d'un taux de testostérone et d'oestradiol élevés (2 patients)
 - Du fait d'une titration (2 patients)
 - Du fait d'un taux de testostérone et d'oestradiol élevés et augmentation de l'hématocrite (1 patient)
 - Du fait d'une gynécomastie sensible (1 patient)
 - Du fait d'un léger surdosage (1 patient)
- **Augmentation de posologie (9 patients)**
 - 8 patients : posologie initiale < posologie recommandée
 - 1 patient : posologie initiale = posologie recommandée
 - Du fait d'une induction pubertaire (2 patients)
 - Du fait d'une augmentation progressive (2 patients)
 - Du fait d'un taux de testostérone bas (1 patient)
 - Du fait d'un hypogonadisme persistant (1 patient)
 - Du fait d'une dosage insuffisant et d'une réponse clinique et biologique insuffisante (1 patient)
 - Du fait d'un manque d'efficacité (1 patient)
 - Du fait d'une raison non rapportée (1 patient)
- **Posologie 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 posologie sans précision rapportée (1 patient)** : posologie initiale < posologie recommandée

Arrêt définitif du traitement par Ovitrelle® : 8 patients (8,5 % des patients inclus).

- Aucun arrêt définitif dû à un problème de tolérance.
- Raisons d'arrêt :
 - 3 patients : atteinte de l'objectif du traitement signifiant que le traitement par Ovitrelle® n'était plus nécessaire (grossesse de la partenaire),
 - Normalisation du taux de testostérone circulant malgré une inefficacité sur le spermogramme (1 patient),
 - Normalisation du taux de testostérone circulant malgré un manque d'amélioration du spermogramme (azoospermie) (1 patient),
 - Plus de projet de paternité (1 patient),
 - Normalisation du taux de testostérone et du taux de FSH et plus de projet de paternité (1 patient),
 - Mauvaise observance (1 patient).
- **Durée médiane de traitement** :
 - Ovitrelle® : 8,53 mois (min : 3,15 – max : 12,29).
 - Traitement par FSH : 8,76 mois (min : 4,40 – max : 12,81) (2 données manquantes)

II.1.b-2/ Test de la stimulation de la fonction leydigienne

- **Description des médecins**

Table 15 : Régions des médecins (Test de stimulation - Données cumulées)

Régions administratives	Nombre de médecins (N=9)
Occitanie	4 (44.4%)
Auvergne-Rhône-Alpes	2 (22.2%)
Centre-Val de Loire	1 (11.1%)
Île-de-France	1 (11.1%)
Polynésie française	1 (11.1%)

- **Suivi des patients** (12 enfants inclus - aucun adulte inclus)

Table 16 : Disposition des fiches disponibles (Test de stimulation - Données cumulées)

Fiches	Nombre de fiches (% sur les patients inclus)
Fiches d'initiation de traitement	12 (100.0%)
Fiche de visite de suivi n°1	2 (16.7%)
Fiche de visite de suivi n°2	1 (8.3%)
Fiche de fin de traitement	1 (8.3%)

Pour les 2 patients avec fiches de suivi :

- 1 enfant suivi dans le CPC 6 jours avant d'arrêter définitivement le traitement du fait d'un test hCG positif. Cette courte période de suivi s'explique par le fait que la durée de traitement dans cette indication est courte pour les enfants : 1 à 3 semaines.
- 1 enfant suivi à 3,52 mois pour la première visite de suivi et à 6,08 mois pour la seconde visite de suivi.

- **Caractéristiques des patients**

Table 17 : Age (années) des patients (Test de stimulation - Données cumulées)

	Total (N= 12)
N*	12
Moyenne ± ET	6.437 ± 5.749
Médiane	4.66
Min. ; Max.	0.01 ; 16.10
Manquant	0

* N – Nombre de patients avec données disponibles

- **Administration du traitement**

Table 18 : Information sur l'administration d'Ovitrelle® (Test de stimulation - Données cumulées)

Information sur l'administration d'Ovitrelle®		
Nombre de clicks (=10 µg) par injection	N*	12
	Moyenne ± ET	5.667 ± 2.103
	Médiane	6.00
	Q1 ; Q3	6.00 ; 6.00
	Min. ; Max.	1.00 ; 10.00
	Manquant	0
Nombre d'injections par semaine	N*	12
	Moyenne ± ET	2.917 ± 0.669
	Médiane	3.00
	Q1 ; Q3	3.00 ; 3.00
	Min. ; Max.	1.00 ; 4.00
	Manquant	0
Principal schéma d'administration	6 clicks/injection, 3 fois par semaine	8 (66.7%)

* N – Nombre de patients avec données disponibles

- **Analyses du suivi (Fiche de suivi)**

Efficacité d'Ovitrelle® selon le jugement du médecin (Oui/Non réponse à une question spécifique)

- Pour le test de la stimulation de la fonction leydigienne, aucune fiche de suivi n'est attendue. Cependant, une fiche de suivi a été collectée pour 2 patients (1 avec 2 fiches de suivi et 1 avec seulement une).
- Selon les médecins, le traitement était efficace pour les 2 patients avec fiches de suivi (100,0 %).

Modifications du traitement par Ovitrelle® (changement de dosage, arrêt temporaire)

- Un changement de traitement par Ovitrelle® a été rapporté au moins une fois pour 1 enfant (50,0 % des 2 patients avec au moins une fiche de suivi).
- Augmentation de posologie à la visite 2 : de 1 click par injection (10 µg), 1 fois par semaine (inférieure à la posologie recommandée) à 1 click (10 µg) par injection 2 injections par semaine du fait d'un faible taux de testostérone dans le but d'améliorer l'efficacité.

Arrêt définitif du traitement par Ovitrelle® : 1 enfant (8,3 % des patients dans cette indication) a arrêté le traitement du fait d'un test hCG positif après 6 jours de traitement.

II.2. Données de pharmacovigilance collectées

II.2.a/ Sur la période concernée

- **Cas reliés (au moins un EI)**

- 2 cas avec au moins un EI (aucun grave).
- 4 EI (tous non-graves et inattendus) : acné (1 PT), pousse anormale des cheveux ou des poils (1 PT), testostérone sanguine augmentée, (1 PT), gynécomastie (1 PT).
- EI ayant conduit à une modification/interruption/arrêt de traitement :
 - Testostérone sanguine augmentée : réduction de dose.
 - Aucun EI n'a conduit à un arrêt définitif de traitement.

A noter :

- Concernant l'EI "testostérone sanguine augmentée", même s'il s'agit d'un effet pharmacologique attendu dans les indications du CPC chez les hommes, il est considéré inattendu selon la section 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) européen.

- **Situations spéciales avec ou sans EI**

- 5 cas : 2 cas initiaux et 3 suivis.
- 6 situations spéciales
 - 3 déjà rapportées dans les rapports précédents (suivis) : 2 cas d'« inefficacité médicamenteuse » et 1 cas d'« erreur interceptée de prescription de produit ».
 - 3 nouvelles situations spéciales :
 - 1 cas d'« inefficacité médicamenteuse ».
 - 2 cas de « non-observance du traitement » (Ovitrelle® interrompu pour 1 cas et faible observance pour le second).
- Au cours de cette troisième période du CPC, aucune nouvelle information qui pourrait avoir un impact sur le profil de tolérance d'Ovitrelle® n'a été collectée.

II.2.b/ Données cumulées

- **Cas reliés (au moins un EI)**

- 12 cas avec au moins un EI (aucun grave).
- 19 EI (tous non-graves):
 - 3 attendus : douleur au site d'injection (1 PT), gynécomastie (1 PT), hémorragie au site d'injection (1 PT).
 - 15 inattendus : testostérone sanguine augmentée (7 PTs), estradiol augmenté (3 PTs), acné (1 PT), gynécomastie, (1 PT), hématokrite augmenté (1 PT), hyperandrogénisme (1 PT), pousse anormale des cheveux ou des poils (1 PT).
 - 1 dont le caractère attendu/inattendu est non applicable : surdosage (1 PT).

A noter :

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

- Un cas de gynécomastie a été considéré comme attendu car, initialement, le document de référence pour déterminer le caractère attendu de la gynécomastie était le protocole du CPC. En effet, ce document indique qu'Ovitrelle® peut induire une gynécomastie chez les hommes. Un cas de gynécomastie a été considéré inattendu car le document actuel de référence pour déterminer le caractère attendu est le RCP.

- El ayant conduit à une modification/interruption/arrêt de traitement :
 - 14 EI:
 - ❖ testostérone sanguine augmentée (5 EI): réduction de dose pour les 5 EI et interruption temporaire associée pour 2 des 5 EI.
 - ❖ testostérone sanguine augmentée et estradiol augmenté (2 patients avec les 2 EI): réduction de dose.
 - ❖ hyperandrogénisme, estradiol augmenté et hématokrite augmenté (3 EI chez un patient): réduction de dose.
 - ❖ gynécomastie (1 EI): réduction de dose.
 - ❖ surdosage (1 EI): réduction de dose.
 - Aucun EI n'a conduit à un arrêt définitif de traitement
- **Situations spéciales avec ou sans EI (27 cas – 33 situations spéciales) :**
 - 1 stylo pour plusieurs injections alors que le stylo d'Ovitrelle® est à usage unique, un stylo doit être utilisé pour chaque injection :
 - 15 cas d'utilisations d'un seul stylo pour plusieurs injections avec
 - 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 au site d'injection 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 ».
 - 5 cas d'« inefficacités médicamenteuses » (dont 1 associé à une utilisation d'un seul stylo pour plusieurs injections, description ci-dessous).
 - 3 cas de « non-observance du traitement » :
 - 1 non-observance du traitement (plus de stylo pour poursuivre le traitement) associé à une « administration supplémentaire » (injection du stylo entier au lieu de 5 clicks).
 - 1 non-observance du traitement (faible observance) associée à une inefficacité médicamenteuse décrite ci-dessous.
 - 1 non-observance du traitement correspond à une interruption par le patient considéré comme une non-observance.
 - 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 » (injection qui n'a pas pu être administrée).
 - 2 cas de surdosage dont un relié à Ovitrelle®.
 - 1 case « sous-dosage » associé à un EI (testostérone sanguine augmentée).
- Depuis le début du CPC, aucune nouvelle information qui pourrait avoir un impact sur le profil de tolérance d'Ovitrelle® n'a été collectée.

III. Conclusion

Le troisième rapport couvre :

- la période considérée avec les données des patients inclus dans le CPC du 05 mars 2023 au 04 mars 2024.
- la période cumulée avec les données collectées du 05 mars 2021 (début du CPC) au 04 mars 2024.

Pendant la période concernée,

- 16 patients ont été inclus :
 - 15 pour le traitement de l'infertilité masculine (93,8 %) : 14 \geq 18 ans et 1 < 18 ans.
 - 1 enfant pour le test de la stimulation de la fonction leydigienne (6,3 %).
- Infertilité masculine :
 - Une efficacité du traitement (selon le jugement du médecin) a été rapportée au moins une fois pendant le suivi pour 2 patients (100,0 % des patients inclus avec au moins une fiche de suivi), aucune grossesse de la partenaire n'a été rapportée.
 - Aucun arrêt définitif n'a été rapporté.
- Stimulation de la fonction leydigienne :
 - Le traitement a été efficace selon le jugement du médecin pour le patient inclus.
 - Aucun arrêt définitif n'a été rapporté.
- 2 cas de pharmacovigilance incluant 4 EI, aucun grave.
- 5 cas de situations spéciales (3 nouvelles situations spéciales) ont été rapportés : aucun associé à un EI.

Depuis le début du CPC,

- 106 patients ont été inclus :
 - 94 pour le traitement de l'infertilité masculine (88,7 %) : 78 \geq 18 ans et 16 < 18 ans.
 - 12 (seulement des enfants) pour le test de la stimulation de la fonction leydigienne (11,3 %).
- Infertilité masculine :
 - Une efficacité du traitement (selon le jugement du médecin) a été rapportée au moins une fois pendant le suivi pour 33 patients (78,6 % des patients inclus avec au moins une fiche de suivi) et une grossesse de la partenaire a été rapportée pour 5 patients.
 - Arrêt définitif (aucun arrêt définitif dû à un problème de tolérance) : 8 patients dont 3 qui ont arrêté car l'objectif du traitement était atteint (grossesse de la partenaire).
- Stimulation de la fonction leydigienne :
 - Une efficacité du traitement (selon le jugement du médecin) a été rapportée au moins une fois pendant le suivi pour les 2 patients avec au moins une fiche de suivi (100,0 %).
 - Arrêt définitif (aucun arrêt définitif dû à un problème de tolérance) : 1 patient du fait d'un test hCG positif.
- 12 cas de pharmacovigilance incluant 19 EI, aucun grave.
- 27 cas de situations spéciales (33 situations spéciales) ont été rapportés dont 3 associées à un EI.

Au cours de cette troisième période du CPC et depuis le début 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 qui pourrait être préjudiciable pour la poursuite du programme régi par un protocole approuvé par l'ANSM.