Résumé de rapport de synthèse

Cadre de prescription compassionnelle [Choriogonadotropine alfa - Ovitrelle® – 250 µg – solution injectable en stylo pré-rempli]

Rapport n°4 Période du 05/03/2024 au 04/03/2025

1- Introduction

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a établi un cadre de prescription compassionnelle (CPC) pour le médicament Ovitrelle®, Choriogonadotropine alfa, solution injectable en stylo prérempli 250µg dans les indications :

- 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 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

La mise à disposition du médicament dans le cadre de prescription compassionnelle a démarré le 05/03/2021.

Abréviations					
EI	Min et Max	MD	PT	Q1 et Q3	SOC
Effet indésirable	Minimum et Maximum	Donnée manquante (Missing Data)	Preferred term	Premier et troisième quartile de distribution	System Organ Class

2- Données recueillies

2.1. Infertilité masculine

a. Caractéristiques générales des patients et prescripteurs

Suivi des patients

Figure 1: Disposition des patients (infertilité masculine – période concernée)

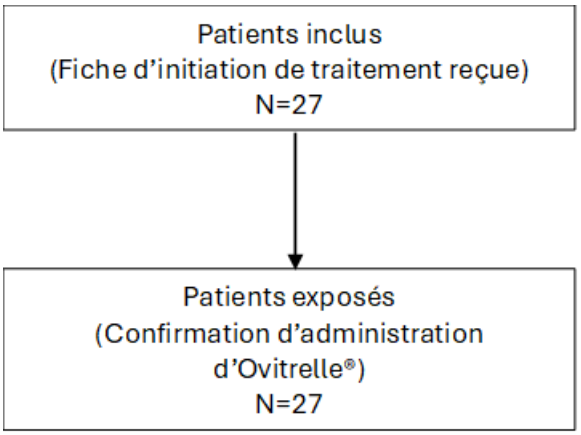

Figure 2: Disposition des patients (infertilité masculine – données cumulées)

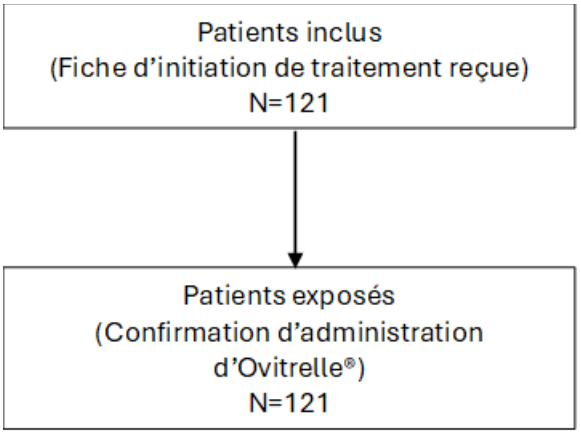

Tableau 1: Disposition des fiches disponibles pour les patients inclus (infertilité masculine)

	Période concernée	Données cumulées
Fiches	**Nombre de fiches (% des 27 patients inclus)**	**Nombre de fiches (% des 121 patients inclus)**
Fiche d'initiation du traitement	27 (100.0%)	121 (100.0%)
Fiche de suivi visite n°1	9 (33.3%)	53 (43.8%)
Fiche de suivi visite n°2	2 (7.4%)	20 (16.5%)
Fiche de suivi visite n°3	1 (3.7%)	5 (4.1%)
Fiche de fin de traitement	3 (11.1%)	15 (12.4%)

La durée médiane de durée de suivi des patients inclus depuis le début du CPC est de 10,65 mois (61 données manquantes).

Caractéristiques générales des patients

Tableau 2: Age (ans) des patients (infertilité masculine)

	Période concernée N = 27	Données cumulées N = 121
N*	27	121
Moyenne ± écart-type	31.68 ± 10.74	31.44 ± 11.06
Médiane	32.65	33.08
Min. ; Max.	13.96 ; 55.7	0.42 ; 56.38
Manquante	0	0
Patients < 18 ans	3 (11.1%)	19 (15.7%)
Patients ≥ 18 ans	24 (88.9%)	102 (84.3%)

** N – nombre de patients avec des données disponibles*

Caractéristiques de la maladie

Tableau 3: Caractéristiques biologiques à l'initiation (infertilité masculine) (collectés depuis le 28 mars 2022)

	Période concernée N = 27		Données cumulées N = 121	
	Patients ≥ 18 ans N= 24	Patients < 18-ans N=3	Patients ≥ 18-ans N= 102	Patients < 18-ans N=19
Taux de testostérone (nmol/L)				
N*	20	3	42	8
Moyenne ± écart-type	8.38 ± 9.70	2.84 ± 4.50	6.40 ± 7.68	1.40 ± 2.78
Médiane	5.97	0.29	3.97	0.25
Q1 ; Q3	1.11 ; 11.96	0.20 ; 8.04	0.80 ; 9.19	0.04 ; 1.32
Min. ; Max.	0 ; 38.49	0.2 ; 8.04	0 ; 38.49	0 ; 8.04
Manquante	4	0	60	11
Taux de FSH (mUI/mL)				
N*	19	3	41	8
Moyenne ± écart-type	2.48 ± 2.98	2.60 ± 2.11	2.53 ± 3.12	2.01 ± 1.92
Médiane	1.20	3.46	1.20	1.50
Q1 ; Q3	0.51 ; 3.20	0.20 ; 4.14	0.47 ; 3.60	0.28 ; 3.80
Min. ; Max.	0.3 ; 12.4	0.2 ; 4.14	0 ; 14	0 ; 4.9
Manquante	5	0	61	11
Taux de LH (mUI/mL)				
N*	18	3	40	8
Moyenne ± écart-type	2.09 ± 1.93	0.35 ± 0.35	1.99 ± 2.38	0.33 ± 0.35
Médiane	1.29	0.20	0.83	0.20
Q1 ; Q3	0.50 ; 3.30	0.10 ; 0.75	0.30 ; 3.60	0.10 ; 0.52
Min. ; Max.	0.09 ; 5.7	0.1 ; 0.75	0 ; 7.3	0 ; 1
Manquante	6	0	62	11

	Période concernée N = 27		Données cumulées N = 121	
	Patients ≥ 18 ans N= 24	**Patients < 18-ans N=3**	**Patients ≥ 18-ans N= 102**	**Patients < 18-ans N=19**
Nombre de spermatozoïdes (M/mL)				
N*	18	3	39	7
Moyenne ± écart-type	0.94 ± 3.15	0.00 ± 0.00	1.43 ± 5.96	0.00 ± 0.00
Médiane	0.00	0.00	0.00	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.00
Min. ; Max.	0 ; 13	0 ; 0	0 ; 35.1	0 ; 0
Manquante	6	0	63	12

** N – nombre de patients avec des données disponibles*

Caractéristiques des prescripteurs

- Période de référence : 21 médecins
- Données cumulées : 51 médecins

Tableau 4: Régions administratives des patients et des médecins (infertilité masculine)

	Période concernée		Données cumulées	
Région administrative	**Nombre de médecins (N=21)**	**Nombre de patients inclus (N=27)**	**Nombre de médecins (N=51)**	**Nombre de patients inclus (N=121)**
Auvergne-Rhône-Alpes	5 (23.8%)	6 (22.2%)	9 (17.6%)	29 (24.0%)
Bourgogne-Franche-Comté	1 (4.8%)	1 (3.7%)	3 (5.9%)	3 (2.5%)
Bretagne	1 (4.8%)	2 (7.4%)	3 (5.9%)	9 (7.4%)
Centre-Val de Loire	0	0	2 (3.9%)	2 (1.7%)
Grand-Est	5 (23.8%)	7 (25.9%)	8 (15.7%)	20 (16.5%)
Hauts-de-France	1 (4.8%)	1 (3.7%)	3 (5.9%)	6 (5.0%)
Normandie	2 (9.5%)	3 (11.1%)	5 (9.8%)	21 (17.4%)
Nouvelle-Aquitaine	3 (14.3%)	3 (11.1%)	6 (11.8%)	6 (5.0%)
Occitanie	1 (4.8%)	1 (3.7%)	7 (13.7%)	11 (9.1%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	1 (4.8%)	1 (3.7%)	1 (2.0%)	9 (7.4%)
Île-de-France	1 (4.8%)	2 (7.4%)	4 (7.8%)	5 (4.1%)

Ovitrelle® n'a été prescrit que par des spécialistes en endocrinologie-diabétologie-nutrition, en urologie, en pédiatrie ou médecine reproductive et en biologie-andrologie comme le prévoit le protocole du CPC.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Initiation du traitement

Tableau 5: Conditions d'administration du traitement par Ovitrelle® à l'initiation chez les patients exposés au traitement (infertilité masculine)

Variable(s)		Période concernée N = 27	Données cumulées N = 121
Information sur l'administration d'Ovitrelle®			
Nombre de clics (=10 µg) par injection	N*	27	121
	Moyenne ± écart-type	7.59 ± 3.86	8.09 ± 4.63
	Médiane	8.00	8.00
	Q1 ; Q3	6.00 ; 12.00	6.00 ; 12.00
	Min. ; Max.	1 ; 16	1 ; 25
	Manquante	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nombre d'injections par semaine	N*	27	121
	Moyenne ± écart-type	2.04 ± 0.65	1.95 ± 0.58
	Médiane	2.00	2.00
	Q1 ; Q3	2.00 ; 2.00	2.00 ; 2.00
	Min. ; Max.	1 ; 3	0.25 ; 3
	Manquante	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Principaux schémas d'administration	12 clics/injection, 2 fois par semaine	6 (22.2%)	34 (28.1%)
	6 clics/injection, 2 fois par semaine	5 (18.5%)	21 (17.4%)
	8 clics/injection, 2 fois par semaine	3 (11.1%)	10 (8.3%)
	8 clics/injection, 3 fois par semaine	4 (14.8%)	10 (8.3%)
	6 clics/injection, 1 fois par semaine	1 (3.7%)	9 (7.4%)
	Manquante	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Information sur le traitement par FSH			
Initiation d'un traitement par FSH concomitant	Non	3 (11.1%)	17 (14.0%)
	Oui	24 (88.9%)	104 (86.0%)
Nom du traitement	GONAL-f®	17 (70.8%)	81 (77.9%)
	PUREGON®	2 (8.3%)	14 (13.5%)
	MENOPUR®* (gonadotrophine post-ménopausique humaine hautement purifiée)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	Follitropine alfa (nom de la spécialité non reporté ou follitropine alfa autre que GONAL -f®).	5 (20.8%)	8 (7.7%)
Traitement par FSH - Nombre d'UI par injection	N*	24	104
	Moyenne ± écart-type	140.63 ± 25.34	142.15 ± 27.04
	Médiane	150.00	150.00
	Q1 ; Q3	150.00 ; 150.00	150.00 ; 150.00
	Min. ; Max.	75 ; 150	37 ; 223
	Manquante	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Variable(s)		Période concernée N = 27	Données cumulées N = 121
Traitement par FSH - Nombre d'injections par semaine	N*	24	104
	Moyenne ± écart-type	3.00 ± 0.51	2.89 ± 0.42
	Médiane	3.00	3.00
	Q1 ; Q3	3.00 ; 3.00	3.00 ; 3.00
	Min. ; Max.	1 ; 4	1 ; 4
	Manquante	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Principaux schémas d'administration	150 UI par injection, 3 fois par semaine	19 (79.2%)	79 (76.0%)
	Manquante	0 (0.0%)	0 (0.0%)

** N – nombre de patients avec des données disponibles*

Modification du traitement par Ovitrelle® (ajustement de posologie et/ou interruption temporaire)

Tableau 6: Modification du traitement par Ovitrelle® chez les patients exposés (infertilité masculine)

		Période concernée N = 27	Données cumulées N = 121
Au moins un changement dans le traitement par Ovitrelle® (ajustement de posologie et/ou interruption temporaire) pendant le suivi	Manquante	18 (66.7%)	68 (56.2%)
	Non	7 (25.9%)	29 (24.0%)
	Oui	2 (7.4%)	24 (19.8%)
Description des modifications de traitement par Ovitrelle®			
Diminution de posologie			
Nombre de patients avec une diminution de posologie		1	12
Posologie initiale	Posologie recommandée	1	5
	< Posologie recommandée	0	7
Motif de la diminution de posologie	Taux de testostérone élevé	1	5 dont 2 patients avec une interruption en plus d'une diminution de dose
	Taux de testostérone et d'œstradiol élevés	0	2
	Titration	0	2
	Taux de testostérone et d'œstradiol élevés et hématocrite augmenté	0	1
	Gynécomastie sensible	0	1
	Léger surdosage	0	1
Augmentation de posologie			
Nombre de patients avec une augmentation de posologie		1	10
Posologie initiale	Posologie recommandée	0	1
	< Posologie recommandée	1	9
Motif de l'augmentation de posologie	Induction pubertaire	1	3
	Augmentation progressive	0	2
	Taux de testostérone faible	0	1
	Hypogonadisme persistant	0	1

	Posologie insuffisante et réponse clinique et biologique insuffisante	0	1
	Manque d'efficacité	0	1
	Motif non reporté	0	1
Diminution de posologie suivie d'une augmentation			
Nombre de patients avec une diminution de posologie suivie d'une augmentation		0	1
Posologie initiale	< Posologie recommandée	0	1
Motif de la diminution de posologie suivie d'une augmentation	Diminution pour un taux de testostérone élevé, puis augmentation pour inefficacité du traitement	0	1
Ajustement de posologie sans précision			
Nombre de patients avec ajustement de posologie sans précision		0	1
Posologie initiale	< Posologie recommandée	0	1
Motif de l'ajustement de posologie	Motif non reporté	0	1

Arrêt définitif

Tableau 7: Arrêt définitif du traitement par Ovitrelle® chez les patients exposés (infertilité masculine)

		Période concernée N = 27	**Données cumulées N = 121**
Fiche de fin de traitement	Non	24 (88.9%)	106 (87.6%)
	Oui	3 (11.1%)	15 (12.4%)
Motif de l'arrêt définitif du traitement (% des patients ayant cessé le traitement)			
Manquante		1 (33.3%)	1 (6.7%)
Normalisation de la testostérone circulante + Normalisation des valeurs de la FSH + Normalisation du nombre de spermatozoïdes + Grossesse de la partenaire		0 (0.0%)	3 (20.0%)
Normalisation de la testostérone circulante + Normalisation des valeurs de la FSH		0 (0.0%)	3 (20.0%)
Arrêt du projet de famille / plus de désir de paternité		1 (33.3%)	2 (13.3%)
Mauvaise observance du patient		0 (0.0%)	1 (6.7%)
Normalisation de la testostérone circulante + Inefficacité sur l'analyse du sperme		0 (0.0%)	1 (6.7%)
Normalisation de la testostérone circulante + Absence d'amélioration du spermogramme (azoospermie)		0 (0.0%)	1 (6.7%)
Normalisation de la testostérone circulante + Normalisation des valeurs de la FSH + Augmentation du taux de FSH trop faible		1 (33.3%)	1 (6.7%)
Normalisation de la testostérone circulante + Normalisation des valeurs de la FSH + Arrêt du projet de famille		0 (0.0%)	1 (6.7%)
Normalisation de la testostérone circulante + Normalisation des valeurs de la FSH + Grossesse de la partenaire		0 (0.0%)	1 (6.7%)

		Période concernée N = 27	Données cumulées N = 121
Durée du traitement (mois)			
Ovitrelle®	N*	2	14
	Moyenne ± écart-type	1.84 ± 1.16	6.92 ± 3.90
	Médiane	1.84	6.54
	Q1 ; Q3	1.02 ; 2.66	3.81 ; 10.64
	Min. ; Max.	1.02 ; 2.66	1.02 ; 12.32
	Manquante	1 (33.3%)	1 (6.7%)
FSH	N*	1	11
	Moyenne ± écart-type	1.02 ± .	9.05 ± 6.40
	Médiane	1.02	8.18
	Q1 ; Q3	1.02 ; 1.02	4.40 ; 12.81
	Min. ; Max.	1.02 ; 1.02	1.02 ; 23.23
	Manquante	2 (66.7%)	4 (26.7%)

c. Données d'efficacité

Efficacité d'Ovitrelle® selon l'appréciation des médecins

Tableau 8: Information sur l'efficacité d'Ovitrelle® (infertilité masculine)

Variables		Période concernée N = 27	Données cumulées N = 121
Efficacité du traitement (Réponse par Oui / Non à la question dédiée)			
Visite 1	Manquante	19 (70.4%)	69 (57.0%)
	Non	1 (3.7%)	11 (9.1%)
	Oui	7 (25.9%)	41 (33.9%)
Visite 2	Manquante	25 (92.6%)	101 (83.5%)
	Non	0 (0.0%)	4 (3.3%)
	Oui	2 (7.4%)	16 (13.2%)
Visite 3	Manquante	27 (100.0%)	117 (96.7%)
	Non	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Oui	0 (0.0%)	4 (3.3%)
Efficacité du traitement à au moins une des visites de suivi	Manquante	19 (70.4%)	69 (57.0%)
	Non	0 (0.0%)	9 (7.4%)
	Oui	8 (29.6%)	43 (35.5%)

Données de biologie (pour les patients âgés de 18 ans ou plus)

Tableau 9: Variation des mesures biologiques depuis l'initiation du traitement chez les patients exposés ≥ 18 ans (infertilité masculine)

Variables	Période concernée	Données cumulées
N patients exposés ≥ 18 ans	24	102
Visite 1		
Variation du taux de testostérone (nmol/L)		
N*	9	15
Moyenne ± écart-type	9.87 ± 8.21	10.82 ± 9.49
Médiane	9.43	10.93
Q1 ; Q3	6.86 ; 13.52	1.28 ; 15.22
Min. ; Max.	-3.6 ; 20.8	-3.6 ; 33.13
Manquante	15 (62.5%)	87 (85.3%)
Variation du nombre de spermatozoïdes (millions/mL)		
N*	4	7
Moyenne ± écart-type	0.61 ± 0.43	10.63 ± 17.37
Médiane	0.72	0.80
Q1 ; Q3	0.32 ; 0.90	0.00 ; 34.00
Min. ; Max.	0 ; 1	0 ; 38
Manquante	20 (83.3%)	95 (93.1%)
Variation du taux de FSH (mUI/mL)		
N*	6	9
Moyenne ± écart-type	1.49 ± 2.97	1.28 ± 2.60
Médiane	1.95	1.80
Q1 ; Q3	0.00 ; 2.72	0.00 ; 2.40
Min. ; Max.	-3.3 ; 5.6	-3.3 ; 5.6
Manquante	18 (75.0%)	93 (91.2%)
Visite 2		
Variation du taux de testostérone (nmol/L)		
N*	2	4
Moyenne ± écart-type	15.92 ± 16.53	22.56 ± 12.65
Médiane	15.92	26.45
Q1 ; Q3	4.23 ; 27.61	14.76 ; 30.36
Min. ; Max.	4.23 ; 27.61	4.23 ; 33.11
Manquante	22 (91.7%)	98 (96.1%)
Variation du nombre de spermatozoïdes (millions/mL)		
N*	0	2
Moyenne ± écart-type	Non applicable	17.03 ± 24.00
Médiane		17.03
Q1 ; Q3		0.06 ; 34.00
Min. ; Max.		0.056 ; 34
Manquante	24 (100.0%)	100 (98.0%)
Variation du taux de FSH (mUI/mL)		
N*	1	2
Moyenne ± écart-type	-3.00	-0.30 ± 3.82
Médiane		-0.30
Q1 ; Q3		-3.00 ; 2.40
Min. ; Max.		-3 ; 2.4
Manquante	23 (95.8%)	100 (98.0%)

Variables	Période concernée	Données cumulées
Visit 3		
Variation du taux de testostérone (nmol/L)		
N*	1	1
	-5.20	-5.20
Manquante Manquante	23 (95.8%)	101 (99.0%)
Variation du nombre de spermatozoïdes (millions/mL)		
N*	0	0
Manquante	24 (100.0%)	102 (100.0%)
Variation du taux de FSH (mUI/mL)		
N*	1	1
	-4.10	-4.10
Missing	23 (95.8%)	101 (99.0%)

Certains patients ont des données de biologies lors des visites de suivi mais aucune variation n'a pu être déterminée faute de données lors de l'initiation du traitement.

Grossesse de la partenaire (uniquement pour les patients âgés de 18 ans ou plus)

Tableau 10: Information sur la grossesse de la partenaire (infertilité masculine - patients ≥ 18 ans)

		Période concernée	Données cumulées
N patients exposés ≥ 18 ans		24	102
Visite 1	Manquante	16 (66.7%)	62 (60.8%)
	Non	8 (33.3%)	38 (37.3%)
	Oui	0 (0.0%)	2 (2.0%)
Visite 2	Manquante	23 (95.8%)	88 (86.3%)
	Non	1 (4.2%)	12 (11.8%)
	Oui	0 (0.0%)	2 (2.0%)
Visite 3	Manquante	23 (95.8%)	97 (95.1%)
	Non	1 (4.2%)	4 (3.9%)
	Oui	0 (0.0%)	1 (1.0%)
Grossesse de la partenaire reportée dans au moins l'une des fiches de suivi ou de fin de traitement	Manquante	15 (62.5%)	57 (55.9%)
	Non	9 (37.5%)	39 (38.2%)
	Oui	0 (0.0%)	6 (5.9%)

2.2. Test de stimulation des cellules de Leydig

a. Caractéristiques générales des patients et des prescripteurs

Suivi des patients

Figure 3: Disposition des patients (test de stimulation - Période concernée)

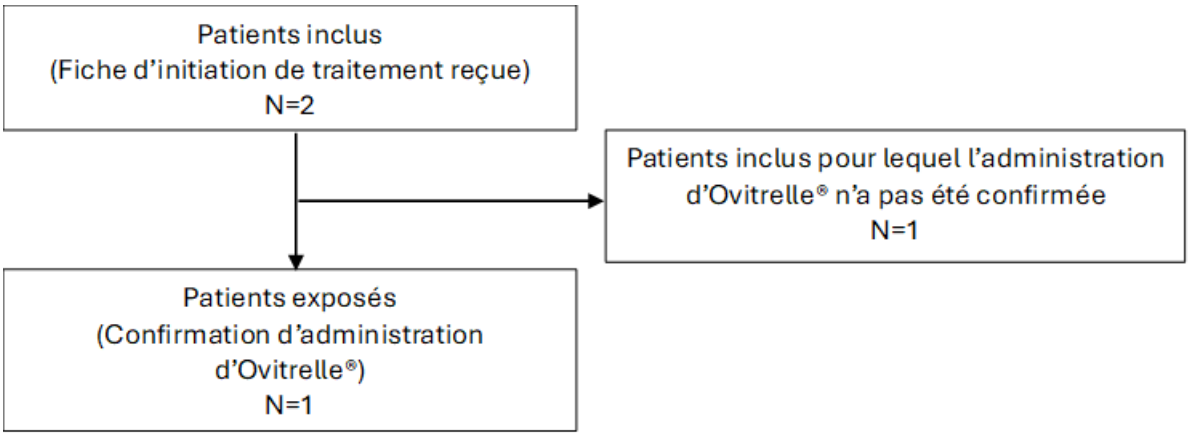

Figure 4: Disposition des patients (test de stimulation - Données cumulées)

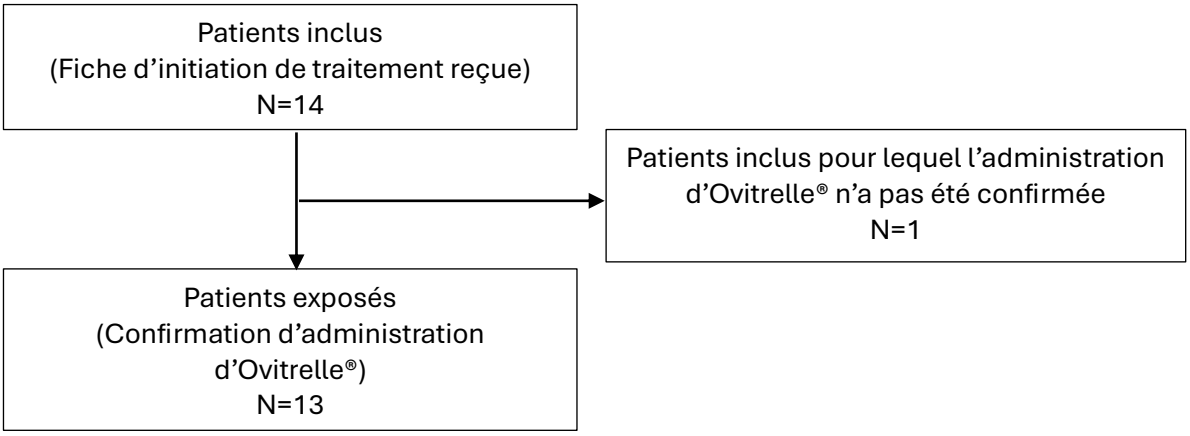

Tableau 11: Disposition des fiches disponibles pour les patients inclus (test de stimulation)

	Période concernée	Données cumulées
Forms	**Nombre de fiches (% des 2 patients inclus)**	**Nombre de fiches (% des 14 patients inclus)**
Fiche d'initiation du traitement	2 (100.0%)	14 (100.0%)
Fiche de suivi visite n°1	0 (0.0%)	3 (21.4%)
Fiche de suivi visite n°2	0 (0.0%)	1 (7.1%)
Fiche de suivi visite n°3	0 (0.0%)	1 (7.1%)
Fiche de suivi visite n°4	0 (0.0%)	1 (7.1%)
Fiche de fin de traitement	0 (0.0%)	2 (14.3%)

A noter que pour le test de stimulation de la fonction des cellules de Leydig, aucune visite de suivi n'est prévue. Cependant, au moins une fiche de suivi a été recueillie pour 3 patients inclus dans cette indication.

La durée médiane de suivi des patients inclus depuis le début du CPC dans cette indication est de 7,95 mois (11 données manquantes).

Caractéristiques générales des patients

Tableau 12: Age (ans) des patients (test de stimulation)

	Période concernée N = 2	Données cumulées N = 14
N*	1	13
Moyenne ± écart-type	3.91	6.25 ± 5.54
Médiane		3.91
Min. ; Max.		0.1 ; 16.1
Manquante	1	1
Patients < 18 ans	1 (50.0%)	13 (92.9%)
Patients ≥ 18 ans	1 (50.0%)	1 (7.1%)

** N – Nombre de patients avec des données disponibles*

Caractéristiques de la maladie

Aucune caractéristique de la maladie n'est recueillie dans la fiche d'initiation du traitement selon le PUT-SP pour les patients inclus pour test de stimulation de la fonction des cellules de Leydig.

Caractéristiques des prescripteurs

- Période concernée : 2 médecins
- Données cumulées : 11 médecins

Tableau 13: Régions administratives des patients et des médecins (test de stimulation)

	Période concernée		Données cumulées	
Région administrative	**Nombre de médecins (N=2)**	**Nombre de patients inclus (N=2)**	**Nombre de médecins (N=11)**	**Nombre de patients inclus (N=14)**
Auvergne-Rhône-Alpes	1 (50%)	1 (50%)	3 (27.3%)	5 (35.7%)
Centre-Val de Loire	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (7.1%)
Nouvelle-Aquitaine	1 (50%)	1 (50%)	1 (9.1%)	1 (7.1%)
Occitanie	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (36.4%)	5 (35.7%)
Polynésie française	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (7.1%)
Île-de-France	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (7.1%)

Ovitrelle® n'a été prescrit que par des spécialistes en endocrinologie-diabétologie-nutrition, en urologie, en pédiatrie ou médecine reproductive et en biologie-andrologie comme le prévoit le protocole du CPC.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Initiation du traitement

Tableau 14: Conditions d'administration du traitement par Ovitrelle® à l'initiation chez les patients exposés au traitement (test de stimulation)

Variable(s)		**Période concernée** N = 1	**Données cumulées** N = 13
Nombre de clics (=10 µg) par injection	N*	1	13
	Moyenne ± écart-type	6.00	5.69 ± 2.02
	Médiane		6.00
	Q1 ; Q3		6.00 ; 6.00
	Min. ; Max.		1 ; 10
	Manquante	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nombre d'injections par semaine	N*	1	13
	Moyenne ± écart-type	1.00	2.77 ± 0.83
	Médiane		3.00
	Q1 ; Q3		3.00 ; 3.00
	Min. ; Max.		1 ; 4
	Manquante	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Principaux schémas d'administration	Manquante	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	6 clics/injection, 3 fois par semaine	0 (0.0%)	8 (61.5%)

** N – Nombre de patients avec des données disponibles*

Modification du traitement par Ovitrelle® (ajustement de posologie et/ou interruption temporaire)

Tableau 15: Modification du traitement par Ovitrelle® chez les patients exposés (test de stimulation)

		Période concernée N = 1	**Données cumulées** N = 13
Au moins un changement dans le traitement par Ovitrelle® (ajustement de posologie et/ou interruption temporaire) pendant le suivi	Manquante	1 (100.0%)	12 (92.3%)
	Non	0 (0.0%)	0 0.0%)
	Oui	0 (0.0%)	1 (7.7%)*.
*2 augmentations de posologie successives : la 1ère à cause d'un taux de testostérone faible afin d'augmenter l'efficacité, et la 2nde dans le cadre d'un protocole d'induction pubertaire.			

Arrêt définitif

Tableau 16: Arrêt définitif du traitement par Ovitrelle® chez les patients exposés (test de stimulation)

		Période concernée N = 1	**Données cumulées** N = 13
Fiche de fin de traitement	Non	1 (100.0%)	11 (84.6%)
	Oui	0 (0.0%)	2 (15.4%)
Motif de l'arrêt définitif du traitement (% des patients ayant cessé le traitement)			
Manquante		0 (0.0%)	0 (0.0%)
Test hCG positif		0 (0.0%)	1 (50.0%)
Test hCG positif + croissance pénienne normale avec persistance d'une cryptorchidie		0 (0.0%)	1 (50.0%)
Durée du traitement par Ovitrelle® (days)			
		Non applicable	1 patient : 6 jours 1 patient : 2 tests à raison de 3 injections par semaine séparés de 7 mois

c. Données d'efficacité

Efficacité d'Ovitrelle® selon l'appréciation des médecins

Tableau 17: Information sur l'efficacité d'Ovitrelle® (test de stimulation)

Variables		**Période concernée** N = 1	**Données cumulées** N = 13
Efficacité du traitement (Réponse par Oui / Non à la question dédiée)			
Visite 1	Manquante	1 (100.0%)	11 (84.6%)
	Non	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Oui	0 (0.0%)	2 (15.4%)
Visite 2	Manquante	1 (100.0%)	12 (92.3%)
	Non	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Oui	0 (0.0%)	1 (7.7%)
Visite 3	Manquante	2	13
	Non	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Oui	0 (%)	1 (100%)
Visite 4	Manquante	2	13
	Non	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Oui	0 (%)	1 (100%)
Efficacité du traitement à au moins une des visites de suivi	Manquante	1 (100.0%)	11 (84.6%)
	Non	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Oui	0 (0.0%)	2 (15.4%)

2.3. Données nationales de pharmacovigilance

a. Données nationales de pharmacovigilance sur la période de référence (05 Mars 2024 – 04 Mars 2025)

- **Cas reliés (cas avec au moins un effet indésirable (EI))**

  - 2 suivis de cas incluant des EI (aucun n'étant grave) chez 2 patients. Pas de cas initiaux.

  - 5 EIs (tous étant inattendus et non graves) : acné (1 PT), testostérone sanguine augmentée (1 PT), hypersensibilité mammaire (1PT), gynécomastie (1 PT), pousse anormale des cheveux et des poils (1 PT). Seule l'hypersensibilité mammaire a été nouvellement rapporté au cours de la période.

  - EIs induisant une modification / une interruption / un arrêt du traitement
    - Testostérone sanguine augmentée : diminution de la dose
    - Aucun EI n'a induit d'arrêt définitif du traitement.

  A noter : concernant la « testostérone sanguine augmentée », même s'il s'agit d'un effet pharmacologique attendu dans le mode d'action des indications du CPC chez les patients de sexe masculin, il est considéré comme un effet indésirable inattendu selon la section 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) européen.

- **Situations spéciales avec ou sans EI** (9 cas correspondant à 9 situations spéciales, aucune n'étant liée à un EI)
  - Un stylo utilisé pour plusieurs injections alors que le stylo Ovitrelle® est à usage unique, un stylo devant être utilisé pour chaque injection :
    - 5 cas d'utilisation d'un stylo pour plusieurs injections.
    - 1 cas d'erreur intercepté de prescription de produit.
    - 1 cas de problème de prescription du produit.
  - 2 cas d'erreur de prescription du produit

Au cours de cette 4ème période du CPC, aucun signal de sécurité nouveau n'a été identifié.

b. Données nationales de pharmacovigilance période cumulée (05 Mars 2021 – 04 Mars 2025)

- **Cas reliés (cas avec au moins un EI)**

  - 12 cas avec des EIs (aucun n'étant grave), chez 12 patients

  - 20 EI (tous non graves) :

    - 3 attendus : gynécomastie (1 PT), hémorragie au site d'injection (1 PT), douleur au site d'injection (1 PT).
    - 16 inattendus : testostérone sanguine augmentée (7 PTs), estradiol augmenté (3 PTs), acné (1 PT), hypersensibilité mammaire (1 PT), gynécomastie, (1 PT), hématocrite augmenté (1 PT), pousse anormale des cheveux et des poils (1 PT), hyperandrogénisme (1 PT).
    - 1 pour lequel le caractère attendu/inattendu n'est pas applicable : surdosage (1 PT).

A noter :

- *Concernant la « testostérone sanguine augmentée », même s'il s'agit d'un effet pharmacologique attendu dans le mode d'action des indications du CPC chez les patients de sexe masculin, il est considéré comme un effet indésirable inattendu selon la section 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) européen.*
- *Un cas de gynécomastie a été considéré comme attendu, car le document de référence initial pour déterminer le caractère attendu d'une gynécomastie était le protocole du CPC. En effet, ce document indique qu'Ovitrelle® peut induire une gynécomastie chez les patients de sexe masculin. Un cas de gynécomastie a été considéré comme inattendu, car le document de référence actuel pour déterminer le caractère attendu d'une gynécomastie est le RCP.*

- EIs induisant une modification / une interruption / un arrêt du traitement :
  - 14 EIs :
    - Testostérone sanguine augmentée (5 EIs) : diminution de la dose pour les 5 EIs et interruption temporaire en plus de la diminution de dose pour 2 d'entre eux.
    - Testostérone sanguine augmentée et estradiol augmenté (2 patients avec les deux EIs) : diminution de la dose.
    - Hyperandrogénisme, estradiol augmenté et hématocrite augmenté (3 EIs chez un même patient) : diminution de dose.
    - Gynécomastie (1 ADR) : diminution de dose.
    - Surdosage (1 ADR) : diminution de dose.
  - Aucun EI n'a conduit à un arrêt définitif du traitement.

- **<u>Situation spéciale avec ou sans EI</u>** (36 cas pour 42 situations spéciales)
  - Un stylo utilisé pour plusieurs injections alors que le stylo Ovitrelle® est à usage unique, un stylo devant être utilisé pour chaque injection :
    - 20 cas d'utilisation d'un stylo pour plusieurs injections. Parmi ces 20 cas :
      - Un cas a été associé à une inefficacité médicamenteuse,
      - Un cas a été associé avec le médicament administré par le mauvais dispositif et 2 EI liés (douleur au point d'injection et hémorragie au point d'injection),
      - Un cas a été associé à 2 EI (testostérone sanguine augmentée et estradiol augmenté).
      - 3 cas d'erreur de prescription du produit (2 cas d'erreur interceptée de prescription de produit,1 cas de problème de prescription de produit)
    - 1 cas d'erreur interceptée de dispensation du produit.
  - 5 cas d'inefficacité médicamenteuse (un étant associé à l'utilisation d'un stylo pour plusieurs injections, décrit plus haut).
  - 3 cas de non-observance du traitement (un étant associé à un traitement inefficace décrit plus haut).

- 2 cas de surdosage, un étant lié à Ovitrelle® et l'autre étant accidentel.
- 3 cas d'erreur de prescription du produit (1 associé à des circonstances ou information susceptible de mener à une erreur médicamenteuse et à un problème d'omission d'administration).
- 1 cas de sous-dosage associé à l'EI « testostérone sanguine augmentée ».

Depuis le début du CPC, aucune nouvelle information pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité d'Ovitrelle® n'a été recueillie.

3- Conclusion

Depuis le début du CPC, 135 patients ont été inclus (121 patients pour le traitement de l'infertilité masculine et 14 patients pour le test de stimulation de la fonction des cellules de Leydig).

- <u>Infertilité masculine (121 patients inclus, tous exposés à Ovitrelle®)</u>

- Parmi les 121 patients inclus depuis le début du CPC, 102 patients adultes (≥ 18 ans) et 19 patients de moins de 18 ans ont été inclus. Parmi les 19 patients de moins de 18 ans, 4 patients ont été inclus pour induction pubertaire.
- Plusieurs schémas d'administration d'Ovitrelle® ont été rapportés à l'initiation du traitement. Le plus fréquent était de 12 clicks par injection, deux fois par semaine, chez 34 patients (28,1 % des patients exposés). Ceci est conforme aux recommandations du CPC pour l'infertilité masculine : « le dosage recommandé est de 12 clicks d'Ovitrelle® 2 fois par semaine ou 8 clicks 3 fois par semaine ». Le dosage de 8 clicks 3 fois par semaine a été rapporté chez 10 patients (8,3 % des patients exposés). Le second schéma d'administration le plus fréquemment rapporté était de 6 clicks par injection, 2 fois par semaine chez 21 patients (17,4 % des patients exposés). Une explication des autres schémas d'administration rapportés est l'adaptation au taux de testostérone des patients, comme mentionné dans le PUT-SP. Une modification du traitement par Ovitrelle® a été rapportée au moins une fois au cours du suivi pour 24 patients (19,8 % des patients exposés, 56,2 % de données manquantes). Une fiche de fin de traitement a été collectée pour 15 patients traités pour infertilité masculine (12,4 % des patients inclus dans cette indication). Chez 4 patients, le traitement a été définitivement arrêté car l'objectif thérapeutique était atteint (grossesse de la partenaire) et Ovitrelle® n'était plus nécessaire. Aucun traitement par Ovitrelle® n'a été définitivement arrêté pour des raisons de sécurité.
- En considérant les patients sans donnée manquante afin d'éviter la sous-estimation :
  - Parmi les 52 patients ayant répondu par oui ou par non à la question concernant l'efficacité, le traitement a été efficace chez 43 patients (82,7 %) au moins une fois au cours du suivi. Cette majorité de patients traités efficacement confirme le bénéfice d'Ovitrelle® dans l'infertilité masculine.
  - Une grossesse de la partenaire a été rapportée chez 6 patients âgés de 18 ans ou plus, soit 13,3 % des 45 patients pour lesquels une information concernant une grossesse a été rapportée au moins une fois au cours du suivi (données manquantes non considérées).

- Test de stimulation de la fonction des cellules de Leydig (14 patients inclus, 13 exposés à Ovitrelle®)

- Parmi les 14 patients inclus depuis le début du CPC pour le test de stimulation des cellules de Leydig, un seul était adulte. Cette observation permet de conclure que le test de stimulation des cellules de Leydig est majoritairement réalisé chez l'enfant en pratique courante.
- Plusieurs schémas d'administration ont été rapportés à l'initiation du traitement. Neuf patients exposés (69,2 %) ont reçu Ovitrelle® conformément aux recommandations du CPC et seuls 4 patients n'ont pas pris la dose recommandée pour une raison inconnue. Une modification du traitement par Ovitrelle® a été rapportée au moins une fois au cours du suivi pour 1 patient (7,7 % des patients exposés, 92,3 % des données manquantes). Une fiche de fin de traitement a été recueillie pour seulement 2 patients traités pour un test de stimulation (15,4 % des patients inclus dans cette indication). Aucun traitement par Ovitrelle® n'a été définitivement arrêté pour des raisons de sécurité.
- Pour le test de stimulation de la fonction des cellules de Leydig, aucune visite de suivi n'est prévue. Cependant, au moins une fiche de suivi a été collectée pour trois patients. Parmi ces trois patients, le traitement a été efficace (question oui/non) chez deux patients (66,7 %), selon les médecins.

Le nombre de données manquantes pourraient biaiser l'interprétation des données concernant les conditions d'utilisation et l'efficacité d'Ovitrelle®. Afin de sensibiliser les médecins prescripteurs à ce programme, une lettre de rappel concernant le CPC a été envoyée en mai 2024. Par ailleurs, pour pallier ce faible taux de suivi, tous les médecins participant au CPC ont été invités à remplir leurs fiches en décembre 2024.

12 cas de pharmacovigilance avec un EI (20 EI) liés à Ovitrelle® ont été reçus dans le cadre du CPC. Aucun cas grave lié à l'administration d'Ovitrelle® n'a été signalé. Le SOC le plus représenté était « Investigations », avec 11 EI.

Au cours de cette quatrième période du CPC et depuis le début du CPC, aucune nouvelle information susceptible d'avoir un impact sur le profil de sécurité d'Ovitrelle® n'a été recueillie. L'examen des données de sécurité n'a révélé aucune information susceptible de compromettre la poursuite du programme selon le protocole approuvé par l'Autorité de Santé. De plus, les données collectées pendant la période concernée sont similaires à celles collectées lors du rapport précédent (troisième rapport). En conclusion, les données de sécurité et d'efficacité issues du suivi des patients ne modifient pas le rapport bénéfice/risque d'Ovitrelle® dans les indications du CPC.