

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
RECOMMANDATION RENDUE DANS LE CADRE DE LA PROCEDURE
DE PRISE EN CHARGE DEROGATOIRE PREVUE
AUX ARTICLES L.162-17-2-1 ET R.163-26 ET SUIVANTS DU CODE
DE LA SECURITE SOCIALE (CSS)
22 AVRIL 2020

choriogonadotropine alfa
OVITRELLE 250 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli

Prise en charge dérogatoire dans une recommandation temporaire d'utilisation

Laboratoire	Merck Serono
Code ATC	G03GA08 (Gonadotrophines)
Indication(s) concernée(s)	« - 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 »
Population concernée	Environ 2 120 patients par an (cf. paragraphe 06)
Bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire	☒ Avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire ☐ Avis défavorable à la prise en charge à titre dérogatoire

01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date du protocole	6/03/2020
Durée de la RTU	3 ans
Protocole ¹	Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patients traités. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du médicament. L'ensemble des données collectées par les prescripteurs sera recueilli et analysé par les laboratoires concernés et transmis périodiquement à l'ANSM. Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, sont publiés sur son site Internet.

02 CONTEXTE

Suite à l'établissement par l'ANSM, le 6 mars 2020, d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)² pour la spécialité OVITRELLE à base de choriogonadotropine alfa, la commission de la transparence s'est autosaisie, comme le permet l'article R. 163-26 du CSS, afin de rendre une recommandation relative au bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de cette spécialité dans les indications retenues par l'ANSM. La RTU d'OVITRELLE a été mise en place suite à l'arrêt de commercialisation des β HCG non extractives.

Pour rappel, l'ANSM élabore des RTU qui sont des procédures dérogatoires exceptionnelles pour encadrer des prescriptions non conformes à l'AMM, sous réserve :

- qu'il existe un besoin thérapeutique
- et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.

L'objectif est de sécuriser l'utilisation hors AMM des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients organisé par les laboratoires concernés. Les RTU ont une durée maximale de 3 ans renouvelable.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

3.1.1 Indications encadrées par l'ANSM dans 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. »

¹ En cas de suspicion de risque pour la santé publique ou en cas de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'informations ou si le directeur général de l'ANSM estime que les conditions mentionnées à l'article L. 5121-12-1 du CSP ne sont plus remplies, il peut modifier, suspendre ou retirer la recommandation temporaire d'utilisation.

² La définition et les modalités d'élaboration des RTU sont précisées aux articles L5121-12-1 et R 5121-76-1 à 9 du code de la santé publique.

3.1.2 Indications de l'AMM actuellement prises en charge

Indications	OVITRELLE est indiqué dans le traitement : - des femmes entreprenant une superovulation en vue d'une assistance médicale à la procréation telle que la fécondation in vitro (FIV) : OVITRELLE est administré pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire. - des femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires : OVITRELLE est administré pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation chez les patientes anovulatoires ou oligo-ovulatoires après stimulation de la croissance folliculaire.
Date de l'avis CT	05/10/2011 pour l'inscription de la solution injectable en stylo pré-rempli
SMR/ASMR	SMR important/ASMR V
Prise en charge	Taux de remboursement : 100% Collectivités.

04 MODALITES D'UTILISATION

Outre le protocole de l'ANSM, il est impératif que le médecin prescrivant la choriogonadotropine alfa dans le cadre de la RTU prenne connaissance du RCP annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

04.1 Posologie et mode d'administration définis par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.1.1 Posologie

« 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, équivalent à environ 3 120 UI) 2 fois par semaine en sous-cutanée ou 8 "clicks" (soit 80 µg, équivalent à environ 2 080 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, équivalent 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. »

04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.2.1 Contre-indications au traitement par OVITRELLE

« - 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 hématokrite >52%
- Tumeurs testiculaires
- Stérilité d'origine mécanique. »

4.2.2 Mises en garde et précautions d'emploi

Les mises en garde et précautions d'emploi figurant dans le RCP en vigueur (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) doivent être observées.

« 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 évènements 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. »

4.2.3 Conditions de prescription et de délivrance dans le cadre 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. »

05 BIEN FONDE DE LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE³

05.1 Infertilité masculine par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association avec les spécialités à base de FSH

5.1.1 La maladie

Selon le protocole de l'ANSM, « 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. »

5.1.2 Stratégie thérapeutique

Selon le protocole de l'ANSM :

« 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 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.

³ Les références bibliographiques figurent en annexe

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 spermatogenèse 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 spermatogenèse 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 spermatogenèse 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. »

Place de OVITRELLE (choriogonadotropine alfa) dans la stratégie thérapeutique :

Selon le protocole de l'ANSM :

« 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. [...]. 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. [...]

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 infertiles⁴. »

5.1.3 Analyse des données disponibles

5.1.3.1 Données d'efficacité

Selon le protocole de l'ANSM :

« 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 : GONAL-F (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 spermatogénèse 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 sécurité⁵. 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 spermatogénèse 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 extractive⁶.

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

⁴ 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.

⁵ 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).

⁶ 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.

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).

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 spermatogénèse sera similaire à celle obtenue avec l'hCG extractive, à doses bioéquivalentes. Une étude préliminaire a même rapporté une efficacité pour l'induction de la spermatogénèse avec une bonne tolérance⁴. »

5.1.3.2 Données de tolérance

« En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur doit le signaler sur la fiche de suivi (cf. Annexe II du protocole de l'ANSM) et le déclarer dès que possible au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe V du protocole de l'ANSM) »

05.2 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

5.2.1 La maladie

Selon le protocole de l'ANSM : « 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. »

5.2.2 Stratégie thérapeutique

Selon le protocole de l'ANSM : « 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. »

5.2.3 Analyse des données disponibles

Selon le protocole de l'ANSM : « D'après l'étude de Oliviera et al, 31 garçons prépubères (âgés de 0,75 à 9 ans) présentant 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) était suffisante 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.

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. »

05.3 Intérêt de la spécialité pour les patients

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

Compte tenu des données disponibles, la Commission de la Transparence estime que OVITRELLE 250 microgrammes (choriogonadotropine alfa), solution injectable en stylo prérempli, contribue à l'amélioration ou à l'absence de dégradation de l'état de santé du patient dans cette indication de la RTU.

5.3.2 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

Compte tenu des données disponibles, la Commission de la Transparence estime que OVITRELLE 250 microgrammes (choriogonadotropine alfa), solution injectable en stylo prérempli, contribue à l'amélioration ou à l'absence de dégradation de l'état de santé du patient dans cette indication de la RTU.

06 POPULATION CONCERNEE

Dans l'infertilité masculine par insuffisance de la spermatogénèse en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope en association avec les spécialités à base de FSH, d'après les données du

SNIRAM de l'assurance maladie en 2014, 2015 et 2016, l'estimation du nombre de patients masculins qui ont bénéficié d'un traitement par OVITRELLE (choriogonadotropine alfa) et uhCG est d'environ 2 120 patients par an.

Dans l'indication « 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 », la Commission considère que la population est très majoritairement représentée par les enfants dans la mesure où l'utilisation paraît plus marginale chez l'adulte. En effet, la Commission rappelle que chez l'adulte un traitement par testostérone est mis en place dès lors qu'un déficit est identifié sans réaliser de test de stimulation de la fonction leydigienne.

Il n'a pas été identifié de données permettant d'estimer la population cible en pédiatrie, ni dans la littérature, ni par les experts.

Compte tenu de ces données, la population concernée par l'utilisation de OVITRELLE dans les indications de la RTU peut être estimée à environ 2 120 patients par an.

07 CONCLUSIONS

Considérant l'ensemble des informations suivantes :

► Les hypogonadismes hypogonadotrophiques (HH) sont des maladies rares responsables d'altérations du développement pubertaire, d'hypogonadisme et d'infertilité masculine. Les HH congénitaux et HH acquis sont des maladies chroniques nécessitant une substitution hormonale permanente. Les indications du test de stimulation de la fonction leydigienne du testicule chez l'homme adulte et chez l'enfant sont les cas de cryptorchidie, de micropénis, d'anomalie génitale complexe ou un retard de mise en place de la puberté.

► La place de OVITRELLE (choriogonadotropine alfa) dans la stratégie thérapeutique,

► L'analyse des données d'efficacité et de tolérance disponibles,

► Le fait que l'utilisation de ce médicament ait un intérêt pour les patients,

la Commission de la Transparence estime bien fondée la prise en charge à titre dérogatoire des spécialités à base de choriogonadotropine alfa (OVITRELLE 250 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli) dans les indications :

« - 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 ».

ANNEXE

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, Ochskenuehn 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 hypogonadotrophic 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, Wölflé 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, Gebski 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 (folitropin 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, Yukihiro Hasegawa, Shin Amemiya, Toru Kikuchi, Hiroyuki Tanaka, Shohei Harada, Ichiro Miyata and Toshiaki Tanaka. The Japanese society of pediatric endocrinology. Treatment situation of male hypogonadotropic hypogonadism in pediatrics and proposal of testosterone and gonadotropins replacement therapy protocols. *Clin Peditatr. 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 hypogonadotrophic 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 hypogonadotrophic 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 gonadotropinreplacement 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.
- 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 and 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.