

Les données mentionnées dans le PSUR sont fournies sur base d'une extrapolation de l'ensemble des données de ventes (et non des données de prescription) et sans tenir compte des critères spécifiques des femmes traitées (l'âge étant un facteur extrêmement important).

Cette estimation n'a d'autre objectif que d'établir de manière globale l'exposition au produit. Il est évident qu'il s'agit d'une valeur maximum qui ne provient pas de données de la pratique clinique mais seulement d'une extrapolation à partir des ventes du produit.

↳ Le résumé des caractéristiques du produit précise clairement qu'il existe de grandes variations inter- et intra-individuelles dans la réponse ovarienne aux gonadotrophines exogènes. De ce fait, il est impossible de définir un schéma posologique unique, la posologie doit donc être ajustée individuellement en fonction de la réponse ovarienne.

- Anovulation (y compris SOPK) :

Un traitement standard commence avec 75 à 150 UI de FSH par jour et est augmenté, si nécessaire, de 37,5 UI (jusqu'à 75 UI), à 7 jours ou de préférence à 14 jours d'intervalle, afin d'obtenir une réponse adéquate, mais non excessive.

Le traitement devra être adapté à la réponse individuelle de chaque patiente déterminée en mesurant la taille du follicule dominant par échographie et/ou les taux d'estrogènes.

La dose quotidienne est ensuite maintenue jusqu'à l'obtention de conditions préovulatoires. 7 à 14 jours de traitement suffisent habituellement à créer ces conditions.

Ces données correspondent en terme d'UI administrée à des valeurs allant de 525 UI à un maximum de 2100 UI.

- Hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP :

Plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être proposés, parmi ceux-ci citons :

Un autre schéma thérapeutique destiné à provoquer une superovulation comprend l'administration de 150 à 225 UI de FSH par jour, en commençant le 2ème ou le 3ème jour du cycle. Le traitement sera poursuivi jusqu'à l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate (déterminée par le contrôle des taux sériques d'oestrogènes et/ou un examen échographique) en ajustant la posologie en fonction de la réponse de la patiente (habituellement pas au delà de 450 UI/jour). En général, un développement folliculaire adéquat est obtenu, en moyenne, vers le 10ème jour de traitement (5 à 20 jours).

Ces données correspondent eu terme d'UI administrée à des valeurs allant de 1500 UI à 2250 UI

↳ Les données issues de la pratique clinique disponibles dans le dossier nous montrent qu'une efficacité a été prouvée pour des doses inférieures : (données extraites du document *Assessment Report – Module 5 Clinical – Table 1*) :

Efficacy/Safety - Fatti 1997 – **UI/cycle de 749.5 UI à 1687 UI** – Patients affected by polycystic ovary syndrome unresponsive to Clomiphene citrate therapy

↳ De plus des études cliniques comparatives entre FSH urinaire et FSH recombinante ont été réalisées. Sur base des données publiées (FERTILITY AND STERILITY VOL. 83, NO. 3, SEPTEMBER 2004 Recombinant versus urinary folliclestimulating hormone in intrauterine insemination cycles: a prospective, randomized analysis of cost effectiveness. *Sandro Gerli, M.D., a Maria Luisa Casini, Ph.D. b Vittorio Unfer, M.D. c*), une étude comparative entre FSH recombinante et FSH urinaire (Fostimon) montre une efficacité du FSH urinaire obtenue pour un nombre **d'UI par cycle de  $809 \pm 271$**  pour l'indication étudiée.

↳ Enfin, des études comparatives présentées dans l' « assessment report » (Module 5) réalisées entre Fostimon et Metrodin démontrent une bioéquivalence entre les deux produits.

En conclusion, nous pouvons dire d'une part que le nombre d'UI administrées par cycle est directement fonction de la patiente et de sa réponse au traitement. Les données cliniques d'efficacité disponibles démontrent cet état de fait et démontrent également que des doses nettement inférieures restent néanmoins efficaces.

De plus des études d'équivalence thérapeutique ont été réalisées entre FSH-urinaire (Fostimon) et FSH recombinante et entre FSH-urinaire (Fostimon) et Metrodin. Dans les deux cas il a été conclu que l'efficacité du Fostimon n'est pas significativement différente des deux autres traitements.

Enfin les doses moyennes définies dans le PSUR sont basées sur données de ventes et ne représentent pas la pratique clinique.

(L'ensemble des références citées dans ce document sont disponibles dans le dossier de base déposé)

Annexe 5 – Assessment Report - Mutual Recognition Procedure - MODULE 5 (Clinical) –  
FOSTIMON - Urofollitropin (follicle-stimulating hormone FSH) FR/H/282/01 et 02 - Applicant  
:Laboratoires Genevrier - Date : 28 September 2005

Annexe 2 : FERTILITY AND STERILITY VOL. 83, NO. 3, SEPTEMBER 2004  
Recombinant versus urinary folliclestimulating hormone in intrauterine insemination cycles: a prospective, randomized analysis of cost effectiveness. *Sandro Gerli, M.D., a Maria Luisa Casini, Ph.D. b Vittorio Unfer, M.D. c*