

Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
3 november 2006

Uw kenmerk
Farmatec/P2729045

Datum
25 januari 2007

Ons kenmerk
PAK/27006021

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 07/02: urofollitropine (Fostimon®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 3 november 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot urofollitropine (Fostimon®), poeder en solvens voor oplossing voor injectie, 75IE. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 07/02.

Urofollitropine injecties zijn bestemd voor de behandeling van anovulatie bij vrouwen die niet reageerden op een behandeling met clomifeen en voor de toepassing van gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in het kader van onder meer in vitro fertilisatie.

Volgens CFH-rapport 07/02 heeft urofollitropine bij de behandeling van fertiliteitsstoornissen een therapeutische waarde die vergelijkbaar is met de urinaire gonadotrofinen. Ten opzichte van follitropine heeft het een therapeutische minderwaarde bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken. Urofollitropine kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met de overige urinaire gonadotrofinen en kan daarmee worden opgenomen op bijlage 1A in cluster OG03GAAP met een standaarddosering van 75 IE.

Concluderend adviseert het CVZ u om urofollitropine op te nemen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Daarbij wijzen wij u er op dat aan de aanspraak op de gonadotrope hormonen nadere voorwaarden zijn verbonden. Het CVZ adviseert u om deze voorwaarden ook van toepassing te verklaren op urofollitropine.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 07/02

urofollitropine (Fostimon®)

Op 25 januari 2007 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvx.nl

Volgnummer

26095854

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvx.nl).

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	urofollitropine (Fostimon®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosering
3	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7.	Literatuur

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 3 november 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Fostimon®

1. Inleiding

In de brief van 3 november 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Fostimon®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. urofollitropine (Fostimon®)

Samenstelling

75 IE urofollitropine (FSH), poeder en oplosmiddel voor injectie.

Geregistreerde indicatie

- Anovulatie (inclusief het polycysteus ovariumsyndroom) bij vrouwen die niet reageerden op eerdere behandeling met clomifeencitraat
- Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie om de groei van verschillende follikels te stimuleren in het kader van medische begeleiding van de voortplanting, zoals *in vitro* fertilisatie, gamete intra-fallopian transfer (GIFT) en zygote intra-fallopian transfer (ZIFT).

2.a.1. Voorstel fabrikant

Hoewel de fabrikant ervan overtuigd is dat Fostimon® qua kwaliteit en eigenschappen in het cluster OG03GABP (met de recombinant FSH producten) zou thuishoren, realiseert deze zich dat de data, met name met de betrekking tot de parameter 'ongoing pregnancies inclusief cryopreservatie', nog onvoldoende zijn. Vandaar dat de fabrikant voorstelt Fostimon® op te nemen op bijlage 1A in de Regeling zorgverzekering, in het cluster OG03GAAP, waarin is opgenomen menopauzegonadotrofine (hMG).

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Fostimon® wordt derhalve vergeleken met de overige urinaire gonadotrofinen uit het cluster OG03GAAP, te weten menopauzegonadotrofine (Humegon® en Menopur®).

Daarnaast kan vergeleken worden met follitropine, het recombinante FSH produkt, dat is opgenomen in cluster OG03GABP (Gonal-F®, Puregon®).

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

De indicaties van Fostimon® komen overeen met de indicaties van menopauzegonadotrofine en follitropine:

- Anovulatie (inclusief het polycysteus ovariumsyndroom) bij vrouwen die niet reageerden op eerdere behandeling met clomifeencitraat

- Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie om de groei van verschillende follikels te stimuleren in het kader van medische begeleiding van de voortplanting, zoals *in vitro* fertilisatie, gamete intra-fallopian transfer (GIFT) en zygote intra-fallopian transfer (ZIFT).

Daarnaast zijn menopauzegonadotrofine en follitropine tevens geregistreerd voor geselecteerde gevallen van gestoorde spermatogenese bij mannen. Het gaat hierbij om mannen met hypogonadotroop hypogonadisme en kinderwens. Dit vormt echter een zelden voorkomende aandoening [1].

Conclusie:

Het indicatiegebied kan als gelijksoortig worden beschouwd.

Gelijke toedieningsweg

De gonadotrofine preparaten worden alle via een injectie toegediend: urofollitropine en menopauzegonadotrofine kunnen subcutaan of intramusculair worden toegediend. Follitropine is geregistreerd voor subcutane toediening.

Conclusie:

Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Op basis van het overeenkomstige indicatiegebied kan worden geconcludeerd dat de genoemde preparaten worden toegepast in dezelfde leeftijdscategorie, namelijk volwassen vrouwen of mannen.

Conclusie:

Er is geen sprake van een verschil in leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van urofollitropine over de therapeutische waarde, dat als bijlage is toegevoegd [2].

Bij *ovulatie-inductie* bij patiënten met polycysteus ovariumsyndroom, die niet op clomifeen reageren is urofollitropine (uFSH) even werkzaam als menopauzegonadotrofine (hMG) en follitropine (rFSH), gebaseerd op het percentage klinische zwangerschappen.

Op basis van diverse meta-analyses kan worden geconcludeerd dat bij *gecontroleerde ovariële hyperstimulatie* in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken zoals *in-vitro*-fertilisatie (IVF) en intra-cytoplasmatische sperma-injecties (ICSI) tussen follitropine en urinaire gonadotrofinen (urofollitropine [uFSH] en menopauzegonadotrofine [hMG]) geen verschil blijkt te bestaan in doorgaande zwangerschappen, maar wel in het aantal oöcyten en embryo's. Daarom is het van belang de zwangerschappen voortkomende uit de cryocycli bij de beoordeling te betrekken, aangezien dit een geaccepteerd onderdeel is bij IVF. Dit zijn cycli waarbij uit eerdere cycli overgebleven, gecryopreserveerde embryo's in de baarmoeder worden teruggeplaatst. Gegevens over cryocycli ontbreken bij gebruik van de urinaire gonadotrofinen. Op basis hiervan kan worden geconcludeerd dat recombinant FSH (follitropine) effectiever is dan de urinaire gonadotrofinen ten aanzien van het percentage cumulatief doorgaande zwangerschappen (verse cycli en cryocycli) na twaalf weken zwangerschap gemeten. De verschillen zijn overigens beperkt.

De bijwerkingen van urofollitropine zijn vergelijkbaar met die van hMG en follitropine.

Conclusie:

Er is geen sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen urofollitropine en menopauzagonadotrofine.

Met follitropine bestaat wel een klinisch relevant verschil in eigenschappen, omdat follitropine effectiever is bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie dan urofollitropine, op basis van het aantal cumulatief doorgaande (verse én cryocycli) zwangerschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Urofollitropine is onderling vervangbaar met menopauzagonadotrofine.

2.a.5. Standaarddosering

Door de WHO is voor urofollitropine een DDD van 75 IE vastgesteld. Deze dosering valt binnen de doseringsrange van urofollitropine.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Urofollitropine kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met de overige urinaire gonadotrofinen. Urofollitropine kan worden opgenomen in cluster OG03GAAP met een standaarddosering van 75 IE.

2.a.7. Literatuur

- [1] NVOG-richtlijn Onderzoek en behandeling van mannelijke subfertiliteit. NVOG-richtlijn nr. 17, januari 1999. www.nvog.nl
- [2] Farmacotherapeutisch rapport urofollitropine (Fostimon®).

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport urofollitropine (Fostimon®) bij de indicatie fertiliteitsstoornis

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel urofollitropine (uit urine bereid follikelstimulerend hormoon, FSH) injectiepoeder (Fostimon®). Urofollitropine behoort tot de urinaire gonadotrofinen. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is dan ook vergeleken met het menopauzegonadotrofine, dat eveneens uit urine is bereid en zowel FSH als LH activiteit heeft (in een verhouding 1:1.), alsmede met het follitropine dat via DNA-recombinanttechniek vervaardigd FSH bevat. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Bij *gecontroleerde ovariële hyperstimulatie* in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken zoals in-vitro-fertilisatie (IVF) en intra-cytoplasmatische sperma-injecties (ICSI) blijkt tussen follitropine en urinaire gonadotrofinen (urofollitropine [uFSH] en menopauzegonadotrofine [hMG]) geen verschil te bestaan in doorgaande zwangerschappen, maar wel in het aantal oöcyten en embryo's. Daarom is het van belang de zwangerschappen voortkomende uit de cryocycli bij de beoordeling te betrekken, aangezien dit een geaccepteerd onderdeel is bij IVF. Dit zijn cycli waarbij uit eerdere cycli overgebleven, gecryopreserveerde embryo's in de baarmoeder worden teruggeplaatst. Gegevens over cryocycli ontbreken bij gebruik van de urinaire gonadotrofinen. Op basis hiervan kan worden geconcludeerd dat recombinant FSH (follitropine) effectiever is dan de urinaire gonadotrofinen ten aanzien van het percentage cumulatief doorgaande zwangerschappen (verse cycli en cryocycli) na twaalf weken zwangerschap gemeten. De verschillen zijn overigens beperkt.

Bij *ovulatie-inductie* bij patiënten met polycysteus ovariumsyndroom die niet op clomifteen reageren is urofollitropine (uFSH) even werkzaam als menopauzegonadotrofine (hMG) en follitropine (rFSH), gebaseerd op het percentage klinische zwangerschappen.

De belangrijkste bijwerking bij ovariële stimulatie met uit urine en via recombinant technieken bereide gonadotrofinen zijn het ovarieel hyperstimulatiesyndroom. Ernstige gevallen van ovarieel hyperstimulatiesyndroom treden bij 0,5-2% van alle IVF cycli op. Bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie bij IVF/ICSI is het risico op meervoudige zwangerschappen gerelateerd aan het aantal teruggeplaatste embryo's. Bij patiënten die een behandeling voor ovulatie-inductie ondergaan is de incidentie van meervoudige zwangerschappen hoger dan bij natuurlijke conceptie. Om het risico van meerlingenzwangerschap, alsmede de incidentie en ernst van ovarieel hyperstimulatiesyndroom te verminderen, is het noodzakelijk de ovariële respons zorgvuldig te monitoren tijdens de stimulatiecyclus.

Het gebruiksgemak van de gonadotrofinen is vergelijkbaar: ze kunnen na zorgvuldige instructie eventueel door de patiënte zelf (of evt. de partner) via subcutane injectie worden toegediend.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van fertiliteitsstoornissen heeft urofollitropine een therapeutische waarde die vergelijkbaar is met de urinaire gonadotrofinen (menopauzegonadotrofine). Ten opzichte van follitropine heeft het een therapeutische minderwaarde bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Fostimon®
Samenstelling	75 IE urofollitropine (FSH), poeder en oplosmiddel voor injectie.

Geregistreerde indicatie	<ul style="list-style-type: none"> • Anovulatie (inclusief het polycysteus ovariumsyndroom) bij vrouwen die niet reageerden op eerdere behandeling met clomifeen • Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie om de groei van verschillende follikels te stimuleren in het kader van medische begeleiding van de voortplanting, zoals <i>in vitro</i> fertilisatie, gamete intra-fallopian transfer (GIFT) en zygote intra-fallopian transfer (ZIFT).¹
Dosering	<ul style="list-style-type: none"> • Anovulatie: Een standaardbehandeling start met 75 tot 150 IE per dag, en kan, indien nodig, worden verhoogd met 37,5 IE (bij startdosis 75 IE). De dagdosis moet worden behouden totdat de gewenste pre-ovulatie fase wordt bereikt (in de meeste gevallen na 7 tot 14 dagen). • Ovariële hyperstimulatie: Verschillende protocollen worden toegepast; individueel doseren op geleide van follikelgrootte.
Werkingsmechanisme	Urofollitropine wordt bereid uit humane menopauzale gonadotrofines en bevat in hoge mate gezuiverd FSH (follikelstimulerende hormoon). FSH stimuleert bij de vrouw follikelgroei en -rijping in het ovarium en zet de follikels aan tot productie van oestrogenen.
Bijzonderheden	Geen.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie bij kunstmatige voortplantingstechnieken

Bij de behandeling van fertiliteitsstoornissen worden kunstmatige voortplantingstechnieken toegepast zoals *in-vitro* fertilisatie (IVF) en intra-cytoplasmatische sperma-injecties (ICSI). Hierbij vormt hormonale behandeling een essentieel onderdeel. Tijdens circa 20% van de IVF-behandelingen treedt een voortijdige LH-piek op. Als gevolg hiervan kan voortijdige ovulatie optreden, waardoor de IVF-behandeling voortijdig moet worden afgebroken. GnRH-agonisten en -antagonisten worden toegepast om een voortijdige LH-piek te voorkomen, omdat dit leidt tot hogere zwangerschapspercentages. Voor de behandeling met gonadoreline-agonisten kunnen verschillende protocollen worden toegepast die variëren in duur van behandeling, namelijk het ultrakorte, korte en lange schema. Met een lang schema blijkt het zwangerschapscijfer het hoogste te zijn, vandaar dat downregulatie tegenwoordig voornamelijk via het lange protocol plaatsvindt. Het voordeel daarvan is dat de stimuleringsfase langer duurt waardoor meer follikels tot ontwikkeling worden gebracht. Een hogere oöcytenopbrengst leidt tot meer embryo's en daarmee tot een hogere kans op zwangerschap. Een ander voordeel van downregulatie is dat een vroegtijdige ovulatie door premature LH-pieken minder snel voorkomt. Hierna vindt hormonale stimulatie plaats met gonadotrofinen om de rijping van meerdere eicellen te stimuleren en daarmee de kans op zwangerschap te vergroten. Om de ovulatie op te wekken en het begin van de luteïnisatie van de follikel te induceren wordt vervolgens humaan choriongonadotrofine (hCG) toegediend. Recombinant FSH (follitropine) is effectiever dan het urinaire gonadotrofine hMG ten aanzien van het percentage cumulatief doorgaande zwangerschappen (verse cycli en cryocycli) na twaalf weken zwangerschap gemeten. De verschillen zijn echter beperkt. Cryocycli zijn cycli waarbij uit eerdere cycli overgebleven, gecryopreserveerde embryo's in de baarmoeder worden teruggeplaatst. De

ingevroren embryo's worden in principe twee jaar bewaard, waarbij deze periode op verzoek eventueel twee jaar kan worden verlengd. Daarnaast wordt niet begonnen met een nieuwe stimulatiecycclus voordat de embryo's die zijn ingevroren zijn ontdooid en eventueel teruggeplaatst. Of embryo's het invriesproces overleven blijkt pas na ontdooiden. Als er meerdere embryo's zijn ingevroren, worden er net zoveel per keer ontdooid totdat er één of twee van voldoende kwaliteit overblijven die geschikt zijn voor terugplaatsing.

Anovulatie

Ovulatie-inductie wordt toegepast bij vrouwen met cyclusstoornissen en anovulatie met als doel mono-ovulatie en uiteindelijk zwangerschap te bewerkstelligen.

Polycysteus ovariumsyndroom (een subgroep van WHO categorie 2) is de meest gestelde diagnose bij vrouwen met anovulatie en kinderwens (ca. 50%). Voor ovulatie-inductie zijn de niet-hormonale preparaten, zoals clomifeen en in speciale gevallen bromocriptine, middelen van eerste keus. Clomifeen is alleen werkzaam bij vrouwen met productie van eigen oestrogenen. Ca. 20% van de vrouwen is resistent voor behandeling met clomifeen. Bij cyclusstoornissen op grond van hyperprolactinemie komt een dopamine-agonist zoals bromocriptine of eventueel quinagolide in aanmerking. Pas bij falen van deze middelen kunnen gonadotrofinen worden toegepast. Het is niet aangetoond dat het recombinant FSH (follitropine) hierbij klinisch relevante voordelen biedt ten opzichte van urinair gonadotrofine. Vóór toepassing dient uitgebreid endocrinologisch en gynaecologisch onderzoek te worden verricht.

Bij anovulatie op basis van hypogonadotroop hypogonadisme (anovulatie WHO categorie 1) bestaat er zowel FSH als LH deficiëntie, alsmede een verwaarloosbare endogene oestrogeenproductie. De mate van deficiëntie kan overigens verschillen. Humaan menopauzegonadotrofine (hMG), dat zowel FSH als LH bevat, kan hierbij worden toegepast, omdat LH essentieel zou zijn om het androgeensubstraat te leveren voor de oestrogeensynthese in de follikels. Toepassing van het recombinante LH product (lutropine) in combinatie met FSH heeft geen klinische voordelen in termen van vroeg zwangerschapspercentage, maar is wel veel duurder dan hMG. Bij deze aandoening kan ook gonadoreline (GnRH) via een draagbare infuuspomp worden toegepast ter stimulering van de follikelontwikkeling mits de hypofysefunctie intact is. Op basis van historische vergelijking lijkt het vroege zwangerschapspercentage dat hiermee wordt bereikt vergelijkbaar met hMG. Wel zijn er aanwijzingen voor een verminderd optreden van overstimulatie en meerlingzwangerschap bij gebruik van gonadoreline.

Bij anovulatie WHO categorie 3 is sprake van prematuur ovarieel falen, medicamenteuze behandeling is niet zinvol.

Tabel 1. Endocriene classificatie van oligo-/amenorroe

WHO classificatie	Hormonaal profiel	Oorzaak	Prevalentie (%)
Categorie 1	Hypogonadotroop, hypo-oestrogeen	Centraal	10
Categorie 2	Normogonadotroop, normo-oestrogeen	Disbalans hypofyse-ovarium-as	85
Categorie 3	Hypergonadotroop, hypo-oestrogeen	Ovarieel	5

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Urofollitropine behoort tot de urinaire gonadotrofinen. Het dient dan ook vergeleken te worden met menopauzegonadotrofine (hMG), dat eveneens uit urine is bereid en zowel FSH als LH activiteit heeft, alsmede met follitropine dat via DNA-recombinantentechniek vervaardigd FSH bevat. Wat betreft de LH-activiteit van hMG bestaat er een discussie in het veld over de rol van LH bij de gecontroleerde ovariële hyperstimulatie. Kleine hoeveelheden LH zouden naast FSH essentieel zijn voor follikelgroei en -rijping. De optimale LH-concentratie is nog steeds niet bekend; mogelijk volstaan zeer lage spiegels.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line,

Embase en Cochrane. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: ovulation induction, advanced reproductive technologies, urinary-derived FSH, urofollitropin.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van urofollitropine is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/Effectiviteit

De effectiviteit wordt beoordeeld op het aantal levend geboren kinderen per cyclus of poging, met als intermediaire effectmaat het percentage cumulatief (verse + cryocycli) doorgaande zwangerschappen.

Een doorgaande zwangerschap is een echoscopisch intacte zwangerschap met positieve hartactie bij een berekende amenorroeduur van 12 weken per gestarte IVF-cyclus. Van (klinische) zwangerschap wordt gesproken indien sprake is van een positieve zwangerschapstest in urine of serum 2 weken na de embryo-transfer.²

Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie bij kunstmatige voortplantingstechnieken

Er zijn 6 onderzoeken gepubliceerd met urofollitropine. In drie hiervan is de werkzaamheid/effectiviteit van urofollitropine bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie onderzocht.^{3 4 5}

Vergelijking twee urofollitropine preparaten

In het gerandomiseerde, open onderzoek van *Gerli et al* (n=60) bij patiënten die IVF ondergingen werd geen verschil gevonden tussen twee gezuiverde urofollitropine preparaten (Fostimon® vs Metrodin HP® [in Nederland niet meer in de handel]) in klinisch zwangerschapspercentage per poging (32,5 vs 31,6%).³ Wel was er een statistisch significant hoger aantal embryo's van hoge kwaliteit bij de met Fostimon® behandelde patiënten (3,16 versus 2,9; p= 0,03).

Vergelijking urofollitropine met follitropine

In het gerandomiseerde, open onderzoek van *Selman et al* (n=267) is urofollitropine vergeleken met follitropine bij patiënten die IVF/ICSI ondergingen.⁴ Er was geen statistisch significant verschil in het klinisch zwangerschapspercentage (obv echo 6 weken na de embryo-transfer) in de met urofollitropine (n=133) versus follitropine (n=134) behandelde groep: 46,5% vs 36,8% (p≤0.360), alsmede in het aantal bevallingen per embryo-transfer (39,7 versus 30,8%; p≤0.356). Wel was het aantal embryo's van hoge kwaliteit bij de met urofollitropine behandelde patiënten statistisch significant groter (42,1 vs 33,5%; p≤0,05).

In het gerandomiseerde, open onderzoek van *Mohamed et al* (n=257) is urofollitropine vergeleken met follitropine bij patiënten ouder dan 39 jaar die IVF ondergingen.⁵ Down-regulatie van de hypofyse vond plaats met busereline (0,4 mg s.c./dag) via het lange protocol. Primair eindpunt was onder meer de totale hoeveelheid gonadotrofine (IE) die werd toegepast. Belangrijkste secundaire eindpunten waren het aantal geogste oöcyten en het aantal embryo's. Bij elf patiënten werd de behandelingscyclus of vanwege een slechte ovariële respons vanaf de start van de behandelingscyclus of vanwege optreden van het ovariële hyperstimulatie syndroom. De patiënten die werden behandeld met follitropine kregen statistisch significant meer eenheden FSH toegediend dan patiënten die werden behandeld met urofollitropine (5.533 IE±2.398 vs 3.213 IE±1.527; p<0,001). Er was geen verschil in het aantal geogste oöcyten (6,8±3,2 vs 6,2±2,8; NS), het aantal embryo-transfers (2,3±1,3 vs 2,0±1,2; NS), alsmede in het zwangerschapspercentage (17,3 vs 19,2%; NS) in de met follitropine versus urofollitropine behandelde groep.

Voorts zijn twee meta-analyses gepubliceerd waarin urofollitropine is vergeleken met follitropine met verschillende resultaten. Daya et al concludeerde op basis van 18 geïncludeerde, gerandomiseerde onderzoeken dat follitropine alfa in termen van zwangerschapspercentage per behandelingscyclus effectiever is dan urofollitropine bij IVF/ICSI.⁶ AL-Inany H et al concludeerde dat niet is aangetoond dat follitropine ten opzichte van de drie verschillende urinaire gonadotrofinen (hMG, gezuiverd en hoog gezuiverd FSH [FSH-P en FSH-HP]) effectiever is in termen van klinisch zwangerschapspercentage.⁷ In deze laatste meta-analyse zijn alle gepubliceerde,

gerandomiseerde onderzoeken, waarin follitropine is vergeleken met urinaire gonadotrofine en down-regulatie plaatsvond via het lange protocol, meegenomen.

20	0
----	---

Het verschil in uitkomst van de genoemde meta-analyses kan berusten op bijvoorbeeld de heterogeniteit van de patiënten die werden geïncludeerd in de analyse, de leeftijd van de geïncludeerde patiënten, de methode van down-regulatie en de dosering van het FSH.

Discussie: Als maat voor de beoordeling van de werkzaamheid dient het aantal cumulatief doorgaande zwangerschappen te worden gehanteerd, dus inclusief de cryocycli. De reden is dat cryopreservatie een geaccepteerd onderdeel is bij IVF en dus ook de zwangerschappen voortkomende uit de cryocycli bij de beoordeling moeten worden betrokken. Het aantal doorgaande zwangerschappen per ovariële hyperstimulatiecyclus wordt voornamelijk bepaald door de bepaling dat in de regel maximaal 2 embryo's mogen worden teruggeplaatst, onafhankelijk van het aantal dat wordt verkregen, om het risico van meerlingenzwangerschap te verkleinen.⁸ Tussen follitropine en urinair gonadotrofine blijkt geen verschil in doorgaande zwangerschappen, maar wel in het aantal oöcyten en embryo's. Daarom is het van belang de cryocycli bij de beoordeling te betrekken. Cryocycli zijn cycli waarbij uit eerdere cycli overgebleven, gecryopreserveerde embryo's in de baarmoeder worden teruggeplaatst. Al eerder is geconcludeerd (CFH-rapport 04/02) dat follitropine (rFSH) werkzamer is dan urinaire gonadotrofinen (HMG, uFSH), op basis van het aantal cumulatief doorgaande zwangerschappen, aangetoond in klinisch onderzoek waarin de resultaten van cryocycli waren meegenomen. Zolang de resultaten van cryocycli van urofollitropine ontbreken, kan niet worden beoordeeld of de werkzaamheid van urofollitropine vergelijkbaar is met die van follitropine.

Conclusie: Aangezien gegevens over resultaten van cryocycli ontbreken bij gebruik van urofollitropine, kan worden geconcludeerd dat follitropine (rFSH) effectiever is dan urinaire gonadotrofinen bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in het kader van IVF/ICSI.

Anovulatie

Met urofollitropine zijn bij ovulatie-inductie 4 studies uitgevoerd, waarvan 1 gepubliceerd (Gerli et al).⁹ In dit laatstgenoemde onderzoek is de kosten-effectiviteit van urofollitropine vergeleken met follitropine (recFSH) bij ovariële stimulatie ten behoeve van intra-uteriene inseminatie (IUI) cycli.

Vergelijking urofollitropine met follitropine

Eindpunten van het gerandomiseerde, open onderzoek Van Gerli et al waren het aantal follikels ≥ 17 mm, aantal stimulatie dagen, aantal ampullen en eenheden per cyclus, biochemisch en klinisch zwangerschapspercentage, kosten per cyclus en kosten-effectiviteit ratio.⁹ Inclusie-criteria waren een ovariële factor (polycysteus ovariumsyndroom), clomifeen resistentie, normogonadotrope anovulatie, endometriose (stadium I of II), mannelijke subfertiliteit, onbegrepen infertiliteit. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden in folliculaire ontwikkeling, duur van de stimulatie, alsmede in zwangerschapspercentage (gemeten bij 6-7 weken zwangerschap). In dit onderzoek is overigens geen onderscheid gemaakt in de resultaten op basis van de oorzaak van de verminderde fertiliteit.

Tabel 1. Klinische resultaten onderzoek Gerli et al.⁹

	Groep A Geneesmiddel: urofollitropine (n=32)	Groep B Geneesmiddel: follitropine (n=35)
Follikels > 17 mm (gem. \pm SD)	2,6 \pm 1,7	2,9 \pm 1,4
Duur stimulatie (gem. aantal dagen \pm SD)	9,2 \pm 2,1	10,0 \pm 1,9
Aantal ampullen/cyclus (gem. \pm SD)	10,9 \pm 3,6	11,9 \pm 4,1
Biochem. zwangerschaps- percentage (%)	1/67 (1,5)	1/71 (1,4)

Klinisch zwangerschapspercentage (%)	8/67 (11,9)	9/71 (12,7)
---	-------------	-------------

In de urofollitropine groep werden significant ($p < 0,0001$) grotere hoeveelheden eenheden (IU) van FSH gebruikt dan in de follitropine groep ($815,5 \pm 284,9$ [95% CI: 711,3-924,8] versus $596,0 \pm 253,8$ [95% CI: 565,7-680,8]), terwijl de kosten significant lager waren ($220,73$ dollar $\pm 94,7$ [95% CI: 165,7-278,4] vs $318,50 \pm 125,2$ [95%CI: 225,6-369,2]).

In een systematische review van drie gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken met in totaal 457 vrouwen, waarin follitropine versus urofollitropine werd vergeleken bij clomifeen resistent polycysteus ovariumsyndroom werd eveneens geen significant verschil gevonden in klinisch zwangerschapspercentage (OR=0,95; 95%CI=0,64-1,41).¹⁰

Vergelijking urofollitropine met menopauzgonadotrofine

In een Cochrane review (gebaseerd op 14 RCT's) werd geen statistisch significant verschil gevonden in zwangerschapspercentage per stimulatiecyclus tussen urofollitropine en hMG (OR=0,89; 95%CI: 0.53, 1.49] bij ovulatie-inductie bij subfertiliteit geassocieerd met polycysteus ovariumsyndroom, bij vrouwen die clomifeen resistent waren.¹¹ Opgemerkt kan worden dat de geïncludeerde onderzoeken klein waren en methodologisch zwak. Tevens ontbrak in vele studies een omschrijving van de manier waarop zwangerschap werd vastgesteld.

Conclusie: Bij ovulatie-inductie bij patiënten met polycysteus ovariumsyndroom die niet op clomifeen reageren is urofollitropine (uFSH) even werkzaam als menopauzgonadotrofine (hMG) en follitropine (rFSH), gebaseerd op het percentage klinische zwangerschappen.

4.b. Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerking van urofollitropine vormt het ovarieel hyperstimulatiesyndroom (ovarieel hyperstimulatiesyndroom), gekenmerkt door buikpijn, opgezet gevoel, misselijkheid, braken, diarree en cysteus vergrote ovaria. Bij ernstige hyperstimulatie kunnen ascites, hydrothorax en hemoconcentratie met het risico van trombo-embolische complicaties optreden. Ernstige gevallen van ovarieel hyperstimulatiesyndroom treden bij 0,5-2% van alle IVF cycli op (Nugent, 2000, Van Wely 2003).

Bij gecontroleerde ovarieel hyperstimulatie bij IVF/ICSI is het risico op meervoudige zwangerschappen gerelateerd aan het aantal teruggeplaatste embryo's. Bij patiënten die een behandeling voor ovulatie-inductie ondergaan is de incidentie van meervoudige zwangerschappen hoger dan bij natuurlijke conceptie.

Om het risico van meerlingenzwangerschap, alsmede de incidentie en ernst van ovarieel hyperstimulatiesyndroom te verminderen, is het noodzakelijk de ovariele respons zorgvuldig te monitoren tijdens de stimulatiecyclus.

Andere bijwerkingen zijn hoofdpijn, alsmede zelden trombo-embolische aandoeningen zonder relatie met het hyperstimulatie syndroom. Verder kunnen lokale reacties op de toedieningsplaats optreden.

Op basis van de 1b-teksten, vergelijkende onderzoeken en meta-analyses kan worden geconcludeerd, dat er geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingen naar voren zijn gekomen tussen de urinaire gonadotrofines en follitropine.

Discussie: Het risico op overdracht van infectieuze stoffen kan niet helemaal worden uitgesloten wanneer er geneesmiddelen worden toegediend op basis van menselijke urine. Dit geldt eveneens voor pathogene stoffen die tot op heden nog niet bekend zijn. Dit risico wordt echter beperkt door een extractie-/zuiveringsprocédé gericht op het elimineren of inactiveren van virussen. Tot op heden werd geen enkel geval van virale contaminatie gerapporteerd dat in verband kan worden gebracht met de toediening van gonadotrofine bereid uit menselijke urine (uFSH, hMG).

Theoretisch kan het recombinant product gezien de productiewijze voordelen hebben. Het is echter niet aangetoond dat het gebruik van follitropine tot klinisch relevante verschillen leidt, zoals minder overgevoeligheidsreacties ten opzichte van het gebruik van een gezuiverd urinair gonadotrofine.

Conclusie: De bijwerkingen van urofollitropine (uFSH) zijn vergelijkbaar met die van hMG (uFSH/LH) en follitropine (rFSH).

4.c. Ervaring

De ervaring met urinaire gonadotrofinen is ruim en met follitropine voldoende.

4.d. Toepasbaarheid

Voorafgaande aan of op geregelde tijdstippen tijdens de behandeling dienen echografische controles van de follikelontwikkeling en bepalingen van de estradiolspiegels te worden uitgevoerd. Urofollitropine dient niet te worden toegepast bij gynaecologische bloedingen met onbekende oorzaak, alsmede niet bij ovarium-, uterus-of mammacarcinoom en bij tumoren van de hypothalamus of de hypofyse. Ook bij vergroting van de ovaria of cysten te wijten aan andere oorzaken dan het polycysteus ovariumsyndroom is gebruik van urofollitropine gecontraïndiceerd.

Discussie: Voor menopauzegonadotrofine en follitropine gelden dezelfde contra-indicaties.

Conclusie: Urofollitropine is even breed toepasbaar als menopauzegonadotrofine en follitropine.

4.e. Gebruiksgemak

Urofollitropine wordt intramusculair of subcutaan toegediend. Het poeder moet vlak voor gebruik worden aangemaakt met behulp van het bijbehorende oplosmiddel. De patiënt kan zelf de subcutane injectie uitvoeren indien de arts duidelijke instructies en aanbevelingen heeft gegeven die strikt worden opgevolgd.

Discussie: Menopauzegonadotrofine kan eveneens intramusculair/subcutaan worden toegediend. Follitropine wordt subcutaan toegediend. Ook voor deze middelen geldt dat de patiënt (of evt. haar partner) de subcutane injectie zelf kan toedienen.

Conclusie: Het gebruiksgemak van urofollitropine is vergelijkbaar met dat van follitropine en menopauzegonadotrofine.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Kostenoverzicht gonadotrofinen

Geneesmiddel	Prijs (€) per 75 IE (=DDD/standaarddosering)
Urofollitropine	
Fostimon®	23
Menopauzegonadotrofine	
Humegon®	10,47
Menopur®	22,50

Follitropine	
Gonal-F®	33,54
Puregon®	33,54

Volgens opgave van de fabrikant (op basis van de GIP gegevens 2005, gemiddelde van Gonal F, Menopur, Puregon) bedraagt de gemiddelde behandelduur 14 dagen per vrouw per jaar. Gemiddeld worden 44 doseringen van 75 IE gebruikt per patiënt per jaar. Overeenkomstig bedragen de kosten van urofollitropine € 1.012,- per patiënt per jaar en voor follitropine € 1.476,- per jaar.

Conclusie:

Urofollitropine is goedkoper dan follitropine (rFSH), terwijl de prijs vergelijkbaar is met die van menopauzgonadotrofine (Menopur®).

5.b. Bijzonderheden

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van urofollitropine

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant is van mening dat al het vergelijkend onderzoek erop wijst dat urofollitropine op zijn minst gelijkwaardig is aan recombinant FSH, omdat er geen verschil is in effectiviteit en veiligheid. De fabrikant is zich echter wel bewust dat gegevens over cryocycli voor urofollitropine ontbreken.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Als maat voor de beoordeling van de intermediaire effectiviteit wordt het aantal cumulatief doorgaande zwangerschappen gehanteerd, dus inclusief de cryocycli. De reden is dat cryopreservatie een geaccepteerd onderdeel is bij IVF en dus ook de zwangerschappen voortkomende uit de cryocycli bij de beoordeling moeten worden betrokken. Tussen follitropine en urinaire gonadotrofinen blijkt geen verschil te bestaan in doorgaande zwangerschappen, maar wel in het aantal oöcyten en embryo's. Daarom is het van belang de cryocycli bij de beoordeling te betrekken. Recombinant FSH (follitropine) is effectiever dan de urinaire gonadotrofinen ten aanzien van het percentage cumulatief doorgaande zwangerschappen (verse cycli en cryocycli) na twaalf weken zwangerschap gemeten. De verschillen zijn overigens beperkt.

7. CFH-advies

Bij kunstmatige voortplantingstechnieken (IVF/ICSI) is follitropine effectiever dan de urinaire gonadotrofinen ten aanzien van het percentage cumulatief doorgaande zwangerschappen (verse cycli en cryocycli) na 12 weken zwangerschap gemeten. De verschillen hierbij zijn overigens beperkt.

Bij anovulatie biedt follitropine (rFSH) geen aantoonbare klinische relevante voordelen ten opzichte van urinaire gonadotrofinen, indien de behandeling met clomifteen faalt. Het is wel duurder.

8. Literatuur

¹ Gamete intra-fallopian transfer = Zaadcel in de eileider plaatsen onder narcose (GIFT)

Zygote intra-fallopian transfer = een pas bevruchte eicel in de eileider plaatsen onder narcose. (ZIFT)

² Kremer JAM., Beekhuizen W, Bots RSGM et al. Resultaten van in-vitrofertilisatie in Nederland, 1996-2000. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146(49):2358-66.

³ Gerli S, Perino M, Abate A et al. Ovarian stimulation using a new highly purified urinary FSH: a prospective randomized clinical study. Clin and Experim Obst & Gyn 1999;26:93-4.

⁴ Selman HA, De Santo M, Sterzik K et al. Effect of highly purified urinary follicle-stimulating hormone on oocyte and embryo quality. Fertil Steril 2002;78:1061-7.

- ⁵ Mohamed M, Sbracia M, Pacchiarotti A et al. Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) is more effective than recombinant FSH in older women in a controlled randomized study. *Fertil Steril* 2006;85:1398-403.
- ⁶ Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertil Steril* 2002;77:711-4.
- ⁷ AL-Inany H, Aboulghar M, Mansour R et al. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod* 2003;18:305-13.
- ⁸ Fauser BCJM. Publicatie van de resultaten van alle Nederlandse centra voor in-vitro fertilisatie: een belangrijke stap naar verbetering van de doelmatigheid van de behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146(49):2335-38.
- ⁹ Gerli S, Casini M.L., Unfer V et al. Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination cycles: a prospective, randomized analysis of cost effectiveness. *Fertil Steril* 2004;83:573-8.
- ¹⁰ Van Wely M, Bayram N, Van der Veen F. Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome: a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod* 2003;18(6): 1143-9.
- ¹¹ Nugent D, Vandekerckhove P, Hughes E et al. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome (Review). *Cochrane Database of systematic reviews* 2000, issue 3. Art. No.: CD000410.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 18 december 2006.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14/C/10 van het Farmacotherapeutisch Kompas.