

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

Uw brief van
6 december 2006

Uw kenmerk
Farmatec/P 2736510

Datum
6 februari 2007

Ons kenmerk
PAK/27008462

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 07/04: testosteron (Striant®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 6 december 2006 heeft u het CVZ verzocht om een toetsing uit te voeren met betrekking tot testosteron (Striant®) muco-adhesieve buccale tablet 30 mg. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 07/04.

Testosteron muco-adhesieve tabletten zijn bestemd voor de behandeling van hypogonadisme bij de man, dat is veroorzaakt door een tekort aan testosteron en is bevestigd door klinische gegevens en biochemisch onderzoek.

Volgens CFH-rapport 07/04 hebben testosteron muco-adhesieve tabletten een therapeutische waarde die gelijk is aan die van de overige toedieningsvormen van testosteron. Testosteron muco-adhesieve tabletten zijn onderling vervangbaar met testosteron tablet en gel. Ze kunnen worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in groep OGO3BABO V met een standaarddosis van 60 mg.

Concluderend adviseert het CVZ u om testosteron muco-adhesieve tabletten op te nemen op bijlage 1A.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van bestuur

Rapport

CFH-rapport 07/04

testosteron (Striant®)

Op 6 februari 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.cvz.nl

Volgnummer

26098474

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

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

Inhoud:

pag.

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

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 6 december 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Striant®

1. Inleiding

In de brief van 6 december 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Striant®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. testosteron (Striant®)

Samenstelling

Testosteron. Muco-adhesieve tablet 30 mg.

Geregistreerde indicatie

Hypogonadisme bij de man, veroorzaakt door een tekort aan testosteron, bevestigd door klinische gegevens en biochemisch onderzoek.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor de testosteron muco-adhesieve tablet te plaatsen op bijlage 1A van het GVS in het cluster OGO3BABO, waarin zijn opgenomen Andriol® capsule 40 mg, Androgel® 10 mg/g gel en Testim® 50 mg gel.

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.

In het cluster OGO3BABO zijn de testosteronpreparaten opgenomen die niet door middel van een injectie worden toegediend, waarbij systemisch het gewenste effect wordt beoogd. Testosteron muco-adhesieve tablet dient dan ook met deze middelen te worden vergeleken.

Op grond van de toedieningsweg komt clustering met de testosteron intramusculaire injecties (Sustanon®) niet in aanmerking.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

De testosteron muco-adhesieve tablet, capsule en gel worden toegepast bij hypogonadisme bij de man, gebaseerd op een testosterontekort.

Conclusie: Het indicatiegebied is gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

De testosteron muco-adhesieve tablet, capsule en gel worden allen niet toegediend via een injectie, terwijl een systemisch effect wordt beoogd.

Conclusie: De toedieningsweg is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

De testosteron muco-adhesieve tablet, capsule en gel worden toegepast bij hypogonadale mannen. Met de gel en muco-adhesieve tablet ontbreekt ervaring bij mannen < 18 jaar. Er is geen sprake van een geneesmiddel dat specifiek bestemd is voor gebruik bij kinderen.

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 over de therapeutische waarde van testosteron muco-adhesieve tablet dat als bijlage is toegevoegd.

Concluderend kan worden gezegd dat testosteron muco-adhesieve tablet een therapeutische waarde heeft die vergelijkbaar lijkt met die van de testosterontablet en gel. Met de diverse toedieningsvormen van testosteron kunnen fysiologische serumconcentraties van testosteron worden bereikt bij hypogonadale mannen. Vergelijkend onderzoek tussen de diverse toedieningsvormen met als uitkomst de effectiviteit ontbreekt. Omdat het klinische effect tot stand komt door het bereiken van een in de tijd stabiele plasmaconcentratie van testosteron op een fysiologisch niveau, kunnen de diverse toedieningsvormen vooralsnog als gelijkwaardig worden beschouwd. De aard van de systemische bijwerkingen is vergelijkbaar voor de diverse toedieningsvormen van testosteron. Wel zijn er verschillen in bijwerkingen die zijn gerelateerd aan de toedieningsvorm: bij de muco-adhesieve tablet lokale reacties in de mond, bij de gel lokale huidreacties.

De ervaring met de muco-adhesieve tablet en de gel is beperkt. Voor wat betreft de toepasbaarheid onderscheidt de muco-adhesieve tablet zich niet van de overige toedieningsvormen.

Over een verschil in gebruiksgemak tussen de verschillende toedieningsvormen kan geen uitspraak worden gedaan.

Conclusie:

Er is geen sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen van testosteron muco-adhesieve tablet, de gel en de tablet.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Testosteron muco-adhesieve tablet is onderling vervangbaar met de testosteron capsule en gel en kan daarom samen met deze middelen in het cluster OGO3BABO op bijlage 1A worden geplaatst.

2.a.5. Standaarddosering

De DDD voor de testosteron capsule is 120 mg, voor de gel 50 mg. Voor de muco-adhesieve tablet is geen DDD vastgesteld. De dosering is 2 muco-adhesieve tabletten van 30 mg per dag. Hiermee kan de standaarddosering op 60 mg worden vastgesteld.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Testosteron muco-adhesieve tablet kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met de testosteron capsule en gel. Testosteron muco-adhesieve tablet kan daarom samen met deze middelen in het cluster OGO3BABO op bijlage 1A worden geplaatst met een standaarddosis van 60 mg.

2.a.7. Literatuur

[1] Farmacotherapeutisch rapport testosteron muco-adhesieve tablet (Striant®).

[2] CFH-rapport 04/07 testosterongel Androgel®

3. Conclusie

Testosteron muco-adhesieve tablet is onderling vervangbaar met testosteron tablet en gel. Striant® kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in groep OGO3BABO V met een standaarddosis van 60 mg.

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 testosteron muco-adhesieve tablet (Striant®) bij de indicatie hypogonadisme

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel testosteron (Striant®) muco-adhesieve buccale tablet. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met testosteron (oraal, transdermaal, parenteraal). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Met de diverse toedieningsvormen van testosteron kunnen fysiologische serumconcentraties van testosteron worden bereikt bij hypogonadale mannen. Vergelijkend onderzoek tussen de diverse toedieningsvormen met als uitkomst de effectiviteit ontbreekt. Omdat het klinische effect tot stand komt door het bereiken van een in de tijd stabiele plasmaconcentratie van testosteron op een fysiologisch niveau, kunnen de diverse toedieningsvormen vooralsnog als gelijkwaardig worden beschouwd.

De aard van de systemische bijwerkingen is vergelijkbaar voor de diverse toedieningsvormen van testosteron. Wel zijn er verschillen in bijwerkingen die zijn gerelateerd aan de toedieningsvorm: bij de muco-adhesieve tablet zijn dat lokale reacties in de mond, bij de gel lokale huidreacties, terwijl bij de intramusculaire toediening een systemische reactie kan optreden op de toediening van de olie-oplossing.

De ervaring met de muco-adhesieve tablet en de gel is beperkt. Voor wat betreft de toepasbaarheid onderscheidt de muco-adhesieve tablet zich niet van de overige toedieningsvormen.

Over een verschil in gebruiksgemak tussen de verschillende toedieningsvormen kan geen uitspraak worden gedaan. Er is niet onderzocht of een eventueel verschil in gebruiksgemak leidt tot een betere therapietrouw. De kosten van de muco-adhesieve tablet, de capsule en de gel zijn gelijk. De geneesmiddelenkosten van de intramusculaire injecties zijn ongeveer een vijfde lager; de kosten voor het bezoek aan een arts komen hierbij.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van hypogonadisme heeft testosteron muco-adhesieve tablet een therapeutische waarde die gelijk is aan de overige toedieningsvormen van testosteron.

2. Inleiding

testosteron

<i>Geneesmiddel</i>	Striant®
<i>Samenstelling</i>	Testosteron. Muco-adhesieve tablet 30 mg.
<i>Geregistreerde indicatie</i>	Hypogonadisme bij de man, veroorzaakt door een tekort aan testosteron, bevestigd door klinische gegevens en biochemisch onderzoek.
<i>Dosering</i>	Tweemaal per dag een muco-adhesieve tablet, aangebracht op het tandvlees.
<i>Werkingsmechanisme</i>	Als endogeen testosteron.

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Het endogene, androgene hormoon testosteron wordt gevormd in de Leydig-cellen van de testes en in mindere mate in de bijnieren. Bij vrouwen vormen de ovaria en de bijnieren er kleine hoeveelheden van die van betekenis zijn voor de libido, het ovulatie proces en de lichaamsbehering. Een belangrijke actieve metabooliet van testosteron is het dihydrotestosteron (DHT). Androgenen leiden tot ontwikkeling en handhaving van de secundaire geslachtskenmerken van de man, namelijk stimulatie van haargroei, verandering van de stem, en ontwikkeling van de geslachtsdrift. Tevens hebben ze een anabole werking. Androgenen oefenen ook een remmend effect uit op de gonadotrofinen-secretie van de hypofysevoorkwab. Door aromatisering tot oestrogenen kunnen echter ook oestrogene effecten zoals gynaecomastie optreden. Hypogonadisme bij de man wordt gekenmerkt door lage testosteronconcentraties in het serum (<10-12 nmol/l). De oorzaak kan zowel testiculair (primair hypogonadisme), hypofysair (secundair hypogonadisme) als hypothalamisch (tertiair hypogonadisme) zijn. Overigens neemt de serumtestosteronspiegel af met de leeftijd. Geschat wordt dat 7% van de 40-60 jarige mannen een spiegel heeft <12 nmol/l, terwijl dit percentage stijgt tot 21% in de leeftijdsgroep 60-80 jaar en tot >35% bij mannen >80 jaar.¹ Op dit moment is er geen overeenstemming over leeftijdsafhankelijke testosteronreferentiewaarden.² Verschijnselen die met mannelijk hypogonadisme in verband worden gebracht zijn onder meer afgenomen geslachtsdrift, verminderde spiermassa en botdichtheid, vermoeidheid, anemie en depressie. De behandeling van hypogonadisme is gericht op het verhogen van de testosteronspiegel tot fysiologische spiegels. Testosteronsuppletie bij hypogonadale mannen heeft een algemeen effect op de eiwitsynthese, ontwikkeling van spierweefsel en verdeling van lichaamsvet, terwijl er daarnaast positieve effecten op botdichtheid, libido, stemming en erythropoëse zijn beschreven.³

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Als vergelijkende behandeling komt de orale toedieningsvorm van testosteron (testosteronundecanoaat opgelost in oliezuur, capsule 40 mg [Andriol®]) in aanmerking. Daarnaast dient te worden vergeleken met de testosteron gel [Androgeel®, Testim®] en met de intramusculair te injecteren depotpreparaten: propionaat/fenylpropionaat/isohexonaat [verhouding: 1:2:2; Sustanon® 100 mg] of propionaat/fenylpropionaat/iso-hexonaat/decanoaat [verhouding: 1:2:2:3,33; Sustanon® 250 mg]. Intramusculaire injecties worden in beginsel eenmaal per twee ('100') of drie weken ('250') toegediend.

Hierbij zij opgemerkt dat testosteron bevattende pleisters voor scrotaal gebruik tot medio 2002 op de markt zijn geweest. Deze pleisters (Testoderm® [afgegeven hoeveelheid testosteron/dag: 4 mg of 6 mg]) zijn in 1998 door de toenmalige Commissie Vergoedingslimieten Geneesmiddelen met de capsule tot één cluster (OGO3BABO) samengevoegd en geplaatst op bijlage 1A. Een pleister voor scrotaal gebruik (Virormone® [afgegeven hoeveelheid testosteron/dag: 5 mg]) is in 2001 door de CFH beoordeeld en daarbij ook in dit cluster opgenomen. De pleister is vervolgens niet in de handel gebracht.

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 op 27 november 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: hypogonadism, testosterone, Striant.

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

De werkzaamheid wordt beoordeeld op het verkrijgen van fysiologische testosteronspiegels in het serum. De effectiviteit wordt beoordeeld op het verbeteren van onder meer een positief effect op stemming en energieniveau. Verder betreft het een toename van spiermassa, van de botdichtheid en verbetering van het seksuele functioneren (m.n. libido en erectiestoornissen gerelateerd aan hypogonadisme (Nieschlag 2004).⁴

Bij oro-mucosale toediening wordt het "first-pass" metabolisme omzeild. De serumconcentratie van testosteron is maximaal binnen 10-12 uur. De "steady-state"concentratie wordt binnen 24 uur bereikt. De piekserumconcentratie stijgt naar 26,6 nmol/l (mediaan) en ligt binnen de normaal waarde van testosteron (10,4 -36,4 nmol/l). De muco-adhesieve tablet verhoogt binnen vier uur de testosteronspiegels van hypogonadale mannen tot normaalwaarden.^{5 6 7}

Onder steady-state omstandigheden bereikt de plasmawaarde van testosteron 4-5 uur na toediening van een dosis van 80-160 mg oraal testosteron in capsule (undecanoaat in oliezuur, [Andriol®]) een maximum van ongeveer 40 nmol/l; de plasmawaarde blijft 8-12 uur na toediening verhoogd. Voor het bereiken van een zo hoog mogelijke en stabiele testosteronspiegel moeten de capsules altijd op dezelfde tijdstippen en met voedsel te worden ingenomen.⁸

Na twee dagen gebruik is de serumconcentratie van testosteron toegediend via gel in sachet (Androgel®) stabiel en zijn de dagelijkse wisselingen van de testosteronspiegel gelijk aan die welke worden waargenomen tijdens het 24-uurs ritme van het endogene testosteron. Bij de behandeling met 50 mg testosteron gel (Testim®) per dag bij hypogonadale mannen was de gemiddelde concentratie bij steady-state $12,7 \pm 6,5$ nmol/l, de maximale concentratie $18,7 \pm 12,9$ nmol/l. De overeenstemmende concentraties bij de behandeling met 100 mg de gel per dag waren respectievelijk $21,3 \pm 9,9$ nmol/l en $31,1 \pm 19,6$ nmol/l.⁹

Bij parenterale toediening is de testosteronspiegel afhankelijk van de afgifte van de esters uit de oliebasis en de hydrolyse van de esters. Een snelle aanpassing van de testosteronspiegel is niet mogelijk. Bij intramusculaire toediening is het mogelijk dat kort na toediening de spiegel te hoog is en aan het eind van het doseringsinterval te laag.

In het gerandomiseerde, open onderzoek (n=28) van Dobs et al (2004) zijn de farmacokinetische parameters van de muco-adhesieve tablet vergeleken met de gel in sachet (Androgel®) bij mannen met een testosterondeficiëntie (testosteronspiegel $\leq 8,7$ nmol/l) na 14 dagen behandeling. Primair eindpunt was het percentage patiënten die een testosteronconcentratie binnen de normaalwaarden bereikten. Er was geen verschil in steady-state testosteron spiegels tussen de muco-adhesieve tablet en de gel: $16,7 \pm 4,7$ versus $15,9 \pm 4,8$. Het percentage patiënten binnen de normale range was eveneens vergelijkbaar (92,3 vs 83,3%).

In het overzichtsartikel van Korbonits et al (2004) wordt een overzicht gegeven van de klinische onderzoeken die met de muco-adhesieve tablet zijn uitgevoerd bij hypogonadale mannen met testosterondeficiëntie.¹⁰ Uit dit overzicht van de fase 3 onderzoeken komt naar voren dat 87 -97 % van de patiënten de normaalwaarden van de 24-uur gemiddelde serumconcentraties van testosteron bereikten. De auteurs geven aan dat klinische eindpunten niet zijn meegenomen in de onderzoeken, maar dat op basis van het herstellen van de testosteronconcentratie tot een fysiologisch niveau kan worden geconcludeerd dat de muco-adhesieve tablet effectief is bij de behandeling van hypogonadale mannen op basis van testosterondeficiëntie.

Overigens wordt naast de hierboven in dit rapport reeds beschreven onderzoeken in dit artikel nog een vergelijkend, open onderzoek met een testosteronpleister genoemd. Aangezien de testosteronpleister in Nederland niet in de handel is, wordt dit onderzoek niet verder beschreven in dit rapport.

Conclusie: Met de diverse toedieningsvormen van testosteron (oraal, transdermaal, parenteraal) kunnen fysiologische serumconcentraties van testosteron worden bereikt bij hypogonadale mannen. Omdat het klinische effect tot stand komt door het bereiken van een in de tijd stabiele

plasmaconcentratie van testosteron op een fysiologisch niveau, kunnen de diverse toedieningsvormen als gelijkwaardig worden beschouwd.

4.b. Bijwerkingen

Door het overeenkomstige verloop van de testosteronconcentratie komt de aard en de frequentie van de systemische bijwerkingen voor de verschillende toedieningsvormen in beginsel overeen. De belangrijkste zijn vooral aan het begin van de behandeling en bij hoge doses aanhoudende, soms pijnlijke erecties (priapisme). Vooral bij langdurig gebruik van hoge doses gestoorde spermatogenese door remming van de gonadotrofine-secretie en de omzetting van androgenen in oestrogenen, verminderd ejaculatievolume, impotentie, libidoversterking, verkleining van de testes, soms leidend tot al dan niet tijdelijke subfertiliteit, epididymitis, blaasirritatie, urineretentie en verergering van prostaathypertrofie. Natrium- en waterretentie met gewichtstoename of oedeem kan optreden, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses en bij aanwezigheid van andere risicofactoren hiervoor. Er is geen aantoonbaar verband tussen testosteronsuppletie en het toenemen van het risico op prostaatkanker bij patiënten met hypogonadisme.¹¹ Wel kunnen androgene hormonen de ontwikkeling van subklinische prostaatkanker en goedaardige prostaathyperplasie versnellen. Bij sommige patiënten kan een lichte stijging van de PSA spiegel worden waargenomen. Hoge doses testosteron kunnen de erythropoïese stimuleren. In de literatuur zijn echter geen gevallen van testosteronsuppletie gerelateerde trombo-embolie gerapporteerd.¹²

Daarnaast zijn er een aantal bijwerkingen die gerelateerd zijn aan de toedieningsvorm. Bij gebruik van de gel komt bij ca. 10% huidreacties, zoals erytheem, acne en droge huid, voor. Bij gebruik van de muco-adhesieve tablet zijn bij 1-10% van de patiënten irritatie, pijn of oedeem op de plaats van toediening opgetreden, alsmede smaakstoornis en gingivitis. Tijdens of na snelle injectie van een olie-oplossing kunnen zelden kortdurende reacties zoals hoestprikkel, -aanvallen of ademnood optreden.

Conclusie: De aard van de systemische bijwerkingen is vergelijkbaar voor de diverse toedieningsvormen van testosteron. Wel zijn er verschillen in bijwerkingen die zijn gerelateerd aan de toedieningsvorm: bij de muco-adhesieve tablet lokale reacties in de mond, bij de gel lokale huidreacties, terwijl bij de intramusculaire toediening een systemische reactie kan optreden op de toediening van de olie-oplossing.

4.c. Ervaring

De muco-adhesieve tablet is sinds 2003 in de Verenigde Staten in de handel en is de laatste jaren in verschillende Europese landen geregistreerd: in 2004 in Engeland, in 2005 in Duitsland en Ierland en in 2006 in Denemarken en Zweden. Inmiddels bestaat de ervaring uit 6.450 patiëntjaren.

De ervaring met de testosteroninjectie en -capsule is ruim, met de gel beperkt.

Conclusie: De ervaring met de muco-adhesieve tablet en de gel is beperkt.

4.d. Toepasbaarheid

Voor de muco-adhesieve tablet gelden in beginsel dezelfde contra-indicaties (prostaat-, mamma- en levertumoren in de anamnese) als voor de andere toedieningsvormen van testosteron. Testosteron moet voorzichtig worden toegepast bij patiënten met hypertensie, een reeds bestaande hart-, nier-, of leveraandoening, epilepsie, migraine, diabetes mellitus of andere aandoeningen die kunnen worden verergerd door eventuele waterretentie. Bij prepuberale jongens kan de toediening van testosteron leiden tot een voortijdige geslachtelijke ontwikkeling of een voortijdige sluiting van de epifysairschijven. Ervaring met de muco-adhesieve tablet en de gel bij jongens < 18 jaar ontbreekt.

Men dient erop bedacht te zijn dat door het gebruik van testosteron de werking van cumarinderivaten wordt versterkt. Bij gelijktijdige toediening van testosteron en corticosteroïden kan het risico op oedeem toenemen. Het hypoglykemische effect van bloedglucoseverlagende middelen kan worden versterkt.

Bij het gebruik van de gel mag de huid niet beschadigd zijn. Door de snelle overgang van testosteron vanuit de gel naar de huid vindt er na droging van de gel (10-15 minuten na opbrengen) bij huidcontact nauwelijks overdracht van testosteron plaats.

Conclusie: Voor wat betreft de toepasbaarheid onderscheidt de muco-adhesieve tablet zich niet van de overige toedieningsvormen.

4.e. Gebruiksgemak

De muco-adhesieve tablet moet tweemaal per dag ('s ochtends en 's avonds), met een tussenpoos van ongeveer 12 uur net boven de snijtanden worden aangebracht op een plaats waar de tablet gemakkelijk voelt. De tablet dient gedurende 30 seconden stevig op zijn plaats te worden gehouden met de vinger bovenop de lip en tegen het geneesmiddel om een goede hechting te garanderen. Indien de tablet niet blijft kleven of loslaat tijdens het doseringsinterval van 12 uur dient de oude tablet te worden verwijderd en een nieuwe te worden aangebracht. Als de tablet minder dan 4 uur voor de volgende dosis van zijn plaats raakt, kan de nieuwe tablet worden beschouwd als de tweede dosis in de periode van 24 uur. De muco-adhesieve tablet dient bij iedere toediening aan een andere kant van de mond te worden aangebracht.

De effecten van eten en drinken op het vastkleven van de muco-adhesieve tablet aan het tandvlees zijn niet specifiek onderzocht. Tijdens de klinische onderzoeken aten en dronken patiënten normaal en verzorgden zij hun gebit op de voor hen gebruikelijke wijze zonder klinische relevante effecten op de testosteronspiegel. Het per abuis oraal inslikken van de muco-adhesieve tablet zal niet tot klinisch relevante serumtestosteronspiegels leiden door een sterk first-pass effect in de lever.¹³

In het onderzoek van Wang et al bij 98 testosterondeficiënte mannen, completeerden 82 mannen de studie. De voornaamste reden van uitval was op verzoek van de patiënt (10,2%), waarschijnlijk door moeite met applicatie of tolerantie van de muco-adhesieve tablet. Tijdens dit onderzoek van 12 weken werd 0,49% van de tabletten (78 van de in totaal 515.890 tabletten) doorgeslikt, terwijl 2,3% losliet. Het aantal losgelaten tabletten nam in de loop van de tijd af (week 1: 160 tabletten, week 3: 73, week 12: 33).¹⁴

De testosterongel wordt eenmaal per dag in de ochtend gebruikt. De gel dient niet op de geslachtsdelen te worden aangebracht vanwege de irritatie door het hoge gehalte aan alcohol. Bij gebruik van de gel worden veiligheidsinstructies aanbevolen om testosteronoverdracht naar anderen (m.n. kinderen en zwangere vrouwen) te voorkomen: handen wassen met water en zeep na aanbrengen, behandelde zone met kleding bedekken nadat de gel is opgedroogd (droogtijd: 10-15 min.) en een douche nemen voorafgaand aan lichamelijk contact. Aanbevolen wordt tenminste 6 uur te wachten tussen het aanbrengen van de gel en het nemen van een bad of douche.

Op basis van de gemiddelde dagdosis dienen testosteroncapsules (40 mg) twee keer per dag te worden ingenomen altijd op dezelfde tijdstippen en met voedsel voor het bereiken van een zo hoog mogelijke en stabiele testosteronspiegel.

Intramusculaire injecties worden eenmaal per twee ('100') of drie weken ('250') door een arts toegediend. De injectie kan pijnlijk zijn.

Conclusie: Over een verschil in gebruiksgemak tussen de verschillende toedieningsvormen kan geen uitspraak worden gedaan. Er is niet onderzocht of een eventueel verschil in gebruiksgemak leidt tot een betere therapietrouw.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl BTW).

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering (DDD)	Kosten (€) per 30 dagen
Striant		60 mg	54,44
Androgel, Testim		50 mg	54,44
Andriol		120 mg	54,44
Sustanon	5,09 per ampul '100' eenmaal per 2 weken 9,60 per ampul '250' eenmaal per 3 weken		

De kosten van de muco-adhesieve tablet, de capsule en de gel zijn gelijk. De geneesmiddelkosten van de intramusculaire injecties zijn ongeveer een vijfde lager; de kosten voor het bezoek aan een arts komen hierbij.

5.b. Bijzonderheden

In de Verenigde Staten is het gebruik van testosteronsuppletie de laatste jaren sterk toegenomen. De stijging wordt niet alleen toegeschreven aan een grotere aandacht voor het verschijnsel hypogonadisme maar ook aan de toegenomen aandacht in de media voor het veronderstelde positieve effect van testosteronsuppletie op het leven en welzijn van de ouder wordende man en de beschikbaarheid van op eenvoudige wijze te gebruiken preparaten. Tot op zekere hoogte moet ook in ons land met deze factoren worden rekening gehouden.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van testosteron

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant is van mening dat de muco-adhesieve testosteron tablet de voordelen van een orale toediening van testosteron koppelt aan die van een lokale applicatie. Dit gebeurt zonder de nadelen van de huidige orale testosteron vervangende therapie (onvoorspelbare testosteronspiegels door grote inter- en intra patiënt variabiliteit ten aanzien van de biologische beschikbaarheid) en van de huidige transdermale testosteron vervangende therapieën (groot applicatie oppervlakte, lange droogtijd, kans op besmetting partner en tot 6 uur niet zwemmen of transpireren).

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

Het is niet aangetoond dat de werkzaamheid/effectiviteit van de diverse toedieningsvormen van testosteron verschilt. Met de diverse toedieningsvormen van testosteron (oraal, transdermaal, parenteraal) kunnen fysiologische serumconcentraties van testosteron worden bereikt bij hypogonadale mannen. Omdat het klinische effect tot stand komt door het bereiken van een in de tijd stabiele plasmaconcentratie van testosteron op een fysiologisch niveau, kunnen de diverse toedieningsvormen als gelijkwaardig worden beschouwd. Over een verschil in gebruiksgemak tussen de verschillende toedieningsvormen kan geen uitspraak worden gedaan. Er is niet onderzocht of een eventueel verschil in gebruiksgemak leidt tot een betere therapietrouw.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

De muco-adhesieve testosterontablet kan bij testosterontekort door hypogonadisme een bruikbaar alternatief zijn voor de orale of transdermale toedieningsvorm.

8. Literatuur

•

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 29 januari 2007.

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

¹ Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P et al. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. Hum Reprod Update 2004;10: 409-19.

² Striant SR ® SmPC, maart 2005.

³ Rhoden EL, Morgenthaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. New Engl J Med 2004;350:482-92.

⁴ Nieschlag F, Behre HM, Bouchard P et al. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. Hum Reprod 2004;10: 409-19.

⁵ Ross RJM, Jabber A, Hones TH et al. Pharmacokinetics and tolerability of a bioadhesive buccal testosterone tablet in hypogonadal men. Eur J Endocrinol 2004;150:57-63.

⁶ Striant SR ® SmPC, maart 2005.

⁷ Wang C, SwerdlloffR, Kipnes M et al. New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metabol 2004;89:3821-9.

⁸ Andriol ® SmPC, januari 2006

⁹ Testim ® aanhangsel 1b, december 2004.

¹⁰ Korbonits M, Kipnes M, Grossman AB. Striant SR: a novel, effective and convenient testosterone therapy for male hypogonadism. Int J Clin Pract 2004;58:1073-80.

¹¹ Rhoden EL, Morgenthaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. New Engl J Med 2004;350:482-92.

¹² Rhoden EL, Morgenthaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. New Engl J Med 2004;350:482-92.

¹³ Striant SR ® SmPC, maart 2005.

¹⁴ Wang C, SwerdlloffR, Kipnes M et al. New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metabol 2004;89:3821-9.