

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
9 februari 2007

Uw kenmerk
Farmatec/P 2749142

Datum
4 september 2007

Ons kenmerk
PAK/27060769

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 07/27: menopauzeganadotropine (Menopur®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 9 februari 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot menopauzeganadotropine (Menopur®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 07/27.

Menopauzeganadotropine is tot nu toe drie keer beoordeeld (zie: CFH-rapporten 01/15; 04/02; en 05/14). Op basis van die beoordelingen is menopauzeganadotropine op dit moment niet opgenomen in hetzelfde cluster als de recombinant gonadotrofinen.

Volgens CFH-rapport 07/27 zijn er nu twee nieuwe onderzoeken gepubliceerd die van belang zijn voor de clusterindeling. Uit die onderzoeken kan namelijk worden geconcludeerd dat de effectiviteit, op basis van verse en cryocycli gedurende één jaar, van menopauzeganadotropine niet inferieur is aan follitropine bij ovariële hyperstimulatie in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken. Gezien de nieuwe onderzoeksresultaten is niet langer sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen menopauzeganadotropine en follitropine. Ook aan de overige criteria voor onderlinge vervangbaarheid is voldaan.

Concluderend adviseren wij u om menopauzeganadotropine (Menopur) in één cluster te plaatsen met follitropine op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 07/27

menopauzegonadotro fine (Menopur®),
3° herbeoordeling

Op 27 augustus 2007 vastgesteld in de Commissie
Farmaceutische Hulp

Uitgave

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

Volgnummer

26093929

Afdeling

Pakket

Auteur

W. G. M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 87 50

Bestellingen

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

Inhoud:

pag.

1	1. Achtergrond
1	2. Motivatie herbeoordeling
1	3. Uitgangspunten herbeoordeling
4	4. Overwegingen met betrekking tot de onderlinge vervangbaarheid.
4	4.a. Gelijksoortig indicatiegebied
4	4.b. Gelijke toedieningsweg
4	4.c. Dezelfde leeftijdscategorie
5	4.d. Klinisch relevante verschillen in eigenschappen
5	4.d.1. Werkzaamheid/Effectiviteit
7	4.d.2. Bijwerkingen
8	4.d.3. Conclusie
8	5. Conclusie
8	6. Plaatsbepaling binnen GVS
8	7. Literatuur

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 9 februari 2007

1. Achtergrond

In de brief van 9 februari 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een herbeoordeling uit te voeren over Menopur®.

Op 21 juni 2007 is een aanvulling op het dossier ontvangen, waarin opgenomen de geaccepteerde publicaties van de resultaten van twee vergelijkende onderzoeken.

2. Motivatie herbeoordeling

De fabrikant verzoekt om een herclustering van het geneesmiddel menopauzegonadotrofine. Momenteel is dit middel opgenomen in het cluster OG03GAAP op bijlage 1A, waarin opgenomen de urinaire gonadotrofinen:

- menopauzegonadotrofine [Humegon®, Menopur®]
- urofollitropine [Fostimon®].

Aanleiding vormen de resultaten van twee onderzoeken (geaccepteerd voor publicatie). Ten eerste een Nederlands onderzoek [3], waarin opgenomen de cumulatieve zwangerschapspercentages. Ten tweede de resultaten van een internationale studie [4], waarin o.a. de resultaten na cryopogingen worden gerapporteerd. Dit laatste is een vervolg op het onderzoek van Nybor Andersen et al (2006) [2].

Op basis van de cumulatieve zwangerschapsresultaten in deze onderzoeken is de fabrikant van oordeel dat menopauzegonadotrofine dient te worden geplaatst in het cluster OG03GABP waarin is opgenomen recombinant gonadotrofine, namelijk het follitropine [(recombinant FSH) Gonal-F®, Puregon®].

Vanaf 2000 is het CVZ een aantal keren gevraagd te adviseren over de clustering van het geneesmiddel Menopur®. In het CFH-rapport 04/02 heeft het CVZ geconcludeerd dat de eerdere conclusie van de CFH (CFH-rapport 01/15) dat Menopur® onderling vervangbaar is met de recombinant gonadotrofinen op onjuiste gronden is genomen. De CFH concludeerde dan ook dat het gezuiverde menopauzegonadotrofine (hMG) niet onderling vervangbaar is met follitropine. Dit advies was aanleiding voor de minister van VWS om de situatie van voor 1 december 2001 te herstellen: Menopur® is nu opgenomen in het cluster met de urinaire gonadotrofinen. In CFH-rapport 05/14 is geconcludeerd dat menopauzegonadotrofine nog onderling vervangbaar is met de overige urinaire gonadotrofinen, waarmee het geclusterd is.

3. Uitgangspunten herbeoordeling

Menopur® is momenteel in het GVS opgenomen in cluster OG03GAAP, samen met de overige urinaire gonadotrofinen.

Dit cluster bevat gezuiverd menopauzgonadotrofine (hMG) met zowel FSH als LH-activiteit (Humegon®, Menopur®), alsmede sinds kort het urofollitropine [Fostimon®] met alleen FSH-activiteit.

De afgelopen jaren is dit cluster ingrijpend gewijzigd. Zo is een aantal geneesmiddelen in het cluster niet meer verkrijgbaar of is de registratie ervan doorgehaald. Hoewel Humegon® nog is geregistreerd en wordt vermeld in de z-index, is dit middel uitsluitend nog onder strikte voorwaarden bij de fabrikant te bestellen. Van urofollitropine (Metrodin HP®) is de registratie per 31-12-2004 doorgehaald.

IVF-behandeling

Hormonale behandeling vormt een essentieel onderdeel bij de behandeling van fertiliteitsstoornissen met kunstmatige voortplantingstechnieken zoals in-vitro fertilisatie (IVF) en intra-cytoplasmatische sperma-injecties (ICSI). Bij ICSI wordt onder de microscoop een zaadcel regelrecht in de eicel gebracht. Deze techniek is bij uitstek geschikt voor paren bij wie de spermakwaliteit te slecht is om bevruchting bij gewone IVF te verwachten of paren bij wie met de gewone IVF-methode ondanks goede spermakwaliteit bij herhaling geen bevruchting van de eicellen is opgetreden.

De IVF-behandeling bestaat uit vier stappen: follikelstimulatie, eicelpunctie, fertilisatie en embryotransfer.

Follikelstimulatie

In een spontane cyclus komt meestal 1 eicel tot rijping na een kortdurende FSH (follikelstimulerend hormoon)-stijging. Door het geven van extra FSH brengt men een groter aantal follikels en daarmee eicellen bij de vrouw tot rijping dan in een normale cyclus. Om bij IVF een goede kans op succes te verkrijgen is het van belang meerdere eicellen te kunnen 'oogsten' om uit de daaruit ontstane embryo's de beste te kunnen selecteren en terug te plaatsen. Om te zorgen dat de extra eicellen niet tot een vroegtijdige eisprong leiden door een premature LH-piek geeft men een GnRH-agonist of GnRH-antagonist. Bij IVF wordt de gonadoreline-agonist volgens een kort of een lang schema gegeven. Met een lang schema blijkt het zwangerschapscijfer het hoogste te zijn. Hierbij wordt eerst gedurende 2 weken de agonist gegeven, waarna het FSH-preparaat wordt toegevoegd.

Eicelpunctie

Door middel van controle-echo's of het meten van hormoonwaarden in het bloed wordt vastgesteld wanneer de eicellen voldoende gerijpt zijn. Op dat moment wordt choriongonadotrofine (hCG) toegediend ter stimulering van de ovulatie. Precies 36 uur na deze hormoontoediening, dienen de eicellen door middel van een punctie te worden weggezogen uit de eierstok.

Fertilisatie

Nadat eicel en zaadcellen in het laboratorium ongeveer 24 uur zijn samengebracht, wordt vastgesteld of de eicellen bevrucht zijn. In geval van bevruchting zullen de ontstane embryo's gespoeld worden en in een nieuw medium geplaatst om verder te ontwikkelen. Men beschouwt de bevruchting succesvol als er zich in het embryo twee kernen bevinden en de chromosomen zich paarsgewijs schikken om tot celdeling

te kunnen overgaan. Het embryo is van goede kwaliteit als het zich -afhankelijk van het moment van terugplaatsing- gelijkmatig gedurende drie à vijf dagen heeft ontwikkeld. Op dag drie hoort een goed ontwikkeld embryo zich in een 8-cellig stadium te bevinden.

Embryo-transfer

Uit ongeveer 80% van de geogste eicellen ontstaat een embryo. Afhankelijk van de situatie zullen er één of meerdere van deze embryo's worden teruggeplaatst. Deze transfer gebeurt meestal op dag drie tot vier (uitersten: tweede tot vijfde dag) van de ontwikkeling van het embryo.

De patiënte krijgt progestageen om het endometrium klaar te maken voor een innesteling. Poliklinisch worden een of twee embryo's met een dunne flexibele katheter, eventueel met behulp van echoscopie, in de baarmoederholte geplaatst. Ongeveer 30 tot 35% van alle paren die een terugplaatsing krijgen worden zwanger. Dit is ongeveer 25-30% van alle paren die een IVF behandeling gestart zijn.

De keus om één of twee embryo's terug te plaatsen wordt steeds vaker bepaald op basis van de leeftijd van de vrouw en de kwaliteit van de ontstane embryo's. Op deze manier kan door middel van het terugplaatsen van één embryo (*elective single embryo transfer, ESET*) en mogelijk invriezen en later terugplaatsen van andere embryo's het percentage meerlingzwangerschappen sterk worden verlaagd met zoveel mogelijk behoud van het percentage eenlingzwangerschappen.

Invriezen embryo's

Door de hyperstimulatie ontstaan meerdere eicellen en dankzij de verbeterde technieken vaak meerdere goed ontwikkelde embryo's. Men kan echter slechts een beperkt aantal embryo's gelijktijdig terugplaatsen. Indien mogelijk vriest men daarom de overgebleven embryo's in. Slechts embryo's die zich volstrekt normaal ontwikkelen en er volledig gaaf uit zien kunnen ingevroren worden. Hiervan komt bij ontdooiing slechts 50% weer tot verdere deling. De kansen op zwangerschap bij terugplaatsing van een ontdooid embryo zijn minder groot dan die met een vers embryo: ongeveer 10-15%. 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 met hormonen voordat de embryo's die zijn ingevroren zijn ontdooid en indien mogelijk teruggeplaatst in een natuurlijke cycclus.

Indeling gonadotrofinen in GVS

In de loop der jaren is er regelmatig discussie gevoerd over de indeling van gonadotrofinen in het GVS op basis van hun onderlinge vervangbaarheid.

Tot september 1998 waren de gonadotrofinen opgenomen in één groep. De huidige indeling in twee groepen is gebaseerd op het oordeel van de Commissie Vergoedingslimieten Geneesmiddelen van 17 augustus 1998 dat recombinant gonadotrofine bij kunstmatige voortplantingstechnieken (niet bij anovulatie), zoals in-vitro fertilisatie (IVF) en intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI), effectiever is dan een urinair produkt. De verschillen zijn echter klein.

Doorgaande zwangerschaps

De effectiviteit dient te worden beoordeeld op het aantal levend geboren kinderen per stimulatiecycclus/poging. Deze

percentage

gegevens zijn doorgaans niet beschikbaar. Als intermediaire effectmaat kan het percentage doorgaande zwangerschap worden beoordeeld. Een doorgaande zwangerschap is een echoscopisch intacte zwangerschap met positieve hartactie bij een berekende amenorroeduur van 12 weken per gestarte IVF-cyclus. Reden hiervoor is dat bij 12 weken het corpus luteum zorgdraagt voor de instandhouding van de zwangerschap. Vaak kan de vrouw op dat moment worden gecontroleerd door de huisarts of vroedvrouw.

Het aantal doorgaande zwangerschappen per ovariële hyperstimulatiecyclus wordt overigens echter voornamelijk bepaald doordat in de regel maximaal 2 embryo's mogen worden teruggeplaatst, onafhankelijk van het aantal dat wordt verkregen, om het risico van meerlingenzwangerschap te verkleinen. [5]

**Cumulatief
doorgaande
zwangerschaps
percentage**

Het is dus nodig bij het beoordelen van de intermediaire effectmaat tevens de resultaten van de cryocycli te betrekken: het cumulatief doorgaande zwangerschapspercentage. Niet alle bevruchte eicellen kunnen immers worden teruggeplaatst na stimulatie. Een deel van de verkregen embryo's wordt ingevroren en in een volgende natuurlijke cyclus (dus zonder stimulatie met gonadotrofinen) teruggeplaatst.

Bij de beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid wordt uitgegaan van de criteria zoals die in de regelgeving zijn vastgelegd. Het belangrijkste criterium daarbij is de beoordeling of er sprake is van klinisch relevante verschillen in eigenschappen. Als belangrijkste eigenschappen worden beschouwd de werkzaamheid/effectiviteit en de bijwerkingen. Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in gerenommeerde (peer review) tijdschriften.

4. Overwegingen met betrekking tot de onderlinge vervangbaarheid.

4.a. Gelijksortig indicatiegebied

De urinaire gonadotrofinen en follitropine worden alle toegepast bij ovulatie-inductie in geval van anovulatie of verminderde ovulatie bij kunstmatige voortplantingstechnieken zoals IVF. Daarnaast zijn menopauzegonadotrofine en follitropine geregistreerd voor geselecteerde gevallen van gestoorde spermatogenese.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

4.b. Gelijke toedieningsweg

Al deze producten worden parenteraal toegediend en hebben een gelijke toedieningsweg.

Conclusie: Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

4.c. Dezelfde leeftijdscategorie

Gonadotrofinen worden hoofdzakelijk gebruikt door vrouwen uit dezelfde leeftijdscategorie.

Conclusie: Er is sprake van dezelfde leeftijdscategorie.

4.d. Klinisch relevante verschillen in eigenschappen

In eerdere beoordelingsrapporten heeft de CFH al vastgesteld dat er geen onderlinge verschillen bestaan tussen de gonadotrofinen bij anovulatie en intra-uteriene inseminatie (IU). Deze indicaties worden daarom verder niet besproken. De bespreking in dit rapport beperkt zich tot de indicatie waarbij het middel onderdeel uitmaakt van de behandeling bij IVF/ICSI.

De belangrijkste eigenschappen waarbij sprake moet zijn van verschillen of gelijkwaardigheid zijn de werkzaamheid/effectiviteit en de bijwerkingen.

4.d.1. Werkzaamheid/Effectiviteit

Eerder is geconcludeerd dat follitropine een grotere effectiviteit heeft op basis van het percentage cumulatief (verse + cryocycli) doorgaande zwangerschappen dan de groep van urinaire gonadotrofinen. Dit heeft ertoe geleid dat follitropine in een apart cluster in het GVS is geplaatst. Inmiddels zijn na de laatste herbeoordeling van menopauzegonadotrofine nog twee direct vergelijkende, non-inferioriteit studies gepubliceerd, waarin menopauzegonadotrofine (hMG) is vergeleken met follitropine (Kilani et al, Andersen et al). Menopauzegonadotrofine is een gezuiverd gestandaardiseerd extract uit de urine van vrouwen in de postmenopauze.

Gepubliceerde onderzoeken

Het onderzoek van **Kilani et al** (n=100) betreft een gerandomiseerd onderzoek waarin hMG is vergeleken met follitropine (in een vaste dosering van 150 IU/dag) bij vrouwen die ICSI ondergingen [1]. Voor de downregulatie werd gebruik gemaakt van het lange GnRH α protocol. Als secundair eindpunt is gekeken naar het aantal embryo transfers, alsmede het zwangerschapspercentage per gestarte cyclus (30 vs 28%) en per embryo transfer (35 vs 35%). De verschillen waren niet-significant.

Het onderzoek van **Andersen et al** is een gerandomiseerd, open onderzoek, waarin hMG (n=363) is vergeleken met follitropine (n=368) bij vrouwen die IVF ondergingen [2]. Voor de downregulatie werd gebruik gemaakt van het lange GnRH α protocol. Primair eindpunt was het aantal doorgaande zwangerschappen (gemeten 10-11 weken na de embryotransfer).

In de met follitropine behandelde groep werden meer oöcyten geogst dan in de met hMG behandelde groep (11.8 versus 10.0; p<0.001). Per gestarte stimulatiecycclus verschilde het percentage doorgaande zwangerschappen (27% vs 22%) en het aantal levendgeborenen (26% vs 22%) echter niet statistisch significant in de hMG versus de follitropine groep.

Geconcludeerd werd dat hMG niet inferieur is aan follitropine ten aanzien van het percentage doorgaande zwangerschappen.

**Onderzoeken
geaccepteerd voor
publicatie**

Daarnaast zijn inmiddels de resultaten beschikbaar van twee onderzoeken (waarvan één beschikbaar als proefdruk en de ander geaccepteerd voor publicatie), waarin tevens cryocycli zijn meegenomen [3, 4]. In deze studies is voor de downregulatie gebruik gemaakt van het lange GnRHa protocol, hetgeen de voorkeur heeft.

Resultaten cryocycli

In het open, gerandomiseerd, multi-center, non-inferioriteit onderzoek (n= 629) van **Hompes et al** is hMG vergeleken met follitropine (in een vaste dosering van 150 IU/dag). Primair eindpunt van dit onderzoek was het percentage doorgaande zwangerschappen per behandelingscyclus. Hierbij is een doorgaande zwangerschap gedefinieerd als een bevestigde hartactie 10 weken na de embryotransfer. Secundair eindpunt was onder meer het aantal cumulatief doorgaande zwangerschappen, dus inclusief de cryocycli. Overigens is de observatieduur hierbij beperkt tot een jaar na de embryotransfer in de eerste stimulatiedoorgaande zwangerschappen. Er werden maximaal twee embryo's per poging teruggeplaatst.

Het aantal geogoste oöcyten per stimulatiedoorgaande zwangerschappen was 10,6 en voor follitropine en 7,8 voor hMG ($P < 0,0001$). Het percentage fertilisatie en implantatie verschilde niet.

Per gestarte stimulatiedoorgaande zwangerschappen respectievelijk 26.3% en 25.2% voor hMG en follitropine, een niet statistisch significant verschil [6].

Het cumulatieve doorgaande zwangerschapspercentage na een jaar was respectievelijk 28% en 26.6% (NS), het cumulatieve aantal levendgeborenen respectievelijk 27% en 24.8% (NS).

De resultaten zijn geëvalueerd op basis van non-inferioriteit waarbij is geconcludeerd dat hMG niet inferieur is aan follitropine ten aanzien van het percentage doorgaande zwangerschappen.

In het multinationale onderzoek van **Ziebe S et al**, een vervolgstudie van het hierboven beschreven onderzoek van Nyboer Andersen et al (2006), is de kwaliteit van de embryo's per geogoste oöcyt in de hMG en rFSH groep geanalyseerd. Tevens zijn de resultaten van eventuele cryopogingen van 731 gerandomiseerde patiënten in het eerste jaar na de stimulatiepoging verzameld [4].

Verse cycli Het aantal embryo's van topkwaliteit per geogoste oöcyt was gelijk in beide onderzoekarmen (hMG versus rFSH groep: 9.5% vs 8%). Vervolgens zijn de klinische uitkomsten geanalyseerd aan de hand van de kwaliteit van de embryo's. Het percentage levend geboren en doorgaande zwangerschappen was hoger voor hMG dan voor rFSH (resp. 48 vs 32% [$p=0.038$], 48 vs 32% [$p=0.038$]), indien alleen de uitkomsten van topkwaliteit embryo's werden beschouwd.

Overigens was er geen statistisch significant verschil in het totale percentage doorgaande zwangerschappen (27% vs 22%) en het aantal levendgeborenen (26% vs 22%) per gestarte stimulatiecycclus in de hMG versus de follitropine groep.

Cryocycli In het eerste vervolgjaar na de stimulatiepoging werden in totaal bij 178 patiënten cryo-embryo's ontdooid voor teruggeplaatsing. Vanwege mislukte ontdooipogingen ondergingen 142 patiënten (69 in de hMG groep en 73 in de follitropine groep) daadwerkelijk één of meer embryo transfer cycli. Het gemiddelde aantal embryo's per transfer in een cryocycclus was 1.6 ± 0.5 in de hMG groep en 1.6 ± 0.6 in de rFSH groep. In de eerste cryocycclus was het aantal levend geboren 9% in beide onderzoekarmen. Indien alleen de cryocycli, waarin daadwerkelijk een embryo-transfer plaatsvond, werden beschouwd, was het percentage 13% voor hMG versus 10% voor rFSH (statistische significantie niet berekend).

Overigens waren de kwaliteitscriteria voor het al dan niet invriezen van embryo's afhankelijk van de nationale wetgeving in de deelnemende landen. Daarnaast werd de procedure rond de cryocycli (invriezen/ontdooien/tijdstip van transfer) lokaal bepaald. Na drie jaar zullen de resultaten van de cryocycli opnieuw worden gerapporteerd, omdat de verwachting is dat dan alle cumulatieve informatie over de verkregen embryo's per stimulatiecycclus beschikbaar is. Na 1 jaar vervolgduur is de helft van alle ingevroren embryo's nog beschikbaar voor eventuele terugplaatsing.

Conclusie ten aanzien van de effectiviteit

Op basis van twee nieuwe vergelijkende onderzoeken kan worden geconcludeerd dat hMG niet inferieur is aan follitropine bij ovariële hyperstimulatie in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken. Hierbij is als intermediaire effectmaat het cumulatief doorgaande zwangerschapspercentage (verse + cryocycli) gehanteerd.

4.d.2. Bijwerkingen

Al eerder is geconcludeerd dat tussen menopauzagonadotrofine en follitropine geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingen bestaan (zie CFH rapport 04/02).

In het niet-gepubliceerde onderzoek van **Hompes et al** was de incidentie van ovariële hyperfunctie en ovarieel hyperstimulatie syndroom in de hMG groep lager dan in de follitropine groep: 6,1% versus 13,2% ($p < 0,05$). Staken van de behandeling in verband met ovariële hyperfunctie was eveneens lager in de met hMG behandelde groep (2% vs. 6%; $p < 0,05$). In principe werd behandeld met een vaste dosering van 150 IU per dag; de dosering kon zo nodig worden verhoogd (bij falen van de behandeling) of verlaagd (i.g.v. hyperstimulatie) door de behandelaar [3].

Over een mogelijk verschil in bijwerkingen in het onderzoek van Hompes et al zijn geen conclusies mogelijk, o.a. omdat de definitie van ovarieel hyperstimulatie syndroom niet eenduidig was in dit onderzoek. Daarnaast werd in principe behandeld met een vaste dagdosering (150 IU). In de dagelijkse praktijk wordt de dosering aangepast op geleide van de respons.

In het onderzoek van **Andersen et al** wordt geconcludeerd dat het veiligheidsprofiel van hMG en follitropine vergelijkbaar is [2]. In het onderzoek van **Kilani et al** worden de bijwerkingen niet beschreven [1].

Al eerder is geconcludeerd dat er geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingen bestaan tussen hMG en follitropine. De resultaten van de nieuwe onderzoeken geven geen aanleiding deze conclusie te herzien.

4.d.3. Conclusie

Op grond van twee nieuwe onderzoeken kan worden geconcludeerd dat de effectiviteit, op basis van verse en cryocycli gedurende 1 jaar, van gezuiverd hMG (Menopur®) niet inferieur is aan follitropine bij ovariële hyperstimulatie in het kader van kunstmatige voortplantingstechnieken. Op basis hiervan kan gezuiverd hMG als onderling vervangbaar worden beschouwd met follitropine.

5. Conclusie

Gezien de nieuwe onderzoeksresultaten met gegevens over de effectiviteit kan worden geconcludeerd dat er geen sprake is van klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen gezuiverd hMG en follitropine.

Overigens geven de overige clustercriteria voor onderlinge vervangbaarheid geen aanleiding tot een andere conclusie.

6. Plaatsbepaling binnen GVS

Concluderend kan worden gesteld dat gezuiverd hMG (Menopur®) in één cluster kan worden geplaatst met follitropine op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

7. Literatuur

[1] Kilani Z, Dakkak A, Chunaim S et al. A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. *Hum Reprod* 2003;18: 1194-9.

[2] Andersen AN, Devroey P, Arce J-C et al. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod* 2006; 21(12): 2317-27.

[3] Hompes PGA, Broekmans FJ, Hoozemans J et al.

Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first cycle in vitro fertilization – intracytoplasmic sperm injection patients. Fertil Steril. Internetpublicatie: 6 augustus 2007.

[4] Ziebe S, Lundin K, Janssens R et al. Influence of ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH on embryo quality parameters in patients undergoing IVF. Hum Reprod. Internetpublicatie: 19 juli 2007.

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

[6] Odds ratio follitropine versus HMG is 1,054 (95%CI: 0,778-1,428), waarbij de ondergrens van de oddsratio boven de vooraf vastgestelde non-inferioriteitsgrens ligt van 0,650.

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