

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

Uw brief van  
7 augustus 2007

Uw kenmerk  
Farmatec/FZ-2790876

Datum  
30 juni 2008

Ons kenmerk  
PAK/28045870

Behandeld door  
mw dr P.K. Cheung

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 10

Onderwerp  
Beoordeling testosteronpleister (Intrinsa®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 7 augustus 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel Intrinsa® (testosteronpleister 300 microgram/24 uur voor transdermaal gebruik) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 08/11 dat als bijlage is toegevoegd.

Op basis van dit oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over opname van Intrinsa® in het te verzekeren pakket vastgesteld.

#### Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om het middel testosteronpleister voor transdermaal gebruik bij vrouwen niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Intrinsa® niet op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem.

#### Achtergrond

De testosteronpleister (Intrinsa®) 300 microgram/24 uur voor transdermaal gebruik is bestemd voor de behandeling van verminderd seksueel verlangen (hypoactive sexual desire disorder, HSDD) bij vrouwen die bilaterale ovariëctomie en hysterectomie hebben ondergaan en gelijktijdig met oestrogenen worden behandeld.

#### Uitkomsten CFH beoordeling

Volgens CFH-rapport 08/11 is de testosteronpleister niet onderling vervangbaar met andere testosteronbevattende middelen, zodat plaatsing op bijlage 1A niet mogelijk is. Er is daarom beoordeeld of de testosteronpleister in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B. De testosteronpleister heeft geen therapeutische meerwaarde vanwege de onzekerheid over de effectiviteit en over de bijwerkingen bij langdurig gebruik. Aan de fabrikant is ontheffing verleend voor het doen verrichten van farmaco-economisch onderzoek. Opname in het GVS zou meerkosten van naar schatting tussen de €150.000,- en €300.000,- ten laste van het farmaciebudget met zich meebrengen.

### Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen zoals behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en de fabrikant.

Zorgverzekeraars Nederland heeft aangegeven geen op- of aanmerkingen te hebben op het conceptadvies.

De fabrikant van Intrinsa®, Procter & Gamble Pharmaceutical Nederland BV (P&G), heeft wel bezwaar tegen het advies. De fabrikant is het oneens met het oordeel van de CFH omdat de CFH een onjuiste procedure zou hebben gevolgd bij het vaststellen van de therapeutische waarde van dit middel. Hierbij beroept de fabrikant zich op de toelichting van het Verstrekkingenbesluit, waarin onder andere stond dat geneesmiddelen een therapeutische meerwaarde hebben indien het geneesmiddel het enige beschikbare geneesmiddel is voor een bepaalde aandoening. Daarnaast maakt de fabrikant bezwaren op de gevolgde procedure tijdens het CFH-traject, zo heeft P&G niet kunnen reageren op wijzigingen die de CFH heeft aangebracht na de consultatie.

### Overwegingen CVZ:

- Met ingang van 1 januari 2006 zijn de Ziekenfondswet en de daarop gebaseerde besluiten (waaronder het Verstrekkingenbesluit) en regelingen (o.a. de Regeling farmaceutische hulp) ingetrokken. Vanaf die datum is de Zorgverzekeringswet ingevoerd. De doelstelling en grondslag van deze wet en bijbehorende besluit en regeling zijn anders van aard dan die van de Ziekenfondswet. De Zorgverzekeringswet is een schadeverzekering en de Ziekenfondswet niet. De Regeling zorgverzekering is derhalve niet gebaseerd op de toelichting van het Verstrekkingenbesluit. Nu het Verstrekkingenbesluit en zijn toelichting niet meer bestaan kunnen daaraan geen rechten meer worden ontleend. De stelling dat een middel per definitie een therapeutische meerwaarde zou moeten hebben wanneer dit het enige geregistreerde geneesmiddel voor die indicatie is, zelfs toen het Verstrekkingenbesluit nog wel van toepassing was, is door de rechter verworpen.
- In de huidige wet- en regelgeving is de therapeutische waardebepaling niet meer expliciet gedefinieerd. De therapeutische waarde wordt altijd ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke behandeling bepaald. Deze standaard- of gebruikelijke behandeling kan ook een niet-medicamenteuze behandeling zijn.
- Testosteronpleister (Intrinsa®) is het enige geneesmiddel dat is geregistreerd voor de behandeling van HSDD bij vrouwen. De gebruikelijke therapie van vrouwelijke seksuele functiestoornissen (waaronder HSDD) is counseling en ander psychosociale interventie (waaronder psychotherapie).
- Naar het oordeel van de CFH heeft de testosteronpleister geen therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo. Het effect van de testosteronpleister in de algehele populatie is bescheiden: gemiddeld één bevredigende seksuele activiteit meer per vier weken ten opzichte van een uitgangswaarde van drie bevredigende seksuele activiteiten per vier weken bij placebo. Indien wordt gekeken naar de vrouwen die een algehele klinisch relevante verbetering rapporteerden (ca. 52%), dan zijn de verbeteringen groter (gemiddeld vier bevredigende seksuele activiteiten meer per vier weken). Vanwege de opzet van de placebogecontroleerde onderzoeken is echter geen goede uitspraak te doen over de toegevoegde therapeutische waarde van de testosteronpleister in de praktijk. Een betere inschatting van de effectiviteit van de testosteronpleister zou naar voren gekomen zijn indien in beide armen gestart zou zijn met counseling of psychoseksuele therapie en daarna met de testosteronpleister of placebo. Ook een directe vergelijking tussen de testosteronpleister en de counseling/psychoseksuele therapie ontbreekt.
- De bijwerkingen van testosteronpleister, die tot nu toe in de klinische onderzoeken naar voren zijn gekomen, zijn beperkt. Sommige bijwerkingen kunnen echter irreversibel zijn. Er zijn onvoldoende gegevens over het risico bij langdurig gebruik, zoals het risico op borstkanker.
- In de voorbereidende fase van het CFH-rapport is het conceptrapport voorgelegd aan verschillende belanghebbende partijen, waaronder de fabrikant. Daarnaast is in de tussentijd nieuwe publicaties verschenen. Op basis van de ontvangen reactie en

nieuwe gegevens is het CFH-rapport aangepast. De procedure is er op gericht om op basis van de "best available evidence" waartoe ook input van de fabrikant kan behoren, tot een valide eindoordeel te komen. Het is onjuist te stellen dat de CFH een akkoord van de fabrikant moet vragen om wijzigingen te kunnen doorvoeren.

- De therapeutische waarde van testosteronpleister is door de CFH op juiste gronden via de geldende procedures bepaald.

Gezien het ontbreken van een therapeutische meerwaarde, terwijl er wel sprake is van meerkosten, adviseren wij u om de testosteronpleister (Intrinsa®) niet op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 08/11**

### **testosteron pleister (Intrinsa®)**

vastgesteld in de CFH-vergadering van 28 april 2008

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

27056290

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. testosteron pleister (Intrinsa®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.5. Therapeutische waardebepaling
5	2.a.6. Conclusie therapeutische waarde
5	2.a.7. Literatuur
5	2.b. Beoordeling doelmatigheid
5	2.c. Kostenconsequentieraming
6	3. Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 7 augustus 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Intrinsa®
3. Kostenconsequentieraming Intrinsa®

## 1. Inleiding

In de brief van 7 augustus 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Intrinsa®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. testosteron pleister (Intrinsa®)

#### Samenstelling

Pleister met gereguleerde afgifte 300 microg/etmaal. De oppervlakte is 28 cm<sup>2</sup> en bevat 8,4 mg testosteron.

#### Geregistreeerde indicatie

Verminderd seksueel verlangen ('hypoactive sexual desire disorder', HSDD) bij vrouwen die bilaterale ovariëctomie en hysterectomie hebben ondergaan en gelijktijdig met oestrogenen worden behandeld.

#### 2.a.1. Voorstel fabrikant

Er zijn in Nederland geen andere geneesmiddelen beschikbaar die zijn geregistreerd voor HSDD bij vrouwen. De huidige testosteronbevattende geneesmiddelen worden in de praktijk nauwelijks off label toegepast. Soms wordt de gel toegepast; de gel is echter bedoeld voor toepassing bij hypogonadisme bij de man en geeft een aanzienlijk hogere dosis testosteron af dan noodzakelijk zou zijn voor toepassing bij de vrouw. De testosteron pleister is dan ook niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS.

Testosteron pleister (Intrinsa®) is het enige geneesmiddel dat is geregistreerd voor de behandeling van verminderd seksueel verlangen ('hypoactive sexual desire disorder', HSDD) bij vrouwen die een dubbelzijdige ovariëctomie en hysterectomie hebben ondergaan en gelijktijdig oestrogenen gebruiken. Vergeleken met placebo resulteert toepassing van de testosteron pleister volgens de fabrikant in een statistisch significante en klinisch relevante verbetering van de symptomen van HSDD. De testosteron pleister werkt binnen vier weken en de vrouwen kunnen zelf beoordelen of de pleister bij hen effectief is. Het bijwerkingenprofiel is mild. De testosteron pleister is volgens de fabrikant een belangrijke toevoeging aan de huidige behandelmogelijkheden en heeft daarom een therapeutische meerwaarde en komt in aanmerking te worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

#### 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.

Er is in Nederland geen geneesmiddel op de markt dat is

geregistreerd voor de behandeling van HSDD bij vrouwen. Er is ook geen richtlijn voor de behandeling van HSDD bij vrouwen gepubliceerd. Wel zijn onlangs aanbevelingen gepubliceerd.<sup>1</sup> In de publicatie wordt gesteld dat in Nederland de gebruikelijke therapie van vrouwelijke seksuele functiestoornissen (waaronder HSDD) counseling en andere psychosociale interventies is.<sup>27</sup> Bij HSDD na ovariëctomie is vaak sprake van een oncologische aandoening en dient de psychoseksuele therapie onderdeel te zijn van een integrale benadering van alle aspecten van het welbevinden en de kwaliteit van leven. Als het waarschijnlijk wordt geacht dat een geslachtshormoondeficiëntie bijdraagt aan de seksuele functiestoornis, kan psychoseksuele therapie worden ondersteund met een aanvullende hormonale behandeling. Er zijn wel testosteronbevattende geneesmiddelen beschikbaar. De transdermale gel (Androgel®, Testim®) en de muco-adhesieve buccale tablet (Striant®) zijn geïndiceerd bij hypogonadisme (spiegel totaal testosteron < 10-12 nanomol/l) en de capsule (Andriol®) en de injectievloeistoffen voor intramusculair gebruik (Sustanon®) bij testosterondeficiëntie (spiegel totaal testosteron < 8,7 nanomol/l). De transdermale gel, de mucoadhesieve buccale tablet en de capsule zijn ondergebracht in één cluster (OG03BABO V) op bijlage 1A en de injectievloeistoffen staan op bijlage 1B. Evenals de transdermale gel, de muco-adhesieve buccale tablet en de capsule wordt de testosteronpleister niet door middel van een injectie toegediend, en wordt systemisch het gewenste effect beoogd. Testosteron pleister dient dan ook met deze middelen te worden vergeleken. Op grond van de toedieningsweg komt clustering met de testosteron injectievloeistoffen niet in aanmerking. In dit rapport zal daarom worden beoordeeld of de testosteron pleister onderling vervangbaar is met de huidige beschikbare niet-injecteerbare geneesmiddelen met testosteron. Voor details wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch Kompas dat als bijlage hierbij is gevoegd.

**Gelijksoortig  
indicatiegebied**

*2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

De transdermale gel en de muco-adhesieve buccale tablet zijn geregistreerd voor hypogonadisme bij de man, veroorzaakt door een tekort aan testosteron, bevestigd door klinische gegevens en twee afzonderlijke bepalingen van het testosterontekort. De capsule is geregistreerd voor primaire en secundaire testosterondeficiëntie in mannen.

De testosteron pleister is geregistreerd voor de behandeling van verminderd seksueel verlangen ('hypoactive sexual desire disorder', HSDD) bij vrouwen die bilaterale ovariëctomie en hysterectomie hebben ondergaan en gelijktijdig met oestrogenen worden behandeld.

In principe zijn alle genoemde geneesmiddelen bestemd voor een gelijksoortig indicatiegebied op grond van het feit dat alle als werkzame stof testosteron bevatten. Er is echter een aanzienlijk verschil in sterkte per toedieningsvorm tussen de

testosteron pleister en de andere niet-injecteerbare testosteronbevattende middelen. Bovendien zijn er in de literatuur geen aanwijzingen dat de transdermale gel, de muco-adhesieve buccale tablet en de capsule veilig bij vrouwen kunnen worden toegepast. Dit laatste is ook niet aannemelijk. *Conclusie:* de indicatiegebieden tussen de testosteron pleister en de andere niet-injecteerbare testosteronbevattende geneesmiddelen zijn niet gelijksoortig, met name door het grote verschil in sterkte per toedieningsvorm tussen de testosteron pleister en de andere niet-injecteerbare testosteronbevattende middelen. Bovendien zijn er in de literatuur geen aanwijzingen dat de andere niet-injecteerbare testosteronbevattende middelen veilig kunnen worden toegepast bij vrouwen.

***Gelijke toedieningsweg***

In het GVS worden transdermale pleisters en muco-adhesieve buccale tabletten als onderling vervangbaar beschouwd met orale capsules/tabletten, omdat zij alle niet door middel van een injectie worden toegediend en waarmee een systemisch effect wordt beoogd. *Conclusie:* bij de testosteron pleister en de andere niet-injecteerbare testosteronbevattende geneesmiddelen is sprake van een gelijke toedieningsweg.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Met de testosteron gel en muco-adhesieve tablet ontbreekt ervaring bij mannen < 18 jaar. In de 1B-tekst van de testosteron pleister staat, dat er geen relevante indicatie is voor het gebruik ervan bij kinderen of adolescenten. De testosteron pleister en de andere testosteronbevattende geneesmiddelen zijn niet specifiek bestemd voor gebruik bij kinderen. *Conclusie:* de testosteron pleister en de andere niet-injecteerbare testosteronbevattende geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

De huidige in Nederland beschikbare niet-injecteerbare testosteronbevattende geneesmiddelen zijn niet geregistreerd voor toepassing bij vrouwen. Er zijn ook geen publicaties van gebruik van deze geneesmiddelen bij vrouwen. Dit is essentieel omdat het metabolisme van testosteron sekseafhankelijk is en toediening van een bepaalde dosis testosteron bij de vrouw tot relatief veel hogere spiegels kan leiden. De normale range van de serumspiegel van totaal testosteron bij premenopauzale vrouwen is afhankelijk van de detectiemethode 0,4-3,0 nanomol/l. De normale range van totaal testosteron bij de man is 12-35 nanomol/l. Dit is een factor 3-9 hoger dan de licht suprafysiologische spiegels (ongeveer 4 nanomol/l) bij de vrouw. Met een onderhoudsdosering van 80-160 mg per dag wordt bij gebruik van de capsule (40 mg) bij mannen een spiegel van ongeveer 40 nanomol/l bereikt. Dit is een toename van tenminste 32 nanomol/l; het is duidelijk dat één capsule van 40 mg bij de vrouw een te grote toename van de



testosteronspiegel zou geven. Bij gebruik van de transdermale gel eenmaal per dag komt ongeveer 2,5-5 mg testosteron systemisch beschikbaar. Deze dosis is vele malen hoger dan de 300 microgram die dagelijks beschikbaar komt uit de testosteron pleister voor vrouwen. Gebruik van de muco-adhesieve buccale tablet (tweemaal daags) levert een gemiddelde testosteronspiegel op (gemeten over 24 uur) van 19 nanomol/l. In een gerandomiseerd, open, klein, direct vergelijkend onderzoek gaf op dit punt de transdermale gel dezelfde resultaten. In een onderzoek bij gezonde, postmenopauzale vrouwen (gemiddelde leeftijd 55 jaar) verhoogde bij dagelijks gebruik van een testosterongel met lagere sterkte dan die in Nederland op de markt is (ongeveer 1,0 mg testosteron systemisch beschikbaar) de testosteronspiegel van 0,7 naar 8 nanomol/l.

*Conclusie:* het is aannemelijk dat toepassing van de transdermale gel, de muco-adhesieve buccale tablet of de capsule bij de vrouw de testosteronspiegel teveel zou doen stijgen en daarmee het risico van o.a. androgene bijwerkingen zou verhogen.

*Conclusie:* er is een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen de testosteron pleister en de huidige beschikbare niet-injecteerbare testosteronbevattende geneesmiddelen.

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Op grond van een niet-gelijksoortig indicatiegebied en een klinisch relevant verschil in eigenschappen zijn de testosteronpleister en de huidige beschikbare niet-injecteerbare testosteronbevattende geneesmiddelen niet onderling vervangbaar. De testosteron pleister kan daarom niet worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Er moet worden beoordeeld of de testosteronpleister in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B.

#### *2.a.5. Therapeutische waardebeoordeling*

Hoewel de testosteron pleister statistisch significant de frequentie van bevredigende seksuele activiteit verbetert ten opzichte van placebo, is het effect bij de algehele onderzoekspopulatie echter bescheiden te noemen: gemiddeld één bevredigende seksuele activiteit meer per vier weken ten opzichte van een uitgangswaarde van gemiddeld drie bevredigende seksuele activiteiten per vier weken. Indien wordt gekeken naar de vrouwen die een algehele klinisch relevante verbetering rapporteerden (ca. 52%), dan zijn de verbeteringen groter (gemiddeld vier bevredigende seksuele activiteiten meer per vier weken). Vanwege de opzet van de placebogecontroleerde onderzoeken is echter geen goede uitspraak te doen over de toegevoegde therapeutische waarde van de testosteronpleister in de praktijk. Een betere inschatting van de effectiviteit van de testosteronpleister zou naar voren gekomen zijn indien in beide armen gestart zou zijn met counseling of psychoseksuele therapie en daarna met

de testosteronpleister of placebo. Ook een directe vergelijking tussen de testosteronpleister en de counseling/psychoseksuele therapie ontbreekt.

De bijwerkingen die tot nu toe in de klinische onderzoeken naar voren zijn gekomen zijn beperkt; sommige kunnen echter irreversibel zijn. Er zijn onvoldoende gegevens over het risico van bijwerkingen bij langdurig gebruik. Het gaat met name om het risico van borstkanker. Omdat ook de lange termijn effecten op het endometrium onbekend zijn, dient het gebruik strikt beperkt te blijven tot de geregistreerde indicatie.

De ervaring met de testosteron pleister bij de geregistreerde indicatie is beperkt.

De toepasbaarheid van de testosteron pleister wordt vooral beperkt doordat patiënten, die tevens cardiovasculaire aandoeningen hebben en/of diabetes mellitus. De pleister kan bij deze patiënten wel toegepast worden, maar voorzichtigheid is geboden.

#### *2.a.6. Conclusie therapeutische waarde*

De testosteron pleister heeft geen therapeutische meerwaarde vanwege de onzekerheid over de effectiviteit en over de bijwerkingen op de lange termijn.

#### *2.a.7. Literatuur*

<sup>1</sup>Peters AAW, Seumeren van EGC, Lunsen van HW et al. Seksuele problemen na iatrogene menopauze. Oorzaken, diagnostiek en behandelmogelijkheden. Ned Tijdschr Obstet Gynaecol 2007; 20: 10-5

### **2.b. Beoordeling doelmatigheid**

De minister heeft ontheffing verleend voor het indienen van een farmaco-economisch dossier.

### **2.c. Kostenconsequentieraming**

Naar verwachting zullen minimaal 534 en maximaal 1068 vrouwen voor behandeling met de testosteron-pleister in aanmerking komen. Hierbij is ook rekening gehouden met een verwacht 'off-label' gebruik, namelijk dat 50% van de vrouwen die door een chirurgische ingreep in de overgang zijn gekomen met een laag seksueel verlangen maar geen "verminderd seksueel verlangen" toch voor behandeling met de testosteron-pleister in aanmerking komt. De behandeling met de testosteron-pleister kost in totaal maximaal € 280,- per patiënt per jaar. De totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget bedragen hiermee tussen de € 150.000,- en € 300.000,- per jaar. In deze kostenconsequentieraming is geen rekening gehouden met het volgende potentiële off-label gebruik:

1. door vrouwen die op natuurlijke wijze in de overgang zijn gekomen
2. door vrouwen met een laag seksueel verlangen in het

- algemeen
3. door vrouwen die niet door chirurgie maar door een andere oorzaak kunstmatig in de overgang zijn gekomen zoals vrouwen met prematuur ovariumfalen, met gonadale dysgenese (syndroom van Turner), na chemotherapie, na radiotherapie, met uitval van hypofysefunctie of met uitval of afname van bijnierfunctie.

### **3. Conclusie**

Testosteron pleister is niet onderling vervangbaar met andere testosteronbevattende middelen. Intrinsa® heeft geen therapeutische meerwaarde.

De voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

## Farmacotherapeutisch rapport testosteron pleister (Intrinsa®) bij de indicatie HSDD bij vrouwen

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel testosteron pleister (Intrinsa®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met placebo. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

De testosteron pleister verbetert statistisch significant de frequentie van bevredigende seksuele activiteit ten opzichte van placebo. Het effect bij de algehele onderzoekspopulatie is echter bescheiden te noemen: gemiddeld één bevredigende seksuele activiteit meer per 4 weken ten opzichte van een uitgangswaarde van gemiddeld drie bevredigende seksuele activiteiten per vier weken. Indien wordt gekeken naar de vrouwen die een algehele klinisch relevante verbetering rapporteerden (ca. 52%), dan zijn de verbeteringen groter (gemiddeld vier bevredigende seksuele activiteiten meer per vier weken). Vanwege de opzet van de placebogecontroleerde onderzoeken is echter geen goede uitspraak te doen over de toegevoegde therapeutische waarde van de testosteronpleister in de praktijk. In ons land is de gebruikelijke therapie van vrouwelijke seksuele functiestoornissen (waaronder HSDD) counseling en andere psychosociale interventies (waaronder psychoseksuele therapie); van belang is daarom een directe vergelijking tussen de testosteronpleister en counseling/psychoseksuele therapie en het vaststellen van de waarde van de testosteronpleister toegevoegd aan counseling/psychoseksuele therapie. Vergelijking van de testosteron pleister met de in Nederland beschikbare geneesmiddelen met testosteron is niet aan de orde, omdat deze alle geregistreerd zijn voor toepassing bij de man, er geen publicaties zijn over het gebruik van deze geneesmiddelen bij de vrouw en omdat het aannemelijk is dat de testosteronspiegel teveel zou stijgen bij toepassing ervan bij de vrouw.

De bijwerkingen die tot nu toe in de klinische onderzoeken naar voren zijn gekomen zijn beperkt; sommige kunnen echter irreversibel zijn. Er zijn onvoldoende gegevens over het risico van bijwerkingen bij langdurig gebruik. Het gaat met name om het risico van borstkanker. Omdat ook de lange termijn effecten op het endometrium onbekend zijn, dient het gebruik strikt beperkt te blijven tot de geregistreerde indicatie.

De ervaring met de testosteron pleister bij de geregistreerde indicatie is beperkt.

De toepasbaarheid van de testosteron pleister wordt vooral beperkt doordat patiënten, die tevens cardiovasculaire aandoeningen en/of diabetes mellitus hebben, niet onderzocht zijn. De pleister kan bij deze patiënten wel toegepast worden, maar voorzichtigheid is geboden.

De testosteron pleister heeft een groot gebruiksgemak.

#### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van HSDD bij vrouwen heeft testosteron pleister geen therapeutische meerwaarde vanwege de onzekerheid over de effectiviteit en over de bijwerkingen bij langdurig gebruik.

### 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Intrinsa®
<b>Samenstelling</b>	Pleister met gereguleerde afgifte 300 microg/etmaal. De oppervlakte is 28 cm <sup>2</sup> en bevat 8,4 mg testosteron.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Verminderd seksueel verlangen ('hypoactive sexual desire disorder', HSDD) bij vrouwen die bilaterale ovariëctomie en hysterectomie hebben ondergaan en gelijktijdig met oestrogenen worden behandeld.
<b>Dosering</b>	1 pleister iedere 3-4 dagen (= 2 pleisters per week).
<b>Werkingsmechanisme</b>	Het gaat hier om substitutie van testosteron na een bilaterale ovariëctomie en hysterectomie tot serumspiegels die net boven

	de fysiologische spiegel uitkomen (= licht suprafysiologisch). Testosteron is het natuurlijk voorkomende, primaire circulerende androgeen bij vrouwen, dat wordt uitgescheiden door de eierstokken en de bijnieren. Bij vrouwen vóór de menopauze bedraagt de aanmaak van testosteron 100-400 microg/etmaal, waarbij de helft wordt geproduceerd door de eierstokken. Na bilaterale ovariëctomie nemen de serumspiegels van testosteron binnen enkele dagen na de operatie af met ongeveer 50%. Het is onbekend via welk werkingsmechanisme testosteron invloed heeft op de seksuele functie bij de vrouw.
--	--

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Bij vrouwen zijn 4 subtypen van seksuele disfunctie te onderscheiden: de 'hypoactive sexual desire disorder'(HSDD), de 'fe male sexual arousal disorder'(FSAD), de 'female orgasmic disorder'(FOD) en de 'sexual pain disorder'(dyspareunie, vaginisme).<sup>4</sup> Deze indeling is gebaseerd op de DSM IV (1994) met een latere bewerking van de 'American Foundation for Urologic Disease'.<sup>4</sup>

HSDD (verminderd verlangen, verminderde libido) wordt gedefinieerd als een tekort aan of het ontbreken van seksuele fantasieën en verlangen naar seksuele activiteit; deze verstoring moet aanleiding geven tot een aanzienlijke mate van spanning/verdriet of relatieproblemen en mag niet worden veroorzaakt door een andere psychologische oorzaak of medische conditie.<sup>15</sup> Het belang van de obligate toevoeging, dat de verstoring aanleiding moet geven tot een aanzienlijke mate van spanning/verdriet, is aangegeven door Basson et al.<sup>18</sup>

De relatie tussen verminderd verlangen en bevredigende seksuele activiteit is niet altijd aanwezig. Bij vrouwen is de seksuele respons variabel en van veel factoren afhankelijk, en is een complex gebeuren waarbij fysiologische, psychologische en relationele aspecten een rol spelen.<sup>1,21</sup> Vrouwen kunnen een seksuele activiteit starten op grond van veel verschillende redenen zoals de behoefte aan emotionele intimiteit.<sup>1,2</sup> Er ligt niet altijd een seksueel verlangen aan ten grondslag en de frequentie van seksuele fantasieën/gedachten heeft geen correlatie met seksuele bevrediging.<sup>2,21</sup> Belangrijke (positieve) aspecten gecorreleerd aan seksuele bevrediging en seksueel verlangen bij de vrouw zijn een stabiele gezondheid (in het verleden en nu), een positief emotioneel welzijn en zelfbeeld, positief verlopen eerdere seksuele activiteiten, en positieve verwachtingen ten aanzien van de relatie.<sup>2,21</sup> Negatieve aspecten zijn seksuele disfunctie bij de partner, spanningen, een geschiedenis van onvruchtbaarheid en grote medische onderzoeken daarbij, en lange tijdsduur van de relatie. HSDD komt gezien het bovenstaande vaak niet geïsoleerd voor en er zijn meerdere achterliggende factoren aanwezig.<sup>22</sup> Zo komt HSDD vaak in combinatie met FSAD voor. Er zijn geen onderzoeken gepubliceerd die een duidelijke correlatie aantonen tussen de testosteronspiegel en seksueel verlangen bij de vrouw.<sup>2,19,20,21</sup>

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Voor HSDD bij vrouwen is geen medicamenteuze therapie geregistreerd. Er is ook geen specifieke Nederlandse of internationale behandelrichtlijn. Er zijn wel algemene richtlijnen waarin de behandeling van seksuele stoornissen bij de vrouw aan de orde komt.<sup>21,22</sup> De richtlijn van Basson et al. is tot stand gekomen aan de hand van evidence gevonden in de literatuur met de medewerking van multidisciplinaire experts uit 60 landen.<sup>22</sup> In deze richtlijn wordt aangegeven dat als niet-medicamenteuze behandeling van HSDD en FSAD in de praktijk cognitieve gedragstherapie, sextherapie en psychodynamische behandeling worden toegepast. Er bestaat echter een beperkt bewijs voor het effect van cognitieve gedragstherapie in de vorm van gecontroleerde onderzoeken.<sup>22</sup> Zo liet een gecontroleerd onderzoek zien dat de combinatie van cognitieve gedragstherapie met sextherapie bij 74% van de vrouwen leidde tot een toegenomen tevredenheid over hun sex- en huwelijksleven. In geen enkel onderzoek is psychotherapie direct vergeleken met een geneesmiddel.<sup>23</sup> In de richtlijn wordt geen eerste keus (medicamenteus of niet-medicamenteus) gegeven voor de behandeling van HSDD en FSAD. In een update van de Canadese

richtlijn voor de behandeling van diverse klachten van vrouwen in de menopauze wordt eveneens aandacht geschonken aan de behandeling van HSDD en FSAD.<sup>21</sup> Voordat eventueel overgegaan wordt op medicamenteuze therapie (testosteron) dienen eerst eventueel aanwezige problemen opgelost te worden ten aanzien van de mentale gezondheid, relatie, praktische aspecten van de seksuele omgang, en seksuele stoornissen bij de partner. Volgens Peters et al. is in Nederland de gebruikelijke therapie van vrouwelijke seksuele functiestoornissen (waaronder HSDD) counseling en andere psychosociale interventies.<sup>27</sup> Bij HSDD na ovariëctomie is vaak sprake van een oncologische aandoening en dient de psychoseksuele therapie onderdeel te zijn van een integrale benadering van alle aspecten van het welbevinden en de kwaliteit van leven. Als het waarschijnlijk wordt geacht dat een geslachtshormoondeficiëntie bijdraagt aan de seksuele functiestoornis, kan psychoseksuele therapie worden ondersteund met een aanvullende hormonale behandeling (oestrogenen al dan niet in combinatie met testosteron of tibolon).<sup>27</sup> In het verleden zijn wel testosteronpreparaten geprobeerd. Dit zijn echter testosteronpreparaten die in Nederland niet op de markt zijn of die speciaal voor het onderzoek waren gemaakt. Onder hoofdstuk 4.a. (werkzaamheid/effectiviteit) wordt aannemelijk gemaakt dat de huidige beschikbare testosteronpreparaten niet geschikt zijn voor gebruik bij vrouwen. Tibolon is officieel niet geregistreerd voor seksuele functiestoornissen bij de vrouw. Gebruik van tibolon wordt in het Farmacotherapeutisch Kompas niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico van borstkanker.<sup>28</sup> Daarom zal in dit rapport de testosteronpleister alleen worden vergeleken met placebo.

### 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 2 augustus 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: Intrinsa, of testosteron\* AND women, met de limitering 'title'. Dit leverde nog een aantal publicaties op.<sup>7,8,16,17</sup>

Er zijn twee fase II onderzoeken gepubliceerd (dose finding) en twee fase III onderzoeken.<sup>24,25,5,6</sup> In dit rapport zullen de twee fase III onderzoeken worden besproken.

## 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

Omdat het hier een relatief nieuw onderzoeksgebied betreft, heeft de fabrikant zelf drie meetinstrumenten ontwikkeld om de verschillende aspecten van de seksuele activiteit bij de vrouw te onderscheiden en te kwantificeren. Deze meetinstrumenten zijn in drie klinische onderzoeken gevalideerd voor diverse geografische gebieden en door de CHMP goedgekeurd. Alle drie de meetinstrumenten onderscheiden de relatief lage libido bij vrouwen met een (chirurgische geïnduceerde) menopauze van de libido bij controle vrouwen.

De 'Sexual Activity Log' (**SAL**) meet de frequentie van de seksuele activiteit, het aantal orgasmen en het aantal bevredigende seksuele activiteiten gedurende de afgelopen 7 dagen. Hierbij is de seksuele activiteit breed gedefinieerd zoals seksuele gemeenschap met partner, masturbatie met of zonder partner, en geven of ontvangen van orale sex.

De 'Profile of Female Sexual Function' (**PFSF**) is een samengesteld psychometrisch meetinstrument waarin 7 domeinen van de vrouwelijke seksualiteit zijn verwerkt (seksueel verlangen, opwinding, genot, orgasme, zorgen omtrent de seksuele prestatie, seksuele respons, seksueel zelfbeeld). De vragen uit het domein van 'seksueel verlangen' corresponderen nauw met de diagnostiek van de DSM-IV over de categorie 'hypoactive sexual desire disorder' (HSDD). Het wordt gemeten over de periode 'afgelopen 30 dagen'.

De 'Personal Distress Scale' (**PDS**) meet de spanningen of het leed geassocieerd aan een relatief lage libido, eveneens gemeten over de periode 'afgelopen 30 dagen'.

De twee gepubliceerde fase III onderzoeken van **Simon et al.** en **Buster et al.** hadden nagenoeg eenzelfde studie-opzet.<sup>5,6</sup> De onderzoeken vonden beide plaats in diverse centra in de US, Canada en Australië. Het waren gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met een *onderzoeksduur* van 24 weken. *Inclusiecriteria* waren een leeftijd van 20-70 jaar, bilaterale

salpingo-oophorectomie en hysterectomie tenminste 6 maanden voor de screening, een goede gezondheid, een normaal mammogram (bij patiënten  $\geq 40$  jaar), een normale Pap smear, stabiele dosering oestrogenen gedurende tenminste 3 maanden voor de screening en een stabiele, monogame relatie met een seksueel goed functionerende partner. De geïncludeerde vrouwen hadden vóór de operatie stabiel bevredigende seksuele activiteiten en na de operatie een belangrijke vermindering in seksueel verlangen en in seksuele activiteit en leden hieronder. *Exclusiecriteria* waren dyspareunie, psychiatrische aandoening zoals depressie, verslaving aan drugs en/of alcohol, gebruik van medicatie die een invloed heeft op de seksuele functie, oestrogeenafhankelijke kanker, actieve galblaasaandoening, diabetes mellitus, een geschiedenis van cerebrovasculaire en/of tromboembolische aandoeningen, ernstige huidafwijkingen, abnormale serumspiegels van TSH, creatinine en/of leverenzymen. *Analyse* was op basis van 'intention to treat' en 'last observation carried forward'. Er was gestratificeerd naar de toedieningsweg van de oestrogeentherapie (oraal of transdermaal). De resultaten zijn te vinden in tabel 1.

Tabel 1. Fase III placebogecontroleerde onderzoeken met testosteron pleister

Studie, duur	Geneesmiddel	N	verschil tov baseline van de frequentie van bevredigende seksuele activiteit over de laatste 4 weken (gemiddelden)*	CI en p-waarde (testosteron vs placebo)
Simon et al. <sup>5</sup> , 24 weken	testosteron pleister 300 microg/dag placebo	283 279	+ 2,10 <sup>1</sup> + 0,98 <sup>2</sup>	[0,5-1,73] 0,0003
Buster et al. <sup>6</sup> , 24 weken	testosteron pleister 300 microg/dag placebo	266 266	+ 1,56 <sup>3</sup> + 0,73 <sup>4</sup>	[0,07-1,58] 0,001

\* primair eindpunt is onderdeel van de SAL

<sup>1</sup> baselinewaarde 2,82; <sup>2</sup> baselinewaarde 2,94

<sup>3</sup> baselinewaarde 3,04; <sup>4</sup> baselinewaarde 3,19

In het onderzoek van Simon et al. viel in de groep die behandeld werd met testosteron pleister 22% uit en in de placebogroep 18%. In het onderzoek van Buster et al. waren dit respectievelijk 21% en 23%. Er was geen voortijdig staken door een gebrek aan werkzaamheid/effectiviteit. Secundaire eindpunten waren veranderingen van de PFSF-score en de PDS-score ten opzichte van baseline. Beide waren statistisch significant beter bij gebruik van de testosteron pleister ( $p=0,0006$  in het onderzoek van Simon et al.<sup>5</sup>; en respectievelijk  $p=0,001$  en  $p=0,009$  in het onderzoek van Buster et al.<sup>6</sup>). In het onderzoek van Simon et al. verbeterde de PFSF-score 11,06 punten ten opzichte van baseline (score 19,79) bij gebruik van de testosteron pleister en 5,94 punten ten opzichte van baseline (score 20,82) bij gebruik van placebo. De PDS-score verbeterde 22,77 punten ten opzichte van baseline (score 64,78) bij gebruik van de testosteron pleister en 15,07 punten ten opzichte van baseline (score 62,57) bij gebruik van placebo. In het onderzoek van Buster waren de verbeteringen in dezelfde orde van grootte. Positieve effecten waren waarneembaar na 4-8 weken behandeling en maximaal na 12 weken. Dit effect bleef gedurende de resterende onderzoekstijd behouden. Er zijn geen lange termijn onderzoeken gepubliceerd.

In het verleden zijn verscheidene klinische onderzoeken uitgevoerd met androgenen bij vrouwen met een chirurgisch geïnduceerde menopauze.<sup>9,10,11</sup>

De onderzoeken van Sherwin et al. zijn uitgevoerd met *intramusculaire injecties*. In één onderzoek bij 53 vrouwen werd testosteron enanthaat 200 mg/ml na de hysterectomie en oophorectomie toegediend, of een combinatie van testosteron enanthaat en estradiolzouten (150mg/8,5mg, of alleen estradiolzouten, of placebo, alle intramusculair eenmaal per maand.<sup>9</sup> De totale spiegel van testosteron werd bij gebruik van de injecties met testosteron/estradiol verhoogd van gemiddeld 2,8 nanomol/l naar 4,6 nanomol/l (normale range bij premenopauzale gezonde vrouwen bij de gebruikte detectietechniek is 0,7-3,5). De verhoging naar deze suprafysiologische spiegels correleerden met een statistisch significante verbetering van de scores van seksueel verlangen ( $p < 0,01$  tov placebo), het aantal seksuele fantasieën ( $p < 0,001$ ) en van seksuele opwindning ( $p < 0,001$ ). Er was geen correlatie tussen de testosteronspiegel en de scores van het aantal seksuele gemeenschappen en het aantal bereikte orgasmen. De positieve effecten werden bevestigd in een later onderzoek van Sherwin et al. met vergelijkbare toedieningsvormen.<sup>10</sup> De testosteronspiegel nam in de betreffende onderzoeksgroep tijdens de eerste week na de injectie toe tot gemiddeld 2,9 nanog/ml en nam daarna langzaam af tot 2,1 nanog/ml vlak voor de volgende injectie. Ook hier correleerden de scores met het verloop van de testosteronspiegel. Tijdens de eerste 2 weken

zagen zij in dit onderzoek overigens wel een statistisch significante verbetering van het aantal seksuele gemeenschappen en het aantal bereikte orgasmen ten opzichte van de intramusculaire injectie met alleen estradiol ( $p < 0,01$ ). Mogelijke oorzaak zou kunnen zijn het feit dat de onderzochte vrouwen 5 jaar eerder de hysterectomie en oophorectomie hadden ondergaan. Chudakov et al. onderzochten de respons van testosteron *transdermale gel* bij vrouwen die hysterectomie en oophorectomie hadden ondergaan.<sup>11</sup> Omdat de bijwerkingen van een chronische toediening van testosteron bij deze patiëntengroep onbekend zijn, was hun onderzoek gericht op het ad libitum gebruik van de gel. Zij baseerden zich voor dit gebruik op een eerder onderzoek en gebruikten een gel met een relatief hoge dosis testosteron (50 mg/keer). Deze dosis doet de totale testosteronspiegel stijgen tot ongeveer 20 nanomol/l en is vanwege bijwerkingen dus ongeschikt voor dagelijks gebruik (maximaal tweemaal per week). Voor dagelijks gebruik van een testosterongel bij postmenopauzale vrouwen zou een dagelijkse dosis van 4mg leiden tot hoog-normale fysiologische testosteronspiegels. In het onderzoek van Chudakov et al. verbeterde alleen de score van de seksuele opwinding statistisch significant; het verschil was klein (een halve punt verbetering op een schaal van 5 punten). Het betrof een kort onderzoek (één maand) met een klein aantal patiënten (20), waarvan de helft uitviel.

### Discussie:

De testosteron pleister verbetert statistisch significant de frequentie van bevredigende seksuele activiteit ten opzichte van placebo. Het effect is echter bescheiden te noemen: gemiddeld één bevredigende seksuele activiteit meer per vier weken bij een uitgangswaarde van gemiddeld drie bevredigende seksuele activiteiten per vier weken. Ook de gemiddelde verbeteringen in de PFSF en de PDF (secundaire eindpunten) zijn bescheiden te noemen met de wetenschap, dat bij allebei de score loopt van 0 tot 100. Hierbij staan de volgende omschrijvingen bij de PFSF: score 0 = nooit respons, 20 zelden, 40 soms, 60 vaak, 80 erg vaak en 100 altijd is; bij de PDS zijn de omschrijvingen: score 0 = nooit leed/stress, 20 zelden leed/stress, etcetera. De CHMP heeft bij de registratie meegenomen dat bij de PFSF, dat de verschillende aspecten van de vrouwelijke seksualiteit meet, in de klinische onderzoeken alle domeinen statistisch significant verbeterd waren. Kingsberg et al. hebben bij een deelpopulatie de klinische relevantie van de bescheiden verbeteringen geanalyseerd en hun bevindingen gepubliceerd.<sup>26</sup> Tijdens de twee gerandomiseerde onderzoeken werd bij een deel van de patiënten (132 vrouwen; 12% van de oorspronkelijke populatie) vóór het opheffen van de blinding door één professionele kracht een interview afgenomen over de ervaringen van de patiënten tijdens de behandeling. Pas na de analyse werd de blinding opgeheven. De baseline karakteristieken van de deelpopulatie kwamen overeen met die van de algehele populatie. Uit de analyse kwam naar voren dat een statistisch significant hoger percentage vrouwen een algehele klinisch relevante verbetering (primair eindpunt van de analyse) ondervonden hadden indien zij behandeld waren met de testosteronpleister: 52% testosteron vs 31% placebo,  $p = 0,025$ ; odds ratio 2,4 [95%: 1,1-5,2]. De vrouwen, die een klinisch relevante verbetering hadden aangegeven, bleken statistisch significant beter te scoren op primaire en secundaire eindpunten: gemiddeld 4,4 bevredigende seksuele activiteiten meer ten opzichte van baseline over 4 weken voor de testosteron pleister vs 0,5 voor placebo ( $p < 0,001$ ); de PFSF-score + 21,0 ten opzichte van baseline (testosteron) vs + 2,9 (placebo) en de PDS-score – 36,5 (testosteron) vs – 8,8 (placebo), beide  $p < 0,001$ . Verder gaf van de vrouwen die testosteron pleister hadden gebruikt ca. 85% aan de behandeling te willen vervolgen en van de vrouwen die placebo hadden gebruikt wilden > 90% de behandeling niet vervolgen.

Overigens is onduidelijk welke patiënten in de placebogecontroleerde onderzoeken zijn geïncludeerd. Uit de publicaties en uit het EPAR is niet te achterhalen welk meetinstrument is gebruikt voor de bepaling van de HSDD bij de vrouwen. Een nieuw meetinstrument is ontwikkeld en gepubliceerd in 2006.<sup>4</sup> Dit meetinstrument kan echter op grond van de publicatiedatum niet zijn gebruikt voor de screening van de onderzoekspopulaties. Volgens de fabrikant zijn niet de SAL, PFSF en de PFD gebruikt, maar zijn een aantal algemene vragen gesteld over het seksueel verlangen, de seksuele functie, of de vrouw zich hier zorgen over maakte en of de klachten begonnen zijn na de operatie.

Een ander punt van discussie is het feit dat de opzet van de placebogecontroleerde onderzoeken niet optimaal is geweest. Een betere inschatting van de effectiviteit van de testosteronpleister zou naar voren gekomen zijn indien in beide armen gestart zou zijn met counseling of psychoseksuele therapie en daarna met de testosteronpleister of placebo.<sup>27</sup> Ook een directe vergelijking tussen de testosteronpleister en de counseling/psychoseksuele therapie ontbreekt. Bij beide onderzoeksozopzetten zou de toegevoegde therapeutische waarde (in de praktijk) van de testosteronpleister beter in beeld gebracht zijn.



De huidige in Nederland beschikbare testosteronbevattende geneesmiddelen zijn niet geregistreerd voor toepassing bij vrouwen. Er zijn ook geen publicaties over het gebruik van deze geneesmiddelen bij vrouwen. Dit is essentieel omdat het metabolisme van testosteron seksafhankelijk is en toediening van een bepaalde dosis testosteron bij de vrouw tot relatief veel hogere spiegels kan leiden.<sup>12</sup>

Tijdens de klinische onderzoeken met de testosteron pleister bij vrouwen zijn ook de testosteronspiegels bepaald. De normale range van totaal testosteron bij premenopauzale vrouwen is afhankelijk van de detectiemethode 0,4-1,7 nanomol/l (aangegeven in de publicatie van Simon et al.) en 0,5-3,0 (Diagnostisch Kompas 2003). In het onderzoek van Simon et al. was de baselinewaarde van totaal testosteron 0,6 nanomol/l; na 24 weken waren de waarden voor placebo 0,6 en voor de testosteron pleister 2,4 nanomol/l. De waarde van vrij testosteron was baseline 2,8 picomol/l en nam na 24 weken bij placebo af tot 2,4 en bij de testosteron pleister toe tot 13,9 picomol/l. Het beloop van de spiegel van totaal testosteron was in het onderzoek van Buster et al. vergelijkbaar aan die van Simon et al.

De normale range van totaal testosteron bij de man is 12-35 nanomol/l (Diagnostisch Kompas 2003). Dit is een factor 3-9 hoger dan de licht suprafysiologische spiegels (ongeveer 4 nanomol/l) bij de vrouw.

De huidige geneesmiddelen met testosteron zijn geïndiceerd bij hypogonadisme (spiegel totaal testosteron < 10-12 nanomol/l) en testosterondeficiëntie (spiegel totaal testosteron < 8,7 nanomol/l). De capsule (Andrion®) en de intramusculaire injecties (Sustanon®) zijn erop gericht testosterondeficiëntie bij de man op te heffen. De samenstelling van de testosteronesters in de injectievloeistof is een andere dan die is gebruikt in het hierboven vermelde onderzoek van Sherwin et al. bij vrouwen. De testosteronspiegel is afhankelijk van de afgifte van de esters uit de oliebasis en van de hydrolyse van de esters. Het is dus niet te voorspellen hoe hoog de testosteronspiegel bij de vrouw zal worden na een intramusculaire toediening van de laagste sterkte (100 mg in 1 ml) Sustanon®. Met een onderhoudsdosering van 80-160 mg per dag wordt bij gebruik van de capsule (40 mg) bij mannen een spiegel van ongeveer 40 nanomol/l bereikt. Dit is een toename van tenminste 32 nanomol/l; het is duidelijk dat één capsule van 40 mg bij de vrouw een te grote toename van de testosteronspiegel zou geven. De transdermale gel (Androgel®, Testim®) en de muco-adhesieve buccale tablet (Striant®) zijn geïndiceerd bij hypogonadisme. Bij gebruik van de transdermale gel eenmaal per dag komt ongeveer 2,5-5 mg testosteron systemisch beschikbaar. Deze dosis is vele malen hoger dan de 300 microgram die dagelijks beschikbaar komt uit de testosteron pleister voor vrouwen. Gebruik van de muco-adhesieve buccale tablet (tweemaal daags) levert een gemiddelde testosteronspiegel op (gemeten over 24 uur) van 19 nanomol/l. In een gerandomiseerd, open, klein, direct vergelijkend onderzoek gaf op dit punt de transdermale gel dezelfde resultaten.<sup>13</sup> In een onderzoek van Nathorst-Böös et al. bij gezonde, postmenopauzale vrouwen (gemiddelde leeftijd 55 jaar) verhoogde de testosteronspiegel van 0,7 naar 8 nanomol/l bij dagelijks gebruik van een testosterongel met lagere sterkte dan die in Nederland in de handel is (ongeveer 1,0 mg testosteron systemisch beschikbaar).<sup>14</sup>

#### Conclusie:

Hoewel de testosteron pleister de frequentie van bevredigende seksuele activiteit statistisch significant verbetert ten opzichte van placebo, is het effect bij de gehele onderzoekspopulatie bescheiden te noemen: gemiddeld één bevredigende seksuele activiteit meer per vier weken ten opzichte van een uitgangswaarde van gemiddeld drie bevredigende seksuele activiteiten per vier weken. Indien wordt gekeken naar de vrouwen die een algehele klinisch relevante verbetering rapporteerden (ca. 52%), dan zijn de verbeteringen groter (gemiddeld vier bevredigende seksuele activiteiten meer per vier weken). Vanwege de opzet van de placebogecontroleerde onderzoeken is echter geen goede uitspraak te doen over de toegevoegde therapeutische waarde van de testosteronpleister in de praktijk. Vergelijking van de testosteron pleister met de in Nederland beschikbare geneesmiddelen met testosteron is niet aan de orde, omdat deze alle geregistreerd zijn voor toepassing bij de man, er geen publicaties zijn over het gebruik van deze geneesmiddelen bij de vrouw en omdat het aannemelijk is dat de testosteronspiegel teveel zou stijgen bij toepassing ervan bij de vrouw.

#### **4.b. Bijwerkingen**

In de twee hierboven besproken klinische onderzoeken met de testosteron pleister viel ongeveer 8% uit door het optreden van bijwerkingen.<sup>5,6</sup> Hierin was geen verschil tussen de pleister en placebo.

De CHMP heeft bij zijn analyse van bijwerkingen ook de gegevens van de dose-finding onderzoeken meegenomen en gecombineerd. Er werden meer *androgene bijwerkingen* gezien bij de patiënten die de testosteron pleister gebruikten dan de placebopleister: 18 vs 14% (niet statistisch significant; 'intention to treat' analyse, 1399 patiënten).<sup>15</sup> De meest voorkomende androgene bijwerkingen waren acné (9% vs 7%) en hirsutisme (7% vs 5%). De ernst van de androgene bijwerkingen verschilde niet tussen de testosteron pleister en placebo en was in ca. 94% van de gevallen licht van aard. Meer patiënten hadden twee androgene bijwerkingen bij gebruik van de testosteron pleister: 19 vs 12% (statistische significantie niet aangegeven). Van de patiënten die de betreffende bijwerkingen ondervonden was na staken van de therapie hirsutisme bij ca. 58% van de patiënten niet reversibel, verlaging van de stem bij 40%, haaruitval bij 39% en acné bij 27%.<sup>15</sup>

Andere systemische bijwerkingen die het meest voorkwamen tijdens de placebo-gecontroleerde onderzoeksperiode waren bovenste luchtweginfecties (8%) en hoofdpijn (7%).<sup>15</sup> Lokale bijwerkingen door de toedieningsvorm komen zeer vaak voor (30%) en bestaan uit jeuk en mild erytheem. De FDA heeft de registratie van de testosteron pleister voor vrouwen geweigerd met name vanwege het ontbreken van gegevens over de veiligheid bij chronisch gebruik.<sup>8</sup> Het gaat vooral om het risico van cardiovasculaire aandoeningen (hartinfarct, CVA) en het risico van borstkanker.<sup>8</sup> Bij de therapie wordt gedoseerd tot (licht) suprafysiologische testosteronspiegels; oestrogenen, androgenen en progestagenen hebben eerder laten zien dat chronisch gebruik ervan kan leiden tot deze ernstige bijwerkingen. Dit punt wordt ook aangestipt in de editorial van Sarrell.<sup>7</sup> Braunstein heeft naar aanleiding van de afwijzing van de FDA een groot literatuuronderzoek uitgevoerd naar de lange termijn effecten van chronisch androgeengebruik bij vrouwen.<sup>16,17</sup> Hij komt tot de conclusie dat er onvoldoende lange termijn onderzoeksresultaten zijn om te kunnen concluderen dat er bij chronisch gebruik geen nadelige effecten zijn op borst-, of endometriumweefsel en op de hartfunctie. De gegevens die er zijn, noemt hij echter geruststellend. Hij stelt dat toediening van testosteron aan postmenopauzale vrouwen veilig is tot een gebruiksduur van twee jaar, mits de testosteronspiegel wordt opgehoogd tot de fysiologische of licht suprafysiologische. Nieuwe veiligheidsgegevens over gebruik gedurende 4 jaar (PSUR september 2007) hebben nog geen verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen en borstkanker laten zien. Deze gegevens zijn verzameld van ca. 1967 patiëntjaren. Het is niet duidelijk hoeveel patiënten de pleister continue gedurende 4 jaar hebben gebruikt. Het zijn echter nog te weinig patiënten om minder vaak voorkomende bijwerkingen te kunnen vaststellen. Bij de registratie is met de fabrikant overeenstemming bereikt over het opstellen van een 'Risk Management Plan', waarbij de bijwerkingen bij langdurig gebruik in kaart zullen worden gebracht.<sup>15</sup> Omdat ook de lange termijn effecten op het endometrium onbekend zijn, dient het gebruik strikt beperkt te blijven tot de geregistreerde indicatie.<sup>15</sup>

#### Conclusie:

De bijwerkingen die tot nu toe in de klinische onderzoeken naar voren zijn gekomen zijn beperkt; sommige kunnen echter irreversibel zijn. Er zijn onvoldoende gegevens over het risico van bijwerkingen bij langdurig gebruik. Het gaat met name om het risico van borstkanker. Omdat ook de lange termijn effecten op het endometrium onbekend zijn, dient het gebruik strikt beperkt te blijven tot de geregistreerde indicatie.

#### **4.c. Ervaring**

De ervaring met de testosteron pleister bij vrouwen is beperkt tot het gebruik tijdens de klinische onderzoeken (ongeveer 1500 patiënten). Het EPAR meldt dat 882 patiënten de pleister langer dan 20 weken hebben gebruikt en 348 patiënten inmiddels langer dan 48 weken (vervolgonderzoek van beide klinische studies<sup>5,6</sup>).

#### Conclusie:

De ervaring met de testosteron pleister bij de geregistreerde indicatie is beperkt.

#### **4.d. Toepasbaarheid**

De toepasbaarheid wordt in dit geval mede bepaald door de contra-indicaties en interacties.

#### *Contra-indicaties*

Borstkanker, verdenking op of een verleden van borstkanker. Bekende oestrogenafhankelijke neoplasie of een vermoeden hiervan. Actieve of doorgemaakte tromboembolische aandoeningen. Ernstige leverafwijkingen.

Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen zijn niet in de klinische onderzoeken meegenomen en dienen tijdens het gebruik van de pleister nauwlettend te worden gecontroleerd.

#### *Interacties*

Androgenen kunnen de gevoeligheid voor orale anticoagulantia verhogen, waardoor mogelijk de dosering van het anticoagulans moet worden verlaagd. Het hypoglykemisch effect van bloedglucoseverlagende geneesmiddelen kan worden versterkt. Patiënten met diabetes mellitus zijn in de klinische studies niet onderzocht. Ook comediatie met geconjugeerde oestrogenen is niet onderzocht.

#### Conclusie:

De toepasbaarheid van de testosteron pleister wordt vooral beperkt bij patiënten die tevens cardiovasculaire aandoeningen hebben en/of diabetes mellitus. De pleister kan bij deze patiënten wel toegepast worden, maar voorzichtigheid is geboden.

#### **4.e. Gebruiksgemak**

De pleister is geregistreerd voor continu gebruik en dient tweemaal per week te worden aangebracht op de huid van de onderbuik beneden de taille. De plaatsen van het aanbrengen moeten worden gewisseld, met een tijdsinterval van tenminste 7 dagen tussen de applicaties op een bepaalde plaats. De pleister blijft zitten tijdens het douchen, baden, zwemmen of sporten.

#### Conclusie:

De testosteron pleister heeft een groot gebruiksgemak.

## **5. Overige overwegingen**

#### **5.a. Kosten**

De apotheekinkoopprijs (exclusief BTW) zal €40,88 per verpakking (8 pleisters) bedragen. De in de 1B-tekst vermelde dosering is tweemaal per week één pleister (maximaal één pleister per keer). De verpakking bevat dus pleisters voor één maand, waarmee de kosten per maand €40,88 bedragen.

## **6. Door de fabrikant aangegeven waarde van testosteron**

#### **6.a. Claim van de fabrikant**

Testosteron pleister (Intrinsa®) is het enige geneesmiddel dat is geregistreerd voor de behandeling van verminderd seksueel verlangen (HSDD) bij vrouwen die een dubbelzijdige ovariëctomie en hysterectomie hebben ondergaan en gelijktijdig oestrogenen gebruiken en de enige behandeling waarvan de werkzaamheid en effectiviteit is aangetoond.

Vergeleken met placebo resulteert toepassing van de testosteron pleister volgens de fabrikant in een statistisch significante en klinisch relevante verbetering van de symptomen van HSDD. De testosteron pleister werkt binnen vier weken en de vrouwen kunnen zelf beoordelen of de pleister bij hen effectief is. Het bijwerkingenprofiel is mild. De testosteron pleister is een belangrijke toevoeging aan de huidige behandelmogelijkheden en heeft daarom een therapeutische meerwaarde.

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

De testosteron pleister is het enige geneesmiddel dat is geregistreerd voor de behandeling van verminderd seksueel verlangen (HSDD) bij vrouwen die een dubbelzijdige ovariëctomie en hysterectomie hebben ondergaan en gelijktijdig oestrogenen gebruiken.

De testosteron pleister verbetert statistisch significant de frequentie van bevredigende seksuele activiteit. Het effect in de algehele onderzoekspopulatie is echter bescheiden te noemen: gemiddeld één bevredigende seksuele activiteit meer (dan placebo) per 4 weken. Ook de gemiddelde verbeteringen in de PFSF en de PDF (secundaire eindpunten) zijn bescheiden te noemen: 6 punten (PFSF-score) en 8 punten (PDF-score) beter ten opzichte van placebo op een schaal van 0-100 punten. Bij een deel van de vrouwen zijn de effecten groter. Vanwege de opzet van de placebogecontroleerde onderzoeken is echter geen goede uitspraak te doen over de

toegevoegde therapeutische waarde van de testosteronpleister in de praktijk. Een betere inschatting van de effectiviteit van de testosteronpleister zou naar voren gekomen zijn indien in beide armen gestart zou zijn met counseling of psychoseksuele therapie en daarna met de testosteronpleister of placebo. Ook een directe vergelijking tussen de testosteronpleister en de counseling/psychoseksuele therapie ontbreekt.

De bijwerkingen die tot nu toe in de klinische onderzoeken naar voren zijn gekomen zijn beperkt; sommige kunnen echter irreversibel zijn. Er zijn echter nog onvoldoende gegevens over het risico van minder vaak voorkomende bijwerkingen bij langdurig gebruik. Het gaat met name om het risico van borstkanker.

## 7. CFH-advies

De gebruikelijke therapie van vrouwelijke seksuele functiestoornissen (waaronder HSDD) bestaat uit counseling en andere psychosociale interventies. Als het waarschijnlijk wordt geacht dat een geslachtshormoondeficiëntie bijdraagt aan de seksuele functiestoornis, kan psychoseksuele therapie worden ondersteund met een aanvullende hormonale behandeling.

Het effect van de testosteron pleister op de frequentie van bevredigende seksuele activiteit ten opzichte van placebo bij vrouwen met een verminderd seksueel verlangen die een dubbelzijdige ovariëctomie en hysterectomie hebben ondergaan en gelijktijdig oestrogenen gebruiken, is bij de algehele populatie (hoewel statistisch significant) bescheiden. Vanwege de opzet van de placebogecontroleerde onderzoeken is echter geen goede uitspraak te doen over de toegevoegde therapeutische waarde van de testosteronpleister in de praktijk. De bijwerkingen die tot nu toe in de klinische onderzoeken naar voren zijn gekomen zijn beperkt; sommige kunnen echter irreversibel zijn. Er zijn nog onvoldoende gegevens over het risico van bijwerkingen bij langdurig gebruik.

## 8. Literatuur

<sup>1</sup>Rosen RC, Barsky JL. Normal sexual response in women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; 33: 515-26

<sup>2</sup>Basson R. Sexual desire and arousal disorders in women. *N Engl J Med* 2006; 354: 1497-506

<sup>3</sup>Dennerstein L, Koochaki P, Barton I et al. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of western european women. *J Sex Med* 2006; 3: 212-22

<sup>4</sup>Leiblum S, Symonds T, Moore J et al. A methodology study to develop and validate a screener for hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med* 2006; 3: 455-64

<sup>5</sup>Simon J, Braunstein G, Nachtigall L et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5226-33

<sup>6</sup>Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 944-52

<sup>7</sup>Sarrel PM. Editorial. Testosterone therapy for postmenopausal decline in sexual desire: implications of a new study. *Menopause* 2006; 13: 328-30

<sup>8</sup>Spark RF. Perspectives. Intrinsa fails to impress FDA advisory panel. *Int J Impot Res* 2005; 283-4

<sup>9</sup>Sherwin BB, Gelfand MM, Brender W. Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in the surgical menopause. *Psychosom Med* 1985; 47: 339-51

<sup>10</sup>Sherwin BB, Gelfand MM. The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. *Psychosom Med* 1987; 49: 397-409

<sup>11</sup>Chudakov B, Ben Zion IZ, Belmaker RH. Transdermal testosterone gel prn application for hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: a controlled pilot study of the effects on the Arizona Sexual Experiences Scale for females and Sexual Function Questionnaire. *J Sex Med* 2007; 4: 204-8

<sup>12</sup>Behre HM, Wang C, Handelsman DJ et al. Pharmacology of testosterone preparations. In: Nieschlag E, Behre HM. Testosterone. Action, deficiency, substitution. 3rd ed. Cambridge: Cambridge Univ. Pr., 2004

<sup>13</sup>Farmacotherapeutisch rapport testosteron muco-adhesieve tablet (Striant®); 29 januari 2007

<sup>14</sup>Nathorst-Böös J, Flöter A, Jarkander-Rolff M et al. Treatment with percutaneous testosterone gel in postmenopausal women with decreased libido-effects on sexuality and psychological general well-being. *Maturitas* 2006; 53: 11-8

<sup>15</sup>EPAR Intrinsa®

<sup>16</sup>Braunstein GD. Management of female sexual dysfunction in postmenopausal women by testosterone administration: safety issues and controversies. J Sex Med. 2007; 4: 859-66.

<sup>17</sup>Braunstein GD. Safety of testosterone treatment in postmenopausal women. Fertil Steril. 2007; 88:1-17.

<sup>18</sup>Basson R, Berman J, Burnett A et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classification. J Urol 2000; 163: 888-93

<sup>19</sup>Santoro A, Torrens J, Crawford S et al. Correlates of circulating androgens in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4836-45

<sup>20</sup>Davis SR, Davison SL, Donath S et al. Circulating androgen levels in self-reported sexual function in women. JAMA 2005; 294: 91-6

<sup>21</sup>Blake J, Belisle S, Basson R et al. Canadian Consensus Conference on Menopause 2006 update. J Obstet Gynecol Can 2006; 28: Suppl: 1-92

<sup>22</sup>Basson R, Althof S, Davis S et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. J Sex Med 2004; 1: 24-34

<sup>23</sup>Trudel G, Marchand A, Ravart M et al. The effect of a cognitive-behavioral group treatment program on hypoactive sexual desire in women. Sex Relat Ther 2001; 16: 145-164.

<sup>24</sup>Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. N Engl J Med 2000; 343: 682-8

<sup>25</sup>Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women. Arch Intern Med 2005; 165: 1582-9

<sup>26</sup>Kingsberg S, Shifren J, Wekselman K et al. Evaluation of the clinical relevance of benefits associated with transdermal testosterone treatment in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder. J Sex Med 2007; 1001-8

<sup>27</sup>Peters AAW, Seumeren van EGC, Lunsen van HW et al. Seksuele problemen na iatrogene menopauze. Oorzaken, diagnostiek en behandelmogelijkheden. Ned Tijdschr Obstet Gynaecol 2007; 120 (7): 10-5

<sup>28</sup>Loenen A.C. van et al. (red.). Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: CVZ 2008, p.868, 875, 877

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 april 2008.*

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

## Kostenconsequentieraming van opname van testosteron voor transdermale toediening (Intrinsa®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

### 1. Inleiding

De testosteron pleister voor transdermaal gebruik (Intrinsa®) is geregistreerd<sup>1</sup> voor de behandeling van verminderd seksueel verlangen (hypoactive sexual desire disorder, HSDD) bij vrouwen die bilaterale ovariëctomie en hysterectomie hebben ondergaan (in de menopauze gekomen door een operatieve ingreep) en gelijktijdig met oestrogenen behandeld worden.

Bij vrouwen zijn 4 subtypen van seksuele disfunctie te onderscheiden: de 'hypoactive sexual desire disorder'(HSDD), de 'female sexual arousal disorder'(FSAD), de 'female orgasmic disorder'(FOD) en de 'sexual pain disorder'(dyspareunie, vaginisme).<sup>4</sup> Deze indeling is gebaseerd op de DSM IV (1994) met een latere bewerking van de 'American Foundation for Urologic Disease'.

HSDD (verminderd verlangen, verminderde libido) wordt gedefinieerd als een tekort aan of het ontbreken van seksuele fantasieën en verlangen naar seksuele activiteit; deze verstoring moet aanleiding geven tot een aanzienlijke mate van spanning/verdriet of relatieproblemen en mag niet worden veroorzaakt door een andere psychologische oorzaak of medische conditie. De relatie tussen verminderd verlangen en bevredigende seksuele activiteit is niet altijd aanwezig. Bij vrouwen is de seksuele respons variabel en van veel factoren afhankelijk, en is een complex gebeuren waarbij fysiologische, psychologische en relationele aspecten een rol spelen.<sup>3</sup>

### 2. Uitgangspunten

#### *Aantal patiënten*

Op basis van gegevens van de Landelijke Medische Registratie is door Prismant onderzocht hoeveel vrouwen van 20 tot en met 60 jaar zowel hysterectomie als een bilaterale ovariëctomie hebben ondergaan in de periode 2001-2004. Dit aantal komt op circa 1062 vrouwen per jaar. Wanneer aangenomen wordt dat dit aantal ongeveer gelijk is aan het gemiddelde in de periode van 1968 tot 2008 volgt dat er ongeveer 41.600 vrouwen tussen de 20 en 60 jaar zijn die in 2008, in de afgelopen veertig jaar, zowel een hysterectomie als een bilaterale ovariëctomie hebben ondergaan. De leeftijdsgrens van 60 jaar is gekozen omdat de registratieautoriteiten het gebruik van de testosteron-pleister aanbevelen voor vrouwen tot een leeftijd van 60 jaar. Het is echter niet uitgesloten dat ook vrouwen ouder dan 60 jaar dit middel gaan gebruiken.

Uiteraard is het niet correct om te veronderstellen dat alle vrouwen die in de periode van 1968 tot en met 2008 een operatie hebben ondergaan nog steeds niet ouder dan 60 jaar zijn. Wanneer met deze invloed rekening gehouden wordt kan worden afgeleid dat het aantal vrouwen onder de 60 jaar dat in 2008 zowel een hysterectomie als een bilaterale ovariëctomie heeft ondergaan circa 10.100 bedraagt.

Niet alle vrouwen die een hysterectomie én een bilaterale ovariëctomie hebben ondergaan ervaren klachten van een verminderd seksueel verlangen. Op basis van een onderzoek onder 392 Europese vrouwen in de leeftijd van 20 tot 70 jaar die door een operatieve ingreep in de menopauze waren gekomen schat de fabrikant dat in de leeftijdsgroep van de 20 tot en met 49-jarigen 16% van de vrouwen een zodanig afgenomen seksueel verlangen hadden ervaren dat er sprake was van 'hypoactieve sexual desire disorder'. Bij nog eens 29% was sprake van een laag seksueel verlangen. In de groep vrouwen van 50 tot en met 70 jaar bedroegen de percentages respectievelijk 12% en 46%.

Aangezien het diagnosticeren van 'hypoactive sexual desire disorder' gecompliceerd kan zijn en veel tijd kan kosten is het de vraag in welke mate artsen de toepassing van de testosteron-pleister zullen beperken tot alleen die vrouwen die voldoen aan de voor "verminderd seksueel verlangen" van toepassing zijnde criteria of dat artsen ook bij vrouwen met een laag seksueel verlangen zullen overgaan tot behandeling met de testosteron-pleister<sup>2</sup>. In deze kostenconsequentieraming wordt er dan ook van uitgegaan dat van de groep vrouwen met een laag seksueel verlangen circa 50% ook in aanmerking komt voor behandeling met de testosteron-pleister. Van de groep vrouwen met een verminderd seksueel verlangen komt iedereen in aanmerking. In totaal bedraagt het potentiële aantal patiënten hiermee 3435.

Aangezien de testosteron-behandeling alleen is aangewezen voor vrouwen die tegelijkertijd ook met oestrogenen behandeld worden wordt dit aantal hiervoor gecorrigeerd op basis van het oestrogeen-gebruik zoals gevonden in de studie van Dennerstein et al. Uiteraard kunnen bij deze cijfers de nodige vraagtekens gezet worden gezien de recente ontwikkelingen omtrent de veiligheid van de hormoonvervangings therapie.

Aangezien het hier echter gaat om vrouwen die door een chirurgische ingreep in de overgang zijn gekomen en bij deze vrouwen andere overwegingen een rol spelen dan bij vrouwen die op een natuurlijke wijze in de overgang zijn worden de percentages uit de studie van Dennerstein et al. in deze kostenconsequentieraming overgenomen. (51% voor tussen 20 en 50 jaar en 36% voor vrouwen ouder dan 49 jaar). In totaal komen er dan circa 1335 vrouwen voor behandeling in aanmerking.

De fabrikant schat dat maximaal 50% van alle vrouwen met deze klachten naar de huisarts zullen gaan. Aan deze schatting ligt echter geen onderzoek ten grondslag. In deze kostenconsequentieraming wordt ervan uitgegaan dat minimaal 40% van de patiënten met deze klachten naar de huisarts gaan en maximaal 80%. In totaal bedraagt het aantal potentieel met testosteron-pleisters te behandelen vrouwen minimaal 534 en maximaal 1.068.

Aangezien er geen andere geneesmiddelen op de markt zijn die zijn geregistreerd voor een laag seksueel verlangen bij vrouwen is het niet ondenkbaar dat ook vrouwen die op een natuurlijke wijze in de overgang komen met de testosteron-pleister behandeld willen worden. In de media wordt de testosteron-pleister ook al de 'vrijpleister'<sup>4</sup> of "Viagra voor vrouwen" genoemd. Met dit potentiële off-label gebruik is in de kostenconsequentieraming verder geen rekening gehouden.

#### *Kosten van gebruik*

De testosteron-pleisters kosten € 40,88 per acht stuks (A.I.P.), voldoende voor een behandeling van 28 dagen. Uitgaande van 100% therapietrouw en drie maanden behandelen bedragen de totale kosten per voorschrift € 140,- (inclusief BTW, claw-back en receptregelvergoeding). Een half jaar behandelen kost in totaal € 280.--

Hierbij dient te worden opgemerkt dat het niet waarschijnlijk is dat alle patiënten 100% therapietrouw zullen zijn aangezien een groot deel van de non-responders de behandeling niet zal voortzetten. Het is aannemelijk dat de gemiddelde behandelduur van alle vrouwen die met een behandeling met de testosteronpleister beginnen circa een half jaar zal bedragen.

### **3. Kostenconsequentieraming**

Doorrekening van bovenstaande uitgangspunten resulteert in de volgende schatting van de totale meerkosten die gepaard gaan met de opname van de testosteron-pleister in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem. Naar verwachting zullen minimaal 534 en maximaal 1068 vrouwen voor behandeling met de testosteron-pleister in aanmerking komen. Hierbij is ook rekening gehouden met een verwacht off-label gebruik, namelijk dat 50% van de vrouwen die door een chirurgische ingreep in de overgang zijn gekomen met een laag seksueel verlangen (n= 331 – 662) maar geen "verminderd seksueel verlangen" (n= 203 – 406) toch voor behandeling met de testosteron-pleister in aanmerking komt. De behandeling met de testosteron-pleister kost in totaal maximaal € 280,- per patiënt. De totale meerkosten ten laste van het farmaciebudget bedragen hiermee tussen de € 150.000,- en € 300.000,- per jaar. In deze kostenconsequentieraming is geen rekening gehouden met gebruik van de testosteron-pleister door vrouwen die op natuurlijke wijze in de overgang zijn geraakt. De gepresenteerde raming vormt waarschijnlijk een overschatting omdat er rekening is gehouden met gebruik van het middel door een deel van de vrouwen met een laag seksueel verlangen maar geen verminderd seksueel verlangen (HSDD) hebben. De hier gepresenteerde raming vormt een onderschatting op het punt van het aantal vrouwen dat voor behandeling in aanmerking komt aangezien vrouwen ouder dan 60 jaar buiten de analyse zijn gehouden terwijl gebruik bij deze vrouwen niet is gecontra-indiceerd.

Ook is geen rekening gehouden met een toename in het aantal gebruiksters door gebruik langer dan één jaar. Ook is in deze kostenconsequentieraming geen rekening gehouden met het volgende potentiële off-label gebruik:

1. door vrouwen die op natuurlijke wijze in de overgang zijn gekomen
2. door vrouwen met een laag seksueel verlangen in het algemeen
3. door vrouwen die niet door chirurgie maar door een andere oorzaak kunstmatig in de overgang zijn gekomen zoals vrouwen met prematuur ovariumfalen, met gonadale dysgenesie (syndroom van Turner), na chemotherapie, na radiotherapie, met uitval van hypofysefunctie of met uitval of afname van bijnierfunctie.

#### 4. Referenties

1. EPAR Intrinsa®. EMEA London 2006.
2. Dennerstein L, Koochaki P, Barton I, Graziottin A. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. J Sex Med. 2006 Mar;3(2):212-22.
3. Farmacotherapeutisch rapport testosteron pleister (Intrinsa®) bij de indicatie HSDD bij vrouwen.
4. [www.telegraaf.nl](http://www.telegraaf.nl): Vrijpleister zorgt voor zin in seks. d.d. 17-08-2007