

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van  
10 juli 2012

Uw kenmerk  
Farma-3122527

Datum  
7 december 2012

Ons kenmerk  
ZA/2012133900

Behandeld door  
mevr. J.E. de Boer

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 23

Onderwerp  
CFH-rapport 12/18: testosteron undecanoaat (Nebido®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 10 juli 2012 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot testosteron undecanoaat (Nebido®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 12/18 dat als bijlage is toegevoegd.

Testosteron undecanoaat is beschikbaar als oplossing voor injectie 1000 mg/4ml. Het wordt toegediend als intramusculaire injectie per 10-14 weken. Het is geregistreerd als testosteron-suppletie therapie bij hypogonadisme bij de man wanneer onvoldoende testosteronproductie bevestigd is door klinische symptomen en biochemische analyse.

Bij de behandeling van hypogonadisme heeft testosteron undecanoaat intramusculair een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van de overige in Nederland beschikbare testosteronpreparaten.

Testosteron undecanoaat intramusculair kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met het eveneens intramusculair toegediende testosteronpreparaat Sustanon® '250', dat bestaat uit testosteronpropionaat (30 mg), -fenylpropionaat (60 mg), -isocaproaat (60 mg) en -decanoaat (100 mg). Sustanon® '250' is momenteel opgenomen op bijlage 1B in het GVS.

Op grond van bovenstaande overwegingen kan testosteron undecanoaat intramusculair in een nieuw te vormen cluster met Sustanon® '250' worden geplaatst op bijlage 1A. Voor beide middelen kan een standaarddosis van 12 mg worden aangehouden.

Hoogachtend,

Dr. A. Boer  
Lid Raad van Bestuur

**Rapport**

**CFH-rapport 12/18  
Testosteronundecanoaat i.m.  
(Nebido®)**

Vastgesteld door de Commissie Farmaceutische Hulp in de vergadering van 26 november 2012

**Publicatienummer**

**Uitgave**

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

**Volgnummer**

2012096041

**Afdeling**

Zorg Advies

**Auteur**

dr. M. van der Graaff

**Doorkiesnummer**

Tel. (020) 797 88 92

**Bestellingen**

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

## Inhoud:

*pag.*

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe toedieningsvorm
1	2.a. Testosteronundecanoaat i.m. (Nebido®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Standaarddosering
3	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7. Literatuur

## 1. Inleiding

In de brief van 10 juli 2012 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Nebido®.

## 2. Nieuwe toedieningsvorm

### 2.a. Testosteronundecanoaat i.m. (Nebido®)

#### *Samenstelling*

Nebido® bevat de werkzame stof testosteronundecanoaat (TU) als oplossing voor intramusculaire injectie. Per ml bevat de oplossing voor injectie 250 mg TU wat overeenkomt met 157,9 mg testosteron. Een ampul met 4 ml oplossing bevat 1000 mg TU.

#### *Geregistreerde indicatie*

Testosteronsuppletie therapie bij hypogonadisme bij de man wanneer onvoldoende testosteronproductie bevestigd is door klinische symptomen en biochemische analyses.

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

Op grond van de toedieningsweg is het aangewezen om voor de beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid testosteronundecanoaat te vergelijken met de kortwerkende intramusculaire toedieningsvorm (Sustanon®). Nebido® is niet onderling vervangbaar met transdermale en orale toedieningsvormen van testosteronsuppletie. Er is volgens de fabrikant sprake van klinisch relevante verschillen tussen de langwerkende en de kortwerkende intramusculaire toedieningsvormen van testosteron. Voorstel van de fabrikant is plaatsing van Nebido® op bijlage 1B.

#### *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. De gebruikelijke behandeling met testosteronpreparaten (testosterongel, transdermale toedieningsvorm en oraal testosteronundecanoaat) hebben een plaats in het GVS in cluster OG03BABO V, bijlage 1A. Het testosteronpreparaat Sustanon® '250', dat bestaat uit testosteronpropionaat (30 mg), -fenylpropionaat (60 mg), -isocaproaat (60 mg) en -decanoaat (100 mg), voor intramusculaire injectie, is opgenomen op bijlage 1B. Op grond van de intramusculaire toedieningsweg dient te worden onderzocht of Nebido® onderling vervangbaar is met Sustanon®.

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

#### *Gelijksoortig indicatiegebied*

Zowel Nebido® als Sustanon® heeft een toepassing als behandeling van hypogonadisme bij de man.

Conclusie: Het indicatiegebied van Nebido® is gelijksoortig aan dat van Sustanon®.

**Gelijke toedieningsweg**

Nebido® en Sustanon® worden toegediend per intramusculaire injectie waarbij een systemisch effect wordt beoogd.

Conclusie: De toedieningsweg voor Nebido® en Sustanon® is gelijk.

**Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie**

Nebido® en Sustanon® zijn in het algemeen bestemd voor volwassenen.

Conclusie: De geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

**Klinische relevante verschillen in eigenschappen**

De overwegingen van dit punt zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van Nebido®.

Er is geen direct vergelijkend onderzoek uitgevoerd tussen Nebido® en Sustanon®.

**Gunstige effecten:**

De werkzaamheid van Nebido® in termen van normalisatie van testosteronconcentraties binnen de fysiologische range is voldoende aangetoond. Direct vergelijkend dubbelblind onderzoek van voldoende kwaliteit met voldoende omvang en follow-up naar werkzaamheid of verbetering van klinische symptomen met gevalideerde uitkomstmaten zoals kwaliteit van leven van Nebido® versus andere in Nederland beschikbare preparaten ontbreekt. Ook relevant placebogecontroleerd onderzoek van Nebido® op dit punt ontbreekt. Er is onvoldoende evidentie om op basis van een indirecte vergelijking te kunnen concluderen dat er een klinisch relevant verschil is tussen de diverse testosteronpreparaten voor wat betreft gunstige effecten. Evenmin kan een klinisch relevant verschil in symptoomcontrole gerelateerd aan de stabiliteit van testosteronspiegels binnen de fysiologische range worden aangetoond. Sustanon® '250' wordt eens per drie weken toegediend, Nebido® eens per 10-14 weken. Er is niet aangetoond in klinisch onderzoek dat dit voordeel in gebruiksgemak door verschil in toedieningsfrequentie leidt tot een grotere therapietrouw en daarmee betere uitkomsten voor de patiënt.

**Ongunstige effecten:**

De meest voorkomende ongunstige effecten van testosteronsuppletie berusten op de androgene werking van testosteron en bestaan uit prostaatafwijkingen (waaronder benigne prostaathyperplasie en verhoogd PSA), polycytemie, acne en hypertensie. Deze systemische ongunstige effecten verschillen niet substantieel tussen de verschillende preparaten. Bij intramusculaire injectie kunnen lokale reacties optreden op de injectieplaats.

Conclusie: Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen Nebido® en Sustanon®.

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

Nebido® kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met Sustanon®.

#### *2.a.5. Standaarddos*

De DDD voor intramusculaire toediening van testosteron is door de WHO vastgesteld op 18 mg per dag. Dit valt buiten de doseringsrange zoals vermeld in de SPC's van Nebido® en Sustanon®. Op basis van de geregistreerde dosering kan een standaarddos worden aangehouden van 12 mg per dag voor zowel Nebido® als Sustanon®.

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Testosteronundecanoaat i.m. kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met Sustanon®. De standaarddos kan op 12 mg per dag worden vastgesteld voor Nebido® en op 12 mg per dag voor Sustanon®.

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

1. CBG. SPC Androgel. 2007. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h27741.pdf>
2. CBG. SPC Andriol. 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h07531.pdf>
3. CBG. SPC Sustanon 250. 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h00027.pdf>
4. CBG. SPC Testosteronundecanoaat (Nebido). 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h30794.pdf>
5. CFH-rapport Androgel. 2004. via [http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst\\_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2004/cfh0404+testosterongel+androgel.pdf](http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2004/cfh0404+testosterongel+androgel.pdf)

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp



Dr. M. van der Graaff

## Farmacotherapeutisch rapport testosteronundecanoaat (Nebido®) bij de indicatie 'hypogonadisme'

5

**Geneesmiddel** Testosteronundecanoaat (1000 mg/4 ml, oplossing voor injectie)

**Geregistreerde indicatie.** "Testosteronsuppletie therapie bij hypogonadisme bij de man wanneer onvoldoende testosteronproductie bevestigd is door klinische symptomen en biochemische analyse."

**Dosering.** 1000 mg i.m. per 10-14 weken

**Werkingsmechanisme.** Testosteronundecanoaat is een ester van het natuurlijke androgeen, testosteron. De actieve vorm, testosteron, wordt gevormd door afsplitsing van de zijketen. Na injectie wordt de stof geleidelijk vrijgegeven uit het depot en wordt het door serumesterasen nagenoeg volledig gesplitst in testosteron en undecaanzuur.

**Bijzonderheden.** Testosteronundecanoaat bestaat ook als oraal (capsule) geneesmiddel bij de behandeling van hypogonadisme. Nebido mag slechts gebruikt worden wanneer hypogonadisme (hyper- en hypogonadotroof) aangetoond is en een andere etiologie, verantwoordelijk gesteld voor de symptomen, uitgesloten is voordat de behandeling wordt gestart. Testosteroninsufficiëntie moet duidelijk aangetoond worden door klinische kenmerken (regressie van secundaire geslachtskenmerken, wijzigingen in de lichaamsbouw, asthenie, verminderd libido, erectiestoornissen, enz.) en bevestigd zijn door twee afzonderlijke testosteronbepalingen in het bloed. De aanvraag heeft alleen betrekking op de klassieke vormen van hypogonadisme, en niet op de toepassing bij 'late onset' hypogonadisme.

### **Samenvatting therapeutische waarde**

**Gunstige effecten.** De werkzaamheid van TU i.m. in termen van normalisatie van testosteronconcentraties binnen de fysiologische range is voldoende aangetoond. Een klinisch relevant verschil in symptoomcontrole gerelateerd aan de stabiliteit van testosteronspiegels binnen de fysiologische range tussen de verschillende preparaten kan op basis van de indirecte vergelijkingen niet worden aangetoond. Er ontbreekt direct vergelijkend dubbelblind onderzoek van voldoende kwaliteit met voldoende omvang en follow-up naar werkzaamheid of verbetering van klinische symptomen met gevalideerde uitkomstmaten zoals kwaliteit van leven van TU i.m. versus andere in Nederland beschikbare preparaten. Ook relevant placebogecontroleerd onderzoek van TU i.m. ten aanzien van genoemde aspecten ontbreekt. Er is daarom onvoldoende evidentie om te kunnen concluderen dat er een klinisch relevant verschil is tussen de diverse testosteronpreparaten voor wat betreft gunstige effecten.

**Ongunstige effecten.** De meest voorkomende ongunstige effecten van testosteronsuppletie berusten op de androgene werking van testosteron en bestaan uit prostaatafwijkingen (waaronder benigne prostaathyperplasie en verhoogd PSA), polycytemie, acne en hypertensie. Deze systemische ongunstige effecten verschillen niet substantieel tussen de verschillende preparaten.



Er kunnen ongunstige effecten optreden op de toedieningsplaats afhankelijk van de toedieningsvorm.

**Ervaring.** De ervaring met testosteronundecanoaat i.m. is voldoende, die met testosterongel, oraal TU en Sustanon® is ruim.

5 **Toepasbaarheid.** Testosteronundecanoaat i.m. is even breed toepasbaar als de overige toedieningsvormen van testosteron.

10 **Gebruiksgemak.** Testosteronundecanoaat i.m. heeft een groter gebruiksgemak dan Sustanon® vanwege een groter interval tussen de injecties, maar het gebruiksgemak van testosteronundecanoaat i.m. ten opzichte van andere toedieningsvormen is afhankelijk van de patiëntvoorkeur.

#### **Eindconclusie therapeutische waarde.**

15 Op basis van beschikbaar farmacokinetisch onderzoek kunnen de gunstige effecten, gebaseerd op het verkrijgen van een fysiologische testosteronspiegel in het bloed, van testosteronundecanoaat i.m. als gelijkwaardig worden beschouwd ten opzichte van testosterongel, testosteronundecanoaat oraal en Sustanon® i.m. Er is onvoldoende onderzoek van voldoende kwaliteit beschikbaar om klinisch relevante verschillen in gunstige en ongunstige effecten van testosteronundecanoaat i.m. ten opzichte van andere in Nederland gebruikelijke middelen bij mannen met hypogonadisme aan te kunnen tonen. Het gebruiksgemak van testosteronundecanoaat i.m. is groter dan dat van  
20 Sustanon® vanwege een minder frequente toediening, maar er is niet aangetoond dat dit leidt tot een verbeterde therapietrouw en daarmee gunstigere uitkomsten.

25 Bij de behandeling van hypogonadisme heeft testosteronundecanoaat i.m. een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van de overige in Nederland beschikbare testosteronpreparaten.

# 1. Aandoening

## 5 **Ontstaanswijze.**

Het belangrijkste endogene androgene hormoon is testosteron. Het wordt gevormd in de Leydigcellen van de testes en in mindere mate in de bijnieren. Bij vrouwen vormen de ovaria en de bijnieren er kleine hoeveelheden van (van betekenis voor de libido, het ovulatieproces en de lichaamsbeharing). Een belangrijke actieve metabooliet van testosteron is het dihydrotestosteron (DHT). Er is een klein verschil met testosteron in de receptorbinding: DHT bindt zich met enige voorkeur in prostaatweefsel. In het serum is ongeveer 2% van het biologisch actieve testosteron vrij in de circulatie, 30% is sterk gebonden aan het 'sex hormone binding globulin' (SHBG) en 68% is zwak gebonden aan albumine. Het aan albumine gebonden testosteron kan dissociëren tot vrij testosteron. Alleen het vrije testosteron en het testosteron gebonden aan albumine zijn beschikbaar voor opname in weefsels en derhalve biologisch actief<sup>1-3</sup>. In veel onderzoeken wordt de concentratie vrij testosteron berekend op basis van onder meer de concentraties totaal testosteron en SHBG, maar aangetoond is dat deze berekeningen niet vrij zijn van inaccuratesse.<sup>4</sup>

20 Androgenen leiden tot de ontwikkeling en handhaving van de secundaire geslachtskenmerken van de man en diens seksuele functies. Tevens hebben ze een anabole werking (eiwitsparend). Androgenen oefenen ook een remmend effect uit op de gonadotrofinsecretie van de hypofysevoorkwab. In het perifere weefsel zijn androgenen antagonistisch werkzaam ten opzichte van oestrogenen.

25 Hypogonadisme bij de man wordt gekenmerkt door lage totale testosteronconcentraties in het serum (< 10-12 nmol/L). De (corresponderende) grenswaarde voor vrij testosteron is onbekend; een enkele studie geeft 225 pmol/L ten opzichte van 12,0 nmol/L (=1,9% van totaal testosteron).<sup>5</sup>

30 Klassieke vormen van hypogonadisme hebben een oorzaak die zowel testiculair (primair hypogonadisme), hypofysair (secundair hypogonadisme) als hypothalamisch (tertiair hypogonadisme) kan zijn. Daarnaast bestaat de vorm 'late-onset hypogonadisme' (LOH), een natuurlijk verschijnsel dat samenhangt met het dalen van de serumtestosteronspiegel met de leeftijd. Geschat wordt dat 7% van de 40-60 jarige mannen een spiegel heeft < 12 nmol/L, terwijl dit percentage stijgt tot 21% in de leeftijdsgroep 60-80 jaar en tot > 35% bij mannen > 80 jaar. Op dit moment is er geen overeenstemming over leeftijdsafhankelijke referentiewaarden voor testosteron.

40 In de meeste studies wordt een fysiologische range aangehouden van 7-12 nmol/L als ondergrens en ongeveer 35 nmol/L als bovengrens, afhankelijk van het tijdstip op de dag waarop het sample is genomen (testosteronspiegels kennen een circadiaan ritme met hoogste niveaus in de ochtend). De richtlijn van de American Association of Clinical Endocrinologists over hypogonadisme wordt door de Nederlandse Internisten Vereniging onderschreven, hierin wordt echter geen harde fysiologische range uitgesproken in termen van testosteronspiegels. In deze beoordeling zal een fysiologische range van 12,0-35,0 nmol/L worden aangehouden.<sup>6</sup>

45 Mogelijke oorzaken van primair hypogonadisme zijn o.a. het syndroom van Klinefelter, XYY-syndroom, zaadbalkanker of gonadale defecten.<sup>2,3</sup>

## **Symptomen.**

50 Verschijnselen die met mannelijk hypogonadisme in verband worden gebracht zijn onder meer afgenomen geslachtsdrift, verminderde spiermassa en botdichtheid, vermoeidheid, anemie en depressie. De behandeling van hypogonadisme is gericht op het verhogen van de testosteronspiegel tot fysiologische spiegels. Testosteronsuppletie bij hypogonadisme heeft een algemeen effect op de eiwitsynthese, ontwikkeling van spierweefsel en verdeling van lichaamsvet, terwijl er daarnaast positieve effecten op botdichtheid, libido, stemming en erythropoëse zijn beschreven. Daarnaast wordt hypogonadisme geassocieerd met metabool syndroom, maar de precieze relatie is onbekend.<sup>7</sup>

## **Prevalentie/incidentie.**

60 Er zijn geen gegevens beschikbaar over de Nederlandse prevalentie of incidentie van hypogonadisme. Uit de GIP-data blijkt dat er 12.766 gebruikers van androgenen zijn (2011)<sup>8</sup>, maar

laat buiten beschouwing of het specifiek de indicatie hypogonadisme bij mannen betreft. Bovendien kan er sprake zijn van over- of onderbehandeling ten opzichte van de werkelijke prevalentie en er wordt niet gecorrigeerd voor gebruikers die meerdere behandelingen in dat jaar hebben gebruikt.

### Behandeling.

Er zijn geen Nederlandse richtlijnen met betrekking tot de behandeling van hypogonadisme. Wel bestaat er een Amerikaanse richtlijn van de *American Association of Clinical Endocrinologists*<sup>2</sup>, welke wordt onderschreven door de sectie Endocrinologie en metabolisme van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV).

De Amerikaanse richtlijn geeft aan dat behandeling van klassiek hypogonadisme verschillende doelen kan dienen:

- Herstel sexueel functioneren, libido, welzijn en gedrag
- Produceren en in stand houden van virilisatie
- Optimaliseren van botdichtheid en preventie van osteoporose
- Herstel vruchtbaarheid in geval van hypogonadatroop hypogonadisme

Kanttekening die wordt gemaakt is dat erectiestoornissen die geassocieerd zijn met hypogonadisme niet altijd verbeteren indien er secundaire oorzaken voor het disfunctioneren aanwezig zijn.<sup>2</sup> Dit kan ook gelden ook voor de andere geformuleerde behandeldoelen uit de richtlijn. Voor hypogonadisme als gevolg van veroudering (late-onset hypogonadisme; LOH) zijn volgens de richtlijn nog onvoldoende langetermijn data beschikbaar om criteria voor therapeutische overwegingen te kunnen opstellen. De sectie Endocrinologie en metabolisme van de NIV onderschrijft expliciet dat behandeling met testosteronsuppletie alleen wordt voorgeschreven bij de klassieke vormen van hypogonadisme en niet in het kader van “anti-aging” (LOH).

Testosteron wordt bij oraal gebruik grotendeels door de lever onwerkzaam gemaakt. Een uitzondering hierop vormen testosteron-undecanoaat dat vanuit de darm voor een klein deel naar de lymfwegen wordt geresorbeerd en het van testosteron afgeleide preparaat mesterolon. Bij de gebruikelijke dosering is de bioactiviteit van mesterolon iets minder dan die van testosteron-undecanoaat. Voor intramusculaire injecties zijn diverse testosteronesters beschikbaar, die maximaal drie weken werkzaam zijn.<sup>3</sup> Nebido<sup>®</sup>, ook een testosteronester voor intramusculaire injectie, heeft een werkzaamheid van 10-14 weken.<sup>9</sup>

Vanuit de testosteron-gel worden binnen 24 uur normale therapeutische spiegels bereikt. Na twee dagen gebruik van de gel is de serumconcentratie stabiel en zijn de dagelijkse wisselingen van de testosteronspiegel gelijk aan die, die worden waargenomen tijdens het 24-uurs ritme van het endogene testosteron. Bij stoppen met de gel daalt de testosteronconcentratie in plasma na circa 24 uur en tussen 72 en 96 uur is die gedaald tot de uitgangswaarde.<sup>10</sup>

Met de diverse toedieningsvormen van testosteron (oraal, transcutaan, parenteraal) kunnen fysiologische serumconcentraties van testosteron worden bereikt bij mannen met hypogonadisme. Omdat het klinische effect tot stand komt door het bereiken van een plasmaconcentratie van testosteron op een fysiologisch niveau, kunnen de diverse toedieningsvormen van testosteron als gelijkwaardig worden beschouwd. De toediening van testosteron via een gel vormt een alternatief voor de orale toediening.<sup>3,10</sup>

## 2. Beoordelingsmethode

### 2a Keuze vergelijkende behandeling

5 Testosteronpreparaten die momenteel in Nederland worden gebruikt, worden oraal (capsule), transdermaal (gel) of intramusculair toegediend. Sustanon® is een intramusculaire toedieningsvorm van testosteron en bevat een combinatie van testosteronpropionaat, -fenylpropionaat, -isocaproaat en -decanoaat. Het orale middel bevat testosteronundecanoaat.

10 Volgens de GIPdatabank werden in 2011 Andriol® (capsules), Sustanon® (250 mg i.m.) en de gels Androgel®, Testim® en Tostran® voorgeschreven. De gels hebben de meeste gebruikers: totaal 7743, gevolgd door Sustanon® (3600) en Andriol® (2409).<sup>8</sup>

15 De Amerikaanse richtlijn spreekt geen voorkeur uit voor enig middel. Wel stelt de richtlijn dat oraal testosteronundecanoaat beperkt bruikbaar is als alternatief testosteronpreparaat.<sup>2</sup> De sectie endocrinologie en metabolisme van de NIV spreekt een voorkeur uit voor de testosterongels en Nebido® en stelt dat deze het meest geschikt zijn om stabiele testosteronspiegels te verkrijgen. Uit de GIPdatabank blijkt dat Sustanon®, na testosterongels, de meest gebruikte testosteronsuppletie therapie is.<sup>8</sup>

20 Op basis van de Amerikaanse richtlijn en de GIP data kan worden geconcludeerd dat Nebido® dient te worden vergeleken met de testosterongels, alsmede met Sustanon®, omdat dit middel, na de testosterongels, het meest wordt voorgeschreven en evenals Nebido® intramusculair wordt toegediend.

### 25 2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de NPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 11 juli 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: testosterone, undecanoate, intramuscular, transdermal, hypogonadism.

30 Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	Onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten Aantal	kenmerken	interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	stat. Analyse (ITT/P)	Kans op bias
<b>TU registratiestudie</b>								
NPAR (deel 1A stage 1); niet gepubliceerd	Gerandomiseerd, multicenter, open label, fase III klinisch onderzoek (B)	237	Mannen >18 jaar, hypogonadisme <10,4 nmol/L testosteron (ochtend-waarde)	TU 1000 mg i.m. iedere 12 weken Vs TU 750 mg i.m. iedere 12 weken	48 weken	Farmacokinetiek gedurende 4 <sup>e</sup> injectie-interval van 12 weken, veiligheid  (C <sub>max</sub> , C <sub>avg</sub> , T <sub>max</sub> , C <sub>trough</sub> )* en veiligheid  Serum testosteron, DHT, SHBG, berekend FT	Onbekend	Open label
<b>Nebido® (testosteronundecanoaat i.m.) vs testosteronenanthaat (TE) i.m.</b>								
Schubert (2004) <sup>11</sup> , Minneman (2007) <sup>12</sup> , Minneman (2008) <sup>13</sup> , Jockenhövel	Gerandomiseerd open label klinisch onderzoek gevolgd door	40 (n=25 na 4 jaar FU)	Mannen tussen 18 en 64 jaar met T < 5 nmol/L, op twee afzonderlijke screenings	TU 1000 mg 1x per 6-9 wk Vs Testosteronenanthaat 250 mg	30 weken (gerandomiseerd deel) en	Farmacotherapie (TT, FT, DHT), sexueel gedrag en welzijn mbv visual analogue scales,	PP	Open label 4 van de 20 patiënten in TE-arm lost to follow-up t.o.v. 0/20 in

(2009) <sup>14</sup>	volledige crossover (B; follow-up: C)		bepaald	1x per 3 wk	4 jaar FU (na crossover)	veiligheid, overige biochemische en motorische parameters	TU	Effectiviteitsparameters niet onafhankelijk bepaald
----------------------	---------------------------------------	--	---------	-------------	--------------------------	---	----	---

### Testosterongel

Chiang (2007) <sup>33</sup>	Gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek (B)	40	Taiwanese mannen met hypogonadisme symptomen en testosterondeficiëntie (totaal testosteron <10,4 nmol/L 's ochtends, of ≥ 10,4 nmol/L en vrij testosteron < 30,2 pmol/L	Testosterongel transdermaal (AndroGel) 50 mg/dag vs. placebo	3 maanden	Primair: Totaal en vrij testosteron Secundair: DHT, oestradiol, LH, FSH, SHBG en sexueel functioneren (IIEF)	ITT	
Chiang (2009) <sup>32</sup>			Uitwerking van Chiang (2007) m.b.t. IIEF-scores				PP	
Swerdloff (2000) <sup>15</sup> Wang (2000) <sup>16</sup> Wang (2004) <sup>17</sup> Wang (2001) <sup>18</sup>	Gerandomiseerd dubbelblind (gedurende eerste 90 dagen, daarna randomisatie en blinding opgeheven t.a.v. gel) multicenter klinisch onderzoek (B); follow-up: (C)	227	≤ 10,4 nmol/L serum T niveau (ochtend, éénmalige meting) 19-68 jaar Exclusie: lichaamsgewicht < 80 kg of > 140% van 'ideaal lichaamsgewicht' (niet verder gedefinieerd)	Eerste 90 dagen: Testosterongel (AndroGel®) 50 mg/dag Testosterongel (AndroGel®) 100 mg/dag Testosteron-pleister (Androderm®) 10 mg/dag Na 90 dagen: Afh. Van testosteronwaarden naar 50 of 75 mg/dag gel-groep, pleisterdosis aangepast naar 5 mg/dag. Geen crossover van pleister ->gel of andersom.	6 maanden (gel vs pleister) en 36 maanden (alleen gel)	Farmacokinetiek*: Serum testosteron (Cavg, Cmax, Cmin), vrij testosteron (berekend), DHT, oestradiol, FSH, LH, SHBG Sexueel gedrag, gemoedstoestand Botmineraaldichtheid	PP	Patiënten deels LOH 3 patiënten geïncludeerd met serum > 10,4 nmol/L gedurende een periode dat de sponsor inclusie verhoogde naar 12,1 nmol/L ~35% van de patiënten had testosteronconcentratie binnen fysiologische range bij baseline-meting Exclusie op basis van lichaamsgewicht

### Sustanon® i.m.

Conway (1988) <sup>19</sup>	Crossover, gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek (B)	15	Hypogonadale mannen die regulier androgeen-suppletie-therapie ontvangen	Sustanon® '250' (30 mg testosteronpropionaat, 60 mg testosteronfenylpropionaat, 60 mg testosteronisocaproaat, 100 mg testosterondecanoaat) Vs Andriol® (Oraal testosteron-	4 weken (Sustanon® en oraal, 25 weken implantaat)	Vrij testosteron (gemeten), totaal testosteron, LH, FSH, oestradiol, SHBG	Onbekend	Geen goede randomisatie-procedure Open label Klein aantal patiënten Korte follow-up Sustanon® tweewekelijks
-----------------------------	---	----	---	--	---	---	----------	---

undecanoaat)	ipv driewekelijks toegediend
Vs	
Testosteron pellet (s.c. implantaat)	

Afkortingen : TT : totaal testosteron ; FT : vrij testosteron ; SHBG : sex hormone binding globulin ; IIEF : International Index of Erectile Function ; DHT : dihydrotestosteron ; LH : luteïniserend hormoon ; FSH : follikelstimulerend hormoon ; FU : follow-up ; TU : testosteronundecanoaat

- 5 \* Verschillende meetpunten in de tijd over een bepaalde periode leveren data voor farmacokinetiek. Op basis van de daaruit voortvloeiende curve kan een aantal relevante uitkomstmaten worden bepaald : Cmax (maximale concentratie), Cavg (gemiddelde concentratie, berekend door 'area under the curve' te bepalen en te delen door een tijdseenheid), Cmin (minimale concentratie), Ctrough (residuconcentratie aan het einde van de gemeten periode) en Tmax (tijdstip van Cmax).

10 **Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling**

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Wang (2010) <sup>20</sup>	Eénarmig fase III onderzoek, 750 mg TU
Giltay (2010) <sup>21</sup> ; Kalinchenko (2010) <sup>5</sup>	Onderzoek bij hypogonadale mannen met metabool syndroom*
Aversa (2010) <sup>22</sup>	Onderzoek bij hypogonadale mannen met metabool syndroom en/of diabetes mellitus type II* en LOH
Hohl (2009) <sup>23</sup>	Expliciet onderzoek naar LOH (TU vs testosteron cypionaat vs testosteron propionaat/fenylpropionaat/isocaproaat/decanoaat (Durateston®; dezelfde samenstelling als Sustanon 250)
Cantrill (1984) <sup>24</sup>	Studie-opzet onvoldoende: Geen randomisatie, geen inclusie- en exclusiecriteria, crossover (onbekende washout), n=16 (incl crossover n=9, 6 en 6 per groep)
Jones (2011) <sup>25</sup>	Patiënten ≥ 40 jaar met diabetes mellitus type II en/of metabool syndroom
Von Eckardstein (2002) <sup>26</sup>	Deels gebaseerd op eerder gepubliceerd onderzoek (Behre et al 1999), Overige deel onvoldoende omvang (n=7)
Behre (1999) <sup>27</sup>	Fase I, onvoldoende level of evidence (n=7, 1 toedieningscyclus beschreven, geen steady-state condities)
Aversa (2010) <sup>28</sup>	Patiënten 50-65 jaar met diabetes mellitus type II en/of metabool syndroom

\* De relatie tussen hypogonadisme en metabool syndroom/diabetes mellitus type II is onbekend. Behandeling van hypogonadisme in het kader van metabool syndroom/diabetes mellitus niet genoemd in richtlijn.  
Afkortingen: LOH: late-onset hypogonadisme, TU: testosteronundecanoaat

15 **Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
NPAR <sup>29</sup>	CBG
Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadisme in adult male patients - 2002 update <sup>2</sup>	American association of clinical endocrinologists

### 3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van testosteronundecanoaat is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### 3a Gunstige effecten

##### Uitkomstmaten.

Belangrijk doel van de behandeling is normaliseren van de testosteronspiegels binnen de fysiologische range. De farmacokinetiek kan worden weergegeven door testosteronconcentraties te bepalen gedurende een bepaalde periode en op basis daarvan de Cmax (maximale concentratie), Cavg (gemiddelde concentratie, berekend door 'area under the curve' te bepalen en te delen door een tijdseenheid), Cmin (minimale concentratie), Ctrough (residuconcentratie aan het einde van de gemeten periode c.q. vlak voor nieuwe toediening) en Tmax (tijdstip van Cmax) af te leiden.

Normalisatie van testosteronspiegels wordt nagestreefd met het doel om positieve effecten op symptomen gerelateerd aan hypogonadisme te bewerkstelligen, waaronder stemming, energieniveau, spiermassa en sexueel functioneren en verbetering van kwaliteit van leven in het algemeen. Omdat testosteronniveaus objectief en gestandaardiseerd meetbaar zijn wordt dit in deze beoordeling als primaire uitkomstmaat en als proxy voor klinische effectiviteit beschouwd. De CFH heeft eerder gesteld dat het klinische effect tot stand komt door het bereiken van een in de tijd stabiele plasmaconcentratie van testosteron op een fysiologisch niveau.<sup>30,31</sup>

Wanneer in studies gebruik gemaakt wordt van niet-gevalideerde uitkomstmaten zullen deze kwalitatief worden beschreven. De Amerikaanse richtlijn geeft aan dat herstel van sexueel functioneren, libido, welzijn en gedrag de belangrijkste therapiedoelen zijn, maar noemt geen specifieke en/of gevalideerde uitkomstmaten. Ook de NPAR en de EMA vermeldt niet welke uitkomstmaten gewenst zijn.

Gerapporteerde uitkomstmaten die niet zijn meegenomen in de beoordeling betreffen metabolisme of metabool syndroom (bv. cholesterol, BMI, taille omvang, glucose- of leptineniveaus), oestradiol, "grip strength" en spierkracht (geen duidelijk gevalideerde uitkomstmaat), de "ageing male syndrome" (AMS) vragenlijst (heeft betrekking op symptomen die voortkomen uit LOH), interleukines.

**Tabel 4. Gunstige effecten van Nebido® (TU 1000 mg i.m.) bij mannelijke patiënten met hypogonadisme, na 36-48 weken behandeling [NPAR]<sup>29</sup>**

	TU 1000 mg (n = 97)
<i>primaire uitkomstmaat</i>	
TT Cavg nmol/L ± S.D.	19,1 ± 5,88
TT Cmax nmol/L ± S.D.	34,6 ± 13,7
TT Ctrough nmol/L ± S.D.	13,1 ± 4,76
TT Tmax dagen (gemiddeld; mediaan)	10,0; 7

Afkortingen: TU: testosteronundecanoaat; TT: totaal testosteron; Cavg: gemiddelde concentratie; Cmax: maximale concentratie; Ctrough: residuconcentratie; Tmax: tijdstip Cmax; S.D.: standaarddeviatie

##### Evidentie.

*Nebido (testosteronundecanoaat; TU) i.m.*

In de NPAR van TU i.m. wordt een twee-armige, open label, gerandomiseerde multicenter fase III trial beschreven waarin TU in een dosering van 750 mg werd vergeleken met 1000 mg, beide doseringen eens per 12 weken i.m. toegediend. De uitkomsten hebben specifiek betrekking op de periode tussen de 4<sup>e</sup> en 5<sup>e</sup> injectie (t/m 48 weken totale behandeling met TU). De geïncludeerde patiënten hadden een BMI van 31,8 ± 0,47 resp. 31,5 ± 0,51 en het merendeel van de patiënten was gediagnosticeerd met primair of secundair hypogonadisme.<sup>29</sup> Primaire uitkomstmaat betreft de farmacokinetiek. Met een dosering van 1000 mg i.m. per 12 weken werden testosteronconcentraties gemiddeld binnen de fysiologische range bereikt (tabel 4). Bij 6,2% van de patiënten werd een Cavg van testosteron gemeten buiten de fysiologische range. Bij 11,3% van de patiënten werden piekwaarden (Cmax) van testosteron geobserveerd van > 52,0 nmol/L.<sup>27</sup>

In een directe vergelijking is TU i.m. vergeleken met testosteronenanthaat i.m. (TE, niet op de markt in Nederland) (n=40). Naast farmacokinetiek is door middel van “visual analogue scales” (VAS) een aantal sexuele en gedragsparameters gemeten. TU i.m. werd iets frequenter toegediend dan volgens de geregistreerde toedieningsinterval, namelijk eens per 6-9 weken in plaats van eens per 10-14 weken. De gedrags/welzijnsparameters zijn met behulp van vragenlijsten op 3 dagen voorafgaand aan een volgende injectie door de patiënt ingevuld.<sup>32</sup> De testosteronspiegels na 30 weken behandeling met TU i.m. waren stabiel en binnen de fysiologische range.<sup>13,32</sup> Significante verschillen tussen de welzijnsparameters ten opzichte van baseline voor TU i.m. betreffen alle sexuele parameters alsmede een verhoging van “concentratie”, “agitatie”, “zelfvertrouwen”, “activatie” en “goede gemoedstoestand” en een significante verlaging van “duizeligheid”. Er worden geen significante verschillen tussen TU en TE-groepen gerapporteerd<sup>33</sup>. Na 30 weken heeft crossover van TE naar TU plaatsgevonden. Na 4 jaar follow-up (n=25, één arm) bevonden de gemiddelde testosteron Ctrough-waardes (voor iedere nieuwe injectie) zich binnen de fysiologische range en er waren geen aanwijzingen dat er suprafysiologische levels optraden.<sup>12</sup>

### *Testosterongel*

De farmacokinetiek van testosterongel is beschreven in het betreffende CFH-rapport<sup>10</sup>. Op basis van fase III onderzoek is hierin beschreven dat toepassing van de gels in meer dan de helft van de onderzochte patiënten leidde tot een snelle en stabiele normalisatie van de plasmaconcentraties van testosteron. De effectiviteit uitte zich in een toename van de spiermassa en spierkracht, vermindering van de hoeveelheid lichaamsvet, toename van de botdichtheid en verbetering van de libido. Het effect bleef behouden tijdens een drie jaar durende follow-up. Geconcludeerd werd, dat door toepassing van testosterongel het op een dosisafhankelijke manier mogelijk is tot een effectieve suppletie van testosteron te komen.<sup>10,18</sup> De SPC van testosterongel (Androgel®) vermeldt dat toediening de plasmawaarden van testosteron met gemiddeld 8,7 nmol/L verhoogt.<sup>30</sup>

In een kleinere placebogecontroleerde studie, destijds nog niet beschikbaar voor inclusie in het FT-rapport van testosterongel, werden 40 Taiwanese patiënten gerandomiseerd. Er werden significante verbeteringen aangetoond op onderdelen van de “international index of erectile function” (IIEF-15) schaal na drie maanden behandeling met testosterongel ten opzichte van baseline, indicatief voor een vermindering van erectieproblemen en verbetering van het sexueel functioneren.<sup>34,35</sup>

### *Oraal toegediend TU en Sustanon® i.m.*

Er is één trial waarin de werkzaamheid van Sustanon® en oraal TU onderzocht is in gerandomiseerd onderzoek, met in totaal 15 patiënten. Het betreft onderzoek naar Sustanon® ‘250’ (30 mg testosteron-propionaat, 60 mg testosteron-fenylpropionaat, 60 mg testosteron-isocaproaat, 100 mg testosteron-decanoaat), TU (oraal) en een subcutaan geplaatst testosteronimplantaat (niet in Nederland op de markt). In een crossover-design ontvingen patiënten een behandeling van steeds (tenminste) vier weken, waarna na een washoutperiode werd overgeschakeld naar een ander preparaat. Een week na injectie werden testosteronniveaus waargenomen bovenin de fysiologische range; twee weken na injectie (vlak voor de nieuwe injectie) aan de ondergrens binnen de fysiologische range. Sustanon® is tweewekelijks toegediend in plaats van driewekelijks, wat het geregistreerde doseringsinterval is. Oraal, 2x per dag toegediend testosteronundecanoaat heeft de hoogste testosteronniveaus na 1 week en neemt vervolgens geleidelijk af, maar is na 4 weken nog binnen de fysiologische range. De follow-up is te kort om in te gaan op concentraties na langdurig gebruik. De SPC van oraal TU vermeldt dat onder ‘steady state’ omstandigheden de plasmawaarden van testosteron na 4-5 uur na toediening van een dosis van 80-160 mg een maximum van ongeveer 40 nmol/L bereikt.<sup>36</sup> Een eenmalige dosis van Sustanon® 250 mg/mL i.m. leidt volgens de SPC tot een stijging van de totale testosteronconcentratie in plasma tot piekwaarden van ongeveer 70 nmol/L (Cmax). De maximale concentratie wordt ongeveer 24-48 uur (tmax) na toediening bereikt. De plasmaconcentratie van testosteron daalt dan geleidelijk gedurende 3 weken tot laag-normaalwaarden voor mannen.<sup>37</sup>

### **Discussie.**

In eerdere beoordelingen heeft de CFH gesteld dat het klinische effect tot stand komt door het bereiken van een in de tijd stabiele plasmaconcentratie van testosteron op een fysiologisch niveau en dat de verschillende toedieningsvormen in dat opzicht als gelijkwaardig kunnen worden beschouwd. Onderzoek naar testosteron-suppletie door middel van verschillende testosteronpreparaten richt zich met name op de werkzaamheid in termen van totale testosteronconcentraties binnen een fysiologische range. Alle in Nederland beschikbare



testosteronpreparaten, inclusief TU i.m. zijn in staat tot normalisatie van testosteronconcentraties binnen de fysiologische range. Hoewel in de SPC van Sustanon® is opgenomen dat plasma testosteron piekwaarden van 70 nmol/L kunnen optreden tussen 24-48 uur na toediening, is er geen direct vergelijkend onderzoek beschikbaar waaruit geconcludeerd kan worden dat Sustanon® op dit punt zodanig verschilt van TU i.m. dat dit leidt tot een klinisch relevant verschil in optreden van gunstige/ongunstige effecten en hoe deze piekwaarden zich verhouden tot de suprafysiologische piekwaarden die bij TU i.m. zijn aangetoond. Ook op basis van de indirecte vergelijkingen kunnen hierover geen uitspraken worden gedaan. Dit hangt samen met het feit dat in de onderzoeken gebruik wordt gemaakt van een lage meetresolutie (bv. één meetpunt per week of alleen de residuwaarden vlak voor een nieuwe injectie). Met name C<sub>max</sub>, maar ook C<sub>avg</sub> zijn dan niet met grote mate van betrouwbaarheid te vergelijken tussen de verschillende preparaten. Bovendien zijn er tussen studies naar de gunstige effecten van testosteronpreparaten verschillen in de gekozen uitkomstmaten met betrekking tot effectiviteit, waardoor een vergelijking gecompliceerd wordt. Generieke kwaliteit van leven uitkomstmaten ontbreken in de studies. De meeste studies zijn open-label/niet placebogecontroleerd, wat bias kan introduceren in eventuele gevonden effecten op de *patient-reported outcomes*. Er is nooit specifiek 'late-onset hypogonadisme' als exclusiecriteria toegepast waardoor niet uitgesloten kan worden dat patiënten met door natuurlijk beloop (veroudering) gedaalde testosteronconcentraties deel uitmaakten van de studies. Het nut van testosteronsuppletie is overigens bij deze groep niet in klinisch onderzoek aangetoond, zoals ook blijkt uit de Amerikaanse richtlijn<sup>2</sup> en het standpunt van de NIV. Er zijn aanwijzingen dat deze groep een groter risico heeft op cardiovasculaire bijwerkingen.<sup>38</sup>

### Conclusie.

De werkzaamheid van TU i.m. in termen van normalisatie van testosteronconcentraties binnen de fysiologische range is voldoende aangetoond. Een klinisch relevant verschil in symptoomcontrole gerelateerd aan de stabiliteit van testosteronspiegels binnen de fysiologische range tussen de verschillende preparaten kan op basis van de indirecte vergelijkingen niet worden aangetoond. Er ontbreekt direct vergelijkend dubbelblind onderzoek van voldoende kwaliteit met voldoende omvang en follow-up naar werkzaamheid of verbetering van klinische symptomen met gevalideerde uitkomstmaten zoals kwaliteit van leven van TU i.m. versus andere in Nederland beschikbare preparaten. Ook relevant placebogecontroleerd onderzoek van TU i.m. ten aanzien van genoemde aspecten ontbreekt. Er is daarom onvoldoende evidentie om te kunnen concluderen dat er een klinisch relevant verschil is tussen de diverse testosteronpreparaten voor wat betreft gunstige effecten.

### 3b Ongunstige effecten

**Evidentie.** Door het overeenkomstige verloop van de testosteronconcentratie komt de aard en de frequentie van de systemische bijwerkingen voor de verschillende toedieningsvormen in beginsel overeen. De belangrijkste zijn vooral aan het begin van de behandeling en bij hoge doses aanhoudende, soms pijnlijke erecties (priapisme). Vooral bij langdurig gebruik van hoge doses gestoorde spermatogenese door remming van de gonadotrofine-secretie en de omzetting van androgenen in oestrogenen, verminderd ejaculatievolume, impotentie, libidoversterking, verkleining van de testes, soms leidend tot al dan niet tijdelijke subfertiliteit, epididymitis, blaasirritatie, urineretentie en verergering van prostaathypertrofie. Natrium- en waterretentie met gewichtstoename of oedeem kan optreden, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses en bij aanwezigheid van andere risicofactoren hiervoor. Er is geen aantoonbaar verband tussen testosteronsuppletie en het toenemen van het risico op prostaatkanker bij patiënten met hypogonadisme. Wel kunnen androgene hormonen de ontwikkeling van subklinische prostaatkanker en goedaardige prostaathyperplasie versnellen. Bij sommige patiënten kan een lichte stijging van de PSA spiegel worden waargenomen. Hoge doses testosteron kunnen de erythropoiese stimuleren. In de literatuur zijn echter geen gevallen van testosteronsuppletie gerelateerde trombo-embolie gerapporteerd.<sup>31</sup>

Verschillen treden voornamelijk op als gevolg van toedieningsvorm: huidreacties op de toedieningsplaats zoals erytheem (gel, injectie), acne en droge huid (gel), pijn en hematoom (injectie). Reacties op de olie waarin de testosteronesters van Sustanon® en TU i.m. zijn opgelost kunnen in zeldzame gevallen optreden en bestaan uit hoesten, dyspneu, zweten, pijn op de borst, duizeligheid, syncope, paresthesie of ademhalingsmoeilijkheden. Deze reacties kunnen worden

beperkt door het zeer langzaam injecteren van de oplossing. Er zijn geen gevallen van blijvende schade of invaliditeit bekend als gevolg van deze reacties.<sup>9,26</sup>

**Discussie.** Er is weinig verschil in ongunstige effecten tussen de verschillende testosteronpreparaten. Ongunstige effecten lijken daarom voornamelijk samen te hangen met de gemeenschappelijke werkzame stof en metaboliet (testosteron en dihydrotestosteron). Verschillen in ongunstige effecten kunnen optreden als gevolg van verschil in toedieningsvorm. Ongunstige effecten zouden kunnen optreden als gevolg van schommelingen van testosteronconcentraties, bijvoorbeeld kort na toediening of vlak voor een nieuwe toediening, maar evidentie ontbreekt om eventuele verschillen hierin tussen de preparaten te kunnen duiden.

**Conclusie.** De meest voorkomende ongunstige effecten van testosteronsuppletie berusten op de androgene werking van testosteron en bestaan uit prostaatafwijkingen (waaronder benigne prostaathyperplasie en verhoogd PSA), polycytemie, acne en hypertensie. Deze systemische ongunstige effecten verschillen niet substantieel tussen de verschillende preparaten. Er kunnen ongunstige effecten optreden op de toedieningsplaats afhankelijk van de toedieningsvorm.

### 3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met TU i.m. en vergeleken behandelingen\*

	TU i.m.	Testosterongel	TU oraal	Sustanon®
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)				
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	X			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X	X	X

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

**Conclusie.** De ervaring met TU i.m. is voldoende, die met testosterongel, oraal TU en Sustanon® is ruim.

### 3c2 Toepasbaarheid

**Contra-indicaties:** Bij alle preparaten: prostaatcarcinoom, mammacarcinoom en levertumoren in de anamnese.

**Specifieke groepen:** Bij alle preparaten: niet toepassen bij kinderen of adolescenten vanwege onvoldoende ervaring. Nebido® is klinisch niet geëvalueerd bij mannelijke patiënten onder de 18 jaar.

**Interacties:** Androgenen kunnen de gevoeligheid voor orale anticoagulantia verhogen, zodat het nodig kan zijn de dosering van het anticoagulans te verminderen; frequente controle van de protrombinetijd en INR wordt aanbevolen. Het hypoglykemisch effect van bloedglucoseverlagende middelen kan worden versterkt. Gelijktijdig gebruik met ACTH of corticosteroiden kan oedeemvorming versterken.

**Waarschuwingen en voorzorgen:** In verband met de androgene werking gelden voor alle testosteronpreparaten overeenkomstige waarschuwingen en voorzorgen. Testosteron moet voorzichtig worden toegepast bij patiënten met hypertensie, een reeds bestaande hart-, nier- of leveraandoening, epilepsie, migraine, diabetes mellitus of andere aandoeningen die kunnen worden verergerd door eventuele waterretentie. Tijdens behandeling prostaatklier (digitaal rectaal onderzoek, serum-PSA) en borst ten minste eenmaal per jaar controleren in verband met mogelijke progressie van subklinische prostaatkanker en van goedaardige goedaardige prostaathypertrofie met gevaar voor acute urethraobstructie. Bij langdurige behandeling de hematocriet- en hemoglobine waarden regelmatig controleren om polycytemie te onderkennen.

Bij gebruik van de gel kan door nauw huid-op-huid contact testosteron worden overgebracht en resulteren in toename van de testosteronspiegel in serum en bijwerkingen bij herhaald contact (onopzettelijke androgenisatie). De gel daarom niet voorschrijven indien het risico aanzienlijk is dat de veiligheidsvoorschriften niet worden opgevolgd (bv. zwaar alcoholisme, druggebruik, ernstige psychiatrische aandoeningen). Zwangere vrouwen dienen elk contact met de plaatsen waar de gel is aangebracht te vermijden. Niet aanbrengen op de geslachtsdelen, aangezien het hoge gehalte aan alcohol lokale irritatie kan veroorzaken. Bij voorkeur tot zes uur na het aanbrengen van de gel niet baden of douchen.

**Discussie.** Er zijn geen grote verschillen in toepasbaarheid tussen de verschillende toedieningsvormen.

**Conclusie.** TU i.m. is even breed toepasbaar als de overige toedieningsvormen van testosteron.

### 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 8. Gebruiksgemak van TU en vergeleken behandelingen**

	<i>TU i.m. (Nebido®)</i>	<i>Testosterongel</i>	<i>TU oraal</i>	<i>Sustanon®</i>
toedieningswijze	i.m.	Cutaan	Oraal	i.m.
toedieningsfrequentie	1x per 10-14 weken	1dd	1-2dd	1x per 3 weken

TU i.m. wordt 1x per 10-14 weken toegediend.<sup>9</sup> Testosterongel wordt 1 maal daags aangebracht. Nadat de gel is aangebracht, dienen ter voorkoming van overdracht de handen te worden gewassen met water en zeep; de zone waar de gel is aangebracht te worden bedekt met een kledingstuk zodra de gel droog is; een douche te worden genomen voor elke situatie waarin nauw huid-huidcontact met andere personen kan plaatsvinden.<sup>30</sup> Sustanon® '250' wordt éénmaal per drie weken intramusculair toegediend.<sup>37</sup> De orale toedieningsvorm van TU wordt 1-2dd ingenomen.<sup>36</sup>

**Discussie.** Van alle testosteronpreparaten heeft TU i.m. het minst vaak te worden toegediend, gevolgd door Sustanon®. Testosterongel dient dagelijks te worden aangebracht en er dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen ter voorkoming van overdracht. TU oraal dient 1-2dd te worden ingenomen. De voorkeur voor een toedieningsvorm kan per patiënt verschillen.

**Conclusie.** TU i.m. heeft een groter gebruiksgemak dan Sustanon® vanwege een groter interval tussen de injecties, maar het gebruiksgemak van TU i.m. ten opzichte van andere toedieningsvormen is afhankelijk van de patiëntvoorkeur.

### 3d Eindconclusie therapeutische waarde

Op basis van beschikbaar farmacokinetisch onderzoek kunnen de gunstige effecten, gebaseerd op het verkrijgen van een fysiologische testosteronspiegel in het bloed, van Nebido® als gelijkwaardig worden beschouwd ten opzichte van testosterongel, testosteronundecanoaat oraal en Sustanon® i.m. Er is onvoldoende onderzoek van voldoende kwaliteit beschikbaar om klinisch relevante verschillen in gunstige en ongunstige effecten van TU i.m. ten opzichte van andere in Nederland gebruikelijke middelen bij mannen met hypogonadisme aan te kunnen tonen. Het gebruiksgemak van TU i.m. is groter dan dat van Sustanon® vanwege een minder frequente toediening, maar er is niet aangetoond dat dit leidt tot een verbeterde therapietrouw en daarmee gunstigere uitkomsten. Samengenomen heeft TU i.m. een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van de overige in Nederland beschikbare testosteronpreparaten.

## **4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH**

### **4a Claim van de fabrikant**

5 “TU heeft een gelijkwaarde ten opzichte van de transdermale testosteron toedieningsvorm. Het gebruiksgemak van een langwerkende vorm van intramusculaire toediening ten opzichte van een transdermale toedieningsvorm heeft voordelen vanwege de aard van gebruik.

10 TU heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van het huidig beschikbare intramusculaire kortwerkende testosteronester (Sustanon®) vanwege klinisch relevante stabielere testosteron serumspiegels binnen en rond het midden van de fysiologische range en het voorkómen van testosteron spiegel schommelingen ver buiten de fysiologische range (werkzaamheid) met als gevolg, een betere symptoomcontrole (effectiviteit). Een groot voordeel van TU is bovendien het gebruiksgemak, een voor deze indicatie relevant criterium gezien de levenslange therapie en het belang van continue suppletie van testosteron voor metabole lichaamsfuncties. Het gebruiksgemak vertaalt zich in het grote verschil in het aantal injecties per jaar (4 tot 5 versus 17 tot 26).

20 De orale toedieningsvorm heeft een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de transdermale en intramusculaire toedieningsvormen.

25 In de behandeling van hypogonadisme door middel van testosteronsuppletie is op dit moment de behandeling met transdermale gels de meeste toegepaste behandeling en daarmee de gebruikelijke behandeling. De voorgestelde plaats in de behandeling voor het langwerkend testosteronundecanoaat, TU (Nebido®) is naast de transdermale gels. De keuze voor een transdermale gel of TU dient te worden afgestemd op de behoefte van de patiënt.”

### **4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

30 Er is geen evidentie beschikbaar met voldoende bewijslast waaruit blijkt dat de gunstige effecten van TU i.m. verschillen ten opzichte van de overige testosteronpreparaten die in Nederland beschikbaar zijn. Niet is aangetoond dat stabielere testosteronspiegels leiden tot een betere symptoomcontrole. TU i.m. heeft daarom een plaats naast de andere in Nederland beschikbare toedieningsvormen, waaronder testosterongels, oraal toegediend TU en Sustanon®.

35 *Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 november 2012.*

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

## **Bijlage**

### **Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas**

#### **Oud CFH-advies**

- 5 Testosteron kan bij testosterondeficiëntie worden voorgeschreven. Waar nodig lijkt testosteron gel een bruikbaar alternatief voor de orale toedieningsvorm.

#### **Nieuw CFH-advies**

- 10 Testosteronpreparaten kunnen toegepast worden bij aangetoond klassieke vormen van testosterondeficiëntie (primair, secundair of tertiair hypogonadisme), wanneer dit gepaard gaat met klinische symptomen en een andere oorzaak voor de symptomen is uitgesloten. De in Nederland beschikbare testosteronpreparaten zijn in therapeutisch opzicht gelijkwaardig. Factoren die kunnen meespelen in de keuze van toedieningsvorm zijn toedieningsfrequentie, ongunstige reacties op specifieke toedieningsvormen en patiëntvoorkeur. Er is geen plaats voor
- 15 testosteron-suppletie therapie in de behandeling van hypogonadisme als gevolg van het natuurlijke verouderingsproces (“*late-onset* hypogonadisme”, “*anti-aging*” of “andropauze”).

## 5. Literatuur

1. Seftel AD. Male hypogonadism. Part I: Epidemiology of hypogonadism. *Int J Impot Res* 2006;18:115-20.
2. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients--2002 update. *Endocr Pract* 2002;8:440-56.
3. Farmacotherapeutisch Kompas. CVZ, 2012.
4. Ly LP, Handelsman DJ. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays. *Eur J Endocrinol* 2005;152:471-8.
5. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:602-12.
6. Klinische Diagnostiek. Testosteron. via <http://www.klinischediagnostiek.nl/>.
7. Makhsida N, Shah J, Yan G, et al. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol* 2005;174:827-34.
8. GIP. Geactualiseerd op: 15-05-2012. College voor zorgverzekeringen, 2011.
9. SPC Testosteronundecanoaat (Nebido). 2012. via <http://db.cbq-meb.nl/IB-teksten/h30794.pdf>.
10. CFH-rapport Androgel. 2004. via [http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst\\_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2004/cfh0404+testosterongel+androgel.pdf](http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2004/cfh0404+testosterongel+androgel.pdf).
11. Schubert M, Minnemann T, Hubler D, et al. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5429-34.
12. Minnemann T, Schubert M, Hubler D, et al. A four-year efficacy and safety study of the long-acting parenteral testosterone undecanoate. *Aging Male* 2007;10:155-8.
13. Minnemann T, Schubert M, Freude S, et al. Comparison of a new long-acting testosterone undecanoate formulation vs testosterone enanthate for intramuscular androgen therapy in male hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2008;31:718-23.
14. Jockenhovel F, Minnemann T, Schubert M, et al. Comparison of long-acting testosterone undecanoate formulation versus testosterone enanthate on sexual function and mood in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 2009;160:815-9.
15. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4500-10.
16. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2839-53.
17. Wang C, Cunningham G, Dobs A, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2085-98.

18. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al. Effects of transdermal testosterone gel on bone turnover markers and bone mineral density in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:739-50.
19. Conway AJ, Boylan LM, Howe C, et al. Randomized clinical trial of testosterone replacement therapy in hypogonadal men. *Int J Androl* 1988;11:247-64.
20. Wang C, Harnett M, Dobs AS, et al. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl* 2010;31:457-65.
21. Giltay EJ, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med* 2010;7:2572-82.
22. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med* 2010;7:3495-503.
23. Hohl A, Marques MO, Coral MH, et al. Evaluation of late-onset hypogonadism (andropause) treatment using three different formulations of injectable testosterone. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:989-95.
24. Cantrill JA, Dewis P, Large DM, et al. Which testosterone replacement therapy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;21:97-107.
25. Jones TH, Arver S, Behre HM, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011;34:828-37.
26. von ES, Nieschlag E. Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study. *J Androl* 2002;23:419-25.
27. Behre HM, Abshagen K, Oettel M, et al. Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. *Eur J Endocrinol* 1999;140:414-9.
28. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al. Efficacy and safety of two different testosterone undecanoate formulations in hypogonadal men with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010;33:776-83.
29. NPAR testosteronundecanoaat (Nebido). 2008;
30. SPC Androgel. 2007. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h27741.pdf>.
31. CVZ. CFH-rapport 07/04: testosteron (Striant). 2006. via [http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst\\_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2007/cfh0702+testosteron+striant.pdf](http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2007/cfh0702+testosteron+striant.pdf).
32. Schubert M, Minnemann T, Hubler D, et al. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5429-34.
33. Jockenhovel F, Minnemann T, Schubert M, et al. Comparison of long-acting testosterone undecanoate formulation versus testosterone enanthate on sexual function and mood in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 2009;160:815-9.
34. Chiang HS, Cho SL, Lin YC, et al. Testosterone gel monotherapy improves sexual function of hypogonadal men mainly through restoring erection: evaluation by IIEF score. *Urology* 2009;73:762-6.

35. Chiang HS, Hwang TI, Hsui YS, et al. Transdermal testosterone gel increases serum testosterone levels in hypogonadal men in Taiwan with improvements in sexual function. *Int J Impot Res* 2007;19:411-7.
36. SPC Andriol. 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h07531.pdf>.
- 5 37. SPC Sustanon 250. 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h00027.pdf>.
38. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363:109-22.