



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2022024660

Datum 21 juli 2022
Betreft GVS herbeoordelingsrapport testosteronundecanoaat (Nebido®)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. drs. M.J.S. de Vries
T +31 (0)6 110 489 80

Onze referentie
2022024660

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 31 mei 2022 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om te adviseren over een herbeoordeling van het geneesmiddel testosteronundecanoaat (Nebido®) in het kader van onderlinge vervangbaarheid binnen het huidig cluster.

Achtergrond

Het testosteronpreparaat Nebido® voor intramusculaire injectie is sinds 2012 opgenomen in het GVS op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in een cluster tezamen met Sustanon® '250' voor intramusculaire injectie. Nebido® bestaat uit testosteronundecanoaat 1000 mg/4ml. Sustanon® '250' ampul 1 ml bestaat uit testosteronpropionaat (30 mg), -fenypropionaat (60 mg), -isocaproaat (60 mg) en -decanoaat (100 mg). Beide geneesmiddelen zijn geregistreerd als suppletie therapie voor hypogonadisme bij mannen, wanneer testosterondeficiëntie op basis van klinische kenmerken en biochemische tests bevestigd is.

Eerdere beoordeling

De huidige plaats van Nebido® in het GVS is vastgesteld op basis van een eerder advies van het Zorginstituut¹ waarin werd geconcludeerd dat de gunstige effecten van Nebido®, gebaseerd op het verkrijgen van een fysiologische testosteronspiegel in het bloed blijkt farmacokinetisch onderzoek, als gelijkwaardig konden worden beschouwd ten opzichte van Sustanon® en de overige testosteronpreparaten (testosterongel, testosteronundecanoaat oraal). Daarnaast is geconcludeerd dat ongunstige effecten zouden kunnen optreden als gevolg van schommelingen van testosteronconcentraties, bijvoorbeeld kort na toediening of vlak voor een nieuwe toediening, maar dat evidentie ontbrak om eventuele verschillen hierin tussen de preparaten te kunnen duiden. Tot slot werd geconcludeerd dat het gebruiksgemak van Nebido® groter is dan dat van Sustanon® vanwege een minder frequente toediening, maar dat niet werd aangetoond dat dit zou leiden tot een verbeterde therapietrouw en daarmee gunstigere uitkomsten voor de patiënt.

Motivatie herbeoordeling

De toediening van de kortwerkende testosteron-ester Sustanon® resulteert in fluctuerende testosteronconcentraties vanwege het farmacokinetische profiel met

1. CFH-rapport 12/18: testosteron undecanoaat (Nebido®). 2012.

2 tot 3 wekelijkse toediening.

Toediening van de langwerkende testosteron-ester Nebido® met 10-14 wekelijkse toediening resulteert in een stabiele fysiologische testosteron spiegel (12,0-35,0 nmol/l). Deze waarden beschrijven de normale concentraties van testosteron in het lichaam bij eugonadale mannen, waarbij waarden onder de 12nmol/L als sub-fysiologisch en waarden boven de 35nmol/l als supra-fysiologisch kunnen worden beschouwd.

Volgens behandelaren en patiëntenorganisaties, tevens vermeld in de door de Nederlandse beroepsgroep gehanteerde richtlijnen, resulteren de fluctuaties van de testosteronconcentratie door toediening van de kortwerkende testosteron-ester Sustanon® in schommelingen in humeur en energie en daarmee in een klinisch relevant hoger risico op ongunstige effecten dan bij behandeling met het langwerkende testosteron-preparaat Nebido®.

Op basis van nieuw beschikbaar gekomen data verzoeken de registratiehouder van Nebido®, beroepsgroepen en patiëntenverenigingen om Nebido® op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering te plaatsen.

Conclusie inhoudelijke beoordeling (Zie GVS-herbeoordelingsrapport in bijlage)

Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

In een netwerk meta-analyse (NMA) van placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studies bij hypogonadale mannen zijn de effecten van Nebido® en van kortwerkende i.m. testosteron-esters (met overeenkomende farmacokinetiek als Sustanon®) uiteengezet.

Nebido® (1000 mg/12 wkn) resulteert t.o.v. placebo als enige testosteron preparaat in een significant effect op de kwaliteit van leven bij deze patiënten. Daarnaast wijzen de indirecte vergelijkingen op een klinisch relevant hoger risico op staken van de behandeling door ongunstige effecten tijdens behandeling met kortwerkend i.m. testosteron in vergelijking met Nebido®. In een door het Zorginstituut uitgevoerde gepoolde analyse is het risico op staken van de behandeling met kortwerkend i.m. testosteron klinisch relevant hoger, met een factor 2,6, ten opzichte van placebo. Gebruikers van Nebido® hebben geen hoger risico op staken van de behandeling dan bij gebruik van placebo.

Het verschil in het risico op staken van de behandeling door ongunstige effecten in gerandomiseerde studies wordt ondersteund met observationeel onderzoek. In een vergelijkende observationele studie stopte 42% van de met kortwerkend i.m. testosteron behandelde patiënten binnen 12 maanden met de behandeling, ten opzichte van slechts 9% van de met Nebido® behandelde patiënten. Verschillende niet-vergelijkende observationele studies wijzen daarnaast op een verschil in het risico op erythrocytose (1% met Nebido® en rond de 40% voor kortwerkend i.m. testosteron). Erythrocytose is een stoornis waarbij het gehalte aan rode bloedcellen (erythrocyten) in het bloed, de hematocriet, te hoog is en is geassocieerd met te hoge testosteron concentraties die ontstaan tijdens gebruik van kortwerkende i.m. testosteron-esters. Erythrocytose is volgens de Nederlandse richtlijnen een indicatie voor een onderbreking van de testosteron behandeling. Vanwege het risico op erythrocytose wordt in de Nederlandse richtlijnen afgeraden om kortwerkend i.m. testosteron voor te schrijven aan patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2), rokers en patiënten met trombotische co-morbiditeit.

De resultaten van een gepubliceerd gebruikersonderzoek onder Nederlandse

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
21 juli 2022

Onze referentie
2022024660

testosterongebruikers zijn ondersteunend aan de gegevens uit de wetenschappelijke literatuur, namelijk dat gebruikers van het kortwerkende i.m. testosteronpreparaat Sustanon® relatief veel last hebben van ongunstige effecten. De manier/het gemak van toedienen wordt hoger gewaardeerd voor Nebido® dan voor Sustanon®.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
21 juli 2022

Onze referentie
2022024660

Conclusie: Alles tezamen genomen bevestigen nieuw beschikbaar gekomen gegevens dat er klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen Nebido® en Sustanon®, op dit moment beide opgenomen in het GVS cluster 0G03BAAP. Nebido® is derhalve niet langer onderling vervangbaar met Sustanon®.

Nebido® voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een therapeutische meerwaarde t.o.v. Sustanon® en komt daarmee in aanmerking voor opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

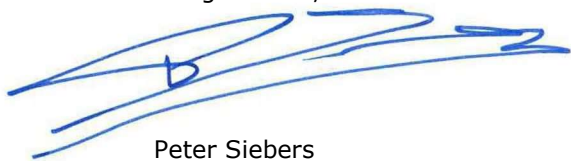
Budgetimpactanalyse

Naar verwachting zal het aantal patiënten dat Nebido® gebruikt stijgen van 2.000 naar ongeveer 5.400 patiënten. Naar verwachting zal dit gepaard gaan met een kostenstijging van jaarlijks €0,6 miljoen euro. Deze kostenstijging komt gedeeltelijk door het stijgende aantal patiënten en gedeeltelijk door de stijgende jaarlijkse vergoeding per patiënt.

Advies

Testosteronundecanoaat (Nebido®) is niet langer onderling vervangbaar met Sustanon®. Het Zorginstituut adviseert om Nebido® te plaatsen op bijlage 1B. Opname van Nebido® op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten van €0,6 miljoen euro.

Hoogachtend,



Peter Siebers
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage: GVS-rapport testosteronundecanoaat (Nebido®) en budgetimpactanalyse

Bijlage

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Budgetimpactanalyse Nebido®

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als ontclustering van Nebido® plaatsvindt en dit middel op bijlage 1b van de Regeling Zorgverzekering wordt geplaatst. Nebido® is op dit moment geclusterd met Sustanon® in cluster 0G03bAAP op bijlage 1A van de Regeling Zorgverzekering. Beide geneesmiddelen zijn geregistreerd voor de volgende indicatie: "als testosteronsuppletie therapie voor hypogonadisme bij mannen, wanneer testosterondeficiëntie op basis van klinische kenmerken en biochemische tests bevestigd is". Beide middelen kunnen tevens off-label worden toegepast bij de hormoonbehandeling van genderincongruentie.

Datum

21 juli 2022

Onze referentie

2022024660

Aantal patiënten en kosten per patiënt

Op basis van de GIP databank (G03BA03) blijkt dat er in 2021 ongeveer 22.000 Nederlanders behandeld werden met een vorm van testosteron [1]. Belangrijk om te vermelden is dat dit zowel patiënten kunnen zijn met hypogonadisme, Klinefelter als een behandeling in de Transgenderzorg.

Het Zorginstituut heeft via de GIP databank ook inzicht in het aantal gebruikers van de individuele geneesmiddelen binnen deze ATC code. Het aantal gebruikers van Nebido® lag in 2021 op ongeveer 2.000, voor Sustanon® lag dit op ongeveer 5.000 en voor de verschillende gels op ongeveer 15.000.

Naar verwachting zal het aantal gebruikers van Nebido® stijgen wanneer dit geneesmiddel op bijlage 1B geplaatst zal worden. Op dit moment geldt namelijk een vergoedingslimiet en vormt dit een belemmering voor sommige patiënten. Op basis van het onderzoek "Gebruik, ervaringen en keuzegrondslag testosteronsuppletie" van verschillende patiëntenverenigingen is door de registratiehouder een inschatting gemaakt van de stijging van het aantal patiënten dat Nebido® zal gaan gebruiken. Naar verwachting zal de helft van de huidige Sustanon® gebruikers overstappen naar Nebido®, en voor de testosterongels geldt dit voor 6% van de huidige gebruikers. Op basis van bovengenoemde GIP cijfers komt het aantal patiënten dat zal overstappen uit op 3.400 patiënten. In totaal zal het aantal patiënten dat Nebido® gebruikt daarmee uitkomen op $2.000 + 3.400 = 5.400$ patiënten.

Door het plaatsen van Nebido® op bijlage 1b van de Regeling zorgverzekering zal er een stijging van de kosten van Nebido® plaats gaan vinden. Dit komt doordat er naar verwachting dus méér patiënten Nebido® zullen gaan gebruiken en daarnaast doordat de kosten per patiënt hoger zullen zijn vanwege de ontclustering.

De GIP databank geeft inzicht in de gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt voor de verschillende testosteronmiddelen. Voor Nebido®, Sustanon® en de testosterongels komen de jaarlijkse kosten gemiddeld uit op ongeveer €270, €110 en €330. Wanneer de clusterlimiet vervalt, zullen de jaarlijkse kosten voor Nebido® stijgen.

Nebido® heeft een apotheekinkoopprijs van €107,62 per flacon. Nebido® is bedoeld voor 10 tot 14 wekelijkse behandeling. Per jaar heeft een patiënt gemiddeld 4,3 flacons nodig, uitgaande van gemiddeld 12 weken per behandeling

[2]. De behandelkosten per patiënt per jaar bedragen daarmee €466,35. Naar verwachting zal de therapietrouw echter niet 100% bedragen. In de GIP databank is te zien dat het aantal DDD per patiënt per jaar voor Nebido® op ongeveer 220 ligt. Het Zorginstituut kiest er daarom voor om de jaarlijkse behandelkosten van Nebido® te vermenigvuldigen met 2/3 om een realistischere inschatting te maken van de jaarlijkse kosten. Dit resulteert in een bedrag van €310,90. Omdat deze kosten ongeveer gelijk zijn aan de huidige jaarlijkse kosten voor het gebruik van testosterongel worden de patiënten die overstappen van een gel naar Nebido® verder buiten beschouwing gelaten. Deze patiënten zullen niet voor meerkosten zorgen.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
21 juli 2022

Onze referentie
2022024660

Samenvattend:

- Voor de 2.000 huidige Nebido® gebruikers geldt een kostenstijging van €270 naar €310,90 per patiënt per jaar, dit komt neer op €40,90 extra per patiënt per jaar.
- Voor 2.500 Sustanon® gebruikers die overstappen naar Nebido® geldt een kostenstijging van €110 naar €310,90 per patiënt per jaar, dit komt neer op €200,90 extra per patiënt per jaar.
- Voor 900 huidige testosterongel gebruikers geldt dat de jaarlijkse kosten ongeveer gelijk blijven.

Tabel 1: Jaarlijkse meerkosten wanneer Nebido® op bijlage 1b wordt geplaatst.

	Aantal patiënten	Meerkosten per patiënt	Totale meerkosten
Huidige Nebido® gebruikers	2.000	€40,90	€81.804,44
Overstappers van Sustanon® naar Nebido®	2.500	€200,90	€502.255,56
Totaal			€584.060,00

Budgetimpact en conclusie

Naar verwachting zal het aantal patiënten dat Nebido® gebruikt stijgen van 2.000 naar ongeveer 5.400 patiënten. Naar verwachting zal dit gepaard gaan met een kostenstijging van jaarlijks €0,6 miljoen euro. Deze kostenstijging komt gedeeltelijk door het stijgende aantal patiënten en gedeeltelijk door de stijgende jaarlijkse vergoeding per patiënt.

Het is onzeker hoeveel patiënten daadwerkelijk zullen overstappen naar Nebido®.

Literatuur

1. GIP databank. Aantal gebruikers 2017-2021 voor ATC-subgroep G03BA03 : Testosteron 2022 [Available from: https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel_g_00-totaal=B_01-basis&tabel_h_00-totaal=B_01-basis&qeg=qebr&spec=&item=G03BA03].
2. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV, Williams RE, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(10):3870-7.



Zorginstituut Nederland

GVS-herbeoordelingsrapport testosteronundecanoaat (Nebido®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 18 juli 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022012254
Volgnummer	2022019333
Contactpersoon	mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. C. Klop
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Testosteronundecanoaat (Nebido®)—5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—12
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—12

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—13

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—13
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—13
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—13
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—13

4 Conclusie plaatsing in GVS—15

5 Literatuur—17

1 Inleiding

In de brief van 31 mei 2022 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel testosteronundecanoaat (Nebido®).

1.1 Testosteronundecanoaat (Nebido®) 1000 mg/4 ml, oplossing voor injectie

Samenstelling¹

Per ml bevat de oplossing voor injectie 250 mg testosteronundecanoaat wat overeenkomt met 157,9 mg testosteron.

Een ampul/injectieflacon met 4 ml oplossing voor injectie bevat 1000 mg testosteronundecanoaat wat overeenkomt met 631,5 mg testosteron.

Geregistreerde indicatie¹

Testosteronsuppletie therapie voor hypogonadisme bij mannen, wanneer testosterondeficiëntie op basis van klinische kenmerken en biochemische tests bevestigd is.

Dosering¹

Eén ampul/injectieflacon Nebido® (overeenkomend met 1000 mg testosteronundecanoaat) wordt eens per 10 tot 14 weken geïnjecteerd. Injecties kunnen bij deze frequentie het testosteronniveau voldoende op peil houden en leiden niet tot accumulatie.

Aanvang van de behandeling

De serumtestosteronwaarden moeten voorafgaand aan en tijdens het instellen van de behandeling worden bepaald. Afhankelijk van de serumtestosteronwaarden en de klinische symptomen kan het interval tussen de eerste twee injecties worden teruggebracht tot minimaal 6 weken, ook al is het aanbevolen interval voor de onderhoudsbehandeling 10 tot 14 weken. Bij deze oplaaddosis worden de adequate steady-state-waarden van testosteron sneller bereikt.

Onderhoud en individualisering van de behandeling

Het injectie-interval moet binnen het aanbevolen bereik van 10 tot 14 weken blijven. Tijdens de onderhoudsbehandeling is nauwlettende controle van de serumtestosteronwaarden vereist. Het is raadzaam regelmatig de serumtestosteronwaarden te meten. Aan het einde van een injectie-interval dienen de waarden te worden bepaald en klinische symptomen bekeken. Deze serumwaarden moeten in het onderste één derde deel van het normale bereik liggen. Serumwaarden onder het normale bereik zouden duiden op de noodzaak van een korter injectie-interval. Bij hoge serumwaarden kan een langer injectie-interval worden overwogen.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

Nebido® is reeds geclusterd met Sustanon® in cluster 0G03bAAP V op bijlage 1A van de Regeling Zorgverzekering. Op basis van nieuw beschikbaar gekomen data verzoekt de registratiehouder opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

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

Het testosteronpreparaat Nebido® voor intramusculaire injectie, dat bestaat uit testosteronundecanoaat 1000 mg/4ml, is tezamen met Sustanon® '250' ampul 1 ml voor intramusculaire injectie, dat bestaat uit testosteronpropionaat (30 mg), -fenypropionaat (60 mg), -isocaproaat (60 mg) en -decanoaat (100 mg), opgenomen in het GVS in het cluster OG03BAAP V, bijlage 1A.

De overige beschikbare testosteronpreparaten (transdermale toedieningsvorm [gel] en oraal testosteronundecanoaat) hebben een plaats in het GVS in cluster OG03BABA V op bijlage 1A van de Regeling Zorgverzekering.

Op grond van de intramusculaire toedieningsweg dient in deze herbeoordeling te worden onderzocht of Nebido® nog onderling vervangbaar is met Sustanon®.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

De indicatiestelling van Nebido® luidt als volgt: Testosteronsuppletie therapie voor hypogonadisme bij mannen, wanneer testosterondeficiëntie op basis van klinische kenmerken en biochemische tests bevestigd is.¹

De indicatiestelling van Sustanon® luidt als volgt: Testosteronsuppletie therapie voor hypogonadisme bij mannen, wanneer testosterondeficiëntie op basis van klinische kenmerken en biochemische tests bevestigd is.²

De geneesmiddelen kunnen off-label worden toegepast bij de hormoonbehandeling van genderincongruentie.³

De incidentie van symptomatisch hypogonadisme bij mannen van 40–79 jaar varieert van 2,1–5,1 %.⁴

De prevalentie van een ambivalente of incongruente genderidentiteit gecombineerd met een onvrede met het lichaam van hun geboortegeslacht en een wens om hun lichaam aan te passen met behulp van hormonen en/of operaties onder Nederlandse vrouwen is geschat op 0,2%, waarbij aangenomen wordt dat op genderidentiteitsklinieken waarschijnlijk slechts een klein gedeelte van degenen met transgendergevoelens zich aanmelden.⁵

De hoofdindicatie betreft derhalve testosteronsuppletie therapie voor hypogonadisme bij mannen, wanneer testosterondeficiëntie op basis van klinische kenmerken en biochemische tests bevestigd is.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

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

Conclusie: Er is sprake van gelijke toedieningsweg tussen Nebido® en Sustanon®.

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

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

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

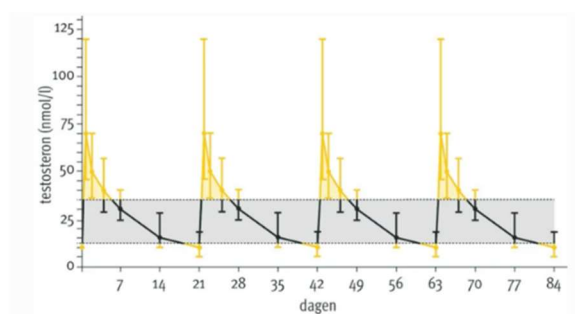
De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van testosteronundecanoaat ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

De toediening van kortwerkende testosteron-esters, waaronder Sustanon®, resulteert in fluctuerende testosteron concentraties vanwege het farmacokinetische profiel met 2 tot 3 wekelijkse toediening.^{6,7}

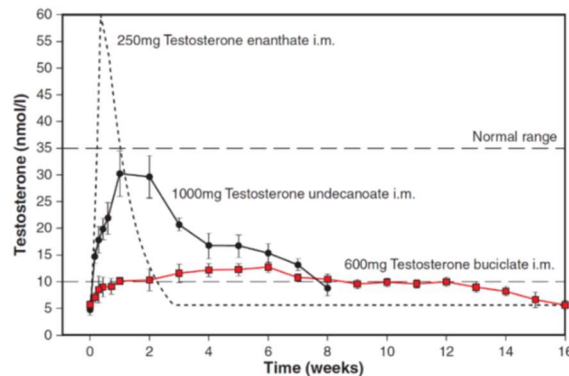
Toediening van de langwerkende testosteron-ester Nebido® met 10-14 wekelijkse toediening resulteert in een stabiele fysiologische testosteron spiegel (12,0-35,0 nmol/L). Deze waarden beschrijven de normale concentraties van testosteron in het lichaam bij eugonadale mannen, waarbij waarden onder de 12nmol/L als sub-fysiologisch en waarden boven de 35nmol/L als supra-fysiologisch kunnen worden beschouwd.⁸

De verschillen in het farmacokinetische profiel tussen Sustanon® en Nebido® zijn weergegeven in **figuur 1**.⁴

Figuur 2 toont de farmacokinetiek tussen Nebido® en een andere in het buitenland veel toegepaste kortwerkende i.m. testosteron-ester (testosteron enanthaat). Hieruit volgt dat de farmacokinetiek tussen Sustanon® en andere kortwerkende testosteron-esters voldoende vergelijkbaar is (Cmax van respectievelijk 70nmol/L Sustanon® 250mg en een Cmax van 60nmol/L voor testosteron enanthaat 250 mg welke identiek is voor testosteron cypionaat 250mg).^{9, 10}



Figuur 1. Vergelijkende farmacokinetiek tussen Nebido® (grijs gebied) en Sustanon® (geelzwarte lijn).⁴ Volgens de SmPC van Sustanon® wordt er 24 tot 48 uur na injectie een maximale concentratie waarde (Cmax) van 70nmol/L bereikt ten opzichte van een Cmax van 38 nmol/L na 7 dagen met Nebido®.^{1,2}



Figuur 2. Vergelijkende farmacokinetiek tussen Nebido® en testosteron enanthaat (een kortwerkend i.m. testosteron ester).⁹ De farmacokinetiek van testosteron enanthaat is identiek aan testosteron cypionaat.¹⁰

Volgens behandelaren en patiëntenorganisaties, tevens vermeld in de door de Nederlandse beroepsgroep gehanteerde richtlijnen, resulteren de fluctuaties van de testosteron concentratie door toediening van kortwerkende testosteron-esters (zoals Sustanon®) in schommelingen in humeur en energie wat als onaangenaam wordt ervaren.^{6,7}

Daarnaast zijn de suprafysiologische concentraties geassocieerd met een verhoging van de kans op erythrocytose. Dit is een stoornis waarbij het gehalte aan rode bloedcellen (erythrocyten) in het bloed, de hematocriet, te hoog is (> 54%). In een prospectieve observationele studie was de incidentie van erythrocytose (Ht>0,54) gedurende 3,5 jaar behandeling met Nebido® slechts 1% (n=3/347).¹¹ Verschillende studies tonen een incidentie van erythrocytose van rond de 40% tijdens behandeling met kortwerkende testosteron-esters.¹²

Volgens de richtlijnen moet, indien het Ht >0.54 is, de testosteron-suppletie worden onderbroken tot normalisatie van het Ht, danwel bij hoge waarden tot normalisatie na flebotomie, waarna suppletie in lagere dosering kan worden herstart.^{6,7} Vanwege het risico op erythrocytose wordt in de Nederlandse richtlijn aangeraden om bij diabetes mellitus type 2 (DM2), rokers en patiënten met trombotische comorbiditeit geen kortwerkende testosteron i.m. esters voor te schrijven.⁶

Gunstige effecten

In een netwerk meta-analyse (NMA) van placebo-gecontroleerde gerandomiseerde klinische studies bij hypogonadale mannen zijn verschillende testosteronpreparaten indirect met elkaar vergeleken t.a.v. het effect op de kwaliteit van leven. Nebido® (1000 mg/12 wkn) resulteert t.o.v. placebo als enige preparaat in een significant effect op de kwaliteit van leven (SMD -0,48 [95% BI: -0,84 tot -0,10]).¹³ De placebo-gecontroleerde effecten van kortwerkend i.m. testosteron zijn imprecies met SMDs van -0,05 (95% BI: -1,04 - 0,94), 0,08 (-0,44 - 0,63), en -0,37 (95% BI: -1,49 - 0,74) voor respectievelijk testosteron enanthaat 250mg/3 wk, testosteron enanthaat 250mg/4wk, en Durateston® (overeenkomend met Sustanon®) 250 mg/4 wk.¹³

Indirecte vergelijkingen tussen de testosteron preparaten tonen enkel een significant verschil tussen Nebido® (1000 mg/12 wkn) en oraal testosteronundecanoaat (160 mg/dag) met een SMD van -0,68 (95% BI: -1,32 tot -0,02) in het voordeel van Nebido®.¹³

Ongunstige effecten*Staken van de behandeling t.g.v. ongunstige effecten*

In een netwerk meta-analyse van placebo-gecontroleerde gerandomiseerde klinische studies bij hypogonadale mannen zijn verschillende testosteronpreparaten indirect met elkaar vergeleken t.a.v. het risico op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten.¹³

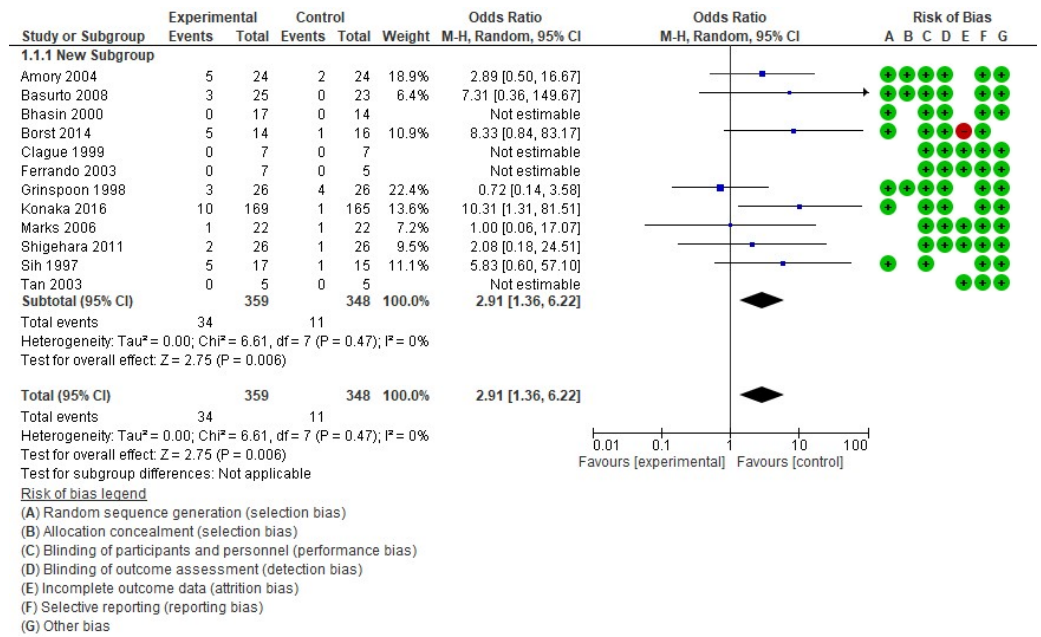
De NMA rapporteert indirecte vergelijkingen tussen Nebido® (1000 mg/12 wkn) en verschillende doseringen en toedieningsfrequenties van kortwerkend i.m. testosteron (enanthaat en cypionaat). De odds ratio's van alle vergelijkingen wijzen op een klinisch relevant hoger risico op staken van de behandeling t.g.v. ongunstige effecten met kortwerkend i.m. testosteron dan met Nebido® (OR tussen 1,38 [95% BI: 0,18 – 10,2] en 15,6 [95% BI: 1,59 tot 244]). De individuele effectschatters zijn imprecies gezien de kleine studiepopulaties als gevolg van de verschillende opgesplitste vergelijkingen.

Het Zorginstituut heeft de effecten, zoals gerapporteerd in de NMA publicatie, uit de verschillende studies voor kortwerkend i.m. testosteron t.o.v. placebo samengevoegd en heeft daarbij de studies met afwijkende doseringen (wekelijkse toedieningsfrequentie) in een sensitiviteitsanalyse geëxcludeerd.

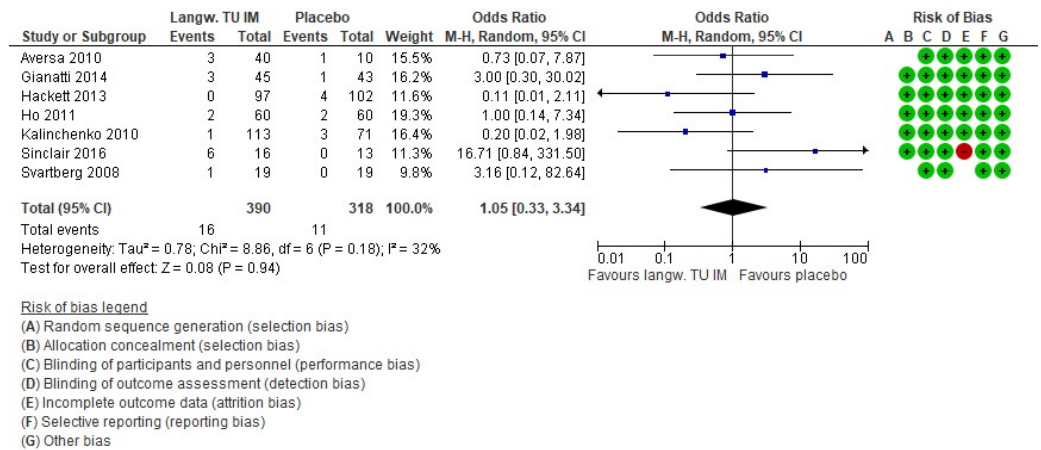
De odds voor staken van de behandeling bij behandeling met kortwerkend i.m. testosteron is klinisch relevant hoger, met een factor 2,9, dan bij behandeling met placebo (OR 2,91; 95% BI: 1,36 – 6,22) en na exclusie van afwijkende doseringen betreft dit een OR van 2,55 (95% BI: 1,14 – 5,72) **(zie figuur 3)**. De studies kennen een laag/matig risico op bias. Het Zorginstituut acht de placebo-gecontroleerde vergelijking met het kortwerkende i.m. testosteron enanthaat en cypionaat in plaats van met Sustanon® valide gezien de overeenkomende farmacokinetiek.

Gebruikers van Nebido® hebben geen hoger risico op staken van de behandeling dan bij gebruik van placebo (OR 1,05; 95% BI: 0,33 – 3,34) **(zie figuur 4)**. Na exclusie van de studie met een hoog risico op bias vanwege missende data volgt eenzelfde conclusie met een OR van 0,74 (95% BI: 0,27 – 2,03).

Het lage risico op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten met Nebido® wordt ondersteund door een internationale, prospectieve, multicenter, post-authorisatie surveillance studie met een incidentie van 2% (binnen 1493 hypogonadale mannen en over een periode van 9 tot 12 maanden), tot maximaal 6,5% als alle stakers worden meegerekend waarbij de oorzaak voor staken onbekend was.¹⁴



Figuur 3. Forest plot voor risico op staken van de behandeling t.g.v. ongunstige effecten tijdens behandeling met kortwerkend i.m. testosteron (enanthaat en cypionaat) ten opzichte van placebo. Input data is overgenomen uit de gepubliceerde netwerk meta-analyse van Elliott et al 2017.¹³



Figuur 4. Forest plot voor risico op staken van de behandeling t.g.v. ongunstige effecten tijdens behandeling met langwerkend i.m. testosteronundecanoaat (Nebido®) ten opzichte van placebo. Input data is overgenomen uit de gepubliceerde netwerk meta-analyse van Elliott et al 2017.¹³

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van testosteronundecanoaat i.m. (Nebido®) is groter is dan dat van Sustanon® vanwege een minder frequente toediening (1x per 10-14 weken vs. 1x per 2-3 weken).⁸

In een vergelijkende retrospectieve single-center observationele studie met 640 hypogonadale patiënten stopte 9% (n=22/240) van de met Nebido® behandelde patiënten binnen 12 maanden met de behandeling.¹⁵

Het percentage stakers betrof 42% (n=42/100) in de groep behandeld met

kortwerkend testosteron ester i.m. (enanthaat 250 mg).¹⁵

De redenen voor staken verschilden tussen de preparaten. Dit betroffen voornamelijk ongunstige effecten (52%) en ongemak in het gebruik (24%) in de groep stakers met kortwerkend i.m. testosteron ester. In de Nebido® groep waren de kosten de voornaamste reden voor staken (68%).¹⁵

Ondanks dat de compliance (medicatie possession ratio) niet bekend is, is dit verschil in persistence (staken van de behandeling) van klinisch relevante invloed op de gunstige effecten, gezien het een levenslange suppletiebehandeling van een lichaamseigen stof betreft waarbij suppletie van testosteron een positieve invloed heeft op de kwaliteit van leven.¹³

De resultaten van een gepubliceerd gebruikersonderzoek onder Nederlandse testosterongebruikers (n=756) zijn ondersteunend aan de gegevens uit de wetenschappelijke literatuur, namelijk dat gebruikers van het kortwerkende i.m. testosteronpreparaat Sustanon® relatief veel last hebben van ongunstige effecten (38%). De manier/gemak van toedienen wordt hoger gewaardeerd voor Nebido® dan voor Sustanon®.¹⁶

Conclusie: Alles tezamen genomen bevestigen nieuw beschikbaar gekomen gegevens uit de wetenschappelijke literatuur, ondersteund met een breed gedragen consensus in de praktijk o.b.v. richtlijnen en een gebruikersonderzoek, de conclusie dat er klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen Nebido® en Sustanon® in het GVS cluster 0G03BAAP.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Testosteronundecanoaat (Nebido®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0G03BAAP waarin opgenomen: Sustanon®.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande is testosteronundecanoaat (Nebido®) niet langer onderling vervangbaar met Sustanon® '250'. Bekeken moet worden of testosteronundecanoaat in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Conclusie: In een eerdere beoordeling adviseerde de CFH (de voorloper van de WAR) dat de werkzaamheid van Nebido® in termen van normalisatie van testosteronconcentraties binnen de fysiologische range voldoende is aangetoond en dat Nebido® derhalve voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.⁸ Op basis van nieuw beschikbaar gekomen gegevens uit de wetenschappelijke literatuur, ondersteund met een breed gedragen consensus in de praktijk o.b.v. richtlijnen en een gebruikersonderzoek, wordt geconcludeerd dat Nebido® een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de kortwerkende i.m. testosteron-ester Sustanon®.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Conclusie: niet van toepassing

3.3 Beoordeling budgetimpactanalyse

Conclusie: Naar verwachting zal het aantal patiënten dat Nebido® gebruikt stijgen van 2.000 naar ongeveer 5.400 patiënten. Naar verwachting zal dit gepaard gaan met een kostenstijging van jaarlijks €0,6 miljoen euro. Deze kostenstijging komt gedeeltelijk door het stijgende aantal patiënten en gedeeltelijk door de stijgende jaarlijkse vergoeding per patiënt. Het is onzeker hoeveel patiënten daadwerkelijk zullen overstappen naar Nebido®.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Testosteronundecanoaat (Nebido®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Testosteronundecanoaat kan op bijlage 1B worden geplaatst. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten van ongeveer €0,6 miljoen euro voor het farmaciebudget.

5 Literatuur

- 1 EMA. SmPC Nebido 2020
- 2 EMA. SmPC Sustanon 2019
- 3 Kwaliteitsstandaard Transgenderzorg 2018
https://richtlijnen database.nl/gerelateerde_documenten/f/19927/Kwaliteitsstandaard%20Transgenderzorg%20-%20Somatisch.pdf, geraadpleegd op 11-05-2022
- 4 Leliefeld HHJ, Dohle GR. Mannelijk hypogonadisme, een update. Tijdschrift voor Urologie 2018: 155-165.
- 5 Kuyper L. Transgenders in Nederland: prevalentie en attitudes. Tijdschrift voor seksuologie 2012: 36-2, 129-135
- 6 NVE commissie gonadale endocrinologie, Leidraad Hypogonadisme bij de volwassen man. 2020. URL:
<https://www.nve.nl/content/uploads/2017/08/Leidraad-hypogonadisme-NVE-finale-versie-sept-2020.pdf>, geraadpleegd op 30-05-2022.
- 7 Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. Andrology. 2020 Sep;8(5):970-987.
- 8 CFH. CFH-rapport 12/18: testosteron undecanoaat (Nebido®). 2012.
- 9 Nieschlag EBHMNS. Andrology : male reproductive health and dysfunction. 2010.
- 10 Behre HM. Pharmacology of testosterone preparations 2004. DOI: 10.1017/CBO9780511545221.015
- 11 Middleton T, Turner L, Fennell C, et al. Complications of injectable testosterone undecanoate in routine clinical practice. Eur J Endocrinol. 2015;172(5):511-7.
- 12 Ohlander SJ, Varghese B, Pastuszak AW. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. Sex Med Rev. 2018;6(1):77-85.
- 13 Elliott J, Kelly SE, Millar AC, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2017;7(11):e015284.
- 14 Zitzmann M, Mattern A, Hanisch J, et al. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. J Sex Med. 2013;10(2):579-88.
- 15 Kang B, Noh M, Park HJ. Compliance with Testosterone Replacement Therapy in Patients with Testosterone Deficiency Syndrome: A 10-Year Observational Study in Korea. World J Mens Health. 2021.
- 16 Transvisie, Nederlandse Hypofyse stichting, Stichting Zaadbalkanker, Nederlandse Klinefelter Vereniging. Onderzoek naar gebruik, ervaringen en keuzegrondslag testosteronsuppletie. 2020. URL:
<https://www.transvisie.nl/wp-content/uploads/2020/06/rapport-onderzoek-gebruik-ervaringen-en-keuzegrondslag-testosteronsuppletie.pdf>, geraadpleegd op 30-05-2022.