



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Goserelinum, leuprorelinum i triptorelinum
w leczeniu zaburzeń popędu u osób z rozpoznaniem
zaburzeń preferencji seksualnych**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
finansowania ze środków publicznych leków
zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4321.2.2018

Data ukończenia: 20 czerwca 2018 r.

Wykaz wybranych skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ART	technik wspomaganego rozrodu (ang. <i>Assisted Reproductive Technologies</i>)
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FSH	hormon folikulotropowy (ang. <i>Follicle-Stimulating Hormone</i>)
GnRH	analogi/agoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę (ang. <i>gonadotropin releasing hormone</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne ((Dz. U. z 2016 r., poz. 2142))
LH	hormon luteinizujący (ang. <i>Luteinizing hormone</i>)
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SSRI	inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	9
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	11
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	13
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	14
5. Opinie ekspertów klinicznych	16
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii	17
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	19
7. Wskazanie dowodów naukowych	21
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	21
7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	21
7.2.1. Ograniczenia analizy klinicznej.....	21
7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	21
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	26
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	28
9. Kluczowe informacje i wnioski	30
10. Źródła.....	31
11. Załączniki.....	32
11.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	32
11.2. Strategie wyszukiwania publikacji	32
11.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań	33

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2018-06-15
PLA.4604.825.2017.3.ISO

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum we wskazaniu innym niż określone w ChPL: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) we wskazaniu innym niż określone w ChPL: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu, zestawiono w Tabeli 1 (poniżej):

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych zawierających goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny
Leuprorelinum	Eligard 22,5 mg, proszek i rozp. do sporządzania r-ru do wstrzyk., 22.5 mg	1 zest. (tacki)	5909990075751	Astellas Pharma Sp. z o.o.
	Eligard 45 mg, proszek i rozp. do sporządzania r-ru do wstrzyk., 45 mg	1 zest. (2 strz.napeł.)	5909990634057	
	Eligard 7,5 mg, proszek i rozp. do sporządzania r-ru do wstrzyk., 7.5 mg	1 zest. (tacki)	5909990075768	
	Leuprostin, implant, 3,6 mg	1 implant	5909990836246	Sandoz GmbH
	Leuprostin, implant, 5 mg	1 implant	5909990836277	
	Lucrin Depot, mikrosfery do sporz. zawiesiny do wstrzyk., 11.25 mg	1 zest.	5909990418015	AbbVie Polska Sp. z o.o.
	Lucrin Depot, mikrosfery do sporz. zawiesiny do wstrzyk., 3.75 mg	1 zest.	5909990686117	
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3,6 mg,	1 amp.-strzyk	5909991335564	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o
	Xanderla LA, implant w amp.- strz., 10,8 mg	1 amp.-strzyk	5909991335595	
	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	1 amp.-strz.	5909990082315	AstraZeneca UK Limited
	Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	1 amp.-strz.	5909990783212	
	Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg*	1 szt.	5909991256210	Alvogen IPCo S.a.r.l.
	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg*	1 szt.	5909991256197	
Triptorelinum	Decapeptyl Depot, proszek i rozp. do sporz. zawiesiny do wstrzyk., 3.75 mg	1 amp.-strz.z proszk. + 1 amp.-strz.z rozp.	5909990366118	Ferring GmbH
	Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozp. do sporz. zawiesiny o przedl. uwalnianiu do wstrzyk., 11.25 mg	1 fiol. + 1 amp. po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	5909990894413	Ipsen Pharma
	Diphereline SR 3,75, proszek i rozp. do sporz. zawiesiny o przedl. uwalnianiu do wstrzyk., 3.75 mg	1 fiol. + 1 amp. po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	5909990486915	
	Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0.1 mg/ml	7 amp.-strz.po 1 ml	5909990707553	Ferring GmbH

Na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu, wskazanie inne niż określone w ChPL

2. Przedmiot i historia zlecenia

Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w ramach tzw. „cyklicznej oceny off-label” dla leków stosowanych poza zarejestrowanymi wskazaniami na potrzeby wydania opinii Rady Przejrzystości, o której mowa w art. 40 ust. 3 i 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

Zadanie realizowane na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.), w związku z adnotacją Prezesa AOTMiT w sprawie przygotowania materiałów analitycznych (pismo z dnia 15.06.2018 r. pismem znak PLA.4604.825.2017.3.ISO).

Niniejsze opracowanie dotyczy leków zawierających substancje czynne goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum w leczeniu we wskazaniu innym niż określone w ChPL: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu, z uwzględnieniem:

- skuteczności klinicznej i praktycznej;
- bezpieczeństwa stosowania;
- relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców;
- istnienia alternatywnej technologii medycznej w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Oceniane preparaty znajdują się w grupach limitowych 129.0, *Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę* oraz 69.2, *Leki stosowane w terapii hormonalnej – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę* są finansowane ze środków publicznych w określonych zarejestrowanych wskazaniach, a także we wskazaniu innym niż określone w ChPL: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu

[Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r.]

Z uwagi na fakt, że goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji (opinia Rady Przejrzystości, wrzesień 2013, wrzesień 2015), zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania - raportu nr AOTMiT-BOR-434-9/2015 i OT.434.20.2017 poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej,
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

Tabela 2. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszego opracowania Agencji

<p>Weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych</p>	<p>W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono poszerzenia wskazań rejestracyjnych o wskazania związane z obniżeniem popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.</p> <p>Dodatkowo, zaktualizowano informacje dotyczące działań niepożądanych na podstawie ChPL wszystkich produktów leczniczych zawierających goserelinum, leuprorelinum i triptorelinum.</p>
---	---

Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej i rekomendacji refundacyjnych	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych klinicznych.. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania przedmiotowego leku we wnioskowanych wskazaniach.
Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych.
Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ opisano w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 zaburzenia preferencji seksualnych oznaczone są kodem F65:

- F65.0 – fetysyzm
- F65.1 – transwestytyzm fetyszystyczny
- F65.2 – ekshibicjonizm
- F65.3 – voyeurizm
- F65.4 – pedofilia
- F65.5 – sadomasochizm
- F65.6 – złożona parafilia
- F65.8 – inne parafilie
- F65.9 – parafilia nieokreślona

Definicje oraz klasyfikację zaburzeń preferencji seksualnych, określanych w literaturze jako parafilie, przedstawia również klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM). Definicja parafilii została określona w DSM-IV: trwające przez ponad 6 miesięcy, nawracające, silne, seksualnie podniecające fantazje, seksualne pragnienia (urges) lub zachowania ogólnie obejmujące: obiekty nieosobowe, cierpienie lub upokorzenie własne lub partnera, także dzieci lub inne nie wyrażające zgody osoby.

Tabela 3. Opis i klasyfikacja zaburzeń preferencji seksualnych wg DSM-IV.

Kod	Nazwa	Warunkiem osiągnięcia satysfakcji seksualnej jest:
302.4	eksh bicjonizm	pokazywanie swoich narządów płciowych lub aktywności seksualnych nieprzewidującym tego obcym osobom
302.81	fetysyzm	użycie nieosobowych (najczęściej nieożywionych) obiektów w celu pobudzenia seksualnego
302.82	voyeurizm	obserwowanie niewiedzącej i niepodejrzewającej tego osoby, która jest naga, zdejmując ubranie, jest w trakcie czynności seksualnej lub podczas czynności o prywatnym charakterze
302.89	frotteuryzm	dotykanie lub ocieranie się o niewyrażające na to zgody osoby
302.2	pedofilia	występowanie fantazji lub zachowań seksualnych związanych z aktywnością seksualną z dziećmi przed okresem dojrzewania
302.83	masochizm seksualny	bycie upokarzonym, bitym (doznanie bólu), więzaniem pozwala na osiągnięcie podniecenia seksualnego
302.84	sadyzm seksualny	zadawanie fizycznego i/lub psychicznego cierpienia partnerowi seksualnemu w celu stymulowania podniecenia płciowego
302.3	fetysyzm transwestycyjny	ubieranie się w odzież właściwą osobie płci przeciwnej w celu uzyskania pobudzenia seksualnego
302.9	parafilia niespecyficzna	inne

Leczenie

W chwili obecnej w literaturze przeważa pogląd, zgodnie z którym diagnostyka i terapia zaburzeń seksualnych wymaga interdyscyplinarnych oddziaływań, połączenia farmakoterapii z psychoterapią i edukacją. Najczęściej wybieraną metodę leczenia stanowi farmakoterapia. Wynika to z faktu łatwości jej stosowania oraz dość szybkiego uzyskiwania poprawy. Jednak efekty leczenia farmakologicznego są często doraźne i krótkotrwałe [...]. Wydaje się więc, że jedynie współdziałanie leczenia farmakologicznego i psychoterapii pozwala na osiągnięcie długotrwałych efektów. Psychoterapia stosowana jest w większości programów terapeutycznych, niezależnie od tego, jaką przypiszemy rolę czynnikom biologicznym i psychologicznym w powstawaniu zaburzenia.

Ze względu na zakres zlecenia tj. terapia lekowa zaburzeń preferencji seksualnych, poniżej szerzej przedstawiono aspekty leczenia farmakologicznego.

Leczenie biologiczne: farmakoterapia

Leczenie biologiczne zaburzeń preferencji seksualnej opiera się przede wszystkim na stosowaniu preparatów, które obniżają poziom testosteronu w surowicy. Testosteron zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn w sposób kluczowy wpływa na popęd seksualny i przez to moduluje zachowania seksualne człowieka. Obecnie stosowane są na świecie trzy grupy leków w biologicznej terapii parafilii: antyandrogeny, leki hormonalne oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor). Ich skuteczność zależy w dużej mierze od regularności przyjmowania. Przerwanie terapii farmakologicznej oznacza również przerwanie działania leków. Wymienione preparaty nie zmieniają jednak obiektu zainteresowań seksualnych pacjenta [...].

Antyandrogeny

Androgeny są grupą męskich hormonów płciowych, z których najistotniejszą rolę biologiczną odgrywa testosteron. Leczenie antyandrogenowe opiera się na stosowaniu preparatów blokujących produkcję i/lub aktywność biologiczną męskich hormonów płciowych. Obecnie stosowane są dwa preparaty zawierające **octan cyproteronu (CPA)** oraz medroksyprogesteron (MPA; Depo-Provera). Oba preparaty są syntetycznymi progesteronami obniżającymi stężenie testosteronu w surowicy. Aktywność biologiczna tych preparatów skutkuje klinicznie obniżeniem libido, osłabieniem erekcji, ejakulacji oraz spermatogenezy [...].

Leki hormonalne

Preparaty z tej grupy są agonistami podwzgórzowego hormonu gonadotropowego (GnRH, gonadotropin releasing hormone) (inna nazwa: analogi/agoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę). Ich stosowanie skutkuje zahamowaniem wydzielania przez przysadkę mózgową hormonu luteinizującego i w konsekwencji zmniejszoną produkcją testosteronu przez jądra. Obecnie stosowane są octan leuproreliny, octan gosereliny oraz octan triptoreliny. Preparaty z tej grupy uznaje się za leki powodujące tzw. chemiczną kastrację. Ich stosowanie u pacjentów z parafilią powoduje obniżenie popędu płciowego, zmniejszenie częstości fantazji seksualnych, pragnień oraz zachowań seksualnych. Stosowanie agonistów GnRH wywołują może osteopenie, wzrost masy ciała, hiperglikemię, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, bezsenność. Badania pilotażowe porównujące stosowanie antyandrogenów i agonistów GnRH wskazują, że leki z drugiej grupy są skuteczniejsze i bezpieczniejsze w terapii zaburzeń preferencji seksualnych.

Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)

Preparaty te są bezpiecznymi, skutecznymi i szeroko stosowanymi środkami w leczeniu zaburzeń depresyjnych i lękowych. Wykazują także działanie w terapii parafilii, chociaż farmakologiczny mechanizm ich działania w tej grupie chorych jest mało poznany. Uważa się, że ich działanie może być wynikiem redukcji lęku, napięcia oraz natrętnych myśli związanych z oczekiwaniem spełnienia fantazji seksualnych. Skuteczność preparatów z grupy SSRI (stosowane są: fluoksetyna, sertralina, fluwoksamina, paroksetyna oraz klomipramina) tłumaczy się również podobieństwem parafilii do spektrum zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (OCD, obsessive-compulsive disorders). W trakcie terapii wymienionymi lekami obserwuje się zwiększoną zdolność do kontroli niechcianych impulsów, a także zmniejszenie liczby natrętnych ruminacji i fantazji dotyczących aktu seksualnego [...].

Źródło: AOTMiT-BOR-434-9/2015

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przytoczono opinie 4 ekspertów pozyskane na potrzeby opracowania OT.434.20.2017.

Analizując opinie konsultantów w dziedzinie psychiatrii i seksuologii, w opinii Agencji precyzyjne określenie populacji docelowej pacjentów dla przedmiotowej grupy leków jest trudne z uwagi na rozbieżność przekazanych przez ekspertów danych. Jednak w oparciu o informacje z ośrodków leczenia sprawców przestępstw przeciwko wolności seksualnej wynika, że liczba takich pacjentów nie powinna przekroczyć 50.

Tabela 4. Opinie ekspertów dotyczące liczebności populacji

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia jest aktualnie refundowana	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Agata Szulc Prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Ok. 4 000	Ok. 500	Brak danych	Dane szacunkowe

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia jest aktualnie refundowana	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dr n. med. Christian Imieliński Konsultant Wojewódzki w dz. seksuologii	48	9	9%	Dane w oparciu o informacje z ośrodków leczenia sprawców przestępstw przeciwko wolności seksualnej
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Lew-Starowicz Konsultant Krajowy w dz. seksuologii	50	7	10%	Kontakty z ośrodkami leczenia sprawców przestępstw przeciwko wolności seksualnej
Prof. dr hab. n. med. Piotr Gałeczki Konsultant Krajowy w dz. psychiatrii	Ok. 4 000 (art. 197 – 2002) Dane Komenda Główna Policji 2016 (poprzednie lata podobnie). Podlegające leczeniu: art. 197 zgwałcenia: 2 426 wszczęte, 1 383 – stwierdzone. Art. 200: 2 289 wszczęte, 1 241 stwierdzone Art. 200a: 1 058 wszczęte, 339 stwierdzone Art. 202 1-4b: 530 wszczęte, 1 908 stwierdzone. Leczenie octanem cyproteronu (Androcur) – brak danych.	Własne dane szacunkowe ok. 500. Choroba przewlekła, recydywa, brak danych o wieku przestępcach. Trudne do oceny.	Nie mam danych	Szacunkowe własne

[Źródło: opinie ekspertów Agencji]

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancje czynne goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum, które należą do grupy analogów hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Obecnie finansowanych ze środków publicznych jest szereg produktów leczniczych zawierających substancje będące przedmiotem niniejszego zlecenia, w ramach refundacji aptecznej, we wskazaniach ujętych w tabeli poniżej. Poziomem odpłatności jest ryczałt.

Tabela 5. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych oraz zagadnienia rejestracyjne

	goserelinum	leuprorelinum	triptorelinum
Refundowane opakowania	<ul style="list-style-type: none"> • Reseligo, implant w amp.-strz., 10,8 mg • Reseligo, implant w amp.-strz., 3,6 mg • Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg • Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg • Xanderla, implant w amp.-strz., 3,6 mg, • Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10,8 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg • Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg • Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7,5 mg • Leuprostin, implant, 3,6 mg • Leuprostin, implant, 5 mg • Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 11,25 mg • Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Decapeptyl Depot, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg • Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11,25 mg • Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3,75 mg • Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/ml
Kod ATC	L02A E03	L02A E02	L02A E04
Droga podania	podskórnie	podskórnie ¹	podskórne lub domięśniowe ²
Wskazania zarejestrowane	<p>Leczeniu raka gruczołu krokowego (w określonych przypadkach) [ChPL Zoladex LA, ChPL Reseligo 10,8 mg, ChPL Xanderla LA, 10,8 mg]</p> <p>Leczenie raka gruczołu krokowego (w określonych przypadkach) Leczenie raka sutka u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne. Endometrioza: leczenie endometriozy. Ścieńczenie endometrium. Włókniaki macicy. Rozród wspomagany. [ChPL Zoladex]</p> <p>Leczenie raka gruczołu krokowego (w określonych przypadkach) Zaawansowany rak piersi u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u</p>	<p>Paliatywne leczenie pacjentów z zaawansowanym, hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego. [ChPL Leuprostin 5 mg, ChPL Leuprostin 3,6 mg]</p> <p>Dorośli</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leczenie raka gruczołu krokowego, kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego). - Leczenie endometriozy przez okres 6 miesięcy. Produkt można stosować wyłącznie w leczeniu farmakologicznym lub w leczeniu farmakologicznym uzupełniającym zabieg chirurgiczny. - Leczenie mięśniaków gładkokomórkowych macicy (<i>leiomyoma uteri</i>) przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Leczenie można stosować przed zabiegiem chirurgicznym usunięcia mięśniaków lub macicy. Może też być ono stosowane w celu zmniejszenia nasilenia objawów u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, które nie chcą poddać się zabiegowi chirurgicznemu. 	<p>Produkt Gonapeptyl Daily wskazany jest do desensytyzacji przysadki mózgowej i zapobiegania przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies, ART) [ChPL Gonapeptyl Daily]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rak gruczołu krokowego - Rak sutka u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, gdy wskazane jest leczenie hormonalne - Przedwczesne dojrzewanie płciowe (przed 8. rokiem życia u dziewcząt i przed 10. rokiem życia u chłopców). - Endometrioza narządów płciowych i zewnętrzna (stadium od I do IV) - Włókniakomięśniaki macicy - Niepłodność u kobiet [ChPL Diphereline SR 3,75] <p>Leczenie raka gruczołu krokowego. Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego (przed 8.</p>

¹ Dla produktów leczniczych Lucrin Depot 3,75 mg i Lucrin Depot 11,25 mg możliwe jest również podanie domięśniowe

² Dla produktu leczniczego Gonapeptyl Daily możliwe jest jedynie podanie podskórne

	goserelinum	leuprorelinum	triptorelinum
	<p>których właściwe jest leczenie hormonalne. Produkt leczniczy Reseligo, 3,6 mg jest wskazany do stosowania jako alternatywa dla chemioterapii w standardowym leczeniu wczesnego raka piersi z dodatkimi receptorami estrogenowymi (ER) u kobiet w okresie przed- i około menopauzalnym. Endometrioza. Ścieńczenie endometrium. Włókniaki macicy. Rozród wspomagany [ChPL Reseligo 3,6 mg]</p> <p>Leczenie raka gruczołu krokowego z przerzutami w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do kastracji chirurgicznej pod względem wydłużenia czasu przeżycia Leczenie miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego jako metoda alternatywna do kastracji chirurgicznej, w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do leczenia antyandrogenowego pod względem wydłużenia czasu przeżycia Leczenie uzupełniające radioterapię u pacjentów z ograniczonym do narządu lub miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego o wysokim ryzyku nawrotu - u których goserelina wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby i całkowitego czasu przeżycia. Leczenie neoadjuwantowe przed radioterapią u pacjentów z ograniczonym do narządu lub miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego o wysokim ryzyku nawrotu – u których goserelina wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby. Leczenie uzupełniające prostatektomię radykalną u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego o dużym ryzyku progresji, u których goserelina wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby ChPL Xanderla LA, 10,8 mg</p>	<p>- Leczenie raka piersi estrogenozależnego u kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym, u których wymagana jest farmakologiczna supresja czynności jajników.³ Dzieci - Leczenie przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego u dzieci (dziewczęta poniżej 9 roku życia, chłopcy poniżej 10 roku życia). [ChPL Lucrin Depot 3,75 mg; ChPL Lucrin Depot 11,25 mg]</p> <p>Leczenie hormonozależnego, zaawansowanego raka gruczołu krokowego oraz w połączeniu z radioterapią, w leczeniu hormonozależnego raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego i hormonozależnego raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego [ChPL Eligard 7,5 mg; ChPL Eligard 22,5 mg; ChPL Eligard 45 mg]</p>	<p>rokiem życia u dziewcząt i przed 10. rokiem życia u chłopców). [ChPL Diphereline SR 11,25]</p> <p>Mężczyźni: - Leczenie hormonozależnego raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. - Diagnostyka hormonozależności raka gruczołu krokowego (ocena wskazań do leczenia hormonalnego).</p> <p>Kobiety: - Leczenie potwierdzonej badaniem laparoskopowym endometriozy w przypadku, gdy nie ma wskazań do leczenia chirurgicznego. - Przygotowanie do leczenia operacyjnego objawowych mięśniaków macicy w przypadku, kiedy wskazane jest zmniejszenie wle kości mięśniaków przed planowanym zabiegiem. [ChPL Decapeptyl Depot, 3,75 mg]</p>

³ Dotyczy jedynie produktu leczniczego Lucrin Depot 11,25 mg

	goserelinum	leuprorelinum	triptorelinum
Wnioskowane wskazanie	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu		
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Goserelina jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu gonadoliberyny (LHRH). Długotrwałe podawanie gosereliny powoduje zahamowanie wydzielania hormonu luteinizującego (LH) przez przysadkę, co prowadzi do spadku stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i spadku stężenia estradiolu w surowicy u kobiet. Działanie to jest odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Początkowo goserelina, podobnie jak inne analogi LHRH, może przejściowo zwiększać stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i stężenia estradiolu w surowicy u kobiet.</p> <p>[ChPL Reseligo 3,6 mg]</p>	<p>Octan leuproreliny, agonista hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe (GnRH) silnie hamuje wydzielanie gonadotropin, wtedy gdy podawany jest systematycznie w dawkach leczniczych. Badania przeprowadzone na zwierzętach i u ludzi wskazują, że po początkowej stymulacji, długotrwałe podawanie octanu leuproreliny powoduje zmniejszenie, a następnie zahamowanie wytwarzania steroidów w jajnikach i jądrach. Działanie to ustępuje po odstawieniu leku.</p> <p>[ChPL Lucrin Depot 11,25 mg]</p>	<p>Tryptorelina jest syntetycznym decapeptydem, analogiem naturalnego hormonu uwalniającego gonadotropiny. GnRH jest decapeptydem wytwarzanym w podwzgórzu, regulującym biosyntezę i uwalnianie przez przysadkę mózgową hormonu luteinizującego i hormonu folikulotropowego (ang. Follicle-Stimulating Hormone – FSH). Tryptorelina pobudza przysadkę mózgową do wydzielania LH i FSH silniej niż gonadorelina podawana w porównywalnej dawce, i czas jej działania jest dłuższy. Zwiększenie stężeń LH i FSH prowadzi na początku do zwiększenia stężeń testosteronu w surowicy krwi u mężczyzn lub stężeń estrogenów w surowicy krwi u kobiet. Nieprzerwane podawanie agonisty GnRH skutkuje zahamowaniem wydzielania LH i FSH przez przysadkę mózgową. Zahamowanie to prowadzi do zmniejszenia steroidogenezy, przez co stężenie estradiolu w surowicy krwi u kobiet oraz stężenie testosteronu w surowicy krwi u mężczyzn zmniejsza się odpowiednio do wartości pomenopauzalnych lub pokastracyjnych, tj. stanu hipogonadyzmu hipogonadotropowego.</p> <p>[ChPL Decapeptyl Depot, 3,75 mg]</p>

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zastosowanie goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum w przedmiotowym wskazaniu było już przedmiotem oceny Agencji i Rady Przejrzystości (opinia Rady Przejrzystości z września 2013 r. i września 2015 r.).

Tabela 6. Opinie/uchwały Rady Przejrzystości Agencji dotyczące ocenianych leków

Data i nr stanowiska/uchwały	Leki	Wskazanie	Opinia / Uzasadnienie
Opinia Rady Przejrzystości nr 195/2015 z dnia 4 września 2015 r.	goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum	Wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w ChPL, tj. „obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu”.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne: goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w ChPL, tj. „obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu” Uzasadnienie Wyniki badań klinicznych oraz przeglądy systematyczne wskazują, że analogi GnRH charakteryzują się wysoką skutecznością terapii, a ich zastosowanie korzystnie wpływało na obniżenie poziomu testosteronu oraz redukcję fantazji i zachowań seksualnych u pacjentów z zaburzeniami preferencji seksualnych. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej (WFSBP 2010) powinny być stosowane w V i VI linii leczenia, po niepowodzeniu terapii lekami z grupy SSRI oraz cyproteronem (lub medroksyprogesteronem). Należy jednak podkreślić, że przedmiotowe preparaty nie zmieniają obiektu zainteresowań seksualnych pacjenta, a efekty leczenia farmakologicznego są często doraźne i krótkotrwałe. Z tego powodu terapia zaburzeń seksualnych wymaga interdyscyplinarnych oddziaływań, w tym połączenia farmakoterapii z psychoterapią i edukacją, co pozwoli na osiągnięcie długotrwałych efektów.

Opinia Rady Przejrzystości nr 282/2013 z dnia 30 września 2013 r.	goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum	Wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, a w szczególności we wskazaniu pozarejestacyjnym: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne goserelinum, leuprorelinum oraz triptorelinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, a w szczególności we wskazaniu pozarejestacyjnym: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu. Rada proponuje wydanie zgody na okres 3 lat. Zdaniem Rady lek powinien być dostępny na receptę, na ryczałt. Uzasadnienie Obecnie brak jest wyników badań dokumentujących skuteczność omawianych leków we wnioskowanym wskazaniu (RTC na licznych grupach pacjentów). Wyniki wielu opisów przypadku, otwartych badań i badań kontrolowanych wskazują na skuteczność, która w opinii międzynarodowych zaleceń ekspertów stanowi podstawę do stosowania ich w praktyce. Przeprowadzenie badań, zgodnych z aktualnymi standardami naukowymi przyjętymi w ocenie skuteczności leków, jest we wnioskowanej populacji chorych utrudnione. Istnieje jednocześnie potrzeba podejmowania działań terapeutycznych. Stosowanie wnioskowanych leków związane jest ze znacznymi kosztami. Z tych względów rekomendujemy objęcie ich refundacją na okres 3 lat i ponowną ocenę.
---	---	--	--

Źródła:

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/121/ORP/U_27_303_150904_opinia_195_goserelinum_leuprorelinum_triporelinum_off_label.pdf
(dostęp: 3.08.2017 r.)

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/260/ORP/U_29_479_130930_opinia_282_goserelinum_leuprorelinum_triporelinum_off_label_40.pdf
(dostęp: 3.08.2017 r.).

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Poniżej przytoczono opinie 4 ekspertów pozyskane na potrzeby opracowania OT.434.20.2017.

W otrzymanych przez Agencję opiniach ekspertów z dziedziny seksuologii nie wskazano alternatywnych technologii medycznych. Eksperti z dziedziny psychiatrii wskazali jedynie octan cyproteronu, jednak refundowane wskazanie wyklucza jego zastosowanie w tej populacji.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Technologie alternatywne w opinii ekspertów

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/lub odpowiednie referencje bibliograficzne
Prof. dr hab. n. med. Agata Szulc Prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Octan cyproteronu	-	Efekty porównywalne	-
Dr n. med. Christian Imieliński Konsultant Wojewódzki w dz. seksuologii	-	-	-	-
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Lew-Starowicz Konsultant Krajowy w dz. seksuologii	-	-	-	-
Prof. dr hab. n. med. Piotr Gałeczki Konsultant Krajowy w dz. psychiatrii	Octan cyproteronu	-	Skutki, efekty porównywalne z analogami LHRH (np. goserelina, leuprolid, buserelina)	Grubin 2010, Gooren 2011, Thibaut 2010, Berlin 2009, Guy 2009.

[Źródło: opinie ekspertów Agencji]

Na podstawie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia przestępców seksualnych za komparatory mające wpływ na obniżenie popędu płciowego można octan medroksyprogesteronu oraz leki mające na celu obniżenie

popędu seksualnego lub skłonności do zachowań impulsywnych i dysregulacji nastroju (np. niektóre leki przeciwdepresyjne [SSRI], przeciwpsychotyczne lub normotymiczne).

5. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przytoczono opinie 4 ekspertów pozyskane na potrzeby opracowania OT.434.20.2017.

Szczegóły przekazanych opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Wskazanie problemów związanych ze stosowaniem ocenianych technologii	Uzasadnienie dla dalszej refundacji	Źródła danych oraz doświadczenia własne dot. skuteczności klinicznej, praktycznej i bezpieczeństwa ocenianych technologii
Prof. dr hab. n. med. Agata Szulc Prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	Wszystkie leki mają podobną skuteczność, ewentualne problemy to monitorowanie objawów ubocznych.	Dotyczy wszystkich wymienionych leków – zapewniają możliwość zmiany leczenia z octanu cyproteronu, mogą być podawane w iniekcjach długodziałających, są pomocne we wspomaganiu psychoterapii. W związku z tym, biorąc pod uwagę niewielką liczbę osób, które mogą przyjmować ww. substancje, dalsza refundacja wydaje się zasadna.	Grubin 2010, Gooren 2011, Thibaut 2010
Dr n. med. Christian Imieliński Konsultant Wojewódzki w dz. seksuologii	Brak	Refundacja zasadna	Piśmiennictwo, brak własnych doświadczeń.
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Lew-Starowicz Konsultant Krajowy w dz. seksuologii	Brak	Refundacja zasadna	Piśmiennictwo, brak własnych doświadczeń.
prof. dr hab. n. med. Piotr Gątecki Konsultant Krajowy w dz. psychiatrii	Analogi LHRH stosowane w leczeniu m. in. raka gruczołu krokowego. Możliwość zmiany z Androcuru. Podawane w formie iniekcji depot długo działają. Możliwość odstawienia. Wspomaganie psychoterapii. Koszty związane z monitorowaniem objawów ubocznych w długim czasie,	Jest to mała grupa pacjentów, zwykle osoby są niezamożne, ale zmniejszanie ryzyka ponownego czynu zabronionego związane z zaburzeniami preferencji seksualnych przy braku obniżonego popędu jest znaczne. Dlatego wydaje mi się, że społecznie uzasadnione jest utrzymanie dalszej refundacji tych preparatów	Wszystkie analogi porównywalne z skutecznością.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Anglia i Szkocja - NICE (The National Institute for Health and Care Excellence)
- Australia – NHMRC (National Health and Medical Research Council)
- Belgia - KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre)
- NGC - National Guideline Clearinghouse
- Nowa Zelandia - New Zealand Guidelines Group
- Szkocja - SIGN (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network)
- Trip DataBase
- USA – AHRQ (Agency for Health Research and Quality)
- GIN – Guidelines International Network
- Bazy PubMed oraz Embase
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6.06.2018 r. i miało ono na celu aktualizację wyszukiwania dokonanego w poprzednim raporcie.

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Seksuologicznego w sprawie leczenia przestępców seksualnych

Uchwała Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Seksuologicznego z dnia 03.03.2017 r.

W przypadku sprawców przestępstw seksualnych, farmakoterapia ma na celu zmniejszenie odczuwania pożądania, pobudliwości i zachowań seksualnych zależnych od działania androgenów, przede wszystkim testosteronu i dehydrotestosteronu. Stosowane w tym celu są octan cyproteronu oraz analogi gonadoliberyny. Leki mogą być podawane doustnie lub w postaci iniekcji domięśniowych lub podskórnych. Wykazano, że stosowanie tego rodzaju leków zmniejsza intensywność myśli i fantazji o treściach seksualnych, potrzebę masturbacji oraz reaktywność na stymulację seksualną (np. audiowizualną) oraz zmniejsza ryzyko recydywy przestępstw o podłożu seksualnym. Należy równocześnie podkreślić, że terapia antyandrogenowa (ta nazwa jest bardziej adekwatna od popularnie stosowanego określenia „kastracji farmakologicznej” lub „kastracji chemicznej”) powoduje obniżenie pożądania seksualnego (popędu) jako takiego, nie zmienia natomiast jego patologicznego ukierunkowania (jak w przypadku pedofilii lub innych zaburzeń preferencji seksualnych). U części pacjentów pomocniczo stosowane są także inne leki mające na celu obniżenie popędu seksualnego lub skłonności do zachowań impulsywnych i dysregulacji nastroju (np. niektóre leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne lub normotymiczne). Farmakoterapia stanowi uzupełnienie programu leczenia preferencyjnych (tj. ujawniających zaburzenia preferencji seksualnych) sprawców przestępstw seksualnych, nie należy jej natomiast traktować jako podstawową (główną) metodę leczenia. Jest zalecana szczególnie wobec niebezpiecznych sprawców przestępstw seksualnych (tj. sprawców stosujących przemoc, o słabej kontroli zachowania, małej podatności na oddziaływania psychoterapeutyczne związanej z brakiem motywacji lub upośledzeniem funkcji poznawczych, zagrożonych wysokim ryzykiem recydywy). Co istotne, leczenie farmakologiczne jest skuteczne tylko tak długo, jak długo jest prowadzone – nie daje pozytywnych długotrwałych skutków widocznych po odstawieniu leków.

Źródło: <http://pts-seksuologia.pl/sites/strona/65/stanowisko-pts-w-sprawie-leczenia-przestepcow-seksualnych>

Rekomendacje WFSBP 2010 opracowano na podstawie systematycznego przeglądu literatury w bazie Medline przez PubMed, zakres czasowy wyszukiwania obejmował publikacje wydane w latach 1969–2009. Ostatecznie do przeglądu literatury włączono 30 publikacji.

Hierarchia siły dowodów została ustalona na podstawie poniższych zależności:

Poziom A – dowody wysokiej jakości uzyskane na podstawie co najmniej trzech dużych, podwójnie zaślepionych RCT.

Poziom B – dowody dobrej jakości uzyskane na podstawie co najmniej dwóch podwójnie zaślepionych RCT o umiarkowanej liczebności.

Poziom C – dowody umiarkowanej jakości uzyskane na podstawie co najmniej jednego podwójnie zaślepionego RCT lub i jednego otwartego badania prospektywnego/serii przypadków w których uczestniczyło co najmniej 10 pacjentów lub na podstawie co najmniej dwóch otwartych badań prospektywnych/serii przypadków w których uczestniczyło co najmniej 10 pacjentów.

Poziom D – dowody niskiej jakości uzyskane na podstawie opinii eksperckich popartych co najmniej jednym otwartym badaniem prospektywnym w których uczestniczyło co najmniej 10 pacjentów.

Autorzy publikacji na podstawie wyników badań zaproponowali poniższy schemat leczenia parafilii.

- I. Psychoterapia (preferowana psychoterapia kognitywno-behawioralna) (Poziom C).
- II. W przypadku niepowodzenia pierwszej linii leczenia należy stosować leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): zwiększanie dawki zgodnie z zaleceniami leczenia nerwicy natręctw (np. fluoksetyna 40–60 mg/dzień lub paroksetyna 40 mg/dzień) (Poziom C).
- III. W przypadku niepowodzenia drugiej linii leczenia po 4-6 tygodniach leczenia należy dodać do terapii SSRI lek o działaniu antyandrogennym w niskich dawkach (np. cyproteron 50–100 mg/dzień) (Poziom D).
- IV. W przypadku niepowodzenia trzeciej linii leczenia należy stosować terapię pełnymi dawkami leków o działaniu antyandrogennym: cyproteron doustnie 200–300 mg/dzień lub domięśniowo 200–400 mg/tydzień lub co dwa tygodnie lub medroksyprogesteron 50–300 mg/dzień w przypadku niedostępności cyproteronu (Poziom C). W przypadku współwystępowania objawów niepokoju, depresji lub innych objawów o charakterze obsesyjno-kompulsywnym, można podawać pacjentom leki z grupy SSRI.
- V. W przypadku niepowodzenia czwartej linii terapii należy stosować terapię długodziałającymi lekami z grupy agonistów hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH), tj. triptorelina lub leuprorelina w dawce 3 mg/miesiąc lub 11,25 mg/3 miesiące podawane domięśniowo (Poziom C). Cyproteron może być skojarzony z lekami z grupy agonistów GnRH (jeden tydzień przed wprowadzeniem terapii agonistami GnRH oraz jeden miesiąc w trakcie terapii) w celu uniknięcia zaostrzenia objawów parafilii w trakcie zmiany terapii.
- VI. W przypadku niepowodzenia piątej linii terapii stosuje się terapię lekami o działaniu antyandrogennym (cyproteron w dawce 50–200 mg/dzień doustnie lub w dawce 200–400 mg/tydzień lub co 2 tygodnie domięśniowo lub medroksyprogesteron w dawce 300–500 mg/tydzień domięśniowo w przypadku niedostępności cyproteronu) w połączeniu z agonistami GnRH. Można stosować łącznie z lekami SSRI.

Podsumowując leki oceniane w przedmiotowym zleceniu zgodnie z wytycznymi WFSBP 2016 mogą być stosowane w V i VI linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia cyproteronem oraz w skojarzeniu z cyproteronem po niepowodzeniu monoterapii. Mimo wspólnego mechanizmu działania gosereliny oraz leuproreliny i tryptoreliny, wytyczne nie wymieniają jej. Sytuacja ta może wynikać z faktu, iż goserelina stosowana była dotychczas tylko w jednym badaniu klinicznym u 5 z 58 pacjentów (pozostali pacjenci przyjmowali leuprorelinę, tryptorelinę lub inne leki).

Źródło: AOTMiT-BOR-434-9/2015, OT.434.20.2017

WFSBP 2016 – leczenie nastoletnich przestępców seksualnych z zaburzeniami preferencji seksualnych

Rekomendacje WFSBP 2016 opracowano na podstawie systematycznego przeglądu literatury w bazie Medline przez PubMed, zakres czasowy wyszukiwania obejmował publikacje wydane w latach 1990–2014. Autorzy publikacji na podstawie wyników badań zaproponowali poniższy schemat leczenia parafilii u nastolatków.

Tabela 9. Wytyczne WFSBP 2016 – leczenie nastoletnich przestępców seksualnych z zaburzeniami preferencji seksualnych

Leczenie	Leczenie farmakologiczne	Leczenie psychologiczne
Poziom 1	Bez leczenia farmakologicznego	

Przestępca seksualny z zaburzeniami preferencji seksualnych bez przemocy Wiek powyżej 12 r.ż.		Zalecane we wszystkich przypadkach jako pierwsza linia leczenia Rodzaje leczenia psychologicznego:
Poziom 2 Przestępca seksualny („hands on” lub „hands off”) z niskim lub umiarkowanym stopniem przemocy (np. narażenie na nieprzystojne zachowanie, dotykane ciała lub genitaliów innej osoby)	SSRI (fluoksetyna do 40 mg/d lub sertralina (100–150 mg/d) (Poziom D)	Dialog motywujący w prewencji rezygnacji z terapii (Poziom D) Terapia wielosystemowa Edukacja psychospołeczna (przynajmniej, jeśli obydwie wymienione wcześniej formy terapii nie są dostępne)
Poziom 3 Przestępca seksualny z wysokim ryzykiem przestępstw seksualnych z użyciem przemocy (np. związane z sadyzmem z użyciem przemocy w wyobraźni i/lub w zachowaniu) Wymagana faza 5 w skali Tannera (osiągnięcie pełnej dojrzałości płciowej)	Dodanie antyandrogenu w najniższej skutecznej dawce i sprawdzanie co 6 miesięcy potrzeby leczenia antyandrogenami (Poziom D) W zależności od ryzyka przemocy seksualnej: Pierwszy krok: SSRI plus niska dawka antyandrogenu (cyproteron 50 mg/d) Drugi krok (w przypadku gdy nie obserwuje się efektów po pierwszym kroku lub ryzyko jest bardzo wysokie): cyproteron: 100-200 mg/d <u>lub</u> octan medroksyprogesteronu: 50-300 mg/d, jeśli cyproteron jest niedostępny <u>lub</u> Agonista GnRH o długim działaniu, np. triptorelina lub octan leuprolidu: 3 mg/miesiąc lub 11,25 mg co trzy miesiące (można powiązać leczenie cyproteronem z GnRH tydzień przed i przez pierwszy miesiąc stosowania GnRH w celu uniknięcia efektu flary [przejściowego wzrostu stężenia FSH i LH związanego z podawaniem GnRH] i w celu kontroli ryzyka dewiacyjnych zachowań seksualnych które mogą być związane z efektem flary)	Leczenie preferencyjnie dostępne w grupach rówieśniczych Leczenie ambulatoryjne lub stacjonarne jeśli wskazane
Poziom 4 Takie samo jak poziom 3 lub 4 ale wymagany wiek >17 Wymagana faza 5 w skali Tannera (osiągnięcie pełnej dojrzałości płciowej)	Tak samo jak poziom 3, ale nie ma limitu czasu na leczenie antyandrogenami (Poziom C dla dorosłych)	

Zródło: AOTMiT-BOR-434-9/2015, OT.434 20.2017

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 06.06.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne goserelinum, leuprorelinum i triptorelinum we wskazaniu ujętym w zleceniu Ministra Zdrowia. Sprawdzone m.in. strony internetowe:

- NICE - The National Institute for Health and Care Excellence – Anglia i Walia
- SMC - Scottish Medical Consortium – Szkocja
- PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory – Nowa Zelandia
- CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanada
- Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care - Kanada
- HAS - Haute Autorité de Santé – Francja
- PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia
- NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics - Irlandia
- KCE - Belgian Health Care Knowledge Centre – Belgia

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych, które dotyczyłyby stosowania substancji czynnych goserelinum, leuprorelinum i triptorelinum w obniżeniu popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Dwóch analityków AOTMiT przeprowadziło wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 6.06.2018 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11. Załączniki. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie było aktualizacją wyszukiwań wykonanych w ramach prac nad poprzednim raportem dotyczącym przedmiotowych technologii medycznych zatem wyszukiwanie dotyczyło publikacji dodanych do baz danych po 3.08.2017 r.

Tabela 10. Kryteria włączenia do przeglądu (na podstawie (AOTMiT-BOR-434-9/2015 i AOTMiT-OT.434.20.2017)

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	-
<u>Interwencja</u> : goserelinum, leuprorelinum lub triptorelinum	-
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania</u> : opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania oraz opisy serii przypadków.
<u>Punkty końcowe</u> : Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-
<u>Data publikacji</u> : po 3.08.2017	-

7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Pomimo zastosowania czulej strategii wyszukiwania, w wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia.

7.2.1. Ograniczenia analizy klinicznej

Brak dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej zamieszczono informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL produktów leczniczych zawierających goserelinum, leuprorelinum i triptorelinum. Występowanie i częstość działań niepożądanych różni się dla poszczególnych produktów leczniczych i populacji osób leczonych (mężczyźni vs. kobiety, dorośli vs. dzieci).

Pogrubieniem zaznaczono działania niepożądane wpływające na popęd płciowy.

Tabela 11. Działania niepożądane na podstawie ChPL produktów leczniczych zawierających goserelinum

Produkt leczniczy	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zoladex LA, 10,8 mg	Zmniejszenie popędu płciowego Zaczerwienie twarzy Nadmierna potliwość Zaburzenia erekcji	Zaburzona tolerancja glukozy Zmiany nastroju, w tym depresja Niewydolność serca, Zawał mięśnia sercowego Parestezje Ucisk na rdzeń kręgowy Nieprawidłowe ciśnienie krwi

		<p>Wysypka Ból kości Ginekomastia Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. zaczerwienie, ból, obrzęk, krwawienie) Redukcja wysycenia mineralnego kości, zwiększenie masy ciała</p>
Zoladex, 3,6 mg	<p>Mężczyźni Zmniejszenie popędu płciowego Zaczerwienie twarzy Nadmierna potliwość Zaburzenia erekcji</p> <p>Kobiety Zmniejszenie popędu płciowego Zaczerwienie twarzy Nadmierna potliwość, Trądzik Suchość pochwy Powiększenie sutków Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. zaczerwienie, ból, obrzęk, krwawienie)</p>	<p>Mężczyźni Zaburzona tolerancja glukozy Zmiany nastroju, w tym Depresja Parestezje Ucisk na rdzeń kręgowy Niewydolność serca Zawał mięśnia sercowego Nieprawidłowe ciśnienie krwi Wysypka Ból kości Ginekomastia Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. zaczerwienie, ból, obrzęk, krwawienie) Redukcja wysycenia mineralnego kości, zwiększenie masy ciała</p> <p>Kobiety Zmiany nastroju, w tym Depresja Parestezje Nieprawidłowe ciśnienie krwi Wysypka, łysienie Ból stawów Efekt flary, ból guza (na początku leczenia) Redukcja wysycenia mineralnego kości, zwiększenie masy ciała</p>
Xanderla, implant w amp.-strz., 3,6 mg	<p>Mężczyźni Osłabienie popędu płciowego Uderzenia gorąca Nadmierna potliwość Zaburzenia wzrodu</p> <p>Kobiety Osłabienie popędu płciowego Uderzenia gorąca Nadmierna potliwość, trądzik Suchość sromu i pochwy Powiększenie piersi</p>	<p>Mężczyźni Zmiany nastroju, depresja Parestezje Ucisk rdzenia kręgowego Niewydolność serca, zawał serca Wysypka Ból kości Ginekomastia Reakcja w miejscu wstrzyknięcia Zmniejszenie gęstości kości, zwiększenie masy ciała</p> <p>Kobiety Zmiany nastroju, depresja Parestezje Ból głowy Wysypka, łysienie Bóle stawów Nasilenie objawów nowotworu, ból w okolicy guza (na początku leczenia) Zmniejszenie gęstości kości, zwiększenie masy ciała</p>
Reseligo, 3,6 mg	<p>Mężczyźni Osłabienie popędu płciowego Uderzenia gorąca Nadmierna potliwość, Zaburzenia wzrodu</p> <p>Kobiety Osłabienie popędu płciowego Uderzenia gorąca Nadmierna potliwość, Trądzik Suchość sromu i pochwy Powiększenie piersi Reakcja w miejscu wstrzyknięcia</p>	<p>Mężczyźni Upośledzona tolerancja Glukozy Zmiany nastroju, depresja Parestezje Ucisk rdzenia kręgowego Niewydolność serca, zawał serca Nieprawidłowe ciśnienie Tętnicze Wysypka Ból kości Ginekomastia Reakcja w miejscu wstrzyknięcia Zmniejszenie gęstości kości, zwiększenie masy ciała</p> <p>Kobiety Zmiany nastroju, depresja Parestezje Nieprawidłowe ciśnienie tętnicze Wysypka, łysienie</p>

		Nasilenie objawów nowotworu, ból w okolicy guza (na początku leczenia) Zmniejszenie gęstości kości, zwiększenie masy ciała
Reseligo, 10,8 mg	Oslabienie popędu płciowego Uderzenia gorąca Nadmierna potliwość Zaburzenia wzrodu	Upośledzona tolerancja glukozy Zmiany nastroju, depresja Parestezje Ucisk rdzenia kręgowego Niewydolność serca, zawał serca Nieprawidłowe ciśnienie tętnicze Wysypka Ból kości Ginekomastia Reakcja w miejscu wstrzyknięcia Zmniejszenie gęstości kości zwiększenie masy ciała

Tabela 12. Działania niepożądane na podstawie ChPL produktów leczniczych zawierających leuprorelinum

Produkt leczniczy	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Eligard 7,5 mg Eligard 22,5 mg Eligard 45 mg	uderzenia gorąca wybroczyny, rumień zmęczenie, pieczenie w miejscu podania, zaburzenia czucia w miejscu podania	zapalenie jamy nosowo-gardłowej nudności, biegunka, zapalenie żołądka i jelit/zapalenie okrężnicy świąd, pocenie nocne ból stawów, ból kończyn, ból mięśni, sztywność, osłabienie rzadkie oddawanie moczu, trudności w oddawaniu moczu, bolesne oddawanie moczu, oddawanie moczu w nocy, skąpomocz tkliwość piersi, zanik jąder, ból jąder, bezpłodność, przerost gruczołów piersiowych, zaburzenia wzrodu, zmniejszona wie kość prącia złe samopoczucie, ból w miejscu podania, zasinienie w miejscu podania, kłucie w miejscu podania, zaburzenia hematologiczne, niedokrwistość zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, wydłużenie czasu krzepnięcia
Leuprostin 3,6 mg	uderzenia gorąca z napadowym poceniem się ból kości zmniejszone libido i potencja nasilone pocenie się	zwiększenie apetytu zaburzenia snu, zmiany nastroju, depresja parestezje oddawanie moczu w nocy, bolesne oddawanie moczu, częstomocz
Leuprostin 5 mg	zwiększenie masy ciała uderzenia gorąca ból kości zmniejszenie lub utrata libido i potencji, zmniejszenie wielkości jąder nasilone pocenie się, reakcje w miejscu wkłucia np. zaczerwienienie, ból, obrzęk, świąd, które zazwyczaj ustępują nawet w razie kontynuowania leczenia	zmniejszenie apetytu, zwiększenie apetytu, zmniejszenie masy ciała zmiany nastroju, depresja, zaburzenia snu ból głowy, parestezje nudności i (lub) wymioty ból stawów i (lub) pleców, miastenia, ból krocza, ból w nadbrzuszu oddawanie moczu w nocy, bolesne oddawanie moczu, częstomocz ginekomastia odczucie zmęczenia, obrzęki obwodowe, ogólne osłabienie zwiększenie aktywności LDH, aminotransferaz (AlAT, AspAT), gamma-GT i fosfatazy zasadowej, które mogą być także objawem choroby podstawowej
Działania niepożądane, w różnych populacjach pacjentów, które często są związane z farmakologicznym oddziaływaniem octanu leuproreliny na steroidogenezę		
Lucrin Depot 11,25 mg Lucrin Depot 3,75 mg	Mężczyźni z rakiem gruczołu krokowego przejściowe zaostrzenie objawów nowotworu gruczołu krokowego, pogorszenie raka gruczołu krokowego, - zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, - utrata lub zmniejszenie libido, zwiększenie libido, - ból głowy, osłabienie siły mięśni, - rozszerzenie naczyń krwionośnych, uderzenia gorąca, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, hipotonia ortostatyczna, - sucha skóra, nadmierna potliwość, wysypka, pokrzywka, nieprawidłowy wzrost włosów, zmiany w wyglądzie włosów,	Kobiety z endometriozą/mięśniakami macicy/ rakiem piersi - zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, - utrata lub zmniejszenie libido, zwiększenie libido, chwiejność emocjonalna, - ból głowy, - uderzenia gorąca, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, - trądzik, łojotok, suchość skóry, pokrzywka, nieprzyjemny zapach skóry, nadmierna potliwość, nieprawidłowy wzrost włosów, hirsutyzm, zmiany w wyglądzie włosów, wyprysk, zaburzenie paznokci, nocne poty, - krwotok z pochwy, bolesne miesiączkowanie, zaburzenie miesiączkowania, powiększenie piersi, przekrwienie i obrzęk piersi, zmiany zan kowe piersi, wydzielina z narządów płciowych, wydzielina z pochwy, mlekotok, wyprysk, ból piersi, krwotok z macicy, objawy menopauzy, dyspareunia (odczuwanie bólu w czasie stosunku płciowego), zapalenie macicy, zapalenie pochwy, krwotok miesiączkowy, - uczucie gorąca, rozdrażnienie, - zmniejszenie gęstości mineralnej kości. W przypadku stosowania przez okres od 6 do 12 miesięcy w obydwóch wymienionych wyżej populacjach: cukrzyca, nieprawidłowa tolerancja

	<p>poty nocne, brak lub skąpe owłosienie, zaburzenie pigmentacji, zimne poty, hirsutyzm,</p> <p>- ginekomastia, tkliwość piersi, zaburzenia erekcji, ból jąder, powiększenie piersi, ból piersi, ból gruczołu krokowego, obrzęk przącia, zaburzenie przącia, zmiany zanikowe jąder,</p> <p>- suchość błony śluzowej,</p> <p>- zwiększenie stężenia PSA, zmniejszenie gęstości mineralnej kości.</p>	<p>glukozy, zwiększenie stężenia całkowitego cholesterolu, zwiększenie stężenia LDL, zwiększenie stężenia triglicerydów, osteoporoza.</p>
--	---	---

Tabela 13. Działania niepożądane na podstawie ChPL produktów leczniczych zawierających triptorelinum

Produkt leczniczy	Kobiety	Mężczyźni	Dzieci
Decapeptyl Depot, 3,75 mg	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (wszystkie wskazania)</p> <p>Jako następstwo zmniejszonego stężenia estrogenów, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem tryptoreliną są uderzenia gorąca (60%), ból głowy (20%), nadmierne pocenie się (20%), suchość pochwy i sromu (19%), zmniejszony popęd płciowy (16%), zaburzenia snu (12%), krwawienie z pochwy (10%), uczucie zmęczenia (9%), osłabienie (9%), bolesne stosunki płciowe (8%) i zmieniony nastrój (8%). Ponadto, potencjalnie ciężkim działaniem niepożądanym zgłaszanym w badaniach klinicznych była depresja (4%).</p> <p>W początkowym okresie leczenia objawy endometriozy, w tym ból w miednicy i bolesne miesiączkowanie, mogą bardzo często ulegać zaostrzeniu ($\geq 10\%$) z powodu wstępnego, przejściowego zwiększenia stężenia estradiolu w osoczu. Objawy te są przemijające i zwykle ustępują w ciągu jednego do dwóch tygodni.</p> <p>W badaniach klinicznych nie stwierdzano reakcji anafilaktycznych, a w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono zaledwie kilka przypadków.</p>	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (wszystkie wskazania)</p> <p>Podobnie jak w przypadku leczenia innymi agonistami GnRH lub kastracją chirurgiczną, najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem tryptoreliną spowodowane były przewidywanym działaniem farmakologicznym: początkowym zwiększeniem stężenia testosteronu, po którym następuje prawie całkowita supresja testosteronu. Działania te obejmowały zaburzenia wzrodu (44%), uderzenia gorąca (41%), i utratę popędu płciowego (40%), najczęściej obserwowane działania niepożądane Ponadto, możliwym działaniem niepożądanym zgłaszanym w badaniach klinicznych było nadciśnienie (1%).</p> <p>Tryptorelina powoduje przejściowe zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy w pierwszym tygodniu po pierwszym wstrzyknięciu produktu o długotrwałym uwalnianiu. W związku z takim początkowym zwiększeniem stężenia testosteronu u niewielkiego odsetka pacjentów ($\leq 5\%$) może wystąpić okresowe zaostrzenie objawów raka gruczołu krokowego (ang. tumour flare) manifestujące się zwykle nasileniem objawów ze strony układu moczowego ($< 2\%$) i bólu w miejscu przerzutów (5%), które można leczyć objawowo. Objawy te są przemijające i zwykle ustępują w ciągu jednego do dwóch tygodni.</p> <p>Stwierdzano pojedyncze przypadki zaostrzenia objawów choroby w postaci niedrożności cewki moczowej, co może zmniejszać sprawność nerek, lub ucisku Zoladex, 3,6 mg przerzutów na rdzeń kręgowy, co potencjalnie może powodować parestezje i osłabienie mięśni kończyn dolnych. Dlatego pacjentów z uszkodzeniem kręgosłupa spowodowanym przerzutami i (lub) niedrożnością górnego lub dolnego odcinka dróg moczowych należy uważnie kontrolować w okresie ki ku pierwszych tygodni leczenia.</p> <p>W badaniach klinicznych nie stwierdzano reakcji anafilaktycznych, a w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono zaledwie kilka przypadków.</p>	-
Diphereline SR 3,75 mg Diphereline SR 11,25 mg	<p><u>Ogólna tolerancja u kobiet (dotyczy dawki 3,75 mg)</u></p> <p>W rezultacie zmniejszonego stężenia estrogenów najczęściej zgłaszane działania niepożądane (oczekiwane u 10 i więcej procent kobiet) obejmowały ból głowy, spadek libido, zaburzenie snu, zmienność</p>	<p><u>Ogólna tolerancja u mężczyzn</u></p> <p>Ponieważ pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym zależnym od hormonów rakiem gruczołu krokowego są zazwyczaj osobami w starszym wieku i występują u nich inne choroby typowe dla wieku podeszłego, działania niepożądane leku</p>	<p><u>Ogólna tolerancja u dzieci (dotyczy dawki 11,25 mg)</u></p> <p>bardzo często ($\geq 1/10$)</p>

<p>nastroju, bolesne stosunki płciowe, zaburzenie miesiączkowania, krwawienie z dróg rodnych, zespół nadmiernej stymulacji jajników, przerost jajników, ból w miednicy małej, ból brzucha, suchość sromu i pochwy, nadmierna potliwość, uderzenia gorąca i osłabienie.</p> <p>Zgłaszano następujące działania niepożądane, uważane za związane w sposób co najmniej prawdopodobny z leczeniem tryptoreliną. Wiadomo, że większość z nich jest związana z biochemiczną lub chirurgiczną kastracją.</p> <p>bardzo często (≥1/10)</p> <p>Oslabienie Ból głowy Zaburzenia snu (w tym bezsenność) Zmienność nastroju</p> <p>Zmniejszenie libido</p> <p>Dolegliwości ze strony piersi Bolesne stosunki Krwawienie z dróg rodnych (w tym krwawienie z pochwy, krwawienie z odstawienia) Zespół nadmiernej stymulacji jajników Przerost jajników Ból w miednicy małej Suchość sromu i pochwy Trądzik Nadmierna potliwość Łojotok Uderzenia gorąca</p> <p>często (≥1/100 do <1/10)</p> <p>Nudności Ból brzucha Dyskomfort w jamie brzusznej Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie oraz stan zapalny) Obrzęki obwodowe Zwiększenie masy ciała Ból stawów Skurcze mięśni Ból kończyn Zawroty głowy Depresja* Nerwowość Ból piersi Nadwrażliwość</p> <p>* <i>Długotrwałe stosowanie. Częstość występowania podano na podstawie częstości występowania wspólnej dla całej klasy agonistów GnRH</i></p>	<p>zgłosiło ponad 90% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, ocena istnienia związku przyczynowego między stosowanym lekiem a występującym objawem jest trudna. Podobnie jak w przypadku leczenia z udziałem innych agonistów GnRH lub po kastracji chirurgicznej, najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem tryptoreliną spowodowane były przewidywanym działaniem farmakologicznym. Działania te obejmowały uderzenia gorąca i spadek libido. Wszystkie zdarzenia niepożądane z wyjątkiem reakcji immuno-alericznych (rzadko) oraz odczynów w miejscu podania wstrzyknięcia (<5%), są związane ze zmianą stężenia testosteronu.</p> <p>Uznano, że zgłoszone następujące działania niepożądane były prawdopodobnie związane ze stosowaniem tryptoreliny. O większości z nich wiadomo, że są związane z biochemiczną lub chirurgiczną kastracją.</p> <p>bardzo często (≥1/10)</p> <p>Oslabienie Ból pleców Parestezje w kończynach dolnych</p> <p>Zmniejszenie libido</p> <p>Zaburzenia erekcji (w tym brak wytrysku, zaburzenia wytrysku) Nadmierna potliwość Uderzenia gorąca</p> <p>często (≥1/100 do <1/10)</p> <p>Uczucie suchości w jamie ustnej Nudności Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, zapalenie i ból) Obrzęk Nadwrażliwość Zwiększenie masy ciała Ból mięśniowo-szkieletowy Ból kończyn Zawroty głowy Ból głowy Depresja* Utrata libido Zaburzenia nastroju* Ból miednicy Nadciśnienie tętnicze</p> <p>* <i>Częstość występowania podano na podstawie częstości występowania wspólnej dla całej klasy agonistów GnRH</i></p>	<p>Krwawienie z pochwy (w tym krwawienie z pochwy, krwawienie z odstawienia, krwawienie z macicy, upławy, krwawienie z pochwy, w tym plamienie)</p> <p>często (≥1/100 do <1/10)</p> <p>Ból brzucha Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, zaczerwienienie oraz stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia) Reakcja nadwrażliwości Zwiększenie masy ciała Ból głowy Trądzik Uderzenia gorąca</p>
--	---	---

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.32), leki zawierające *goserelinum*, *leuprorelinum* i *triptorelinum* we wnioskowanych dawkach i opakowaniach są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach:

- zgodnych z ChPL (m.in. nowotwory złośliwe - rak piersi i rak trzonu macicy; nowotwory złośliwe - rak prostaty, zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli, desensybilizacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników - refundacja do 3 cykli)
- obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.

Poziomem odpłatności za leki zawierające *goserelinum*, *leuprorelinum* i *triptorelinum* we wnioskowanych dawkach i opakowaniach jest ryczałt.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Refundacja leków zawierających goserelinum, leuprorelinum i triptorelinum we wnioskowanych dawkach i opakowaniach

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę							
Leuprorelinum							
Eligard 22,5 mg, proszek i rozp. do sporz. roztworu do wstrzykiwań, 22.5 mg	1 zest. (tacki)	5909990075751	598,23	628,14	579,86	ryczałt	83,54
Eligard 45 mg, proszek i rozp. do sporz. roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz.napeł.)	5909990634057	1160,75	1218,79	1159,71	ryczałt	117,11
Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporz. roztworu do wstrzykiwań, 7.5 mg	1 zest. (tacki)	5909990075768	255,79	268,58	193,29	ryczałt	95,39
Leuprostin, implant, 3.6 mg	1 implant	5909990836246	190,08	199,58	193,29	ryczałt	26,38
Leuprostin, implant, 5 mg	1 implant	5909990836277	517,21	568,73	568,73	ryczałt	9,60
Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 11.25 mg	1 zest.	5909990418015	815,70	856,49	579,86	ryczałt	311,89
Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3.75 mg	1 zest.	5909990686117	270,84	284,38	193,29	ryczałt	111,17
Goserelinum							
Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 szt.	5909991256210	491,11	515,67	540,46	ryczałt	8,96
Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	5909991256197	156,00	163,8	180,40	ryczałt	3,20
Xanderla, implant w amp.-strz., 3,6 mg	1 amp.-strzyk.	5909991335564	155,95	180,35	180,35	ryczałt	3,20
Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10,8 mg	1 amp.-strzyk.	5909991335595	467,86	516,04	516,04	ryczałt	8,96
Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	5909990082315	232,20	243,81	180,40	ryczałt	83,21
Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	1 amp.-strz.	5909990783212	773,63	812,31	541,20	ryczałt	304,86
Triptorelinum							
Decapeptyl Depot, proszek i rozp. do sporz. zawiesiny do wstrzykiwań, 3.75 mg	1 amp.-strz.z proszk. + 1 amp.-strz.z rozp.	5909990366118	232,47	244,09	180,40	ryczałt	83,49
Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozp. do sporz. zawiesiny o przedł. uwalnianiu do wstrzykiwań, 11.25 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	5909990894413	559,44	587,41	579,86	ryczałt	42,81
Diphereline SR 3,75, proszek i rozp. do sporz. zawiesiny o przedł. uwalnianiu do wstrzykiwań, 3.75 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	5909990486915	275,40	289,17	180,40	ryczałt	128,57
69.2, Leki stosowane w terapii hormonalnej – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę							
Triptorelinum							
Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0.1 mg/ml	7 amp.-strz.po 1 ml	5909990707553	162,00	170,1	186,85	ryczałt	3,20

Objaśnienia skrótów: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych DGL. Całkowita kwota refundacji leków zawierających goserelinum, leuprorelinum i triptorelinum dotyczy wszystkich wskazań objętych refundacją i wynosiła w latach 2015-2018 (dane z 2018 roku za luty) odpowiednio 149 148 896 PLN, 131 452 521 PLN, 98 039 243 PLN i 17 745 185 PLN. Na tej podstawie trudno oszacować, jakie wydatki podmiot zobowiązany ponosi na refundację leków goserelinum, leuprorelinum i triptorelinum we wskazaniu pozarejestrycyjnym.

Tabela 15. Wartość refundacji cen leków zawierających goserelinum, leuprorelinum i triptorelinum w roku latach 2015 - 2018 (dane do 02.2018)

Produkt leczniczy	Kod EAN	2015		2016		2017		2018 (luty)	
		Ilość wydanego leku	kwota refundacji	Ilość wydanego leku	kwota refundacji	Ilość wydanego leku	kwota refundacji	Ilość wydanego leku	kwota refundacji
Eligard 22,5 mg	5909990075751	35767	29 862 002	31631	22 841 052	24 389	14 369 166	3 665	2 091 924
Eligard 45 mg	5909990634057	25196	41 887 722	26223	37 286 295	26 991	31 750 904	3 909	4 462 347
Eligard 7,5 mg	5909990075768	1979	551 128	1547	369 779	801,00	158 646	100	19 199
Leuprostin	5909990836246	925	225 523	863	188 385	573	112 477	81	15 397
Leuprostin	5909990836277	8436	5 964 615	11099	7 171 929	8 681	5 071 789	1 379	771 155
Lucrin Depot	5909990418015	1489	1 162 398	1262	867 496	940	553 882	139	79 266
Lucrin Depot	5909990686117	167	43 335	131	30 129	109	22 317	18	3 755
Łącznie - leuprorelinum		73 959	79 696 723	72 756	68 755 065	62 484	37 670 015	9 291	7 443 043
Reseligo	5909991256210	0	-	11770	6 642 879	27 984	15 300 571	5 202	2 765 113
Reseligo	5909991256197	0	-	7194	1 351 825	23 112	4 210 000	4 537	803 956
Xanderla	5909991335564	0	-	0	-	0	-	0	-
Xanderla LA	5909991335595	0	-	0	-	0	-	0	-
Zoladex	5909990082315	26506	6 870 630	21762	5 001 463	12 936	2 362 623	2 076	367 867
Zoladex LA	5909990783212	29068	24 267 199	17581	13 334 592	3 326	1 857 343	396	213 815
Łącznie - goserelinum		55 574	31 137 829	58 307	26 330 759	67 358	23 730 537	12 211	4 150 751
Decapeptyl Depot	5909990366118	194	50 341	184	39 651	40	7 355	1	177
Diphereline SR 11,25 mg	5909990894413	40928	34 017 688	46769	32 761 186	58 670	34 451 625	10 108	5 767 056
Diphereline SR 3,75	5909990486915	1969	511 949	1628	363 121	905	165 549	152	26 934
Gonapeptyl Daily	5909990707553	20334	3 734 365	17439	3 202 741	10 967	2 014 162	1 945	357 224

Łącznie - triptorelinum	63425	38 314 344	66020	36 366 698	70 582	36 638 691	12 206	6 151 391
ŁĄCZNIE	<u>192 958</u>	<u>149 148 896</u>	<u>197 083</u>	<u>131 452 521</u>	<u>200 424</u>	<u>98 039 243</u>	<u>33 708</u>	<u>17 745 185</u>

Źródła: Komunikaty DGL: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html>, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7150.html> (dostęp 8.06.2018).

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w ramach tzw. „cyklicznej oceny off-label” dla leków stosowanych poza zarejestrowanymi wskazaniami na potrzeby wydania opinii Rady Przejrzystości, o której mowa w art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

Zadanie realizowane na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.), w związku z adnotacją Prezesa AOTMiT w sprawie przygotowania materiałów analitycznych (pismo z dnia 15.06.2018 r. pismem znak PLA.4604.825.2017.3.ISO).

Niniejsze opracowanie dotyczy leków zawierających substancje czynne goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum w leczeniu we wskazaniu innym niż określone w ChPL: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu

Problem zdrowotny

Według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 zaburzenia preferencji seksualnych oznaczone są kodem F65: F65.0 – fetyszyzm, F65.1 – transwestytyzm fetyszystyczny, F65.2 – ekshibicjonizm, F65.3 – voyeuryzm, F65.4 – pedofilia, F65.5 – sadomasochizm, F65.6 – złożona parafilia, F65.8 – inne parafilie, F65.9 – parafilia nieokreślona. Definicje oraz klasyfikację zaburzeń preferencji seksualnych, określanych w literaturze jako parafilie, przedstawia również klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM). Definicja parafilii została określona w DSM-IV: trwające przez ponad 6 miesięcy, nawracające, silne, seksualnie podniecające fantazje, seksualne pragnienia (urges) lub zachowania ogólnie obejmujące: obiekty nieosobowe, cierpienie lub upokorzenie własne lub partnera, także dzieci lub inne nie wyrażające zgody osoby.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia przestępców seksualnych za komparatory mające wpływ na obniżenie popędu płciowego można octan medroksyprogesteronu oraz leki mające na celu obniżenie popędu seksualnego lub skłonności do zachowań impulsywnych i dysregulacji nastroju (np. niektóre leki przeciwdepresyjne [SSRI], przeciwpsychotyczne lub normotymiczne).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Seksuologicznego w sprawie leczenia przestępców seksualnych (2017)

W przypadku sprawców przestępstw seksualnych, farmakoterapia ma na celu zmniejszenie odczuwania pożądania, pobudliwości i zachowań seksualnych zależnych od działania androgenów, przede wszystkim testosteronu i dehydrotestosteronu. Stosowane w tym celu są octan cyproteronu oraz analogi gonadoliberyny. Leki mogą być podawane doustnie lub w postaci iniekcji domięśniowych lub podskórnych.

WFSBP 2016 – leczenie nastoletnich przestępców seksualnych z zaburzeniami preferencji seksualnych

W zależności od poziomu leczenia można zastosować: SSRI (fluoksetyna lub sertralina), octan medroksyprogesteron, cyproteron, agonisty GnRH (triptorelina lub octan leuprolidu).

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych DGL. Całkowita kwota refundacji leków zawierających goserelinum, leuprorelinum i triptorelinum dotyczy wszystkich wskazań objętych refundacją i wynosiła w latach 2015-2018 (dane z 2018 roku za luty) odpowiednio 149 148 896 PLN, 131 452 521 PLN, 98 039 243 PLN i 17 745 185 PLN. Na tej podstawie trudno oszacować, jakie wydatki podmiot zobowiązany ponosi na refundację leków goserelinum, leuprorelinum i triptorelinum we wskazaniu pozarejestracyjnym.

Opinia ekspertów klinicznych

Pozytywne opinie odnośnie dalszego finansowania ocenianych technologii.

10. Źródła

Rekomendacje kliniczne

PTS 2017	Stanowisko Polskiego Towarzystwa Seksuologicznego w sprawie leczenia przestępców seksualnych. Uchwała Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Seksuologicznego z dnia 03.03.2017 r. http://pts-seksuologia.pl/sites/strona/65/stanowisko-pts-w-sprawie-leczenia-przestepcow-seksualnych [dostęp: 08.08.2017]
WFSBP 2016	Thibaut F, Bradford JM, Briken P, De La Barra F, Häßler F, Cosyns P; WFSBP Task Force on Sexual Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the treatment of adolescent sexual offenders with paraphilic disorders. World J Biol Psychiatry. 2016;17(1):2-38.

Pozostałe publikacje

ChPL Xanderla 3,6 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL Xanderla 10,8 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL Eligard 22,5 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL Eligard 45 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL Eligard 7,5 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL Leuprostin	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL Leuprostin	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL Lucrin Depot	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL Lucrin Depot	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL Reseligo	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL Reseligo	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL Zoladex	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL Zoladex LA	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL Decapeptyl Depot	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL Diphereline SR 11,25 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL Diphereline SR 3,75	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChPL Gonapeptyl Daily	Charakterystyka Produktu Leczniczego

11. Załączniki

11.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Raport Nr: AOTMiT-BOR-434-9/2015 i AOTMiT-OT.434.20.2017: Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego.

11.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 6.06.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Search (((((((("Goserelin"[Mesh]) OR "Leuprolide"[Mesh]) OR "Triptorelin Pamoate"[Mesh]) OR Goserelin[Title/Abstract]) OR Leuprolide[Title/Abstract]) OR Triptorelin[Title/Abstract]) OR Leuprorelin[Title/Abstract]) OR Decapeptyl[Title/Abstract]) OR Diphereline[Title/Abstract]) OR Gonapeptyl[Title/Abstract])) AND ((Cyproterone[Title/Abstract]) OR "Cyproterone"[Mesh]) Schema: all Filters: Publication date from 2017/08/03	0
#15	Search (((((((("Goserelin"[Mesh]) OR "Leuprolide"[Mesh]) OR "Triptorelin Pamoate"[Mesh]) OR Goserelin[Title/Abstract]) OR Leuprolide[Title/Abstract]) OR Triptorelin[Title/Abstract]) OR Leuprorelin[Title/Abstract]) OR Decapeptyl[Title/Abstract]) OR Diphereline[Title/Abstract]) OR Gonapeptyl[Title/Abstract])) AND ((Cyproterone[Title/Abstract]) OR "Cyproterone"[Mesh])	168
#14	Search (Cyproterone[Title/Abstract]) OR "Cyproterone"[Mesh]	3508
#13	Search Cyproterone[Title/Abstract]	2659
#12	Search "Cyproterone"[Mesh]	2633
#11	Search (((((((("Goserelin"[Mesh]) OR "Leuprolide"[Mesh]) OR "Triptorelin Pamoate"[Mesh]) OR Goserelin[Title/Abstract]) OR Leuprolide[Title/Abstract]) OR Triptorelin[Title/Abstract]) OR Leuprorelin[Title/Abstract]) OR Decapeptyl[Title/Abstract]) OR Diphereline[Title/Abstract]) OR Gonapeptyl[Title/Abstract]	6775
#10	Search Gonapeptyl[Title/Abstract]	0
#9	Search Diphereline[Title/Abstract]	22
#8	Search Decapeptyl[Title/Abstract]	218
#7	Search Leuprorelin[Title/Abstract]	430
#6	Search Triptorelin[Title/Abstract]	685
#5	Search Leuprolide[Title/Abstract]	1787
#4	Search Goserelin[Title/Abstract]	902
#3	Search "Triptorelin Pamoate"[Mesh]	1825
#2	Search "Leuprolide"[Mesh]	2787
#1	Search "Goserelin"[Mesh]	1566

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 6.06.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"('cyproterone'/exp OR cyproterone) AND (('goserelin'/exp OR goserelin) OR ('leuprolide'/exp OR leuprolide) OR ('triptorelin'/exp OR triptorelin) OR ('leuprorelin'/exp OR leuprorelin) OR ('decapeptyl'/exp OR decapeptyl) OR ('diphereline'/exp OR diphereline) OR ('gonapeptyl'/exp OR gonapeptyl)) AND [2017-2018]/py".mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	0

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 6.06.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Goserelin] explode all trees	519
#2	MeSH descriptor: [Leuprolide] explode all trees	648
#3	MeSH descriptor: [Triptorelin Pamoate] explode all trees	411
#4	Goserelin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	901
#5	Leuprolide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	879
#6	Triptorelin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	717
#7	Leuprorelin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	443
#8	Decapeptyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	80
#9	Diphereline:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16
#10	Gonapeptyl:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	2510
#12	MeSH descriptor: [Cyproterone] explode all trees	324
#13	Cyproterone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	531
#14	#12 or #13	531

#15	#11 and #14 Publication Year from 2017 to 2018	0
-----	--	---

11.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

