



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Cyproteron i estradiol

we wskazaniu:

Transseksualizm (ICD-10: F64.0)

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

Opracowanie nr: OT.422.1.9.2023
OT.422.1.10.2023

(aneks do opracowania nr OT.4321.67.2019
OT.434.17.2017
BP-434-3/2015)

Data ukończenia: 7 kwietnia 2023 r

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1. Transseksualizm (ICD-10: F64.0)	9
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	9
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	15
3.2. Podsumowanie.....	15
4. Źródła.....	17
5. Załączniki.....	19
5.1. Wykaz leków zawierających cyproteron lub estradiol finansowanych ze środków publicznych w ramach F64.0 (wg ICD-10).....	19
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	19

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.67.2019 z dnia 13 maja 2020 r. (będącego aktualizacją opracowań nr OT.434.17.2017 oraz BP-434-3/2015). Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 118/2020 z dnia 18 maja 2020 r., w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnej estradiolum (w postaci systemu transdermalnego do podania przezskórnego, w postaci tabletek powlekanych do podania doustnego oraz w formie żelu do podania na skórę) i nr 120/2020 z dnia 18 maja 2020 r., w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnej cyproteronum (w formie tabletek do podania doustnego) we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. transseksualizm (ICD-10: F64.0).

Estradiol i cyproteron były trzykrotnie przedmiotem oceny Agencji w powyższym wskazaniu. Zarówno w 2015 r., 2017 r., jak również w 2020 r. obie substancje otrzymały pozytywne opinie Rady. Aktualne zlecenie w odróżnieniu od poprzednich nie obejmuje stosowania testosteronu oraz cyproteronu w połączeniu z estradiolem, a jedynie estradiol i cyproteron (jako oddzielne substancje czynne) we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. transseksualizm (ICD-10: F64.0).

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje czynne finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Dotychczas oceniane technologie medyczne były przedmiotem prac Rady Przejrzystości trzykrotnie w ocenianym wskazaniu. Poniżej przedstawiono dotychczasowe opinie Rady Przejrzystości.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinie RP
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 118/2020 z dnia 18 maja 2020 roku*</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną cyproteronum we wskazaniach pozarejestryjnych: F64.0 (wg. ICD-10).</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Stosowanie terapii hormonalnej w przypadku transseksualizmu jest jedną z podstawowych metod postępowania. Celem terapii zaburzeń tożsamości płciowej jest hamowanie wydzielania hormonów płci biologicznej oraz uzyskanie stężeń steroidów płciowych odpowiednich dla płci psychicznej. W przypadku transseksualnych kobiet zazwyczaj stosuje się preparaty złożone, zawierające środek estrogeny w połączeniu z lekami antyandrogennymi. Wytyczne Endocrine Society z 2017 r. stanowiące aktualizację wytycznych z 2009 r. wymieniają estradiol podawany doustnie, przezskórnie w postaci plastrów lub w postaci pozajelitowej (walerianian estradiolu lub cypionian estradiolu) oraz antyandrogeny (spironolakton, cyproteron) oraz agonisty GnRH jako terapię stosowaną u dorosłych transseksualnych kobiet oraz u transseksualnych dziewcząt od 16 r.ż.</p> <p>W przeglądach systematycznych oceniających: parametry związane ze zdrowiem psychicznym (Chew 2018 i Nguyen 2019), ryzyko sercowo-naczyniowe (Defreyene 2018 i Wamboldt 2019), ryzyko rozwoju chorób nowotworowych (McFarlane 2019) a także ryzyko zaburzeń metabolizmu kostnego (Delgado-Ruiz 2019) w populacji transseksualnej, wykazano, że podawanie środków hormonalnych prowadzi do typowych działań charakterystycznych dla estrogenów i antyandrogenów (takich jak tkliwość piersi, emocjonalność, poczucie głodu, słabość i uderzenia gorąca). Zaobserwowano także podwyższone ryzyko epizodów zakrzepowozatorowych oraz zaburzeń akcji serca. Nie wykazano zwiększonego ryzyka występowania nowotworów i zaburzeń metabolizmu wapnia w porównaniu z populacją ogólną. Jednocześnie terapia taka zmniejsza odczuwanie lęku, stresu, problemów społecznych oraz wpływa na poprawę jakości życia. Dane pochodzące z badań Ristori 2020, Wjepies 2019, Vlot 2019, Dobrolińska 2020, Van Dijk 2019 potwierdzają wnioski z przytoczonych wyżej przeglądów systematycznych.</p> <p>Podsumowując, od czasu wydania poprzedniej opinii nie pojawiły się dane naukowe, które mogłyby wskazywać na niezasadność stosowania cyproteronu we wnioskowanym wskazaniu.</p>
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 120/2020 z dnia 18 maja 2020 roku**</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną estradiolum we wskazaniach pozarejestryjnych: F64.0 (wg. ICD-10).</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Stosowanie terapii hormonalnej w przypadku transseksualizmu jest jedną z podstawowych metod postępowania. Celem terapii zaburzeń tożsamości płciowej jest hamowanie wydzielania hormonów płci biologicznej oraz uzyskanie stężeń steroidów płciowych odpowiednich dla płci psychicznej. W przypadku transseksualnych kobiet zazwyczaj stosuje się preparaty złożone, zawierające środek estrogeny w połączeniu z lekami antyandrogennymi. Wytyczne Endocrine Society z 2017 r. stanowiące aktualizację wytycznych z 2009 r. wymieniają estradiol podawany doustnie, przezskórnie w postaci plastrów lub w postaci pozajelitowej (walerianian estradiolu lub cypionian estradiolu) oraz antyandrogeny (spironolakton, cyproteron)</p>

Nr i data wydania	Opinie RP												
	<p>oraz agonisty GnRH jako terapię stosowaną u dorosłych transseksualnych kobiet oraz u transseksualnych dziewcząt od 16 r.ż.</p> <p>W przeglądach systematycznych oceniających: parametry związane ze zdrowiem psychicznym (Chew 2018 i Nguyen 2019), ryzyko sercowo-naczyniowe (Defreyene 2018 i Wamboldt 2019), ryzyko rozwoju chorób nowotworowych (McFarlane 2019) a także ryzyko zaburzeń metabolizmu kostnego (Delgado-Ruiz 2019) w populacji transseksualnej, wykazano, że podawanie środków hormonalnych prowadzi do typowych działań charakterystycznych dla estrogenów i antyandrogenów (takich jak tkliwość piersi, emocjonalność, poczucie głodu, słabość i uderzenia gorąca). Zaobserwowano także podwyższone ryzyko epizodów zakrzepowozatorowych oraz zaburzeń akcji serca. Nie wykazano zwiększonego ryzyka występowania nowotworów i zaburzeń metabolizmu wapnia w porównaniu z populacją ogólną. Jednocześnie terapia taka zmniejsza odczuwanie lęku, stresu, problemów społecznych oraz wpływa na poprawę jakości życia. Dane pochodzące z badań Ristori 2020, Wjepies 2019, Vlot 2019, Dobrolińska 2020, Van Dijk 2019 potwierdzają wnioski z przytoczonych wyżej przeglądów systematycznych.</p> <p>Podsumowując, od czasu wydania poprzedniej opinii nie pojawiły się dane naukowe, które mogłyby wskazywać na niezasadność stosowania estradiolu we wnioskowanym wskazaniu.</p>												
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 201/2017 z dnia 17 lipca 2017 roku***</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną cyproteronum, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu leczniczego tj.: F64.0 (wg. ICD-10).</p> <table border="1" data-bbox="411 757 1449 943"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 757 603 819">Substancja czynna</th> <th data-bbox="604 757 1214 819">Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN</th> <th data-bbox="1216 757 1449 819">Wskazanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 822 603 943" rowspan="2">cyproteronum</td> <td data-bbox="604 822 1214 884">Androcur, tabl., 50 mg, 20 Szt. (2 blist. po 10 szt.), kod EAN: 5909990657476</td> <td data-bbox="1216 822 1449 943" rowspan="2">F64.0 (wg ICD-10)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="604 887 1214 943">Androcur, tabl., 50 mg, 50 Szt. (5 blist. po 10 szt.), kod EAN: 5909990657483</td> </tr> </tbody> </table> <p>Uzasadnienie</p> <p>W przypadku transseksualizmu najistotniejsza jest terapia hormonalna, prowadzona zarówno przed, jak i po procedurach chirurgicznych. Wpływa ona na wyraźną poprawę jakości życia pacjentów. Zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie seksuologii nie są znane alternatywne technologie w dziedzinie omawianej patologii. Dostępne dowody naukowe na temat bezpieczeństwa leczenia hormonalnego transseksualizmu oparte są głównie na badaniach obserwacyjnych, wobec braku wysokiej jakości badań randomizowanych. Dotyczy to opisywanych przypadków zaburzeń sercowo-naczyniowych, powikłań zatorowo-zakrzepowych, chorób metabolicznych, czy też możliwości indukowania nowotworów hormonozależnych. Z tego względu proces leczenia powinien być wnikliwie kontrolowany przez multidyscyplinarny zespół specjalistów (w tym psychiatrów i endokrynologów), którego zadaniem jest indywidualizacja terapii, mając na względzie stosunek korzyści do ryzyka. Właściwie prowadzone leczenie hormonalne zapobiega występowaniu poważnych zaburzeń depresyjnych, będących niekiedy powodem samobójstw. Celem terapii zaburzeń tożsamości płciowej jest zahamowanie wydzielania hormonów charakterystycznych dla płci biologicznej oraz uzyskanie stężeń steroidów płciowych odpowiednich dla płci psychicznej. Eliminację czynności jąder można uzyskać stosując w przypadkach GID (Gender Identity Disorders) typu M>K preparaty złożone, zawierające octan cyproteronu wraz z ethinyloestradiolem, w połączeniu z lekami antyandrogenowymi (izolowany cyproteron). Dodatkowo, w kolejnym etapie leczenia wykorzystuje się leki zawierające estradiol. Z tego powodu wydaje się być zasadne objęcie refundacją preparatów zawierających substancję czynną cyproteronum, cyproteronum + ethinyloestradiolum i estradiolum.</p>	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie	cyproteronum	Androcur, tabl., 50 mg, 20 Szt. (2 blist. po 10 szt.), kod EAN: 5909990657476	F64.0 (wg ICD-10)	Androcur, tabl., 50 mg, 50 Szt. (5 blist. po 10 szt.), kod EAN: 5909990657483					
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie											
cyproteronum	Androcur, tabl., 50 mg, 20 Szt. (2 blist. po 10 szt.), kod EAN: 5909990657476	F64.0 (wg ICD-10)											
	Androcur, tabl., 50 mg, 50 Szt. (5 blist. po 10 szt.), kod EAN: 5909990657483												
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 203/2017 z dnia 17 lipca 2017 roku****</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną estradiolum, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu leczniczego tj.: F64.0 (wg. ICD-10).</p> <table border="1" data-bbox="411 1556 1449 2022"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1556 603 1619">Substancja czynna</th> <th data-bbox="604 1556 1214 1619">Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN</th> <th data-bbox="1216 1556 1449 1619">Wskazanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1621 603 2022" rowspan="7">estradiolum</td> <td data-bbox="604 1621 1214 1684">Climara-50, system transdermalny, 50 µg/24h, 4 szt., kod EAN: 5909990458318</td> <td data-bbox="1216 1621 1449 2022" rowspan="7">F64.0 (wg ICD-10)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="604 1686 1214 1749">Divigel 0,1%, żel, 0,5 mg/0,5 g, 28 szt., kod EAN: 5909990447619</td> </tr> <tr> <td data-bbox="604 1751 1214 1783">Divigel 0,1%, żel, 1 mg/g, 28 szt., kod EAN: 5909990447718</td> </tr> <tr> <td data-bbox="604 1785 1214 1848">Estrofem, tabl. powł., 2 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990330713</td> </tr> <tr> <td data-bbox="604 1850 1214 1912">Estrofem mite, tabl. powł., 1 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990823215</td> </tr> <tr> <td data-bbox="604 1915 1214 1977">Fem 7, system transdermalny, 50 µg/24h, 4 szt., kod EAN: 5909990774616</td> </tr> <tr> <td data-bbox="604 1980 1214 2022">Oesclim 25, system transdermalny, 25 µg/24h, 6 szt., kod EAN: 5909990761517</td> </tr> </tbody> </table>	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie	estradiolum	Climara-50, system transdermalny, 50 µg/24h, 4 szt., kod EAN: 5909990458318	F64.0 (wg ICD-10)	Divigel 0,1%, żel, 0,5 mg/0,5 g, 28 szt., kod EAN: 5909990447619	Divigel 0,1%, żel, 1 mg/g, 28 szt., kod EAN: 5909990447718	Estrofem, tabl. powł., 2 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990330713	Estrofem mite, tabl. powł., 1 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990823215	Fem 7, system transdermalny, 50 µg/24h, 4 szt., kod EAN: 5909990774616	Oesclim 25, system transdermalny, 25 µg/24h, 6 szt., kod EAN: 5909990761517
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie											
estradiolum	Climara-50, system transdermalny, 50 µg/24h, 4 szt., kod EAN: 5909990458318	F64.0 (wg ICD-10)											
	Divigel 0,1%, żel, 0,5 mg/0,5 g, 28 szt., kod EAN: 5909990447619												
	Divigel 0,1%, żel, 1 mg/g, 28 szt., kod EAN: 5909990447718												
	Estrofem, tabl. powł., 2 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990330713												
	Estrofem mite, tabl. powł., 1 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990823215												
	Fem 7, system transdermalny, 50 µg/24h, 4 szt., kod EAN: 5909990774616												
	Oesclim 25, system transdermalny, 25 µg/24h, 6 szt., kod EAN: 5909990761517												

Nr i data wydania	Opinie RP		
		Oesclim 50, system transdermalny, 50 µg/24h, 6 szt., kod EAN: 5909990761616	
		Progynova-21, tabl. powł., 2 mg, 21 Szt. (1 blist. po 21 szt.), kod EAN: 5909990304110	
		System 50, system transdermalny, plaster, 3,2 mg, 6 szt., kod EAN: 5909990169214	
	<p>Uzasadnienie</p> <p>W przypadku transseksualizmu najistotniejsza jest terapia hormonalna, prowadzona zarówno przed, jak i po procedurach chirurgicznych. Wpływa ona na wyraźną poprawę jakości życia pacjentów. Zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie seksuologii nie są znane alternatywne technologie w dziedzinie omawianej patologii. Dostępne dowody naukowe na temat bezpieczeństwa leczenia hormonalnego transseksualizmu oparte są głównie na badaniach obserwacyjnych, wobec braku wysokiej jakości badań randomizowanych. Dotyczy to opisywanych przypadków zaburzeń sercowo-naczyniowych, powikłań zatorowo-zakrzepowych, chorób metabolicznych, czy też możliwości indukowania nowotworów hormonozależnych. Z tego względu proces leczenia powinien być wnikliwie kontrolowany przez multidyscyplinarny zespół specjalistów (w tym psychiatrów i endokrynologów), którego zadaniem jest indywidualizacja terapii, mając na względzie stosunek korzyści do ryzyka. Właściwie prowadzone leczenie hormonalne zapobiega występowaniu poważnych zaburzeń depresyjnych, będących niekiedy powodem samobójstw. Celem terapii zaburzeń tożsamości płciowej jest zahamowanie wydzielania hormonów charakterystycznych dla płci biologicznej oraz uzyskanie stężeń steroidów płciowych odpowiednich dla płci psychicznej. Eliminację czynności jąder można uzyskać stosując w przypadkach GID (Gender Identity Disorders) typu M>K preparaty złożone, zawierające octan cyproteronu wraz z ethinyloestradiolem, w połączeniu z lekami antyandrogennymi (izolowany cyproteron). Dodatków, w kolejnym etapie leczenia wykorzystuje się leki zawierające estradiol. Z tego powodu wydaje się być zasadne objęcie refundacją preparatów zawierających substancję czynną cyproteronum, cyproteronum + ethinyloestradiolum i estradiolum.</p>		
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 144/2015 z dnia 20 lipca 2015 roku*****</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne: cyproteronum, cyproteronum + ethinyloestradiolum, estradiolum, testosteronum w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu leczniczego, opisanego kodem ICD-10: F64.0.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Hormonoterapia jest jedną z metod postępowania stosowaną w zaburzeniach tożsamości płciowej, w której dąży się do modyfikacji drugorzędowych cech płciowych w celu poprawy jakości życia. Dostępne dowody naukowe dotyczące terapii hormonalnej transseksualizmu są niskiej jakości. Badania obserwacyjne wskazują, że leczenie stosowane w celu zmiany płci (w tym leczenie hormonalne) wpływa na poprawę poczucia tożsamości płciowej i jakości życia. Pomimo poprawy jakości życia, odsetek osób popełniających samobójstwo pozostaje jednak nadal wysoki w tej grupie docelowej, co wskazuje, że hormonoterapia jest niewystarczającą formą opieki nad osobami z zaburzeniami integracji płciowej i wymaga ich dalszej obserwacji. Należy również dążyć do tego, aby osoba która ma rozpocząć leczenie hormonalne w pełni rozumiała odwracalne i nieodwracalne konsekwencje stosowanego leczenia w tym konsekwencje dla płodności. Zasadność leczenia hormonalnego transseksualizmu powinna być zweryfikowana przez lekarza psychiatrę i endokrynologa, a leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty endokrynologa. Rekomenduje się monitorowanie skutków leczenia hormonalnego w odniesieniu do stanów chorobowych, które wynikają z obniżenia hormonów płciowych wydzielanych przez organizm i skutków stosowania egzogennych hormonów płciowych.</p> <p>Wyniki większości badań obserwacyjnych wskazywały na akceptowalny profil bezpieczeństwa hormonoterapii w krótkim i średnim okresie, natomiast potencjalne zdarzenia niepożądane w długim okresie obserwacji pozostają nieznane. Opisywane były działania niepożądane leczenia w postaci indukcji nowotworów hormonozależnych, powikłań sercowo-naczyniowych, a także dyskomfort z powodu zmiany płci i podejmowanie prób leczenia odwracającego skutki wcześniej podjętej terapii. Terapia hormonalna powinna być zatem zindywidualizowana do celów pacjenta, stosunku korzyści do ryzyka, istnienia innych chorób oraz czynników socjo-ekonomicznych.</p>		

Źródła: * https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_20_151_200518_o_118_cyproteronum_off_label.pdf

** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_20_153_200518_o_120_estradiolum_off_label cykl_zacz.pdf

*** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/083/ORP/U_28_269_170717_opinia_201_cyproteronum_off-label.pdf

**** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/083/ORP/U_28_271_170717_opinia_203_estradiolum_off-label.pdf

***** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/095/ORP/U_23_235_150720_opinia_144_F64.0_off_label.pdf

[dostęp:03.03.2023 r.]

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 7-8 marca 2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu OT.4321.67.2019 z 2019 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Polskie Towarzystwo Seksuologiczne, <http://pts-seksuologia.pl/>
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, <https://www.ptendo.org.pl/>
- World Professional Association for Transgender Health, <https://wpath.org/>
- European Federation of Sexology, <https://europeansexology.com/>
- European Society of Endocrinology, <https://www.eso-hormones.org/>
- International Society for Sexual Medicine, <https://www.issm.info/>
- Endocrine Society, <https://www.endocrine.org/>
- inne: google.scholar

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: transgender, gender identity, transsexual, gender identity disorder (GID), transpłciowość, tożsamość płciowa.

W ramach niniejszego raportu odnaleziono międzynarodowe wytyczne WPATH 2022 stanowiące aktualizację wytycznych z 2012 r. przedstawionych w raporcie AOTMiT-BP-434-3/2015 oraz polskie wytyczne PTS 2020 dotyczące opieki osób transpłciowych.

Wytyczne WPATH 2022 wskazują, aby nie stosować skoniugowanych estrogenów w leczeniu hormonalnym potwierdzającym płęć, w przypadku gdy estradiol jest dostępną formą terapii. Ponadto zaleca się, aby przepisywane były leki obniżające poziom testosteronu (octan cyproteronu, spironolakton lub agoniści GnRH) osób transpłciowych i osób innej płci posiadających jądra, które przyjmują estrogeny w ramach przyjętego planu leczenia hormonalnego, gdzie istotne jest leczenie danej osoby pod kątem stężenia hormonów płciowych u kobiet cisplciowych.

Wytyczne PTS z 2020 r. zalecają stosowanie substytucji hormonalnej w ramach działań afirmujących płęć, nie wskazują jednak konkretnych substancji czynnych.

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszych raportach, Endocrine Society 2017, Sherbourne Health Centre 2015, United Health Care 2015, WPATH 2015, Meriggiola 2010 i NHS 2007.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p style="text-align: center;">WPATH 2022 (Świat)</p>	<p><u>Standardy opieki zdrowotnej osób transpłciowych oraz zróżnicowanych pod względem płci (ang. gender diverse), wersja 8</u></p> <p>Terapia hormonalna</p> <p>Zalecenia (wybrane)</p> <ul style="list-style-type: none"> - sugeruje się, aby pracownicy służby zdrowia nie przepisywali skoniugowanych estrogenów osobom transseksualnym i o odmiennej płci, gdy estradiol jest dostępny jako składnik leczenia hormonalnego potwierdzającego płęć; - zaleca się, aby pracownicy służby zdrowia przepisywali leki obniżające poziom testosteronu (octan cyproteronu, spironolakton lub agoniści GnRH) dla kwalifikujących się osób transpłciowych i osób zróżnicowanych względem płci posiadających jądra, które przyjmują estrogeny w ramach planu leczenia hormonalnego, jeśli celem leczenia danej osoby jest przybliżenie stężenia krążących hormonów płciowych u kobiet cisplciowych. <p><i>Siła zaleceń</i></p> <p><i>Zalecenia zostały oparte na wypowiedziach członków kapituły które przeszły proces przy zastosowaniu metody delfickiej, a następnie członkowie kapituły oceniali każde stwierdzenie, wykorzystując metodę GRADE. Stwierdzenia zostały skasyfikowane jako:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>1) <i>silne („zalecamy”) i dotyczą tych interwencji/terapii/strategii, w przypadku których:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - dowody są wysokiej jakości; - oszacowano efekt interwencji/terapii/strategii (tzn. istnieje wysoki stopień pewności, że efekty zostaną osiągnięte w praktyce); - istnieje niewiele minusów terapii/interwencji/strategii; - istnieje wysoki stopień akceptacji wśród świadczeniodawców i pacjentów lub osób, których dotyczy zalecenie; <p>2) <i>słabe („sugerujemy”) i dotyczą tych interwencji/terapii/strategii, w przypadku których:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - istnieją słabe punkty w bazie dowodowej; - istnieje pewien stopień wątpliwości co do wielkości efektu, którego można się spodziewać w praktyce; - istnieje potrzeba zrównoważenia plusów z wadami interwencji/terapii/strategii; - prawdopodobnie są różne stopnie akceptacji wśród świadczeniodawców i pacjentów lub tych, dla których zalecenie ma zastosowanie.
<p>PTS 2020 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące opieki nad zdrowiem dorosłych osób transpłciowych</u></p> <p>Polskie Towarzystwo Seksuologiczne zaleca, żeby nie przedłużać nadmiernie procesu diagnostycznego. Zazwyczaj spełnienie powyższych celów zajmuje kilka miesięcy regularnych spotkań diagnostycznych i powinno być warunkiem rozpoczęcia medycznych działań afirmujących płęć (MDAP), to jest: substytucji hormonalnej i/lub chirurgicznych zabiegów korygujących.</p> <p><i>Siła zaleceń</i> <i>Nie przedstawiono.</i></p>

DCD – Centers for Disease Control and Prevention, GRADE – Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluations, GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. Gonadotropin-Releasing Hormone); MDAP – medyczne działania afirmujące płęć, PTS – Polskie Towarzystwo Seksuologiczne, STI – infekcja przenoszona drogą płciową (ang. sexually transmitted infection), WPATH – World Professional Association for Transgender Health

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Transseksualizm (ICD-10: F64.0)

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających cyproteron lub estradiol w leczeniu transseksualizmu (F64.0 wg ICD-10). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.03.2023 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1.04.2020 roku, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 31.03.2020 r. uwzględnionego w opracowaniu OT.4321.59.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: osoby transseksualne.

Interwencja: terapia hormonalna z zastosowaniem cyproteronu w postaci tabletek lub estradiolu w postaci żelu, tabletek i systemu transdermalnego.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cyproteronu lub estradiolu w analizowanej populacji pacjentów. W celu oceny zasadności stosowania leczenia hormonalnego u osób transseksualnych poszukiwano badań, które odnosiłyby się do oceny wpływu leczenia hormonalnego na kliniczne punkty końcowe (ang. clinical end points), tj. śmiertelność/przeżycie, zachorowalność/wyleczenie (zachorowania na inne choroby), jakość życia.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA. Zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook włączano przeglądy systematyczne przeprowadzone co najmniej w dwóch bazach, w tym MEDLINE.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego przeglądu włączono dwa badania pierwotne dotyczące zastosowania terapii hormonalnej w leczeniu transseksualizmu:

- Burinkul 2021 – randomizowane badanie kontrolowane z pojedynczo zaślepioną próbą przeprowadzone w okresie od czerwca 2019 do lutego 2020 roku, którego celem była ocena działania antyandrogennego spironolaktonu w skojarzeniu z estradiolem i octanu cyproteronu w skojarzeniu z estradiolem jako komponentów feminizującej terapii hormonalnej (HT) w populacji kobiet transpłciowych,
- Kuijpers 2021 – wieloośrodkowe, prospektywne badanie kohortowe ENIGI, przeprowadzone w okresie od 2010 do marca 2020 roku, w którym badano poziom minimalnej skutecznej dawki CPA (octanu cyproteronu) stosowanej w hormonoterapii w populacji transpłciowych kobiet.

Ponadto, do niniejszego opracowania włączono trzy opracowania wtórne:

- Angus 2021 – przegląd systematyczny z udziałem populacji kobiet transpłciowych w wieku powyżej 16 lat dotyczący wpływu feminizującej terapii hormonalnej na skład ciała, wzrost piersi, likwidację owłosienia twarzy i ciała oraz poziom testosteronu w surowicy,
- Connelly 2021 – przegląd systematyczny dotyczący wpływu terapii hormonalnej potwierdzającej płęć (GHT) na ciśnienie tętnicze krwi w populacji transseksualnych kobiet i mężczyzn,
- Millward 2022 – przegląd systematyczny opisujący przypadki stosowania dużych dawek CPA i ich wpływu na rozwój i/lub wzrost oponiaka wewnątrzczaszkowego u kobiet transpłciowych.

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badań pierwotnych oraz wtórnych włączonych do przeglądu.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Burinkul 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie było wspierane i finansowane przez Ratchadapi-seksompotch Scholarship, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak.</p>	<p>Randomizowane badanie kontrolowane z pojedynczo zaślepioną próbą, przeprowadzone w okresie od czerwca 2019 do lutego 2020 roku.</p> <p><u>Interwencja:</u> Każda uczestniczka badania otrzymywała równą dawkę estrogenu tj. walerian estradiolu w ilości 4 mg/dobę. W przypadku antyandrogenów, spironolakton 100 mg/dobę lub octan cyproteronu 25 mg/dobę, w zależności od tego, do której grupy została przydzielona.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Pomiar skutków ubocznych i ocena wyników odbywały się w 4 i 12 tygodniu. Poziom potasu i enzymy wątrobowe były mierzone podczas każdej wizyty kontrolnej w celu wykrycia hiperkaliemii i hepatotoksyczności. Przestrzeganie zaleceń lekarskich zostało ocenione przez farmaceutę.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety transpłciowe w wieku 18-40 lat; • bez orchidektomii bądź operacji potwierdzającej płeć; • bez chorób psychicznych i zdiagnozowanych innych stanów neurologicznych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Z badania wykluczono osoby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z okresem wyplukiwania leków antyandrogennych krótszym niż 3 miesiące; • które miały choroby związane z większym ryzykiem działań niepożądanych wynikających ze stosowania terapii hormonalnej obejmującej żylną chorobę zakrzepowo- zatorową, cukrzycę, chorobę wątroby czy nerek; <ul style="list-style-type: none"> – z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych podczas rejestracji, który obejmował poziom: <ul style="list-style-type: none"> – testosteronu w zakresie żeńskim w chwili włączania (< 50 ng/dl); – transaminaz w surowicy (2-krotny wzrost aktywności enzymów wątrobowych); – współczynnika przesączania kłębuszkowego < 30 mL/min; • z hiperkaliemią (stężenie potasu w surowicy >5,0 nmol/L; • z hiperprolaktynemią (prolaktyna > 25 ng/ml); <p><u>Kryteria wykluczania uczestników w trakcie trwania badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zidentyfikowanie słabego przestrzegania zaleceń lekarskich (poniżej 80%); • identyfikacja rozwinięcia się poważnych działań niepożądanych lub wystąpienie nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych wskazanych powyżej. <p><u>Do badania włączono N=52 transpłciowe kobiety.</u> Na podstawie komputerowej randomizacji typu block-of-four uczestników przydzielono do dwóch grup badawczych w stosunku 1:1, tj. po 26 osób do każdej grupy.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Zmiana poziomu testosteronu po zastosowanym leczeniu w stosunku do wartości wyjściowych.</p> <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u> Ilość wolnego testosteronu, estradiolu, prolaktyny i profil lipidowy po zakończeniu terapii.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Kuijpers 2021</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak – badanie nie było częścią grantu ani stypendium naukowo-badawczego.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak.</p>	<p>Wieloośrodkowe prospektywne badanie kohortowe ENIGI przeprowadzone od 2010 roku do marca 2020 roku.</p> <p><u>Interwencja:</u> Protokół leczenia transseksualnych kobiet składał się z estradiolu w połączeniu z CPA. Interwencja obejmowała estradiol doustny (2-6 mg dziennie), transdermalny (50-150 mcg/24 godziny) lub w postaci żelu. Uczestnikom powyżej 40. roku życia zalecano stosowanie estradiolu transdermalnego ze względu na możliwe większe ryzyko zakrzepicy przy doustnym estradiolu. Dawka początkowa CPA wynosiła 100 mg, która stopniowo była zmniejszana do odpowiednio 50 mg, 25 mg i 10 mg. Stosowano dawkę preferowaną przez uczestników badania, jeśli została ona uwzględniona w protokole badania.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Obserwacja polegała na wizytach klinicznych co 3 miesiące w pierwszym roku. Krew pobierano na początku hormonoterapii (HT), a także po 3 i po 12 miesiącach.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 16 lat; • uczestniczki, które rozpoczęły HT w momencie włączenia do badania; • kobiety transseksualne z badania ENIGI, które rozpoczęły HT leczeniem estrogenami (z lub bez CPA) i miały zarejestrowany co najmniej 3-miesięczny okres obserwacji. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby, które przeszły orchidektomię i stosowały wcześniej HT; • osoby z obniżonym stężeniem testosteronu w surowicy (stężenie poniżej 2 nmol/L); • uczestnicy z brakującymi wyjściowymi stężeniami testosteronu; • uczestnicy, u których niemożliwe było zidentyfikowanie stosowanej postaci i dawki HT podczas pomiaru laboratoryjnego. 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Poziom stężenia testosteronu przy różnych dawkach CPA, mierzony w 3 i/lub 12 miesiącu.</p> <p><u>Drugorzędowy punkt końcowy:</u> Odsetek uczestników z supresją testosteronu i hiperprolaktynemią. Ponadto dokonano porównania wpływu różnych dawek CPA na poziom prolaktyny, stężenie enzymów wątrobowych, stężenie lipidów oraz występowanie zakrzepicy i oponiaków.</p>

CPA – octan cyproteronu (ang. cyproteroni acetate), ENIGI – European Network for the Investigation of Gender Incongruence; GHT – terapia hormonalna potwierdzająca płeć (ang. gender affirming hormone therapy), HT – hormonoterapia (ang. hormone therapy).

Tabela 4. Charakterystyka i wyniki włączonych przeglądów systematycznych

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Angus 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Stypendia finansowane przez Australian Commonwealth Government. Royal Australasian College of Physicians Fellows Research Entry Scholarship, Australian Government National Health and Medical Research Council Early Career Fellowship, Viertel Charitable Foundation Clinical Investigator Award, Endocrine Society of Australia Postdoctoral Award and the Royal Australasian College of Physicians Foundation.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania z udziałem kobiet transpłciowych w wieku, w którym najczęściej rozpoczyna się terapię hormonalną potwierdzającą płeć tj. 16 lat i więcej; • osiągnięcie feminizacji (zmiany wielkości piersi, składu ciała, owłosienia na twarzy lub ciele) lub zmiany stężenia testosteronu w surowicy, z samym estradiolem lub alternatywnym antyandrogenem; • badania opublikowane w języku angielskim w recenzowanym czasopiśmie. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • streszczenia konferencji, opisy przypadków, recenzje; • publikacje z punktami końcowymi oraz komparatorami niezgodnymi z kryteriami włączenia; • terapia androgenowa niewłaściwie opisana; • brak pełnych tekstów. <p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, EMBASE i PsycINFO za okres od momentu powstania do 16 kwietnia 2020 r.</p> <p><u>Data wyszukiwania:</u> nie podano.</p>	<p>Celem przeglądu systematycznego przeprowadzonego z zastosowaniem wytycznych PRISMA była synteza dostępnych dowodów w celu określenia względnej skuteczności antyandrogenów w wywoływaniu klinicznie istotnej feminizacji. Do przeglądu włączono 4 badania, obejmujące 263 pacjentów.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>Zebrane wyniki pokazują, że dodanie octanu cyproteronu (podobnie jak leuprolidu i octanu medroksyprogesteronu) może być bardziej skuteczne niż sam spironolakton lub estradiol w hamowaniu stężenia całkowitego testosteronu w surowicy. Stężenie całkowitego testosteronu w surowicy zmniejszyło się z $16,3 \pm 8,3$ nmol/L do $0,7 \pm 1,0$ nmol/L w ciągu 12 miesięcy w grupie stosującej CPA o dawce 50 mg/dzień ($p < 0,05$) i z $22,2 \pm 7,6$ nmol/L do $0,7 \pm 0,3$ nmol/L w ciągu 12 miesięcy w grupie stosującej leuprolid ($p < 0,05$), odnotowane zmiany były statystycznie istotne w stosunku do stężenia początkowego, ale nie uzyskano istotnej różnicy między grupami.</p> <p>Natomiast zgodnie z badaniem przeprowadzonym w grupie 80 kobiet transpłciowych leczonych samym estradiolem ($n=21$), estradiolem i spironolaktonem (mediana dawki 100 mg/ dobę) ($n=38$) lub estradiolem połączonym z CPA (mediana dawki 50 mg/ dobę) ($n=21$) wykazano istotnie niższą medianę stężenia całkowitego testosteronu w surowicy u osób leczonych CPA (0,8 nmol/L), w porównaniu ze spironolaktonem (2,0 nmol/L) i samym estradiolem (10,5 nmol/L) ($p=0,005$, po dostosowaniu do stężenia estradiolu w surowicy, dawki estradiolu, dawki spironolaktonu, dawki CPA i wieku).</p> <p>Zmiany składu ciała wydają się podobne u transseksualnych kobiet leczonych estradiolem i dodatkowo octanem cyproteronu czy leuprolidem. Nie zidentyfikowano badań zgodnych z kryteriami włączenia do przeglądu, które oceniały wpływ antyandrogenów na rozwój piersi lub zmniejszenie owłosienia twarzy i ciała.</p> <p>Autorzy badania wskazali, że nadal nie wiadomo, który antyandrogen jest najskuteczniejszy w osiąganiu feminizacji, w tym wzrostu piersi, redystrybucji tkanki tłuszczowej oraz redukcji owłosienia twarzy i ciała. Octan cyproteronu, octan medroksyprogesteronu oraz leuprolid wskazano jako bardziej skuteczne w stosunku do spironolaktonu w hamowaniu całkowitego stężenia testosteronu w surowicy. W celu optymalizacji stosowania antyandrogenów u kobiet transpłciowych konieczne są dalsze badania z klinicznie istotnymi punktami końcowymi.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania substancji czynnych: estradiol i octan cyproteronu.</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Connelly 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Praca była wspierana przez British Heart Foundation (Centre of Research Excellence Awards RE/13/5/30177 I RE/18/6/34217).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> artykuły opublikowane do 13 stycznia 2020; obejmujące pacjentów transseksualnych leczonych w latach 1989-2019 terapią hormonalną potwierdzającą płęć; okres obserwacji wynosił od 4 miesięcy do 5 lat; badania dotyczyły wpływu terapii hormonalnej potwierdzającej płęć (GHT) na ciśnienie tętnicze krwi (BP) u osób transpłciowych (rozpoczynający terapię GHT); <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> artykuły przeglądowe, komentarze i listy nie zawierające oryginalnych danych z badań oraz które nie oceniały istotnych punktów końcowych; badania, w których nie dokonano pomiarów wyników przed rozpoczęciem stosowania GHT; populacja nastolatków (15-18 lat). <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed/MEDLINE, SCOPUS i Cochrane Library.</p> <p><u>Data wyszukiwania:</u> nie podano.</p>	<p>Przeprowadzony przegląd systematyczny miał na celu ocenę wpływu GHT na ciśnienie krwi osób transpłciowych. Interwencje były różnorodne i obejmowały ustne, transdermalne i iniekcyjne preparaty hormonalne. Większość badań dot. mężczyzn transseksualnych nie wykazała zmian skurczowego ciśnienia krwi (SBP), podczas gdy u kobiet transseksualnych odnotowano zarówno wzrost jak i zmniejszenie SBP. Badania włączone do przeglądu charakteryzowały się heterogenicznością i licznymi ograniczeniami, a jedynie dwa określono jako badania wysokiej jakości.</p> <p>Najczęściej stosowanym antyandrogenem był octan cyproteronu, który pojawił się w 7 badaniach, spironolakton (n=3) i flutamid (n=1) również były wykorzystane. Poniżej zaprezentowano wyniki dla technologii ocenianych tj. estradiolu oraz octanu cyproteronu przedstawione w 7 badaniach, obejmujące łącznie 589 pacjentów. Czas obserwacji wyniósł od 12 do 37,7 miesięcy, stosowana dawka octanu cyproteronu wyniosła 50-100 mg, dawka estradiolu zależna była od stosowanej postaci leku.</p> <p>Wyniki raportowane w badaniach były zróżnicowane, w trzech badaniach odnotowano istotny statystycznie wzrost SBP wynoszący od 7,2 do 17,8 mm Hg, zaś w czterech badaniach odnotowano istotny spadek SBP wynoszący od 3,4 do 6,7 mm Hg. Istotnie zwiększone DBP odnotowano w trzech badaniach od 3,2 do 5,7 mmHg, w pozostałych czterech odnotowano spadek jednak nie był on statystycznie istotny.</p> <p>W opinii autorów ze względu na ograniczoną jakość badań włączonych do przeglądu nie ma wystarczających danych, aby wyciągnąć wnioski dotyczące wpływu GHT opartej na estrogenach lub testosteronie na SBP lub DBP u osób transseksualnych lub by udzielić zaleceń klinicznych w tej sprawie. Potrzebne są bardziej szczegółowe badania, aby móc określić, czy GHT pośredniczy w zmianie ciśnienia tętniczego u osób transpłciowych, czy zmiany te wiążą się z ryzykiem sercowo-naczyniowym, a jeśli takie ryzyko istnieje, jakie interwencje można podjąć, aby poprawić stan zdrowia osób transseksualnych.</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Millward 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie otrzymano środków finansowych</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • transseksualne kobiety (w wieku 16 lat i więcej) z radiologicznie podejrzanym lub histopatologicznie potwierdzonym oponiakiem wewnątrzczaszkowym, bez ograniczeń dotyczących przeprowadzenia operacji potwierdzającej płęć; • zastosowanie octanu cyproteronu jako terapii hormonalnej potwierdzającej płęć, bez ograniczeń dotyczących dawki lub czasu trwania leczenia czy też jego stosowania w połączeniu z innymi terapiami hormonalnymi potwierdzającymi płęć. • artykuły w języku angielskim z dostępem do pełnych tekstów publikacji. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • publikacje w formie abstraktów bądź materiałów konferencyjnych. <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, EMBASE, Web of Science w okresie od momentu powstania publikacji do 20 grudnia 2020 r.</p> <p><u>Data wyszukiwania:</u> rozpoczęcie 20 grudnia 2020 r.</p>	<p>Przeprowadzony przegląd systematyczny miał na celu opisanie przypadków występowania oponiaka wewnątrzczaszkowego u kobiet transpłciowych stosujących wysokie dawki CPA oraz sposób postępowania terapeutycznego.</p> <p>Do przeglądu włączono 9 publikacji opisujących 12 przypadków i 35 oponiaków wewnątrzczaszkowych. Pięć osób transpłciowych miało pojedynczego oponiaka, a siedem oponiaki mnogie. Mediana wieku wyniosła 48 lat (IQR, 43-55 lat). Mediana czasu trwania leczenia CPA wyniosła 9,5 roku (IQR, 6,5-17,5), ale w przypadku niektórych osób transpłciowych leczenie CPA było prawdopodobnie dłuższe niż zgłoszona długość ekspozycji. Raportowane dawki CPA wynosiły: 10, 50, 100 lub 200 mg/dzień. Najczęściej podawanymi dawkami były 50 lub 100 mg/dzień (n=10). Ośiem osób transpłciowych przeszło operację potwierdzającą płęć.</p> <p>W większości przypadków (n=10) zastosowano interwencję chirurgiczną, w przypadku dwóch osób skutecznym postępowaniem było zaprzestanie stosowania CPA bez resekcji chirurgicznej.</p> <p><u>Podsumowanie</u></p> <p>Wzrasta liczba dowodów wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia oponiaka wewnątrzczaszkowego w przypadku przepisywania wyższych dawek CPA (> 25 mg/dobę). Przeprowadzony przegląd pokazuje, że zaprzestanie stosowania CPA, gdy jest to bezpieczne, może pozwolić uniknąć interwencji chirurgicznej. W większości przypadków resekcja chirurgiczna była podstawą leczenia oponiaków wewnątrzczaszkowych.</p> <p>Klinicyści powinni być świadomi ryzyka występowania oponiaka wewnątrzczaszkowego przy stosowaniu dużych dawek CPA w tej kohorcie pacjentów, mimo że pozostaje to rzadka choroba. Biorąc pod uwagę znaczenie terapii hormonalnej potwierdzającej płęć, w razie potrzeby należy stosować alternatywną terapię hormonalną, ze względu na kluczowe znaczenie tych leków dla kobiet transseksualnych.</p>

CPA – octan cyproteronu (ang. cyproteroni acetate), GHT – terapia hormonalna potwierdzająca płęć (ang. gender affirming hormone therapy), GTR – całkowita resekcja (ang. gross total resection), HT – hormonoterapia (ang. hormone therapy), DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. diastolic blood pressure), SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. systolic blood pressure), SD – średni wiek, STR – częściowa resekcja (ang. subtotal resection), WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Burinkul 2021

Celem badania było porównanie działania antyandrogennego spironolaktonu i octanu cyproteronu jako składnika feminizującej terapii hormonalnej (HT) wśród populacji kobiet transpłciowych. Po 12. tygodniach feminizującej terapii hormonalnej zmiana poziomu testosteronu w grupie stosujących octan cyproteronu (558,0 ng/dL, IQR: 352,0-783,3) była istotnie statystycznie wyższa ($p < 0,001$) niż w grupie stosującej spironolakton (226,2 ng/dL (IQR: -4,3-480,1)). Odsetek uczestników, którzy osiągnęli poziom testosteronu w zakresie żeńskim (< 50 ng/dL) był znacznie wyższy w przypadku octanu cyproteronu (90%) w porównaniu z grupą stosującą spironolakton (19%).

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa utrata libido była najczęstszym działaniem niepożądanym stwierdzonym w obu grupach. Innymi zaobserwowanymi działaniami niepożądanymi były: tkliwość piersi, mialgia i zwiększona częstotliwość oddawania moczu. Wszystkie te działania były dobrze tolerowane przez uczestników badania. Poważne działania niepożądane wynikające ze stosowania octanu cyproteronu zaobserwowano u dwóch osób. U jednej z nich zaobserwowano ciężkie zapalenie wątroby. Uczestniczka miała 10-krotny wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AST i ALT) stwierdzony w ocenie laboratoryjnej w 4. tygodniu podczas przeprowadzanych badań kontrolnych. Dalsze badania i ocena przez gastroenterologa wykazały niezdiagnozowaną infekcję wirusowego zapalenia wątroby typu B. Po wycofaniu się z badania, enzymy wątrobowe wróciły do normy osiągając poziom wyjściowy, bez jakiegokolwiek leczenia, co sugerowało rozpoznanie polekowego uszkodzenia wątroby. Hiperprolaktynemia została natomiast rozpoznana pod koniec okresu badania u drugiej uczestniczki stosującej octan cyproteronu, która odmówiła dalszego udziału w badaniu.

Kuijpers 2021

Celem badania była ocena skutków leczenia i działań niepożądanych zależnych od wielkości przyjętych dawek CPA oraz identyfikacja najmniejszej skutecznej dawki przy jednoczesnej próbie minimalizacji występowania lub nasilenia działań niepożądanych. CPA jest często stosowany w połączeniu z estrogenami u kobiet transpłciowych w celu osiągnięcia feminizacji. Jego stosowanie wiąże się jednak z działaniami niepożądanymi, takimi jak zmiany stężenia enzymów wątrobowych i wzrost stężenia prolaktyny. Zgodnie z wynikami odnotowanymi w badaniu stosowanie wyłącznie estrogenów (bez CPA) prowadziło do stężeń testosteronu wynoszących 5,5 nmol/L (błąd standardowy średniej [SEM] 0,3). Wszystkie stosowane dawki CPA pozwoliły osiągnąć stężenia testosteronu poniżej zdefiniowanego wcześniej progu supresji wynoszącego 2 nmol/L (10 mg, 0,9 nmol/L, SEM 0,7; 0,7; 25 mg, 0,9 nmol/L, SEM 0,1; 50 mg, 1,1 nmol/L, SEM 0,1; 100 mg, 0,9 nmol/L, SEM 0,7). Wyższe stężenie prolaktyny i niższe stężenie lipoprotein o dużej gęstości zaobserwowano wraz ze zwiększeniem dawek CPA. Nie stwierdzono różnic w stężeniach enzymów wątrobowych pomiędzy dawkami. U jednego pacjenta stosującego CPA w dawce 50 mg w połączeniu z 4 mg walerianu estradiolu dziennie odnotowano zakrzepicę żył powierzchownych między 9 a 12 miesiącem obserwacji. Ponadto, u jednego pacjenta rozpoznano zatorowość płucną między 3 a 12 miesiącem obserwacji. U żadnego uczestnika nie zdiagnozowano oponiaka podczas pierwszych 12 miesięcy HT.

W porównaniu z większymi dawkami CPA, dawka dobową na poziomie 10 mg jest równie skuteczna w obniżaniu poziomu testosteronu u kobiet transpłciowych, wykazując przy tym mniej działań niepożądanych.

3.2. Podsumowanie

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację raportów z 2015, 2017 i 2020 roku w zakresie terapii transseksualnych kobiet produktami zawierającymi substancje czynne: cyproteron lub estradiol. Należy zauważyć, iż poprzednie raporty dotyczyły populacji szerszej niż analizowana w obecnym raporcie, gdyż uwzględniały również cyproteron w połączeniu z etynyloestradiolem oraz populację transseksualnych mężczyzn stosujących testosteron.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi we wcześniejszych opracowaniach Agencji, wpływ terapii hormonalnej wpływa pozytywnie na samopoczucie pacjentów, a przy zmianie płci łagodzi objawy dysforii płciowej. Dochodzi do zmniejszenia lęku, stresu, problemów społecznych, poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem psychicznym, poczucia własnej wartości i nastroju. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż wnioski te pochodzą z badań przekrojowych i niekontrolowanych, opartych na wynikach raportowanych przez pacjentów.

Do obecnego przeglądu włączono dwa badania pierwotne: randomizowane badanie kontrolne Burinkul 2021 porównujące skuteczność feminizującej terapii hormonalnej tj. octanu cyproteronu w skojarzeniu z estradiolem względem spironolaktону w skojarzeniu z estradiolem w populacji kobiet transseksualnych oraz wieloośrodkowe, prospektywne badanie Kujupers 2021 określające poziom minimalnej skutecznej dawki CPA. Włączono również trzy opracowania wtórne: przegląd systematyczny Angus 2021 dotyczący skuteczności feminizującej terapii hormonalnej oraz dwa przeglądy systematyczne dotyczące profilu bezpieczeństwa: przegląd Connelly 2021 dotyczący wpływu GHT na ciśnienie tętnicze krwi oraz przegląd Milward 2022 dotyczący związku stosowania dużych dawek CPA z występowaniem oponiaka wewnątrzczaszkowego.

Badanie Burinkul 2021 potwierdziło wyższą skuteczność octanu cyproteronu względem spironolaktону. Odsetek uczestników, którzy osiągnęli poziom testosteronu w zakresie żeńskim był znacznie wyższy podczas stosowania octanu cyproteronu (90%) niż podczas leczenia spironolaktónem (19%). W zakresie profilu bezpieczeństwa utrata libido była najczęstszym działaniem niepożądanym stwierdzonym w obu grupach. Innymi zaobserwowanymi działaniami niepożądanymi były: tkliwość piersi, mialgia i zwiększona częstotliwość oddawania moczu. Wszystkie te działania były dobrze tolerowane przez uczestników badania. Poważne działania niepożądane wynikające ze stosowania octanu cyproteronu zaobserwowano u dwóch osób spośród 52 włączonych do badania. Z kolei, zgodnie z wynikami badania Kuijpers 2021 dawka dobową na poziomie 10 mg jest równie skuteczna w obniżaniu testosteronu u kobiet transpłciowych, przy mniejszej liczbie działań niepożądanych.

Zgodnie z wynikami badania Angus 2021 octan cyproteronu, octan medroksyprogesteronu oraz leuprolid są bardziej skuteczne w stosunku do spironolaktónu w hamowaniu całkowitego stężenia testosteronu w surowicy. W celu optymalizacji stosowania antyandrogenów u kobiet transpłciowych konieczne są jednak dalsze badania oceniające klinicznie istotne punkty końcowe.

W zakresie oceny bezpieczeństwa, z przeglądu systematycznego Millward 2022 wynika, że kobiety transpłciowe są potencjalnie bardziej narażone na rozwój oponiaka wewnątrzczaszkowego związanego ze stosowaniem CPA, zwłaszcza jeśli podawana jest jego wysoka dawka (> 25 mg/dobę). Należy jednak zauważyć, że oponiak pozostaje rzadką chorobą, nawet przy uwzględnieniu zwiększonego ryzyka związanego ze stosowaniem CPA. W większości przypadków resekcja chirurgiczna była podstawą leczenia oponiaków wewnątrzczaszkowych. Zaprzeszczenie stosowania CPA, gdy jest to bezpieczne, może pozwolić uniknąć interwencji chirurgicznej. Należy zaznaczyć, że w lutym 2020 roku, Europejska Agencja Leków opublikowała raport dotyczący bezpieczeństwa CPA¹ i ryzyka związanego z występowaniem oponiaków podczas stosowania CPA. W zaleceniach wskazano na zasadność ograniczenia stosowania CPA w sytuacjach, gdy dostępne są alternatywne opcje leczenia oraz stosowanie możliwie najniższej skutecznej dawki w sytuacji kontynuowania leczenia CPA. W przeglądzie systematycznym Connelly 2021 nie odnotowano wpływu GHT na poziom ciśnienia krwi u transseksualnych kobiet, wyniki raportowane w badaniach dla CPA i estradiolu były zróżnicowane, wskazując na zarówno korzystny jak i niekorzystny wpływ ww. substancji.

¹ Restrictions in use of cyproterone due to meningioma risk, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/cyproterone-containing-medicinal-products> [dostęp 27.03.2022 r.]

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Angus 2021 Angus, L. M., Nolan, B. J., Zajac, J. D., & Cheung, A. S. (2021). A systematic review of antiandrogens and feminization in transgender women. *Clinical endocrinology*, 94(5), 743-752. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cen.14329> [dostęp 23.03.2023 r.]
- Burinkul 2021 Burinkul, S., Panyakhamlerd, K., Suwan, A., Tuntiviriyapun, P., & Wainipitapong, S. (2021). Anti-androgenic effects comparison between cyproterone acetate and spironolactone in transgender women: a randomized controlled trial. *The Journal of Sexual Medicine*, 18(7), 1299-1307. <https://academic.oup.com/jsm/article-abstract/18/7/1299/6956069?login=false> [dostęp 23.03.2023 r.]
- Connelly 2021 Connelly, P. J., Clark, A., Touyz, R. M., & Delles, C. (2021). Transgender adults, gender-affirming hormone therapy and blood pressure: a systematic review. *Journal of Hypertension*, 39(2), 223. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7810409/> [dostęp 23.03.2023 r.]
- Kuijpers 2021 Kuijpers, S. M., Wiepjes, C. M., Conemans, E. B., Fisher, A. D., T'Sjoen, G., & den Heijer, M. (2021). Toward a lowest effective dose of cyproterone acetate in trans women: Results from the ENIGI study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(10), e3936-e3945. <https://academic.oup.com/jcem/article/106/10/e3936/6298578>. [dostęp 23.03.2023 r.]
- Millward 2022 Millward, C. P., Keshwara, S. M., Islim, A. I., Jenkinson, M. D., Alalade, A. F., & Gilkes, C. E. (2022). Development and Growth of Intracranial Meningiomas in Transgender Women Taking Cyproterone Acetate as Gender-Affirming Progestogen Therapy: A Systematic Review. *Transgender Health*, 7(6), 473-483. <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/trgh.2021.0025> [dostęp 23.03.2023 r.]

Rekomendacje kliniczne

- PST 2020 Grabski, B., Rachoń, D., Czernikiewicz, W., Dulko, S., Jakima, S., Müldner-Nieckowski, Ł., ... & Mazurczak, A. (2020). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Seksuologicznego dotyczące opieki nad zdrowiem dorosłych osób transpłciowych: stanowisko panelu ekspertów. *Psychiatria Polska*, 55(3). https://pts-seksuologia.pl/images/ckeditor_photos/Grabski_PsychiatrPolOnlineFirstNr187.pdf [5f7ad3b021cb6.pdf](https://doi.org/10.1007/s00127-021-02106-4) [dostęp: 07.03.2023 r.]
- WPATH 2022 Coleman, E., Radix, A. E., Bouman, W.P., Brown, G.R., de Vries, A. L. C., Deutsch, M. B., Ettner, R., Fraser, L., Goodman, M., Green, J., Hancock, A. B., Johnson, T. W., Karasic, D. H., Knudson, G. A., Leibowitz, S. F., Meyer-Bahlburg, H. F.L., Monstrey, S. J., Motmans, J., Nahata, L., ... Arcelus, J. (2022). Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *International Journal of Transgender Health*, 23(S1), S1-S260. <https://doi.org/10.1080/26895269.2022.2100644>, <https://wpath.org/publications/soc> [dostęp: 07.03.2023 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Androcur Charakterystyka Produktu Leczniczego Androcur (data ostatniej aktualizacji 02.10.2013 r.) https://leki.urpl.gov.pl/files/25_Androcur_tab.pdf [dostęp:08.03.2023 r.]
- ChPL Divigel Charakterystyka Produktu Leczniczego Divigel (data ostatniej aktualizacji 18.09.2013 r.) https://leki.urpl.gov.pl/files/25_Divigel_zel_0_5_0_5_1_0_1_0.pdf [dostęp:08.03.2023 r.]
- ChPL Estrofem Charakterystyka Produktu Leczniczego Estrofem (data ostatniej aktualizacji 29.07.2013 r.) https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Estrofem_tabl_powl_2_mg.pdf [dostęp:08.03.2023 r.]
- ChPL System 50 Charakterystyka Produktu Leczniczego System 50 (data ostatniej aktualizacji 23.05.2005 r.) https://leki.urpl.gov.pl/files/25_System_50_syst_transder.pdf [dostęp:08.03.2023 r.]
- OT.4321.67.2019 AOTMiT. Cyproteronum, cyproteronum+ethinylestradiolum, estradiolum we wskazaniu: F64.0 (wg ICD-10) Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

OT.434.17.2017	AOTMiT. Raport oceny technologii medycznych w sprawie zasadności dalszego finansowania leków zawierających substancje czynne cyproteronum, cyproteronum + ethinylestradiolum, estradiolum, testosteronum stosowanych we wskazaniu ICD-10 F64.0
BP-434-3/2015	AOTMiT. Raport oceny technologii medycznych (analiza skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa, analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia) dotyczący finansowania leczenia hormonalnego u osób transseksualnych ze środków publicznych.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających cyproteron lub estradiol finansowanych ze środków publicznych w ramach F64.0 (wg ICD-10)

Tabela 5. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu F64.0 (wg ICD-10) zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20 lutego 2023 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
71.0, Hormony płciowe - antyandrogeny o budowie steroidowej								
Androcur, tabl., 50 mg	20 szt.	05909990657476	29,62	31,10	38,27	36,02	30%	13,06
Androcur, tabl., 50 mg	50 szt.	05909990657483	74,06	77,76	90,04	90,04	30%	27,01
68.1, Leki hormonalne do podawania przezskórnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami								
Divigel 0,1%, żel, 0.5 mg/0,5 g	28 sasz.	05909990447619	26,68	28,01	31,14	11,23	30%	23,28
Divigel 0,1%, żel, 1 mg/g	28 sasz. a 1g	05909990447718	33,48	35,15	40,14	22,45	30%	24,43
Divigel 0,1%, żel, 1 mg/g	28 szt.	05909991441678	24,30	25,52	30,51	22,45	30%	14,80
Divigel 0,1%, żel, 1 mg/g	28 szt.	05909991382100	25,11	26,37	31,36	22,45	30%	15,65
68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami								
Estrofem, tabl. powł., 2 mg	28 szt.	05909990330713	11,23	11,79	15,65	15,65	30%	4,70
Estrofem mite, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	05909990823215	10,58	11,11	13,38	7,83	30%	7,90
68.1, Leki hormonalne do podawania przezskórnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami								
System 50, system transdermalny, 3.2 mg	6 szt.	05909990169214	16,63	17,46	22,45	22,45	30%	6,74

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.03.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: "gender identity disorder"[Title/Abstract]	503
#2	Search: "gender identity"[Title/Abstract]	4 973
#3	Search: "gender identity"[MeSH Terms]	23 537
#4	Search: "transsexualism"[Title/Abstract]	928
#5	Search: Transsexualism[MeSH Terms]	446
#6	Search: "transsexual"[Title/Abstract]	1 328
#7	Search: transsexual*[Title/Abstract]	2 704
#8	Search: gender[Title/Abstract]	398 706
#9	Search: identi*[Title/Abstract]	4 333 682
#10	Search: (gender[Title/Abstract]) AND (identi*[Title/Abstract])	97 449
#11	Search: (((((((("gender identity disorder"[Title/Abstract]) OR ("gender identity"[Title/Abstract]) OR ("gender identity"[MeSH Terms])) OR ("transsexualism"[Title/Abstract]) OR (Transsexualism[MeSH Terms])) OR ("transsexual"[Title/Abstract]) OR (transsexual*[Title/Abstract])) OR ((gender[Title/Abstract]) AND (identi*[Title/Abstract]))	119 228
#12	Search: estradiol[Title/Abstract]	88 933

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	Search: "estradiol"[MeSH Terms]	87 093
#14	Search: cyproteron*[Title/Abstract]	291
#15	Search: cyproterone[Title/Abstract]	2 854
#16	Search: cyproterone[MeSH terms]	2 744
#17	Search: (((((estradiol[Title/Abstract]) OR ("estradiol"[MeSH Terms])) OR (cyproteron*[Title/Abstract])) OR (cyproterone[Title/Abstract])) OR (cyproterone[MeSH Terms]))	12 606
#18	Search: (((((((("gender identity disorder"[Title/Abstract]) OR ("gender identity"[Title/Abstract]) OR ("gender identity"[MeSH Terms])) OR ("transsexualism"[Title/Abstract])) OR (Transsexualism[MeSH Terms])) OR ("transsexual"[Title/Abstract])) OR (transsexual*[Title/Abstract])) OR ((gender[Title/Abstract]) AND (identi*[Title/Abstract]))) AND (((((estradiol[Title/Abstract]) OR ("estradiol"[MeSH Terms])) OR (cyproteron*[Title/Abstract])) OR (cyproterone[Title/Abstract])) OR (cyproterone[MeSH Terms]))	519
#19	Search: (((((((("gender identity disorder"[Title/Abstract]) OR ("gender identity"[Title/Abstract]) OR ("gender identity"[MeSH Terms])) OR ("transsexualism"[Title/Abstract])) OR (Transsexualism[MeSH Terms])) OR ("transsexual"[Title/Abstract])) OR (transsexual*[Title/Abstract])) OR ((gender[Title/Abstract]) AND (identi*[Title/Abstract]))) AND (((((estradiol[Title/Abstract]) OR ("estradiol"[MeSH Terms])) OR (cyproteron*[Title/Abstract])) OR (cyproterone[Title/Abstract])) OR (cyproterone[mesh terms])) OR (cyroterone[MeSH Terms])) Sort by: Most Recent	519
#20	((((((((("gender identity disorder"[Title/Abstract]) OR ("gender identity"[Title/Abstract]) OR ("gender identity"[MeSH Terms])) OR ("transsexualism"[Title/Abstract])) OR (Transsexualism[MeSH Terms])) OR ("transsexual"[Title/Abstract])) OR (transsexual*[Title/Abstract])) OR ((gender[Title/Abstract]) AND (identi*[Title/Abstract]))) AND (((((estradiol[Title/Abstract]) OR ("estradiol"[MeSH Terms])) OR (cyproteron*[Title/Abstract])) OR (cyproterone[Title/Abstract])) OR (cyproterone[MeSH Terms])) Filters: from 2020/4/1 - 2023/3/14 Sort by: Most Recent	95
#21	((((((((("gender identity disorder"[Title/Abstract]) OR ("gender identity"[Title/Abstract]) OR ("gender identity"[MeSH Terms])) OR ("transsexualism"[Title/Abstract])) OR (Transsexualism[MeSH Terms])) OR ("transsexual"[Title/Abstract])) OR (transsexual*[Title/Abstract])) OR ((gender[Title/Abstract]) AND (identi*[Title/Abstract]))) AND (((((estradiol[Title/Abstract]) OR ("estradiol"[MeSH Terms])) OR (cyproteron*[Title/Abstract])) OR (cyproterone[Title/Abstract])) AND (2020/4/1:2023/3/14[pdat])) AND (((("study"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "experiment"[Title/Abstract]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random"[All Fields] OR "blind"[All Fields] OR "mask"[Title/Abstract])) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]) AND (2020/4/1:2023/3/14[pdat]))	42

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 14.03.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	gender identity disorder.ab,kw,ti.	813
#2	gender identity.ab,kw,ti.	6 454
#3	gender identity disorder.mp. or exp gender dysphoria/	6 421
#4	exp transgender/	12 594
#5	transsexualism.ab,kw,ti.	1 029
#6	transsexual.ab,kw,ti.	1 573
#7	transgender.ab,kw,ti.	13 888
#8	gender.ab,kw,ti.	639 082
#9	"identi* ".ab,kw,ti.	5 608 191
#10	8 and 9	170 327

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 10	185 012
#12	estradiol.ab,kw,ti.	90 460
#13	exp estradiol/	109 331
#14	exp cyproterone/ or exp cyproterone acetate/	6 559
#15	"cyproteron* ".ab,kw,ti.	2 355
#16	12 or 13 or 14 or 15	136 848
#17	11 and 16	1 381
#18	limit 17 to yr="2020 - 2023"	482
#19	limit 18 to (meta analysis or "systematic review")	33
#20	limit 18 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	20
#21	limit 18 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)"	93
#22	19 or 20 or 21	116

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.03.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(gender identity disorder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	194
#2	MeSH descriptor: [Gender Identity] explode all trees	334
#3	(gender identity):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 228
#4	(transsexualism):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	66
#5	MeSH descriptor: [Transsexualism] explode all trees	38
#6	MeSH descriptor: [Transgender Persons] explode all trees	105
#7	("transsexuality"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	66
#8	(estradiol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12 569
#9	MeSH descriptor: [Estradiol] explode all trees	4 961
#10	("cyproterone"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	623
#11	("cyproteron"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	623
#12	MeSH descriptor: [Cyproterone] explode all trees	361
#13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	1 398
#14	#8 or #9 or #10 or #11 or #12	13 110
#15	#14 and #15	23
#16	#14 and #15 with Cochrane Library publication date from Apr 2020 to Mar 2023	6