



Opinia Rady Przejrzystości
nr 82/2025 z dnia 13 maja 2025 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne
spironolactonum, goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego, tj. F64.0 Transpłciowość

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne spironolactonum, goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. F64.0 Transpłciowość.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Transseksualizm jest to pragnienie do życia i bycia akceptowanym jako przedstawiciel płci przeciwnej, czemu towarzyszy zazwyczaj uczucie niezadowolenia z powodu niewłaściwości własnych anatomicznych cech płciowych.

Terapię osób transpłciowych (określaną jako tranzycja) powinien prowadzić zespół specjalistów odpowiednio przygotowanych do tej roli: endokrynolog, chirurg (urolog/ginekolog), psychiatra, psycholog i seksuolog. Istotna jest właściwa kwalifikacja do leczenia zgodnie z przyjętymi kryteriami oraz zapewnienie pacjentowi właściwej opieki psychologicznej zarówno przed leczeniem, jak i w długotrwałym procesie tranzycji. Celem tego postępowania jest afirmacja płci odczuwanej, a nie zmiana tożsamości płciowej. Leczenie ma na celu zmniejszenie rozbieżności między silnie odczuwaną identyfikacją płciową, która pozostaje niezmienna, a cechami typowymi dla pożądanego płci, i w efekcie zmniejszenie cierpienia wynikającego z doświadczanej niezgodności. W leczeniu NP należy dążyć do kompleksowej opieki, z uwzględnieniem potrzeb indywidualnego pacjenta i z zachowaniem zasad bezpieczeństwa, zarówno w odniesieniu do osób transpłciowych, jak i różnorodnych płciowo (transgender and gender diverse). Podejmowanie interwencji przed osiągnięciem pełnoletności jest obecnie przedmiotem kontrowersji i ożywionej debaty. Decyzji

o interwencjach operacyjnych, które są nieodwracalne, w Polsce z reguły nie podejmuje się u osób <18. rż.

Zlecenie MZ dotyczy substancji refundowanych w kategorii aptecznej przyporządkowanych do następujących grup limitowych:

- spironolactonum (38.0 Antagoniści aldosteronu - spironolakton),
- goserelinum (129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę),
- leuprorelinum (129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę),
- triptorelinum (129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę oraz 69.2 Leki stosowane w terapii hormonalnej – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę).

Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowanych jest kilkanaście produktów leczniczych, w postaci kilku prezentacji leku, różniących się dawką i zawartością opakowania, zawierających wyżej wymienione substancje czynne, przyporządkowane do wskazanych grup limitowych:

- 5 produktów leczniczych zawierających spironolakton: w postaci kapsułek/tabletek (Finospir; Spironol, Spironol 100, Spironolactone Medreg, Verospiron);
- 5 produktów leczniczych zawierających goserelinę: w postaci implantu w amp.-strz. (Reseligo, Xanderla, Xanderla LA) lub implantu podskórnego (Zoladex, Zoladex LA);
- 3 produkty lecznicze zawierające leuprorelinę: w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (Eligard), implantu (Leuprostin) lub implantu w amp.-strzyk. (Librexa);
- 2 produkty lecznicze zawierające triptorelinę: w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań (Diphereline SR) lub roztworu do wstrzykiwań (Gonapeptyl Daily).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., we wskazaniu zgodnie z ICD-10: F64.0 Transseksualizm, obecnie refundowane są leki zawierające substancje czynne: cyproteroni acetat, estradiolum (w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem).

Spironolakton, goserelina, triptorelina i leuprorelina nie były dotychczas oceniane przez AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu. Podejmowany problem dotyczy

objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne spironolactonum, goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. F64.0 Transpłciowość.

Dowody naukowe

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, estradiol stosowany jest w terapii hormonalnej u trans-kobiet, jednak jest niewystarczający do obniżenia stężenia testosteronu do poziomów charakterystycznych dla kobiet – wytyczne wskazują na potrzebę stosowania leczenia wspomagającego, w tym leków o działaniu antyandrogenowym (spironolakton, octan cyproteronu) oraz analogów gonadoliberyny (GnRH). Spironolakton stanowi alternatywę dla octanu cyproteronu i różni się od niego zakresem działań niepożądanych, ponadto z uwagi na ryzyko wystąpienia oponiaka w przypadku octanu cyproteronu, spironolakton zalecany jest przy długotrwałej terapii hormonalnej. Analogi gonadoliberyny (GnRH) są przez wytyczne wskazywane także jako leczenie stosowane celem zahamowania dojrzewania u nastolatków.

Do przeglądu włączono dwa randomizowane badania kontrolne - Angus 2024 / Angus 2024b oceniające wpływ stosowania spironolaktonu oraz octanu cyproteronu na rozwój piersi u osób transpłciowych rozpoczynających terapię feminizującą z użyciem estradiolu oraz Burinkul 2021 porównujące skuteczność feminizującej terapii hormonalnej tj. octanu cyproteronu w skojarzeniu z estradiolem względem spironolaktonu w skojarzeniu z estradiolem w populacji kobiet transseksualnych.

Do przeglądu włączono również pięć opracowań wtórnych, trzy dot. stosowania leków androgennych: przegląd systematyczny i metaanalizę Gosikier 2024 dot. szacowania zmian związanych ze stosowaniem hormonalnej terapii afirmującą płeć (w tym spironolaktonu jako terapii add-on) w zakresie parametrów laboratoryjnych obejmujących stężenie cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL oraz HDL a także trójglicerydów, przegląd systematyczny Angus 2021 dotyczący skuteczności feminizującej terapii hormonalnej oraz przegląd systematyczny Wilson 2020 dot. wpływu leków antyandrogennych na poziom prolaktyny, występowania hiperprolaktynemii oraz prolaktynomy u kobiet transpłciowych stosujących terapię estrogenową, a także 2 opracowania wtórne dot. stosowania analogów gonadoliberyny u młodzieży transpłciowej w celu blokowania dojrzewania płciowego – przegląd systematyczny i metaanalizę Miroshnychenko 2025 oraz przegląd systematyczny Rew 2021.

Badanie Angus 2024 / 2024b wykazało, że po 6 miesiącach feminizującej terapii hormonalnej z użyciem estradiolu w skojarzeniu z octanem cyproteronu (CPA) lub spironolaktonem nie stwierdzono IS różnic między grupami w zakresie rozwoju piersi, objawów depresyjnych, dysforii płciowej ani stężenia potasu. CPA częściej

prowadził do supresji testosteronu <2 nmol/L ($p = 0,008$) i wyższych stężeń prolaktyny ($p < 0,001$), natomiast spironolakton wiązał się z częstszym wzrostem poziomu kreatyniny i mocznika. W obu grupach zaobserwowano wydłużenie czasu repolaryzacji komór serca (QTc) ($p < 0,001$), bez różnic między interwencjami.

Badanie Burinkul 2021 potwierdziło wyższą skuteczność octanu cyproteronu względem spironolaktonu. Odsetek uczestników, którzy osiągnęli poziom testosteronu w zakresie żeńskim był znacznie wyższy podczas stosowania octanu cyproteronu (90%) niż podczas leczenia spironolaktonem (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.

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego i metaanalizy Gosikier 2024 dla podgrupy osób stosujących spironolakton jako terapia add-on, po 12 miesiącach terapii nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie cholesterolu całkowitego ani triglicerydów w żadnej z badanych grup. W przypadku HDL-C, spironolakton wiązał się z istotnym wzrostem stężenia, natomiast w grupie CPA odnotowano jedynie nieistotny spadek. Dla LDL-C nie wykazano istotnych zmian w grupie CPA, a w grupie spironolaktonu nie raportowano odrębnych wyników.

W badaniu Angus 2021 octan cyproteronu, octan medroksyprogesteronu oraz leuprolelina są bardziej skuteczne w stosunku do spironolaktonu 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.

Przegląd systematyczny Wilson 2020 wykazał, że stosowanie octanu cyproteronu w terapii feminizującej częściej wiązało się ze wzrostem poziomu prolaktyny (152–297%) niż terapia skojarzona ze spironolaktonem (wzrost do 45%, nieistotny statystycznie; $p=0,10$). Wyniki badań retrospektywnych były niespójne, a siła dowodów dotyczących występowania hiperprolaktynemii i prolaktynomy była niewystarczająca.

Uzyskane wyniki w ramach przeglądu i metaanalizy Miroshynchenko 2025 wskazują na możliwą poprawę funkcjonowania psychicznego oraz niewielkie zmniejszenie objawów depresyjnych i dysforii płciowej w przypadku stosowania analogów gonadoliberyny u młodzieży transpłciowej, jednak wszystkie te efekty oceniono jako oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności. Z kolei stosowanie analogów GnRH mogło wiązać się z obniżeniem gęstości mineralnej kości

(zarówno w obrębie biodra, kręgosłupa lędźwiowego, jak i szyjki kości udowej). Ponadto, w 92% przypadków osoby poddane terapii GnRH kontynuowały leczenie hormonalne afirmujące płęć. Ogółem, pewność dostępnych dowodów uznano za bardzo niską, co uniemożliwia jednoznaczną ocenę skutków i bezpieczeństwa tych interwencji.

Z kolei przegląd Rew 2021 wskazuje, że stosowanie analogów GnRH u młodzieży z dysforią płciową może wiązać się z poprawą funkcjonowania psychicznego, spadkiem objawów depresji oraz niższym ryzykiem prób samobójczych w dorosłości. Odnotowano również brak istotnych zaburzeń funkcji nerek i wątroby oraz korzystne efekty pooperacyjne u osób AFAB. Jednocześnie wykazano możliwe działania niepożądane, takie jak spowolnienie wzrostu, zmiany w składzie ciała, spadek gęstości mineralnej kości i markerów jej obrotu, a w jednym przypadku – obniżenie IQ. Jakość dowodów oceniono jako niską do umiarkowanej.

Ograniczenia

Wszystkie włączone do przeglądu badania, które dotyczyły stosowania spironolaktonu w procesie tranzycji płciowej, oceniały jego zastosowanie wyłącznie w ramach terapii skojarzonej z estradiolem. Brak danych dotyczących monoterapii spironolaktonem uniemożliwia niezależną ocenę jego skuteczności i bezpieczeństwa w populacji osób transpłciowych. W związku z tym nie jest możliwe jednoznaczne wyodrębnienie efektów przypisywanych tej substancji czynnej od działań związanych z jednoczesnym podawaniem estrogenów, co należy uznać za istotne ograniczenie interpretacyjne. Dodatkowo, zidentyfikowano jedynie dwa badania RCT, z których jedno obejmowało populację australijską i tajską. Ze względu na ograniczony zakres, niewielką liczebność próby oraz różnice kulturowe i systemowe, wyniki te mają ograniczoną możliwość uogólnienia.

W odniesieniu do analogów gonadoliberyny (GnRH), większość przeglądów prezentowała wyniki zagregowane dla całej populacji objętej terapią hormonalną, bez wyszczególnienia konkretnego stosowanego preparatu. Ponadto, przeglądy systematyczne obejmujące te badania wskazują na istotne ograniczenia metodologiczne wynikające z niskiej jakości dostępnych dowodów, w tym małą liczebność próby oraz wysokie ryzyko błędów systematycznych, co znacząco ogranicza wiarygodność oraz możliwość uogólnienia wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analogów gonadoliberyny stosowanych w celu blokowania dojrzewania u młodzieży transpłciowej.

Główne argumenty decyzji

- Terapie są zgodne z praktyką kliniczną;
- Poparcie w wytycznych klinicznych;
- Jednoznaczne pozytywne opinie odpowiednich konsultantów krajowych.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.1.2025 „Spironolactonum, goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum we wskazaniu: innym niż określone w ChPL”, data ukończenia: 9 maja 2025 r.