



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Biuro Prezesa

Produkt leczniczy we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

**Estradiolum + Dydrogesteronum - Hipogonadyzm
hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do
18 r.ż. - terapia substytucyjna**

Medroxyprogesteronum - Limfangioleiomiomatoza

**Testosteronum - Opóźnione dojrzewanie płciowe przy
hipogonadyźmie męskim - terapia substytucyjna**

AOTM-BP-430-2/2013

Warszawa, październik 2013

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny	6
2.1.1. [wskazanie 1]	6
2.1.2. [wskazanie 2]	10
2.2. Liczebność populacji wnioskowanej	14
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	14
2.3.1. Interwencje	14
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	14
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	16
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek	16
2.3.2. Komparatory	19
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	19
3. Opinie ekspertów	20
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	22
4.1. Rekomendacje kliniczne	22
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	24
5. Finansowanie ze środków publicznych	26
5.1. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	26
6. Wskazanie dowodów naukowych	27
6.1. Analiza kliniczna	27
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	27
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	28
6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	28
6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) praktyczna	28
6.1.2.3. Bezpieczeństwo	29
7. Podsumowanie	34
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	34
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	34
8. Piśmiennictwo	38

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

05-03-2013

MZ-PL-460-14444-33/GB/13

Typ zlecenia: zbadanie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2): Nie dotyczy

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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: Patrz „2. Problem decyzyjny”

Do finansowania we wskazaniu: Patrz „2. Problem decyzyjny”

Wnioskodawca (pierwotny): Nie dotyczy (nieznany)

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

ESTRADIOLUM + DYDROGESTERONUM

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B

02-676 Warszawa

tel.: +48 22 319 12 00

fax: +48 22 319 12 01

e-mail: reception.poland@abbott.com

MEDROXYPROGESTERONUM

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 17B

02-676 Warszawa

tel.: +48 22 335 61 00

fax: +48 22 335 61 11

e-mail: warsaw.office@pfizer.com

TESTOSTERONUM

Organon Polska Sp. z o.o.

ul. Poleczki 21

02-822 Warszawa

tel.: +48 22 545 06 00

fax: +48 22 545 06 05

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów

We wnioskowanych wskazaniach refundowane w Polsce produkty lecznicze inne niż wnioskowane.

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania, na podstawie art. 31n pkt. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.), opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Niniejsze materiały dotyczą produktów leczniczych znajdujących się w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r, załącznik A1a. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Estradiolum + Dydrogesteronum	Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna
Medroxyprogesteronum	Limfangioleiomiomatoza
Testosteronum	Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyźmie męskim - terapia substytucyjna

Minister Zdrowia pismem MZ-PL-460-14444-33/GB/13 z dnia 05-03-2013 zlecił Agencji:

„...ponowną pogłębioną analizę wskazań pozarejestacyjnych dotychczas objętych refundacją wraz z:

1.określeniem populacji docelowej i szacowanych kosztów dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w odniesieniu do każdego z takich wskazań;

2.zebraaniem jak największej ilości dowodów naukowych uzasadniających refundację każdego z takich wskazań;

3.analizą warunków i sposobu refundacji każdego z takich wskazań w innych krajach;

4.dokonaniem pogłębionej analizy zasadności utrzymania refundacji każdego z takich wskazań;

5.wydaniem opinii, o których mowa na wstępie, w tym zgłoszenie uwag do obecnego brzmienia refundowanych wskazań pozarejestacyjnych”.

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1.Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna

<http://www.andrologia-eaa.umed.lodz.pl/dokumenty/Hipogonadyzm.pdf>

Hipogonadyzm – termin określający defekt układu rozrodczego skutkujący dysfunkcją gonad (jajników lub jąder). Nieczynne gonady nie produkują hormonów (testosteronu, estradiolu, MIF (macrophage migration inhibitory factor), progesteronu, inhibiny B) ani gamet (jaj i plemników). Niedobór hormonów skutkuje niewykształceniem się drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych. (*Patrz też 2.1.3.*) Dojrzewanie płciowe uznaje się za opóźnione, jeśli pierwsze objawy nie występują u dziewcząt po 13. r.ż., a u chłopców po 14. rz.

Hipogonadyzm pierwotny jest to niedoczynność hormonalna występująca w następstwie uszkodzenia gonad męskich lub żeńskich (jąder lub jajników). Przyczyną hipogonadyzmu pierwotnego może być np. uraz mechaniczny.

Hipogonadyzm wtórny zazwyczaj występuje w wyniku uszkodzenia przysadki mózgowej w podwzgórzcu bądź innych zmian chorobowych np. guzy, torbiele, urazy, procesy zapalne.¹

Opóźnione dojrzewanie lub brak dojrzewania powodują uszkodzenia na poziomie:

- na poziomie gonad – postać hipergonadotropowa.

¹ <http://www.interna.com.pl/hipogonadyzm.htm>

- podwzgórze – przysadka (postać hipogonadotropowa)

U kobiet najczęstszą przyczyną hipogonadyzmu hipergonadotropowego jest pierwotna dysgenезja gonad.

Hipogonadyzm hipogonadotropowy najczęściej jest spowodowany wrodzonym genetycznie uwarunkowanym niedoborem gonadoliberyny (GnRH), przebiegającym z zaburzeniami węchu (zesp. Kallmanna).²

Wyróżniamy dwa typy opóźnionego dojrzewania płciowego (hipogonadyzmu):

- Hipogonadyzm hipergonadotropowy - przyczyną problemów jest uszkodzenie gonad: jąder lub jajników. Mimo że podwzgórze i przysadka produkują swoje hormony (GnRH oraz FSH i LH), uszkodzone gonady nie są w stanie wytwarzać hormonów płciowych. Hipogonadyzm hipergonadotropowy zawsze ma charakter trwały.

- Hipogonadyzm hipogonadotropowy - istotą problemów jest uszkodzenie bądź zahamowanie czynności podwzgórza lub przysadki. Mimo że jajniki i jądra są zdolne do wydzielania hormonów płciowych, z powodu braku FSH i LH nie są w stanie podjąć produkcji tych hormonów. Hipogonadyzm hipogonadotropowy może mieć charakter przemijający.³

Opóźnione dojrzewanie przebiegające z hipogonadyzmem hipergonadotropowym – wybrane postaci

-Zesp. oporności na gonadotropiny może być spowodowany mutacją inaktywującą w genach kodujących receptory dla LH i FSH (są rzadkie) lub zaburzeniami na szlaku przekazywania sygnału uruchamianego powstaniem kompleksu receptor-hormon.

-Zespoły spowodowane mutacją genów enzymów steroidogenezy gonadalnej

- czysta dysgenезja gonad 46,XX – Orpha numer: ORPHA 243

- Zesp Turnera

-Rzadkie przyczyny dysgenезji gonad u kobiet,

Zesp Klinefeltera – tylko chłopcy

Zesp. przedwczesnego wygasania czynności jajników – częste – wyst. u 1-5% kobiet

Zesp. zanikających jąder ⁴

Epidemiologia

Rodzinnie uwarunkowane późne dojrzewanie jest dość częstą cechą. Zespół Turnera u dziewczynek występuje u ok. 1 dziewczynki na 5000 urodzonych, a zespół Klinefeltera u 1 na 3000 urodzonych chłopców. Inne przyczyny hipogonadyzmu są jeszcze rzadsze.⁵

Opóźnione dojrzewanie przebiegające z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

Konstytucjonalnie opóźnionemu wzrastaniu i dojrzewaniu płciowemu (KOWiD) które jest częstsze u chłopców niż dziewcząt towarzyszy opóźnione dojrzewanie szkieletu. KOWiD występuje u chłopców z dużą częstością - 1: 100.

Izolowany hipogonadyzm hipogonadotropowy w którym występują wyłącznie objawy niedoboru gonadotropin występuje rzadko. Zespół Kallmanna to ch. wrodzona, gdzie dodatkowo występuje zaburzenie węchu. Częstość u chłopców szacuje się na 1:8000, u dziewcząt 1:50 tys. Inne źródła podają że zespół Kallmanna jest heterogenicznym zaburzeniem genetycznym występującym z częstością 1:10 000 - 86 000 osób. Zespół ten cztery do pięciu razy częściej dotyka mężczyzn. Może występować zarówno dziedzicznie, jak i samoistnie. Stwierdzono dziedziczenie w sposób autosomalny recesywny, autosomalny dominujący i związany z chromosomem X.⁶

Etologia i czynniki ryzyka

Przyczyny hipogonadyzmu hipergonadotropowego u kobiet:

1.Wrodzone uszkodzenie jajników:

- agenezja gonad,

² Endokrynologia (Wielka Interna) pod red. Wojciecha Zgliczyńskiego; Medical Tribune Polska 2011

³ prof. dr hab. med. Ewa Małecka-Tendera ; <http://pediatria.mp.pl/choroby/endokrynologia/show.html?id=68501>

⁴ Endokrynologia (Wielka Interna) pod red. Wojciecha Zgliczyńskiego; Medical Tribune Polska 2011

⁵ prof. dr hab. med. Ewa Małecka-Tendera ; <http://pediatria.mp.pl/choroby/endokrynologia/show.html?id=68501>

⁶ Choroby Wewnętrzne, wydanie I pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; ISBN 83-7430-069-8;

- choroby genetyczne
- zespół Turnera 45,X0
- dysgeneza gonad (45,X; 46,XX; 47,XXX)
- czysta dysgeneza gonad
- 2.Nabyte defekty jajnika
- sarcoidoza,
- naświetlania, chemoterapia.
- usunięcie chirurgiczne.
- hipoplazja tła autoimmunologicznym,
- 3.Zespół przedwczesnego wygaśnięcia czynności jajnika.⁷

Przyczyny hipogonadyzmu hipogonadotropowego

1.Uszkodzenie podwzgórza:

- guzy: czaszkomeningioma, glioma, meningioma, przerzuty
- choroby naczyniowe i zapalne: sarkoidoza, gruźlica, kiła, grzybica, nacieki białaczkowe
- inne przyczyny: urazy, wady naczyniowe (tętniaki), naświetlania, **niedożywienie**, narkotyki.

2. Uszkodzenie przysadki

- guzy: gruczolak przysadki, czaszkomeningioma, meningioma
- choroby naczyniowe i zapalne: sarkoidoza, hemochromatoza, nacieki białaczkowe
- niedokrwienie: poporodowy udar niedokrwienno (z. Sheehan'a), martwica w cukrzycy, urazy z oderwaniem szypuły
- inne przyczyny: wrodzony brak przysadki, wady naczyniowe (tętniaki), naświetlania, niedożywienie, narkotyki

Przyczyny genetyczne hipogonadyzmu hipogonadotropowego

Uszkodzenie podwzgórza

- IHH (izolowany hipogonadyzm hipogonadotropowy) (sprzężone z chr. X, autosomami)
- zespół Kallmanna: KAL-1 na chromosomie X (anosmin); objawy: brak dojrzewania płciowego, anosmia, zab. słuchu, rozszczep wargi, podniebienie łukowate
- z. Prader-Labhart-Willi'ego: zaburzenia imprintingu: 75% delecja kopi ojca 15q11-13, 25% podwójna kopia od matki; objawy: hipotonia mięśni, otyłość, hipopigmentacja skóry, opóźnienie umysłowe, brak dojrzewania, FSH, LH, T – subnormalne
- izolowane niedobory: LH (z. Pasqualiniego/płodnego eunucha): mutacja genów LH-b 19q13 i FSH-b 11p13, autosomalne recesywne; GnRH mutacja genówGnRH 8p11, GnRH-R 4q21.2.

Hipogonadyzm hipogonadotropowy może być wynikiem m.in.:

- Konstytucjonalnego opóźnienia wzrastania i dojrzewania.
- Niedożywienia i/lub nadmiernego wysiłku fizycznego. Niedostateczna podaż kalorii może być spowodowana jadłowstrętem psychicznym (anoreksja nervosa) lub przewlekłą, wyniszczającą chorobą. Prowadzi to do czasowego zahamowania wydzielania FSH i LH przez przysadkę. Po uzupełnieniu niedoborów kalorycznych i zaprzestaniu uprawiania forsownego wysiłku czynność przysadki i gonad wraca do normy. Możliwe jest prawidłowe pokwitanie.
- Uszkodzenia okolicy podwzgórzowo–przysadkowej. Uszkodzenie może być spowodowane nowotworem (zwłaszcza tzw. czaszkomeningioma), który rozwija się w tej okolicy, procesem zapalnym (w przebiegu zapalenia opon mózgowo–rdzeniowych i mózgu) lub urazem. Również radioterapia okolic głowy może prowadzić do uszkodzenia podwzgórza i przysadki.
- Zaburzeń rozwojowych ośrodkowego systemu nerwowego. Nieprawidłowy rozwój podwzgórza lub przysadki uniemożliwia produkcję hormonów. Najczęstszą patologią związaną z zaburzonym rozwojem tej okolicy jest zespół Kallmanna. Obok niedostatecznego wydzielania GnRH w podwzgórzu występuje również upośledzenie węchu.
- Zaburzeń genetycznych, które wiążą się z wystąpieniem różnych zespołów chorobowych. Zespoły te są bardzo rzadkie, oprócz innych objawów w ich skład wchodzi również upośledzenie czynności wydzielniczej podwzgórza i przysadki.⁸

⁷ <http://www.interna.com.pl/hipogonadyzm.htm>

⁸ <http://www.zdronet.pl/Opóźnione%20dojrzewanie%20płciowe.263,co-moze-byc-jego-przyczyna.3145.choroba.html>

Obraz kliniczny

Objawy hipogonadyzmu hipogonadotropowego u kobiet:

- obniżenie potencji,
- zaburzenia płodności,
- zaburzenia miesiączkowania (amenorrhea, oligomenorrhea),
- wysoki wzrost z wydłużonymi kończynami dolnymi,
- osteoporoza, osteopenia,
- mlekotok,
- atroficzne endometrium,
- stężenie estrogenów,
- brak jest krwawienia po teście progesteronowym,
- brak gonadotropin w moczu dobowym.⁹

Diagnostyka

Hipogonadyzm hipergonadotropowy: duże stężenie gonadotropin w surowicy przemawia jednoznacznie za obwodową przyczyną braku cech dojrzewania (uszkodzenie lub agenezja jąder lub jajników).

Leczenie

Leczenie hipogonadyzmu hipergonadotropowego

Leczenie polega na substytucji hormonów płciowych. U dziewcząt należy rozpoczynać leczenie od bardzo małych dawek estrogenów najlepiej podawanych przezskórnie (plastry zawierające 2 mg estradiolu). Stopniowe zwiększanie dawki w ciągu 8-12 mies. powinno doprowadzić do rozwoju gruczołów piersiowych i wykształcenia kobiecej sylwetki. Pojawienie się krwawienia z rńnicy jest wskazaniem do zastosowania leczenia sekwencyjnego (dołączenie progestagenów nie wcześniej iż po upływie 6_10 mies. od zastosowania estrogenów).¹⁰

Leczenie hipogonadyzmu hipogonadotropowego

U kobiet leczenie hipogonadyzmu hipogonadotropowego polega na podawaniu gonadotropiny kosmówkowej, następnie naprzemienne stosowanie estrogenów i progesteronu. W okresie menopauzy i po kastracji wydzielanie gonadotropin u kobiet znacznie wzrasta.^{11 12}

Zespół Kallmanna

Kobiety: sterydowa terapia zastępcza: cykliczna estrogenowo-progestagenowa terapia zastępcza. Zmodyfikowany estrogen 0,3 mg p.o. dziennie (dawka początkowa) lub zmodyfikowany estrogen 0,625-1,2 mg p.o. dziennie, od 1 do 25 dnia, plus octan medroksyprogesteronu 10 mg p.o. przez ostatnie 10-14 dni (aby sprowokować i utrzymać normalne miesiączkowanie); prowokowanie owulacji: owulację i płodność można uzyskać, podając gonadotropiny lub przez pulsacyjne leczenie gonadoliberyną.¹³

Rokowanie

Zależne od przyczyny.

⁹ <http://www.interna.com.pl/hipogonadyzm.htm>

¹⁰ Choroby Wewnętrzne, wydanie I pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; ISBN 83-7430-069-8;

¹¹ "Choroby wewnętrzne", Andrzej Szczekliki, wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków

"Choroby wewnętrzne", Franciszek Kokot, wyd. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa

¹² <http://www.interna.com.pl/hipogonadyzm.htm>

¹³ http://pl.wikipedia.org/wiki/Zespól_Kallmanna

2.1.2. Limfangioleiomiomatoza¹⁴

Choroby śródmiąższowe płuc stanowią heterogenną grupę nieinfekcyjnych i nienowotworowych chorób charakteryzujących się występowaniem zmian rozsianych w obrazie radiologicznym klatki piersiowej, najczęściej zaburzeniami wentylacji typu restrykcyjnego ze zmniejszeniem zdolności dyfuzyjnej płuc i upośledzeniem wymiany gazowej. Przyczyny części tych chorób są znane należą do nich przede wszystkim czynniki szkodliwe występujące np. w miejscu pracy, leki i choroby tkanki łącznej.

Limfangioleiomiomatoza (LAM) (łac. lymphangioleiomyomatosis, ang. lymphangioleiomyomatosis) jest rzadką chorobą śródmiąższową (Orpha number : ORPHA538) (DPLD rozsiane śródmiąższowe choroby płuc), polegającą na rozplemie komórek zbliżonych do mięśniowych wokół oskrzeli, naczyń krwionośnych i chłonnych, co powoduje obturację dróg oddechowych i doprowadza do torbielowatej destrukcji płuc. LAM jest powiązana z nowotworami rodzinnymi spowodowanymi mutacjami genów supresorowych nowotworów (tumor suppressor syndromes).

Ze względu na etiologię wyróżnia się:

- 1) TSC-LAM charakteryzuje się zajęciem wielu narządów i obrazem klinicznym stwardnienia guzowego (tuberous sclerosis TSC; choroba wielonarządowa najczęściej objawiająca się zmianami skórnymi i łagodnymi guzami ośrodkowego układu nerwowego).
- 2) S-LAM (sporadic LAM.) niezwiązana z TSC.

Epidemiologia

Chorują wyłącznie młode kobiety, najczęściej w wieku prokreacyjnym. Choroba występuje z częstością 1 na mln.

Etiologia i czynniki ryzyka

Przyczyną TSC-LAM i S-LAM jest dysfunkcja tuberyny i hamartyny lub ich brak wskutek mutacji genów TSC1 i TSC2 (S-LAM jest wywołana przez somatyczne mutacje genu TSC1 obejmujące układ oddechowy). LAM jest dziedziczona jako cecha autosomalna dominująca.

Obraz kliniczny

Pierwszymi objawami choroby mogą być: odma opłucnowa, zbieranie się chłonki w jamach opłucnej, narastająca duszność wysiłkowa, kaszel i krwioplucie.

Występują także naczyniakomięśniakotłuszczaki nerek lub innych narządów. Przebieg kliniczny bywa różny, choroba ma charakter wolno postępujący. Do zgonu dochodzi wskutek niewydolności oddechowej.

Diagnostyka

Do ustalenia rozpoznania konieczna jest chirurgiczna biopsja płuca. Rozpoznanie różnicowe obejmuje mięsaka i histiocytozę z komórek Langerhansa.

1. Badania obrazowe

W RTG klatki piersiowej stwierdza się zwykle rozdęcie płuc, a ponadto zmiany siateczkowate, siateczkowato-guzkowe i torbielki. TKWR wykazuje obecność cienkościennych, okrągławych torbieliek podobnej wielkości w obu płucach.

2. Badanie czynnościowe

Stwierdza się cechy obturacji i restrykcji zwiększoną objętość zalegającą zwykle też zmniejszenie DL CO.

3. Badania morfologiczne

Charakterystyczny obraz histopatologiczny to torbielki o średnicy 0,5-2 cm, z nieprawidłową proliferacją mięśni gładkich w ich ścianie.

Leczenie

Wskazuje się, że korzystna może być terapia antyestrogenowa: progesteron 400 mg i. m. co 1 lub 2 miesiące albo medroksyprogesteron 10-20 mg/d p.o. Bezwzględnie konieczne jest unikanie narażenia na dym tytoniowy. W przypadku zaawansowanej choroby w okresie przewlekłej niewydolności oddechowej należy rozważyć przeszczepienie płuc.

Rokowanie

Okolo 70% chorych przeżywa 10 lat od rozpoznania.¹⁵

¹⁴ Choroby Wewnętrzne, wydanie I pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; ISBN 83-7430-069-8

2.1.3. Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyźmie męskim - terapia substytucyjna

Dojrzewanie płciowe uznaje się za opóźnione, jeśli pierwsze objawy nie występują u dziewcząt po 13. r.ż., a u chłopców po 14. rz. Najczęstszą przyczyną jest konstytucjonalne lub rodzinne opóźnienie wzrastania i dojrzewania, które dotyczy częściej chłopców. Wzrost mieści się wtedy w dolnych granicach lub nieco poniżej normy dla wieku, a wiek kostny jest opóźniony o >2 lata.¹⁶ produkowanych w nadnerczach.

Opóźnione dojrzewanie płciowe może być spowodowane chorobami/zespołami uwarunkowanymi genetycznie (są to zaburzenia wrodzone) lub może być nabyte. Wyróżniamy dwa typy opóźnionego dojrzewania płciowego (hipogonadyzmu, *ang. hypogonadism*):

- Hipogonadyzm hipergonadotropowy - przyczyną problemów jest uszkodzenie gonad: jąder lub jajników. Mimo że podwzgórze i przysadka produkują swoje hormony (GnRH oraz FSH i LH), uszkodzone gonady nie są w stanie wytwarzać hormonów płciowych. Hipogonadyzm hipergonadotropowy zawsze ma charakter trwały.

- Hipogonadyzm hipogonadotropowy - istotą problemów jest uszkodzenie bądź zahamowanie czynności podwzgórza lub przysadki. Mimo że jajniki i jądra są zdolne do wydzielania hormonów płciowych, z powodu braku FSH i LH nie są w stanie podjąć produkcji tych hormonów. Hipogonadyzm hipogonadotropowy może mieć charakter przemijający.

Najczęstszą przyczyną opóźnionego dojrzewania jest tzw. konstytucjonalne opóźnienie wzrastania i dojrzewania, które jest zaliczane do hipogonadyzmu hipogonadotropowego. Dotyczy około 0,6-2% dzieci. Jest to fizjologiczny wariant prawidłowego dojrzewania. Od około 5. roku życia dziecko rośnie wolniej niż jego rówieśnicy, opóźniony jest również jego wiek kostny. Dziecko zaczyna prawidłowo pokwitać i wzrastać w wieku późniejszym niż jego rówieśnicy (zwykle pomiędzy 14. a 17. rokiem życia). Natomiast przebieg dojrzewania jest prawidłowy. Konstytucjonalne opóźnienie wzrastania i dojrzewania jest uwarunkowane genetycznie, bardzo często rodzice dziecka również późno dojrzewali. Dlatego w diagnostyce ważny jest wywiad lekarski. Informacja, że matka miała pierwszą miesiączkę w późniejszym niż większość rówieśniczek wieku, a ojciec zaczął rosnać mając 15-16 lat, może sugerować konstytucjonalne opóźnienie wzrastania i dojrzewania u dziecka.

Hipogonadyzm hipergonadotropowy może być spowodowany m.in.:

-Zespołem Turnera - zespół spowodowany jest brakiem lub uszkodzeniem chromosomu X. Prowadzi to do nieprawidłowego rozwoju jajników, które nie są w stanie produkować hormonów płciowych. Kobiety osiągają niski wzrost (przeciętnie 143 cm) i cierpią z powodu niepłodności. Zespół Turnera jest jedną z częstszych przyczyn opóźnionego dojrzewania płciowego u dziewczynek.

-Zespołem Klinefeltera - zespół spowodowany jest obecnością dodatkowego chromosomu X u chłopców. Mężczyźni osiągają bardzo wysoki wzrost, mają kobiecą sylwetkę ciała i są niepłodni. Początkowo dojrzewanie u chłopców z zespołem Klinefeltera może przebiegać prawidłowo, ale stężenie testosteronu szybko maleje i pokwitanie ulega zahamowaniu. Jądra nie zwiększają swojej objętości. Zespół Klinefeltera jest jedną z częstszych przyczyn opóźnionego dojrzewania płciowego u chłopców.

-Dysgenezą gonad - jajniki są pozbawione komórek rozrodczych, produkują niewielkie ilości estrogenów. Sylwetka ciała jest prawidłowa, piersi są niedostatecznie rozwinięte. Występuje niepłodność.

-Wrodzonym brakiem jąder - zaburzenie rozwoju prowadzi do niewykształcenia jąder u chłopca.

-Całkowitym zanikiem jąder - jądra mogą zanikać na skutek urazu lub nieleczonego skrętu jądra.

-Wnętrostwem - jądra zamiast w mosznie znajdują się w kanale pachwinowym lub jamie brzusznej. Nieleczone wnętrostwo prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia jąder.

-Uszkodzeniem jąder lub jajników na skutek stosowania radioterapii w okolicach miednicy lub cytostatyków (leków przeciwnowotworowych).

<http://www.andrologia-eaa.umed.lodz.pl/dokumenty/Hipogonadyzm.pdf>

¹⁵ Choroby Wewnętrzne, wydanie I pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; ISBN 83-7430-069-8

¹⁶ Choroby Wewnętrzne, wydanie I pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; ISBN 83-7430-069-8;

Hipogonadyzm – termin określający defekt układu rozrodczego skutkujący dysfunkcją gonad (jajników lub jąder). Nieczynne gonady nie produkują hormonów (testosteronu, estradiolu, MIF (macrophage migration inhibitory factor), progesteronu, inhibiny ani gamet (jaj i plemników). Niedobór hormonów skutkuje niewykształceniem się drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych.

Hipogonadyzm pierwotny jest to niedoczynność hormonalna występująca w następstwie uszkodzenia gonad męskich lub żeńskich (jąder lub jajników). Przyczyną hipogonadyzmu pierwotnego może być np. uraz mechaniczny.

Hipogonadyzm wtórny zazwyczaj występuje w wyniku uszkodzenia przysadki mózgowej w podwzgórzu bądź innych zmian chorobowych np. guzy, torbiele, urazy, procesy zapalne.¹⁷

Opóźnione dojrzewanie lub brak dojrzewania powodują uszkodzenia na poziomie:

- na poziomie gonad – postać hipergonadotropowa.
- podwzgórze – przysadka (postać hipogonadotropowa)

Epidemiologia

Rodzinnie uwarunkowane późne dojrzewanie jest dość częstą cechą. Zespół Turnera u dziewczynek występuje u ok. 1 dziewczynki na 5000 urodzonych, a zespół Klinefeltera u 1 na 3000 urodzonych chłopców. Inne przyczyny hipogonadyzmu są jeszcze rzadsze.¹⁸

Etologia i czynniki ryzyka

Przyczyny hipogonadyzmu hipergonadotropowego u mężczyzn

Wrodzona niedoczynność jąder

- wrodzony brak jąder (skręt w życiu płodowym)
- dysgeneza jąder (X0, X/XY, XY, XX)
- zespół Klinefeltera (47,XXY)
- wnetrostwo obustronne
- zespół zanikających jąder

Nabyta niedoczynność jąder

- hemochromatoza
- nabyty zanik jądra (urazy, zapalenie, skręt jądra)
- naświetlania i chemioterapia
- kastracja (nowotwory jąder)

Starzenie się męskiego układu płciowego

Przyczyny hipogonadyzmu hipogonadotropowego i przyczyny genetyczne hipogonadyzmu hipogonadotropowego – patrz 2.1.1.

Obraz kliniczny

Objawy hipogonadyzmu:

- przedpokwitaniowego (przed dojrzewaniem płciowym)
- opóźnienie dojrzewania płciowego (niedorozwój zewnętrznych narządów płciowych, brak mutacji, ginekomastia);
- eunuchoidalna budowa ciała (wysoki wzrost, długie kończyny (rozpiętość ramion dłuższa o 3 cm niż wysokość), ginekoidalny rozkład tłuszczu)
- popokwitaniowego (po dojrzewaniu płciowym)
- zmniejszenie owłosienia łonowego, pachowego, na twarzy,
- zmniejszenie siły i masy mięśniowej, osteoporoza,
- zmniejszenie objętości ejakulatu.

Objawy hipogonadyzmu u mężczyzn w zależności od wieku

narząd

krtań

owłosienie

przed dojrzewaniem

brak mutacji

horyzontalna linia owłosienia łonowego, brak zakoli, słaby zarost na brodzie

po dojrzewaniu

brzmienie głosu bez zmian

zmniejszenie intensywności zarostu na twarzy

¹⁷ <http://www.interna.com.pl/hipogonadyzm.htm>

¹⁸ prof. dr hab. med. Ewa Małecka-Tendera ; <http://pediatria.mp.pl/choroby/endokrynologia/show.html?id=68501>

skóra	brak produkcji łoju, brak trądziku, bladość, skóra pomarszczona	spadek wytwarzania łoju, bladość, zmarszczki
szpik	anemia	anemia
kości	eunuchoidalne proporcje ciała, osteoporoza	osteoporoza
mięśnie, prostata	niedorozwinięte	atroficzne
prącie	dziecięce	brak zmian
jądra	małe, możliwe wnętrzo	spadek objętości
spermatogeneza	nie rozpoczęta	zanikowa
potencja	nierozwinięta	utrata
ejakulat	brak	spadek objętości

Diagnostyka

1. Należy uwzględnić późne dojrzewanie u rodziców, objawy chorób przewlekłych, długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami, zaburzenia łaknienia, zaburzenia psychiczne, nadmierny trening fizyczny, objawy guzów podwzgórza i przysadki (ból głowy, zaburzenia widzenia), a także ocenić występowanie cech dysmorfii (w razie potrzeby pomiary antropometryczne) i zbadać zewnętrzne narządy płciowe.

2. Ocena wieku kostnego: RTG ręki i nadgarstka;

3. Badania laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej, ogólne badanie moczu, oznaczenia podstawowych stężeń, eIFLH, FSH, TSH, prolaktyny i u chłopców testosteronu a u dziewcząt estradiolu;

4. Jeżeli stężenie gonadotropin jest zwiększone poszukiwanie przyczyn hipogonadyzmu hipergonadotropowego: kariogram (zespół Turnera, zespół Klinefeltera), i USG miednicy mniejszej

5. Jeżeli stężenie gonadotropin jest zmniejszone – konieczne różnicowanie konstytucjonalnego opóźnienia dojrzewania płciowego i hipogonadyzmu hipogonadotropowego: oznaczenia stężeń LH i FSH po stymulacji GnRH oraz testosteronu po stymulacji hCG. Wskazana jest obserwacja postępu dojrzewania przez 6 miesięcy i w razie braku postępu - powtórzenie testu stymulacji GnRH.

Leczenie

Konstytucjonalne opóźnienie wzrastania i dojrzewania nie wymaga leczenia. Trzeba zapewnić pacjenta, że proces dojrzewania będzie przebiegał prawidłowo, choć z opóźnieniem. U mężczyzn, u których brak cech dojrzewania w połączeniu z niskorosłością jest istotnym problemem psychologicznym, stosuje się przez 3 miesiące testosteron w postaci o przedłużonym działaniu (100 mg co 2 tyg, i.m.) w celu przyśpieszenia dojrzewania i uzyskania fizjologicznego skoku wzrostowego.

Hipogonadyzm hipogonadotropowy: Leczenie polega na substytucji hormonów płciowych. U mężczyzn wzrost objętości jąder można uzyskać, podając duże dawki gonadotropiny kosmówkowej (4000 j.2_3 x w tyg. i.m.) lub ludzką gonadotropinę menopauzalną.

Leczenie hipogonadyzmu pierwotnego

Substytucyjne podawanie preparatów androgenów:

- długo działające wstrzyknięcia domięśniowe
T. enanthate – szczyt po 72 h; 50-150 mg/10-14 dni
T. undecanoate - działa do 3 mcy
- krótko działające wstrzyknięcia domięśniowe
- plastry mosznowe
dostarczają 4-6 mg T/d, nowy plaster każdego ranka – rytm dobowy, wzrost DHT;
- plastry przezskórne
 - przezskórny żel testosteronowy: dobrze tolerowany, stałe poziomy T we krwi
 - preparaty doustne: T. undecanoate – zmienne poziomy T, częste dawkowanie, żołądkowo-jelitowe i wątrobowe AE.

Monitorowanie: w surowicy krwi testosteron, PSA, DRE, RBC, TCH, LDL/HDL,

Przeciwwskazania:

- rak prostaty
- rak sutka
- policytomia
- zespół bezdechu nocnego.

Leczenie hipogonadyzmu wtórnego

1. Podawanie egzogennych gonadotropin (szansa na przywrócenie płodności):

- Preparaty dla substytucji FSH
 - hMG (Menogon 75 j.m. FSH + 75 j.m. LH Menopur 75 j.m. FSH + 75 j.m. LH)
 - pure FSH
 - rekombinowane FSH (Gonal F – 75 j.m. FSH)
- Preparaty dla substytucji LH

- hCG (Biogonadyl, Choragon, Pregnyl – 2000, 5000 j.)
- Pompa GnRH
2. Substytucja steroidami płciowymi

2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

1. Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna

Brak jest danych epidemiologicznych określających częstość występowania hipogonadyzmu u dziewcząt w Polsce. Łączną liczbę dziewcząt wymagających leczenia można szacunkowo określić na ponad 1000, a corocznie przybywa ponad 100 nowych wymagających leczenia pacjentek¹⁹

2. Limfangioleiomiomatoza 1 na 1 mln²⁰

Według danych GUS 2012 populacja kobiet w Polsce szacowana jest na około 18,5 miliona, co zgodnie z powyższym wskazuje na wielkość populacji chorych na Limfangioleiomiomatozę obejmującą około 18 pacjentek.

Dotychczas w USA odnotowano około 1000 przypadków choroby²¹

Sporadyczne LAM dotyka około 1/500,000-1/125000 dorosłych kobiet w Europie. TSC występuje u 1 na 6000 urodzeń. LAM jest obecny w do 30-40% dorosłych TSC przypadkach. LAM dotyka niemal wyłącznie kobiet.²²

3. Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyźmie męskim - terapia substytucyjna

Wskazanie to nie mieści się w pojęciu wskazania do stosowania zawartego w ChPL. Brak jest danych epidemiologicznych określających częstość występowania hipogonadyzmu u chłopców. Dane szacunkowe obejmujące wszystkie przyczyny hipogonadyzmu mówią o grupie kilkuset pacjentów w tej grupie wiekowej, a rocznie może ich przybywać około 100.²³

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Nazwa własna (INN):

FEMOSTON CONTI 1 mg + 5 mg; tabletki powlekane

Grupa farmakoterapeutyczna:

Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; progestageny i estrogeny w skojarzeniu, dydrogesteron i estrogen

Kod ATC: G03FA14

Substancja chemiczna:

Tabletka zawiera 1 mg estradiolu (*Estradiolum*) i 5 mg dydrogesteronu (*Dydrogesteronum*)

¹⁹ Opinia eksperta klinicznego.

²⁰ Choroby Wewnętrzne, wydanie I pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; ISBN 83-7430-069-8

²¹ <http://emedicine.medscape.com/article/299545-overview#a0199>

²² http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=538#

²³ Opinia eksperta klinicznego.

Dawkowanie:

Jeśli pacjentka nie stosowała wcześniej hormonalnej terapii zastępczej lub, u której następuje zmiana leczenia z produktu do HTZ stosowanej metodą ciągłą złożoną, leczenie może być rozpoczęte dowolnego dnia. U kobiet, u których następuje zmiana leczenia z cyklicznej lub ciągłej sekwencyjnej hormonalnej terapii zastępczej, leczenie powinno rozpoczynać się następnego dnia po zakończeniu wcześniejszego cyklu leczenia.

Należy przyjmować doustnie 1 tabletkę leku na dobę. Leczenie preparatem Femoston conti powinno być prowadzone bez przerw.

Femoston conti może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

Przy rozpoczynaniu i kontynuacji leczenia objawów menopauzy należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę w możliwie najkrótszym czasie (patrz także rozdział 4.4).

Nazwa własna (INN):

DEPO-PROVERA, 50 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań

DEPO-PROVERA, 150 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań

Grupa farmakoterapeutyczna:

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, terapia hormonalna, progestageny.

Kod ATC: L02 AB02

Substancja chemiczna:

1 ml zawiesiny zawiera 50 mg medroksyprogesteronu octanu (*Medroxyprogesteroni acetat*). Fiolka 3 ml zawiera 150 mg medroksyprogesteronu octanu.

1 ml zawiesiny zawiera 150 mg medroksyprogesteronu octanu (*Medroxyprogesteroni acetat*). Fiolki 3,3 ml zawiera 500 mg medroksyprogesteronu octanu. Fiolka 6,7 ml zawiera 1000 mg medroksyprogesteronu octanu.

Dawkowanie:

Rak endometrium lub nerek: na początku terapii zaleca się dawki od 400 do 1000 mg medroksyprogesteronu octanu na tydzień, podawanego domięśniowo. Jeśli wystąpi poprawa w ciągu kilku tygodni lub miesięcy oraz, gdy stan pacjenta wydaje się stabilny, istnieje możliwość zastosowania dawki podtrzymującej, 400 mg miesięcznie.

Rak piersi: zalecany schemat dawkowania to 500 mg do 1000 mg medroksyprogesteronu octanu na dobę domięśniowo przez 28 dni. Następnie należy stosować dawki podtrzymujące wynoszące 500 mg dwa razy w tygodniu tak długo, jak długo pacjentka reaguje na leczenie.

Nazwa własna (INN):

Undestor Testocaps, 40 mg, kapsułki

Grupa farmakoterapeutyczna: Androgeny

Kod ATC: G03B A03

Substancja chemiczna:

Każda kapsułka Undestor Testocaps zawiera 40 mg testosteronu undekanonianu (*Testosteroni undecanoas*), co odpowiada 25,3 mg testosteronu.

Dawkowanie:

Dorośli:

Wymagana dawka początkowa to 120 do 160 mg na dobę przez 2 do 3 tygodni. Następnie dawka podtrzymująca (40 do 120 mg na dobę) zależna od odpowiedzi klinicznej otrzymanej podczas pierwszych tygodni terapii.

Dzieci:

Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci nie zostały wystarczająco zbadane.

Aby zapewnić wchłanianie produktu Undestor Testocaps należy przyjmować w trakcie jedzenia, jeżeli potrzeba popijając niewielką ilością wody, połykając bez rozgryzania. Zaleca się przyjmować połowę dawki dobowej rano i drugą wieczorem. W przypadku przyjmowania nieparzystej liczby kapsułek, większą ilość należy przyjmować rano. Zazwyczaj dawkowanie powinno być dostosowane indywidualnie do reakcji pacjenta.

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Estradiolum + Dydrogesteronum

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w przypadku wystąpienia objawów niedoboru estrogenów u kobiet po menopauzie, u których od ostatniej miesiączki upłynęło co najmniej 12 miesięcy.

Zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań, u których występują objawy nietolerancji innych leków stosowanych w leczeniu osteoporozy lub, u których stosowanie takich leków jest przeciwwskazane.

Brak jest dostatecznych danych dotyczących leczenia kobiet po 65 roku życia.

Medroxyprogesteronum

- leczenie wspomagające i (lub) paliatywne w przypadku wznowy lub wystąpienia przerzutów raka endometrium lub nerek;
- leczenie w przypadku wznowy lub wystąpienia przerzutów raka piersi u kobiet po menopauzie.

Testosteronum

Leczenie substytucyjne testosteronem u mężczyzn w przypadku hipogonadyzmu hipogonadotropowego pierwotnego i wtórnego, zarówno wrodzonego jak i nabytego.

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniossek

Estradiolum + Dydrogesteronum

Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna

Medroxyprogesteronum

Limfangioleiomiomatoza

Testosteronum

Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyźmie męskim - terapia substytucyjna

2.3.1.4. Wpływ na budżet płatnika publicznego

OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Estradiolum + Dydrogesteronum	Femoston conti, tabl. powł., 1+5 mg 28 tabl. (blist.)	68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	21,59	22,89	26,44	13,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Hipogonadyzm hipogonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna	30%	16,77
Medroxyprogesteronum	Depo-Provera, zawiesina do wstrzykiwań, 150 mg/ml 1 fiol.a 3,3 ml	127.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - medroksyprogesteron do podawania pozajelitowego	11,23	11,9	15,78	15,78	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy	Limfangioleiomiomatoza	ryczałt	3,2
Testosteronum	Undestor Testocaps, kaps., 40 mg 60 kaps. (6 blist.po 10 szt.)	63.0, Hormony płciowe - androgeny - testosteron	34,56	36,63	44,63	44,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyźmie męskim - terapia substytucyjna	30%	13,39

Dawkowanie wnioskowanych produktów leczniczych zależy od stanu pacjenta, fazy terapii i jej długości (dawka początkowa, dawka podtrzymująca, różny czasokres stosowania). Z uwagi na brak precyzyjnych danych dotyczących populacji i dawkowania szacowane koszty mogą być obciążone błędem.

1. Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna

Brak jest danych epidemiologicznych określających częstość występowania hipogonadyzmu u dziewcząt w Polsce. **Łączną liczbę dziewcząt wymagających leczenia można szacunkowo określić na ponad 1000, a corocznie przybywa ponad 100 nowych wymagających leczenia pacjentek**²⁴

Stosuje się preparat dwuskładnikowy Estradiolum + Dydrogesteronum tj preparat Femoston mitte i Femoston. Roczna kuracja to 12 opakowań. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obejmuje wyłącznie produkt Femoston Conti, z refundacją we wnioskowanym wskazaniu. Nie obejmuje stosowanych Femoston mitte – 42,78 zł²⁵; Femoston – 38,00 zł²⁶. 12 x 1000 x 13,81 zł = 165 720 zł.

Roczny koszt leczenia obciążający płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu, gdyby F.Conti był stosowany u dziewcząt wyniósłby 165 720 zł.

2. Limfangioleiomiomatoza 1 na 1 mln²⁷

Według danych GUS 2012 populacja kobiet w Polsce szacowana jest na około 18,5 miliona, co zgodnie z powyższym wskazuje na wielkość populacji chorych na Limfangioleiomiomatozę obejmującą około 18 pacjentek.

Dawkowanie: progesteron 400 mg i. m. co 1 lub 2 miesiące albo medroksyprogesteron 10-20 mg/d p.o.

Medroksyprogesteronum 150 mg/ml, 1 fiolka 3,3 ml (jeśli przyjmujemy dawkowanie, jak dla: progesteron 400 mg i. m. co 1 lub 2 miesiące) = 3 fiołki co 1 lub 2 m-ce = 3 x 12 lub 3 x 6 = 36 x 15,78 zł lub 18 x 15,78 zł r./pacj.

Dla 18 pacjentek rocznie koszt ze strony płatnika publicznego wynosi od około 284,04 zł do 568,08 zł.

3. Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyzmie męskim - terapia substytucyjna

Brak jest danych epidemiologicznych określających częstość występowania hipogonadyzmu u chłopców. **Dane szacunkowe obejmujące wszystkie przyczyny hipogonadyzmu mówią o grupie kilkuset pacjentów w tej grupie wiekowej, a rocznie może ich przybywać około 100.**²⁸

Dawkowanie: 50-150 mg/10-14 dni

50 – 150 mg x 36 dawek rocznie = 1800 – 5400 mg rocznie/pacjenta = 45 – 135 kaps. = 1 – 2,5 opakowania rocznie dla jednego pacjenta = 44,63 do 112 zł r. /pacj.

50 – 150 mg x 26 dawek rocznie = 1300 – 3900 mg rocznie/pacjenta = 33 – 98 kaps. = 1 – 2 opakowań rocznie dla jednego pacjenta = 44,63 do 89,26 zł r. /pacj.

Dla 1000 pacjentów roczne koszty dla płatnika publicznego szacowane są na poziomie 44 630 zł do 112 000 zł.

²⁴ Opinia eksperta klinicznego.

²⁵ http://apte24.pl/go/info/?user_id=4698&lang=pl; cena leku z dnia 22.11.2013

²⁶ http://www.doz.pl/apteka/p6743-Femoston_mite_tabletki_powlekanie_28_szt, cena leku z dnia 22.11.2013

²⁷ Choroby Wewnętrzne, wydanie I pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; ISBN 83-7430-069-8

²⁸ Opinia eksperta klinicznego.

2.3.2. Komparatory

Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna

W leczeniu u dzieci preferowane są naturalne estrogeny i progestageny o minimalnym działaniu androgenizującym w postaci dwóch leków lub jednego zawierającego oba składniki adekwatnie do fazy cyklu miesięcznego.²⁹

Hipogonadyzm, Limfangioleiomiomatoza

We wnioskowanych wskazaniach nie są dopuszczone do obrotu i refundowane w Polsce produkty lecznicze inne niż wnioskowane.

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

We wnioskowanych wskazaniach nie są dopuszczone do obrotu i refundowane w Polsce produkty lecznicze inne niż wnioskowane.



3. Opinie ekspertów

Poniższe opinie [redacted]

oraz [redacted] zostały zaczerpnięte z materiałów „Stosowanie leków w reumatologii, dermatologii i pediatrii w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego - przegląd informacji na potrzeby Rady Przejrzystości”, Warszawa, 1 października 2012.

Tabela. Przesłanki dotyczące finansowania/niefinansowania wskazane przez ekspertów

Ekspert	Stanowisko
[redacted]	<p>Ad. 1. Terapia substytucyjna jest uznanym i rekomendowanym wskazaniem w leczeniu hipogonadyzmu pierwotnego i wtórnego u dziewcząt. Leczenie stosowane zwykle od 12-13 roku życia lub wcześniej ma na celu odtworzenie fizjologicznego procesu pokwitania, rozwój wtórnych cech płciowych, promocję wzrastania, i prawidłową mineralizację kośćca. Polega na podawaniu stopniowo zwiększanej dawki estrogenów w formie doustnej lub transdermalnej, a następnie po osiągnięciu odpowiedniego etapu rozwoju dołączenia wstawki progestagenowej dla wywołania i utrzymania regularnych krwawień miesięcznych. W leczeniu u dzieci preferowane są naturalne estrogeny i progestageny o minimalnym działaniu androgenizującym w postaci dwóch leków lub jednego zawierającego oba składniki adekwatnie do fazy cyklu miesięcznego. Wskazanie nie mieści się w pojęciu wskazania do stosowania zawartego w ChPL nie tylko z uwagi na wiek. Brak jest danych epidemiologicznych określających częstość występowania hipogonadyzmu u dziewcząt w Polsce. Najczęstszą przyczyną jest Zespół Turnera występujący z częstotliwością 1:2000 żywo urodzonych dziewcząt. Około 80 % tych dziewcząt wymaga leczenia substytucyjnego oprócz kosztownej terapii hormonem wzrostu. Oprócz tego leczenia substytucyjnego wymagają dziewczęta z wielohormonalną niedoczynnością przysadki oraz uszkodzeniem jajników po radio i/lub chemioterapii, zabiegach operacyjnych i urazach. Łączną liczbę dziewcząt wymagających leczenia można szacunkowo określić na ponad 1000, a corocznie przybywa ponad 100 nowych wymagających leczenia pacjentek</p> <p>Ad. 3. Stosowanie testosteronu w formie iniekcji o przedłużonym czasie działania jak i w formie doustnej –undekanonianu testosteronu jest znanym i zalecanym sposobem leczenia hipogonadyzmu męskiego. Opóźnione dojrzewanie płciowe u chłopców może być zarówno pierwszym objawem hipogonadyzmu jak również fizjologicznym wariantem rozwoju-konstytucjonalne opóźnienie wzrostu i dojrzewania (KOWD) dotyczącym znacznej części chłopców. Przyczyna pierwsza wymaga zawsze leczenia i mieści się w pojęciu wskazania do stosowania zawartego w ChPL za wyjątkiem wieku, natomiast w przypadku KOWD jedynie niewielki odsetek pacjentów wymaga leczenia. Są to chłopcy, którzy w trakcie późniejszego następującego procesu dojrzewania nie osiągną adekwatnej wysokości ciała oraz z zaburzonym składem masy ciała i gorszą mineralizacją kośćca. Stosowanie testosteronu w formie doustnej (undekanonian) pozwala na uniknięcie iniekcji, osiągnięcie bardziej wyrównanego stężenia testosteronu i jego wahań nieuniknionych w przypadku formy parenteralnej oraz stosowania niższych dawek leku bardziej naśladujących fizjologiczny przebieg pokwitania. Ma to znaczenie szczególnie u pacjentów młodszych i/lub o niższej masie ciała, u których trudno o dobranie adekwatnego dawkowania w przypadku stosowania formy parenteralnej. Wskazanie to nie mieści się w pojęciu wskazania do stosowania zawartego w ChPL. Brak jest danych epidemiologicznych określających częstość występowania hipogonadyzmu u chłopców. Dane szacunkowe obejmujące wszystkie przyczyny hipogonadyzmu mówią o grupie kilkuset pacjentów w tej grupie wiekowej, a rocznie może ich przybywać około 100. W przypadku KOWD leczenia wymaga również kilkuset pacjentów z tej grupy wiekowej przy czym w tym przypadku leczenie wymaga niższych dawek leku i jest przejściowe. W pierwszym przypadku leczenie substytucyjne jest stałe ale w okresie późniejszym można przejść u większości pacjentów na lek parenteralny</p>
[redacted]	<p>Ad 1., Ad. 3. Objęcie refundacją wnioskowanych leków jest zasadne w podanych wskazaniach.</p>
[redacted]	<p>Ad. 2. Brak jednoznacznych danych co do skuteczności klinicznej. Ewentualne stosowanie wynika z przeniesienia danych o skuteczności leku w innych chorobach nowotworowych u kobiet.</p>

	
	<p>Ad 1. W Hipogonadyźmie hipergonadotropowym i hipogonadotropowym stosuje się przede wszystkim Estrofen mitte i Estrofen 2 mg.tak rozpoczyna się kurację. Następnie stosuje się preparat dwuskładnikowy Estradiolum + Dydrogesteronum tj preparat Femoston mitte i Femoston . Do 18 roku życia nie stosuje się Femoston conti. Dawkowanie jest proste 1 opakowanie na 1 miesiąc niezależnie od wagi . Tak więc roczna kuracja to 12 opakowań . Albo czysty Estrofen , albo w późniejszych latach łączony preparat Femoston. U niektórych pacjentek bywa konieczność zastosowania, nie tabletek a przezskórnie preparat Estraderm MX 25 lub MX 50. Wtedy też 1 opakowanie na miesiąc. ³⁰</p>

³⁰ Opinia przesłana elektronicznie w dniu 22.1..2013 o godz. 13.19.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Lymphangioleiomyomatosis

Zidentyfikowano 3 rekomendacje z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia pacjentów z lymphangioleiomyomatozą wydanych przez: European Respiratory Society (2010), Medscape (2011), European Respiratory Review (2011)

Hipogonadyzm

Zidentyfikowano 5 rekomendacji z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia pacjentów z hipogonadyzmem o różnym podłożu wydanych przez: Scottish Medicines Consortium 2009, European Association of Urology Agency For Healthcare Research And Quality, National Guideline Clearinghouse 2012 (w dwóch różnych tematycznie rekomendacjach), European Association of Urology Agency For Healthcare Research And Quality, National Guideline Clearinghouse 2009, The National Institute for Clinical Excellence 2013.

hypogonadism, hipogonadism, testosterone undecanoate, testosterone,

lymphangioleiomyomatosis

4.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania w dniu 15 listopada 2013 z zastosowaniem słów kluczowych [*hypogonadism*, *lymphangioleiomyomatosis*] z zastosowaniem zalecanych źródeł:

GIN <http://www.g-i-n.net/>

Anglia i Walia - NICE <http://guidance.nice.org.uk/CG>

Australia - NHMRC <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>

Francja - Prescrire International (ang) <http://www.prescrire.org/>

Francja - Revue Prescrire www.english.prescrire.org

KCE - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <http://kce.fgov.be>

NGC - National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov

Nowa Zelandia - New Zealand Guidelines Group <http://www.nzgg.org.nz/search>

Szkocja SIGN <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>

Trip DataBase www.tripdatabase.com

zidentyfikowano:

Tabela 1. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
Lymphangioleiomyomatosis			
S.R. Johnson*, J.F. Cordier*, R. Lazor, V. Cottin, U. Costabel, S. Harari, M. Reynaud-Gaubert, A. Boehler, M. Brauner, H. Popper, F. Bonetti, C. Kingswood and the Review Panel of the ERS LAM Task	European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis 2010	Systematyczny przegląd literatury, przegląd badań pierwotnych, panel konsultantów, podana moc rekomendacji A-I	Terapia hormonalna: progesteron. Brak randomizowanych badań kontrolowanych placebo dla progesteronu w LAM pomimo powszechnego stosowania. Niektóre serie przypadków i raporty sugerują, że jest skuteczny u niektórych pacjentów. Jednak wyciąganie wniosków z opisów przypadków jest podatne na wystąpienia bias, jako że pozytywne wyniki są prawdopodobnie częściej zgłaszane niż zgłaszano szkodliwe lub nieskuteczne leczenie. Podobnie bias występuje, gdy leczenie progesteronem stosuje się u pacjentów z gwałtownym pogorszeniem. Takie badania wykazały, że albo terapia nie działa lub jest nawet pogorszenie czynności płuc lub duszność w populacji pacjentów leczonych progesteronem. W jednym przypadku odnotowano trwałe zmniejszenie tempa pogorszenia się stanu pacjenta.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
Force			
<p>Joel Moss, MD, PhD; Chief Editor: Zab Mosenifar, MD</p> <p>http://emedicine.medscape.com/article/299545-treatment#s-ho-wa11</p>	<p>General care for patients with lymphangioid leiomyomatosis (LAM)</p>	<p>Niesystematyczny przegląd literatury</p>	<p>Medroxyprogesterone - nieznaną przydatność. Serie przypadków nie potwierdzają skuteczności terapii</p>
<p>S. Harari*, O. Torre* and J. Moss#</p>	<p>Lymphangioid leiomyomatosis : what do we know and what are we looking for? 2011</p> <p>http://err.ersjournals.com/content/20/119/034.full.pdf+html?ikey=rv3yK-euyEQ5VI&keytype=ref&siteid=ersinls</p>	<p>Review</p>	<p>Obecnie nie istnieje skuteczne leczenie LAM. Różne hormonalne strategie stosowano w leczeniu choroby, ale nie ma obiektywnych dowodów na poprawę w wyniku terapii anty – estrogenowej. Odnotowano doniesienia o poprawie po stosowaniu hormonu uwalniającego analogi gonadotropiny(GnRH), ale inne badania były niejednoznaczne i nie są dostępne badania kliniczne kontrolowane placebo na analogi GnRH. Stosowanie progesteronu stało się standardem opieki po opublikowaniu szeregu opisów przypadków i klinicznych retrospektywnych badania wykazały nieistotnie statystycznie zmniejszenie tempa spadku natężonej objętości wydechowej (FEV1) oraz znaczne zmniejszenie tempa spadku dyfuzyjnej pojemności płuc (DL CO) u pacjentów leczonych progesteronem w porównaniu z nieleczonymi pacjentami. Inna retrospektywna analiza 275 pacjentów z LAM wykazała, że całkowite roczne tempo spadku FEV 1 i DL CO dla pacjentów, którzy otrzymali doustnie lub domięśniowo progesteron nie były istotnie statystycznie inne od mierzonych u pacjentów, którzy nie byli leczeni progesteronem. Podsumowując , leczenie hormonem należy odrzucać z wyjątkiem pojedynczych przypadków z szybkim postępem choroby, w której progesteron może być przetestowany.,</p>
Hipogonadyzm			
<p>Scottish Medicines Consortium 2009</p>	<p>Testosterone undecanoate, 1000mg/4 ml oily solution for injection</p>	<p>Przegląd systematyczny literatury z uwzględnieniem bibliografii publikacji spełniających kryteria włączenia</p>	<p>Terapia testosterone undecanoate została przyjęta do stosowania w NHS Szkocji jako terapia zastępcza testosteronem dla męskiego hipogonadyzmu, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez badania kliniczne i biochemiczne</p> <p>Jedna ampułka (odpowiadające 1000mg testosteronu undekanianu i 632mg testosteronu) wstrzykuje się bardzo wolno w miesiąc pośladkowy co 10 do 14 tygodni</p>
<p>Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Arnhem European Association of Urology Agency For Healthcare</p>	<p>Guidelines on male hypogonadism</p>	<p>Systematyczny przegląd literatury, panel konsultantów, podana moc rekomendacji A-C</p>	<p>Testosteron jest istotny dla normalnego rozwoju mężczyzny i wskazany w leczeniu opóźnionego dojrzewania płciowego, zespołu Klinefeltera z hipogonadyzmem, dysfunkcji płciowej przy niskim poziomie testosteronu, niskiej masy kości w hipogonadyzmie, u dorosłych mężczyzn wykazujących symptomy hipogonadyzmu i w niedoczynności przysadki.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
Research And Quality National Guideline Clearinghouse 2012 NGC 9147			
Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, (...), Arnhem European Association of Urology Agency For Healthcare Research And Quality National Guideline Clearinghouse 2012; NCG 9148	Guidelines on male infertility	Badania RCT i metaanalizy; Rekomendacja typu A	Powszechnie uznaje się, że pacjenci z pierwotnym lub wtórnym hipogonadyzmem powinni otrzymywać testosteronową terapię substytucyjną. Efektywna farmakoterapia pozwala uzyskać płodność u mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.
Arnhem European Association of Urology Agency For Healthcare Research And Quality National Guideline Clearinghouse 2009; NCG 6505	Guidelines on on pediatric urology, micropenis	Systematyczny przegląd literatury, Medline	U pacjentów z niewydolnością jąder i potwierdzoną wrażliwością na androgeny, terapia androgenowa jest rekomendowana do stosowania w okresie dojrzewania płciowego w celu stymulacji wzrostu penisa.
The National Institute for Clinical Excellence 2013, NCG 9633	Fertility, assessment and treatment for people with fertility problems	Metaanalizy, Systematyczny przegląd literatury	Mężczyznom z hipogonadyzmem hipogonadotropowym powinno się oferować leki gonadotropinowe ponieważ są one efektywne w uzyskaniu poprawy płodności. Kobiety z hipogonadyzmem hipogonadotropowym zaleca się gonadotrophin releasing hormon lub gonadotropinę z hormonem luteinizującym w celu wywołania owulacji

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia

- HAS – Haute Autorité de Santé <http://www.has-sante.fr>
- SMC – Scottish Medicines Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care <http://www.health.gov.on.ca>
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/en/search/advanced>
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> ;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/public-summary-documents-by-product>;

- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk>

Z zastosowaniem słów kluczowych [*medroxyprogesteronum*, *medroxyprogesterone*, *estradiolum* + *dydrogesteronum*, *testosteronum*, *testosterone undecanoate*], odnaleziono informacje dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych wnioskowanych substancji.

Data ostatniego wyszukiwania: 15 listopada.2013 r.

Scottish Medicines Consortium 2009 - Terapia testosterone undecanoate została przyjęta do stosowania w NHS Szkocji jako terapia zastępcza testosteronem dla męskiego hipogonadyzmu, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez badania kliniczne i biochemiczne

Francuska Haute Autorité De Santé (HAS) rekomenduje do refundacji wnioskowane produkty lecznicze Medroxyprogesteronum, DEPO-PROVERA (suspension injectable), Estradiolum + Dydrogesteronum, CLIMASTON 1 mg/ 5 mg, Estradiolum + Dydrogesteronum, CLIMASTON 2 mg/ 10 mg lecz **nie we wnioskowanych wskazaniach.**

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Podczas wyszukiwania na stronach internetowych organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono informacje dotyczące finansowania wnioskowanej technologii w Australii PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, gdzie

MEDROXYPROGESTERONE, medroxyprogesterone acetate 150 mg/mL injection, 1 x 1 mL vial, Depo-Provera, znajduje się na liście podstawowej (GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES > SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM > HORMONAL CONTRACEPTIVES FOR SYSTEMIC USE) z maksymalną ceną wynoszącą dla pacjenta \$29.94

<http://www.pbs.gov.au/medicine/item/3118D>

MEDROXYPROGESTERONE, medroxyprogesterone acetate 500 mg tablet, 30, Provera, znajduje się na liście podstawowej (ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS > ENDOCRINE THERAPY > HORMONES AND RELATED AGENTS,), z maksymalną ceną wynoszącą dla pacjenta \$36.10

<http://www.pbs.gov.au/medicine/item/2728N>

MEDROXYPROGESTERONE, medroxyprogesterone acetate 250 mg tablet, 60, Provera, znajduje się na liście podstawowej (ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS > ENDOCRINE THERAPY > HORMONES AND RELATED AGENTS,), z maksymalną ceną wynoszącą dla pacjenta \$36.10

<http://www.pbs.gov.au/medicine/item/2727M>

TESTOSTERONE UNDECANOATE, testosterone undecanoate 40 mg capsule, 60, Andriol Testocaps, znajduje się na liście podstawowej (GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES > SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM > ANDROGENS), z maksymalną ceną wynoszącą dla pacjenta \$36.10 we wskazaniu: mikropenis, indukcja dojrzewania, lub **ogólne opóźnienie wzrostu i dojrzewania, u mężczyzn w wieku poniżej 18 lat.**

<http://www.pbs.gov.au/medicine/item/2115H-9004X>

Francuska Haute Autorité De Santé (HAS) rekomenduje do refundacji wnioskowane produkty lecznicze, lecz **nie we wnioskowanych wskazaniach:**

Medroxyprogesteronum, DEPO-PROVERA (suspension injectable), jako metoda antykoncepcji – refundacja 65%.

Estradiolum + Dydrogesteronum, CLIMASTON 1 mg/ 5 mg, hormonalna terapia zastępcza, profilaktyka osteoporozy u kobiet po menopauzie - refundacja 65%.

Estradiolum + Dydrogesteronum, CLIMASTON 2 mg/ 10 mg, korekta niedoboru estrogenów w sztucznej menopauzie lub związanych z menopauzą. Zapobieganie utracie kościa związanym z niedoborem estrogenu pierwotnym lub wtórnym - refundacja 65%.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwania w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library do dnia 15 listopada 2013 r. Wykonany przegląd nie posiada cech przeglądu systematycznego. Wykorzystano słowa kluczowe [*hipogonadism, hypogonadism male, hypogonadism female, testosterone undecanoate, estradiol AND dydrogesterone, lymphangioleiomyomatosis, medroxyprogesterone*].

Lymphangioleiomyomatosis

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych z zastosowaniem słów kluczowych [*lymphangioleiomyomatosis, medroxyprogesterone*], w którego wyniku zidentyfikowano serie i pojedyncze **opisy przypadków nie potwierdzające skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w przedmiotowym wskazaniu.**

Przeprowadzono przegląd bazy danych ClinicalTrials.gov oraz Current Controlled Trials. Jako słowo kluczowe wykorzystano [*lymphangioleiomyomatosis*]. Łącznie odnaleziono 17 rekordów dotyczących badań zgłoszonych, związanych z wnioskowanym wskazaniem.

Żadne ze zgłoszonych badań nie dotyczy stosowania medroxyprogesteronum w lymphangioleiomyomatosis. Substancje czynne zgłoszone w badaniach to: 4 badania dla sirolimus, 4 badania dla ewerolimus, rapamycine, octreotide, albuterol, letrozol, doxycycline.

Zestawienie wyników z wyszukiwania w bazie clinicaltrials.gov – badania dla lymphangioleiomyomatosis

1. Treatment With Octreotide in Patients With Lymphangioleiomyomatosis; Intervention: Drug: Octreotide
2. National Lymphangioleiomyomatosis Registry, France
3. Pulmonary Hypertension in Lymphangioleiomyomatosis
4. A Study to Determine the Effectiveness of Escalating Doses of RAD001 (Everolimus) in Patients With Lymphangioleiomyomatosis; Drug: Everolimus
5. Efficacy and Safety of Sirolimus for Treating Lymphangioleiomyomatosis (LAM), Drug: Sirolimus; Drug: Placebo sirolimus
6. Nebulized or Inhaled Albuterol for Lymphangioleiomyomatosis, Drug: albuterol inhaler; albuterol nebulizer
7. Trial of Aromatase Inhibition in Lymphangioleiomyomatosis, Drug: Letrozole; Placebo
8. Doxycycline In Lymphangioleiomyomatosis (LAM), Drug: Doxycycline; Placebo
9. Efficacy and Safety of RAD001 in Patients Aged 18 and Over With Angiomyolipoma Associated With Either Tuberous Sclerosis Complex (TSC) or Sporadic Lymphangioleiomyomatosis (LAM), Drug: Everolimus (RAD001); Placebo
10. Safety Study of Sirolimus and Hydroxychloroquine in Women With Lymphangioleiomyomatosis, Drug: sirolimus and hydroxychloroquine
11. Trial of Efficacy and Safety of Sirolimus in Tuberous Sclerosis and LAM, Drug: sirolimus
12. Study of the Disease Process of Lymphangioleiomyomatosis
13. Official Record of Patients Diagnosed With Lymphangioleiomyomatosis (LAM)
14. Long Term Follow Up for RAD001 Therapy of Angiomyolipomata in Patients With Tuberous Sclerosis (TSC) and Sporadic Lymphangioleiomyomatosis (LAM), Drug: everolimus (RAD001)
15. Rapamycin Therapy for Patients With Tuberous Sclerosis Complex and Sporadic LAM, Drug: Rapamycin, sirolimus
16. RAD001 Therapy of Angiomyolipomata in Patients With TS Complex and Sporadic LAM, Drug: RAD001
17. Lymphangioleiomyomatosis (LAM) Registry

Hipogonadyzm

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych z zastosowaniem słów kluczowych [*hypogonadism male, hypogonadism female, testosterone undecanoate, estradiol AND dydrogesterone*].

Przeprowadzono przegląd bazy danych ClinicalTrials.gov oraz Current Controlled Trials. Jako słowo kluczowe wykorzystano [*hypogonadism male, testosterone undecanoate, estradiol AND dydrogesterone*].

Zidentyfikowano 96 rekordów dotyczących badań o różnym statusie z użyciem słów kluczowych *hypogonadism male testosterone undecanoate* oraz 4 badania dla [*estradiol AND dydrogesterone*], wszystkie we wskazaniu *menopause, postmenopause*.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

Lymfangioleiomyomatosis

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych z zastosowaniem słów kluczowych [*lymphangioleiomyomatosis, medroxyprogesterone*]. **Nie zidentyfikowano badań wyższej wiarygodności, w tym RCT dowodzących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w przedmiotowym wskazaniu.**

Zidentyfikowano 3 rekomendacje z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia pacjentów z lymfangioleiomyomatozą.

European Respiratory Society (2010) wskazuje, że brak jest randomizowanych badań kontrolowanych placebo dla progesteronu w LAM pomimo powszechnego stosowania. Niektóre serie przypadków i raporty sugerują, że jest skuteczny u niektórych pacjentów. Jednak wyciąganie wniosków z opisów przypadków jest podatne na wystąpienia bias, jako że pozytywne wyniki są prawdopodobnie częściej zgłaszane niż zgłaszano szkodliwe lub nieskuteczne leczenie. Zidentyfikowane badania wykazały, że terapia nie działa lub występuje pogorszenie czynności płuc lub duszność w populacji pacjentów leczonych progesteronem. W jednym przypadku odnotowano trwałe zmniejszenie tempa pogorszenia się stanu pacjenta.

Medscape (2011) informuje, że przydatność medroxyprogesteronu we wnioskowanym wskazaniu jest nieznaną. Serie przypadków nie potwierdzają skuteczności terapii.

European Respiratory Review (2011) wskazuje, że obecnie nie istnieje skuteczne leczenie LAM. Stosowano różne hormonalne strategie w leczeniu choroby, ale nie ma obiektywnych dowodów na poprawę stanu pacjenta w wyniku terapii anty – estrogenowej. Odnotowano doniesienia o poprawie po stosowaniu hormonu uwalniającego analogi gonadotropiny (GnRH), ale inne badania były niejednoznaczne. Nie są dostępne badania kliniczne kontrolowane placebo dla analogi GnRH we wnioskowanym wskazaniu. Stosowanie progesteronu stało się standardem opieki po opublikowaniu szeregu opisów przypadków i klinicznych retrospektywnych badania wykazały nieistotnie statystycznie zmniejszenie tempa spadku natężonej objętości wydechowej (FEV1) oraz znaczne zmniejszenie tempa spadku dyfuzyjnej pojemności płuc (DL CO) u pacjentów leczonych progesteronem w porównaniu z nieleczonymi pacjentami. Inna retrospektywna analiza 275 pacjentów z LAM wykazała, że całkowite roczne tempo spadku FEV 1 i DL CO dla pacjentów, którzy otrzymali doustnie lub domięśniowo progesteron nie były istotnie statystycznie inne od mierzonych u pacjentów, którzy nie byli leczeni progesteronem. Podsumowując, leczenie hormonem należy odrzucać z wyjątkiem pojedynczych przypadków z szybkim postępem choroby, w której progesteron może być przetestowany.

Hipogonadyzm

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych z zastosowaniem słów kluczowych [*hypogonadism male, hypogonadism female, testosterone undecanoate, estradiol AND dydrogesterone*].

Heterogeniczność populacji, różnorodność etiologii występowania hipogonadyzmu, niepełne informacje odnośnie przedziału wiekowego badanej populacji w zidentyfikowanych badaniach utrudniały agregację wyników.

Zidentyfikowano 5 rekomendacji z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia pacjentów z hipogonadyzmem o różnym podłożu. Z uwagi na silną moc zidentyfikowanych rekomendacji klinicznych - głównie typu A – opartych na systematycznym przeglądzie literatury, badaniach RCT, metaanalizach i przeglądach metaanaliz, oparto na nich potwierdzenie skuteczności wnioskowanych technologii.

W wyniku ekstrakcji informacji zawężono dane do populację do wieku do 18 r. ż. i okresu dojrzewania płciowego.

Scottish Medicines Consortium 2009 potwierdza, że terapia testosterone undecanoate została przyjęta do stosowania w NHS Szkocji, jako terapia zastępcza testosteronem dla męskiego hipogonadyzmu, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez badania kliniczne i biochemiczne.

European Association of Urology Agency For Healthcare Research And Quality, National Guideline Clearinghouse 2012 rekomenduje testosteron w leczeniu opóźnionego dojrzewania płciowego, zespołu Klinefeltera z hipogonadyzmem, dysfunkcji płciowej przy niskim poziomie testosteronu, niskiej masy kośćca w hipogonadyzmie, u dorosłych mężczyzn wykazujących symptomy hipogonadyzmu i w niedoczynności przysadki.

European Association of Urology Agency For Healthcare Research And Quality, National Guideline Clearinghouse 2012 wskazuje, że **pacjenci z pierwotnym lub wtórnym hipogonadyzmem powinni otrzymywać testosteronową terapię substytucyjną**, która skutecznie pozwala uzyskać płodność u mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.

European Association of Urology Agency For Healthcare Research And Quality, National Guideline Clearinghouse 2009 rekomenduje skuteczność terapii androgenowej u pacjentów z niewydolnością jąder i potwierdzoną wrażliwością na androgeny **do stosowania w okresie dojrzewania płciowego** w celu stymulacji wzrostu penisa.

The National Institute for Clinical Excellence 2013 rekomenduje leki gonadotropinowe dla mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, ponieważ są one efektywne w uzyskaniu poprawy płodności. Kobietom z hipogonadyzmem hipogonadotropowym zaleca się gonadotrophin releasing hormon lub gonadotropinę z hormonem luteinizującym w celu wywołania owulacji.

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) praktyczna

Lymphangioleiomyomatosis

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych z zastosowaniem słów kluczowych [*lymphangioleiomyomatosis, medroxyprogesterone*], w którego wyniku zidentyfikowano serie i pojedyncze **opisy przypadków nie potwierdzające skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w przedmiotowym wskazaniu.**

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Działania niepożądane zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego

Estradiolum + Dydrogesteronum

System klasyfikacji narządowej MedDRA	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (D1/10 000), w tym sporadyczne zgłoszenia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Kandydoza pochwy		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Zwiększenie wymiarów mięśniaka gładkiego		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia psychiczne		Depresja, zmiana libido, nerwowość		
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, migrena	Zawroty głowy		Płaszawica
Zaburzenia oka			Nietolerancja soczewek kontaktowych, maceracja rogówki	
Zaburzenia serca				Zawał serca

Hipogonadyzm, Limfangioleiomiomatoza

Zaburzenia naczyniowe		Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*		Udar mózgu
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, bóle brzucha, wzdęcia			Wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Choroby pęcherzyka żółciowego	Zaburzenia czynności wątroby, niekiedy z osłabieniem lub złym samopoczuciem, żółtaczką i bólami brzucha	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Skórne reakcje alergiczne, wysypka, pokrzywka, świąd		Ostuda lub przebarwienia skórne, które mogą się utrzymywać po zaprzestaniu stosowania leku, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyniowa, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze kończyn dolnych	Bóle pleców		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bóle/tkliwość uciskowa piersi, krwawienia i plamienia śródcykliczne, bóle w obrębie miednicy	Zmiany w obrazie nadżerek szyjki macicy, wydzielania śluzu, bolesne miesiączkowanie	Powiększenie piersi, objawy przypominające zespół napięcia przedmiesiączkowego	
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne				Nasilenie objawów porfirii
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Obrzęk obwodowy		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie/zmniejszenie masy ciała			

Rak piersi

Wiele obserwacji epidemiologicznych oraz randomizowane, kontrolowane przy pomocy placebo badanie prospektywne – *Women's Health Initiative (WHI)* wskazują, że całkowite ryzyko rozwoju raka piersi wzrasta wraz z czasem stosowania HTZ u kobiet obecnie lub wcześniej stosujących HTZ. Ponowna analiza 51 obserwacji epidemiologicznych (w ramach których >80% kobiet stosowało same estrogeny) oraz wyniki epidemiologicznego badania *Milion Women Study (MWS)* wykazały podobne ryzyko względne (RR) przy stosowaniu jedynie estrogenów, wynoszące odpowiednio: 1,35 (95% CI: 1,21-1,49) i 1,30 (95% CI: 1,21-1,40).

Jak wynika z wielu prac epidemiologicznych, terapia skojarzona z zastosowaniem *estrogenów i progestagenu* powoduje wzrost ryzyka raka piersi w porównaniu z leczeniem samymi estrogenami. Badanie MWS wskazuje, że w porównaniu z kobietami niestosującymi HTZ, leczenie z zastosowaniem rozmaitych preparatów estrogenowo-progesteronowych powodowało wyższe ryzyko raka piersi (RR= 2,00, 95% CI: 1,88-2,12) niż z użyciem samych estrogenów (RR= 1,30, 95% CI: 1,21-1,40) lub z wykorzystaniem tibolonu (RR= 1,45, 95% CI: 1,25-1,68).

Na podstawie wyników badania WHI wiadomo, że po 5-6 latach stosowania CEE + MPA w ramach HTZ ryzyko w porównaniu z placebo wynosi 1,24 (95% CI: 1,01-1,54).

Poniżej przedstawiono wartości ryzyka bezwzględnego obliczone na podstawie wyników badań MWS i WHI:

W ramach programu MWS na podstawie średniej częstości występowania raka piersi w krajach rozwiniętych ustalono, że:

- Wśród kobiet, które nie stosują HTZ przewidywana liczba rozpoznań wynosi 32 przypadki raka na 1000 kobiet między 50 a 64 rokiem życia.
- Wśród 1000 kobiet, które obecnie lub ostatnio stosowały HTZ przewiduje się, że liczba *dodatkowo*

rozpoznanych przypadków w tym samym przedziale wiekowym wyniesie: Wśród kobiet stosujących *same estrogeny*

- między 0 i 3 (najdokładniej = 1,5) w okresie 5 lat leczenia
- między 3 i 7 (najdokładniej = 5) w okresie 10 lat leczenia
- Wśród kobiet stosujących terapię *skojarzoną, estrogenowo-progestagenową*
- między 5 i 7 (najdokładniej = 6) w okresie 5 lat leczenia
- między 18 i 20 (najdokładniej = 19) w okresie 10 lat leczenia

Wyniki badania WHI wskazują, że w okresie 5,6 letniej obserwacji u kobiet między 50 a 79 rokiem życia stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową (CEE + MPA) wystąpi dodatkowo 8 przypadków raka piersi na 10 000 kobiet. Na podstawie dokonanych wyliczeń uważa się, że:

- Wśród 1000 kobiet otrzymujących placebo, - zostanie rozpoznanych 16 przypadków inwazyjnego raka piersi w okresie 5 lat.
- Wśród 1000 kobiet stosujących złożoną terapię estrogenowo-progestagenową (CEE + MPA) liczba *dotatkowo* rozpoznanych przypadków wyniesie
 - od 0 do 9 (najdokładniej = 4) w okresie 5 lat leczenia.

Liczba dodatkowych przypadków raka piersi wśród kobiet stosujących HTZ jest podobna jak w przypadku kobiet, które dopiero rozpoczynają takie leczenie niezależnie od wieku, w którym jest ono wdrażane (w przedziale wiekowym 45 – 65 lat) (patrz rozdział 4.4).

Inne działania niepożądane związane ze stosowaniem estrogenów/progestagenów

- Łagodne i złośliwe nowotwory estrogenozależne, np. rak błony śluzowej trzonu macicy**
- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tzn. zakrzepowe zapalenie żył głębokich kończyn dolnych i miednicy lub zatorowość płucna. Stany te występują znacznie częściej wśród kobiet, u których prowadzona jest HTZ. Dalsze informacje można uzyskać w rozdziale 4.3. Przeciwwskazania i 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.
- Możliwa demencja (zobacz rozdział 4.4).

****Rak błony śluzowej trzonu macicy**

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko rozrostu błony śluzowej i rozwoju raka wzrasta wraz z czasem stosowania samych estrogenów, bez progestagenów. Z badań epidemiologicznych wynika, że najmniejsze ryzyko rozwoju raka błony śluzowej dotyczy kobiet, które nie stosują HTZ. W grupie tych kobiet między 50 i 65 rokiem życia wynosi ono 5 przypadków na każde 1000 kobiet. Ryzyko to zwiększa się 2 -12-krotnie w przypadku leczenia samymi estrogenami, w zależności od ich dawki i czasu leczenia w porównaniu do kobiet niestosujących HTZ. Dodanie progestagenu znacznie zmniejsza ryzyko rozwoju raka.

Medroxyprogesteronum

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zwiększenie ilości białych krwinek i płytek krwi
Zaburzenia endokrynologiczne	działania zbliżone do działania kortykosteroidów (takie jak w zespole Cushinga)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmiany masy ciała, nasilenie cukrzycy
Zaburzenia psychiczne	stan splątania, euforii, zmiany libido, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	depresja, zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia koncentracji uwagi, nerwowość, senność, udar mózgu, działania zbliżone do zależnych od aktywacji układu współczulnego (np.: drżenie rąk, pocenie się, nocne kurcze łydek)
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia, zaćma cukrzycowa, zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność

	mięśnia sercowego, kołatanie serca, przyspieszenie rytmu serca
Zaburzenia naczyń	zator tętnicy płucnej, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zaburzenia czynności wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik, łysienie, nadmierne owłosienie, świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	cukromocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	nieprawidłowe krwawienie z macicy (nieregularne, nadmierne obfite, zbyt skąpe), brak miesiączki, upławy, nadżerki szyjki macicy, wydłużony okres braku owulacji, mlekotok, bolesność sutka, tkliwość sutków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk/zatrzymanie płynów, reakcje nadwrażliwości (np. reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, obrzęk naczynioruchowy), ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zmęczenia, gorączka
Badania diagnostyczne	zmiany łaknienia, hiperkalcemia (zwiększenie stężenia wapnia w osoczu), zmniejszona tolerancja glukozy, wzrost ciśnienia krwi

Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek: - rzadkie przypadki osteoporozy w tym złamania osteoporotyczne.

Testosteronum

Klasyfikacja układów i narządów	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Czerwieńca
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zatrzymywanie płynów
Zaburzenia psychiczne	Depresja, nerwowość, zaburzenia nastroju, zwiększone libido, zmniejszone libido
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, trądzik
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia, oligospermia, priapizm Rak gruczołu krokowego ¹ Zaburzenia gruczołu krokowego ²
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowa czynność wątroby, nieprawidłowe stężenie lipidów ³ , zwiększone PSA

Progresja bezobjawowego raka gruczołu krokowego rozrost gruczołu krokowego (do wymiarów prawidłowych) zmniejszenie stężenia w osoczu LDL-C, HDL-C i trójglicerydów.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów, którzy mają być leczeni produktem Undestor Testocaps oraz u pacjentów leczonych należy w odstępach kwartalnych przez pierwszych 12 miesięcy terapii, a następnie rocznych wykonywać następujące badania: badanie palpacyjne przez odbytnicę gruczołu krokowego i oznaczanie swoistego antygeny sterczowego (PSA, *ang. PSA- prostatę specific antygen*); oznaczanie hematokrytu i hemoglobiny w celu wykluczenia czerwieńcy.

U chłopców przed okresem pokwitania należy monitorować wzrost i rozwój seksualny gdyż androgeny ogólnie oraz Undestor Testocaps w dużych dawkach mogą przyspieszać kostnienie chrząstek nasadowych i dojrzewanie płciowe.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tabela xx. Przesłanki dotyczące finansowania/niefinansowania wskazane przez ekspertów

Ekspert	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	Objęcie refundacją wnioskowanych leków jest zasadne w podanych wskazaniach.
[REDAKTOWANE]	W Hipogonadyźmie hipergonadotropowym i hipogonadotropowym stosuje się przede wszystkim Estrofen mitte i Estrofen 2 mg.tak rozpoczyna się kurację. Następnie stosuje się preparat dwuskładnikowy Estradiolum + Dydrogesteronum tj preparat Femoston mitte i Femoston . Do 18 roku życia nie stosuje się Femoston conti. Dawkowanie jest proste 1 opakowanie na 1 miesiąc niezależnie od wagi . Tak więc roczna kuracja to 12 opakowań . Albo czysty Estrofen , albo w późniejszych latach łączony preparat Femoston. U niektórych pacjentek bywa konieczność zastosowania, nie tabletek a przezskórnie preparat Estraderm MX 25 lub MX 50. Wtedy też 1 opakowanie na miesiąc. ³¹

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania, na podstawie art. 31n pkt. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.), opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Niniejsze materiały dotyczą produktów leczniczych znajdujących się w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r, załącznik A1a. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Estradiolum + Dydrogesteronum	Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna
Medroxyprogesteronum	Limfangioleiomiomatoza
Testosteronum	Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyźmie męskim - terapia substytucyjna

Minister Zdrowia pismem MZ-PL-460-14444-33/GB/13 z dnia 05-03-2013 zlecił Agencji:

„...ponowną pogłębioną analizę wskazań pozarejestacyjnych dotychczas objętych refundacją wraz z:

1.określeniem populacji docelowej i szacowanych kosztów dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w odniesieniu do każdego z takich wskazań;

2.zebraaniem jak największej ilości dowodów naukowych uzasadniających refundację każdego z takich wskazań;

3.analizą warunków i sposobu refundacji każdego z takich wskazań w innych krajach;

4.dokonaniem pogłębionej analizy zasadności utrzymania refundacji każdego z takich wskazań;

5.wydaniem opinii, o których mowa na wstępie, w tym zgłoszenie uwag do obecnego brzmienia refundowanych wskazań pozarejestacyjnych”.

³¹ Opinia przesłana elektronicznie w dniu 22.1..2013 o godz. 13.19.

Problem zdrowotny

Hipogonadyzm – termin określający defekt układu rozrodczego skutkujący dysfunkcją gonad (jajników lub jąder). Nieczynne gonady nie produkują hormonów (testosteronu, estradiolu, MIF (macrophage migration inhibitory factor), progesteronu, inhibiny B) ani gamet (jaj i plemników). Niedobór hormonów skutkuje niewykształceniem się drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych. (*Patrz też 2.1.3.*)

Hipogonadyzm pierwotny jest to niedoczynność hormonalna występująca w następstwie uszkodzenia gonad męskich lub żeńskich (jąder lub jajników). Przyczyną hipogonadyzmu pierwotnego może być np. uraz mechaniczny.

Hipogonadyzm wtórny zazwyczaj występuje w wyniku uszkodzenia przysadki mózgowej w podwzgórzu bądź innych zmian chorobowych np. guzy, torbiele, urazy, procesy zapalne.³²

- Hipogonadyzm hipergonadotropowy - przyczyną problemów jest uszkodzenie gonad: jąder lub jajników. Mimo że podwzgórze i przysadka produkują swoje hormony (GnRH oraz FSH i LH), uszkodzone gonady nie są w stanie wytwarzać hormonów płciowych. Hipogonadyzm hipergonadotropowy zawsze ma charakter trwały.

- Hipogonadyzm hipogonadotropowy - istotą problemów jest uszkodzenie bądź zahamowanie czynności podwzgórza lub przysadki. Mimo że jajniki i jądra są zdolne do wydzielania hormonów płciowych, z powodu braku FSH i LH nie są w stanie podjąć produkcji tych hormonów. Hipogonadyzm hipogonadotropowy może mieć charakter przemijający.³³

Limfangioleiomiomatoza (LAM) (łac. lymphangiomyomatosis, ang. lymphangiomyomatosis) jest rzadką chorobą śródmiąższową (Orpha number : ORPHA538) (DPLD rozsiane śródmiąższowe choroby płuc), polegającą na rozplemie komórek zbliżonych do mięśniowych wokół oskrzeli, naczyń krwionośnych i chłonnych, co powoduje obturację dróg oddechowych i doprowadza do torbielowatej destrukcji płuc. LAM jest powiązana z nowotworami rodzinnymi spowodowanymi mutacjami genów supresorowych nowotworów (tumor suppressor syndromes).

Alternatywne technologie medyczne

Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna

W leczeniu u dzieci preferowane są naturalne estrogeny i progestageny o minimalnym działaniu androgenizującym w postaci dwóch leków lub jednego zawierającego oba składniki adekwatnie do fazy cyklu miesięcznego.³⁴

Hipogonadyzm, Limfangioleiomiomatoza

We wnioskowanych wskazaniach nie są refundowane w Polsce produkty lecznicze inne niż wnioskowane.

Skuteczność kliniczna

Hipogonadyzm

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych z zastosowaniem słów kluczowych [*hypogonadism male, hypogonadism female, testosterone undecanoate, estradiol AND dydrogesterone*].

Heterogeniczność populacji, różnorodność etiologii występowania hipogonadyzmu, niepełne informacje odnośnie przedziału wiekowego badanej populacji w zidentyfikowanych badaniach utrudniały agregację wyników.

Zidentyfikowano 5 rekomendacji z wytycznymi klinicznymi - głównie typu A – opartych na systematycznym przeglądzie literatury, badaniach RCT, metaanalizach i przeglądach metaanaliz, dotyczących leczenia pacjentów z hipogonadyzmem o różnym podłożu. Z uwagi na silną moc rekomendacji oparto na nich potwierdzenie skuteczności wnioskowanych technologii.

Lymphangiomyomatosis

Nie zidentyfikowano badań wyższej wiarygodności, w tym RCT dowodzących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w przedmiotowym wskazaniu.

³² <http://www.interna.com.pl/hipogonadyzm.htm>

³⁴

Skuteczność praktyczna

Lymphangioleiomyomatosis - serie przypadków nie potwierdzają skuteczności terapii lymphangioleiomyomatozy medroxyprogesteronem.

Bezpieczeństwo

Hipogonadyzm

Estradiolum + Dydrogesteronum - związane ze stosowaniem leku występujące często działania niepożądane: bóle głowy, migrena, nudności, bóle brzucha, wzdęcia, bóle/tkliwość uciskowa piersi, krwawienia i plamienia śródcykliczne, bóle w obrębie miednicy, kurcze kończyn dolnych, osłabienie, zwiększenie/ zmniejszenie masy ciała. (ChPL). Rak piersi - Wiele obserwacji epidemiologicznych oraz randomizowane, kontrolowane przy pomocy placebo badanie prospektywne – *Women's Health Initiative* (WHI) wskazują, że całkowite ryzyko rozwoju raka piersi wzrasta wraz z czasem stosowania. Dane dotyczą populacji dorosłych w HZT.

Testosteron - U chłopców przed okresem pokwitania należy monitorować wzrost i rozwój seksualny gdyż androgeny ogólnie oraz Undestor Testocaps w dużych dawkach mogą przyspieszać kostnienie chrząstek nasadowych i dojrzewanie płciowe. Ogólnie androgeny oraz Undestor Testocaps mogą zwiększać tolerancję glukozy oraz działanie przeciwzakrzepowe.

Lymphangioleiomyomatosis - European Respiratory Society (2010) informuje, że zidentyfikowane badania wykazały, że terapia progesteronem nie działa lub występuje pogorszenie czynności płuc lub duszność w populacji pacjentów leczonych progesteronem. Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego medroksyprogesteronum na rynek: rzadkie przypadki osteoporozy w tym złamania osteoporotyczne.

Rekomendacje kliniczne

Lymphangioleiomyomatosis

Zidentyfikowano 3 rekomendacje z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia pacjentów z lymphangioleiomyomatozą. Wszystkie negatywne. European Respiratory Society (2010), Medscape (2011), European Respiratory Review (2011) wskazują, że brak jest randomizowanych badań kontrolowanych placebo dla progesteronu w LAM pomimo powszechnego stosowania. Przydatność medroksyprogesteronu we wnioskowanym wskazaniu jest nieznana. Zidentyfikowane badania wykazały, że terapia nie działa lub występuje pogorszenie czynności płuc lub duszność w populacji pacjentów leczonych progesteronem. Obecnie nie istnieje skuteczne leczenie LAM.

Hipogonadyzm

Zidentyfikowano 5 rekomendacji z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia pacjentów z hipogonadyzmem o różnym podłożu. Scottish Medicines Consortium 2009, European Association of Urology Agency For Healthcare Research And Quality, National Guideline Clearinghouse 2012 (w dwóch różnych tematycznie rekomendacjach), European Association of Urology Agency For Healthcare Research And Quality, National Guideline Clearinghouse 2009 rekomendują testosteron do stosowania w okresie dojrzewania płciowego w leczeniu opóźnionego dojrzewania płciowego, a testosteronową terapię substytucyjną u pacjentów z pierwotnym lub wtórnym hipogonadyzmem. The National Institute for Clinical Excellence 2013 rekomenduje leki gonadotropinowe dla mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym, ponieważ są one efektywne w uzyskaniu poprawy płodności. Kobiетom z hipogonadyzmem hipogonadotropowym zaleca się gonadotrophin releasing hormon lub gonadotropinę z hormonem luteinizującym w celu wywołania owulacji.

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania na stronach internetowych organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono informacje dotyczące finansowania wnioskowanej technologii w Australii PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, gdzie

medroksyprogesterone acetate 500 mg tablet, 30, oraz 250 mg tablet, 60, znajdują się na liście podstawowej (ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS > ENDOCRINE THERAPY > HORMONES AND RELATED AGENTS) z maksymalną ceną wynoszącą dla pacjenta \$36.10

testosterone undecanoate 40 mg capsule, 60, Andriol Testocaps, znajduje się na liście podstawowej (GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES > SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM > ANDROGENS), z maksymalną ceną wynoszącą dla pacjenta \$36.10 we wskazaniu: mikropenis, indukcja dojrzewania, lub ogólne opóźnienie wzrostu i dojrzewania, u mężczyzn w wieku poniżej 18 lat.

Francuska Haute Autorité De Santé (HAS) rekomenduje do refundacji (na poziomie 65%) wnioskowane produkty lecznicze, lecz nie we wnioskowanych wskazaniach.

Uwagi dodatkowe:

Brak.

8. Piśmiennictwo

1. Mauras N, Torres-Santiago L, Taboada M. Estrogen therapy in Turner syndrome: does the type, dose and mode of delivery matter? *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012 ;9 Suppl 2:718-22.
2. Fenichel P. Delayed puberty. *Endocr Dev.* 2012;22:138-59
3. Siemensma EP, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ Ovarian function and reproductive hormone levels in girls with prader-willi syndrome: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):E1766-73.
4. Misra M, Katzman D, Miller KK. Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa.. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2430-8.
5. Pienkowski C, Cartault A, Lamiche-Lorenzini F. Treatment of hypogonadism in girls after treatment for cancer]. *Arch Pediatr.* 2010 ;17(6):890-1
6. Heinz M. Hormonal development therapy (HDT) in hypogonadism in long-term view. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010 Apr;24(2):149-55
7. Drobac S, Rubin K, Rogol AD Workshop on pubertal hormone replacement options in the United States. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Jan;19(1):55-64.
8. Giagulli VA, Triggiani V, Carbone MD et al. The role of long-acting parenteral testosterone undecanoate compound in the induction of secondary sexual characteristics in males with hypogonadotropic hypogonadism. *J Sex Med.* 2011 Dec;8(12):3471-8.
9. Ahmed SF, Tucker P, Mayo A. et al. Randomized, crossover comparison study of the short-term effect of oral testosterone undecanoate and intramuscular testosterone depot on linear growth and serum bone alkaline phosphatase. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004 Jul;17(7):941-50.
10. Gupta MK, Brown DC, Faiman C. et al. Effect of low-dose testosterone treatment on androgen regulated proteins prostate specific antigen and sex hormone binding globulin in short prepubertal boys: lack of initiation of puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 Jan;16(1):55-62.
11. Brown DC, Butler GE, Kelnar CJ. et al. A double blind, placebo controlled study of the effects of low dose testosterone undecanoate on the growth of small for age, prepubertal boys. *Arch Dis Child.* 1995 Aug;73(2):131-5.
12. Albanese A, Kewley GD, Long A. Oral treatment for constitutional delay of growth and puberty in boys: a randomised trial of an anabolic steroid or testosterone undecanoate. *Arch Dis Child.* 1994 Oct;71(4):315-7