



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości
w sprawie oceny zasadności finansowania
ze środków publicznych leków we wskazaniach
innych niż ujęte w charakterystyce produktu
leczniczego

Raport Nr: AOTMiT-BOR-434-9/2015

Warszawa, wrzesień 2015 r.

Zastosowane skróty:

AE – Działania niepożądane (Adverse Events)

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BIA – (ang. budget impact analysis) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

CHB – cena hurtowa brutto

ChPL – Charakterystyka produktu leczniczego

CI – (ang. – Confidence Interval) przedział ufności

DHEAS – (ang. dihydroepiandrosteronedion sulphate) siarczan dihydroepiandrosteronu

EMA – Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)

FSH – (ang. Follicle-Stimulating Hormone) hormon folikulotropowy

GnRH – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę

ITT – Analiza zgodna z intencją leczenia (intention-to-treat)

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów (Diagnosis-Related Group)

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LH – (ang. Luteinising Hormone) hormon luteinizujący

LHRH – (ang. luteinizing hormone releasing hormone) analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę

MD – (ang. – Mean Difference) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MHRA – Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Leczniczych (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)

mITT – Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (modified intention-to-treat)

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n/a – niedostępne (not available)

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NNH – Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego zdarzenia u jednego pacjenta w określonym czasie. Obliczana, jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) (Number Needed to Harm)

NNT – (ang. – Number Needed to Treat) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

OCD – zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne

PL – program lekowy

PLC – Placebo

RCT – Randomizowane badanie kliniczne (Randomized Clinical Trial)

sAE – poważne działanie niepożądane

SSRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Preparatów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu.....	5
2. Problem decyzyjny	6
3. Problem zdrowotny.....	6
3.1. Interwencje wnioskowane i komparatory	7
3.1.1. Interwencje	8
3.1.2. Wskazania zarejestrowane	8
3.1.3. Komparatory	9
3.1.4. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	9
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	10
4.1. Rekomendacje kliniczne	10
4.2. Rekomendacje refundacyjne	11
5. Analiza kliniczna	11
5.1. Metodologia analizy klinicznej.....	11
5.2. Badania włączone do analizy.....	12
5.3. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo	12
5.3.1. Przeglądy systematyczne literatury.....	12
5.3.2. Badania pierwotne	13
5.4. Bezpieczeństwo wg Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	18
5.5. Podsumowanie analizy klinicznej.....	20
6. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	20
7. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego	22
8. Podsumowanie – kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	23
Piśmiennictwo	24

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

31-08-2015
PLA.4600.328.2015.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

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

Typ zlecenia: przygotowanie przeglądu systematycznego w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa

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

Oceniana technologia medyczna:

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, Kod EAN	Substancja czynna
Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strz., 5909990082315	Goserelinum
Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg, 1 amp.-strz., 5909990783212	
Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg, 1 zest. (tacki), 5909990075751	Leuprolinum
Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg, 1 zest. (2 strz.napeł.), 5909990634057	
Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7,5 mg, 1 zest. (tacki), 5909990075768	
Leuprostin, implant podskórny, 3,6 mg, 1 szt. (impl.), 5909990836246	
Leuprostin, implant podskórny, 5 mg, 1 szt. (impl.), 5909990836277	
Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg, 1 zest., 5909990686117	Triptorelinum
Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 11,25 mg, 1 zest., 5909990418015	
Decapeptyl Depot, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg, 1 zest. (1 amp. strz. proszku + 1 amp. strz. rozpuszczalnika), 5909990366118	
Diphereline SR 11,25, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11,25 mg, 1 fiol. prosz. + 1 amp. rozp. + 1 strzyk. + 2 igły, 5909990894413	
Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3,75 mg, 1 fiol. prosz. + 1 amp. rozp. + 1 strzyk. + 2 igły, 5909990486915	
Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/ml, 7 amp.-strz.a 1 ml, 5909990707553	

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa	Podmiot odpowiedzialny
Zoladex, Zoladex LA	Astra Zeneca
Eligard: 45 mg, 22,5 mg, 7,5 mg	Astellas Pharma
Leuprostin, implant podskórny: 3,6 mg, 5 mg	Sandoz GmbH
Dacepeptyl Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań: 3,75 mg, 11,25	Ferring GmbH
Diphereline SR: 11,25, 3,75	Ipsen Pharma
Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/ml	Ferring GmbH

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie Ministra Zdrowia (pismo z dnia 31.08.2015 r., znak PLA.4600.328.2015.1.ISU) dotyczy przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego dla leków: goserelina, leuprorelina, triptorelina we wskazaniu: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.

Tryb zlecenia: na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Do zlecenia dołączono 1 załącznik: szczegółowa tabela stosowanych interwencji i wskazań.

3. Problem zdrowotny

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

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

Definicje oraz klasyfikację zaburzeń preferencji seksualnych, określanych w literaturze jako parafilie, przedstawia również klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM). Definicja parafilii została określona w DSM-IV: trwające przez ponad 6 miesięcy, nawracające, silne, seksualnie podniecające fantazje, seksualne pragnienia (urges) lub zachowania ogólnie obejmujące: obiekty nieosobowe, cierpienie lub upokorzenie własne lub partnera, także dzieci lub inne nie wyrażające zgody osoby (DSM-IV, McManus 2013).

Tabela 1. Opis i klasyfikacja zaburzeń preferencji seksualnych wg DSM-IV.

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

Źródło: Klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM-IV, McManus 2013 (tłumaczenie własne)

Leczenie

W chwili obecnej w literaturze przeważa pogląd, zgodnie z którym diagnostyka i terapia zaburzeń seksualnych wymaga interdyscyplinarnych oddziaływań, połączenia farmakoterapii z psychoterapią i edukacją. Najczęściej wybieraną metodę leczenia stanowi farmakoterapia. Wynika to z faktu łatwości jej stosowania oraz dość szybkiego uzyskiwania poprawy. Jednak efekty leczenia farmakologicznego są często doraźne i krótkotrwałe [...]. Wydaje się więc, że jedynie współoddziaływanie leczenia farmakologicznego i psychoterapii pozwala na osiąganie długotrwałych efektów. Psychoterapia stosowana jest w większości programów terapeutycznych, niezależnie od tego, jaką przypiszemy rolę czynnikom biologicznym i psychologicznym w powstawaniu zaburzenia (Gałecki 2010 cz. 1).

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

Leczenie biologiczne: farmakoterapia

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

Antyandrogeny

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

Leki hormonalne

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

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Preparaty te są bezpiecznymi, skutecznymi i szeroko stosowanymi środkami w leczeniu zaburzeń depresyjnych i lękowych. Wykazują także działanie w terapii parafilii, chociaż farmakologiczny mechanizm ich działania w tej grupie chorych jest mało poznany. Uważa się, że ich działanie może być wynikiem redukcji lęku, napięcia oraz natrętnych myśli związanych z oczekiwaniem spełnienia fantazji seksualnych. Skuteczność preparatów z grupy SSRI (stosowane są: fluoksetyna, sertralina, fluwoksamina, paroksetyna oraz klomipramina) tłumaczy się również podobieństwem parafilii do spektrum zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (OCD, obsessive-compulsive disorders). W trakcie terapii wymienionymi lekami obserwuje się zwiększoną zdolność do kontroli niechcianych impulsów, a także zmniejszenie liczby natrętnych ruminacji i fantazji dotyczących aktu seksualnego [...] (Gałecki 2010 cz2).

3.1. Interwencje wnioskowane i komparatory

Przedmiot zlecenia MZ stanowią leki: goserelina, leuprorelina, triptorelina we wskazaniu: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.

3.1.1. Interwencje

Oceniane substancje czynne tj.: goserelina, leuprorelina, triptorelina należą do grupy analogów hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH).

Goserelinum

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę, kod ATC: L02A E03

Mechanizm działania: jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu – gonadoliberyny (LHRH – luteinizing hormon releasing hormone). W wyniku długotrwałego podawania goserelina hamuje wydzielanie przez przysadkę hormonu luteinizującego (LH), co prowadzi do zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i estradiolu u kobiet. Działanie to przemija po zakończeniu leczenia. Początkowo produkt Zoladex, podobnie jak inni agonści LHRH, może powodować przemijające zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i estradiolu u kobiet (Zoladex ChPL).

Leuprorelinum

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę, kod ATC: L02A E02

Mechanizm działania: octan leuproreliny jest syntetycznym analogiem występującego fizjologicznie, uwalnianego z podwzgórza czynnika LHRH, który kontroluje uwalnianie z przedniego płata przysadki gonadotropowego hormonu luteinizującego LH i hormonu folikulotropowego FSH. Hormony te stymulują syntezę steroidów gonadalnych. W przeciwieństwie do fizjologicznego LHRH, który jest uwalniany z podwzgórza w sposób pulsujący, octan leuproreliny (opisywany również jako agonista LHRH) blokuje podczas długotrwałego leczenia w sposób ciągły receptory LHRH w przysadce, powodując w ten sposób ich niewrażliwość po początkowej krótkotrwałej stymulacji (ang. down-regulation). W wyniku tego następuje przemijające zahamowanie uwalniania gonadotropin z przysadki, po którym zmniejsza się stężenie testosteronu, wpływając na wzrost tkanki gruczołu krokowego, która uległa zmianom nowotworowym. Tkanka ta fizjologicznie stymulowana jest przez dihydrotestosteron, wytwarzany przez redukcję testosteronu w komórkach gruczołu krokowego.

Ciągle podawanie octanu leuproreliny prowadzi do zmniejszenia liczby i (lub) wrażliwości receptorów znajdujących się w przysadce mózgowej i w konsekwencji – do zmniejszenia stężenia LH, FSH i DHT, ze stężeniem testosteronu zmniejszonym do poziomu kastracyjnego; po kolejnych wstrzyknięciach nie następuje przemijające zwiększenie stężenia testosteronu, jak to ma miejsce po pierwszym wstrzyknięciu (Leuprosotin ChPL).

Triptorelinum

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę, kod ATC: L02A E04

Mechanizm działania: Triptorelina jest syntetycznym dekapeptydem, analogiem naturalnego hormonu uwalniającego gonadotropiny (ang. gonadotrophin-releasing hormone – GnRH). GnRH jest dekapeptydem wytwarzanym w podwzgórzu, regulującym biosyntezę i uwalnianie przez przysadkę mózgową hormonu luteinizującego (ang. Luteinising Hormone – LH) i hormonu folikulotropowego (ang. Follicle-Stimulating Hormone – FSH). Triptorelina pobudza przysadkę mózgową do wydzielania LH i FSH silniej niż gonadorelina podawana w porównywalnej dawce i czas jej działania jest dłuższy.

Zwiększenie stężeń LH i FSH prowadzi na początku do zwiększenia stężeń testosteronu w surowicy krwi u mężczyzn lub stężenia estrogenów w surowicy krwi u kobiet. Nieprzerwane podawanie agonisty GnRH skutkuje zahamowaniem wydzielania LH i FSH przez przysadkę mózgową. Zahamowanie to prowadzi do zmniejszenia steroidogenezy, przez co stężenie estradiolu w surowicy krwi u kobiet oraz stężenie testosteronu w surowicy krwi u mężczyzn zmniejsza się odpowiednio do wartości pomenopauzalnych lub pokastracyjnych, tj. stanu hipogonadyzmu hipogonadotropowego.

Stężenia siarczanu dihydroepiandrosteronu (ang. dihydroepiandrosterone sulphate – DHEAS) nie zmieniają się. Z leczniczego punktu widzenia prowadzi to do zmniejszenia wzrostu wrażliwych na testosteron guzów gruczołu krokowego u mężczyzn oraz zmniejszenia wielkości ognisk endometriozy i wielkości estrogenozależnych mięśniaków macicy u kobiet. Odnosnie mięśniaków macicy, maksymalne korzyści z leczenia stwierdza się u kobiet z anemią (stężenie hemoglobiny mniejsze lub równe 8 g/dl) (Decapeptyl depot ChPL).

3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Goserelinum

- Rak gruczołu krokowego: leczenie raka gruczołu krokowego reagującego na leczenie hormonalne.

- Leczenie raka sutka u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne.
- Endometrioza: leczenie endometriozy, produkt Zoladex łagodzi objawy choroby, w tym ból, oraz zmniejsza wielkość i liczbę zmian endometrialnych.
- Ścieńczenie endometrium: do wstępnego ścieńczenia endometrium przed planowanym zabiegiem ablacji lub resekcji endometrium.
- Włókniaki macicy: w połączeniu z preparatami żelaza przed zabiegiem operacyjnym prowadzi do poprawy parametrów hematologicznych.
- Rozród wspomagany: w celu zahamowania czynności przysadki w przygotowaniu do superowulacji (Zoladex ChPL).

Leuprorelinum

Leczenie pacjentów z zaawansowanym, hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego (Leuprosotin ChPL).

Triptorelinum

Mężczyźni: leczenie hormonozależnego raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego lub przerzutami; diagnostyka hormonozależności raka gruczołu krokowego (ocena wskazań do leczenia hormonalnego).

Kobiety: leczenie potwierdzonej badaniem laparoskopowym endometriozy w przypadku, gdy nie ma wskazań do leczenia chirurgicznego; przygotowanie do leczenia operacyjnego objawowych mięśniaków macicy w przypadku, kiedy wskazane jest zmniejszenie wielkości mięśniaków przed planowanym zabiegiem (Decapeptyl depot ChPL).

3.1.3. Komparatory

Przedmiotowe interwencje zgodnie z wytycznymi World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) z 2010 roku są stosowane w piątej i szóstej linii leczenia zaburzeń preferencji seksualnych i stanowią nawzajem dla siebie komparatory.

3.1.4. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Dotychczas Agencja oceniała zasadność objęcia refundacją leków zawierających m.in. cyproteron: Opinia Rady Przejrzystości nr 144/2015 z dnia 20 lipca 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne: cyproteronum, cyproteronum + ethinylestradiolum, estradiolum, testosteronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Treść opinii: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne: cyproteronum, cyproteronum + ethinylestradiolum, estradiolum, testosteronum w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, opisanego kodem ICD-10: F64.0 (transseksualizm).

Uzasadnienie: Hormonoterapia jest jedną z metod postępowania stosowaną w zaburzeniach tożsamości płciowej, w której dąży się do modyfikacji drugorzędowych cech płciowych w celu poprawy jakości życia. Dostępne dowody naukowe dotyczące terapii hormonalnej transseksualizmu są niskiej jakości. Badania obserwacyjne wskazują, że leczenie stosowane w celu zmiany płci (w tym leczenie hormonalne) wpływa na poprawę poczucia tożsamości płciowej i jakości życia. Pomimo poprawy jakości życia, odsetek osób pełniących samobójstwo pozostaje jednak nadal wysoki w tej grupie docelowej, co wskazuje, że hormonoterapia jest niewystarczającą formą opieki nad osobami z zaburzeniami integracji płciowej i wymaga ich dalszej obserwacji. Należy również dążyć do tego, aby osoba, która ma rozpocząć leczenie hormonalne w pełni rozumiała odwracalne i nieodwracalne konsekwencje stosowanego leczenia w tym konsekwencje dla płodności. Zasadność leczenia hormonalnego transseksualizmu powinna być zweryfikowana przez lekarza psychiatrę i endokrynologa, a leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty endokrynologa. Rekomenduje się monitorowanie skutków leczenia hormonalnego w odniesieniu do stanów chorobowych, które wynikają z obniżenia hormonów płciowych wydzielanych przez organizm i skutków stosowania egzogennych hormonów płciowych.

Wyniki większości badań obserwacyjnych wskazywały na akceptowalny profil bezpieczeństwa hormonoterapii w krótkim i średnim okresie obserwacji, natomiast potencjalne zdarzenia niepożądane w długim okresie obserwacji pozostają nieznanne. Opisywane były działania niepożądane leczenia w postaci indukcji nowotworów hormonozależnych, powikłań sercowo-naczyniowych, a także dyskomfort z powodu zmiany płci i podejmowanie prób leczenia odwracającego skutki wcześniej podjętej terapii. Terapia hormonalna powinna być zatem zindywidualizowana do celów pacjenta, stosunku korzyści do ryzyka, istnienia innych chorób oraz czynników socjo-ekonomicznych.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 02.09.2015 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia. Odnaleziono jedne międzynarodowe rekomendacje kliniczne wydane w 2010 roku przez World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), które dotyczyły leczenia parafilii.

Rekomendacje opracowano na podstawie systematycznego przeglądu literatury w bazie Medline przez PubMed, zakres czasowy wyszukiwania obejmował publikacje wydane w latach 1969–2009. Ostatecznie do przeglądu literatury włączono 30 publikacji. Autorzy publikacji na podstawie wyników badań zaproponowali poniższy schemat leczenia parafilii.

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

Podsumowując leki oceniane w przedmiotowym zleceniu zgodnie z wytycznymi WFSBP 2010 mogą być stosowane w V i VI linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia cyproteronem oraz w skojarzeniu z cyproteronem po niepowodzeniu monoterapii. Mimo wspólnego mechanizmu działania gosereliny oraz leuproreliny i triptoreliny, wytyczne nie wymieniają jej. Sytuacja ta może wynikać z faktu, iż goserelina stosowana była dotychczas tylko w jednym badaniu klinicznym u 5 z 58 pacjentów (pozostali pacjenci przyjmowali leuprorelinę, triptorelinę lub inne leki).

*Hierarchia siły dowodów została ustalona na podstawie poniższych zależności:

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

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

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

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

4.2. Rekomendacje refundacyjne

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną. Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną dla triptoreliny (Salvacyl, 11.25 mg) z 18 lutego 2009 roku wydaną przez HAS. HAS rekomenduje pozytywnie finansowanie triptoreliny u pacjentów z zaburzeniami preferencji seksualnych na poziomie refundacji równym 65%.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analicy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (01.09.2015 r.). Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo postanowiono włączyć badania pierwotne opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne i badania typu *case series* (niekomparatywne) oceniające analizowaną interwencję.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Zapis strategii podano w załączniku do niniejszego opracowania.

Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Tabela 2. Kryteria włączenia do przeglądu

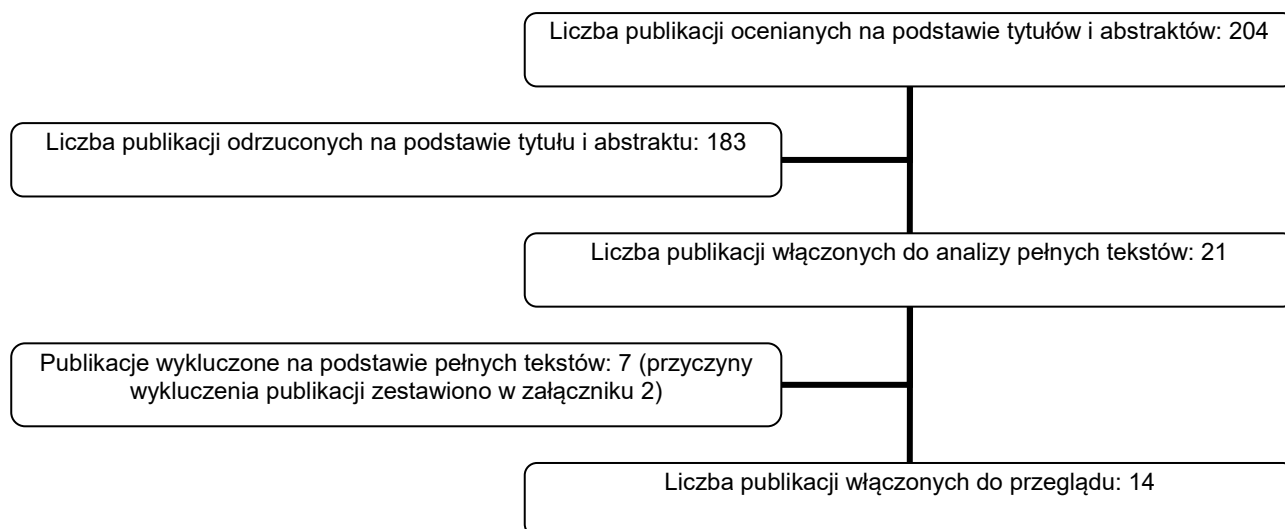
Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	-
<u>Interwencja</u> : goserelinum, leuprorelinum lub triptorelinum	-
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.

Opis	Komentarz
<p>Rodzaj badania: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.</p>	<p>Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania oraz opisy serii przypadków.</p>
<p>Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.</p>	-

5.2. Badania włączone do analizy

Poniżej zamieszczono schemat PRISMA zgodnie, z którym dokonano selekcji badań. Na podstawie zlecenia znak PLA.4600.328.2015.1.ISU dotyczącego dowodów skuteczności stosowania goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum we wskazaniu: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu do analizy klinicznej włączono ostatecznie 14 publikacji.

Schemat 1. Diagram PRISMA.



5.3. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo

Do analizy klinicznej włączono ostatecznie 8 badań klinicznych i serii przypadków (12 publikacji: Thibaut 1993, Thibaut 1996, Thibaut 1998, Rosler 1998, Hansen 1997, Briken 2001, Briken 2002, Krueger 2001, Schober 2005, Schober 2006, Czerny 2002, Saleh 2004) i 2 przeglądy literatury. W związku z faktem, iż jedynie w niektórych badaniach zostało sprecyzowane wcześniejsze leczenie zastosowane u pacjentów, zdecydowano o przedstawieniu wyników wszystkich odnalezionych publikacji w podziale na wcześniej stosowane leczenie: cyproteron lub brak informacji.

5.3.1. Przeglądy systematyczne literatury

Do raportu włączono 2 przeglądy systematyczne literatury. Charakterystykę oraz wnioski końcowe przeglądów zestawiano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną analogów GnRH w zaburzeniach preferencji seksualnych

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wnioski dot. leków GnRH
Garcia 2011 <u>Źródła finansowania:</u>	Cel: aktualne metody leczenia farmakologicznego parafilii Synteza wyników: jakościowa	Populacja: pacjenci z zaburzeniami preferencji seksualnych Interwencja: farmakoterapia	Analogi GnRH powinny być stosowane po niepowodzeniu alternatywnych form terapii u osób charakteryzujących się

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wnioski dot. leków GnRH
niekomercyjne	Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1980–styczeń 2011, wyszukiwanie wykonano w bazie MEDLINE przez PubMed oraz bazie EBSCO	Komparatory: nie sprecyzowano Punkty końcowe: nie sprecyzowano Metodyka: nie sprecyzowano Inne: nie sprecyzowano	wysokim ryzykiem wystąpienia przemocy na tle seksualnym. Analogi GnRH charakteryzują się wysoką skutecznością leczenia zaburzeń preferencji seksualnych, m.in. u pedofilii, sadyków seksualnych i seryjnych gwałtcieli.
Guay 2009 <u>Źródła finansowania:</u> nie sprecyzowano	Cel: aktualne metody leczenia zaburzeń preferencji seksualnych Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1966–wrzesień 2008, wyszukiwanie wykonano w bazie MEDLINE przez PubMed	Populacja: pacjenci z zaburzeniami preferencji seksualnych Interwencja: farmakoterapia Komparatory: nie sprecyzowano Punkty końcowe: nie sprecyzowano Metodyka: nie sprecyzowano Inne: nie sprecyzowano	Analogi GnRH powinny być stosowane po niepowodzeniu terapii lekami z grupy SSRI oraz cyproteronem (lub medroksyprogesteronem). W nielicznych przypadkach konieczne może być stosowanie skojarzonej terapii trójlekowej, poprzez dodanie GnRH do poprzednio stosowanej terapii.

5.3.2. Badania pierwotne

Do raportu włączono 12 publikacji opisujących 8 badań klinicznych i serii przypadków. Charakterystykę i wyniki badań zestawiano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Publikacje oceniające efektywność kliniczną analogów GnRH w zaburzeniach preferencji seksualnych, u pacjentów, którzy stosowali wcześniej cyproteron.

Referencje	Charakterystyka pacjentów	Poprzednie leczenie	Aktualne leczenie	Oceniane punkty końcowe	Skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie/ zaprzestanie leczenia
Thibaut 1993, Thibaut 1996, Thibaut 1998	Badanie otwarte 11 mężczyzn w wieku 15–57 lat (średnia 25 lat) Zdiagnozowane zaburzenia na tle seksualnym (liczba pacjentów): pedofilia (7), ekshibicjonizm (1), sadyzm seksualny i ekshibicjonizm (1), zgwałcenie (gwałciiciel) (2), przestępca seksualny (6) Zaburzenia współwystępujące: umiarkowane opóźnienie umysłowe (3), choroba dwubiegunowa (1), osobowość borderline (1), AIDS (1)	Cyproteron (4 pacjentów) w dawce 150-300 mg/dzień przez 6 miesięcy–3 lata: brak skuteczności (3 pacjentów), ginekomiastie (1 pacjent)	Triptorelina 3,75 mg/miesiąc + cyproteron 200 mg/dzień (przez 10 dni–1 rok, od 1 tygodnia przed rozpoczęciem leczenia triptorelina) + psychoterapia. Okres obserwacji: 7 miesięcy–7 lat.	Intensywność fantazji Częstość masturbacji i aktywności seksualnej Częstość fantazji i zachowań dewiacyjnych Poziom hormonów (testosteron, FSH, LH, TeBG, estradiol) Objętość jąder Gęstość kości	Obniżenie poziomu testosteronu (z 22,9 +/- 2,8 do 1,2 +/- 0,3 nmol/l, P<0,1) LH i estradiolu, brak wpływu na poziom TeBG. Brak wpływu na objętość jąder. Fantazje i zachowania seksualne sklasyfikowane, jako dewiacyjne zniknęły u 10/11 pacjentów. U jednego pacjenta pomimo utrzymania poziomu testosteronu poniżej 1 nmol/l przez 9 miesięcy nie ustąpiła skłonność do aktywności seksualnej z dzieckiem lub dziećmi (pedofilia). Obniżenie aktywności seksualnej z 40 +/- 10 do 0,6 +/- 0,2 incydentów na tydzień po 1 miesiącu leczenia (P<0,01). Obniżenie liczby fantazji seksualnych z 57 +/- 13 do 0,2 +/- 0,1 po 1 miesiącu leczenia (P<0,01). U 4 pacjentów utrzymano aktywność seksualną pozbawioną dewiacji oraz zdolność do erekcji.	Zaburzenia erekcji (2), uderzenia gorąca (1), obniżenie libido (11), obniżenie gęstości kości kręgosłupa po 3 latach (1), uczucie bólu w miejscu iniekcji (1), depresja i próba samobójcza (1)	3 pacjentów zaprzestało leczenia w 12, 34 i 58 miesiącu terapii. U pierwszych dwóch pacjentów dewiacje seksualne powróciły po 8-10 tygodniach po zaprzestaniu leczenia. Drugi pacjent poprosił o wznowienie leczenia po nawrocie fantazji seksualnych. U trzeciego pacjenta nie zaobserwowano nawrotu zaburzeń preferencji seksualnych. U pacjenta zaobserwowano podnoszenie się poziomu testosteronu. Poziom hormonów u pacjenta wrócił do normalnego po 2 miesiącach od zaprzestania terapii. 1 pacjent zmarł w trakcie leczenia (AIDS). 1 pacjent nie ukończył badania z niewyjaśnionych przyczyn.
Rosler 1998	Badanie otwarte 30 pacjentów, średnia wieku 32 +/- 8 lat. Zdiagnozowane zaburzenia na tle seksualnym (liczba pacjentów): pedofilia (25), ekshibicjonizm (7), voyeuryzm (2), frotteuryzm (2), nadaktywność seksualna (30), więcej niż 1 parafilia (5), przestępca seksualny (16) Zaburzenia współwystępujące (22): schizofrenia (5), zaburzenia osobowości (9) Kryteria wykluczenia z badania: opóźnienie umysłowe, zaprzeczenie, pacjenci niekorzystający z psychoterapii, więźniowie, brak zaburzeń preferencji seksualnych	Cyproteron (9 pacjentów) w dawce 150-300 mg/dzień przez 4–10 lat. Stosowanie zakończone, co najmniej 1 rok przed przystąpieniem do badania. SSRI (7 pacjentów), stosowanie zakończone, co najmniej 2 miesiące przed przystąpieniem do badania. Lit (2), leki przeciwpowrotkowe (9)	Triptorelina 3,75 mg/miesiąc + psychoterapia + leki psychotropowe (u 7 pacjentów monoterapia, u 2 pacjentów terapia złożona 2 lekami) Brak cyproteronu	Skala samooceny pacjenta (intensywność pożądania i aktywności seksualnej przed oraz 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia) Objętość jąder Poziom FSH, LH i testosteronu Gęstość kości	Analizowano wyniki 24 pacjentów. Wyeliminowanie dewiacyjnych zachowań seksualnych (liczba zachowań dewiacyjnych raportowanych na podstawie kwestionariusza samooceny pacjenta spadła z 5 +/- 2 (zakres: 2–8) do 0). Obniżenie liczby zachowań seksualnych (intensywność pożądania i aktywności seksualnej raportowana w 8-punktowej skali spadła z 8 +/- 0,2 pkt do 2,7 +/- 2,3 pkt (P<0,05) w 6. miesiącu obserwacji, 1,7 +/- 0,9 pkt w 12. miesiącu obserwacji i 1,4 +/- 0,15 pkt w 42. miesiącu obserwacji. Maksymalny efekt terapii uzyskiwano między 3 a 10 miesiącem terapii (istotnie kliniczny efekt uzyskiwano już w 1 miesiącu terapii). Obniżenie poziomu hormonów: LH z 10,6 +/- 5,3 do 0,8 +/- 0,4; testosteron 545 +/- 196 do 26 +/- 14 ng/dl po 6 miesiącach leczenia, P<0,05.	Uderzenia gorąca (3), ograniczenie wzrostu owłosienia na twarzy i ciele (3), osłabienie, bóle mięśniowe (2), uczucie bólu w miejscu iniekcji (1), zaburzenia erekcji (21), obniżenie gęstości kości (11/18) Obniżenie objętości jąder do 50% po 36 miesiącach leczenia P<0,05	8 pacjentów przerwało leczenie (3 z powodu zdarzeń niepożądanych). U 5 pacjentów nastąpił nawrót zaburzeń preferencji seksualnych. Poziom hormonów u pacjentów wrócił do normalnego po 2 miesiącach od zaprzestania terapii. U 3 pacjentów zmieniono leczenie na cyproteron (200 mg/dzień), u 2 z nich nastąpił nawrót zaburzeń, po których ponownie zmieniono leczenie na triptorelinę.

Referencje	Charakterystyka pacjentów	Poprzednie leczenie	Aktualne leczenie	Oceniane punkty końcowe	Skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie/ zaprzestanie leczenia
Briken 2001, Briken 2002	Badanie otwarte 11 pacjentów w wieku 19–57 lat. Zdiagnozowane zaburzenia na tle seksualnym (liczba pacjentów): pedofilia (7), kazirodztwo (1), sadyzm z (3) lub bez pedofilii (1), przestępca seksualny (11) Zaburzenia współwystępujące: hiperseksualność (3), opóźnienie umysłowe (5) Kryteria wykluczenia z badania: zaburzenia neurologiczne, więźniowie	Cyproteron (6 pacjentów) 300 mg od 2 do 14 miesięcy SSRI (4 pacjentów) Leki przeciwpsychotyczne (2 pacjentów)	Leuprorelina 11,25 mg/3 miesiące + cyproteron 300 mg przez 2 tygodnie + psychoterapia Okres obserwacji: 1 rok	Intensywność fantazji seksualnych Częstość masturbacji i aktywności seksualnej Częstość dewiacyjnych fantazji i zachowań (raportowana przez pacjenta na skali Lickerta) Poziom testosteronu	Nie raportowano dewiacyjnych zachowań seksualnych u leczonych pacjentów (11/11). Obniżenie częstości masturbacji z >1 masturbacji / dzień do 3–4 masturbacji/miesiąc w 3 miesiącu leczenia i 1 masturbacji/miesiąc w 12 miesiącu leczenia. Obniżenie liczby fantazji seksualnych. Obniżenie poziomu testosteronu z 3,5–10,7 do 0,4.	Depresja, wzrost masy ciała, uczucie bólu w miejscu iniekcji (1)	Nie raportowano

Tabela 5. Publikacje oceniające efektywność kliniczną analogów GnRH w zaburzeniach preferencji seksualnych, u pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej cyproteronu.

Referencje	Charakterystyka pacjentów	Poprzednie leczenie	Aktualne leczenie	Oceniane punkty końcowe	Skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie/ zaprzestanie leczenia
Hansen 1997	Badanie retrospektywne. 30 mężczyzn	Brak informacji	Triptorelina + cyproteron + psychoterapia (nie podano dawkowania leków)	Zachowania seksualne raportowane przez pacjentów Wykroczenia karne	Brak jasnego opisu wyników badania. Nie stwierdzono nawrotów ani obniżenia liczby fantazji seksualnych podczas leczenia Jedynie 5 pacjentów stosowało leczenie długoterminowe.	Wzrost masy ciała, uderzenia gorąca, nietrzymanie moczu, potliwość	7 pacjentów przerwało leczenie: śmierć (1), HCV (2), przerwanie leczenia z woli pacjenta (4). Kolejnych 5 pacjentów przerwało leczenie po opuszczeniu więzienia, u 1 z nich nastąpił nawrót zaburzeń preferencji seksualnych.

Referencje	Charakterystyka pacjentów	Poprzednie leczenie	Aktualne leczenie	Oceniane punkty końcowe	Skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie/zaprzestanie leczenia
Krueger 2001	Badanie otwarte. 12 mężczyzn w wieku 20–48 lat (średnia 35,5 roku) Zdiagnozowane zaburzenia na tle seksualnym (liczba pacjentów): pedofilia (6), eksh bicjonizm (5), voyeuryzm (3), sadyzm seksualny (1), inne parafilie (2) Zaburzenia współwystępujące: opóźnienie umysłowe (1), uraz głowy (2), zaburzenia psychiczne (1)	Medroksyprogesteron (2) w dawce 120 mg/dzień SSRI (9) w wysokich dawkach Inne leki psychotropowe (7) Brak skuteczności leczenia: medroksyprogesteron (1), SSRI (6)	Leuprorelina w dawce 3,75 lub 7,5 mg/miesiąc + flutamid 250 mg / 3 x dziennie przez 30 dni + psychoterapia Okres obserwacji: 6–57 miesięcy	Raportowane przez pacjenta fantazje i dewiacje (aktywności) seksualne Poziom testosteronu, FSH i LH Gęstość kości	Brak nawrotu zaburzeń u wszystkich leczonych pacjentów (12/12) Znaczne obniżenie dewiacyjnego i niedewiacyjnego pobudzenia seksualnego. Obniżenie średniego poziomu testosteronu (n=8) z 493 ng/dl do 22 ng/dl w trakcie leczenia. U 2 pacjentów efekty terapii utrzymywały się przez 2-4 lat po zaprzestaniu leczenia	Obniżenie gęstości kości po 35 miesiącach leczenia (3), nudności (1), depresja (1), umiarkowane ginekomastie (3), zaburzenia erekcji, nawrót zaburzeń po zaprzestaniu leczenia (1)	Nie sprecyzowano
Schober 2005, Schober 2006	Badanie prospektywne, bez randomizacji, typu cross-over. 5 mężczyzn w wieku 38–58 lat (średnia 50 lat) Zdiagnozowane zaburzenia na tle seksualnym (liczba pacjentów): Przystępcy na tle seksualnym (5) Zaburzenia współwystępujące: alkoholizm (2), depresja (1), zaburzenia osobowości	Brak danych	I. Leuprorelina najpierw 7,5 mg/miesiąc, potem 11,25 mg/3 miesiące przez 12 miesięcy + flutamid 250 mg/3 x dziennie przez 14 dni. II. placebo przez 12 miesięcy + terapia behawioralna przez 2 lata.	Zdarzenia raportowane przez pacjenta Poziom testosteronu Pomiar objętości organów płciowych podczas stymulacji wizualnej Częstość masturbacji i aktywności dewiacyjnych	Nie przeprowadzono analizy statystycznej dla leuproreliny w porównaniu z placebo. Przeprowadzono wyłącznie porównanie stanu pacjentów sprzed leczenia do stanu pacjentów w trakcie leczenia. Obniżenie częstości aktywności seksualnej o charakterze dewiacyjnym i niedewiacyjnym (obniżenie częstości masturbacji z 1,7/tydzień do 0,1/tydzień w 12 miesiącu leczenia) Obniżenie poziomu hormonów.	Wzrost masy ciała (5), uczucie bólu w miejscu iniekcji (4), zmniejszenie średnicy członka (3), uderzenia gorąca (3), ginekomastie (1), zaburzenia erekcji (5).	Brak.
Czermy 2002	Badanie retrospektywne. 58 mężczyzn, średnia wieku 38 lat. Zdiagnozowane zaburzenia na tle seksualnym (liczba pacjentów): pedofilia (16), sadomasochizm (3), ekshibicjonizm, fetyszizm, voyeuryzm. Zaburzenia współwystępujące: opóźnienie umysłowe (24), alkoholizm (8), zaburzenia osobowości (26)	Brak danych	Leuprorelina (11) triptorelina (3), goserelina (5) + cyproteron przez 2 tygodnie lub cyproteron (29) Nie podano dawkowania leków. Średni czas obserwacji pacjentów wyniósł 10,3 miesiąca dla analogów GnRH.	Zdarzenia raportowane przez pacjenta Poziom testosteronu, LH, FSH	Skuteczność agonistów GnRH była porównywalna ze skutecznością cyproteronu. Obniżenie aktywności seksualnej i fantazji. Brak skuteczności leczenia u 3 pacjentów w każdej z grup. U 2 pacjentów po niepowodzeniu cyproteronu zastosowano z powodzeniem lek z grupy agonistów GnRH, U 1 pacjenta po zastosowaniu cyproteronu zaobserwowano wzrost liczby fantazji dewiacyjnych.	Wzrost masy ciała (4), ginekomastie (4), uderzenia gorąca (4), osłabienie (4), hipogonadyzm (1), zmiany ciśnienia krwi (2), demineralizacja kości (1)	Nie sprecyzowano.

Referencje	Charakterystyka pacjentów	Poprzednie leczenie	Aktualne leczenie	Oceniane punkty końcowe	Skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie/zaprzestanie leczenia
Saleh 2004	Seria przypadków. 6 mężczyzn w wieku 19–20 lat. Zdiagnozowane zaburzenia na tle seksualnym (liczba pacjentów): pedofilia (1), frotteuryzm (1), sadyzm seksualny (1), inne parafilie (3) Zaburzenia współwystępujące: ADHD (2), uzależnienie od leków (2), choroba afektywna dwubiegunowa (5), opóźnienie umysłowe (2), psychopatia (2), osobowość borderline (1), inne (3)	Brak	Leuprorelina 7,5 mg/miesiąc + flutamid przez 14 dni + psychoterapia Okres obserwacji wyniósł 10–16 miesięcy	Intensywność fantazji seksualnych Częstość masturbacji i aktywności seksualnej Częstość dewiacyjnych fantazji i zachowań Poziom testosteronu, FSH, LH i estradiolu	Obniżenie aktywności seksualnej. Wylimowanie dewiacyjnych fantazji i zachowań seksualnych.	Wytrysk wsteczny (1), zaburzenia erekcji (1)	Brak.

5.4. Bezpieczeństwo wg Charakterystyki Produktu Leczniczego

Leuprorelina

Do najczęstszych działań niepożądanych podczas leczenia leuproreliną należą uderzenia gorąca i zwiększona potliwość. Występują one z częstością >10%.

Tabela 6. Działania niepożądane związane ze stosowaniem leuproreliny (Leuprosotin_ChPL)

Działania niepożądane	Częstość ich występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko: uogólnione reakcje alergiczne (gorączka, wysypka skórna, świąd, reakcje anafilaktyczne)
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często: ginekomastia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często: zmniejszony apetyt, zmiany w cukrzycowym statusie metabolicznym (zwiększenie lub zmniejszenie stężenia glukozy we krwi)
Zaburzenia psychiczne	Często podczas długotrwałego leczenia/niezbyt często podczas krótkotrwałego leczenia: zmiany nastroju, depresja Niezbyt często: nastrój depresyjny lub zaostrzenie wcześniej występujących objawów
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często: bóle głowy, zawroty głowy Bardzo rzadko: przemijające zaburzenia smaku, krwotok do przysadki mózgowej po początkowym podaniu leuproreliny pacjentom z gruczolakiem przysadki*
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często: uderzenia gorąca z napadowym poceniem się Niezbyt często: zmiany ciśnienia tętniczego (nadciśnienie lub niedociśnienie tętnicze) Rzadko: zakrzepica
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często: trudności w oddychaniu Rzadko: zator płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często: biegunka Bardzo rzadko: nudności i (lub) wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko: dolegliwości ze strony stawów i mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często: zmniejszone libido i potencja Niezbyt często: zmniejszenie wielkości jąder
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: zwiększona potliwość Bardzo rzadko: obrzęk, zmęczenie, miejscowe reakcje skórne, np. zaczerwienienie w miejscu wkłucia, które zazwyczaj ustępuje nawet w przypadku kontynuowania leczenia
Inne	Niezbyt często: zwiększenie masy ciała
Badania laboratoryjne	Niezbyt często: zwiększona aktywność takich enzymów, jak dehydrogenaza mleczanowa (LDH), fosfataza zasadowa (AP) lub aminotransferazy, takie jak AspAT, AlAT lub gamma-GT.

Tryptorelina

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi agonistami GnRH lub kastracją chirurgiczną, najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem tryptoreliną spowodowane były przewidywanym działaniem farmakologicznym: początkowym zwiększeniem stężenia testosteronu, po którym następuje prawie całkowita supresja testosteronu. Działania te obejmowały uderzenia gorąca (50%), zaburzenia wzrodu i zmniejszenie popędu płciowego.

Tabela 7. Działania niepożądane związane ze stosowaniem tryptoreliny (Decapeptyl depot_ChPL)

Działania niepożądane	Częstość ich występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Częstość nieznana: Zapalenie nosogardzieli
Zaburzenia układu immunologicznego	Często: Nadwrażliwość Niezbyt często: Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często: Zmniejszony apetyt Częstość nieznana: Zwiększony apetyt, dna, cukrzyca
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często: Zmniejszony popęd płciowy Często: Zaburzenia nastroju, depresja, zaburzenia snu Niezbyt często: Zaburzenia nastroju, depresja Częstość nieznana: Bezsenna, nagle zmiany nastroju, splątanie świadomości, zmniejszona aktywność, euforyczny nastrój, niepokój, utrata popędu płciowego
Zaburzenia układu nerwowego	Często: Ból głowy

Działania niepożądane	Częstość ich występowania
	Częstość nieznaną: Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia pamięci, zaburzenia smaku, senność, trudność stania
Zaburzenia oka	Częstość nieznaną: Nieprawidłowe czucie w oku, zaburzone widzenie, niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznaną: Szum w uszach, zaburzenia równowagi
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często: Uderzenia gorąca Niezbyt często: Zatorowość, nadciśnienie Częstość nieznaną: Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często: Zaostrzone objawy astmy Częstość nieznaną: Duszność, duszność nasilającą się w pozycji leżącej, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: Nudności Niezbyt często: Ból w nadbrzuszu, suchość w ustach Częstość nieznaną: Ból brzucha, zaparcie, biegunka, wymioty, rozdęcie brzucha, wzdęcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: Nadmierne pocenie się Niezbyt często: Brak wzrostu włosów, łysienie Częstość nieznaną: Trądzik, świąd skóry, wysypka, pęcherzyki skórne, obrzęk naczyń ruchomych, pokrzywka, plamica
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często: Ból kości Często: Ból mięśni, ból stawów Częstość nieznaną: Ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyn, skurcze mięśni, osłabienie mięśniowe, sztywność stawów, obrzęk stawów, sztywność mięśniowo-szkieletowa, zapalenie kości i stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często: Bolesne oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często: Zaburzenia wzwodu Często: Ginekomastia Niezbyt często: Zanik jąder Częstość nieznaną: Ból piersi, ból jąder, brak wytrysku nasienia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: Uczucie zmęczenia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość Częstość nieznaną: Osłabienie, rumień w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, gorączka, złe samopoczucie
Badania laboratoryjne	Niezbyt często: Zwiększone stężenie we krwi dehydrogenazy mleczanowej, gammaglutamylotransferazy, aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, zwiększona masa ciała, zmniejszona masa ciała Częstość nieznaną: Zwiększone stężenie we krwi kreatyniny, mocznika, fosfatasy alkalicznej, zwiększone ciśnienie krwi, zwiększona temperatura ciała

Goserelina

Ogólne

Obserwowano rzadkie przypadki reakcji typu nadwrażliwości, z anafilaksją włącznie.

Opisywano bóle stawowe, parestezje, wysypki skórne o łagodnym przebiegu, zwykle ustępujące samoistnie bez konieczności przerwania leczenia.

Sporadycznie u pacjentów leczonych produktem Zoladex notowano zmiany w wartościach ciśnienia tętniczego, objawiające się jako niedociśnienie lub nadciśnienie. Zmiany są na ogół przejściowe, ustępują w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu. Bardzo rzadko była konieczna interwencja medyczna i trzeba było zaprzestać podawania leku.

Bardzo rzadko, po rozpoczęciu leczenia opisywano u pacjentów krwotoki do przysadki, podobnie jak po innych lekach należących do tej grupy.

Rzadko może wystąpić reakcja w miejscu wkłucia objawiająca się niewielkim zasinieniem.

Mężczyźni

Farmakologiczne działanie u mężczyzn wyraża się napadami zaczerwienienia twarzy i zmniejszeniem potencji, rzadko jednak jest konieczne zaprzestanie podawania leku. Sporadycznie są notowane przypadki obrzęku i bolesności sutków. Początkowo pacjenci z rakiem gruczołu krokowego mogą odczuwać nasilenie bólów kostnych. Objawy te przemijają po zastosowaniu leczenia objawowego. Zanotowano pojedyncze przypadki niedrożności moczowodów i ucisku na rdzeń kręgowy.

Stosowanie analogów LHRH u mężczyzn może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości.

Kobiety

Farmakologiczne działanie u kobiet wyraża się uderzeniami gorąca i poceniem, zmniejszeniem popędu płciowego, rzadko jednak jest konieczne przerwanie leczenia. Występowały bóle głowy, zmiany nastroju z depresją włącznie, suchość pochwy i zmiany wielkości sutków. W początkowym okresie po zastosowaniu produktu Zoladex mogą wystąpić krwawienia z dróg rodnych o różnym nasileniu i czasie trwania. Zazwyczaj zmiany te występują w pierwszym miesiącu po podaniu leku. Krwawienia te są prawdopodobnie spowodowane zmniejszeniem stężenia estrogenów we krwi i mijają samoistnie.

Początkowo pacjentki z rakiem sutka mogą odczuwać przemijające nasilenie objawów związanych z chorobą podstawową, które należy leczyć objawowo. U kobiet z włókniakami może dojść do degeneracji tych zmian. U pacjentek z rakiem piersi, u których występują przerzuty do kości, w początkowym okresie leczenia rzadko obserwuje się zwiększenie stężenia wapnia w surowicy.

Stosowanie analogów LHRH u kobiet może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości. Bardzo rzadko u kobiet leczonych analogami LHRH występuje menopauza, a cykl miesięczny nie powraca po zakończeniu terapii. Najprawdopodobniej w tych przypadkach wystąpienie menopauzy było zjawiskiem fizjologicznym niezwiązanym z zastosowaniem leku. Po zastosowaniu produktu Zoladex i gonadotropiny w rozrodzie wspomaganym może wystąpić zespół nadmiernej stymulacji owulacji (OHSS), tak jak podczas stosowania innych agonistów LHRH. W przypadku stosowania agonistów LHRH w postaci implantu podskórnego do uzyskania zahamowania czynności przysadki może być konieczne podanie większej dawki gonadotropiny w celu uzyskania pożądanego działania. Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu nadmiernej stymulacji owulacji pacjentka powinna podczas prowadzenia leczenia pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza, tak aby objawy świadczące o wystąpieniu tego zespołu były jak najwcześniej wykryte. Nasilenie zespołu nadmiernej stymulacji owulacji może zależeć od stosowanej dawki gonadotropiny. W przypadku wystąpienia OHSS może być konieczne zaprzestanie podawania ludzkiej gonadotropiny łożyskowej. Po leczeniu agonistami LHRH obserwowano występowanie torbieli pęcherzyka Graafa i torbieli jajnika. Torbiele były najczęściej bezobjawowe, miały różną wielkość. Większość z nich ulegała samoistnej resorpcji (Zoladex_ChPL).

5.5. Podsumowanie analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono ostatecznie 2 przeglądy literatury i 8 badań klinicznych i serii przypadków (12 publikacji: Thibaut 1993, Thibaut 1996, Thibaut 1998, Rosler 1998, Hansen 1997, Briken 2001, Briken 2002, Krueger 2001, Schober 2005, Schober 2006, Czerny 2002, Saleh 2004). W związku z faktem, iż jedynie w niektórych badaniach zostało sprecyzowane wcześniejsze leczenie zastosowane u pacjentów, zdecydowano o przedstawieniu wyników wszystkich odnalezionych publikacji w podziale na wcześniej stosowane leczenie: cyproteron lub brak informacji.

W większości odnalezionych badań stosowano leuprorelinę i/lub tryptorelinę, tylko w jednym badaniu u małej grupy pacjentów stosowano goserelinę (5/58).

Wyniki przedstawionych badań pierwotnych wskazują, że zastosowanie przedmiotowych interwencji (analogi GnRH) korzystnie wpływało na obniżenie poziomu testosteronu oraz redukcję częstości oraz natężenia fantazji i aktywności seksualnej pacjentów z zaburzeniami preferencji seksualnych w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia. Zgodnie z wnioskami autorów przeglądów systematycznych literatury analogi GnRH charakteryzują się wysoką skutecznością terapii i powinny być stosowane po niepowodzeniu terapii lekami z grupy SSRI oraz cyproteronem (lub medroksyprogesteronem). Zgodnie z wytycznymi WFSBP 2010 leki oceniane w przedmiotowym zleceniu mogą być stosowane w V i VI linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia cyproteronem oraz w skojarzeniu z cyproteronem po niepowodzeniu monoterapii analogami GnRH.

6. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Poniżej przedstawiono dane dotyczące aktualnego stanu finansowania ocenianych leków na podstawie obwieszczenia MZ.

Tabela 8. Wyciąg z wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r. (leki dostępne w aptece, poziom odpłatności: ryczałt)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finans.	Zakres wskazań objętych refundacją	Wskazania pozarejestrowane racyjnie objęte refundacją	Dopłata pacjenta
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strz., 5909990082315	129.0	232,20	262,41	262,41	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty; Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników w programach wspomaganego rozrodu – refundacja do 3 cykli	Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	3,20
	Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg, 1 amp.-strz., 5909990783212		773,63	844,42	844,36	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty		9,66
Leuprorelinum	Eligard 22,5 mg, proszek i rozp. do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg, 1 zest., 5909990075751	129.0	778,42	849,45	844,36	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	14,69
	Eligard 45 mg, proszek i rozp. do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg, 1 zest. (2 strz.napeł.), 5909990634057		1555,59	1681,48	1681,48			19,20
	Eligard 7,5 mg, proszek i rozp. do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7,5 mg, 1 zest. (tacki), 5909990075768		258,37	290,33	281,45			12,08
	Leuprostin, implant podskórny, 3,6 mg, 1 szt., 5909990836246		217,49	246,96	246,96			3,20
	Leuprostin, implant podskórny, 5 mg, 1 szt., 5909990836277		652,47	715,90	715,90			8,96
	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg, 1 zest., 5909990686117		297,60	331,08	262,69			71,59
	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 11,25 mg, 1 zest., 5909990418015		895,48	971,06	788,07	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy, Nowotwory złośliwe - Rak prostaty		191,95
Triptorelinum	Decapeptyl Depot, proszek i rozp. do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg, 1 zest. (1 amp. strz. proszku + 1 amp. strz. rozpuszczalnika), 5909990366118	129.0	232,47	262,69	262,69	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	3,20
	Diphereline SR 11,25, proszek i rozp. do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11,25 mg, 1 fiol. prosz. + 1 amp. rozp. + 1 strzyk. + 2 igły, 5909990894413		770,04	840,65	840,65			9,60
	Diphereline SR 3,75, proszek i rozp. do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3,75 mg, 1 fiol. prosz. + 1 amp. rozp. + 1 strzyk. + 2 igły, 5909990486915		286,20	319,11	262,69			59,62

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finans.	Zakres wskazań objętych refundacją	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją	Dopłata pacjenta
	Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/ml, 7 amp.-strz.a 1 ml, 5909990707553	69.2	162,00	186,85	186,85	Dysensybilizacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu - refundacja do 3 cykli	-	3,20

129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę

69.2, Leki stosowane w terapii hormonalnej – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę

7. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono oszacowanie kosztów ocenianych leków w przeliczeniu na jednego pacjenta w rocznym horyzoncie czasowym. W oszacowaniu przyjęto dawkowanie zgodnie z wytycznymi WFSBP 2010 oraz ceny preparatów na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 26 sierpnia 2015 r.

Tabela 9. Oszacowanie rocznych kosztów stosowania ocenianych leków w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Subst. czynna	Preparat	Dawka / opak. (mg)	Odpłatność płatnika publicznego za opakowanie	Liczba dawek/rok	Roczna kwota refundacji/ 1 pacjent	Średnia (min-max)
goserelina	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg, 1 amp.-strz., 5909990082315	3,6	259,21	12	3148,92	3224,78 (3110,52–3339,04)
	Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg, 1 amp.-strz., 5909990783212	10,8	834,76	4	3377,68	
leuprorelina	Eligard 22,5 mg, proszek i rozp. do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg, 1 zest., 5909990075751	22,5	834,76	4	3377,44	3407,29 (1669,50–6362,46)
	Eligard 45 mg, proszek i rozp. do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg, 1 zest., 5909990634057	45	1662,28	2	3362,96	
	Eligard 7,5 mg, proszek i rozp. do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7,5 mg, 1 zest., 5909990075768	7,5	278,25	6	1688,70	
	Leuprostin, implant podskórny, 3,6 mg, 1 szt., 5909990836246	3,6	243,76	12	2963,52	
	Leuprostin, implant podskórny, 5 mg, 1 szt., 5909990836277	5	706,94	9	6443,10	
	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg, 1 zest., 5909990686117	3,75	259,49	12	3152,28	
triptorelina	Decapeptyl Depot, proszek i rozp. do sporządzania zawies. do wstrzykiwań, 3,75 mg, 1 zest., 5909990366118	3,75	259,49	12	3152,28	4775,44 (3113,88–9549,80)
	Diphereline SR 11,25, proszek i rozp. do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11,25 mg, 1 fiol. prosz. + 1 amp. rozp., 5909990894413	11,25	831,05	4	3362,60	
	Diphereline SR 3,75, proszek i rozp. do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3,75 mg, 1 fiol. prosz. + 1 amp. rozp., 5909990486915	3,75	259,49	12	3152,28	
	Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/ml, 7 amp.-strz.a 1 ml, 5909990707553	0,7	183,65	52	9716,20	
Średnia (zakres): 3800,18 (1669,50–9549,80)						

Średni roczny koszt stosowania analogów GnRH (goserelina, leuprorelina, triptorelina) w celu obniżenia popędu u osoby z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych wynosi 3800 zł (zakres: 1669,50–9549,80 zł).

8. Podsumowanie – kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

zlecenie Ministra Zdrowia (pismo z dnia 31.08.2015 r., znak PLA.4600.328.2015.1.ISU) dotyczy przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego dla leków: goserelina, leuprorelina, triptorelina we wskazaniu: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.

Tryb zlecenia: na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

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

Alternatywne technologie medyczne

Przedmiotowe interwencje zgodnie z wytycznymi World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) z 2010 roku są stosowane w piątej i szóstej linii leczenia zaburzeń preferencji seksualnych i stanowią nawzajem dla siebie komparatory.

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej włączono ostatecznie 2 przeglądy literatury i 8 badań klinicznych i serii przypadków (12 publikacji: Thibaut 1993, Thibaut 1996, Thibaut 1998, Rosler 1998, Hansen 1997, Briken 2001, Briken 2002, Krueger 2001, Schober 2005, Schober 2006, Czerny 2002, Saleh 2004). W związku z faktem, iż jedynie w niektórych badaniach zostało sprecyzowane wcześniejsze leczenie zastosowane u pacjentów, zdecydowano o przedstawieniu wyników wszystkich odnalezionych publikacji w podziale na wcześniej stosowane leczenie: cyproteron lub brak informacji.

W większości odnalezionych badań stosowano leuprorelinę i/lub tryptorelinę, tylko w jednym badaniu u małej grupy pacjentów stosowano goserelinę (5/58).

Wyniki przedstawionych badań pierwotnych wskazują, że zastosowanie przedmiotowych interwencji (analogi GnRH) korzystnie wpływało na obniżenie poziomu testosteronu oraz redukcję częstości oraz natężenia fantazji i aktywności seksualnej pacjentów z zaburzeniami preferencji seksualnych w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia. Zgodnie z wnioskami autorów przeglądów systematycznych literatury analogi GnRH charakteryzują się wysoką skutecznością terapii i powinny być stosowane po niepowodzeniu terapii lekami z grupy SSRI oraz cyproteronem (lub medroksyprogesteronem). Zgodnie z wytycznymi WFSBP 2010 leki oceniane w przedmiotowym zleceniu mogą być stosowane w V i VI linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia cyproteronem oraz w skojarzeniu z cyproteronem po niepowodzeniu monoterapii analogami GnRH.

Rekomendacje kliniczne

Leki oceniane w przedmiotowym zleceniu zgodnie z wytycznymi WFSBP 2010 mogą być stosowane w V i VI linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia cyproteronem oraz w skojarzeniu z cyproteronem po niepowodzeniu monoterapii. Mimo wspólnego mechanizmu działania gosereliny oraz leuproreliny i triptoreliny, wytyczne nie wymieniają jej. Sytuacja ta może wynikać z faktu, iż goserelina stosowana była dotychczas tylko w jednym badaniu klinicznym u 5 z 58 pacjentów (pozostali pacjenci przyjmowali leuprorelinę, tryptorelinę lub inne leki).

Piśmiennictwo

- Briken 2001** Briken P, Nika E, Berner W. 2001. Treatment of paraphilia with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *J Sex Marital Ther* 27(1):45–55.
- Briken 2002** Briken P. 2002. Pharmacotherapy of paraphilias with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Arch Gen Psychiatry* 59:469–470.
- Czerny 2002** Czerny JP, Briken, Berner W. 2002. Antihormonal treatment of paraphilic patients in German forensic psychiatric clinics. *Eur Psychiatry* 17(2):104–106.
- Decapeptyl depot ChPL** Charakterystyka produktu Decapeptyl depot; 3,75 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
- DSM-IV** American Psychiatric Association (APA): Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV. Washington DC: APA; 1994.
- Galecki 2010 cz1** Galecki P, Talarowska M, Florkowski A, Mossakowska J, Depko A, Problemy kliniczne w terapii zaburzeń preferencji seksualnych – część pierwsza, Clinical issues in the therapy of the sexual preferences disorders – part one, *Current problems of psychiatry* 2010; 11(3): 183-186
- Galecki 2010 cz2** Galecki P., Talarowska M., Florkowski A., Mossakowska J, Depko A., Problemy kliniczne w terapii zaburzeń preferencji seksualnych – część druga, Clinical issues in the therapy of the sexual preferences disorders – part two, *Current problems of psychiatry* 2010; 11(3): 187-192
- Garcia 2011** Garcia FD, Thibaut F. 2011. Current Concepts in the pharmacotherapy of paraphilias. *Drugs* 71(6): 771–790
- Guay 2009** Guay DRP. 2009. Drug treatment of paraphilic and nonparaphilic sexual disorders. *Clin Therap* 31(1): 1–31
- Hansen 1997** Hansen H, Lykke-Olesen L. 1997. Treatment of dangerous sexual offenders in Denmark. *J Forensic Psychiatry* 8:195–199.
- Krueger 2001** Krueger RB, Kaplan MS. 2001. Depot-leuprolide acetate for treatment of paraphilias: a report of twelve cases. *Arch Sex Behav* 30(4):409–422.
- Leuprosotin ChPL** Charakterystyka produktu leczniczego Leuprostin 3,6 mg, implant
- McManus 2013** McManus MA, Hargreaves P, Rainbow L, Alison LJ. Paraphilias: definition, diagnosis and treatment. *F1000Prime Rep.* 2013 Sep 2;5:36.
- Rosler 1998** Rosler A, Witzum E. 2000. Pharmacotherapy of paraphilias in the next millennium. *Behav Sci Law* 18(1):43–56.
- Saleh 2004** Saleh FM. 2004. Serotonin reuptake inhibitors and the paraphilias. *Am Acad Psychiatry Law Newsletter* 12–13.
- Schober 2005** Schober JM, Kuhn PJ, Kovacs PG, Earle JH, Byrne PM, Fries RA. 2005. Leuprolide acetate suppresses pedophilic urges and arousability. *Arch Sex Behav* 34(6):691–705.
- Schober 2006** Schober JM, Byrne P, Kuhn PJ. 2006. Leuprolide acetate is a familiar drug that may modify sex-offender behaviour: the urologist's role. *BJU Int* 97(4):684 – 686.
- Szczeklik 2014** Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, A. Szczeklik, P. Gajewski, Medycyna Praktyczna, wyd. 6, Kraków 2014,
- Thibaut 1996** Thibaut F, Cordier B, Kuhn J. 1996 Gonadotrophin hormone releasing hormone agonist in cases of severe paraphilia: a lifetime treatment? *Psychoneuroendocrinology* 21(4):411–419.
- Thibaut 1998** Thibaut F, Kuhn JM, Cordier B, Petit M. 1998. Hormonal treatment of sex offenses. *Encephale* XXIV:132–137.
- Thibaut 1993** Thibaut F, Cordier B, Kuhn JM. 1993. Effect of a long-lasting gonadotrophin hormone-releasing hormone agonist in six cases of severe male paraphilia. *Acta Psychiatr Scand* 87: 445–450.
- WFSBP 2010** Thibaut F, De La Barra F, Gordon H, Cosyns P, Bradford JM; WFSBP Task Force on Sexual Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of paraphilias. *World J Biol Psychiatry*. 2010 Jun;11(4):604-55.
- Zoladex ChPL** Charakterystyka produktu leczniczego Zoladex, 3,6 mg, implant podskórny

Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania

PubMed_1.9.2015

ID	Query	Search
#19	(Cyproterone[Text Word]) AND (((((((Gonapeptyl) OR Diphereline) OR Decapeptyl) OR Triptorelin[Text Word])) OR ((Leuprolide[Text Word]) OR Leuprorelin)) OR Goserelin[Text Word])	163
#18	((((((Gonapeptyl) OR Diphereline) OR Decapeptyl) OR Triptorelin[Text Word])) OR ((Leuprolide[Text Word]) OR Leuprorelin)) OR Goserelin[Text Word]	6270
#17	(((Gonapeptyl) OR Diphereline) OR Decapeptyl) OR Triptorelin[Text Word]	1894
#16	Gonapeptyl	0
#15	Diphereline	18
#14	Decapeptyl	1736
#13	(Leuprolide[Text Word]) OR Leuprorelin	3087
#12	Leuprorelin	3087

ID	Query	Search
#9	Cyproterone[Text Word]	3384
#6	Triptorelin[Text Word]	1851
#4	Leuprolide[Text Word]	3001
#2	Goserelin[Text Word]	1698

EmBase_1.9.2015

ID	Query	Search
9	Leuprolide.ti,ab,kw.	2199
10	Leuprorelin.ti,ab,kw.	550
11	9 or 10	2714
12	Goserelin.ti,ab,kw.	1170
13	Triptorelin.ti,ab,kw.	843
14	11 or 12 or 13	4440
15	Cyproterone.ti,ab,kw.	1806
16	Cyproteron.ti,ab,kw.	14
17	15 or 16	1816
18	14 and 17	89

Cochrane_1.9.2015

ID	Query	Search
#1	goserelin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	653
#2	Leuprolide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	655
#3	Leuprorelin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	322
#4	#2 or #3	801
#5	Triptorelin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	473
#6	#1 or #4 or #5	1796
#7	Cyproterone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	464
#8	#6 and #7	52

Załącznik 2. Publikacje wykluczone z analizy

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Garcia FD, Delavenne HG, Assumpção Ade F, Th baut F. Pharmacologic treatment of sex offenders with paraphilic disorder. <i>Curr Psychiatry Rep.</i> 2013 May;15(5):356.	Niesystematyczny przegląd literatury
Guay DR. Inappropriate sexual behaviors in cognitively impaired older individuals. <i>Am J Geriatr Pharmacother.</i> 2008 Dec;6(5):269-88.	Artykuł dotyczy epidemiologii, etiologii i biologii zaburzeń preferencji seksualnych. Nie dotyczy skuteczności leczenia tych zaburzeń
Hill A, Br ken P, Kraus C, Strohm K, Berner W. Differential pharmacological treatment of paraphilias and sex offenders. <i>Int J Offender Ther Comp Criminol.</i> 2003 Aug;47(4):407-21.	Niesystematyczny przegląd literatury
Kafka M. Psychopharmacologic treatments for nonparaphilic compulsive sexual behaviors. <i>CNS Spectr.</i> 2000 Jan;5(1):49-59.	Niesystematyczny przegląd literatury
Reilly DR, Delva NJ, Hudson RW. Protocols for the use of cyproterone, medroxyprogesterone, and leuprolide in the treatment of paraphilia. <i>Can J Psychiatry.</i> 2000 Aug;45(6):559-63.	Artykuł dotyczy zasad monitorowania leczenia. Nie dotyczy skuteczności leczenia zaburzeń preferencji seksualnych.
Saleh FM, Grudzinskas AJ Jr, Malin HM, Dwyer RG. The management of sex offenders: perspectives for psychiatry. <i>Harv Rev Psychiatry.</i> 2010 Nov-Dec;18(6):359-68.	Niesystematyczny przegląd literatury
Saleh FM, Guidry LL. Psychosocial and biological treatment considerations for the paraphilic and nonparaphilic sex offender. <i>J Am Acad Psychiatry Law.</i> 2003;31(4):486-93.	Niesystematyczny przegląd literatury