



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Femoston Conti (estradiolum + dydrogesteronum)  
we wskazaniu: hipogonadyzm hipergonadotropowy lub  
hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 roku życia  
- terapia substytucyjna  
oraz  
Undestor Testocaps (testosteronum)  
we wskazaniu: opóźnione dojrzewanie płciowe przy  
hipogonadyźmie męskim - terapia substytucyjna**

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

Raport nr OT.434.36.2016

Data ukończenia: 2 września 2016 r.

## 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. z 2014, poz.782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

**Wykaz skrótów**

**Agencja, AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**b.d.** – brak danych

**BSPED** – ang. *The British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes*

**CD** – cena detaliczna

**CDGP** – ang. *constitutional delay of growth and puberty* - konstytucjonalne opóźnienie wzrastania i dojrzewania

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – ang. *confidence interval* – przedział ufności

**DP** – dopłata pacjenta

**EMA** – ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków

**FDA** – ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności

**FSH** - ang. *follicle-stimulating hormone* - hormon folikulotropowy, folikulotropina

**GnRH** - ang. *gonadotropin-releasing hormone* - hormon uwalniający gonadotropinę, gonadoliberyna

**HTZ** – hormonalna terapia zastępcza

**KOWiD** - konstytucjonalne opóźnienie wzrastania i dojrzewania

**LH** - ang. *luteinizing hormone* - hormon luteinizujący, lutropina

**MD** – ang. *mean difference* – średnia różnica

**MIFF** - ang. *macrophage migration inhibitory factor* - czynnik zahamowania migracji makrofagów

**n** – liczba osób w grupie

**OR** – ang. *odds ratio* – iloraz szans

**p** – poziom istotności statystycznej

**p.c.** – powierzchnia ciała

**PO** – poziom odpłatności

**RCT** - randomizowane badanie z próbą kontrolną

**RCOG** – ang. *The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*

**RR** – ang. *relative risk*– ryzyko względne

**RCT** – ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

**r.ż.** – rok życia

**UCZ** – urzędowa cena zbytu

**URPL** - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**WLF** – wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>6</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.1.1. Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna.....	7
2.1.2. Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyźmie męskim - terapia substytucyjna....	11
<b>3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>15</b>
3.1. Interwencja oceniana .....	15
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	17
<b>4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>17</b>
<b>5. Opinie ekspertów.....</b>	<b>19</b>
<b>6. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>21</b>
6.1. Analiza skuteczności klinicznej .....	21
6.1.1. Opis metodyki.....	21
6.1.2. Przeglądy systematyczne.....	21
6.2. Bezpieczeństwo stosowania .....	21
<b>7. Wpływ na wydatki NFZ i pacjentów .....</b>	<b>23</b>
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	23
7.2. Wydatki NFZ na finansowanie ocenianych technologii w Polsce .....	24
<b>8. Podsumowanie .....</b>	<b>27</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>29</b>
9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji .....	29
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	29
9.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań .....	30
<b>10. Piśmiennictwo .....</b>	<b>31</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2016-04-01  
PLA.4600.207.2016.1.ISU

### Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki, o których mowa w piśmie PLA.4600.207.2016.1.ISU, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, o których mowa w ustawie o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: Femoston Conti (estradiolum + dydrogesteronum) oraz Undestor Testocaps (testosteronum).

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

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

- Femoston Conti (estradiolum + dydrogesteronum), 28 tabl. powł., 1+5 mg, EAN 5909990973316  
we wskazaniu: hipogonadyzm hipergonadotropowy lub hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 roku życia - terapia substytucyjna,
- Undestor Testocaps (testosteronum), 60 kaps., 40 mg, EAN 5909990665082  
we wskazaniu: opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyźmie męskim - terapia substytucyjna.

## 2. Problem decyzyjny

Dnia 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających oceniać zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Minister Zdrowia poprosił o uwzględnienie w materiałach analitycznych:

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

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.). Minister Zdrowia poprosił o przygotowanie ww. materiałów do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach wykazu *A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania - raportu nr AOTM-BP-430-2/2013, poprzez:

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

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

**Tabela 1. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszego opracowania Agencji**

Weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-BP-430-2/2013. Stwierdzono natomiast różnice w zakresie działań niepożądanych dla leku Femoston Conti, opisano je w Rozdziale 6.2.
Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 nowe wytyczne kliniczne (tj. opublikowane po 2013 r.) odnoszące się do wnioskowanych wskazań. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z

wytycznych praktyki klinicznej	odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.
Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dla wnioskowanych wskazań. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 6. niniejszego opracowania.
Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL dla wszystkich wskazań objętych refundacją opisano w rozdziale 1. niniejszego opracowania.

## 2.1. Problem zdrowotny

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

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

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.

Opóźnione dojrzewanie lub brak dojrzewania powodują uszkodzenia na poziomie:

- na poziomie gonad – postać hipergonadotropowa,
- 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).

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.

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 dysgenezy gonad u kobiet.
- Zesp. Klinefeltera – tylko chłopcy.
- Zesp. przedwczesnego wygasania czynności jajników – częste – wyst. u 1-5% kobiet.
- Zesp. zanikających jader.

## 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 radsze.

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.

## Etologia i czynniki ryzyka

### Przyczyny hipogonadyzmu hipergonadotropowego u kobiet:

#### 1. Wrodzone uszkodzenie jajników:

- agenezja gonad,
- choroby genetyczne,
- zespół Turnera 45,X0,
- dysgenezy gonad (45,X; 46,XX; 47,XXX),
- czysta dysgenezy gonad.

#### 2. Nabyte defekty jajnika:

- sarkoidoza,
- naświetlania, chemoterapia,
- usunięcie chirurgiczne,
- hipoplazja tle autoimmunologicznym.

#### 3. Zespół przedwczesnego wygaśnięcia czynności jajnika.

### Przyczyny hipogonadyzmu hipogonadotropowego

#### 1. Uszkodzenie podwzgórza:

- guzy: czaszkogardlak, glejak, oponiak, przerzuty,
- choroby naciekowe i zapalne: sarkoidoza, gruźlica, kiła, grzybica, nacieki białaczkowe,
- inne przyczyny: urazy, wady naczyniowe (tętniaki), naświetlania, niedożywienie, narkotyki.



## 2. Uszkodzenie przysadki:

- guzy: gruczolak przysadki, czaszkogardlak, oponiak,
- choroby naciekowe i zapalne: sarkoidoza, hemochromatoza, nacieki białaczkowe,
- niedokrwienie: poporodowy udar niedokrwieny (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 genów GnRH 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. czaszkogardlakiem), 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 podwzgorza i przysadki.
- Zaburzeń rozwojowych ośrodkowego systemu nerwowego. Nieprawidłowy rozwój podwzgorza lub przysadki uniemożliwia produkcję hormonów. Najczęstszą patologią związaną z zaburzonym rozwojem tej okolicy jest zespół Kallmana. Obok niedostatecznego wydzielania GnRH w podwzgorzu 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 podwzgorza i przysadki.

## **Obraz kliniczny**

Objawy hipogonadyzmu hipogonadotropowego u kobiet:

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

### 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 macicy jest wskazaniem do zastosowania leczenia sekwencyjnego (dołączenie progestagenów nie wcześniej niż po upływie 6-10 mies. od zastosowania estrogenów).

#### 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.

#### 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.

### Rokowanie

Zależne od przyczyny.

Źródło: raport nr AOTM-BP-430-2/2013

### 2.1.2. Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyzmie 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 r.ż. 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.

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 rosnąć 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.
- Dysgenezją 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 nieleczzonego skrętu jądra.
- Wnętrostwem - jądra zamiast w mosznie znajdują się w kanale pachwinowym lub jamie brzusznej. Nielezione wnętrostwo prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia jąder.
- Uszkodzeniem jąder lub jajników na skutek stosowania radioterapii w okolicach miednicy lub cytostatyków (leków przeciwnowotworowych).

Hipogonadyzm – termin określający defekt układu rozrodczego skutkujący dysfunkcją gonad (jajników lub jąder). Nieczynne gonady nie produkują hormonów (testosteronu, estradiolu, MIFF (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 podwzgórze bądź innych zmian chorobowych np. guzy, torbiele, urazy, procesy zapalne.

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.

## 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.

## Obraz kliniczny 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, gynecoidalny 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	Przed dojrzewaniem	Po dojrzewaniu
Krtąń	brak mutacji	brzmienie głosu bez zmian
Owłosienie	horyzontalna linia owłosienia łonowego, brak zakoli, słaby zarost na brodzie	zmniejszenie intensywności zarostu na twarzy
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 wnętrstwo	spadek objętości
Spermatogeneza	nie rozpoczęta	zan kowa
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 LH, FSH, TSH, prolaktyny i u chłopców testosteronu a u dziewcząt estradiolu;
4. Jeżeli stężenie gonadotropin jest zwiększone poszukiwanie przy czyn 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:

- długodziałające wstrzyknięcia domięśniowe,
- T. enanthate – szczyt po 72 h; 50-150 mg/10-14 dni,
- T. undecanoate - działa do 3 m-cy,
- krótkodziałające 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 testosteronu we krwi,
- preparaty doustne: T. undecanoate – zmienne poziomy testosteronu, częste dawkowanie, żołądkowo-jelitowe i wątrobowe AE.

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

Przeciwwskazania:

- rak prostaty,
- rak sutka,
- polycytemia,
- 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.

Źródło: raport nr AOTM-BP-430-2/2013

### 3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

#### 3.1. Interwencja oceniana

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje odnośnie poszczególnych substancji czynnych będących przedmiotem zlecenia.

**Tabela 2. Oceniane interwencje**

Substancja	Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna	Mechanizm działania
Estradiolum + Dydrogesteronum	G03FA14	Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; progestageny i estrogeny w skojarzeniu, dydrogesteron i estrogen	<p>Estradiol Substancja czynna, syntetyczny 17β-estradiol, jest chemicznie i biologicznie identyczny z endogennym ludzkim estradiolem. Uzupełnia niedobory produkcji estradiolu u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy wypadowe. Estrogeny zapobiegają utracie masy kości po menopauzie lub usunięciu jajników.</p> <p>Dydrogesteron Dydrogesteron jest progestagenem aktywnym po zastosowaniu doustnym, wykazuje działanie porównywalne z progesteronem podanym parenteralnie. Z uwagi na to, że estrogeny powodują (stymulują) rozrost endometrium niezrównoważona terapia samymi estrogenami powoduje wzrost ryzyka rozrostu endometrium i raka endometrium. U kobiet z zachowaną macicą dodanie progestagenu znacznie redukuje ryzyko zależnego od estrogenów rozrostu i raka endometrium.</p>
Testosteronum	G03BA03	Androgeny	<p>Leczenie produktem Undestor Testocaps hipogonadyzmu u mężczyzn przywraca prawidłowe stężenie testosteronu całkowitego we krwi i biodostępnego, w zależności od dawki. Powoduje ono również zwiększenie stężenia dihydrotestosteronu (DHT) i estradiolu (E2) w osoczu i jednocześnie zmniejszenie SHBG (globuliny wiążącej hormony płciowe), LH i FSH. Zarówno u młodych i starszych mężczyzn z hipogonadyzmem leczenie produktem Undestor Testocaps zmniejsza objawy niedoboru testosteronu. Ponadto terapia zwiększa gęstość mineralną kości wpływając na masę ciała i zmniejsza tłuszczową masę ciała. Leczenie poprawia również funkcje seksualne, w tym libido i zaburzenia erekcji. W zależności od dawki terapia powoduje zmniejszenie stężenia w osoczu LDL-C, HDL-C i triglicerydów oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny i zwiększenie hematokrytu zważywszy na to, że stwierdzono zmiany, nieznamiennie klinicznie, dotyczące enzymów wątrobowych i PSA. Leczenie może skutkować powiększeniem gruczołu krokowego, ale nie obserwowano działań niepożądanych z tym związanych. U pacjentów z hipogonadyzmem i cukrzycą obserwowano poprawę wrażliwości na insulinę i (lub) zmniejszenie stężenia glukozy we krwi w wyniku stosowania androgenów. U chłopców z konstytucyjnym opóźnieniem wzrostu oraz dojrzewania przyjmowanie produktu Undestor Testocaps na początku przyspiesza wzrastanie oraz wywołuje rozwój drugorzędowych cech płciowych. U kobiet po owariotomii, które poddawane są estrogenowej terapii zastępczej, włączenie do leczenia produktu Undestor Testocaps podnosi libido, zwiększa gęstość mineralną kości oraz beztłuszczową masę ciała. W przypadku transseksualistów K/M (kobiet chcących zmienić swoją płeć na męską) stosowanie produktu Undestor Testocaps wywołuje maskulinizację.</p>



W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące wszystkich zarejestrowanych wskazań z Charakterystyk Produktów Leczniczych ocenianych produktów leczniczych.

**Tabela 3. Wszystkie zarejestrowane wskazania ocenianych technologii medycznych na podstawie najnowszych wersji Charakterystyk Produktów Leczniczych**

<b>Femoston conti (Estradiolum + Dydrogesteronum)</b>	Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) do leczenia 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. <u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Doświadczenia dotyczące leczenia kobiet w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.
<b>Undestor Testocaps (Testosteronum)</b>	Testosteronowa terapia zastępcza w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu jest potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne (poprzednie wskazanie zawarte w ChPL z roku 2012 brzmiało: leczenie substytucyjne testosteronem u mężczyzn w przypadku hipogonadyzmu pierwotnego i wtórnego zarówno wrodzonego jak i nabytego)

**Tabela 4. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości**

Dokument	Przedmiot oceny	Treść stanowiska	Uzasadnienie
Opinia Rady Przejrzystości nr 267/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne estradiolum + dydrogesteronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Femoston conti, tabl. powł. 1+5 mg, 28 tabl. (blist.), 5909990973316	Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię nt. finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż objęte w ChPL zawierających substancję czynną: estradiolum + dydrogesteronum, wyrażoną w opinii nr 315/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. we wskazaniu hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. -- terapia substytucyjna	Radzie nie są znane nowe dane nt. przedmiotowej technologii medycznej, względem uprzednio wydanej opinii, co uzasadnia jej podtrzymanie.
Opinia Rady Przejrzystości nr 315/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: estradiolum + dydrogesteronum, medroxyprogesteronum oraz testosteronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Femoston conti, tabl. powł., 1+5 mg, 28 tabl. (blist.), 5909990973316 Undestor Testocaps, kaps., 40 mg, 60 kaps. (6 blist. po 10 szt.), 5909990665082	Rada uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: estradiolum + dydrogesteronum oraz testosteronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL. Rada uważa jednocześnie za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: medroxyprogesteronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL.	Zastosowanie produktów zawierających estradiolum + dydrogesteronum we wskazaniu hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna, oraz produktów zawierających testosteronum we wskazaniu opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyzmie męskim - terapia substytucyjna znajduje poparcie w rekomendacjach klinicznych oraz wynikach nielicznych badań dotyczących tego zagadnienia. Rada zwraca jednocześnie uwagę, że ustalenie bezpieczeństwa stosowania leków hormonalnych w leczeniu substytucyjnym u osób poniżej 18 roku życia wymaga dalszych badań. Zdaniem Rady zastosowanie produktów zawierających medroxyprogesteronum we wskazaniu limfangioleiomiomatoza nie jest uzasadnione, gdyż dostępne doniesienia naukowe nie potwierdzają skuteczności takiego postępowania.
Opinia Rady Przejrzystości nr 219/2012 z dnia 1 października 2012 r.	Femoston conti (Estradiolum + Dydrogesteronum); tabl. powł. 1+5mg 28 tabl. (blist.); 5909990973316 Undestor Testocaps, kaps., 40 mg, 60 kaps., 5909990665082	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją przedmiotowych technologii	Zdaniem Rady długotrwała praktyka kliniczna oraz istniejące dowody naukowe uzasadnia stosowanie tych leków.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 65/20/2010 z dnia 20 września 2010 r.	Femoston Conti® (estradiolum + dydrogesteronum)	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych leku	Rada Konsultacyjna jest świadoma ryzyka związanego ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), ale pomimo to



Dokument	Przedmiot oceny	Treść stanowiska	Uzasadnienie
w sprawie zasadności finansowania leku Femoston Conti® (estradiolum + dydrogesteronum) stosowanego w hormonalnej terapii zastępczej, w ramach wykazu leków refundowanych		Femoston Conti® (dydrogesteron/estradiol) w hormonalnej terapii zastępczej przy 50% odpłatności pacjenta.	uważa, że Femoston Conti® może być stosowany w praktyce klinicznej z zachowaniem indywidualnych wskazań i przeciwwskazań, ze szczególnym uwzględnieniem korzyści i ryzyka stosowania przedmiotowego preparatu. W związku z tym, Femoston Conti® powinien być finansowany na podobnych zasadach jak obecnie refundowane produkty lecznicze stosowane w HTZ.

### 3.2. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w praktyce klinicznej preferuje się w leczeniu hipogonadyzmu u dziewcząt preparaty estrogenów i gestagenów estradiole, natomiast u chłopców z opóźnionym dojrzewaniem podawany jest testosteron (szczegóły w załączonych opiniach ekspertów klinicznych).

## 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 22.07.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących stosowania Estradiolum + Dydrogesteronum i Testosteronum we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Wyszukiwanie przeprowadzono na następujących stronach internetowych:

- Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>],
- Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov>, <http://www.guideline.gov>],
- The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/>],
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH [<http://www.cadth.ca/>],
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>],
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>],
- New Zealand Guidelines Group [<http://www.health.govt.nz/>],
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada [<http://sogc.org/>],
- American Gynecological & Obstetrical Society, AGOS, [<http://www.agosonline.org/>],
- European Society for Paediatric Endocrinology, ESPE, [<https://www.eurospe.org/index.aspx>],
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG [<https://www.rcog.org.uk/>],
- British Society for Paediatric Endocrinology, BSPED, [<https://www.bsped.org.uk/>],
- Pediatric Endocrine Society, PED, [<https://www.pedsendo.org/home/>],
- strony polskich towarzystw naukowych (Polskie Towarzystwo Ginekologiczne).

Wykorzystano słowa kluczowe: hypogonadism i delayed puberty z datą odcięcia 2013 r. (włącznie), tj. datą zakończenia pracy nad poprzednim raportem Agencji - AOTM-BP-430-2/2013.

Odnaleziono dwie publikacje brytyjskie, które dotyczą leczenia konstytucyjnego opóźnienia wzrastania i dojrzewania u chłopców oraz leczenia dziewcząt z hipogonadyzmem.

Pozostałe informacje zamieszczone w poniższej tabeli pochodzą z poprzedniego raportu Agencji - AOTM-BP-430-2/2013.

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

Kraj/ Organizacja, rok	Rekomendacja
<b>Wielka Brytania BSPED 2015</b>	Celem terapii zastępczej testosteronem jest naśladowanie normalnego rytm dojrzewania i dopasowanie do różnych etapów rozwoju pokwitania u pacjentów z hipogonadyzmem związanym z niedoborem gonadoliberyny, niedoborem androgenów wtórnym do choroby jąder oraz konstytucjonalnym opóźnieniem wzrastania i dojrzewania CDGP (ang. constitutional delay of growth and puberty). Terapia zastępcza

Kraj/ Organizacja, rok	Rekomendacja
	testosteronem jest stosowana w celu wywołania rozwoju drugorzędowych cech płciowych oraz promowania wzrostu liniowego, normalnego przyrostu masy mięśniowej i gęstości mineralnej kości, unikając spóźnionego zamknięcia płytki nasadowej. U chłopców z CDGP, terapia zastępcza testosteronem może również zostać rozpoczęta w celu złagodzenia stresu na który często cierpią chłopcy z powodu braku wzrostu i postępu pokwitania. Może to mieć wpływ na ich efektywność w szkole i relacje społeczne. W przypadku wtórnego niedoboru androgenów związanego z niedoczynnością gonad (hipogonadotropiczne lub hipergonadotropiczne) terapia zastępcza testosteronem rozpoczyna się zwykle w przedziale od 12 do 14 roku życia i wymagane jest leczenia przez całe życie. Leczenie CDGP testosteronem powinno opierać się na niskich dawkach i powinno być przerywane w celu uniknięcia supresji osi endogennych.
<b>Wielka Brytania RCOG 2013</b>	U wszystkich dziewcząt, u których występuje pierwotny brak miesiączki konieczna jest ocena potencjalnego wzrostu przez endokrynologa dziecięcego zanim rozpocznie się terapię estrogenem. U dziewcząt z hipogonadyzmem, które mają ustalone leczenie zastępcze estrogenem powinno się rozważyć transdermalne plastry z estrogenem.

## 5. Opinie ekspertów

Tabela 6. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p><b>prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak</b></p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej</p>	<p>Preparat Undestor Testocaps (testosteronum), w kaps. à 40 mg, może być stosowany w przypadku opóźnionego dojrzewania płciowego u chłopców i u mężczyzn lub zastępować terapię preparatami testosteronu o przedłużonym działaniu lub preparatami testosteronu podawanymi w formie żelu.</p>	<p>Preparat Femoston Conti, do podawania w tabletkach, zawiera zarówno estradiol (1 mg), jak i dydrogesteron (5 mg), podczas gdy w przypadku hipogonadyzmu u dziewcząt początkowo, przez okres ok. 2-3 lat, stosuje się preparaty zawierające estrogeny. Ponadto estrogeny początkowo stosuje się w małej dawce, następnie dawkę stopniowo zwiększa się. Dopiero w późniejszym okresie czasu podaje się estrogeny i gestageny, w celu pobudzenia krwawienia menstruacyjnego. Preparaty te podaje się przy tym w innych dawkach/proporcjach, aniżeli zawarte w preparacie Femoston Conti. Dlatego też podawanie preparatu Femoston Conti u dziewcząt poniżej 18 roku życia, poza sytuacjami, które można uznać jako marginalne, jest nieuzasadnione.</p>	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania doustnych preparatów testosteronu jest stosunkowo dobrze udokumentowane. W związku z powyższym popieram wniosek o finansowanie ze środków publicznych preparatu Undestor Testocaps (testosteronum), w kaps. à 40 mg, w przypadku opóźnionego dojrzewania płciowego u chłopców i u mężczyzn, w następstwie hipogonadyzmu. Na podstawie uzasadnienia przedstawionego w pkt. <i>Argumenty przeciw finansowaniu...</i> uważam, iż wprowadzenie preparatu Femoston Conti dla dziewcząt poniżej 18 roku życia z hipogonadyzmem hiper- lub hipogonadotropowym, refundowanego ze środków publicznych, dostępnego w obrocie aptecznym, wypisanego na receptę, za niezasadne. W związku z powyższym nie popieram wniosku dotyczącego stosowania preparatu Femoston Conti u dziewcząt poniżej 18 roku życia na opisanych w przedmiotowej procedurze zasadach.</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>Hipogonadyzm hipergonadotropowy oraz hipergonadotropowy należą do schorzeń nieuleczalnych, przewlekłych, wymagających leczenia substytucyjnego, które ma na celu uzupełnienie niedoboru lub braku hormonów płciowych od okresu dojrzewania do wieku dojrzałego. Każdy lek podawany przewlekle stanowi duże obciążenie finansowe, w tym wypadku rodziny. W sytuacji braku środków finansowych rodziny istnieje ryzyko odstąpienia od leczenia dziewcząt. Hormony płciowe odgrywają ważną rolę nie tylko w rozwoju III-rzędowych cech płciowych, ale także odpowiadają za stan metaboliczny układu kostnego oraz układu sercowo-naczyniowego, wpływają także na nastrój oraz poprawiają samopoczucie osoby chorej.</p> <p>Hormon zawarty w leku Femoston Conti zastępuje estradiol naturalnie produkowany przez jajniki.</p>	<p>-</p>	<p>Leczenie powinno być finansowane ze środków publicznych. Badania naukowe dokumentują ich bezpieczeństwo oraz dobry efekt terapeutyczny. Należy podkreślić doustną formę podawania leku, która jest szczególnie akceptowana przez młodych pacjentów. Lek w w/w schorzeniach jest stosowany przewlekle oraz co jest ważne regularnie.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>Undestor – lek jest stosowany w hipogonadyzmie męskim od wielu lat z bardzo dobrym efektem terapeutycznym. Jest dobrze tolerowany przez pacjentów, jest bezpieczny, a co szczególnie ważne u młodych osób, jest podawany doustnie. Dawka leku w zależności od potrzeb może się zwiększać, bez pogorszenia jakości życia.</p> <p>Konieczność stałego podawania leku jest dużym obciążeniem rodzinnego budżetu, co może stanowić ryzyko odstąpienia od leczenia. Brak hormonów płciowych nie tylko pogarsza jakość życia, ale przede wszystkim stanowi ryzyko rozwoju osteoporozy i chorób sercowo-naczyniowych. Brak rozwoju III-rzędowych cech płciowych utrudnia identyfikowanie się płcią genetyczną, co może stanowić obciążenie psychiczne dla dziecka.</p>		
<p>██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████</p>	<p>Preparat Undestor Testocaps w kaps po 40 mg można stosować u chłopców we wskazaniu opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyzmie męskim jako alternatywa do podawania parenteralnego preparatu testosteron prolongatum czy też preparatów w postaci żelu.</p>	<p>Preparat Femoston conti (1 mg estradiolu + 5 mg dydrogesteronu) nie jest przeznaczony do stosowania w populacji dzieci. Jest on stosowany u kobiet po menopauzie w hormonalnej terapii zastępczej. W przypadku hipogonadyzmu u dziewcząt do 18 roku życia początkowo stosuje się tylko preparaty samych estrogenów przez przynajmniej ok. 2 lata a następnie terapię sekwencyjną estrogenów i gestagenów, ale aby wywołać krwawienia miesięczne potrzeba innej dawki wspomnianych leków.</p>	<p>Zdecydowanie wskazuję na możliwość stosowania preparatu Undestor Testocaps kaps 40 mg we wskazaniu podanym na początku formularza. Lek ten był już stosowany z sukcesem w indukcji dojrzewania. W 2015 roku ukazała się praca autorów duńskich na dużej grupie chłopców podsumowująca korzystny efekt terapii preparatem doustnym testosteronu (Evaluation of 451 Danish boys with delayed puberty: diagnostic use of a new puberty nomogram and effects of oral testosterone therapy, J Clin Endocrinol Metab 2015,100(4):1376-1385, autorzy: Lawaetz JG i wsp.)</p> <p>Nie jest zasadne stosowanie preparatu Femoston Conti u dziewcząt do 18 roku życia we wskazaniu hipogonadyzm.</p>

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza skuteczności klinicznej

#### 6.1.1. Opis metodyki

W dniu 1 sierpnia 2016 r. analityk Agencji przeprowadził przegląd systematyczny w celu określenia efektywności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa substancji czynnych estradiolum + dydrogesteronum i testosteronum we wskazaniach pozarejestacyjnych będących przedmiotem niniejszego raportu.

Przegląd systematyczny badań wtórnych wykonano w bazach: Medline, Embase, Cochrane Library. Strategię wyszukiwania (zamieszczone w załącznikach) oparto na słowach kluczowych dotyczących populacji i interwencji. Zastosowano filtry dotyczące języka (angielski, polski, niemiecki, francuski), przedmiotu badań (człowiek) i typu badania (przegląd systematyczny i metaanaliza). Nie stosowano ograniczeń czasowych.

Selekcję prowadzono dwuetapowo przez 1 analityka, najpierw po tytułach i abstraktach, a następnie po pełnych tekstach publikacji. Proces selekcji badań przedstawiono w postaci diagramu PRISMA (załącznik).

Do niniejszej analizy klinicznej włączano badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji publikacji.

**Tabela 7. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjentki z hipogonadyzmem hipergonadotropowym lub hipogonadotropowym u dziewcząt do 18 roku życia Pacjenci z opóźnionym dojrzewaniem płciowym przy hipogonadyzmie męskim	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Interwencja	terapia substytucyjna doustna estradiolum + dydrogesteronum u dziewcząt terapia substytucyjna doustna testosteronum u chłopców	Produkty lecznicze zawierające w składzie estradiolum + dydrogesteronum lub testosteronum o drodze podania innej niż doustna
Komparator	Nie określono	Nie określono
Punkty końcowe	Istotne klinicznie	Nie określono
Typ badania*	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy Systematyczny przegląd badań obserwacyjnych	Przegląd niesystematyczne

\* Zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych HTA”

#### 6.1.2. Przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia.

## 6.2. Bezpieczeństwo stosowania

### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Femoston Conti, Undestor Testocaps:

#### o **Działania niepożądane**

Poniżej w tabeli zostały przedstawione działania niepożądane wymienione w Charakterystykach Produktów Leczniczych, które występowały bardzo często lub często.

**Tabela 8. Wszystkie odnotowane działania niepożądane związane z zastosowaniem ocenianych technologii medycznych na podstawie najnowszych wersji Charakterystyk Produktów Leczniczych**

	Częstość występowania zdefiniowano jako liczba	Częstość występowania zdefiniowano jako liczba przypadków często $\geq 1/100$ do $< 1/10$ .

	przypadków, bardzo często (≥1/10)	
<b>Femoston Conti</b> (estradiolum + dydrogesteronum)	<u>Zaburzenia układu nerwowego</u> bóle głowy <u>Zaburzenia żołądka i jelit</u> bóle brzucha <u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u> bóle pleców <u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u> bóle/tkliwość uciskowa piersi	<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u> drożdżycy pochwy <u>Zaburzenia psychiczne</u> depresja, nerwowość <u>Zaburzenia układu nerwowego</u> migrena, zawroty głowy <u>Zaburzenia żołądka i jelit</u> nudności, wymioty, wzdęcia <u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u> skórne reakcje alergiczne (np. wysypka, pokrzywka, świąd) <u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u> zaburzenia miesiączkowania (w tym plamienia postmenopauzalne, miesiączki acykliczne z przedłużonym krwawieniem, obfite miesiączki krwotoczne, zbyt rzadkie lub brak miesiączki, nieregularne miesiączki, bolesne miesiączkowanie), bóle w obrębie miednicy, upławy <u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u> stany zmęczenia (osłabienie, zmęczenie, ogólne złe samopoczucie), obrzęk obwodowy <u>Badania diagnostyczne</u> zwiększenie masy ciała
<b>Undestor Testocaps</b> (testosteronum)	-	<u>Badania diagnostyczne</u> zwiększenie hematokrytu zwiększenie liczby krwinek czerwonych zwiększenie stężenia hemoglobiny

\* **Komentarz analityka:** w najnowszej wersji ChPL dla leku Femoston Conti, w porównaniu do wersji ChPL z roku 2012 wykorzystanej w poprzednim opracowaniu Agencji, pojawiły się nowe działania niepożądane sklasyfikowane jako występujące bardzo często.

### **Komunikaty bezpieczeństwa**

W dniu 29.08.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych Femoston Conti i Undestor Testocaps na stronach:

- Food and Drug Administration ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)),
- European Medicines Agency ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych ([www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)).

Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które powinny zostać uwzględnione w niniejszym raporcie.

## 7. Wpływ na wydatki NFZ i pacjentów

### 7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

**Tabela 9. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce ocenianych produktów leczniczych (na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 29.06.2016 r.)**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	WLF	Wskazania ref. lub oznaczenie załącznika ze wskazaniami	Wskazania off-label	PO	DP
<b>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Substancja czynna: Estradiolum + Dydrogesteronum										
Femoston Conti, tabl. powł., 1+5 mg	28 szt.	5909990973316	68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	20,4	24,95	13,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	hipogonadyzm hipergonadotropowy lub hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 roku życia - terapia substytucyjna	30%	15,37
Substancja czynna: Testosteronum										
Undestor Testocaps, kaps., 40 mg	60 szt. (6 blist. p o 10 szt.)	5909990665082	63.0, Hormony płciowe - androgeny - testosteron	34,56	44,23	44,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyzmie męskim - terapia substytucyjna; F64.0 (wg ICD-10)	30%	13,27

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, DP – dopłata pacjenta.

## 7.2. Wydatki NFZ na finansowanie ocenianych technologii w Polsce

### Opis metody prognozowania wydatków oraz ograniczenia analizy

Prognozę wydatków oparto na danych DGL NFZ (za IkarPro.pl) z okresu maj 2013 – kwiecień 2016. DGL NFZ sprawozdaje dane wg EAN z podziałem na refundację apteczną i szpitalną, zatem prognoza dotyczy wszystkich refundowanych wskazań aptecznych. Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą NFZ nie zbiera danych na temat wskazania, w jakim dane opakowanie jest refundowane. Stanowi to niewątpliwie najpoważniejsze ograniczenie analizy, jednak alternatywą byłoby jedynie nieprzedstawienie żadnych oszacowań.

Miesięczne wydatki wyrównano stosując kwartalną i roczną średnią ruchomą, co pozwoliło usunąć wpływ zaburzeń sezonowych. Do danych wyrównanych w schemacie rocznym dopasowano metodą najmniejszych kwadratów linię prostą. Sprawdzono wpływ pominięcia pierwszych jedenastu obserwacji na prognozę (tj. tych, dla których średnia ruchoma jest liczona na mniej niż 12 obserwacjach pierwotnych).

Najważniejsze wyniki analizy wydatków zaprezentowano poniżej. Wyniki szczegółowe, w tym wydatki miesięczne, znajdują się na dołączonej do raportu płycie CD<sup>1</sup>.

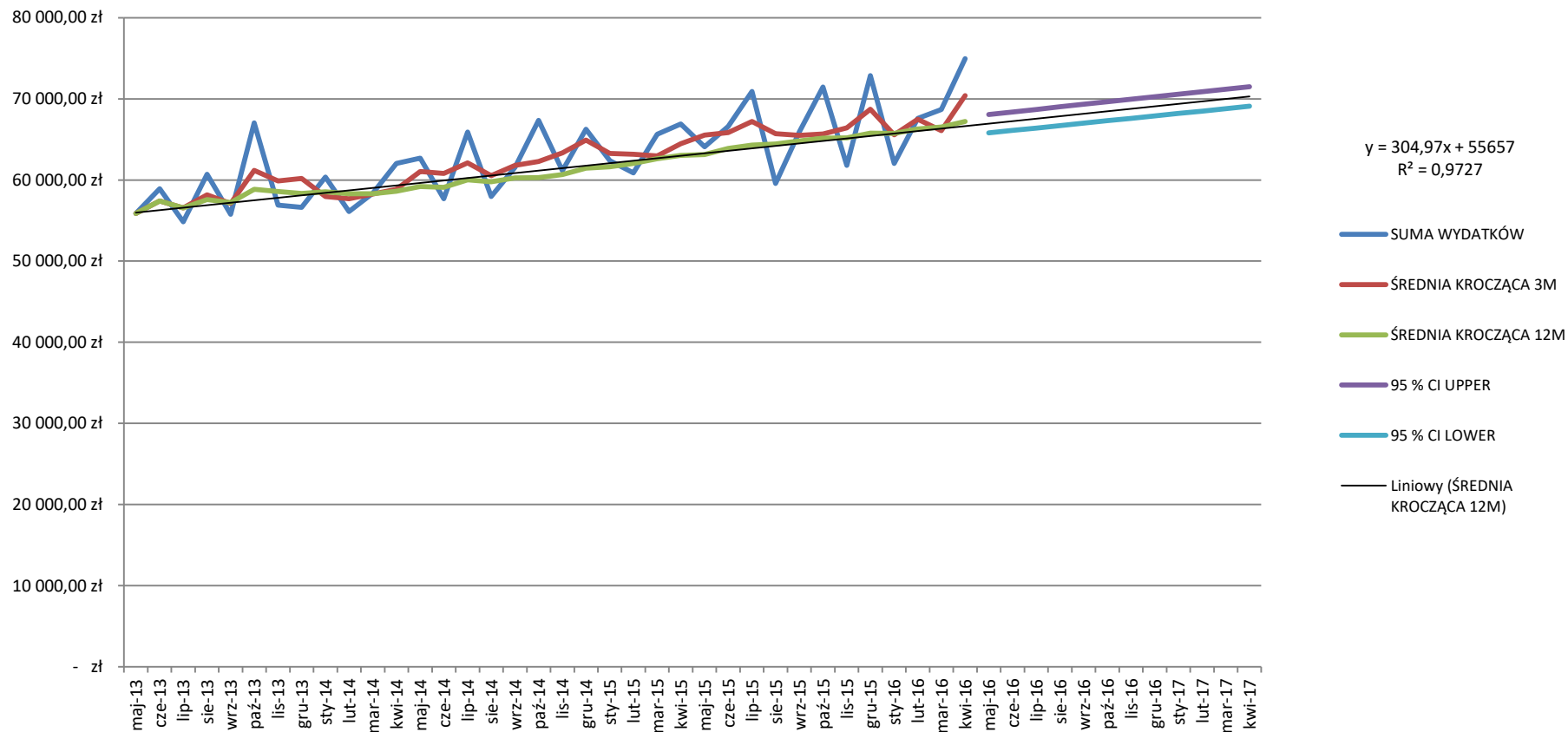
---

<sup>1</sup> Plik OT.434.36.2016\_estradiol\_testosteron.xlsx



### Femoston Conti

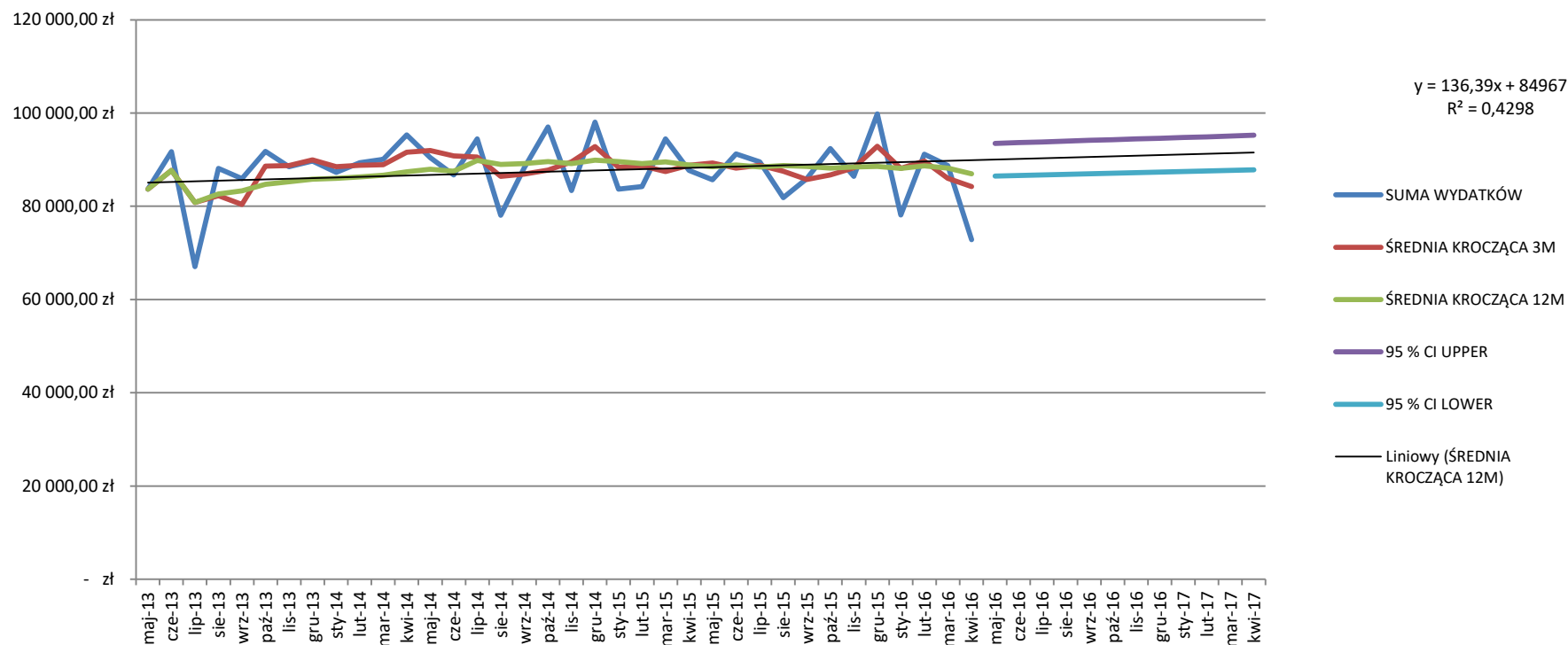
Wydatki na refundację apteczną produktu leczniczego Femoston Conti, we wszystkich refundowanych wskazaniach aptecznych, wyniosły w okresie maj 2015 – kwiecień 2016 806 tys. zł. Średnie miesięczne wydatki w tym okresie wyniosły 67 tys. zł (95% CI 64-70 tys. zł). Prognozowane wydatki na refundację apteczną w tej grupie, w okresie maj 2016 – kwiecień 2017, wynoszą 823 tys. zł (95% CI 809-837 tys. zł). Prognozowany jest zatem niewielki (2%) wzrost wydatków na refundację apteczną rok do roku. Pominięcie pierwszych 11 obserwacji wyrównanych sezonowo prowadzi do prognozowanego wzrostu wydatków o 3%. Dopasowana prosta pozwoliła wyjaśnić 97% zmienności wydatków wyrównanych sezonowo. Prognoza dotyczy wszystkich refundowanych wskazań aptecznych.



Rysunek 1. Femoston Conti – wydatki w okresie 5.2013-4.2016, prognoza 5.2016-4.2017

### Undestor Testocaps

Wydatki na refundację apteczną produktu leczniczego Undestor Testocaps, we wszystkich refundowanych wskazaniach aptecznych, wyniosły w okresie maj 2015 – kwiecień 2016 1,04 mln zł. Średnie miesięczne wydatki w tym okresie wyniosły 87 tys. zł (95% CI 82-91 tys. zł). Prognozowane wydatki na refundację apteczną w tej grupie, w okresie maj 2016 – kwiecień 2017, wynoszą 1,89 mln zł (95% CI 1,05-1,13 mln zł). Prognozowany jest zatem niewielki (4%) wzrost wydatków na refundację apteczną rok do roku. Pominięcie pierwszych 11 obserwacji wyrównanych sezonowo prowadzi do prognozowanego wzrostu wydatków o 1%. Dopasowana prosta pozwoliła wyjaśnić 43% zmienności wydatków wyrównanych sezonowo. Prognoza dotyczy wszystkich refundowanych wskazań aptecznych.



Rysunek 2. Undestor Testocaps – wydatki w okresie 5.2013-4.2016, prognoza 5.2016-4.2017

## 8. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Dnia 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Minister Zdrowia poprosił o uwzględnienie w materiałach analitycznych: skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców oraz istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.). Minister Zdrowia poprosił o przygotowanie ww. materiałów do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach wykazu *A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania - raportu nr AOTM-BP-430-2/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych: odnotowano nowe działania niepożądane leku Femoston Conti występujące bardzo często.
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach: odnaleziono 2 nowe dokumenty.
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych w postaci przeglądów systematycznych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję: nie odnaleziono nowych dowodów naukowych.
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia: szczegóły znajdują się poniżej.

### Wyniki analizy klinicznej i odszukanych rekomendacji klinicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych, odnaleziono 2 dokumenty.

Według brytyjskich wytycznych BSPED z 2015 roku, terapia zastępcza testosteronem jest stosowana w celu naśladowania normalnego rytm dojrzewania i dopasowanie do różnych etapów rozwoju pokwitania u pacjentów z hipogonadyzmem związanym z niedoborem gonadoliberyny, niedoborem androgenów wtórnym do choroby jąder oraz konstytucjonalnym opóźnieniem wzrastania i dojrzewania. Terapia zastępcza testosteronem rozpoczyna się zwykle w przedziale od 12 do 14 roku życia i wymagane jest leczenia przez całe życie

Według brytyjskich wytycznych RCOG z 2013 roku, u dziewcząt z hipogonadyzmem, które mają ustalone leczenie zastępcze estrogenem powinno się rozważyć transdermalne plastry z estrogenem.

## **Prognoza wydatków NFZ**

### ***Femoston Conti***

Wydatki na refundację apteczną produktu leczniczego Femoston Conti, we wszystkich refundowanych wskazaniach aptecznych, wyniosły w okresie maj 2015 – kwiecień 2016 806 tys. zł. Prognozowane wydatki na refundację apteczną w tej grupie, w okresie maj 2016 – kwiecień 2017, wynoszą 823 tys. zł (95% CI 809-837 tys. zł). Prognozowany jest zatem niewielki (2%) wzrost wydatków na refundację apteczną rok do roku.

### ***Undestor Testocaps***

Wydatki na refundację apteczną produktu leczniczego Undestor Testocaps, we wszystkich refundowanych wskazaniach aptecznych, wyniosły w okresie maj 2015 – kwiecień 2016 1,04 mln zł. Prognozowane wydatki na refundację apteczną w tej grupie, w okresie maj 2016 – kwiecień 2017, wynoszą 1,89 mln zł (95% CI 1,05-1,13 mln zł). Prognozowany jest zatem niewielki (4%) wzrost wydatków na refundację apteczną rok do roku.

Należy mieć na uwadze, iż ze względu na charakter raportowanych na stronie NFZ danych, prognozy te dotyczą wszystkich refundowanych wskazań aptecznych, co stanowi jednocześnie ograniczenie tej analizy.

## 9. Załączniki

### 9.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

Raport Nr: AOTM-BP-430-2/2013. Estradiolum + Dydrogesteronum - Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna. Medroxyprogesteronum – Limfangioleiomiomatoza. Testosteronum - Opóźnione dojrzewanie piciowe przy hipogonadyzmie męskim - terapia substytucyjna. Warszawa, październik 2013.

### 9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

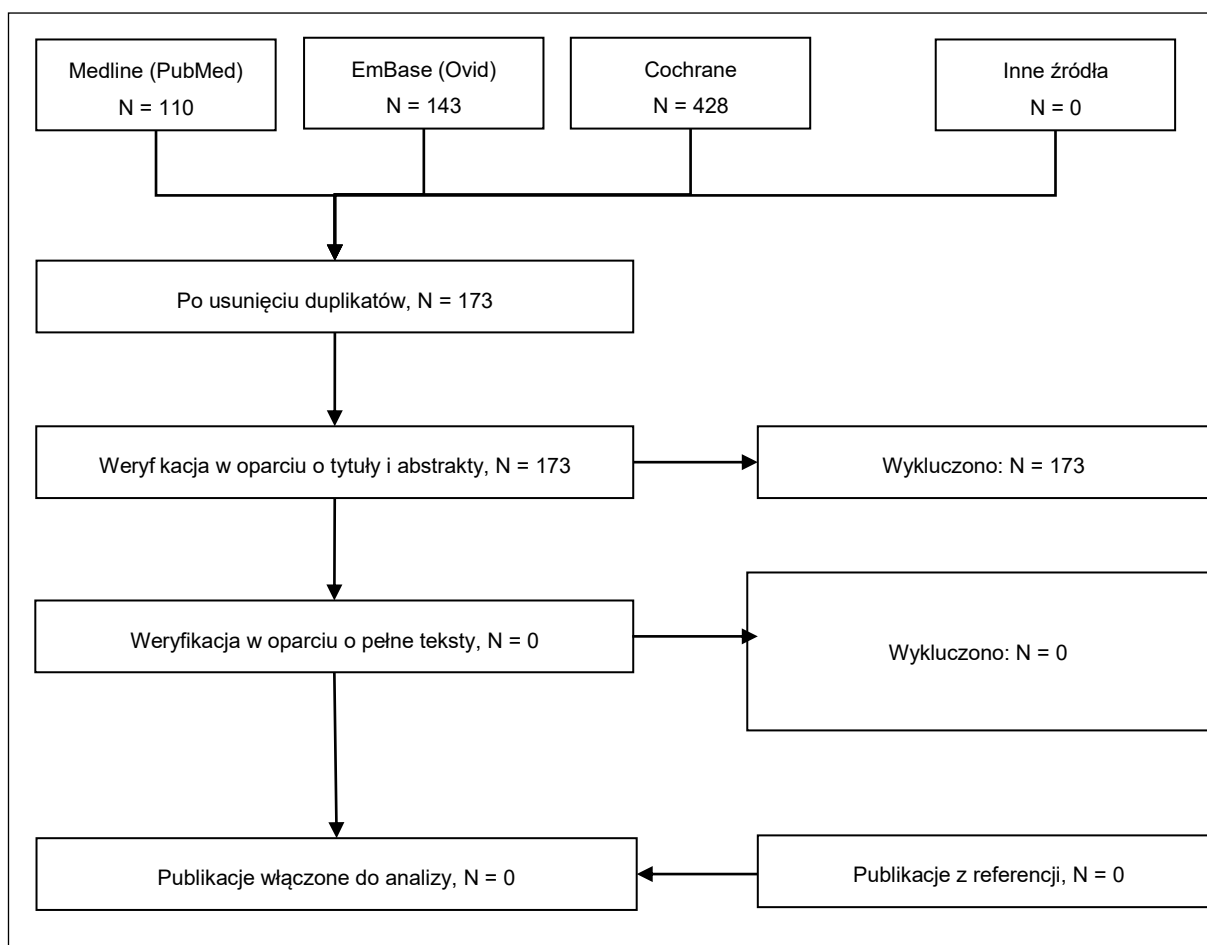
Pubmed 01.08.2016		
#13	Search (#3 and #4) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Humans; English; French; German	110
#12	Search (#3 and #4) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Humans; English; French	103
#11	Search (#3 and #4) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Humans; English	101
#10	Search (#3 and #4) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Humans	116
#8	Search (#3 and #4) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	129
#4	Search (((("Hypogonadism"[Mesh]) OR "Puberty, Delayed"[Mesh])) OR Hypogonadism[Title/Abstract]) OR (Puberty[Title/Abstract] AND Delayed[Title/Abstract])	18469
#3	Search (#1 or #2)	89899
#2	Search ("Testosterone"[Mesh]) OR Testosterone[Title/Abstract]	89685
#1	Search (((("Estradiol"[Mesh]) AND "Dydrogesterone"[Mesh])) OR (Estradiol[Title/Abstract] AND Dydrogesterone[Title/Abstract]))	223

Embase 01.08.2016	
#19,	'testosterone'/de OR testosterone:ab,ti OR ('estradiol'/de OR 'estradiol':ab,ti AND ('dydrogesterone'/de OR dydrogesterone:ab,ti)) AND ('hypogonadism'/de OR hypogonadism:ab,ti OR 'delayed puberty'/de OR (delayed:ab,ti AND 'puberty':ab,ti)) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [polish]/lim) AND [embase]/lim,143,1 Aug 2016
#18,	'testosterone'/de OR testosterone:ab,ti OR ('estradiol'/de OR 'estradiol':ab,ti AND ('dydrogesterone'/de OR dydrogesterone:ab,ti)) AND ('hypogonadism'/de OR hypogonadism:ab,ti OR 'delayed puberty'/de OR (delayed:ab,ti AND 'puberty':ab,ti)),8850,1 Aug 2016
#17,	'hypogonadism'/de OR hypogonadism:ab,ti OR 'delayed puberty'/de OR (delayed:ab,ti AND 'puberty':ab,ti),22209,1 Aug 2016
#16,	delayed:ab,ti AND 'puberty':ab,ti,3249,1 Aug 2016
#15,	'puberty':ab,ti,29969,1 Aug 2016
#14,	delayed:ab,ti,284005,1 Aug 2016
#13,	'delayed puberty'/de,2518,1 Aug 2016
#12,	hypogonadism:ab,ti,12216,1 Aug 2016
#11,	'hypogonadism'/de,13727,1 Aug 2016
#10,	'testosterone'/de OR testosterone:ab,ti OR ('estradiol'/de OR 'estradiol':ab,ti AND ('dydrogesterone'/de OR dydrogesterone:ab,ti)),119117,1 Aug 2016
#9,	'estradiol'/de OR 'estradiol':ab,ti AND ('dydrogesterone'/de OR dydrogesterone:ab,ti),762,1 Aug 2016
#8,	'dydrogesterone'/de OR dydrogesterone:ab,ti,1720,1 Aug 2016
#7,	'estradiol'/de OR 'estradiol':ab,ti,132644,1 Aug 2016
#6,	dydrogesterone:ab,ti,529,1 Aug 2016
#5,	'dydrogesterone'/de,1638,1 Aug 2016
#4,	'estradiol':ab,ti,84265,1 Aug 2016
#3,	'estradiol'/de,109871,1 Aug 2016
#2,	testosterone:ab,ti,84545,1 Aug 2016
#1,	'testosterone'/de,99029,1 Aug 2016

Cochrane 01.08.2016		
ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Estradiol] explode all trees	3547
#2	MeSH descriptor: [Dydrogesterone] explode all trees	126
#3	#1 and #2	78

#4	"estradiol":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7137
#5	Dydrogesterone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	223
#6	#4 and #5	125
#7	MeSH descriptor: [Testosterone] explode all trees	2242
#8	Testosterone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4337
#9	#3 or #6 or #7 or #8	4486
#10	MeSH descriptor: [Hypogonadism] explode all trees	260
#11	Hypogonadism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	504
#12	MeSH descriptor: [Puberty, Delayed] explode all trees	36
#13	delayed puberty:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	133
#14	#10 or #11 or #12 or #13	637
#15	#9 and #14	428

### 9.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań



## 10. Piśmiennictwo

- BSPED 2015** Khairi R, Shaw N, Crowne EC. Testosterone replacement therapy. The British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes. November 2015.  
<http://www.bsped.org.uk/clinical/docs/TestosteroneReplacementGuideline.pdf> [dostęp: 31.08.2016]
- ChPL Femoston conti** Charakterystyka Produktu Leczniczego Femoston conti, 1 mg + 5 mg; tabletki powlekane
- ChPL Undestor Testocaps** Charakterystyka Produktu Leczniczego Undestor Testocaps, 40 mg, kapsułki
- Raport Nr: AOTM-BP-430-2/2013** Raport Nr: AOTM-BP-430-2/2013. Estradiolum + Dydrogesteronum - Hipogonadyzm hipergonadotropowy i hipogonadotropowy u dziewcząt do 18 r.ż. - terapia substytucyjna. Medroxyprogesteronum – Limfangioleiomiomatoza. Testosteronum - Opóźnione dojrzewanie płciowe przy hipogonadyzmie męskim - terapia substytucyjna. Warszawa, październik 2013.
- RCOG 2013** Conway G, Critchley HOD. Sex Steroid Treatment for Pubertal Induction and Replacement in the Adolescent Girl. Scientific Impact Paper No. 40. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. June 2013.  
[https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip\\_40.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip_40.pdf) [dostęp: 31.08.2016]