



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

***Raport oceny technologii medycznych w sprawie  
zasadności dalszego finansowania leków  
zawierających substancje czynne  
cyproteronum, cyproteronum + ethinylestradiolum,  
estradiolum, testosteronum,  
stosowanych we wskazaniu ICD-10 F64.0***

Raport nr OT.434.17.2017

Data ukończenia: 07.07.2017 r.

**Wykaz skrótów**

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

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**EMA** – (ang. *European Medicines Agency*) Europejska Agencja Leków

**FDA** – (ang. *Food and Drug Administration*) Agencja ds. Żywności i Leków w USA

**FTM** - (ang. *female to male*) – transeksualny mężczyzna, osoba transeksualna K/M

**HTA** - (ang. *health technology assessment*) ocena technologii medycznych

**IS** – istotny statystycznie

**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.)

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**MTF** – (ang. *male to female*) transeksualna kobieta, osoba transeksualna M/K

**N** – liczba pacjentów w grupie/badaniu

**n** – liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy/wystąpiło zdarzenie niepożądane

**nd** – nie dotyczy

**NFZ**- Narodowy Fundusz Zdrowia

**RP** – Rada Przejrzystości

**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

**UCZ**- urzędowa cena zbytu

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

**Ustawa o świadczeniach** - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.)

**WHO** – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

**ZIP** – Zaburzenia Identyfikacji Płciowej

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>6</b>
<b>3. Problem zdrowotny</b> .....	<b>7</b>
<b>4. Interwencja oceniana i komparatory</b> .....	<b>8</b>
4.1. Interwencja oceniana.....	8
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	10
<b>5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne</b> .....	<b>12</b>
5.1. Rekomendacje kliniczne.....	12
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	15
<b>6. Wskazanie dowodów naukowych</b> .....	<b>16</b>
6.1. Analiza kliniczna i bezpieczeństwo.....	16
6.1.1. Metodologia.....	16
6.1.2. Strategia wyszukiwania.....	16
6.1.3. Ocena wiarygodności włączonych publikacji.....	17
6.2. Wyniki.....	17
6.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo w opracowaniach wtórnych.....	18
6.2.2. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo w badaniach obserwacyjnych.....	22
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</b> .....	<b>28</b>
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	28
7.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce.....	29
<b>8. Opinie ekspertów klinicznych</b> .....	<b>32</b>
<b>9. Podsumowanie</b> .....	<b>33</b>
<b>10. Załączniki</b> .....	<b>35</b>
<b>11. Piśmiennictwo</b> .....	<b>36</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	01.04.2016 PLA.4600.207.2016.1.ISU
---	---------------------------------------

---

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

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1526, z późn. zm.)

Leki zawierające substancje czynne: cyproteronum, cyproteronum + ethinylestradiolum, estradiolum, testosteronum stosowane we wskazaniu ICD-10 F64.0.

---

Typ zlecenia: w trybie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia: przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA

### 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

Tabela 1. Wykaz leków podlegających ocenie

lp	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań pozarejestacyjnych do oceny przez AOTMiT
1	Cyproteronum	Androcur, tabl., 50 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990657476	<b>F64.0 (wg ICD-10)</b>
2	Cyproteronum	Androcur, tabl., 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990657483	
3	Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Cyprodiol, tabl. powl., 2+0,035 mg	21 szt.	5909991039486	
4	Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Cyprodiol, tabl. powl., 2+0,035 mg	63 szt.	5909991039509	
5	Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Diane-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	21 szt. (1 blist.po 21 szt.)	5909990222216	
6	Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Diane-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	63 szt. (3 blist.po 21 szt.)	5909990222230	
7	Cyproteronum + Ethinylestradiolum	OC-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	21 szt. (1 blist.po 21 szt.)	5909990046171	
8	Cyproteronum + Ethinylestradiolum	OC-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	63 szt. (3 blist.po 21 szt.)	5909990046188	
9	Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Syndi-35, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	21 szt. (1 blist.po 21 szt.)	5909990037773	
10	Cyproteronum + Ethinylestradiolum	Syndi-35, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	63 szt. (3 blist.po 21 szt.)	5909990086788	
11	Estradiolum	Climara-50, system transdermalny, 50 µg/24h	4 szt.	5909990458318	
12	Estradiolum	Divigel 0,1%, żel, 0,5 mg/0,5 g	28 szt.	5909990447619	
13	Estradiolum	Divigel 0,1%, żel, 1 mg/g	28 szt.	5909990447718	
14	Estradiolum	Estrofem, tabl. powl., 2 mg	28 tabl.	5909990330713	
15	Estradiolum	Estrofem mite, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	5909990823215	
16	Estradiolum	Fem 7, system transdermalny, 50 µg/24h	4 szt.	5909990774616	
17	Estradiolum	Oesclim 25, system transdermalny, 25 µg/24h	6 szt.	5909990761517	
18	Estradiolum	Oesclim 50, system transdermalny, 50 µg/24h	6 szt.	5909990761616	
19	Estradiolum	Progynova-21, tabl. powl., 2 mg	21 szt. (1 blist.po 21 szt.)	5909990304110	
20	Estradiolum	System 50, system transdermalny, plaster, 3,2 mg	6 szt.	5909990169214	
21	Testosteronum	Undestor Testocaps, kaps., 40 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990665082	

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793, z późn. zm.), pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU z dnia 01.04.2016 r. Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem:

- 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.

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 pozarejestrowanych 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 we wskazaniu ujętym w zleceniu MZ były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania - raportu nr AOTMiT-BP-434-3/2015, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – w porównaniu do ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- zaktualizowano informacje dotyczące wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

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

**Tabela 2. 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 AOTMiT-BP-434-3/2015.
Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 nową publikację (Sherbourne Health Centre, Kanada 2015) zawierającą schematy leczenia zaburzeń identyfikacji płciowej oznaczonej kodem ICD 10 F64.0 – transseksualizm.
Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (opracowań pierwotnych i wtórnych) odnaleziono dodatkowo przegląd Costa 2016 oraz badania Fisher 2016 i Quirós 2015 – wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.
Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	W rozdziale 7.1.1. niniejszego opracowania zaktualizowano informacje dotyczące wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL dla wszystkich wskazań objętych refundacją.

### 3. Problem zdrowotny

#### Zaburzenia identyfikacji płciowej (ZIP) – transseksualizm

Identyfikacja płciowa lub tożsamość płciowa to intuicyjne poczucie przynależności do płci żeńskiej lub męskiej, lub poczucie niezdefiniowania (ambiwalentne), ujawniające się między drugą połową 2 roku życia a pierwszą połową 3 roku życia. Pojęcie to należy odróżnić od roli płciowej, czyli intuicyjnej formy zachowania, określonej przez otoczenie jako żeńskie, męskie lub niezdefiniowane oraz psychoorientacji płciowej – oznaczającej ukierunkowanie popędu płciowego.

Wspólną cechą zaburzeń identyfikacji płciowej jest przeświadczenie o posiadaniu płci innej niż nadana w metryce urodzenia i życie jako osoba innej płci. W najcięższej formie ZIP występują w postaci transseksualizmu. Jest to najgłębsza rozbieżność między płcią biologiczną i psychiczną. Emocjonalną składową tego zaburzenia jest dezaprobatą płci, czyli niezadowolenie ze swojej płci biologicznej, chęć bycia uznanym przez otoczenie za osobę odmiennej płci i posiadania jej cech anatomicznych poprzez leczenie hormonalne i poddanie się chirurgicznej zmianie płci. Według WHO, transseksualizm wymaga leczenia zachowawczego i operacyjnego zgodnego z oczekiwaniami pacjenta.

Częstość występowania ZIP u dzieci szacuje się na 0-2% u chłopców i 3-5% u dziewczynek, ale dane te są bardzo niepewne. U dorosłych zaburzenia identyfikacji płciowej występuje u 1/12000 mężczyzn i 1/30000 kobiet. Według opinii Krajowego Konsultanta w dziedzinie endokrynologii, prof. Andrzeja Lewińskiego, szacuje się, że transseksualizm występuje z częstością 0,001%–0,002%, przy czym dominują transseksualiści mężczyzna/kobieta (M/K : K/M = 3 : 1). W populacji polskiej dominują transseksualiści K/M (M/K : K/M = 1 : 5,5). Istnieje duże prawdopodobieństwo, że dane te są niedoszacowane, ponieważ opierają się w większości na przypadkach zarejestrowanych w specjalistycznych ośrodkach terapii zaburzeń identyfikacji płciowej, natomiast brakuje badań epidemiologicznych. Konsultant Krajowy w dziedzinie seksuologii, prof. Zbigniew Lew-Starowicz szacuje że, w Polsce w skali roku do specjalistów zgłasza się około 50 pacjentów w celu podjęcia terapii hormonalnej. Natomiast w opinii Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie seksuologii, dr. n. med. Ryszarda Smolińskiego, liczba osób w Polsce ze wskazaniem wg ICD- 10 F64.0, tj. transseksualizm, wynosi ok 2000.

Etiologia ZIP nie jest znana. Tradycyjnie transseksualizm uważano za problem czysto psychologiczny, ale istnieją dane kliniczne wskazujące, że jest to choroba o głębokim podłożu biologicznym, podobnym jak przy somatycznych zaburzeniach różnicowania płci, ale ograniczona do rozwoju mózgu. Badania autopsyjne ludzi z transseksualizmem wykazały, że przyczyną ZIP mogą być zaburzenia morfogenezy okolicy przedwzrokowej podwzgórza (ang. sexually dimorphic nucleus of preoptic area – SDNPA). Budowa tej i innych dymorficznych płciowo struktur mózgu u transseksualistów jest zgodna z ich identyfikacją płciową, a nie biologiczną.

Większość chorych próbuje stłumić poczucie dezaprobaty płci, dlatego pomiędzy pierwszymi objawami a poszukiwaniem pomocy lekarskiej zwykle mija wiele lat. Obecnie brak jest testów, które jednoznacznie mogą potwierdzić ZIP.

#### Leczenie osób transseksualnych

- A. Dzieci - Należy wyjaśnić rodzicom, że determinacja płci psychologicznej może być nieodwracalna, ale rozpoznanie ZIP wymaga wielomiesięcznej lub wieloletniej obserwacji połączonej z próbami leczenia psychologicznego. Próby leczenia polegają przede wszystkim na wykształceniu akceptacji swojej płci biologicznej i związanej z nią roli społecznej.
- B. Nastolatki – nastolatki i rodziców należy upewnić, że preferowanie partnera tej samej płci nie jest objawem uznanym przez WHO za chorobę lub zaburzenie. Celem interwencji w rodzinie powinna być jej integracja i zapewnienie nastolatkowi wsparcia ze strony najbliższych.
- C. Dorośli – nastolatki i dorośli najczęściej oczekują leczenia hormonalnego i chirurgicznego w celu „zmiany płci”, która u niektórych pacjentów z silną dezaprobatą płci może być najlepszym rozwiązaniem. Leczenie powinno być nadzorowane przez doświadczonego endokrynologa i psychiatrę. Leczeni chirurgiczne jest najtrudniejsze, wieloetapowe i w naturalny sposób ograniczone. Polega ono na rekonstrukcji narządów płciowych.

Prawie 90% osób, które „zmieniły płeć” z męskiej na żeńską i 97% osób, które zmieniły płeć z żeńskiej na męską nie żałuje swojej decyzji. Dane te mogą być zawyżone ze względu na niezgłaszanie części niepowodzeń chirurgicznych.

Źródło: Szczekliak 2016.

## 4. Interwencja oceniana i komparatory

### 4.1. Interwencja oceniana

Przedmiotem niniejszej oceny są preparaty zawierające: cyproteron, cyproteron w skojarzeniu z etynylestradiolem, estradiol i testosteron finansowane ze środków publicznych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. transseksualizm (wg ICD-10 F64.0).

#### **Testosteronum (undecylan testosteronu)**

**Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC:** Androgeny, G03BA03.

**Mechanizm działania:** Undecylan testosteronu przywraca prawidłowe stężenie testosteronu całkowitego we krwi i biodostępnego, w zależności od dawki. Powoduje 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 undecylanem testosteronu 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 trójglicerydów 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 chłopców z konstytucyjnym opóźnieniem wzrostu oraz dojrzewania przyjmowanie undecylanu testosteronu na początku przyspiesza wzrastanie oraz wywołuje rozwój drugorzędowych cech płciowych. U kobiet po owariektomii, które poddawane są estrogenowej terapii zastępczej, włączenie do leczenia undecylanu testosteronu podnosi libido, zwiększa gęstość mineralną kości oraz beztłuszczową masę ciała. W przypadku transseksualistów K/M (kobiet chcących zmienić swoją płeć na męską) stosowanie undecylanu testosteronu wywołuje maskulinizację.

**Zarejestrowane wskazania:** Testosteronowa terapia zastępcza w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu jest potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.

Źródło: Undestor Testocaps ChPL

#### **Estradiolum (Estradiol)**

**Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC:** Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; estrogeny; estrogeny naturalne i pół syntetyczne; estradiol. G03C A03

**Mechanizm działania:** substancja czynna – syntetyczny 17β-estradiol – jest chemicznie i biologicznie identyczny z ludzkim endogennym estradiolem ludzkim. Zastępuje wytwarzanie estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi objawy menopauzy. Estrogeny zapobiegają utracie masy kostnej po menopauzie lub po wycięciu jajników. U kobiet po menopauzie syntetyczny 17β-estradiol zwiększa stężenie estradiolu do wartości występujących we wczesnej fazie folikularnej, zmniejszając w rezultacie uderzenia gorąca, poprawiając wskaźnik objawów menopauzalnych Kuppermana oraz zmieniając korzystnie obraz cytologii pochwy. Estrogenowa terapia zastępcza jest jedną najskuteczniejszych metod terapeutycznych zapobiegających osteoporozie u kobiet. Wykazano, że dzięki zastosowaniu tej metody następuje obniżenie resorpcji kości oraz zahamowanie lub zatrzymanie utraty masy kostnej u kobiet po menopauzie. Mechanizm działania estrogeny jest podobny do innych czynników zapobiegających resorpcji: następuje zmniejszenie resorpcji z kości oraz wypełnienie przestrzeni remodelowania. Dzięki temu gęstość mineralna kości wzrasta od 5% do 10%.

**Zarejestrowane wskazania:** Hormonalna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru estrogenów związanego z menopauzą u kobiet po histerektomii. Zapobieganie osteoporozie u kobiet po menopauzie, u których stwierdza się podwyższone ryzyko złamań w przyszłości oraz nietolerancję lub przeciwwskazanie do stosowania innych produktów leczniczych zalecanych do zapobiegania osteoporozie

Źródło: ChPL System 50

#### **Cyproteronum + Ethinylestradiolum (Octan cyproteronu + etynylestradiol)**

**Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC:** Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; połączenia antyandrogenów z estrogenami, G03HB01

**Mechanizm działania:** Octan cyproteronu w połączeniu z etynylestradiolem blokują receptory androgenowe. Hamuje również syntezę androgenów zarówno przez ujemne sprzężenie zwrotne w obrębie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej, jak i przez hamowanie enzymów syntetyzujących androgeny.



Pomimo, że substancje czynne mają również działanie antykoncepcyjne, nie jest zalecany wyłącznie w celu antykoncepcyjnym, lecz powinien być przeznaczony do stosowania u kobiet wymagających leczenia zmian skórnych zależnych od stężenia androgenów.

**Zarejestrowane wskazania:** Leczenie umiarkowanego do ciężkiego trądziku (z łojotokiem lub bez niego) związanego z wrażliwością na androgeny i (lub) hirsutyzmu u kobiet w wieku rozrodczym. Produkty lecznicze zawierające octan cyproteronu w połączeniu z etynyloestradiolem powinny być stosowane w leczeniu trądziku wyłącznie wówczas, gdy zawiodły terapia miejscowa i ogólnoustrojowe leczenie antybiotykami. Ponieważ produkty lecznicze zawierające octan cyproteronu w połączeniu z etynyloestradiolem są również hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym, nie powinien być stosowany w skojarzeniu z innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

Źródło: ChPL Syndi-35

### Cyproteronum (Octan cyproteronu)

**Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC:** Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, G0HA01

**Mechanizm działania:** U kobiet stwierdza się korzystny wpływ leku na stany zależne od androgenów, takie jak patologiczny porost włosów w hirsutyzmie, łysienie androgenne i nasilenie czynności gruczołów łojowych w przebiegu trądziku i łojotoku w wyniku kompetycyjnego wypierania androgenów z narządów docelowych. Dodatkowe działanie terapeutyczne ma obniżenie stężenia androgenów, które wynika z antygonadotropowych właściwości octanu cyproteronu. Zmiany te są odwracalne po odstawieniu leku. W trakcie leczenia skojarzonego z produktem Diane-35 dochodzi do zahamowania czynności jajników. U mężczyzn podczas leczenia produktem zawierającym octan cyproteronu dochodzi do tłumienia popędu seksualnego i potencji oraz zahamowania czynności gonad. Zmiany te są odwracalne po odstawieniu leku. Octan cyproteronu hamuje kompetycyjnie wpływ androgenów na zależne od nich narządy docelowe, np. chroni gruczoł krokowy przed działaniem androgenów pochodzących z gonad i (lub) kory nadnerczy. Octanu cyproteronu wywiera centralne działanie hamujące. Jego działanie antygonadotropowe prowadzi do zmniejszenia syntezy testosteronu w jądrach, a w związku z tym do zmniejszenia stężenia testosteronu we krwi. Działanie antygonadotropowe octanu cyproteronu uzyskuje się również wtedy, gdy substancję tę kojarzy się z agonistami GnRH. Octan cyproteronu powoduje zmniejszenie początkowego wzrostu stężenia testosteronu wywołwanego przez tę grupę substancji. Podczas stosowania dużych dawek octanu cyproteronu obserwowano niekiedy niewielkie zwiększenie stężenia prolaktyny.

### Zarejestrowane wskazania:

**U kobiet:** Ciężkie objawy androgenizacji, takie jak wysokiego stopnia nietypowe owłosienie (hirsutyzm), ciężka androgenno-zależna utrata owłosienia głowy prowadząca ostatecznie do łysiny (wyłysienie androgenowe), często związane z ciężkimi postaciami trądziku i (lub) łojotoku.

**U mężczyzn:** Tłumienie popędu w dewiacjach seksualnych. Leczenie antyandrogenowe w przypadkach nieoperacyjnego raka gruczołu krokowego.

Źródło: ChPL Androcur 25, ChPL Androcur 50

Tabela 3. Zalecane dawkowanie leków hormonalnych

Terapia	Dawka początkowa	Dawka maksymalna
Octan cyproteronu	50-100 mg 1x/d	300 mg 1x/d
Estradiol doustny	1-2 mg 1x/d	4 mg 1x/d
Estradiol transdermalny	0,05 mg 1x/d (1 plaster 2x/tydz.)	0,2 mg 1x/d (1 plaster 2x/tydz.)
Estradiol żel	1 mg/d	1,5 mg/d
Testosteron doustny	120 -160 mg/d	160 mg/d

Źródło: ChPI Undestor Testocaps, ChPL Divigel 0,1%, ChPL System 50, ChPL Estrofem, ChPL Androcur

## 4.2. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości:

Leki zawierające substancje czynne cyproteronum, cyproteronum + ethinylestradiolum, estradiolum, testosteronum były już przedmiotem obrad Rady Przejrzystości we wskazaniu: transseksualizm.

**Tabela 4. Wcześniejsze stanowiska / opinie Agencji dotyczące ocenianej technologii**

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie
Opinia Rady Przejrzystości nr 144/2015 z dnia 20 lipca 2015 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne cyproteronum, cyproteronum + ethinylestradiolum, estradiolum, testosteronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, opisanego kodem ICD10 F64.0</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Hormonoterapia jest jedną z metod postępowania stosowaną w zaburzeniach tożsamości płciowej, w której dąży się do modyfikacji drugorzędowych cech tożsamości płciowej, w celu poprawy jakości życia. Dostępne dowody naukowe dotyczące terapii hormonalnej transseksualizmu są niskiej jakości. Badania obserwacyjne wskazują, że leczenie stosowane w celu zmiany płci (w tym leczenie hormonalne) wpływa na poprawę poczucia tożsamości płciowej i jakości życia. Pomimo poprawy jakości życia, odsetek osób popełniających samobójstwo pozostaje jednak nadal wysoki w tej grupie docelowej, co wskazuje że hormonoterapia jest niewystarczającą formą opieki nad osobami z zaburzeniami integracji płciowej i wymaga ich dalszej obserwacji. Należy również dążyć do tego aby osoba, która ma rozpocząć leczenie hormonalne w pełni rozumiała odwracalne i nieodwracalne konsekwencje stosowanego leczenia w tym konsekwencje dla płodności. Zasadność leczenia hormonalnego transseksualizmu powinna być zweryfikowana przez lekarza psychiatrę i endokrynologa, a leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty endokrynologa. Rekomenduje się monitorowanie skutków leczenia hormonalnego w odniesieniu do stanów chorobowych, które wynikają z obniżenie hormonów płciowych wydzielanych przez organizm i skutków stosowania egzogennych hormonów płciowych.</p> <p>Wyniki większości badań obserwacyjnych wskazywały na akceptowalny profil bezpieczeństwa hormonoterapii w krótkim i średnim okresie obserwacji, natomiast potencjalne zdarzenia niepożądane w długim okresie obserwacji pozostają nieznane. Opisywane były działania niepożądane leczenia w postaci indukcji nowotworów hormonozależnych, powikłań sercowo-naczyniowych, a także dyskomfort z powodu zmiany płci i podejmowanie prób leczenia odwracającego skutki wcześniej podjętej terapii. Terapia hormonalna powinna być zatem zindywidualizowana do celów pacjenta, stosunku korzyści do ryzyka, istnienia innych chorób oraz czynników socjo-ekonomicznych.</p>

## 4.3. Alternatywne technologie medyczne

Jak wskazuje ekspert, Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii, prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński: "W terapii u osób transseksualnych rzadko stosowane są także analogi gonadoliberyny (GnRH, LHRH) w celu zahamowania wydzielania gonadotropin, a przez to hormonów płciowych z gonad. Są to jednak preparaty drogie. Wystarczające wydaje się podawanie preparatów antyandrogennych i estrogenów u transseksualistów M/K oraz androgenów u transseksualistów K/M."

Natomiast, jak wskazuje Konsultant krajowy w dziedzinie seksuologii - prof. dr hab. Zbigniew Lew-Starowicz „Nie ma alternatywnych technologii w leczeniu transseksualizmu. Program terapeutyczny poza farmakoterapią obejmuje różne procedury chirurgiczne."

## 4.4. Efekty zdrowotne

Leczenie hormonalne u osób transseksualnych ma służyć redukcji drugorzędowych cech płciowych wynikających z płci biologicznej, a także wpłynąć na rozwój drugorzędowych cech płci odczuwanej.

Z uwagi na niekwestionowaną skuteczność wpływu terapii hormonalnej z zastosowaniem hormonów płciowych na rozwój drugorzędowych cech płciowych, co potwierdza m.in. ekspert, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii – prof. dr hab. Andrzej Lewiński „terapia hormonalna jest powszechnie uznanym sposobem leczenia w transseksualizmie (...) jest zalecana przez The Endocrine Society, a także Światowe Stowarzyszenie Profesjonalistów Zdrowia Osób z Zaburzeniami Tożsamości Płciowej (World Professional Association for Transgender Health), Międzynarodowe Stowarzyszenie Przeciwdziałania Zespołowi Dezaprobaty Płci im. Harry’ego Benjamina (Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association – HBIGDA)", oraz fakt dotychczasowej refundacji leków hormonalnych zawierających octan cyproteronu, estradiol, testosteron, podobnie jak w raporcie AOTMiT-BP-434-3-2015, odstąpiono od przedstawienia wyników badań dotyczących wpływu omawianych leków na rozwój drugorzędowych cech płciowych.

W celu oceny zasadności stosowania leczenia hormonalnego u osób transseksualnych poszukiwano badań, które odnosiłyby się do oceny wpływu leczenia hormonalnego na kliniczne punktu końcowe (ang. clinical end points), tj.

- śmiertelność/przeżycie – czy leczenie hormonalne odmienne względem płci biologicznej wpływa na przeżycie osób transseksualnych?
- zachorowalność/wyleczenie – czy konsekwencją stosowania leczenia hormonalnego jest wzrost zachorowalności na inne choroby?
- jakość życia – czy jakość życia osób transseksualnych zmienia się w wyniku stosowania leczenia hormonalnego?

## 5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

### 5.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 26 czerwca 2017 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych dotyczących leczenia hormonalnego u osób transseksualnych przeszukano bazy doniesień naukowych oraz stron psychiatrycznych i endokrynologicznych towarzystw naukowych. Odnaleziono 6 dokumentów. Zalecenia w nich zawarte przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Wytyczne kliniczne w leczeniu transseksualizmu F64.0

Organizacja, kraj, rok	Rekomendacja
<p>Sherbourne Health Centre, Kanada 2015</p>	<p><b><u>Kryteria do zastosowania terapii hormonalnej:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdiagnozowane zaburzenie identyfikacji płciowej</li> <li>• Psychiczna gotowość pacjenta do podjęcia leczenia</li> <li>• Przeprowadzenie badań diagnostycznych i kwalifikacja zdrowotna do leczenia hormonalnego</li> <li>• Wykluczenie przeciwwskazań do leczenia hormonalnego</li> <li>• Optymalne złagodzenie ryzyka związanego ze wcześniejszym stanem zdrowia pacjenta</li> <li>• Świadomość pacjenta o ryzyku i skutkach ubocznych stosowanego leczenia hormonalnego</li> </ul> <p><b><u>Cel terapii hormonalnej u transgenicznych kobiet:</u></b></p> <p>zredukowanie endogennych efektów testosteronu takich jak: gruboziarniste włosy występujące na ciele oraz twarzy oraz wzmocnienie żeńskich cech drugorzędowych takich jak m.in.: rozwój piersi oraz bioder. Można to osiągnąć za pomocą supresji testosteronu i podaży estrogenu, ale z powodu poważnych efektów ubocznych, które wiążą się z podaniem tego hormonu zaleca się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowanie czynników hamujących działanie androgenów takich jak: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spironolakton</li> <li>• Cyproteron</li> <li>• Leuprolid.</li> <li>• Flutamid</li> </ul> </li> <li>2) Progestagen – działa supresyjnie na hormon luteinizujący oraz zmniejsza produkcję androgenów</li> <li>3) Estrogenu w celu uzyskania adekwatnej supresji androgenów należy stosować wysokie dawki estrogenu, co wiąże się ze ryzykiem wystąpienia ciężkich efektów ubocznych, dlatego rekomenduje się jego stosowanie w połączeniu z anty- androgenami.</li> </ol> <p><b><u>Przeciwwskazania do stosowania estrogenu</u></b></p> <p>gdy pacjent cierpi na niedokrwinną chorobę sercowo-naczyniową, nowotwór zależny od estrogenu, choroby wątroby w ostatnim stadium oraz w przypadku gdy sprawność psychiczna pacjenta nie pozwala na udzielenie przez niego świadomej zgody.</p> <p><b><u>Skutki Terapii:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odwracalne skutki obejmują: zmiany skórne oraz owłosienia.</li> <li>• nieodwracalne obejmują: rozwój piersi oraz redystrybucję tkanki tłuszczowej.</li> </ul> <p><b><u>Cel terapii hormonalnej u transgenicznych mężczyzn:</u></b></p> <p>Wirilizacja, czyli rozwój męskich cech drugorzędowych takich jak: nadmierne owłosienie typu męskiego, zwiększenie masy tkanki mięśniowej, zmniejszenie piersi i macicy, powiększenie łechtaczki, obniżenie tonu głosu, trądzik oraz łysienie zaznaczające się na kątach skroniowych. Podstawę w terapii hormonalnej transgenicznych mężczyzn stanowi testosteron. W zależności od stopnia wirilizacji jaki chce osiągnąć pacjent stosuje się różne dawki tego hormonu lub stosuje się progestagen (w celu zaprzestania miesiączkowania), a także analogi GnRH, które zmniejszają wydzielanie endogennych hormonów żeńskich. Bardzo łagodną wirilizację można osiągnąć stosując danazol.</p> <p><b><u>Przeciwwskazania do stosowania testosteronu:</u></b></p> <p>Ciąża lub karmienie piersią, aktywny androgeno-wrażliwy nowotwór, niestabilna niedokrwinną choroba sercowo-naczyniowa, słabo kontrolowana psychoza lub ostra homocystycja, warunki psychiczne, które ograniczają zdolność do udzielenia świadomej zgody oraz nadwrażliwość na jeden z składników leku.</p> <p><b><u>Skutki Terapii:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odwracalne skutki terapii obejmują: redystrybucję tkanki tłuszczowej, płodność</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieodwracalne skutki terapii: zmiana tonu głosu, powiększenie łechtaczki</li> </ul> <p><b><u>Długoterminowa obserwacja u transgenicznych kobiet i mężczyzn:</u></b> Powinna się opierać na co najmniej co rocznych wizytach prewencyjnych. Dodatkowo stosowanie hormonów płciowych wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia osteoporozy, więc pacjenci powinni być monitorowani w tym kierunku oraz powinni przyjmować codziennie witaminę D w dawce 1000 jednostek i 1200 mg wapnia (dieta + suplementacja). Transgeniczne kobiety powinny też być monitorowane pod względem wystąpienia raka piersi i prostaty, natomiast transgeniczni mężczyźni powinni być monitorowani, także pod względem wystąpienia raka piersi, raka szyjki macicy oraz nowotworów jajników.</p>
<p><b>UnitedHealthcare 2015</b></p>	<p>Odwołują się do tych samych podstawowych kryteriów rozpoczęcia terapii co wytyczne WPATH 2012</p>
<p><b>World Professional Association for Transgender Health (WPATH 2012)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia hormonalna (dobrana do preferowanej przez pacjenta płci) jest zalecana tylko po spełnieniu łącznym warunków jej rozpoczęcia- tj. posiadania: <ul style="list-style-type: none"> <li>stałego i dobrze udokumentowanego zaburzenia poczucia płci,</li> <li>zdolności do podjęcia świadomej zgody na leczenie,</li> <li>pełnoletności zgodnie z kryteriami w danym kraju,</li> <li>dobrze kontrolowanych (jeśli obecne) innych zaburzeń zdrowia psychicznego i fizycznego</li> </ul> </li> <li>Wyjątek od ww. kryteriów stanowią przypadki: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci którzy przyjmują hormony w sposób niekontrolowany lub nielegalny – hormonoterapia jako ich alternatywa</li> <li>Pacjenci którzy już funkcjonują w społeczeństwie z wybraną płcią i byli leczeni hormonalnie</li> </ul> </li> <li>Wskazuje się też, że nieetyczne jest odmówienie leczenia hormonalnego pacjentom zakażonych wirusem HBV, HCV lub HIV</li> <li>Dokument wyszczególnia także spodziewane efekty leczenia jak i ryzyka z nim związane, dodatkowo określa rolę lekarzy przepisujących hormonoterapię, jak i konieczność współpracy z innymi profesjonalistami z dziedziny ochrony zdrowia</li> <li>Terapia hormonalna pomostowa – trwająca 1-6 miesięcy, do czasu kiedy pacjent zostanie objęty terapią długoterminową w odpowiednim ośrodku</li> <li>Terapia hormonalna usunięciu gonad – suplementacja testostenom lub estrogenem jest kontynuowana przez całe życie po usunięciu gonad, chyba że pojawią się przeciwwskazania; ponieważ dawki hormonów są często zmniejszane po operacjach i tylko dostosowywane do wieku i chorób współistniejących, hormonoterapia jest podobna do tej u pacjentów z hipogonadyzmem</li> <li>Terapia hormonalna przed usunięciem gonad – po osiągnięciu przez pacjenta maksymalnego efektu z hormonoterapii stosowana jest dawka podtrzymująca, która jest dostosowywana do stanu zdrowia, wieku czy stylu życia; lekarz przy kontakcie z pacjentem powinien dokonywać oceny bezpieczeństwa terapii i w razie potrzeby zmienić ją na bezpieczniejszy schemat; pacjent powinien być regularnie monitorowany</li> </ul> <p>Terapia hormonalna inicjująca feminizację/maskulinizację – wymaga największego poświęcenia w zakresie czasu świadczeniodawcy i ekspertyzy; terapia hormonalna musi być zindywidualizowana do celów pacjenta, <b>stosunku korzyści do ryzyka</b>, istnienia innych chorób, czynników socjo-ekonomicznych; chociaż opublikowano wiele schematów hormonoterapii (Dahl 2006) to nie są dostępne randomizowane badania kliniczne porównujące ich skuteczność i bezpieczeństwo.</p>
<p><b>Meriggiola 2010</b></p>	<p>Leczenie hormonalne osób transseksualnych jest szczególnie istotne w przypadku terapii osób młodych przed skokiem pokwitaniowym. Zastosowanie analogów gonadoliberyny (GnRH) blokuje rozwój drugorzędowych cech płciowych, pozwala na potwierdzenie diagnozy i prowadzi do ograniczenia dysfornii płciowej. Jeśli będzie to wskazane, leczenie hormonalne można przerwać, wówczas zmiany mogą być odwracalne (autor wytycznych nie wskazuje jakie zmiany i w jakim stopniu mogą być odwracalne).</p> <p>Leczenie hormonalne należy rozpocząć najwcześniej w wieku 16 lat, który w większości krajów świadczy o dojrzałości. Istotna jest kwestia świadomości konsekwencji decyzji o zastosowaniu leczenia hormonalnego</p> <p>Osoby transseksualne mają tendencję do samodzielnej (bez konsultacji z lekarzem) decyzji o zwiększeniu dawek leczenia hormonalnego w celu uzyskania większego efektu tego leczenia. Należy poinformować pacjenta o konsekwencjach leczenia hormonalnego oraz o maksymalnym skutku jaki można uzyskać nawet przy maksymalnych dawkach leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Terapia hormonalna transseksualnych mężczyzn</b> obejmuje podawanie testosteronu</li> <li><b>Terapia hormonalna transseksualnych kobiet</b> obejmuje podawanie antyandrogenów oraz estrogenu. Doniesienia wskazują, że należy stosować niesyntetyczny estrogen, szczególnie w</li> </ul>

	<p>dojrzałej populacji z wysokim ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej.</p> <p>Istotne jest monitorowanie odległych skutków leczenia hormonalnego. Wytoczne wskazują na konieczność zapewnienia osobom transseksualnym badań przesiewowych istotnych dla obu płci, np. transseksualnym kobietom badania przesiewowe zarówno w kierunku raka sutka, jak i raka gruczołu krokowego.</p> <p>Brak danych, które wskazywałyby na zasadność leczenia hormonalnego u osób, które poddały się operacjom zmiany płci. Nie należy się spodziewać istotnych zmian u transseksualnych mężczyzn. Wpływ terapii antyandrogenowej u transseksualnych kobiet na strukturę owłosienia i regulację popędu pozostaje nieznyany.</p>
<p><b>Endocrine Society 2009</b></p>	<p><b><u>Leczenie hormonalne osób transseksualnych w okresie dojrzewania i przed okresem dojrzewania</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ze względu na możliwość remisji GID po rozpoczęciu dojrzewania, rekomenduje się niestosowanie całkowite zmiany roli społecznej oraz stosowania leczenia hormonalnego u dzieci z rozpoznaniem GID w okresie przed rozpoczęciem dojrzewania płciowego</li> <li>• Rekomenduje się upewnienie się, że osoba, która ma rozpocząć leczenie hormonalne rozumie odwracalne i nieodwracalne konsekwencje stosowanego leczenia przed rozpoczęciem terapii</li> <li>• Rekomenduje się poinformowanie osób transseksualnych i wyegzekwowanie zrozumienia dla przedstawionych konsekwencji dla płodności i zahamowania rozwoju fizycznych cech płciowych danej osoby niezależnie od wieku</li> <li>• Leczenie hormonalne powinno rozpocząć się w momencie wejścia w okres dojrzewania płciowego około 16 roku życia (nie wcześniej jednak niż 2-3 stopień w skali Tannera) ze stopniowym zwiększaniem dawki hormonów płciowych</li> <li>• W celu supresji hormonów płciowych zaleca się stosowanie analogów gonadoliberyn</li> <li>• Zastosowanie leczenia operacyjnego rekomenduje się w przypadku gdy:       <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zmiana roli społecznej w codziennym życiu jest dla danej osoby satysfakcjonująca,</li> <li>2. Osoba transseksualna jest usatysfakcjonowana skutkami stosowania leczenia hormonalnego</li> <li>3. Osoba transseksualna jest definitywnie przekonana o zasadności leczenia operacyjnego</li> </ol> </li> <li>• Leczenie operacyjne powinno być rozważane jeśli osoba transseksualna ukończyła 18 lat.</li> </ul> <p><b><u>Leczenie hormonalnej dorosłych osób transseksualnych</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się, aby diagnoza transseksualizmu i zasadność leczenia hormonalnego była zweryfikowana przez lekarza endokrynologa</li> <li>• Rekomenduje się monitorowanie przez lekarza endokrynologa skutków leczenia hormonalnego w odniesieniu do stanów chorobowych, które wynikają z obniżenia hormonów płciowych wydzielanych przez organizm i skutków stosowania egzogennych hormonów płciowych</li> <li>• Poziom hormonów płciowych powinien być utrzymywany w zakresie norm fizjologicznych dla oczekiwanej płci</li> </ul> <p><b><u>Zapobieganie odległym skutkom stosowanego leczenia i opieka długoterminowa</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się wykonywanie badań kontrolnych co 3 miesiące w pierwszym roku oraz 1-2 razy w roku w kolejnych latach</li> <li>• U transseksualnych kobiet leczonych estrogenami sugeruje się monitorowanie poziomu prolaktyny</li> <li>• Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych należy kontrolować u każdej transseksualnej osoby</li> <li>• Badaniom przesiewowym w kierunku raka piersi zgodnie z wytycznymi należy poddawać transseksualne kobiety</li> <li>• Badaniom przesiewowym w kierunku raka prostaty należy poddawać transseksualne kobiety leczone estrogenami</li> <li>• Gęstość mineralna kości powinna być monitorowana u każdej osoby transseksualnej otrzymującej leczenie hormonalne, a szczególnie w populacji osób poddanych gonadektomii, u których przerwano leczenie hormonalne</li> </ul>
<p><b>Department of Health, NHS Wielka Brytania 2007</b></p>	<p><b>Celem leczenia hormonalnego jest uzyskanie spójności płci fizycznej i psychicznej danej osoby</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aby przerwać wydzielanie wewnętrznych hormonów płciowych dopuszcza się zastosowanie analogów gonadoliberyn dodanych do egzogennego estrogenu lub testosteronu</li> <li>• Leczenie hormonalne transseksualnych kobiet umożliwi feminizację wyglądu, a leczenie hormonalne transseksualnych mężczyzn umożliwi maskulinizację</li> <li>• <b>Feminizacja wyglądu poprzez leczenie estrogenami uwzględnia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Redystrybucję tkanki tłuszczowej</li> <li>○ Redukcję wielkości penisa i jąder</li> <li>○ Zmniejszenie natężenia erekcji i orgazmu</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zmniejszenie masy mięśniowej</li> <li>○ Zmianę napięcia i wielkości tkanki gruczołowej sutków</li> <li>○ Osłabienie owłosienia twarzy i ciała</li> <li>○ Spowolnienie lub zastopowanie łysienia męskiego, ale nie wpływa na zmiany, które już zaszły</li> <li>● <b>Maskulinizacja wyglądu poprzez leczenie testosteronem uwzględnia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nasilenie owłosienia</li> <li>○ Łysienie typu męskiego</li> <li>○ Przerost łechtaczki</li> <li>○ Wzrost libido</li> <li>○ Wzrost masy mięśniowej</li> <li>○ Zmianę głosu</li> <li>○ Przerwanie menstruacji (zmiana ta może wymagać dostosowania dawki testosteronu)</li> <li>○ Rozwój trądziku</li> </ul> </li> <li>● Zachodzące zmiany powinny być kontrolowane przez lekarza. Należy mieć świadomość nieodwracalności niektórych zmian.</li> <li>● Leczenie hormonalne powinno wpływać na poprawę samopoczucia. W przypadku kiedy stosowane leczenie hormonalne nie wpływa na poprawę samopoczucia należy rozważyć jego przerwanie.</li> </ul> <p><b>Czas trwania leczenia hormonalnego:</b> leczenie hormonalne należy stosować do końca życia, aby podtrzymać maskulinizujący efekt testosteronu lub feminizujący efekt estrogenu. Jeśli osoba transseksualna zdecyduje się na gonadektomię, można rozważyć zmniejszenie dawki, ale nadal należy stosować leczenie hormonalne w celu prewencji osteoporozy. Jeśli jednocześnie jest stosowane leczenie analogami gonadoliberyn należy również ograniczyć ich dawki.</p>
--	--

## 5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniach 26-30 lipca 2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych na stronach zagranicznych agencji HTA. Wykorzystano słowa kluczowe *testosterone*, *estradiol*, *cyproterone* i *ethinylestradiol*. Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje PBAC 2015a i PBAC 2015b dotyczące testosteronu. PBAC zalecał zmianę kryteriów refundacji testosteronu w celu ułatwienia dostępu do leku dla osób transseksualnych.

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna i bezpieczeństwo

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia hormonalnego u osób transseksualnych.

#### 6.1.1. Metodologia

W związku z przyjętym założeniem, że niniejszy raport będzie aktualizacją opracowania nr AOTMiT-BP-434-3-2015, zastosowano wskazane poprzednio kryteria selekcji badań do przeglądu, z datą odcięcia 01.01.2015 r. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

**Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego**

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : Osoby transseksualne	-
<u>Interwencja</u> : leczenie hormonalne	Przed oceną kliniczną nie ograniczono charakterystyki interwencji ani komparatorów pod względem dawkowania i schematów zastosowania (monoterapia/leczenie skojarzone), aby nie ograniczać ich oceny bez sprawdzenia które z proponowanych schematów są najbardziej skuteczne i bezpieczne.
<u>Komparator</u> : nie ograniczono	
<u>Rodzaj badania</u> : opracowania wtórne (przeglądy systematyczne) oraz badania pierwotne. Do analizy włączano wyłącznie badania pełnotekstowe.	Nie włączano serii oraz opisów przypadków.
<u>Punkty końcowe*</u> : zgon/przeżycie, zachorowalność/wyleczenie; profil bezpieczeństwa	Dodatkowy komentarz w rozdziale 4.4. Efekty zdrowotne
<u>Inne</u> : publikacje w języku angielskim lub polskim	-

#### 6.1.2. Strategia wyszukiwania

Strategię wyszukiwania zbudowano w oparciu o słowa kluczowe opisujące populację oraz stosowane leczenie, które połączono operatorem „AND”. Szczegółową strategię oraz wyniki przeszukiwania baz przedstawiono w załączniku do przeglądu. Przeprowadzono analizę tytułów i abstraktów odnalezionych publikacji, włączając do przeglądu te spełniające kryteria włączenia. Do niniejszej oceny włączono badania wyłącznie w oparciu o publikacje pełnotekstowe, z uwagi na fakt, że nie ma możliwości pełnej oceny wiarygodności w oparciu o abstrakty i doniesienia konferencyjne. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 23.06.2017.

Przeszukano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline via Pubmed
- Ovid SP
- Cochrane Library
- Clinical Trials



### 6.1.3. Ocena wiarygodności włączonych publikacji

- Wiarygodność włączonych opracowań wtórnych oceniano z wykorzystaniem kryteriów Cooka oraz skali AMSTAR.
- Wiarygodność włączonych badań obserwacyjnych oceniano na podstawie zalecanej przez Wytyczne skali NOS wskazującej na konieczność oceny selekcji pacjentów, metod zbierania wyników oraz zapewnienia porównywalności grup.

## 6.2. Wyniki

Zgodnie z kryteriami wyszukiwania, do przeglądu włączono 1 przegląd systematyczny Costa 2016. W trakcie prac z pełnymi tekstami zdecydowano się na odrzucenie przeglądów literatury Seal 2016, Bourgeois 2016, Fabris 2015 oraz Merigiolla 2015, które zostały ocenione jako przeglądy niesystematyczne. Zgodnie z kryteriami selekcji, do przeglądu włączono także 2 badania obserwacyjne Fisher 2016 oraz Quirós 2015.

Należy zauważyć, że ze względu na niewielką ilość nowych danych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych terapii, w niniejszym raporcie dodatkowo przedstawiono wyniki z przeglądów systematycznych uwzględnionych w raporcie z 2015 r. AOTMiT-BP-434-3-2015, tj. przegląd Elamin 2010 oraz Murad 2010 oraz badań obserwacyjnych Asscherman 2011, Dhejne 2011, Gooren 2008, Khatchadourian 2014, Wierckx 2014, Ott 2010 oraz Gómez-Gil 2012.

## 6.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo w opracowaniach wtórnych

Tabela 7. Charakterystyka i wyniki opublikowanych opracowań wtórnych

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka	Kryteria Cook'a	Ocena wg skali AMSTAR
<p><b>Costa 2016</b></p> <p><b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI</p> <p><b>Cel:</b> Ocena wpływu CSHT na zdrowie psychiczne osób transseksualnych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Jakościowa</p> <p><b>Okres wyszukiwania doniesień:</b> bd</p> <p><b>Ograniczenia językowe:</b> bez ograniczeń</p>	<p><b>Populacja:</b> osoby transseksualne leczone hormonalnie</p> <p><b>Interwencje:</b> estrogen, antyandrogeny (cyproteron, spironolakton) dla MTF, testosteron dla FTM</p> <p><b>Komparatory:</b> brak leczenia, ocena przed/po</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p><b>Skuteczność:</b> parametry związane ze zdrowiem psychicznym</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> badania dotyczące CSHT, oceniające parametry związane ze zdrowiem psychicznym</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b> inna populacja, inne punkty końcowe</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Przegląd przeprowadzono 16 maja 2016 roku w bazach Medline, EMBASE oraz PsycINFO przy użyciu OvidSP. Włączonych zostało 17 badań uwzględniających różne aspekty zdrowia psychicznego w odpowiedzi na CSHT.</p> <p>W żadnym z włączonych badań nie przeprowadzono randomizacji, ani zaślepienia. 11 publikacji to badania przekrojowe, w których porównywano osoby z dysforią płci poddanych CSHT z osobami z dysforią płci bez terapii hormonalnej. Pozostałe badania porównywały populacje osób z dysforią płci przed i po CSHT. Populacje osób z CSHT wynosiły od 22 do 248 osób. W prawie wszystkich badaniach włączano zarówno osoby MtF jak i FtM. Czas stosowanej terapii hormonalnej wahał się od 3 miesięcy do 11 lat. Wśród zastosowanych substancji znalazł się głównie testosteron, estradiol oraz cyproteron.</p> <p><b>Wyniki:</b></p> <p><u>Depresja, zmiana nastroju i samoocena:</u> W badaniu Blanchard 1983 oraz Bouman 2016 nie wykazano istotnej różnicy w odniesieniu do objawów depresji między grupą hormonalnie leczoną i nie leczoną hormonalnie. Natomiast w badaniach Gomez-Gil 2012, Gorin-Lazard 2013 i Colizzi 2014 odnotowano mniejsze objawy depresji u osób po CSHT. W badaniach Slabbekoorn 2001 oraz Miles 2006 nie raportowano zmian w ocenie nastroju w porównaniu z oceną wyjściową. W Gorin-Lazard 2013 oraz Bouman 2016 wykazano wyższą samoocenę spowodowaną terapią hormonalną.</p> <p><u>Lęki i napięcia:</u> Wyniki badań Gomez-Gil 2012, Colizzi 2014 i Bouman 2016 wskazywały na redukcję objawów lęku wśród osób po CSHT. W badaniu Blanchard 1983, w ocenie napięcia, mierzonego jako przystosowanie psychiczne, nie odnotowano znaczących różnic między pacjentami leczonych lub nieleczonych hormonalnie.</p> <p><u>Psychopatologia:</u> W badaniach Colizzi 2014 i Heylens 2014 wystąpił znaczący spadek w występowaniu ogólnej psychopatologii u osób przed i po CSHT, w badaniu Fisher 2014 nie wystąpiły żadne różnice między grupami. Badania Leavitt 1980, Gomez-Gil 2012 i Bonierbale 2016 wskazywały na redukcje występowanie psychopatologii osobowości u osób po CSHT.</p> <p><u>Psychiczny aspekt jakości życia:</u> W badaniu Newfield 2006 odnotowano wyższą emocjonalną, społeczną i psychiczną jakość życia u dorosłych FtM z CSHT. Badania Gorin-Lazard 2012, Gorin-Lazard 2013 oraz Gomez-Gil 2014 potwierdziły poprawę psychospołecznej i psychicznej jakości życia w populacja MtF i FtM otrzymujących terapię hormonalną.</p> <p><u>Objawy dysocjacji:</u> Wyniki włączonego badania Colizzi 2015 wskazują na znaczącą redukcję objawów</p>	4/5	5/11

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka	Kryteria Cook'a	Ocena wg skali AMSTAR
		<p>dysocjacji u osób z dysforią płci po CSHT.</p> <p><u>Psychospołeczne, interpersonalne i emocjonalne funkcjonowanie:</u> W badaniu Blanchard 1983 nie udowodniono żadnego wpływu terapii na przystosowanie społeczne, natomiast nowsze badanie Bouman 2016 wskazuje na mniej problemów z socjalizacją i interpersonalnym funkcjonowaniem u osób z CSHT. Dwa badania oceniające psychosocjalne funkcjonowanie uzyskały odmienne wyniki. W badaniu Colizzi 2014 odnotowano mniej zaburzeń czynnościowych po rozpoczęciu terapii hormonalnej, natomiast w Gorin-Lazard 2013 nie uzyskano znaczących różnic w wynikach.</p> <p><u>Niepokój społeczny, niepokój wewnętrzny oraz stres:</u> W badaniu Gomez-Gil 2012 odnotowano, u osób bez CSHT wyższy poziom niepokoju społecznego. Zgodnie z badaniem Colizzi 2013 osoby po CSHT wykazują niższy poziom odczuwanego stresu. Wyniki badania Fisher 2014 sugerują, że wpływ terapii hormonalnej na wewnętrzny niepokój związany z ciałem (ang. body-related distress) zależy od płci. U osób MtF niepokój był mniejszy, a jego redukcja była w ujemnej korelacji do skumulowanej dawki estriadolu. U pacjentów FtM nie pojawiły się korzyści z terapii hormonalnej pod względem występowania niepokoju.</p> <p><b>Wnioski: Przegląd sugeruje, że terapia hormonalna u osób z dysforią płci ma korzystny wpływ na występowanie zaburzeń psychicznych (w tym depresje, samoocenę, psychopatologie, lęki, niepokój i stres).</b></p>		
<b>Przeglądy systematyczne uwzględnione w raporcie AOTMiT-BP-434-3-2015</b>				
<p><b>Elamin 2010</b></p> <p><b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI</p> <p><b>Cel:</b> ocena wpływu leczenia hormonalnego na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób transseksualnych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Okres wyszukiwania doniesień:</b> nie opisano</p>	<p><b>Populacja:</b> osoby transseksualne leczone hormonalnie (niezależnie od statusu leczenia chirurgicznego)</p> <p><b>Interwencje:</b> estrogen, antyandrogeny (cyproteron, spironolakton), agoniści GnRH dla MTF, testosteron dla FTM</p> <p><b>Komparatory:</b> brak leczenia, ocena przed/po</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p><b>Skuteczność:</b> nie zdefiniowano</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p>	<p><b>Włączone badania:</b> Spośród 341 odnalezionych badań, do przeglądu włączono 16 doniesień, wszystkie badania były badaniami obserwacyjnymi bez grupy kontrolnej lub z kontrolą złożoną z tych samych osób. Spośród włączonych badań, w 12 opisywano wpływ leczenia hormonalnego na zdrowie transseksualnych kobiet (N=1 471), a w 10 badaniach – wpływ leczenia hormonalnego na zdrowie transseksualnych mężczyzn (N=651). Średnia wieku włączonych pacjentów wyniosła 31 lat. Oceniane w badaniach leczenie MTF uwzględniało: doustny, transdermalny i domięśniowy estrogen i z dodatkiem cyproteronu, gosereliny, lub spironolaktonu. Natomiast leczenie FTM uwzględniało podawanie testosteronu podawanego głównie domięśniowo, ale też doustnie. Nie odnaleziono badań dla oceny transdermalnego testosteronu. Progestageny były podawane w przypadku utrzymywania się menstruacji. Jedno z włączonych badań dotyczyło porównania wpływu zmiany leczenia doustnego na transdermalne.</p> <p><b>Wyniki:</b> Kliniczne punkty końcowe: W grupie transseksualnych kobiet odnotowano 57 zgonów, 8 udarów, 16 zawałów serca, 65 epizodów zakrzepowo-zatorowych. W grupie transseksualnych mężczyzn odnotowano 2 zgony, 2 zawały serca, 2 epizody zakrzepowo-zatorowe. Nie odnotowano udarów. Analiza podgrup wykazała IS zależność między drogą podania leczenia hormonalnego a poziomem HDL, tryglicerydów w grupie MTF, wskazując na wyższy poziom HDL w grupie leczonej doustnie. Wykazano także różnice IS w odniesieniu do czasu trwania terapii. Wyższy poziom triglicerydów i cholesterolu odnotowano w grupie leczonej ponad rok w porównaniu do grupy leczonej &lt;1 roku. Wykazano niewielki klinicznie, ale IS wzrost ciśnienia tętniczego w ocenianej populacji FTM. Żadne inne porównania nie wykazały różnic IS.</p>	<b>5/5</b>	<b>8/11</b>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka	Kryteria Cook'a	Ocena wg skali AMSTAR
<p><b>Ograniczenia językowe:</b> bez ograniczeń</p>	<p>epizody sercowo-naczyniowe (zgon, udar, zawał serca, choroba zakrzepowozatorowa) i surogaty (ciśnienie tętnicze, lipidogram)  <b>Metodyka:</b>  <b>Kryteria włączenia:</b> badania kliniczne, obserwacyjne  <b>Kryteria wyłączenia:</b> publikacja o charakterze listu, komentarza, artykułu poglądowego</p>	<p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b>  Odnalezione badania bardzo niskiej jakości (z powodu ograniczeń metodologicznych, braku precyzji, heterogeniczności) wskazują, że leczenie hormonalne wpływa na wzrost poziomu triglicerydów we krwi u osób transseksualnych i ma ograniczony kliniczny wpływ na poziom HDL i ciśnienie krwi. Dane dotyczące klinicznych punktów końcowych są szczątkowe i niewiążące.</p>		
<p><b>Murad 2010</b>  <b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI</p> <p><b>Cel:</b> Ocena wpływu leczenia hormonalnego i zmiany płci na jakość życia i zdrowie psychiczne (psychosocial outcomes) osób transseksualnych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Okres wyszukiwania doniesień:</b> 1966-luty 2008</p> <p><b>Ograniczenia językowe:</b> bez</p>	<p><b>Populacja:</b> osoby transseksualne leczone hormonalnie (niezależnie od statusu leczenia chirurgicznego)  <b>Interwencje:</b> leczenie hormonalne jako element procesu zmiany płci (estrogen, antyandrogeny (cyproteron, spironolakton), agoniści GnRH dla MTF, testosteron dla FTM)  <b>Komparatory:</b> spodziewano się braku grup kontrolnych w badaniach  <b>Punkty końcowe:</b>  <b>Skuteczność:</b> jakość życia,  <b>Bezpieczeństwo:</b> nie wskazano</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do przeglądu włączono 28 publikacji, w tym żadne badanie nie było randomizowane, a jedynie 3 były przeprowadzone z grupą kontrolną (we włączonym badaniu Smith grupę kontrolną tworzyły osoby, które nie spełniały kryteriów włączenia do grupy badanej; heterogeniczność populacji wynikająca z tego faktu wpływa na uzyskane wyniki). Włączono 20 badań przekrojowych i 8 obserwacji długoterminowych. Schemat stosowanego leczenia był identyfikowany na podstawie raportowania włączonych pacjentów i nie był szczegółowo określany. W 23 spośród włączonych badań, raportowano wyniki dla całego leczenia (leczenie hormonalne + leczenie chirurgiczne), przez co ocena tylko leczenia hormonalnego nie była możliwa. W jednym z badań leczenie hormonalne było połączone z psychoterapią. Wyniki uzyskiwano za pomocą kwestionariuszy (N=7 badań) lub na podstawie wywiadu/badania lekarza (N=21 badań). Średni czas obserwacji wyniósł 6 lat.  <b>Wyniki:</b> Analiza badań wskazała, że u 80% (95%CI: 68-89%, N=8 badań, I<sup>2</sup>=82%) leczonych pacjentów IS poprawia się poczucie identyfikacji płciowej, w tym w grupie MTF – u 71% (41-93%), a w grupie FTM – u 86% (65-98%). Wyniki lepsze niż w grupie kontrolnej. Leczeni pacjenci raportowali dobry poziom satysfakcji z nowej płci, wyglądu fizycznego i wskazywali na brak wątpliwości co do ich roli płciowej w społeczeństwie. Poziom satysfakcji był najlepiej zauważalny, kiedy porównywano wygląd przed i po leczeniu, różnice były IS. Większość badanych nie żałowała zmian w wyniku zastosowanej terapii, w jednym badaniu 3/17 uczestników żałowało zmiany płci, a 2 szukało możliwości przeprowadzenia leczenia odwracającego skutki terapii.  W grupie transseksualnych kobiet zjawisko dysforii płciowej pogłębiało się IS częściej niż w grupie transseksualnych mężczyzn. Homoseksualne transseksualne kobiety częściej żałowały zastosowanego leczenia niż niehomoseksualne.  Odnotowano zmniejszenie liczby objawów psychiatrycznych u 78% badanych (95%CI: 56-94%, N=7 badań, I<sup>2</sup>=86%), w tym w grupie MTF – u 70% badanych (33-96%), a w grupie FTM – u 84% badanych (73-92%). Najczęściej raportowano zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe, schizofrenię, zaburzenia odżywiania,</p>	5/5	8/11

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka	Kryteria Cook'a	Ocena wg skali AMSTAR
ograniczeń	<p><b>Metodyka:</b>  <b>Kryteria włączenia:</b>            badania kliniczne, obserwacyjne  <b>Kryteria wyłączenia:</b>            opisy przypadków, badania pogładowe, komentarze i listy. Publikacje wskazujące, że nie stosowano żadnej interwencji hormonalnej, badania z okresem obserwacji &lt;3 miesięcy</p>	<p>uzależnienia od substancji psychoaktywnych.            Zaobserwowano, że mniej epizodów psychopatologicznych odnotowano u osób poddanych leczeniu hormonalnemu (vs nieleczeni), a dłuższe stosowanie leczenia hormonalnego było skorelowane z lepszym dostosowaniem psychologicznym.            Odnotowano spadek liczby prób samobójczych, ale wartość ta nadal była wyższa niż w populacji ogólnej. W jednym badaniu pomimo stosowanego leczenia wzrosło użycie alkoholu i anksjolityków. Wyniki badań wskazują, że u pacjentów w ciężkim stanie psychicznym, leczenie polegające na zmianie płci pogorszyło stan psychiczny tych osób. Podobny wynik uzyskano w przypadku osób homoseksualnych. Transseksualne kobiety odczuły więcej negatywnych emocji, niż transseksualni mężczyźni, porównując stan przed i po zastosowaniu leczenia hormonalnego.            Jakość życia: Odnotowano IS poprawę jakości życia w grupie 80% osób z leczonej populacji (95%CI: 72-88%, N=16 badań, I<sup>2</sup>=78%), w tym w grupie MTF – u 84% osób (68-95%), a w grupie FTM u 78% osób (67-87%). W większości badań, przynajmniej u 2/3 osób odnotowano poprawę w jakimś aspekcie jakości życia. W 4/24 badania odnotowano pogorszenie jakości życia, głównie w populacji transseksualnych kobiet, szczególnie ze względu na odizolowanie od społeczności, niski stopień uspołecznienia, brak poprawy w relacjach międzyludzkich. W grupie MTF odnotowano IS gorsze wyniki niż w grupie FTM w skali Global Assessment of Functioning (GAF). Lepsze zaadaptowanie do nowej płci wykazywały osoby młodsze, poddane zmianie płci przed osiągnięciem dorosłości. Autorzy wskazują na negatywny trend wskazujący na pogorszenie zdrowia u transseksualnych kobiet w odniesieniu do wieku i wyższej częstości palenia papierosów.  <b>Wnioski autorów przeglądu: Dowody naukowe bardzo niskiej jakości wskazują, że leczenie stosowane w celu zmiany płci uwzględniające leczenie hormonalne u osób z zaburzeniami identyfikacji płciowej wpływa na poprawę poczucia identyfikacji płciowej, funkcjonowania psychicznego i jakości życia.</b></p>		

### 6.2.2. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo w badaniach obserwacyjnych

W ramach aktualizacji, do przeglądu włączono 2 badania obserwacyjne, w tym:

- 1 badanie oceniające jakość życia związana z aspektami zdrowia psychicznego (Fisher 2016),
- 1 badanie oceniające bezpieczeństwo leczenia hormonalnego, w tym ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (Quirós 2015).

Dodatkowo, w tabeli poniżej dodatkowo przedstawiono badania obserwacyjne uwzględnione w raporcie nr AOTMiT-BP-434-3-2015:

- 3 badania oceniające śmiertelność i chorobowość w populacji osób transseksualnych (Asscheman 2011, Dhejne 2011, Gooren 2008),
- 1 badanie oceniające jakość życia i aspekty zdrowia psychicznego (Gómez-Gil 2012) (należy zaznaczyć, że badanie to zostało uwzględnione w przeglądzie systematycznym Costa 2016, odnalezionym w wyszukiwaniu aktualizacyjnym),
- 3 badania oceniające bezpieczeństwo leczenia hormonalnego, w tym 1 badanie w populacji młodzieży (Khatchadourian 2014, Wierckx 2014, Ott 2010).

Tabela 8. Charakterystyka badań obserwacyjnych

Badanie	Kryteria włączenia/wylączenia	Charakterystyka
<p><b>Fisher 2016</b>  <b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI  <b>Cel:</b> ocena wpływu zmian (fizycznych) wywołanych przez stosowaną terapię hormonalną na dobrostan psychiczny (ang. psychological well-being) osób transseksualnych  <b>Metodyka:</b> badanie przekrojowe/ prospektywne badanie kohortowe (2 letni okres follow-up)</p>	<p><b>Grupa badana:</b> osoby transseksualne leczone hormonalnie  <b>Grupa kontrolna:</b> osoby z grupy badanej przed rozpoczęciem leczenia hormonalnego  <b>Interwencje:</b> Leczenie MtF: Octan cyproteronu doustnie w dawce 50 mg w skojarzeniu z doustnym walerianianem estradiolu lub transdermalnym estradiolem. Leczenie FtM: testosteron (testosteron undecanoate) w dawce 1000 mg i.m.  <b>Punkty końcowe:</b> ocena stanu psychicznego (występowanie depresji, niepokój związany z wyglądem zewnętrznym – ang. body uneasiness, ogólne zaburzenia psychiczne), analiza parametrów antropometrycznych.</p>	<p><b>Populacja objęta badaniem:</b> badaniem przekrojowym objęto N=219 transseksualnych kobiet i N=140 transseksualnych mężczyzn (grupa badana N=167, kontrolna N=192); subpopulacja z badania przekrojowego włączona do badania prospektywnego (2-letni okres obserwacji): N=28 transseksualnych kobiet i N=26 transseksualnych mężczyzn.  W grupie badanej z części badania przekrojowego średnia wieku była wyższa niż w grupie kontrolnej: 33,9 (SD= 9,19) vs 29,1 lat (SD=9,28).  <b>Wyniki:</b> <u>badanie przekrojowe:</u> W grupie transseksualnych kobiet poddanych leczeniu hormonalnemu odnotowano IS niższe wartości w zakresie objawów depresji w stosunku do kobiet z grupy kontrolnej. Nie odnotowano natomiast IS różnic w grupie mężczyzn, którzy otrzymywali CSHT a tymi, którzy nie otrzymali takiego leczenia. Ponadto, zarówno w grupie transseksualnych kobiet, jak i mężczyzn odnotowano IS niższy poziom niepokoju związanego z wyglądem zewnętrznym (ang. body uneasiness). <u>Wyniki z 2-letniego okresu follow-up:</u> zarówno w grupie transseksualnych kobiet jak i mężczyzn uczestniczących w badaniu odnotowano IS redukcję objawów depresji, przy czym efekt był większy w grupie MtF. Podobnie w przypadku niepokoju związanego z wyglądem zewnętrznym (ang. body uneasiness)- w obu grupach (MtF oraz FtM) odnotowano wyniki IS, a wyższy efekt odnotowano w grupie MtF. W grupie MtF czynnikiem IS wpływającym na niepokój związany z wyglądem zewnętrznym (ang. body uneasiness) był rozwój piersi, natomiast w grupie FtM – wzrost BMI.  <b>Wnioski:</b> Wyniki badania przekrojowego oraz fazy przedłużonej badania wskazują na skuteczność CSHT w poprawianiu subiektywnego postrzegania własnego ciała, co częściowo było związane z obiektywnymi zmianami w ciele. W konsekwencji postrzegania własnego - jako pożądanego ciała, subiektywna dysforia płciowa, a także ogólne objawy psychopatologiczne stopniowo maleją.</p>
<p><b>Quirós 2015</b>  <b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI  <b>Cel:</b> ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego po 24 miesiącach leczenia CSHT  <b>Metodyka:</b> retrospektywna analiza danych z rejestru medycznego (2006-2010)</p>	<p><b>Grupa badana:</b> osoby transseksualne leczone hormonalnie  <b>Grupa kontrolna:</b> brak  <b>Interwencje:</b> pacjenci FtM otrzymywali leki zawierające testosteron w formie transdermalnego żelu (żel 50 mg/5 g na dobę) lub drogą domięśniową (testosteron undecanoat --- 1000 mg co 3 miesiące). Dawka początkowa została zindywidualizowana zgodnie z wagą i oceną kliniczną, a następnie dostosowywana na podstawie wyników analizy, mających na celu ustalenie poziomu surowicy testosteronu w zakresie prawidłowego dla dorosłych mężczyzn i odpowiedzi klinicznej.</p>	<p><b>Populacja objęta badaniem:</b> Badaniem objęto 247 transseksualnych osób, w tym 150 MtF (60,7%) oraz 97 FtM (39,3%). Średnia wieku wynosiła 30,9 lat (SD=9,7). 73,7% pacjentów stanowili Hiszpanie.  <b>Wyniki:</b> w grupie MtF odnotowano wzrost wagi (71,4 [SD=12,8] vs 73,9 [SD=14,8] kg; p=0,01) oraz BMI (24,2 [SD=4,3] vs 25,1 [SD=5,1] kg/m<sup>2</sup>; p=0,002), jednak bez wzrostu odsetka osób otyłych w grupie. Zaobserwowano także wzrost skurczowego (115,5 [SD=11,9] vs. 121,9 [SD=13,3] mmHg, p = 0,004) i rozkurczowego ciśnienia krwi (72,9 [SD=10,1] vs. 76,6 [SD=10,1] mmHg); p=0,050), jednak poziom ciśnienia krwi utrzymywał się w granicach normy. Nie zaobserwowano istotnych różnic w profilu lipidowym w ocenianych parametrach (całkowity cholesterol, trójglicerydy, cholesterol LDL i HDL). W wyniku działania estrogenów i leczenia antyandrogenowego zaobserwowano spadek poziomu testosteronu i hemoglobiny. W grupie FtM również zaobserwowano wzrost wagi (66.6 [SD=13.7] vs. 68.9 [SD=12.2] kg; p = 0.009) i BMI (25.0 [SD=4.7 vs. 26.0 [SD=3.8] kg/m<sup>2</sup>; p = 0.003) jednak bez wzrostu odsetka osób otyłych w grupie. Nie odnotowano IS różnic w zakresie ciśnienia krwi. W przypadku profilu lipidowego,</p>

Badanie	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
	<p>Osoby MtF otrzymywały doustne związki estrogenów (np. walerianian estradiolu, w zależności od dostępności leków) oraz antyandrogeny - w większości przypadków cyproteron lub sporadycznie flutamid, w zindywidualizowanych dawkach), przy czym terapia antyandrogenami została stopniowo wyłączana, jeśli było to możliwe klinicznie.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> ocena profilu lipidowego oraz innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego po 24 miesiącach leczenia CSHT</p>	<p>zaobserwowano ogólne pogorszenie wyników, tj. cholesterol całkowity (166,0 [SD=35,1] vs 175,6 [SD=38,2] mg/dl.; p = 0,001), trójglicerydy (70,6 [SD=30,7] vs. 102,3 [SD=68,5] mg/dl, p &lt;0,001) i cholesterolu LDL (103,8 [SD=28,7] vs. 112,8 [SD=30,3] mg/dl, p = 0,013) oraz zaobserwowano obniżenie poziomu cholesterolu HDL (52,2 [SD=12,2] vs. 45,4 [SD=13,8] mg/dl, p=0,001). Ostateczne wyniki były zawarte w przedziale zgodnym z wartościami referencyjnymi dla mężczyzn. Nastąpiło także zwiększenie stężenia testosteronu i hemoglobiny.</p> <p><b>Wnioski:</b> Dane wskazują na brak wzrostu czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w grupie MtF, natomiast w grupie FtM ma miejsce niewielkie pogorszenie wyników w zakresie profilu lipidowego, oraz przypuszczalnie niewielki skutek kliniczny. Autorzy wskazują na ograniczenia analizy, tj. brak grupy kontrolnej w celu porównania wyników, oraz fakt, że 45% pacjentów stosowało wcześniej CSHT, głównie w grupie MtF. Wskazano jednak, że stosowanie CSHT u osób transseksualnych pod nadzorem lekarza wydaje się akceptowalnie bezpieczne w odniesieniu do ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Niemniej jednak, autorzy zwracają uwagę na konieczność prowadzenia dalszych badań o długim okresie obserwacji.</p>
<b>Badania uwzględnione w raporcie AOTMiT-BP-434-3-2015</b>		
<p><b>Asscheman 2011</b> <b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI <b>Cel:</b> ocena śmiertelności w grupie osób transseksualnych otrzymujących leczenie hormonalne <b>Okres trwania badania:</b> dane zgromadzone w rejestrze od 1975 <b>Metodyka:</b> obserwacyjne kohortowe</p>	<p><b>Grupa badana:</b> osoby transseksualne leczone hormonalnie <b>Grupa kontrolna:</b> populacja ogólna <b>Interwencje:</b> leczenie hormonalne (ethinylestradiol w dawce 100 mcg/d przed operacją i w dawce 50 mcg/d po operacji, skoniugowany estradiol, estradiol domięśniowy lub transdermalny) w skojarzeniu z antyandrogenem (cyproteron w dawce 100 mg/d lub spironolakton w dawce 100-200 mg/d); testosteron domięśniowo w dawce 250 mg co 2 tygodnie przed zabiegiem i co 3 tygodnie po zabiegu, testosteron doustny w dawce 160-240 mg/d, testosteron transdermalny w dawce 50 mg/d <b>Punkty końcowe:</b> śmiertelność</p>	<p><b>Populacja objęta badaniem:</b> badaniem objęto N=966 transseksualnych kobiet i N=365 transseksualnych mężczyzn, Średnia wieku w chwili rozpoczęcia badania w grupie MTF wyniosła 31,4 lat (SD=11,4, zakres: 16-76), a w grupie FTM wyniosła 26,1 lat (SD=7,6, zakres 16-56). Średnia okresu stosowania leczenia hormonalnego w grupie MTF wyniosła 19,4 (SD=7,7), a w grupie FTM – 18,8 (SD=6,3).</p> <p><b>Wyniki:</b> W grupie MTF w trakcie obserwacji zmarło N=122 osoby (12,6%). Wskaźnik śmiertelności względem populacji ogólnej był wyższy o 51% głównie z powodu wyższej liczby samobójstw, zgonów w wyniku nadużycia substancji psychoaktywnych oraz w wyniku AIDS, chorób sercowo-naczyniowych oraz z nieznanymi przyczyn. Nie obserwowano wzrostu liczby zgonów z powodu nowotworów ogółem, ale odnotowano wyższy wskaźnik zgonów z powodu nowotworów płuc i hematologicznych. Stosowanie ethinylestradiolu wiąże się z 3-krotnie wyższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W grupie FTM przyczyny i częstość zgonów nie różniły się znacząco w porównaniu do przyczyn i częstości zgonów w populacji ogólnej.</p> <p><b>Wnioski:</b> Wzrost śmiertelności w populacji leczonych hormonalnie transseksualnych kobiet był spowodowany przyczynami głównie niezwiązanymi z leczeniem hormonalnym, ale etynylestradiol może zwiększyć ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W grupie transseksualnych mężczyzn, stosowanie testosteronu w niskich dawkach wydaje się być bezpieczne</p>
<p><b>Dhejne 2011</b> <b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI</p>	<p><b>Grupa badana:</b> osoby z rozpoznaniem zaburzeń identyfikacji płciowej, które zgodnie z danymi zostały poddane operacji zmiany płci i</p>	<p><b>Populacja objęta badaniem:</b> badaniem objęto 324 osoby transseksualne, którym między 1973 a 2003 zmieniono płeć, w tym 59% (N=191) stanowiły transseksualne kobiety, a 41% (N=133) stanowili transseksualni mężczyźni (wskaźnik płci MTF: FTM wyniósł 1,4:1). Czas obserwacji do</p>



Badanie	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
<p><b>Cel:</b> ocena śmiertelności, chorobowości i przestępczości w grupie osób transseksualnych po leczeniu zmiany płci</p> <p><b>Okres trwania badania:</b> 1973-2003</p> <p><b>Metodyka:</b> badanie kohortowe w Szwecji (w oparciu o dane z rejestru)</p>	<p>którym prawnie zmieniono płeć</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> do każdej z 324 osób z grupy badanej, przyporządkowano 10 losowo wybranych osób z bazy, u których nie diagnozowano zaburzeń identyfikacji płciowej</p> <p><b>Interwencje:</b> leczenie hormonalne + leczenie operacyjne</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> śmiertelność (całkowita, w wyniku samobójstwa, w wyniku chorób sercowo-naczyniowych, w wyniku choroby nowotworowej), choroby psychiczne identyfikowane kodem ICD-10, wypadki, akty przestępcze po operacji zmiany płci (zabójstwo, napad, gwałt, kradzież)</p>	<p>zgonu wyniósł średnio 11,4 lat (mediana 9,1 lat). Średni czas do hospitalizacji z jakiegokolwiek psychiatrycznej przyczyny wyniósł 10,4 lat (mediana 8,1 lat). Średni wiek FTM wyniósł 33,3 (SD=8,7, zakres 20-62), natomiast MTF 36,3 (SD=10,1, zakres 21-69). Odsetek osób ze współistniejącymi chorobami psychicznymi w grupie FTM: N=22 (17%), w grupie MTF N=36 (19%), w grupie kontrolnej dla FTM: N=47 (4%), w grupie kontrolnej dla MTF: N=76 (4%)</p> <p><b>Wyniki:</b> Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było IS wyższe w populacji osób transseksualnych niż w grupie kontrolnej (aHR=2,8 (95%CI: 1,8-4,3)), w tym IS różnice w odniesieniu do samobójstw (aHR=19,1 (95%CI: 16,5-55,9)) i zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz nowotworów. Ryzyko hospitalizacji z przyczyn psychiatrycznych było IS wyższe (aHR=2,8 (95%CI: 2,0-3,9)). Ryzyko popełnienia przestępstwa było w tej grupie również wyższe (aHR=1,3 (95%CI: 1,0-1,8)). Zdarzenia na tle kryminalnym częściej były popełniane przez transseksualnych mężczyzn niż przez transseksualne kobiety w porównaniu do odpowiednich grup kontrolnych.</p> <p><b>Wnioski:</b> Osoby transseksualne po radykalnym leczeniu zmiany płci są bardziej narażone na zgon, próby samobójcze i choroby psychiczne niż populacja ogólna. Badanie wskazuje, że zmiana płci, choć łagodzi objawy dysforii płciowej, jest niewystarczająca w opiece nad osobami z zaburzeniami integracji płciowej i wymaga ich dalszej obserwacji pod kątem chorób psychicznych i somatycznych.</p>
<p><b>Gooren 2008</b></p> <p><b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI</p> <p><b>Cel:</b> ocena śmiertelności i chorobowości w grupie osób transseksualnych otrzymujących leczenie hormonalne</p> <p><b>Okres trwania badania:</b> 1975-2006</p> <p><b>Metodyka:</b> dane z rejestru 1975 - 2006</p>	<p><b>Grupa badana:</b> osoby transseksualne leczone hormonalnie</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> populacja ogólna</p> <p><b>Interwencje:</b> MTF otrzymywały antyandrogeny (cyproteron w dawce 100 mg/d) i estrogeny (100 mcg/d ethinylestradiolu w przeszłości, obecnie 2-4 mg estradiolu doustnie lub 100 mcg/d w postaci transdermalnej). FTM otrzymywali parenteralnie testosteron w dawce 250 mg co 2 tygodnie. Po ok. 18-36 miesiącach osoby transseksualne poddawano leczeniu chirurgicznemu, indukując stan hypogonadalny.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> śmiertelność, chorobowość, ryzyko osteoporozy, choroby sercowo-naczyniowe</p>	<p><b>Populacja objęta badaniem:</b> badaniem objęto N=2 236 transseksualnych kobiet i N=876 transseksualnych mężczyzn leczonych hormonalnie o obserwowanych w ich dożywotnim horyzoncie czasowym.</p> <p><b>Wyniki:</b> śmiertelność w grupie osób transseksualnych nie była wyższa niż w populacji ogólnej. W grupie osób leczonych ethinylestradiolem ryzyko zakrzepicy żyłnej było wyższe o 6-8%. Leczenie hormonalne jest niezbędne w celu prewencji osteoporozy. Deprywacja androgenowa w skojarzeniu z leczeniem androgenowym w populacji transseksualnych kobiet ma duży szkodliwy wpływ na rozwój czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Kilka epizodów hormonalnie zależnych nowotworów zaobserwowano w populacji transseksualnych kobiet.</p> <p><b>Wnioski:</b> Leczenie polegające na zmianie płci w populacji osób transseksualnych wydaje się wpływać na poprawę samopoczucia, choć odsetek osób popełniających samobójstwo pozostaje w wysoki w tej grupie docelowej. Odsetek osób, które żałują zmiany płci wydaje się być ograniczony (0,5-3,0%). Profil bezpieczeństwa leczenia hormonalnego wydaje się być akceptowalny w krótkim i średnim okresie obserwacji. Jakkolwiek potencjalne zdarzenia niepożądane występujące w długim okresie obserwacji pozostają nieznanne.</p>
<p><b>Gómez-Gil 2012</b></p> <p><b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI</p> <p><b>Cel:</b> ocena wpływu leczenia hormonalnego u osób transseksualnych na występowanie depresji,</p>	<p><b>Grupa badana:</b> osoby transseksualne otrzymujące leczenie hormonalne</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> osoby transseksualne nieotrzymujące leczenia hormonalnego</p> <p><b>Interwencje:</b> leczenie MTF: estrogen skoniugowany doustny w dawce 1,8-2,4 mg/d lub estradiol w dawce 2-4 mg/d, estradiol</p>	<p><b>Populacja objęta badaniem:</b> badaniem objęto N=200 osób transseksualnych, z czego odpowiedź w kwestionariuszach uzyskano od N=120 osób otrzymujących leczenie hormonalne oraz N=67 osób transseksualnych, u których nie rozpoczęto leczenia hormonalnego. Średni wiek objętych badaniem osób wyniósł 29,87 lat (SD=9,15, zakres: 15-61 lat). Średni czas trwania terapii hormonalnej wyniósł 11 lat (SD=9,9, zakres: 1-46 lat) w przypadku MTF oraz 4,7 lat (SD=5,2, zakres 1-22 lata) w przypadku FTM.</p>

Badanie	Kryteria włączenia/wylączenia	Charakterystyka
<p>niepokoju i epizody prześladowania społecznego <b>Okres trwania badania:</b> bd <b>Metodyka:</b> badanie przekrojowe</p>	<p>transdermalny w dawce 3 mg 2x/tydzień, w skojarzeniu z octanem cyproteronu w dawce 25-50 mg/d; leczenie FTM: testosteron domięśniowo (1000 mg co 2 tygodnie) lub w postaci transdermalnej (50 mg/d). <b>Punkty końcowe:</b> depresja, niepokój, epizody prześladowania społecznego oceniane za pomocą kwestionariusza SADS (Social Anxiety Distress Scale), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)</p>	<p><b>Wyniki:</b> Wyższe wartości w kwestionariuszach w odniesieniu do oceny uczucia niepokoju, depresji i odczucia prześladowań społecznych odnotowano w grupie nie otrzymującej leczenia hormonalnego w porównaniu do osób otrzymujących leczenie hormonalne. <b>Wnioski:</b> Wyniki badania wskazują, że pacjenci otrzymujący leczenie hormonalne w mniejszym stopniu odczuwają niepokój, depresję i prześladowania społeczne. Jednakże wyniki badania nie pozwalają na wnioskowanie, że pozytywny efekt psychologiczny jest bezpośrednim efektem leczenia hormonalnego. Samo rozpoczęcie leczenia może wpłynąć na poprawę zdrowia psychicznego tych osób.</p>
<p><b>Khatchadourian 2014</b> <b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI <b>Cel:</b> ocena wpływu leczenia hormonalnego u młodych osób transseksualnych <b>Okres trwania badania:</b> 1998-2011 <b>Metodyka:</b> retrospektywne badanie kohortowe</p>	<p><b>Grupa badana:</b> osoby z zaburzeniami identyfikacji płciowej <b>Interwencje:</b> leczenie testosteronem IM i estradiolem oraz agonistami GnRH (triptorelina, leuprorelina) <b>Punkty końcowe:</b> zdarzenia niepożądane</p>	<p><b>Populacja objęta badaniem:</b> Leczenie hormonalne zastosowano w grupie 63 spośród 84 obserwowanych osób, średnia wieku przy rozpoczęciu leczenia testosteronem FTM wyniosła 17,3 (zakres: 13,7-19,8), a w grupie MTF 17,9 (zakres: 13,3-22,3). <b>Wyniki:</b> W grupie 12 z 37 FTM leczonych testosteronem zaobserwowano łagodne zdarzenia niepożądane (trądzik wymagający leczenia izotretinoiną (N=7), łysienie androgenowe (N=1), łagodna dyslipidemia (N=3), znaczące wahania nastroju (N=1)). Nie odnotowano zaburzeń w funkcji wątroby, krzepnięcia, erytrocytozy w żadnej z leczonych grup. Żadna z leczonych osób nie przerwała leczenia na stałe, 3 z 37 osób FTM przerwało leczenie tymczasowo, w tym 2 z powodu zaburzeń odżywiania i depresji, a 1 z powodu niepokoju związanego z łysieniem. Nie przerwano leczenia w żadnym przypadku MTF. <b>Wnioski:</b> Leczenie hormonalne (w skojarzeniu z agonistami GnRH i opieką psychiatryczną) jest interwencją, która może być właściwa w populacji dzieci z zaburzeniami identyfikacji płciowej.</p>
<p><b>Wierckx 2014</b> <b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b> deklaracja braku KI <b>Cel:</b> ocena zmian fizycznych, psychicznych, oraz bezpieczeństwa CSHT <b>Okres trwania badania:</b> 1 rok <b>Metodyka:</b> prospektywne kohortowe</p>	<p><b>Grupa badana:</b> osoby transseksualne leczone hormonalnie <b>Grupa kontrolna:</b> brak <b>Interwencja:</b> testosteron parenteralnie co 3 miesiące w grupie FTM, cyproteron w dawce 50 mg/d i 4 mg estradiolu w grupie MTF&lt;45 r. ż., a w grupie MTF&gt; 45 r. ż. cyproteron w dawce 50 mg/d z estradiolem w postaci transdermalnej w dawce 100 mcg/d <b>Punkty końcowe:</b> bezpieczeństwo (zgon niezależnie od przyczyny), surogaty</p>	<p><b>Populacja objęta badaniem:</b> Badaniem objęto N=53 transseksualne kobiety oraz N=53 transseksualnych mężczyzn. <b>Wyniki:</b> W grupie FTM nie odnotowano zgonów, incydentów sercowo-naczyniowych, złamań osteoporotycznych, epizodów zakrzepicy żyłnej i zatorów płuc. U dwóch osób zdecydowano się na zmianę testosteronu na formę domięśniową krótkodziałającą po 9 i 12 miesiącach terapii ze względu na bóle stawowe. U 1,9% osób odnotowano dwukrotny wzrost stężenia enzymów wątrobowych. U nikogo nie odnotowano nadciśnienia tętniczego i rozwoju cukrzycy typu 2. U 17% obserwowanych odnotowano łysienie. Nie raportowano napadów agresji, wrogości, bezdechu sennego. W grupie MTF nie odnotowano zgonów, incydentów sercowo-naczyniowych, złamań osteoporotycznych, epizodów zakrzepicy żyłnej i zatorów płuc. Wyłączono z obserwacji 1 osobę, u której rozpoznano depresję i wskutek tego przerwano leczenie hormonalne. <b>Wnioski:</b> Wyniki obserwacji w zakresie bezpieczeństwa wskazują, że z leczeniem hormonalnym wiąże się niskie ryzyko zdarzeń niepożądanych w krótkim horyzoncie czasowym.</p>

Badanie	Kryteria włączenia/wylączenia	Charakterystyka
<p><b>Ott 2010</b>  <b>Źródła finansowania (konflikt interesów):</b>  <b>Cel:</b> ocena wpływu leczenia hormonalnego u osób transseksualnych na częstość występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych i zaburzeń krzepnięcia  <b>Okres trwania badania:</b> 1995-2007  <b>Metodyka:</b> retrospektywne badanie kohortowe</p>	<p><b>Grupa badana:</b> osoby transseksualne leczone hormonalnie  <b>Interwencje:</b> leczenie hormonalne MTF: estradiol transdermalny (100 mcg 2x/tydzień) + cyproteron doustnie w dawce 50 mg/d i finasteryd doustnie w dawce 5 mg co drugi dzień, po operacji utrzymany jedynie estradiol 100 mcg 2x/tydzień). Leczenie hormonalne FTM: testosteron im (1000 mg co 3 miesiące) + lynesterole (5 mg 1x/d), po operacji utrzymany jedynie testosteron w dawce 1000 mg co 3 miesiące.  <b>Punkty końcowe:</b> epizody choroby zakrzepowo-zatorowej, surogaty</p>	<p><b>Populacja objęta badaniem:</b> badaniem objęto N=251 pacjentów, w tym n=162 transseksualne kobiety oraz n=89 transseksualnych mężczyzn. Średni wiek MTF 36,6 (SD=10,9), a FTM 26,9 (SD=7,3).  <b>Wyniki:</b> Żaden z pacjentów objętych badaniem nie rozwinął w okresie obserwacji wynoszącym 64,2 miesiąca (SD=38 mcy) epizodów choroby zakrzepowo-zatorowej. Nie odnotowano znaczących różnic między obserwowanymi grupami (MTF vs FTM odpowiednio 8% (13/162) i 5,6% (5/89)).  <b>Wnioski:</b> Częstość choroby zakrzepowo-zatorowej w populacji osób transseksualnych leczonych hormonalnie jest niska. Badanie przesiewowe w kierunku wykrywania zaburzeń krzepnięcia nie jest rekomendowane.</p>

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

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

Tabela 9. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
<b>Testosteronum, 63.0, Hormony płciowe - androgeny - testosteron</b>								
Undestor Testocaps, kaps., 40 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990665082	34,56	36,29	44,23	44,23	30%	13,27
<b>Estradiolum, 68.1, Leki hormonalne do podawania przezskórnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami</b>								
Climara-50, system transdermalny, 50 µg/24h	4 szt.	5909990458318	19,44	20,41	23,73	11,51	30%	15,67
Divigel 0,1%, żel, 0.5 mg/0,5 g	28 szt.	5909990447619	26,7	28,04	32,83	20,15	30%	18,73
Divigel 0,1%, żel, 1 mg/g	28 szt.	5909990447718	33,49	35,16	42,59	40,29	30%	14,39
Fem 7, system transdermalny, 50 µg/24h	4 szt.	5909990774616	13,5	14,18	17,5	11,51	30%	9,44
Oesclim 25, system transdermalny, 25 µg/24h	6 szt.	5909990761517	18,25	19,16	20,57	4,32	30%	17,55
Oesclim 50, system transdermalny, 50 µg/24h	6 szt.	5909990761616	18,25	19,16	21,77	8,63	30%	15,73
System 50, system transdermalny, plaster, 3.2 mg	6 szt.	5909990169214	16,82	17,66	20,27	8,63	30%	14,23
<b>Estradiolum, 68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami</b>								
Estrofem, tabl. powl., 2 mg	28 tabl.	5909990330713	11,45	12,02	15,55	13,69	30%	5,97
Estrofem mite, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	5909990823215	10,75	11,29	13,31	6,85	30%	8,52
Progynova-21, tabl. powl., 2 mg	21 szt. (1 blist.po 21 szt.)	5909990304110	8,48	8,9	11,69	10,27	30%	4,5
<b>Cyproteronum, 71.0, Hormony płciowe - antyandrogeny o budowie steroidowej</b>								
Androcur, tabl., 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990657483	88,56	92,99	106,14	106,14	30%	31,84
Androcur, tabl., 50 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990657476	40,88	42,92	51	42,46	30%	21,28
<b>Cyproteronum + Ethinylestradiolum, 72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron</b>								
Cyprodiol, tabl. powl., 2+0,035 mg	63 szt.	5909991039509	24,3	25,52	29,72	18,64	30%	16,67
Cyprodiol, tabl. powl., 2+0,035 mg	21 szt.	5909991039486	8,64	9,07	10,88	6,23	30%	6,52
Diane-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	63 szt. (3 blist.po 21 szt.)	5909990222230	29,16	30,62	34,82	18,64	30%	21,77
Diane-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	21 szt. (1 blist.po 21 szt.)	5909990222216	11,73	12,32	14,13	6,23	30%	9,77
OC-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	63 szt. (3 blist.po 21 szt.)	5909990046188	27	28,35	32,55	18,64	30%	19,5
OC-35, tabl. powl., 2+0,035 mg	21 szt. (1 blist.po 21 szt.)	5909990046171	9,18	9,64	11,45	6,23	30%	7,09

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Syndi-35, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	63 szt. (3 blist.po 21 szt.)	5909990086788	28,08	29,48	33,68	18,64	30%	20,63
Syndi-35, tabl. drażowane, 2+0,035 mg	21 szt. (1 blist.po 21 szt.)	5909990037773	9,4	9,87	11,68	6,23	30%	7,32

## 7.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

W tabelach poniżej zamieszczono informacje na temat refundacji ocenianych substancji czynnych w ostatnim roku na podstawie DGL NFZ, za Ikar Pro. Najnowsze opublikowane dane pochodzą z marca 2017 roku.

**Tabela 10. Wartość refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyproteronum [zł]**

			kwiecień 2016	maj 2016	czerwiec 2016	lipiec 2016	sierpień 2016	wrzesień 2016	październik 2016	listopad 2016	grudzień 2016	styczeń 2017	luty 2017	marzec 2017	SUMA
Androcur	50 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	14 630,84	12 429,38	12 809,32	11 544,20	12 304,08	14 091,68	13 497,28	12 482,40	14 235,88	12 970,74	11 030,42	13 042,84	155 069,06
Androcur	50 mg	50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	39 219,78	38 360,02	38 954,42	36 491,88	39 856,64	47 265,40	40 037,08	41 172,80	52 678,70	33 636,64	43 104,60	54 884,34	505 662,30
<b>SUMA</b>			53 850,62	50 789,40	51 763,74	48 036,08	52 160,72	61 357,08	53 534,36	53 655,20	66 914,58	46 607,38	54 135,02	67 927,18	660 731,36

**Tabela 11. Wartość refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną estradiolum [zł]**

			kwiecień 2016	maj 2016	czerwiec 2016	lipiec 2016	sierpień 2016	wrzesień 2016	październik 2016	listopad 2016	grudzień 2016	styczeń 2017	luty 2017	marzec 2017	SUMA
System 50	3,2 mg (50 mcg / 24 h)	6 szt.	105 880,78	93 822,71	107 420,49	95 739,61	96 841,49	97 298,34	96 289,65	95 125,65	100 879,21	88 288,39	90 285,06	98 954,14	1 166 825,52
Divigel 0.1%	0,5 mg / 0,5 g	28 szt.	7 134,60	6 946,46	11 157,73	10 613,30	9 870,00	7 789,04	13 202,86	12 718,20	13 812,95	10 955,70	11 652,44	14 325,39	130 178,67
Divigel 0.1%	1 mg / 1 g	28 szt.	18 724,80	18 603,96	21 945,95	28 623,00	30 033,58	36 576,56	36 118,19	36 543,18	41 848,80	32 647,62	33 408,96	40 515,94	375 590,54
Climara-50	50 mg / 24 h	4 szt.	31 232,50	34 795,25	35 711,35	32 086,86	32 023,51	32 316,55	32 093,76	30 241,61	32 042,70	27 991,22	29 652,74	31 209,45	381 397,50
Oesclim 25	25 mcg / 24 h	6 szt.	9 716,90	8 295,68	9 223,08	8 514,17	8 511,27	8 433,46	8 518,07	8 718,80	8 733,64	7 729,49	7 850,17	9 157,03	103 401,76
Oesclim 50	50 mcg / 24 h	6 szt.	27 298,82	23 210,87	27 204,96	23 210,60	24 153,11	24 374,61	24 917,60	22 553,37	24 913,29	21 505,20	22 253,10	23 819,19	289 414,72
Fem 7	50 mcg / 24 h	4 szt. (15 cm <sup>2</sup> )	7 498,09	10 061,17	9 277,06	9 392,19	8 388,14	9 899,97	9 897,68	10 526,36	10 754,33	9 559,16	9 357,66	11 095,14	115 706,95
Progynova 21	2 mg	21 tabl.	4 968,29	4 084,94	4 119,87	3 812,75	3 832,27	4 114,73	3 500,50	4 069,54	3 875,41	3 719,28	3 731,61	2 408,97	46 238,16
Estrofem	2 mg	28 tabl.	81 143,46	73 331,79	81 500,06	71 330,16	77 280,53	75 403,57	74 570,99	75 514,67	81 103,95	70 120,25	72 513,02	46 481,55	880 294,00
Estrofem mite	1 mg	28 tabl.	21 836,93	18 334,49	22 282,23	20 222,03	19 954,07	20 687,31	21 332,81	20 212,48	21 816,42	19 610,19	18 202,37	12 443,66	236 934,99
<b>SUMA</b>			315 435,17	291 487,32	329 842,78	303 544,67	310 887,97	316 894,14	320 442,11	316 223,86	339 780,70	292 126,50	298 907,13	290 410,46	3 725 982,81

Tabela 12. Wartość refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyproteronum + ethinylestradiolum [zł]

			kwiecień 2016	maj 2016	czerwiec 2016	lipiec 2016	sierpień 2016	wrzesień 2016	październik 2016	listopad 2016	grudzień 2016	styczeń 2017	luty 2017	marzec 2017	SUMA
CYPREST	2 mg + 0,035 mg	21 tabl.	6 465,26	5 846,76	6 500,14	5 645,58	5 848,01	6 257,23	5 725,93	5 558,38	6 240,41	5 275,60	4 955,46	5 221,42	69 540,18
CYPREST	2 mg + 0,035 mg	63 tabl.	4 399,09	4 155,49	4 632,75	4 580,55	4 045,50	5 250,45	4 136,85	4 297,80	5 224,35	4 236,90	4 080,30	4 967,70	54 007,73
Syndi-35	2 mg + 0,035 mg	21 tabl. (blist.)	10 408,57	9 575,81	10 391,13	9 325,42	8 965,41	8 298,33	8 767,34	7 865,44	9 154,14	8 349,40	7 608,20	8 694,07	107 403,26
OC-35	2 mg + 0,035 mg	21 tabl. (blist.)	3 597,00	3 304,88	3 492,36	3 512,92	3 147,92	2 890,68	2 728,12	3 014,01	2 899,40	2 436,00	2 498,28	2 790,40	36 311,97
OC-35	2 mg + 0,035 mg	63 tabl. (3 blist. po 21 szt.)	2 840,55	2 623,05	2 905,80	2 553,45	2 670,90	2 657,85	2 453,40	2 475,15	2 805,75	2 431,65	2 296,80	2 505,60	31 219,95
Syndi-35	2 mg + 0,035 mg	63 tabl. (3 blist. po 21 szt.)	8 782,65	7 660,35	8 517,30	8 338,95	7 551,60	8 108,40	8 265,00	7 716,90	8 539,05	8 130,15	7 012,20	8 219,63	96 842,18
Diane-35	2 mg + 0,035 mg	21 tabl.	10 219,22	9 861,08	10 795,36	9 147,28	9 647,44	9 623,15	9 529,72	8 577,37	8 980,98	8 402,97	8 237,91	8 383,67	111 406,15
Diane-35	2 mg + 0,035 mg	63 tabl.	17 439,15	15 678,64	16 822,69	16 787,89	16 113,64	17 117,25	15 722,14	16 469,10	17 578,35	15 069,64	15 642,60	16 995,45	197 436,54
Cyprodiol	2+0,035 mg	63 szt.	404,55	300,15	443,70	469,80	561,15	482,85	417,60	639,45	469,80	456,75	482,85	652,50	5 781,15
Cyprodiol	2+0,035 mg	21 szt.	1 212,71	1 116,16	1 150,42	1 146,68	868,27	1 085,64	973,53	876,36	768,61	858,92	667,08	763,00	11 487,38
<b>SUMA</b>			64 556,04	59 006,21	64 501,23	60 361,84	58 551,57	60 686,19	57 746,10	56 613,60	61 892,23	54 789,06	52 814,60	58 430,44	709 949,11

Tabela 13. Wartość refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną testosteronum [zł]

			kwiecień 2016	maj 2016	czerwiec 2016	lipiec 2016	sierpień 2016	wrzesień 2016	październik 2016	listopad 2016	grudzień 2016	styczeń 2017	luty 2017	marzec 2017	SUMA
Undestor Testocaps	40 mg	60 kaps. (6 blist. po 10 szt.)	72 831,30	41 630,95	20 433,63	6 121,25	1 716,07	1 658,58	-769,57	442,29	1 680,69	168,07	216,72	75,19	146 205,17
			kwiecień 2015	maj 2015	czerwiec 2015	lipiec 2015	sierpień 2015	wrzesień 2015	październik 2015	listopad 2015	grudzień 2015	styczeń 2016	luty 2016	marzec 2016	SUMA
Undestor Testocaps	40 mg	60 kaps. (6 blist. po 10 szt.)	87 714,22	85 706,27	91 217,16	89 509,91	81 845,09	85 940,68	92 380,35	86 422,76	99 846,16	78 129,89	91 155,23	88 762,44	1 058 630,16

W okresie kwiecień 2016 – marzec 2017 kwota refundacji produktów zawierających substancję czynną *cyproteronum* wyniosła 660 tys. zł. W tym samym okresie kwota refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną *estradiolum* wyniosła 3 726 tys. zł, substancję czynną *cyproteronum + ethinylestradiolum* 710 tys. zł, a substancję czynną *testosteronum* 146 tys. zł. W przypadku produktów leczniczych zawierających substancję czynną *testosteronum* widać wyraźny spadek wartości refundacji, kontrastujący z wartością refundacji 1 059 tys. zł w roku wcześniejszym. Zgodnie z ustną informacją uzyskaną od dr. Smolińskiego, lek **Undestor Testocaps zawierający testosteron nie jest dostępny w aptekach**. Oznacza to, że pacjenci nie mają zapewnionego dostępu do żadnego refundowanego preparatu zawierającego testosteron.

Należy zwrócić uwagę, że podana kwota dotyczy **wszystkich wskazań objętych refundacją**. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia lek Cyprest nie jest refundowany od lipca 2017 roku.

## 8. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia 11.04.2017 r. otrzymano trzy odpowiedzi.

Tabela 14. Opinie eksperckie dotyczące wnioskowanej technologii

Opinia	Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii- prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński	Konsultant Krajowy w dziedzinie seksuologii- Prof. dr hab. Zbigniew Lew-Starowicz	Konsultant Wojewódzki w dziedzinie seksuologii- Dr. n. med. Ryszard Smoliński
<b>Argumenty za finansowaniem ocenianej technologii</b>	<b>Terapia hormonalna jest powszechnie uznanym sposobem leczenia w transseksualizmie. Jej skuteczność została udowodniona w wielu badaniach klinicznych.</b> Terapia hormonalna w przypadkach transseksualizmu jest zalecana przez The Endocrine Society, a także Światowe Stowarzyszenie Profesjonalistów Zdrowia Osób z Zaburzeniami Tożsamości Płciowej (World Professional Association for Transgender Health) i Międzynarodowe Stowarzyszenie Przeciwdziałania Zespołowi Dezaprobaty Płci im. Harry'ego Benjamina (Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association - HBGDA). <b>Terapia hormonami płciowymi oraz preparatami antyandrogennymi u osób transseksualnych nie ma większych działań ubocznych, o ile stosuje się odpowiednie dawkowanie i kontrolę parametrów hormonalnych, hematologicznych (hematokryt, cz. krzepnięcia), biochemicznych (lipidogram, stężenie glukozy, enzymów wątrobowych) i inne.</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Większość pacjentów transseksualnych nie stać na opłacenie farmakoterapii.</li> <li>Farmakoterapia jest niezbędną metodą leczenia transseksualizmu</li> <li>Leczenie jest bezpieczne a pacjenci są systematycznie monitorowani</li> </ol>	Podstawowe i niezbędne leki w procesie transpozycji płci i w funkcjonowaniu po zmianie płci w faktycznej roli męskiej lub żeńskiej.
<b>Argumenty przeciw finansowaniu ocenianej technologii</b>	Nie znajdują podstaw do braku finansowania terapii steroidami płciowymi u transseksualistów	-	-
<b>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka</b>	Terapia hormonami płciowymi oraz preparatami antyandrogennymi u osób transseksualnych oceniana jest jako bezpieczna. Umożliwia ona funkcjonowanie tych osób zgodnie z płcią, z którą się identyfikują. Brak takiej terapii może prowadzić do poważnych zaburzeń depresyjnych z ryzykiem samobójstwa, oraz konfliktów w środowisku rodzinnym i zawodowym	Brak ryzyka.	Leki niezbędne do funkcjonowania we właściwej roli płciowej.
<b>Własne stanowisko w kwestii finansowania ocenianej technologii</b>	Uważam, że terapia steroidami płciowymi i preparatami antyandrogennymi u transseksualistów powinna być finansowana ze środków publicznych, ponieważ zapewnia tym osobom możliwość życia zgodnie z płcią, którą się czują, i prawidłowego funkcjonowania w ich środowisku społecznym. Ponadto po usunięciu gonad terapia ta jest niezbędna dla zachowania dobrego stanu zdrowia fizycznego i psychicznego.	Popieram finansowanie ze środków publicznych pacjentów transseksualnych.	



## 9. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości i opinii Prezesa w zakresie zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji, bądź zmiany zakresu refundacji, z uwzględnieniem: skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych leków zawierających cyproteron, cyproteron w skojarzeniu z etinylestradiolem, estradiol i testosteron we wskazaniu opisanym kodem ICD 10 F64.0.

### Problem zdrowotny

Identyfikacja płciowa lub tożsamość płciowa to intuicyjne poczucie przynależności do płci żeńskiej lub męskiej, lub poczucie niezdefiniowania (ambiwalentne), ujawniające się między drugą połową 2 roku życia a pierwszą połową 3 roku życia. Pojęcie to należy odróżnić od roli płciowej, czyli intuicyjnej formy zachowania, określonej przez otoczenie jako żeńskie, męskie lub niezdefiniowane oraz psychoorientacji płciowej – oznaczającej ukierunkowanie popędu płciowego.

Wspólną cechą zaburzeń identyfikacji płciowej jest przeświadczenie o posiadaniu płci innej niż nadana w metryce urodzenia i życie jako osoba innej płci. W najcięższej formie ZIP występują w postaci transseksualizmu. Jest to najgłębsza rozbieżność między płcią biologiczną i psychiczną. Emocjonalną składową tego zaburzenia jest dezaprobatą płci, czyli niezadowolenie ze swojej płci biologicznej, chęć bycia uznanym przez otoczenie za osobę odmiennej płci i posiadania jej cech anatomicznych poprzez leczenie hormonalne i poddanie się chirurgicznej zmianie płci. Według WHO, transseksualizm wymaga leczenia zachowawczego i operacyjnego zgodnego z oczekiwaniami pacjenta.

### Wskazanie dowodów naukowych

Odnalezione badania obserwacyjne stanowią uzupełnienie przeglądów systematycznych, a wnioski autorów sugerują pozytywny wpływ hormonoterapii na samopoczucie pacjentów (choć nieudowodniony bezpośrednio) a także akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Badania wskazują, że zmiana płci, choć łagodzi objawy dysforii płciowej, jest niewystarczająca w opiece nad osobami z zaburzeniami integracji płciowej i wymaga ich dalszej obserwacji pod kątem chorób psychicznych i somatycznych. Stosowanie CSHT natomiast wydaje się skuteczne w poprawianiu subiektywnego postrzegania własnego ciała, co częściowo związane jest z obiektywnymi zmianami w ciele. W konsekwencji postrzegania własnego - jako pożądanego ciała, subiektywna dysforia płciowa, a także ogólne objawy psychopatologiczne stopniowo maleją. Badania sugerują, że etinylestradiol może zwiększyć ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, z kolei w grupie transseksualnych mężczyzn, stosowanie testosteronu w niskich dawkach wydaje się być bezpieczne. Wskazano jednak, że stosowanie CSHT u osób transseksualnych pod nadzorem lekarza wydaje się akceptowalnie bezpieczne w odniesieniu do ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Niemniej jednak, autorzy zwracają uwagę na konieczność prowadzenia dalszych badań o długim okresie obserwacji.

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie przedstawionych dowodów naukowych w odniesieniu do przedmiotu zlecenia wpływ mają następujące ograniczenia:

1. W populacji FTM nie przedstawiono wyników wyłącznie w populacji leczonej testosteronem doustnym, który jest przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia. W badaniach lek ten stosowany był rzadko w populacji FTM.
2. W początkowym etapie leczenia do leków hormonalnych dodawano także leki z grupy agonistów GnRH, które nie są przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia

### Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych dotyczących leczenia hormonalnego u osób transseksualnych przeszukano bazy doniesień naukowych oraz stron psychiatrycznych i endokrynologicznych towarzystw naukowych. Odnaleziono 6 dokumentów, w których opisano kryteria włączenia, cele oraz metody postępowania i konsekwencje leczenia osób z zaburzeniami identyfikacji płciowej.

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje PBAC 2015a i PBAC 2015b dotyczące testosteronu. PBAC zalecał zmianę kryteriów refundacji testosteronu w celu ułatwienia dostępu do leku dla osób transseksualnych.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W okresie kwiecień 2016 – marzec 2017 kwota refundacji produktów zawierających substancję czynną *cyproteronum* wyniosła 660 tys. zł. W tym samym okresie kwota refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną *estradiolum* wyniosła 3 726 tys. zł, substancję czynną *cyproteronum + ethinylestradiolum* 710 tys. zł, a substancję czynną *testosteronum* 146 tys. zł. W przypadku produktów leczniczych zawierających substancję czynną *testosteronum* widać wyraźny spadek wartości refundacji, kontrastujący z wartością refundacji 1 059 tys. zł w roku wcześniejszym. Zgodnie z ustną informacją uzyskaną od dr. Smolińskiego, lek **Undestor Testocaps zawierający testosteron nie jest dostępny w aptekach**. Oznacza to, że pacjenci nie mają zapewnionego dostępu do żadnego refundowanego preparatu zawierającego testosteron. Należy zwrócić uwagę, że podana kwota dotyczy **wszystkich wskazań objętych refundacją**.

## 10. Załączniki

### Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) na dzień 19.10.2016

#1	"Sirolimus"[Mesh]	15597
#2	sirolimus	17513
#3	#1 OR #2	17513
#4	"Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome"[Mesh]	138
#5	autoimmune lymphoproliferative syndrome	851
#6	ALPS	2978
#7	#4 OR #5 OR #6	2978
#8	#3 AND #7	19

### Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library na dzień 19.10.2016

#1	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	1342
#2	sirolimus	2291
#3	#1 or #2	2317
#4	MeSH descriptor: [Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome] explode all trees	1
#5	Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome	18
#6	ALPS	55
#7	#4 or #5 or #6	71
#8	#3 and #7	5

### Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) na dzień 19.10.2016

#1	*rapamycin/	13169
#2	sirolimus.ti,ab,kw.	11699
#3	#1 or #2	18195
#4	autoimmune lymphoproliferative syndrome/	520
#5	autoimmune lymphoproliferative syndrome.ti,ab,kw.	556
#6	alps.ti,ab,kw.	2523
#7	#4 or #5 or #6	2826
#8	#3 and #7	36

## 11. Piśmiennictwo

### Problem decyzyjny

---

ChPL Androcur	Charakterystyka Produktu Leczniczego Androcur (02/10/2013) <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=444">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=444</a> (data dostępu 05.07.2017)
ChPL Climara- 50	Charakterystyka Produktu Leczniczego Climara- 50 (12/04/2013) <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=19404">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=19404</a> (data dostępu 05.07.2017)
ChPL Cyprodiol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyprodiol (22/01/2013) <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=7883">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=7883</a> (data dostępu 05.07.2017)
ChPL Diane-35	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diane-35 (16/04/2013) <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=1860">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=1860</a> (data dostępu 05.07.2017)
ChPL Divigel 0,1%	Charakterystyka Produktu Leczniczego Divigel 0,1% (18/09/2013) <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=8991">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=8991</a> (data dostępu 05.07.2017)
ChPL Estrofem	Charakterystyka Produktu Leczniczego Estrofem (29/07/2013) <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=2282">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=2282</a> (data dostępu 05.07.2017)
ChPL Fem7	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fem 7 (18/07/2013) <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=21937">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=21937</a> (data dostępu 05.07.2017)
ChPL OC-35	Charakterystyka Produktu Leczniczego OC-35 (03/04/2012) <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=17564">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=17564</a> (data dostępu 05.07.2017)
ChPL Oesclim	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oesclim (18/05/2012) <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=8054">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=8054</a> (data dostępu 05.07.2017)
ChPL Progynova -21	Charakterystyka Produktu Leczniczego Progynova -21 (28/01/2014) <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=5544">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=5544</a> (data dostępu 05.07.2017)
ChPL Syndi -35	Charakterystyka Produktu Leczniczego Syndi -35 (27/02/2007) <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=17428">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=17428</a> (data dostępu 05.07.2017)
ChPL System 50	Charakterystyka Produktu Leczniczego System 50 (23/05/2005) <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=6494">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=6494</a> (data dostępu 05.07.2017)
ChPL Undestor Testocaps	Charakterystyka Produktu Leczniczego Undestor Testocaps (26/11/2008) <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=6897">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(isuosumdzkcqrvpma3s2o3ph))/ProduktSzczegoly.aspx?id=6897</a> (data dostępu 05.07.2017)

**Problem zdrowotny**

Szczeklik 2016 Kula K, Słowikowska-Hilczer J. Zaburzenia determinacji i różnicowania płci. W: Gajewski P. red. Interna Szczeklika. Choroby układu wewnątrzwydzielniczego 2016. Kraków: Medycyna Praktyczna 2016.

**Rekomendacje kliniczne**

NHS 2007 NHS. A guide to hormone therapy for trans people. Trans wellbeing and healthcare. December 2007.

Endocrine Society 2009 Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-can de Waal HA, Gooren LJ. Endocrine Treatment of Transsexual Persons: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 94: 3132-54, 2009

Meriggiola 2010 Meriggiola MC, Jannini EA, Lenzi A, Maggi M. Endocrine treatment of transsexual persons: and endocrine society clinical practice guideline: commentary from European perspective. European Journal of Endocrinology (2020) 162:831-3.

Sherbourne Health Centre, 2015 LGBT Health Program. Guidelines and Protocols for Hormone Therapy and Primary Health Care for Trans Clients. Toronto: Sherbourne Health Centre. 2015.

UnitedHealthcare 2015 United Healthcare. Gender dysphoria (gender identity disorder) treatment. Coverage Determination Guideline (Effective: 06/01/2015)

WPATH 2012 The World Professional Association for Transgender Health, Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender and Gender-Nonconforming People. 2012

**Rekomendacje refundacyjne**

PBAC 2015a Public Summary Document – July 2015 PBAC Meeting, dostęp 5.07.2017  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/testosterone-psd-july-2015.pdf>

PBAC 2015b Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting, dostęp 5.07.2017  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/testosterone-psd-november-2015.pdf>

**Analiza kliniczna**

Costa 2016 Costa R., Colizzi M. The effect of cross-sex hormonal treatment on gender dysphoria individuals' mental health: a systematic review; Neuropsychiatric Disease and Treatment 2016;12 1953–1966

Murad 2010 Murad MH, Elamin MB, Garcia MZ, Mullan RJ, Murad Ayman, Erwin PJ, Montori VM. Hormonal therapy and sex reassignment: a Systematic review and meta-analyses of quality of life and psychological outcomes. Clinical endocrinology (2010) 72, 214-31

Elamin 2010 Elamin MB, Garcia MZ, Murad MH, Erwin PJ, Montori VM. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a Systematic review and meta-analyses. Clinical endocrinology (2010) 72, 1-10

Fisher 2016 Fisher A.D., Castellini G., Ristori J. et al.; Cross-Sex Hormone Treatment and Psychobiological Changes in Transsexual Persons: Two-Year Follow-Up Data; J Clin Endocrinol Metab 101: 0000–0000, 2016)

Quirós 2015 Quirós C., Patrascioiu I., Mora M. et al.; Effect of cross-sex hormone treatment on cardiovascular risk factors in transsexual individuals. Experience in a specialized unit in Catalonia. Endocrinol Nutr. 2015;62(5):210---216

Wierckx 2014 Wierckx K, van Caenegem E, Schreiner T, et al; Cross-sex hormone therapy in trans persons

- 
- is safe and effective at short-time follow-up: results from the European network for the investigation of gender incongruence. *J Sex Med* 2014; 11: 1999-2011
- Khatchadourian 2014 Khatchadourian K, Amed S, Metzger DL. Clinical management of youth with gender dysphoria in Vancouver. *J Pediatr* 2014; 164: 906-11
- Gómez-Gil 2012 Gómez-Gil E, Zubiarre-Elorza L, Esteva I, et al; Hormone-treated transsexuals report less social distress, anxiety and depression. *Psychoneuroendocrinology* (2012) 37, 662-70
- Asscheman 2011 Asscheman H, Giltay EJ, Megens JAJ, et al; A long-term follow up study of mortality in transsexuals receiving Treatment with cross-sex hormones. *European Journal of Endocrinology* (2011) 164: 635-42
- Dhejne 2011 Dhejne C, Lichtenstein P, Boman M, et al; Long-term follow-up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: cohort study in Sweden. *PLoS One* 2011, vol 6(2): 1-8
- Ott 2010 Ott J, Kaufmann U, Bentz EK, Huber J, et al; Incidence of thrombophilia and venous thrombosis in transsexuals under cross-sex hormone therapy. *Fertility and Sterility* Vol. 93, No 1, March 1, 2010
- Gooren 2008 Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-term Treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 19-25, 2008

**Inne**

- 
- Opinia RP nr 144/2015 Opinia Rady Przejrzystości nr 144/2015 z dnia 20 lipca 2015 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne cyproteronum, cyproteronum + ethinylestradiolum, estradiolum, testosteronum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, opisanego kodem ICD10 F64.0
- 
- Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71)