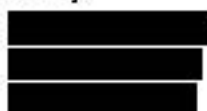




# Androtop (testosteron w żelu 1,62%) w leczeniu hipogonadyzmu męskiego

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, lipiec 2017

**Autorzy****Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Besins Healthcare Czechia s.r.o.

# Spis treści

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Streszczenie</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>Summary</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>1 Cel analizy</b> .....  | <b>6</b>  |
| <b>2 Problem zdrowotny</b> .....                                      | <b>7</b>  |
| 2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....                              | 7         |
| 2.2 Etiologia i patogenezą .....                                      | 7         |
| 2.3 Rozpoznawanie .....   | 8         |
| 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie ..... | 10        |
| 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....                          | 11        |
| 2.6 Aktualne postępowanie medyczne .....                              | 15        |
| 2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....                           | 19        |
| 2.8 Wybór populacji docelowej .....                                   | 23        |
| <b>3 Interwencja</b> .....  | <b>26</b> |
| 3.1 Charakterystyka interwencji .....                                 | 26        |
| 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....             | 26        |
| 3.1.2 Mechanizm działania .....                                       | 27        |
| 3.1.3 Zarejestrowane wskazania .....                                  | 27        |
| 3.1.4 Dawkowanie i sposób podawania .....                             | 28        |
| 3.1.5 Przeciwwskazania .....  | 28        |
| 3.1.6 Przedawkowanie .....  | 29        |
| 3.1.7 Działania niepożądane .....                                     | 29        |
| 3.1.8 Kompetencje personelu .....                                     | 31        |
| 3.2 Status refundacyjny w Polsce .....                                | 31        |
| 3.2.1 Warunki refundacji dla testosteronu .....                       | 31        |
| 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla testosteronu .....      | 31        |
| 3.2.3 Rekomendacje refundacyjne .....                                 | 34        |
| 3.2.4 Refundowane technologie medyczne w Polsce .....                 | 35        |
| 3.2.5 Technologie medyczne dostępne we wnioskowanym wskazaniu .....   | 36        |
| 3.3 Komparatory .....   | 37        |
| 3.3.1 Charakterystyka wybranych technologii opcjonalnych .....        | 39        |
| 3.4 Efekty zdrowotne .....  | 40        |
| 3.5 Rodzaje jakości dowodów .....                                     | 41        |
| <b>4 Podsumowanie</b> .....   | <b>42</b> |
| <b>Spis rysunków</b> .....  | <b>43</b> |
| <b>Spis tabel</b> .....   | <b>44</b> |
| <b>Bibliografia</b> .....   | <b>45</b> |

---

## Wykaz skrótów i akronimów

|              |  |
|--------------|--|
| <b>ADAM</b>  | obniżenie stężenia androgenów u starzejących się mężczyzn (ang. <i>Androgen Decline in the Aging Male</i> )          |
| <b>AHO</b>   | hipogonadyzm u dorosłych osób (ang. <i>adult onset hypogonadism</i> )  |
| <b>AOTMT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| <b>APD</b>   | analiza problemu decyzyjnego   |
| <b>BMI</b>   | wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )   |
| <b>BT</b>    | testosteron biodostępny (ang. <i>bioavailable testosterone</i> )   |
| <b>ChPL</b>  | Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Products Characteristics</i> )                              |
| <b>DALY</b>  | lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i> )                             |
| <b>DDD</b>   | zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>define daily dose</i> )   |
| <b>FDA</b>   | <i>Food and Drug Administration</i>  |
| <b>FSH</b>   | folitropina (ang. <i>follicle-stimulating hormone</i> )  |
| <b>FT</b>    | wolny testosteron (ang. <i>free testosterone</i> )   |
| <b>GnRH</b>  | gonadoliberyna (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> )   |
| <b>hCG</b>   | gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>human chorionic gonadotropin</i> )   |
| <b>hMG</b>   | gonadotropina menopauzalna (ang. <i>human menopausal gonadotropin</i> )  |
| <b>HTA</b>   | ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )   |
| <b>ICD</b>   | Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych   |
| <b>LH</b>    | lutropina (ang. <i>luteinizing hormone</i> )   |
| <b>LOH</b>   | hipogonadyzm późny (ang. <i>late onset hypogonadism</i> )  |
| <b>MZ</b>    | Minister Zdrowia   |
| <b>n.d.</b>  | nie dotyczy  |
| <b>NFZ</b>   | Narodowy Fundusz Zdrowia   |
| <b>PRL</b>   | prolaktyna   |
| <b>SERM</b>  | selektywny modulator receptora estrogenowego (ang. <i>Selective Estrogen Receptor Modulators</i> )                   |
| <b>SHGB</b>  | białko wiążące hormony płciowe (ang. <i>sex hormone binding globulin</i> )   |
| <b>TEAE</b>  | zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i> ) |
| <b>TRT</b>   | terapia zastępcza testosteronem (ang. <i>testosterone replacement therapy</i> )                                      |
| <b>TT</b>    | stężenie całkowitego testosteronu w surowicy (ang. <i>total testosterone</i> )                                       |
| <b>WHO</b>   | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )  |
| <b>WHR</b>   | stosunek obwodu pasa do obwodu bioder (ang. <i>waist to hip ratio</i> )  |
| <b>ZUS</b>   | Zakład Ubezpieczeń Społecznych   |

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych testosteronu w żelu 1,62% (Androtop, testosteron w wielodawkowym pojemniku z pompką dozującą) stosowanego u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.

## Problem zdrowotny

Hipogonadyzm męski jest zespołem objawów klinicznych spowodowanych brakiem lub zmniejszeniem syntezy testosteronu. Występuje u około 1-2% populacji dorosłych mężczyzn. Szacuje, że w Polsce może być nawet 380 tys. pacjentów z hipogonadyzmem, przy czym stosunkowo niewielki odsetek tych pacjentów jest leczony (szacunkowo około 7 tys. pacjentów). Objawy niedoboru testosteronu mogą negatywnie wpływać na wiele sfer życia m.in. na funkcjonowanie fizyczne, społeczne, emocjonalne, poznawcze oraz seksualne, a więc na wszystkie kluczowe dziedziny związane z jakością życia pacjenta. Dlatego też, ważne jest wczesne rozpoznanie oraz podjęcie leczenia hipogonadyzmu, w celu obniżenia poziomu ryzyka związanego z tą chorobą.

## Schemat PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- Populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z hipogonadyzmem męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne;
- Wnioskowaną interwencję, którą stanowi testosteron w żelu 1,62% (Androtop, testosteron w wielodawkowym pojemniku z pompką dozującą);
- Komparatory, do których należą inne postaci testosteronu, tj. doustny testosteron (undekanian testosteronu, Undestor Testocaps), który zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania;
- Wyniki zdrowotne, z zakresu skuteczności klinicznej: odsetek pacjentów, u których osiągnięto poziom testosteronu mieszczący się w ramach prawidłowego zakresu, odsetek pacjentów z maksymalnym stężeniem testosteronu w surowicy, wyniki badań hormonalnych, pomiary stężenia wybranych markerów stanu zapalnego oraz ryzyka sercowo-naczyniowego, pomiar stężenia markerów metabolizmu kostnego oraz z zakresu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania leczenia (TEAE, ang. *treatment emergent adverse events*).

# Summary

## Aim of the analysis

The aim of this analysis is to determine the decision problem associated with financing testosterone gel 1.62% (Androtop, testosterone in a multidose container with pump). The product is indicated in adults as testosterone replacement therapy for male hypogonadism when testosterone deficiency has been confirmed by clinical features and biochemical tests.

## Background

Male hypogonadism is the result of deficiency of the male sex hormone testosterone. It occurs in about 1-2% of the adult males population. We estimate that in Poland there may even be 380 thousand patients with hypogonadism, with a relatively small proportion of these patients being treated (an estimated 7,000 patients). The symptoms of testosterone deficiency can affect patients in a number of ways impacting on their physical, social, emotional, cognitive, and sexual functioning, which are all key domains inherent in health-related quality of life. Therefore, it is important to make early diagnosis and start treatment of hypogonadism in order to reduce risks associated with this disease.

## PICO scheme

PICO scheme (*population, intervention, comparison, outcome*) includes:

- Target population, adult patients with male hypogonadism when testosterone deficiency has been confirmed by clinical features and biochemical tests;
- Intervention, testosterone gel 1.62% (Androtop, testosterone in a multidose container with pump);
- Comparators, which include other formulation of testosterone, i.e. oral agents (testosterone undecanoate, Undesto or Testocaps), which in accordance with the Statement of the Minister of Health dated 23.02.2017 is currently the only reimbursed drugs within the proposed indication in Poland;
- Outcome in terms of efficacy analysis: the percentage of subjects achieving testosterone levels within the normal range; the percentage of subjects with maximum serum testosterone concentrations; measurements of testosterone, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) and in terms of safety analysis: incidence of treatment-emergent adverse events.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych testosteronu w żelu 1,62% (Androtop, testosteron w wielodawkowym pojemniku z pompką dozującą) stosowanego u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania testosteronu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty zdrowotne (O);
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej oraz jej przebiegiem;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Hipogonadyzm męski jest zespołem objawów klinicznych spowodowanych brakiem lub zmniejszeniem syntezy testosteronu [Nieschlag 2010, Rabijewski 2009].

Klasycznie hipogonadyzm dzieli się na [Rabijewski 2009]:

- pierwotny (hipergonadotropowy, ICD-10: E29 - Zaburzenia czynności jąder), związany z upośledzeniem czynności jąder;
- wtórny (hipogonadotropowy, ICD-10: E23 - Niedoczynność przysadki i inne choroby przysadki), związany z upośledzoną czynnością układu podwzgórzowo-przysadkowego.

Ponadto wyróżnia się pojęcie hipogonadyzmu mieszanego (hipogonadyzm późny (LOH, ang. *late onset hypogonadism*) lub hipogonadyzm związany z wiekiem), spowodowanego mieszaną dysfunkcją przysadki/podwzgórza i gonad. Mieszany hipogonadyzm obserwowany jest najczęściej u starzejących się mężczyzn, przeważnie otyłych, z towarzyszącym zależnym od wieku obniżeniem poziomu testosteronu, które wynika z zaburzeń czynności jąder, jak i zaburzeń funkcji układu podwzgórze-przysadka [EAU 2016].

Istnieje również pojęcie hipogonadyzmu obwodowego, które związane jest z brakiem lub nieprawidłową wrażliwością tkanek obwodowych (docelowych) na działanie androgenów. Uwzględnianie hipogonadyzmu obwodowego jako przyczyny hipogonadyzmu w ujęciu klasycznym budzi kontrowersje w związku z odmiennym obrazem klinicznym, ponadto hipogonadyzm obwodowy występuje rzadko [Rabijewski 2009, Canale 2005].

### 2.2 Etiologia i patogenеза

Hipogonadyzm może być wynikiem zaburzenia czynności jąder lub jednego albo kilku poziomów osi podwzgórze-przysadka-gonady [EAU 2016].

W badaniu przeprowadzonym w grupie polskich pacjentów (184 mężczyzn z cukrzycą oraz 149 mężczyzn bez cukrzycy jako grupa kontrolna) wykazano, że hipogonadyzm jest ściśle związany z cukrzycą typu II (93% pacjentów z cukrzycą typu II miało hipogonadyzm hipogonadotropowy), dlatego też rutynowe badania poziomu testosteronu powinny być wykonywane u wszystkich pacjentów cierpiących na to schorzenie [Rabijewski 2013].

W Tab. 1 scharakteryzowano przyczyny hipogonadyzmu w zależności od stopnia klasyfikacji klinicznej.

Tab. 1. Etiologia i patogenеза hipogonadyzmu męskiego.

| Hipogonadyzm pierwotny  | Hipogonadyzm wtórny   |
|---|---|
| Najczęstszą przyczyną hipogonadyzmu jest pierwotna dysfunkcja jąder. Do najistotniejszych klinicznych przyczyn hipogonadyzmu pierwotnego zalicza się: | Zaburzenia podwzgórza lub przysadki przyczyniają się do wtórnej niewydolności jąder. Do najistotniejszych klinicznych przyczyn hipogonadyzmu wtórego zalicza się: |



| Hipogonadyzm pierwotny  | Hipogonadyzm wtórny  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>zespół Klinefeltera</b>, który dotyczy 0,2% populacji mężczyzn. Stanowi on najczęstszą genetyczną przyczynę męskiego hipogonadyzmu i najczęstszą aberracją chromosomową z kariotypem 47,XXY w 90% przypadków. Spowodowany jest nieprawidłowym rozdziałem chromosomów płciowych podczas ojcowskich lub matczynych podziałów mejoetycznych komórek płciowych [Tuttelmann 2010];</li> <li>• <b>guzy jądra</b>, które są najczęściej diagnozowanymi nowotworami w grupie młodych mężczyzn po okresie dojrzewania płciowego. Czynnikiem ryzyka są nowotwór z komórek płciowych przeciwległego jądra, dysgeneza gonad, niezstąpione jądra, niepłodność oraz rodzinne występowanie tych nowotworów. W przypadku 25% po leczeniu onkologicznym pojawia się niedobór testosteronu [Puhse 2011];</li> <li>• <b>anorchizm</b> (wrodzony brak obu jąder), który diagnozuje się w przypadku 1 na 20 tys. mężczyzn. Jego najbardziej prawdopodobną przyczyną jest wewnątrzmaciczny skręt jądra;</li> <li>• <b>nabyty brak jąder</b> (uraz, guz, skręt, zapalenie, chirurgiczne usunięcie);</li> <li>• <b>wtórna niewydolność jąder</b> (wynikająca z przyjmowanych leków, narkotyków, toksyn, chorób układowych);</li> <li>• <b>wnętrostwo</b>, czyli patologiczne zatrzymanie jądra (lub obu) w obrębie brzucha, kanału pachwinowego albo położenie ektopowe (poza drogą naturalnego zstępowania);</li> <li>• <b>zespół Del Castillo</b>, całkowity brak komórek spermatogenezy w obrębie kanałków plemnikotwórczych;</li> <li>• <b>zapalenie jądra</b> (wirus zapalenia przyusznic, ospa wietrzna, mononukleoz).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>hiperprolaktynemię</b> spowodowaną gruczolakami przysadki wydzielającymi prolaktynę lub lekami (antagoniści dopaminy). Do innych przyczyn można zaliczyć: przewlekłą niewydolność nerek lub niedoczynność tarczycy;</li> <li>• <b>izolowany hipogonadyzm hipogonadotropowy</b>;</li> <li>• <b>zespół Kallmanna</b> (hipogonadyzm hipogonadotropowy z utratą węchu, choroba genetyczna występująca u 1:10 000 mężczyzn, dziedziczony autosomalnie);</li> <li>• <b>niewydolność przysadki</b> (radioterapia, uraz, infekcje, hemochromatoza, niewydolność wrodzona lub naczyniowa);</li> <li>• <b>izolowany niedobór lutropiny (LH)</b> (ang. <i>Luteinizing hormone</i>, zespół „płodnego eunucha”), który charakteryzuje się różnego stopnia niedoborem LH i obniżeniem stężenia testosteronu;</li> <li>• <b>gruczolaki przysadki</b> (gruczolaki wydzielające /nie wydzielające hormony, przerzuty do przysadki lub szypuły przysadki);</li> <li>• <b>zespół Pradera-Williego</b>, który występuje z częstością 1/10 000 i związany jest z wrodzonymi zaburzeniami wydzielania gonadoliberyny (GnRH);</li> <li>• <b>wrodzona hipoplazja nadnerczy z hipogonadyzmem hipogonadotropowym</b>, która występuje z częstością 1/12 500 (choroba recesywna związana z chromosomem X).</li> </ul> |

Źródło: EAU 2016, Rabijewski 2009

## 2.3 Rozpoznanie

Rozpoznanie hipogonadyzmu męskiego opiera się na stwierdzeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych niedoboru androgenów oraz znacząco obniżonego stężenia testosteronu w surowicy krwi [EAU 2016].

## **Badania podmiotowe i kwestionariusze**

W wywiadach, przeprowadzanych w grupie mężczyzn z podejrzeniem hipogonadyzmu istotne jest, aby potwierdzić lub wykluczyć występowanie chorób układowych, zaburzeń odżywiania oraz aktualnie występujących ostrych chorób. Przy zbieraniu wywiadu, należy również zwrócić uwagę na informacje o przyjmowaniu kortykosteroidów lub testosteronu, nadużywaniu alkoholu, narkotyków lub sterydów anabolicznych. Dostępne kwestionariusze służące do oceny objawów hipogonadyzmu są niewiarygodne, charakteryzują się niską swoistością i nie nadają się do identyfikacji zaburzeń występujących przy hipogonadyzmie [EAU 2016, Moore 2004, Morley 2000].

## **Badania przedmiotowe**

Badania przedmiotowe powinny obejmować ocenę [EAU 2016, Rabijewski 2009]:

- budowy ciała (wskaźnik masy ciała (BMI, ang. *body mass index*), stosunek obwodu pasa do obwodu bioder (WHR, ang. *waist to hip ratio*));
- narządów płciowych (rozmiar jąder, budowa prącia i budowa prostaty *per rectum*);
- skóry i owłosienia (owłosienie ciała, występowanie łysienia androgenowego);
- rozmieszczenia tkanki tłuszczowej i rozwoju tkanki mięśniowej;
- gruczołów piersiowych (ginekomastia).

## **Badania hormonalne**

Badania hormonalne powinny uwzględniać ocenę stężeń lutropiny (LH), folitropiny (FSH), testosteronu i prolaktyny (PRL) [Rabijewski 2009]. Dolne normy dla stężeń testosteronu wahają się między 2,3 ng/ml a 3,5 ng/ml (między 8 nmol/l a 12 nmol/l) [Rabijewski 2009, Bhasin 2006, Nieschlag 2005]. Wynika to z faktu stosowania różnych metod laboratoryjnych służących do oceny stężeń testosteronu oraz przeprowadzenia badań w różnych populacjach.

## **Próby czynnościowe**

W przypadku wątpliwości odnośnie rozpoznania można przeprowadzić próby czynnościowe [Rabijewski 2009, Szczeklik 2016]:

- próba z gonadoliberyną (GnRH), która służy do oceny zdolności wydzielania gonadotropin przez przysadkę;
- próba z ludzką gonadotropiną kosmówkową (hCG), która służy do oceny zdolności wydzielania testosteronu przez komórki Leydiga jąder;
- próba z kłomifenem (antyestrogen), która służy do oceny rezerwy wydzielniczej przysadki w zakresie gonadotropin.

## **Inne badania**

Dodatkowe badania pomocny przy diagnozie hipogonadyzmu obejmują [Rabijewski 2009]:

- ocenę wieku kostnego;
- USG jąder i gruczołów piersiowych;

- rezonans magnetyczny okolicy siodła tureckiego (w przypadku podejrzenia patologii w obrębie układu podwzgórzowo-przysadkowego);
- badanie semindologiczne (nieodczynowy element diagnostyczny w ocenie płodności);
- ocenę gęstości mineralnej kości, morfologii krwi, lipidogramu i gospodarki węglowodanowej.

## 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy niedoboru androgenów różnią się w zależności od wieku, w którym rozpoczął się niedobór, czasu jego trwania oraz nasilenia [EAU 2016, Kula 2012].

W Tab. 2 scharakteryzowano objawy hipogonadyzmu, w zależności od wieku, w którym się pojawił tj. hipogonadyzm przedpokwitaniowy vs popokwitaniowy.

**Tab. 2. Objawy hipogonadyzmu u mężczyzn.**

| Organ/objaw        | Hipogonadyzm przedpokwitaniowy  | Hipogonadyzm popokwitaniowy                      |
|--------------------|---|--|
| Krtani             | Brak mutacji  | Bez zmian  |
| Włosy              | Horizontaalna linia owłosienia łonowego/brak owłosienia innych okolic | Zmniejszenie owłosienia łonowego i innych okolic |
| Skóra              | Niedorozwój gruczołów łonowych, blada, brak trądziku                  | Zmniejszona czynność gruczołów łonowych, blada   |
| Kości              | Maa masa košna  | Osteoporoza                                      |
| Sylwetka           | Eunuchoidalna, wysoki wzrost, otłuszczenie bioder i brzucha           | Otyłość  |
| Hematopoeza        | Niedokrwistość  | Niedokrwistość                                   |
| Gruczoły piersiowe | Czasami ginekomastia  | Czasami ginekomastia                             |
| Mięśnie            | Nie rozwinęte   | Sarkopenia                                       |
| Prącie             | Infantylne  | Bez zmian /atrofia                               |
| Jądra              | Maa /twa rde  | Zmniejszenie objętości/miękkie                   |
| Gruczoł krokowy    | Niedorozwinęty  | Atrofia  |
| Spermatogeneza     | Brak  | Zahamowana                                       |
| Nastój             | Obniżony  | Obniżony   |
| Libido /erekcje    | Nie rozwinęte   | Obniżone/brak                                    |

*Źródło: Rabijewski 2009*

Objawy wymienione w tabeli powyżej mogą negatywnie wpływać na wiele sfer życia m.in. na funkcjonowanie fizyczne, społeczne, emocjonalne, poznawcze oraz seksualne, a więc na wszystkie kluczowe dziedziny związane z jakością życia pacjenta. U mężczyzn, hipogonadyzm przyczynia się do utraty popędu płciowego oraz może spowodować impotencję, bezpłodność, osteoporozę i obniżenie nastroju, co może prowadzić do depresji [Maggi 2007].

W przypadku ~2% mężczyzn w wieku 40-80 lat (0,1% w wieku 40-49 lat; 0,6% w wieku 50-59 lat; 3,2% w wieku 60-69 lat oraz 5,1% w wieku 70-79 lat) rozwija się tzw. hipogonadyzm późny

(LOH), który charakteryzuje się występowaniem 3 objawów podmiotowych (zanik porannych wzmoczeń, zaburzenia wzmocnienia oraz zanik fantazji seksualnych) razem ze względnym zmniejszeniem stężenia testosteronu we krwi. W przypadku 50% mężczyzn objawy LOH mogą pojawiać się i ustępować samoistnie w ciągu kilku lat [Szczeklik 2016].

Podsumowując, hipogonadyzm przyczynia się do pogorszenia jakości życia pacjentów oraz niekorzystnie wpływa na funkcje systemu wielu narządów [Kumar 2010, Maggi 2007]. Dlatego też, ważne jest wczesne rozpoznanie oraz podjęcie leczenia hipogonadyzmu, w celu obniżenia poziomu ryzyka związanego z tą chorobą. Wczesna diagnoza hipogonadyzmu w grupie młodych chłopców, może przyczynić się do uniknięcia problemów związanych z opóźnionym dojrzewaniem, natomiast w przypadku dorosłych mężczyzn ochronić przed rozwojem osteoporozy i innych chorób [Kumar 2010].

Ponadto, wyniki przeprowadzonych badań populacyjnych wykazały, że niski poziom testosteronu jest biomarkerem zwiększonego ryzyka zgonu, szczególnie w grupie starszych mężczyzn oraz w grupie pacjentów, u których występują konkretne choroby współistniejące, które obejmują układ krążenia, układ oddechowy oraz choroby nerek [Muraleedharan 2014, Corona 2011]. W prospektywnym badaniu populacyjnym *Study of Health in Pomerania* (SHIP), analizowano grupę 1954 dorosłych mężczyzn z Niemiec w wieku 20-79 lat. Głównym celem badania SHIP było sprawdzenie wpływu niskiego poziomu testosteronu jako czynnika ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny. Jako niski poziom testosteronu przyjęto stężenie  $< 8,7$  nmol/L (250 ng/dL). W grupie mężczyzn z niskim stężeniem testosteronu w surowicy stwierdzono istotnie wyższą śmiertelność z dowolnej przyczyny (HR=2,234 (95% CI: 1,41; 3,57)). Ponadto niski poziom testosteronu wiązał się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu chorób układu krążenia (HR=2,56 (95% CI: 1,15; 6,52)) oraz nowotworów (HR=3,46 (95% CI: 1,68; 6,68)) [Haring 2010].

## 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dostępne dane literaturowe odnośnie epidemiologii hipogonadyzmu, wskazują na szeroką różnorodność w zakresie rozpowszechnienia tego schorzenia. Wynika to z faktu, że badania, w których szacowano wskaźniki epidemiologiczne dotyczące hipogonadyzmu charakteryzują się znaczną heterogenicznością, różnią się nie tylko definicjami awianej jednostki chorobowej (różnice w zakresie dolnej normy dla stężeń testosteronu), ale także badaną populacją pacjentów, przyjętą metodyką badania oraz czasem trwania badania [Zarotsky 2014].

Hipogonadyzm częściej występuje u starszych mężczyzn, u mężczyzn z otyłością, chorobami współistniejącymi oraz u mężczyzn ze złym stanem zdrowia [EAU 2016]. Wskaźniki rozpowszechnienia hipogonadyzmu wahają się od 2,1% do 12,8% (wyniki badań populacyjnych przeprowadzonych w Europie oraz Stanach Zjednoczonych, patrz Tab. 3).

Na podstawie wyników badania *Massachusetts Male Aging Study* [Araujo 2004] wskaźnik zapadalności na niedobór androgenów w grupie mężczyzn w średnim i starszym wieku (40-69) ustalono na poziomie 12,3 na 1000 osobo-lat. Po uwzględnieniu powyższych obliczeń na całą populację mężczyzn w USA oceniono, że w grupie mężczyzn w wieku 40-69 lat wystąpi ok. 481 tysięcy nowych przypadków hipogonadyzmu w każdym roku. W przypadku badania przeprowadzonego w grupie pacjentów z północno-wschodnich obszarów Niemiec (do badania włączano pacjentów wieku 20-79 lat, średni wiek: 50,65 (SD=15,41) zapadalność oszacowano

na poziomie 11,7 nowych przypadków na 1000 osobo-lat [Haring 2010]. W publikacji Rastrelli 2015 oszacowano zapadalność na hipogonadyzm na podstawie danych z badania EMAS (8 krajów europejskich (w tym Polska), mężczyźni w wieku 40-79 lat). Autorzy oszacowali, że zapadalność na hipogonadyzm wtórny wynosi 1,6% rocznie. W publikacji Ahern 2016 oszacowano natomiast zapadalność na hipogonadyzm pierwotny (analizowano grupę 1991 mężczyzn z hipogonadyzmem pierwotnym, charakteryzującym się niskim poziomem 0 testosteronu oraz podwyższonym stężeniem LH, pacjenci z badania EMAS). Zapadalność na hipogonadyzm pierwotny wyniosła 0,2% rocznie.

W Tab. 3 przedstawiono wskaźniki rozpowszechnienia hipogonadyzmu w przypadku niegenetycznych form hipogonadyzmu.

**Tab. 3. Wskaźniki rozpowszechnienia niegenetycznych form hipogonadyzmu.**

| Badanie   | Kraj, przedział czasowy                         | N    | Wiek średnia (SD)/zakres | Definicja hipogonadyzmu  | Częstość występowania (%) |
|---|---|------|--------------------------|--|---------------------------|
| <b>Badania populacyjne</b>  |   |      |                          |  |                           |
| Haring 2010 (SHIP)  | Niemcy, 1997-2001                               | 1490 | 50,65 (15,41)            | TT < 300 ng/dL   | 12,8                      |
| Araujo 2007 (BACH)  | USA, 2002-2005                                  | 1475 | 47,3 (12,5)              | TT < 300 ng/dL + FT < 5 ng/dL + $\geq 1$ specyficznych objawów lub $\geq 2$ niespecyficznych objawów*  | 5,6                       |
| Araujo 2004 (MMAS)  | USA, 1987-1997                                  | 1691 | 40-70                    | TT < 200 ng/dL + $\geq 3$ objawy** lub TT 200-400 ng/dL + FT < 8,91 ng/dL + $\geq 3$ objawy**          | 6                         |
| Tajar 2012 (EMAS)   | 8 krajów europejskich (w tym Polska), 2003-2005 | 2966 | 59,15 (10,82)            | TT < 317 ng/dL + 3 specyficzne objawy***   | 2,1                       |
| Rastrelli 2015 (EMAS)   |   | 2268 |                          | hipogonadyem wtórny  | 11                        |
| <b>Badania środowiskowe</b>   |   |      |                          |  |                           |
| Ponholzer 2010  | Austria, 2000-2002                              | 247  | 75,8 (0,4)               | TT < 350 ng/dL   | 31,2                      |
| Khoo 2008   | Malezja   | 351  | 58 (7)                   | TT < 317 ng/dL   | 19,1                      |
|   |   |      |                          | TT < 317 ng/dL + objawy zespołu ADAM   | 6                         |
| Wong 2006   | Chiny (Hong Kong), 2003-2004                    | 252  | 54 (b.d.)                | TT < 200 ng/dL + $\geq 3$ z 7 objawów lub TT 200-400 ng/dL + FT < 0,3093 nmoL/L + $\geq 3$ z 7 objawów | 9,52                      |
| <b>Badania prowadzone w ośrodkach podstawowej opieki oraz badania przesiewowe</b> |   |      |                          |  |                           |
| Mulligan 2006 (HIM)   | USA, 2003-2004                                  | 2162 | 60,5 (10,33)             | TT < 300 ng/dL   | 38,78                     |
| Schneider 2009 (DETECT)   | Niemcy, 2003                                    | 2719 | 58,7 (13,4)              | TT < 300 ng/dL   | 19,3                      |
| Nardoza 2011  | Brazylia, 2009                                  | 1623 | 57 (b.d.)                | TT < 300 ng/dL   | 19,8                      |

| Badanie          | Kraj, przedział czasowy | N   | Wiek średnia (SD)/zakres | Definicja hipogonadyzmu                | Częstość występowania (%) |
|------------------|-------------------------|-----|--------------------------|--|---------------------------|
| Goel 2009 [11]   | Indie, 2006             | 157 | 53,1 (b.d.)              | TT < 300 ng/dL                         | 24,2                      |
|                  |                         |     |                          | TT < 300 ng/dL + objawy                | 20,4                      |
| Liu et al., 2009 | Tajwan, 2007-2008       | 734 | 57,4 (6,7)               | TT < 300 ng/dL                         | 24,1                      |
|                  |                         |     |                          | TT < 300 ng/dL + FT < 5 ng/dL + objawy | 12                        |
| Blümel 2009      | Chile                   | 96  | 55,1 (12,0)              | BT < 198,4 ng/dL + objawy <sup>1</sup> | 28,1                      |
| Di Luigi 2010    | Włochy                  | 183 | 61,9 (7,5)               | TT < 230 ng/dL                         | 12                        |

ADAM - obniżenie stężenia androgenów u starzejących się mężczyzn; b.d. - brak danych; BT - testosteron biodostępny; FT - wolny testosteron; TT - stężenie całkowitego testosteronu w surowicy.

\* Specyficzne objawy obejmują: niskie libido, zaburzenia erekcji lub osteoporoza; niespecyficzne objawy obejmują: zaburzenia snu, obniżenie nastroju, senność lub niską sprawność fizyczną.

\*\* Objawy obejmują utratę libido, zaburzenia wzdru, depresję, senność, trudności z koncentracją, zaburzenia snu, drażliwość i obniżenie nastroju.

\*\*\* Zmniejszona częstotliwość porannych erekcji, myśli seksualnych oraz zaburzenia erekcji.

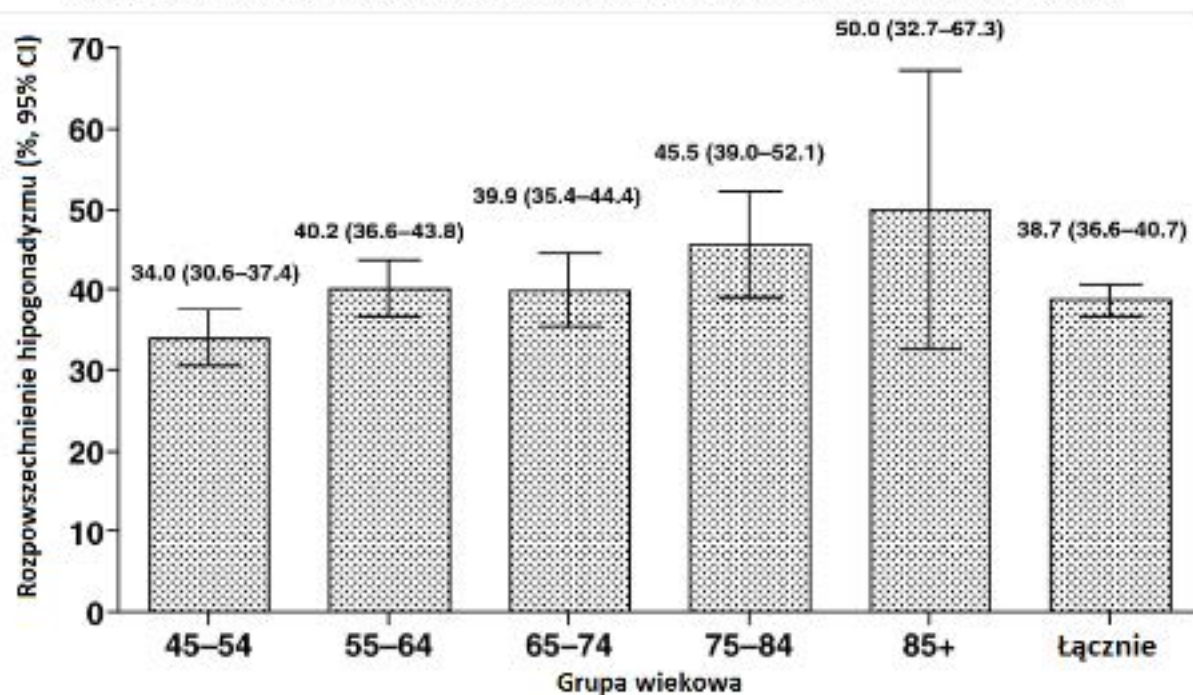
<sup>1</sup> Pozytywna odpowiedź na pytanie 1 lub 7 lub jakiegokolwiek inne 3 pytania w kwestionariuszu ADAM.

*Źródło: Zarotsky 2014*

Niedobór androgenów zwiększa się wraz z wiekiem (także u zdrowych mężczyzn) [EAU 2016]. W badaniach przeprowadzonych w populacji starzejących się mężczyzn wielokrotnie wykazano, że stężenie testosteronu we krwi statystycznie znamienne obniża się z wiekiem [Liu 2007]. Spadek rozpoczyna się od około 30. roku życia i wynosi w przypadku testosteronu całkowitego -0,4%/rok, natomiast testosteronu wolnego -1,3%/rok [Wu 2008]. Wartości te są niższe niż wykazywane we wcześniejszych amerykańskich badaniach *Massachusetts Male*, w których stwierdzono zmniejszanie się stężenia testosteronu całkowitego o 1,6%/rok, a wolnego o 2-3%/rok [Feldman 2002, Kula 2012].

Na Rys. 1, przedstawiono rozpowszechnienie hipogonadyzmu w zależności od analizowanego przedziału wiekowego [Mulligan 2006].

Rys. 1. Rozpowszechnienie hipogonadyzmu w zależności od wieku pacjentów.



Źródło: Mulligan 2006

Ze względu na istniejące trendy demograficzne w kierunku starzejącego się społeczeństwa, wzrost średniej długości życia oraz tendencje w kierunku coraz większej częstości występowania otyłości, lekarze prognozują zwiększenie przypadków hipogonadyzmu w najbliższej przyszłości. Według prognoz *US Census Bureau*, liczba Amerykanów z hipogonadyzmem w wieku  $\geq 65$  lat wzrośnie z około 35 mln (12,4% wszystkich Amerykanów) w 2000 roku do prawie 55 mln (16,3% całości) w 2020 roku i prawie 87 mln (20,7%) w 2050 roku [Seftel 2006].

Nie odnaleziono wartości wskaźników epidemiologicznych (rozpowszechnienie, zapadalność) odnośnie hipogonadyzmu dla populacji mężczyzn z Polski. Zidentyfikowano jedno badanie, w którym oceniano częstość występowania niedoboru testosteronu w populacji polskich mężczyzn z zaburzeniami erekcji, będących w wieku powyżej 65 lat (286 mężczyzn) [Rabijewski 2012]. W badaniu przyjęto prawidłowe stężenie testosteronu powyżej 250 ng/dL. W badanej kohorcie pacjentów, 57% mężczyzn miało poziom testosteronu  $< 350$  ng/dL, 47%  $< 300$  ng/dL oraz 17% ( $< 200$  ng/dL) i 33% ( $< 250$  ng/dL) pacjentów miało poziom testosteronu poniżej dolnej granicy normy dla zdrowych mężczyzn.

W zakresie rozpowszechnienia hipogonadyzmu, w przypadku populacji polskich mężczyzn można przyjąć wartość z badania EMAS [Tajar 2012], w którym brali również udział pacjenci z Polski tj. 2,1% (patrz Tab. 3). Podobnie w zakresie zapadalności, również można bazować na wynikach badania EMAS, w zakresie których zapadalność na hipogonadyzm wtórny wynosi 1,6% rocznie, natomiast na hipogonadyzm pierwotny 0,2% rocznie.

#### Obciążenia społeczno-ekonomiczne

Nieleczony hipogonadyzm, potencjalnie stwarza znaczne obciążenia dla pacjenta oraz systemu opieki zdrowotnej. Konsekwencje niedoboru testosteronu, które potencjalnie prowa-

dają do zwiększenia obciążeń ekonomicznych obejmują: depresję, zaburzenia seksualne, łagodne zaburzenia poznawcze, osteoporozę, choroby sercowo-naczyniowe oraz śmiertelność [Maggi 2007].

Depresja jest najbardziej kosztownym zaburzeniem psychicznym. W 2004 roku całkowity roczny koszt leczenia depresji oszacowano na poziomie 118 miliardów €, z czego 36% dotyczyło bezpośrednich kosztów opieki. Dla każdej osoby z depresją, bezpośrednie koszty opieki wyniosły około 2000 € rocznie, natomiast koszty pośrednie oszacowano na poziomie 3500 € rocznie [Sobocki 2006]. W przypadku Polski, w raporcie z 2014 roku, wykazano, że koszty leczenia depresji ponoszone przez NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia) wynoszą 170 mln zł, natomiast koszty leczenia depresji ponoszone przez ZUS (Zakład ubezpieczeń Zdrowotnych) wynoszą 762 mln zł [Drapała 2014].

W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii koszty leczenia zaburzeń erekcji oszacowano na poziomie £160 na pacjenta rocznie, przy minimalnych kosztach związanych z liczbą utraconych dni w pracy [Plumb 1999].

W zakresie osteoporozy, koszt leczenia złamań w Europie wynosi 25 mln €. Całkowity koszt leczenia złamań w Polsce wynosi 2 966 893 tys. zł (uwzględniono zarówno koszty bezpośrednie oraz pośrednie) [Europejska Fundacja Osteoporozy 2015].

## 2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Celem leczenia hipogonadyzmu jest m.in. poprawa jakości życia, funkcji seksualnych, siły mięśniowej oraz gęstości mineralnej kości [EAU 2016]. W zależności od typu hipogonadyzmu oraz wieku chorego leczenie zmierza do wyrównania niedoboru testosteronu lub także do indukcji spermatogenezy [Rabijewski 2009].

### Leczenie testosteronem

Chorych z hipogonadyzmem zarówno pierwotnym, jak i wtórnym, u których nie stymuluje się spermatogenezy, należy leczyć preparatami testosteronu. Celem terapii jest przywrócenie fizjologicznych poziomów stężenia testosteronu w surowicy (wartości średnie i niskie normy dla zdrowych, młodych mężczyzn) [Rabijewski 2009, EAU 2016, Szczeklik 2016]. Na rynku dostępnych jest kilka form preparatów testosteronu (w rozdziale 0 wymieniono preparaty testosteronu dostępne na polskim rynku):

- preparaty doustne - undekanian testosteronu, dostępny również jako preparat długo działający podawany domięśniowo w odstępach do 3 miesięcy;
- estry domięśniowe - cypionat i enantan testosteronu dostępne są jako preparaty krótko działające do podawania domięśniowego (w odstępach 2-3 tygodni);
- przezskórne preparaty testosteronu - dostępne są w postaci plastrów na skórę lub żelu do smarowania;
- podpoliczkowe i podjęzykowe preparaty testosteronu;
- podskórne preparaty testosteronu o przedłużonym działaniu - muszą być wszczepiane co 5-7 miesięcy.

W Tab. 4 wymieniono zalety oraz wady poszczególnych preparatów testosteronu.



**Tab. 4. Zalety i wady preparatów testosteronu.**

| Preparat                                   |                         | Zalety  | Wady  |
|--|-------------------------|---|---|
| Preparaty doustne, undekanian testosteronu |                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>absorbowany przez system limfatyczny, dzięki czemu zmniejsza się obciążenie wątroby</li> </ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>zmienne poziomy testosteronu po wyżej i poniżej średniego poziomu fizjologicznego;</li> <li>konieczne zażywanie kilku dawek na dzień razem z posiłkami bogatymi w tłuszcze.</li> </ul> |
| Preparaty domięśniowe                      | Cypionat testosteronu   | <ul style="list-style-type: none"> <li>preparat krótko działający, co pozwala na odstawienie leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.</li> </ul>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>możliwe wahania poziomu testosteronu.</li> </ul>   |
|  | Enantan testosteronu    | <ul style="list-style-type: none"> <li>preparat krótko działający, co pozwala na odstawienie leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.</li> </ul>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>wahania poziomu testosteronu.</li> </ul>   |
|  | Undekanian testosteronu | <ul style="list-style-type: none"> <li>jednakoowy poziom testosteronu, bez wahań.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>preparat długo działający, co nie pozwala na szybkie przerwanie leczenia kiedy pojawiają się działania niepożądane.</li> </ul>   |
| Preparaty przezskórne                      | Plastry                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>jednakoowy poziom testosteronu, bez wahań.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>podrażnienie skóry w miejscu aplikacji.</li> </ul>   |
|  | Żel                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>jednakoowy poziom testosteronu, bez wahań;</li> <li>podrażnienie skóry występuje rzadziej niż w przypadku plastrów.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko przeniesienia substancji aktywnej na inne osoby.</li> </ul>   |
| Podjęzykowy testosteron                    |                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>szybkie wchłanianie i osiągnięcie fizjologicznego stężenia.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>lokalne podrażnienie.</li> </ul>   |
| Podpoliczkowy testosteron                  |                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>szybkie wchłanianie i osiągnięcie fizjologicznego stężenia.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>podrażnienie i ból w miejscu podania.</li> </ul>   |
| Testosteron podskórny depot                |                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>długie działanie i stałe stężenie testosteronu.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko zakażeń i wypadnięcia implantu.</li> </ul>  |

*Źródło:EAU 2016*

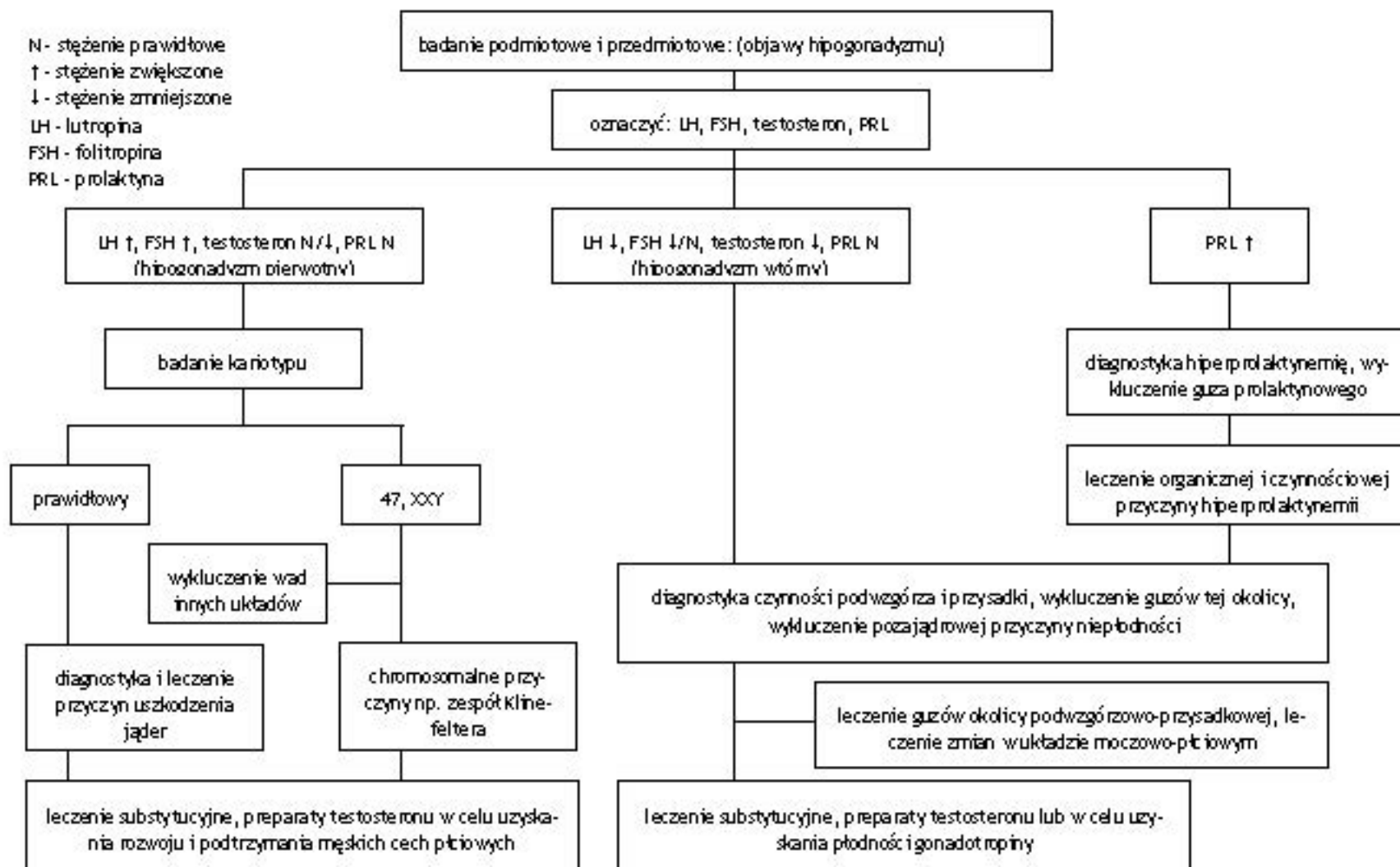
Podczas substytucyjnego podawania preparatów testosteronu należy monitorować zarówno efekty fizjologiczne jego działania, jak i osiągnięte stężenia testosteronu w surowicy. Pierwsze efekty wyrównywania niedoboru testosteronu związane z jakością życia pojawiają się po 2-4 tygodniach leczenia, natomiast funkcje seksualne ulegają zwykle istotnej poprawie dopiero po 3-6 miesiącach leczenia, a nawet po 12 miesiącach w przypadku spontanicznych nocnych wznowów w przypadku mężczyzn wcześniej nie leczonych testosteronem [Rabijewski 2008].

## Leczenie gonadotropinami

W przypadku leczenia zaburzeń spermatogenezy i hipogonadyzmu stosuje się ludzką gonadotropinę kosmówkową (hCG – odpowiednik ludzkiego LH), natomiast odpowiednikiem FSH jest gonadotropina menopauzalna (hMG, ang. *human menopausal gonadotrophin*). Celem leczenia hCG/hMG jest wpływ na komórki Leydiga (produkcja testosteronu) oraz komórki Sertolego (spermatogeneza). Leczenia hCG/hMG stosuje się u pacjentów z hipogonadyzmem wtórnym, w celu pobudzenia spermatogenezy oraz poprawienia płodności. Koszt leczenia hCG jest większy niż koszt leczenia testosteronem. Nie ma wystarczających informacji o terapeutycznych oraz niepożądanych skutkach długotrwałego stosowania hCG, dlatego nie zaleca się rutynowego stosowania hCG w hipogonadyzmie, z wyjątkiem pacjentów, u których ważne jest leczenie niepłodności [Rabiejewski 2009, EAU 2016].

Na Rys. 2 przedstawiono algorytm postępowania w hipogonadyzmie u mężczyzn (diagnostyka oraz leczenie) [Rabiejewski 2009, Szczekliki 2016].

Rys. 2. Algorytm postępowania w hipogonadyzmie u mężczyzn.



## 2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W toku przeprowadzania analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące leczenia hipogonadyzmu (wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.02.2017):

- *European Association of Urology (EAU)* z 2016 roku [EAU 2016];
- *Sexual Medicine Society of North America (SMSNA)* z 2015 roku [SMSNA 2015];
- *Endocrine Society (ENDO)* z 2010 roku [ENDO 2010];
- *International Society for Sexual Medicine's (ISSM)* z 2015 roku [ISSM 2015];
- *Fourth International Consultation for Sexual Medicine* z 2015 roku [ICSM 2015];
- *International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM)* z 2015 roku [ISSAM 2015];
- *Canadian Men's Health Foundation* z 2015 roku [Morales 2015];
- *Italian society of endocrinology (SIE)* z 2014 roku [SIE 2014];

Dodatkowo zidentyfikowano również wytyczne *American Association of Clinical Endocrinologists* opublikowane w 2002 roku. Ze względu na ich datę publikacji (wytyczne mogą nie zawierać aktualnych metod postępowania w przypadku pacjentów z hipogonadyzmem), nie omówiono ich szczegółowo w niniejszym dokumencie.

We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych podkreślano, że chorych z hipogonadyzmem zarówno pierwotnym, jak i wtórnym, u których nie stymuluje się spermatogenezy należy leczyć preparatami testosteronu. Wybór odpowiedniej formy preparatu testosteronu należy dokonać w oparciu o preferencje pacjenta, farmakokinetykę oraz koszty leczenia. W wytycznych EAU 2016, ENDO 2010, ISSM 2015 oraz ICSM 2015 jako główne zalety preparatów testosteronu w żelu wymieniono łatwość stosowania oraz zapewnienie stabilnego, prawidłowego poziomu testosteronu w surowicy w ciągu całej doby. Do wad związanych ze stosowaniem preparatów w żelu należy przede wszystkim zaliczyć ryzyko przeniesienia na inne osoby.

W przypadku mężczyzn z objawami hipogonadyzmu, chcących zachować płodność, nie należy stosować terapii zastępczymi preparatami testosteronu. Tacy pacjenci powinni zostać poddani symulacji endogennego wydzielania testosteronu za pomocą SERM (selektywnego modulatora receptora estrogenowego), hCG (ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej), hMG (gonadotropiny menopauzalnej) lub inhibitorami aromatazy (przy czym pacjenci nie powinni być leczeni długoterminowo inhibitorami aromatazy z powodu ich negatywnego wpływu na zdrowie kości).

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 8 zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w Tab. 5.

Tab. 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

| Organizacja, rok (kraje/regiony) | Rekomendowane interwencje   |
|----------------------------------|---|
| EAU 2016 (Europa)                | <p>Foriżej wymieniono rekomendacje zawarte w wytycznych EAU 2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badanie w kierunku niedoboru testosteronu powinno być ograniczone do mężczyzn z przewlekłymi objawami sugerującymi hipogonadyzm (poziom 3, stopień C);</li> <li>▪ u mężczyzn z hipogonadyzmem otrzymujących terapię zastępczą testosteronem (TRT, a ng. testosterone replacement therapy) zaobserwowano korzyści z leczenia, w tym zmniejszenie BMI i obwodu pasa oraz poprawę kontroli glikemii i profilu lipidowego (poziom 2a);</li> <li>▪ pacjent powinien zostać w pełni poinformowany o przewidywanych korzyściach i działaniach niepożądanych leczenia. Wybór preparatu powinien być wspólną decyzją pacjenta i lekarza (poziom 3, stopień A);</li> <li>▪ w wytycznych EAU 2016 podkreślono, że przezskórne preparaty testosteronu (żele oraz plastry) zapewniają stabilny, prawidłowy poziom testosteronu w surowicy w ciągu 24 godzin (podawanie dobowe). Częste działania niepożądane to podrażnienie skóry w miejscu aplikacji (plastry) oraz ryzyko przeniesienia substancji na inną osobę, jeśli nie zostaną podjęte odpowiednie środki ostrożności (żel);</li> <li>▪ krótko działające preparaty mogą okazać się korzystniejsze niż długo działające przy rozpoczęciu terapii, ponieważ terapia może zostać skorygowana lub przerwana z powodu działań niepożądanych (poziom 3, stopień B);</li> <li>▪ terapia testosteronem jest przed wskazaniem u nieplodnych parjeńców chcących mieć dzieci, ponieważ może hamować spermatogenezę (poziom 1b, stopień B);</li> <li>▪ leczenie HCG jest zalecane tylko dla pacjentów z hipogonadyzmem hipogonadotropowym jednoczesnie leczonych powodu niepłodności (poziom 1b, stopień B);</li> <li>▪ leczenie testosteronem u dorosłych pacjentów z hipogonadyzmem powinno być podjęte tylko wtedy, gdy odhuczanie, z mianem stylu życia, leczenie chorób współistniejących okazały się bezskuteczne i nadal są obecne główne objawy (poziom 2, stopień A);</li> <li>▪ odpowiedź kliniczna na leczenie powinna być oceniona po 3, 6 i 12 miesiącach od jego rozpoczęcia, a następnie co rok (poziom 4, stopień C).</li> </ul> <p>Poziomy wiarygodności dowodu naukowego:</p> <p>1a – dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją;</p> <p>1b – dowody uzyskane w co najmniej jednym badaniu z randomizacją;</p> <p>2a – dowody uzyskane z jednego dobrze zaprojektowanego badania z grupą kontrolną, bez randomizacji;</p> <p>2b – dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania innego typu, quasi-eksperymentalnego;</p> <p>3 – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanego badania nieeksperymentalnego, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji i opisy przypadków;</p> <p>4 – dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorów naukowych.</p> <p>Stopnie rekomendacji:</p> <p>A – na podstawie badań klinicznych dobrej jakości i spójności, w tym co najmniej jednego badania randomizowanego, skierowanego na konkretne zalecenia;</p> <p>B – na podstawie prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, jednak bez randomizowanych badań klinicznych;</p> <p>C – utworzone pomimo braku dobrej jakości badań klinicznych.</p> |
| SVMHA 2015 (Folbroara Ameryka)   | <p>Foriżej wymieniono rekomendacje zawarte w wytycznych SVMHA 2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dorośli mężczyźni wykazujący objawy podmiotowe oraz przedmiotowe hipogonadyzmu (AH0, a ng. adult onset hypogonadism) oraz wielokrotnie obniżone stężenie całkowitego testosteronu (TT), mający udokumentowane wartości LH i FSH i niewykazujący przeciwwskazań do TRT:             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ w przypadku, gdy nie chcą mieć dzieci, powinni zostać poddani TRT, przed przystąpieniem do TRT lekarz powinien poinformować pacjenta o ryzykach związanym z stosowaniem powyższej terapii oraz przedstawić korzyści płynące ze stosowania różnych form preparatów testosteronu;</li> <li>◦ w przypadku gdy chcą zachować płodność, powinni zostać poddani symulacji endogennego wydzielania testosteronu za pomocą selektywnego modulatora receptora estrogenowego (SERM) lub HCG;</li> </ul> </li> <li>▪ na początku terapii parjeńcy powinni być ocenieni po 3 oraz po 6 miesiącach, następnie co rok. W przypadku gdy TT &lt; 400 ng/dl oraz nie ma poprawy leczenia, należy rozważyć zwiększenie dawki, a następnie wykonać ocenę terapii w kolejnych miesiącach tj. 3 i 6 miesięcy;</li> <li>▪ w przypadku, gdy hematokryt osiągnie wartość &gt; 54%, należy zatrzymać TRT do czasu osiągnięcia bezpiecznego poziomu hematokrytu, następnie należy ocenić niedotlenienie oraz bezdeksameryni rozpoznać porównanie TRT w zmniejszonej dawce;</li> </ul>  |

| Organizacja, rok (kraj/región) | Rekomendacje i interwencje   |
|--------------------------------|--|
| END0 2010 (międzynarodowe)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w przypadku braku poprawy po 3-6 miesiącach należy rozważyć odstawienie terapii.</li> </ul> <p>Poróżniej wymieniło rekomendacje zawarte w wytycznych END0 2010:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w przypadku mężczyźni z klasycznymi objawami zespołu niedoboru androgenów w celu indukcji oraz utrzymania drugorzędowych cech płciowych oraz poprawienia ich funkcji seksualnych, dobrego samopoczucia i jakości życia należy stosować testosteron;</li> <li>▪ TRT nie jest rekomendowane w przypadku pacjentów z niekierowaną proliferacją prostaty oraz w przypadku pacjentów z hematokrytem &gt; 50%, nieleczonym ciężkim obturacyjnym bezdechem sennym, z niekontrolowaną lub słabo kontrolowaną niewydolnością serca, u mężczyzn, którzy chcą zachować płodność;</li> <li>▪ w wytycznych zaleca się rozpoczęcie leczenia testosteronem stosując jedną z dostępnych form testosteronu (w tym testosteron w żelu umieszczony w wielodawkowym pojemniku z pompką dozującą), wybór zależy od preferencji pacjenta, farmakokinetyki oraz koszty leczenia;</li> <li>▪ w wytycznych wymienia się następujące zalety terapii testosteronem: zwiększenie elastyczności tkanek, łatwiejsze opłukiwanie, dobre tolerancje ze strony powłok zewnętrznej skóry oraz wady: możliwość przeniesienia preparatu na inne osoby.</li> </ul>  |
| ESM 2015 (międzynarodowe)      | <p>Poróżniej wymieniło rekomendacje zawarte w wytycznych ESM 2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ preparaty testosteronu są jedyną zatwierdzoną formą farmakologicznego leczenia niedoboru testosteronu niezależnie od przyczyny (tj. hipogonadyzm pierwotny, wtórny lub mieszany) w przypadku mężczyzn, dla których zachowanie płodności nie jest ważne;</li> <li>▪ w wytycznych zaznaczono, że przekłonne preparaty testosteronu (w tym żel umieszczony w wielodawkowym pojemniku z pompką dozującą) są łatwiejsze w użyciu i w przypadku oddziaływania stosowania zapewniają utrzymanie fizjologicznego poziomu testosteronu, ich wadą jest możliwość przeniesienia na inne osoby;</li> <li>▪ mężczyźni, którym zależy na utrzymaniu spermatogenezy oraz płodności, powinni zostać skierowani do specjalistów tego ośrodka;</li> <li>▪ monitorowanie leczenia powinno się odbywać po 3, 6 i 12 miesiącach od jego rozpoczęcia, a następnie co rok.</li> </ul>   |
| KSM 2015 (międzynarodowe)      | <p>Poróżniej wymieniło rekomendacje zawarte w wytycznych ESM 2015.</p> <p>Rekomendacje odróżnienie poziomu progowego w zakresie biochemicznej diagnozy niedoboru testosteronu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie istnieją ogólne przyjęte dolne granice normalnego stężenia testosteronu;</li> <li>▪ mężczyźni z objawami niedoboru testosteronu oraz z TT &lt; 12 nmol/l lub &lt; 350 ng/dl powinni otrzymać TRT (poziom 1, stopień C);</li> <li>▪ w przypadku objawów niedoboru testosteronu oraz z TT &gt; 12 nmol/l lub &gt; 350 ng/dl, można podjąć próbę zastosowania TRT (poziom 3, stopień C).</li> </ul> <p>Rekomendacje odróżnienie pacjentów z niekierowaną proliferacją prostaty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nie ma przekonujących dowodów, że TRT zwiększy ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego lub że stosowanie TRT wiąże się z progresją raka prostaty (poziom 1, stopień C);</li> <li>▪ mężczyźni ze skutecznym leczeniem raka gruczołu krokowego oraz potwierdzonym objawowo niedoborem testosteronu są kandydatami do TRT (poziom 3, stopień C).</li> </ul> <p>Rekomendacje odróżnienie pacjentów choroba układu krążenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dostępne dowody wskazują, że TRT nie przyczynia się do wzrostu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (poziom 2, stopień B);</li> <li>▪ wstępne dane sugerują możliwość korzystnego wpływu TRT na czynności układu krążenia (poziom 2, klasa B).</li> </ul> <p>Rekomendacje odróżnienie męskiej płodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TRT nie należy stosować u mężczyzn, którym zależy na zachowaniu płodności (poziom 2, klasa A);</li> <li>▪ egzogeny testosteron nie powinien być stosowany w grupie mężczyzn, którzy próbują zachować lub zwiększyć swoją płodność, ponieważ może przyczynić się do azoospermii (poziom 2, klasa B);</li> <li>▪ w celu odzyskania spermatogenezy oraz endogennej produkcji testosteronu przez młodych mężczyzn, którzy w przeszłości stosowali sterydy anaboliczne można zastosować HCG i HMG (poziom 3, klasa C).</li> </ul> <p>Rekomendacje odróżnienie dostępnych postaci preparatów testosteronu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aktualnie dostępne preparaty testosteronu (z wyjątkiem preparatów 17-alfa alkilowanych) są bezpieczne i skuteczne (poziom 1, klasa A), w przypadku preparatów w żelu zaznaczono, że zapewniają one stabilne stężenie testosteronu przez całą dobę, jednak wiąże się z ryzykiem przeniesienia na inne osoby;</li> <li>▪ lekarz przepisujący TRT, powinien posiadać wystarczającą wiedzę na temat zalet i wad każdego z preparatów (poziom 2, klasa C);</li> </ul> |

| Organizacja, rok (kraj/región) | Rekomendacje i interwencje  |
|--------------------------------|---|
|                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjent, powinien mieć możliwość aktywnego udziału w wyborze preparatu testosteronu (poziom 2, klasa C)</li> </ul> <p><b>Rekomendacje odróżnie terapii alternatywnych dla TRT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SERM może być bezpiecznie stosowane w celu zwiększenia poziomu endogennego testosteronu w przypadku mężczyźni z hipogonadyzmem (poziom 2, klasa B);</li> <li>▪ inhibitory aromatazy mogą przyczynić się do niewielkiej poprawy poziomu endogennego testosteronu u mężczyzn z hipogonadyzmem (poziom 2, klasa B);</li> <li>▪ hipogonadali pacjenci nie powinni być leczeni długoterminowo inhibitorami aromatazy z powodu ich negatywnego wpływu na zdrowie kości (poziom 3, klasa C);</li> <li>▪ w celu zwiększenia poziomu endogennego testosteronu można również wykorzystać HCG (poziom 3, klasa B);</li> <li>▪ HCG może również wykorzystać w celu poprawy spermatogenezy u mężczyzn ze zaburzeniami pamiętrów nasienia (poziom 3, klasa C).</li> </ul> <p><b>Rekomendacje odróżnie dawkowania i niepożądanych oraz monitorowania leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hematokryt powinien być poniżej 54% (poziom 2, klasa B);</li> <li>▪ okresowa ocena hematologiczna jest wskazana przed rozpoczęciem TRT, po 3, 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia TRT oraz w trakcie zmiary dawki lub zmiany preparatu (poziom 2, klasa B);</li> <li>▪ TRT może być stosowane w grupie mężczyzn z łagodnym przerostem gruczołu krokowego oraz może przyczynić się do złagodzenia objawów ze strony dolnych dróg moczowych (poziom 3, klasa C);</li> <li>▪ dostępne obecnie preparaty testosteronu w znanym stopniu nie przyczyniają się do toksyczności wątroby, badania czynności wątroby nie są wymagane przed rozpoczęciem terapii.</li> </ul> <p><b>Poziomy wiarygodności dowodu naukowego:</b></p> <p>1 – dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją lub z RCT dobrej jakości;</p> <p>2 – dowody oparte na wynikach badania RCT „niskiej” jakości lub wynikach metaanalizy dobrej jakości badań kohortowych;</p> <p>3 – dowody oparte na wynikach dobrej jakości badań kliniczno-kontrolnych lub wynikach dobrej jakości serii przypadków;</p> <p>4 – dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów naukowych.</p> <p><b>Stopnie rekomendacji:</b></p> <p>A – rekomendacja oparta na dowodach 1-go poziomu;</p> <p>B – rekomendacja oparta na dowodach 2/3 poziomu;</p> <p>C – rekomendacja oparta na dowodach 4-go poziomu;</p> <p>D – brak możliwości wydania rekomendacji np. w przypadku gdy dowody są niewystarczające lub sprzeczne.</p> |
| ESAM 2015 (międzynarodowe)     | <p><b>Ponizej wymieniono rekomendacje zawarte w wytycznych ESAM 2015:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jako dolną granicę normy dla prawidłowego poziomu testosteronu podano 12,1 nmol/L. W wytycznych podkreślono, że niektórzy mężczyźni mogą wykazywać objawy hipogonadyzmu przy stężeniu testosteronu powyżej zdefiniowanego progu, powyżej 12,2 nmol/L. Na podstawie oceny klinicznej, testosteronową terapię zastępczą może zastosować również w grupie mężczyzn z <math>TT &gt; 12,2</math> nmol/L;</li> <li>▪ obecnie dostępne zastępcze preparaty testosteronu (domięśniowe, podskórne, przekórne, doustne, podjęzykowe) są bezpieczne oraz skuteczne (poziom 1b, klasa A);</li> <li>▪ lekarz powinien mieć wystarczającą wiedzę na temat właściwości farmakokinetycznych, jak również zalet i wad każdego z dostępnych preparatów TRT. Wybór odpowiedniego preparatu TRT powinien być wspólną decyzją świadomego pacjenta oraz lekarza;</li> <li>▪ w przypadku mężczyzn z hematokrytem &lt; 52% (poziom 3, stopień A), ciężkimi nieleczonym obturacyjnym bezdechem sennym (poziom 3, stopień B) lub ciężkimi nieleczonym zastojową niewydolnością serca (poziom 3, stopień B) nie należy rozpoczynać TRT.</li> </ul> <p><b>Poziomy wiarygodności dowodu naukowego:</b></p> <p>1a – dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją;</p> <p>1b – dowody uzyskane w co najmniej jednym badaniu z randomizacją;</p> <p>2a – dowody uzyskane z jednego dobrze zaprojektowanego badania z grupą kontrolną, bez randomizacji;</p> <p>2b – dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania innego typu, quasi-eksperymentalnego;</p> <p>3 – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanego badania nieeksperymentalnego, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji i opisy przypadków;</p> <p>4 – dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów naukowych.</p>   |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje  |
|--------------------------------|--|
|                                | <p>Stopnie rekomendacji:</p> <p>A – na podstawie badań klinicznych dobrej jakości i spójności, w tym co najmniej jednego badania randomizowanego, skierowanego na konkretne zalecenia;</p> <p>B – na podstawie prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, jednak bez randomizowanych badań klinicznych;</p> <p>C – rekomendacja pomimo braku dobrej jakości badań klinicznych.</p>   |
| Morrises 2015 (Kanada)         | <p>W wytycznych Canadian Men's Health Foundation leczyć nie zastępczymi preparatami testosteronu zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mężczyznom z udokumentowanym zespołem niedoboru testosteronu oraz brakiem przeciwwskazań do TRT (silne zalecenie, wysoka jakość dowodów);</li> <li>▪ mężczyznom z zespołem niedoboru testosteronu oraz stabilną chorobą układu sercowo-naczyniowego (słabe zalecenie; dowody niskiej jakości);</li> <li>▪ mężczyznom z niedoborem testosteronu oraz rakiem prostaty i brakiem skutecznego leczenia choroby (słabe zalecenie; dowody niskiej jakości);</li> <li>▪ mężczyznom z zespołem niedoboru testosteronu oraz łagodnymi lub umiarkowanymi objawami przerostu prostaty (słabe zalecenie; dowody niskiej jakości);</li> </ul> <p>Terapię zastępczymi preparatami testosteronu, nie jest zalecana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mężczyznom z rakiem prostaty (silne zalecenie, dowody średniej do wysokiej jakości);</li> <li>▪ mężczyznom z historią raka piersi (słabe zalecenie, dowody średniej jakości);</li> <li>▪ mężczyznom chrapającym z powodu płodności (silne zalecenie, wysoka jakość dowodów).</li> </ul> <p>W przypadku mężczyzny z zespołem niedoboru testosteronu oraz odpowiednio leczonymi (za pomocą zastępczych preparatów testosteronu) u porażkami erekcji zaleca się leczenie za pomocą inhibitora PDE-5 (silne zalecenie, wysoka jakość dowodów).</p> <p>W przypadku mężczyzny z objawami silnie sugerującymi zespół niedoboru testosteronu, ale poziomem testosteronu osyłuującym w granicach normy, zaleca się podjęcie próbnej terapii zastępczymi preparatami testosteronu (słabe zalecenie, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>Klasyfikacja rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ siła zaleceń (słabe lub silne) opiera się na jakości dowodów potwierdzających poziom niepewności pomiędzy pożądanymi i niepożądanymi efektami klinicznymi lub niezawodności diagnostycznej oraz preferencjach terapeutycznych;</li> <li>▪ silne zalecenia oznaczone są sformulowaniem „zalecamy”, natomiast słabe „sugerujemy”;</li> <li>▪ jakość dowodów oparto na ocenie prawdopodobieństwa, że dodatkowe badania mogą przyczynić się do modyfikacji rekomendacji. Wyróżniono dowody o bardzo niskiej, niskiej, umiarkowanej lub wysokiej jakości.</li> </ul> |
| SIE 2014 (Włochy)              | <p>Ponizżej wymieniono rekomendacje zawarte w wytycznych SIE 2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w przypadku mężczyzny z poziomem testosteronu &lt; 8 nmol/l w celu poprawy cech fizycznych oraz sprawności seksualnej rekomendowana jest suplementacja zastępczymi preparatami testosteronu;</li> <li>▪ w przypadku pacjentów z poziomem testosteronu &lt; 12 nmol/l w celu poprawy kontroli glikemii, profilu lipidowego, funkcji seksualnych, gęstości mineralnej kości, masy mięśniowej i objawów depresyjnych, przy wykluczeniu głównych przeciwwskazań, w niniejszych wytycznych sugerowane zastosowanie terapii zastępczymi preparatami testosteronu;</li> <li>▪ TRT nie jest rekomendowana w przypadku mężczyzny z rakiem prostaty, niestabilnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego lub podwyższonym hematokrytem.</li> </ul>   |

AHO - hipogonadyzm u osób dorosłych (ang. *adult onset hypogonadism*); hCG - ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*); hMG - gonadotropina menopauzalna (ang. *human menopausal gonadotropin*); SERM - selektywny modulator receptora estrogenowego (ang. *Selective Estrogen Receptor Modulators*); TRT - terapia zastępcza testosteronem (ang. *testosterone replacement therapy*); TT - stężenie całkowitego testosteronu w surowicy (ang. *total testosterone*).

## 2.8 Wybór populacji docelowej



Terapię zastępczą testosteronem stosuje się w 2 grupach pacjentów:



- młodzi mężczyźni z hipogonadyzmem pierwotnym lub wtórnym, są to najczęściej choroby wrodzone i objawiają się opóźnionym dojrzewaniem;
- mężczyźni w średnim i starszym wieku (większa grupa pacjentów) z niedoborem testosteronu związanym z wiekiem lub wynikającym z chorób współwystępujących, np. otyłości lub cukrzycy. Ponieważ objawy niedoboru testosteronu u starszych mężczyzn są mniej spektakularne niż u młodych to bardzo często osoby z tej grupy nie otrzymują leczenia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

|            |            |            |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |



## 3 Interwencja

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące preparatu Androtop (testosteron w żelu 1,62%). W przypadku amerykańskiej Agencji ds. Leków - *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), testosteron (AndroGel® 1,62 %) został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu 29 kwietnia 2011 roku [FDA AndroGel®]. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 8 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Androtop].

**Tab. 8 . Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

|  |  |
|--|--|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b> | Androtop, 16,2 mg/g, żel, 1 pojemnik 88g, 590999 1290849   |
| <b>Kod ATC</b>   | G03BA03  |
| <b>Substancja czynna</b>                                     | Testosteron  |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                                 | Testosteronowa terapia zastępcza w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.   |
| <b>Dawkowanie</b>  | Zalecaną dawkę żelu odpowiadającą dwóm naciśnięciom pompki dozującej (tj. 40,5 mg testosteronu) należy stosować raz na dobę mniej więcej o tej samej porze, najlepiej rano. Nie należy przekraczać dawki odpowiadającej czterem naciśnięciom pompki dozującej lub 81 mg testosteronu na dobę. Wielkość dawki koryguje się stopniowo o ilość żelu odpowiadającą jednemu naciśnięciu pompki.   |
| <b>Droga podania</b>   | Podanie przezskóme.  |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>                 | Przez skórę wchłania się około 1% do 8,5% dawki testosteronu po zastosowaniu produktu leczniczego Androtop.<br>Po wchłonięciu przez skórę testosteron przenika drogą dyfuzji do krążenia ogólnego, gdzie utrzymuje się jego względnie stałe stężenie w czasie 24-godzinne go cyklu.<br>Endogenne androgeny wydzielane przez jądra, w tym testosteron, a także jego główny metabolit dihydrotestosteron (DHT), odpowiadają za rozwój zewnętrznych i wewnętrznych narządów płciowych oraz za zachowanie drugorzędowych cech płciowych (stymulacja porostu włosów, obniżenie głosu, rozwój libido). Androgeny wywierają również ogólny wpływ na anabolizm białek, rozwój mięśni szkieletowych i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w obrębie organizmu oraz odpowiadają za zmniejszenie wydalania azotu, sodu, potasu, chlorków, fosforanów i wody z moczem. |

#### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 9 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

|   |   |
|---|---|
| <b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>                                     | Urząd wydający pozwolenie: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; data pozwolenia: 26.08.2016   |
| <b>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b> | Besins Healthcare<br>Avenue Louise 287<br>1050 Bruksela<br>Belgia   |
| <b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>                                   | Produkt leczniczy Androtop jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne. |
| <b>Status leku sierocego</b>  | Nie   |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>   | Brak  |

### 3.1.2 Mechanizm działania

Endogenne androgeny wydzielane przez jądra, w tym testosteron, a także jego główny metabolit dihydrotestosteron (DHT), odpowiadają za rozwój zewnętrznych i wewnętrznych narządów płciowych oraz za zachowanie drugorzędowych cech płciowych (stymulacja porostu włosów, obniżenie głosu, rozwój libido). Androgeny wywierają również ogólny wpływ na anabolizm białek, rozwój mięśni szkieletowych i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w obrębie organizmu oraz odpowiadają za zmniejszenie wydalania azotu, sodu, potasu, chlorków, fosforanów i wody z moczem.

Testosteron zmniejsza wydzielanie gonadotropin przez przysadkę.

Oddziaływanie testosteronu na niektóre narządy docelowe pojawia się po obwodowej konwersji tego hormonu do estradiolu, który z kolei wiąże się z receptorami estrogenowymi w jądrach komórek docelowych, np. komórek przysadki, komórek tłuszczowych, komórek mózgu, komórek kostnych oraz komórek Leydiga w jądrach.

Przez skórę wchłania się około 1% do 8,5% dawki testosteronu po zastosowaniu produktu leczniczego Androtop.

Po wchłonięciu przez skórę testosteron przenika drogą dyfuzji do krążenia ogólnego, gdzie utrzymuje się jego względnie stałe stężenie w czasie 24-godzinnego cyklu.

### 3.1.3 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Androtop jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.

### 3.1.4 Dawkowanie i sposób podawania

#### **Mężczyźni - dorośli i w podeszłym wieku**

Zalecaną dawkę żelu odpowiadającą dwóm naciśnięciom pompki dozującej (tj. 40,5 mg testosteronu) należy stosować raz na dobę mniej więcej o tej samej porze, najlepiej rano. Dawka dobową powinna zostać skorygowana przez lekarza zależnie od odpowiedzi klinicznej lub wyników badań laboratoryjnych, indywidualnie dla każdego pacjenta, przy czym nie należy przekraczać dawki odpowiadającej czterem naciśnięciom pompki dozującej lub 81 mg testosteronu na dobę. Wielkość dawki koryguje się stopniowo o ilość żelu odpowiadającą jednemu naciśnięciu pompki.

Dawkę należy dostosować w oparciu o poranne stężenie testosteronu we krwi oznaczone przed zastosowaniem produktu leczniczego. Stężenie testosteronu we krwi w stanie stacjonarym zostaje osiągnięte mniej więcej w drugim dniu stosowania produktu leczniczego Androtop. Aby skorygować wielkość dawki testosteronu, oznaczenie stężenia testosteronu we krwi należy wykonać rano przed nałożeniem żelu, po osiągnięciu stanu stacjonarnego. Należy okresowo wykonywać oznaczenie stężenia testosteronu we krwi. Dawkę można zmniejszyć, jeżeli stężenie testosteronu we krwi jest wyższe od pożądanego poziomu. Jeżeli stężenie to będzie małe, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając jednak dawki 81 mg testosteronu (cztery dawki żelu) na dobę.

Należy przerwać leczenie, jeżeli przy najniższej dobowej dawce wynoszącej 20,25 mg (1,25 g żelu, co odpowiada jednemu naciśnięciu pompki dozującej) stężenie testosteronu we krwi stale przekracza wartości prawidłowe lub jeżeli nie można osiągnąć prawidłowego stężenia testosteronu we krwi przy zastosowaniu najwyższej dawki wynoszącej 81 mg (5 g żelu, co odpowiada czterem naciśnięciom pompki dozującej).

#### **Dzieci i młodzież**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Androtop u pacjentów płci męskiej w wieku poniżej 18 lat.

#### **Sposób podawania**

Żel powinien być nakładany samodzielnie przez pacjenta na czystą, suchą, zdrową skórę obu ramion i barków.

Żel wystarczy po prostu delikatnie rozsmarować cienką warstwą. Nie jest konieczne wcieranie go w skórę. Pacjent powinien pozostawić żel do wyschnięcia na co najmniej 3 do 5 minut przed ubraniem się. Po nałożeniu produktu leczniczego ręce należy umyć wodą z mydłem, a po wyschnięciu żelu zakryć miejsce (miejsca) nałożenia odzieżą. Należy dokładnie umyć miejsce nałożenia żelu wodą z mydłem przed przewidywanym kontaktem miejsca nałożenia żelu ze skórą innej osoby.

### 3.1.5 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Androtop jest przeciwwskazane:

- w przypadku rozpoznania lub podejrzenia raka gruczołu krokowego lub raka sutka;
- jeśli pacjent ma uczulenie na testosteron lub którykolwiek z pozostałych składników.

### 3.1.6 Przedawkowanie

W literaturze przedstawiono dane dotyczące tylko jednego przypadku ostrego przedawkowania testosteronu po wstrzyknięciu produktu leczniczego. Był to przypadek udaru mózgu u pacjenta z dużym stężeniem testosteronu w osoczu, wynoszącym 114 ng/ml (395 nmol/l). Osiągnięcie tak wysokiego stężenia testosteronu we krwi jest bardzo mało prawdopodobne przy podaniu przezskórnym.

Postępowanie w przypadku przedawkowania obejmuje przerwanie stosowania produktu leczniczego Androtop oraz odpowiednie leczenie wspomagające i objawowe.

### 3.1.7 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania zalecanej dawki produktu leczniczego Androtop w trakcie badań klinicznych były zaburzenia psychiczne i reakcje skórne w miejscu nałożenia.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgłoszone w trwającym 182 dni okresie prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badania klinicznego III fazy dotyczącego produktu Androtop, które występowały częściej w grupie stosującej produkt leczniczy Androtop (n=234) niż w grupie placebo (n=40).

**Tab. 10. Częstotliwość działań niepożądanych w badaniu III fazy produktu leczniczego Androtop.**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA      | Zalecane terminy   |   |
|---|--|---|
|   | Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$  | Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$                                   |
| Zaburzenia psychiczne                       | Objawy emocjonalne (nagłe zmiany nastroju, zaburzenia afektywne, złość, agresja, niecierpliwość, bezsenność, niezwykłe sny, zwiększenie libido)  |   |
| Zaburzenia naczyniowe                       |  | Zbóliwe nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, zapalenie żył              |
| Zaburzenia żołądka i jelit                  |  | Biegunka, rozdęcie brzucha, ból w jamie ustnej                              |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej        | Reakcje skórne (trądzik, wysienienie, suchość skóry, zmiany skórne, kontaktowe zapalenie skóry, zmiana koloru włosów, wysypka, nadwrażliwość w miejscu nałożenia, świąd w miejscu nałożenia) |   |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi      |  | Ginekomastia, zaburzenia sutka, ból jąder, zwiększona częstotliwość erekcji |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania |  | Obrzęk ciastowaty   |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Zalecane terminy  |   |
|--|---|---|
|  | Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$   | Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ |
| Wyniki badań laboratoryjnych           | Zwiększenie stężenia PSA, zmniejszenie hematokrytu lub stężenia hemoglobiny |   |

Ze względu na zawartość alkoholu w produkcie leczniczym jego częste nakładanie na skórę może powodować podrażnienia i suchość skóry.

Następujące działania niepożądane zgłaszano po uzyskaniu dopuszczenia do obrotu dla produktu leczniczego Androtop. Ponieważ działania niepożądane są zgłaszane dobrowolnie w populacji o nieokreślonej wielkości, nie można w sposób wiarygodny oszacować częstości ich występowania ani ustalić pewnego związku przyczynowego z narażeniem na produkt leczniczy.

**Tab. 11. Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych dotyczących produktu leczniczego Androtop.**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                         | Działania niepożądane - zalecane terminy  |
|--|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Polycytemia, niedokrwistość   |
| Zaburzenia psychiczne  | Bezsenność, depresja, zaburzenia lękowe, agresja  |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Ból głowy, zawroty głowy, parestezje  |
| Zaburzenia naczyniowe  | Rozszerzenie naczyń krwionośnych (uderzenia gorąca), zakrzepica żył głębokich                           |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność  |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Nudności  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Reakcje w miejscu nałożenia, trądzik, łysienie, przetłwiołość, nadmierne owłosienie                     |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Bóle mięśniowo-szkieletowe  |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              | Zaburzenia oddawania moczu  |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                         | Ginekomastia, zaburzenia jąder, powiększenie prostaty, oligospermia, łagodny wzrost gruczołu krokowego  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Oslabienie, obrzęk, złe samopoczucie  |
| Wyniki badań laboratoryjnych                                   | Zwiększenie masy ciała, zwiększone stężenie PSA, zwiększony hematokryt, zwiększone stężenie hemoglobiny |

### 3.1.8 Kompetencje personelu

Lekarz powinien dokładnie poinformować pacjenta o ryzyku przeniesienia testosteronu na inną osobę w trakcie kontaktu i przekazać mu zalecenia zapewniające bezpieczeństwo. Produktu leczniczego Androtop nie należy przepisywać pacjentom, u których istnieje znaczne ryzyko nieprzestrzegania zaleceń zapewniających bezpieczeństwo (np. ciężki alkoholizm, nadużywanie leków, ciężkie zaburzenia psychiczne).

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie testosteron w żelu 1,62% (Androtop) nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

### 3.2.1 Warunki refundacji dla testosteronu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania testosteronu w żelu 1,62% (Androtop) ze środków publicznych, w leczeniu dorosłych pacjentów w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne, w ramach refundacji aptecznej (katalog A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania.

|  |                     |
|--|---------------------|
| <b>Proponowana cena zbytu netto</b>            | ■                   |
| <b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>     | Refundacja apteczna |
| <b>Poziom odpłatności</b>                      | ■                   |
| <b>Grupa limitowa</b>                          | Nowa grupa limitowa |
| <b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b> | Brak                |

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla testosteronu

#### Uzasadnienie grupy limitowej

Wnioskowane warunki objęcia refundacją dotyczącą rozpoczęcia finansowania testosteronu w żelu 1,62% (Androtop) w ramach nowej grupy limitowej (Katalog A1, Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Uzasadnieniem wyboru nowej grupy limitowej są zapisy zawarte w Ustawie z dnia 12 maja 2011 roku, wg których dopuszcza się utworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz



wyrobów medycznych, zidentyfikowano jedną grupę limitową, w której uwzględniono leki zawierające w swoim składzie testosteron tj. grupa 63.0, Hormony płciowe - androgeny - testosteron. W ramach powyższej grupy limitowej finansowany jest jeden preparat: Undestor Testocaps - testosteron w kapsułkach. Wnioskowane jest finansowanie testosteronu w żelu. Testosteron w żelu oraz testosteron w kapsułkach mają inną drogę podania/inną postać farmaceutyczną, która w istotny sposób wpływa na uzyskiwane efekty zdrowotne.

W Analizie klinicznej [AEK Androtop] wykazano, że stosowanie testosteronu w żelu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas refundowanego testosteronu w kapsułkach (Undestor Testocaps) - spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.

W związku z powyższym, ze względu na spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy (spełnienie kryteriów zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

### **Uzasadnienie grupy limitowej**

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

1. bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychicznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
2. ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
  - o wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
  - o zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
  - o wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
3. 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4. 0%- leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.3.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2017 roku ustalono na 2 000 PLN.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzi odniesienie do art. 13.3.

[REDACTED]

(Tab. 13).

**Tab. 13. Wnioskowana cena testosteronu w żelu 1,62% (Androtop).**

|            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

### 3.2.3 Rekomendacje refundacyjne

#### 3.2.3.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Testosteron w żelu 1,62% (Androtop), ani żaden inny testosteron występujący w formie żelu, stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne nie był do tej pory przedmiotem oceny AOTMiT.

#### 3.2.3.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla testosteronu w żelu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 27.02.2017):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmimg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsric.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <https://www.cadth.ca/>

Na wymienionych powyżej stronach agencji nie odnaleziono żadnych rekomendacji odnoszących się do testosteronu w żelu 1,62% (Androtop) stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów. Na stronie szkockiej agencji SMC oraz francuskiej agencji HAS odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje odnośnie innych preparatów testosteronu występujących w formie żelu. Odnalezione rekomendacje podsumowano w Tab. 14.

**Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla testosteronu w żelu.**

| Organizacja, rok | Wskazanie   | Treść i uzasadnienie   |
|------------------|---|--|
| SMC, 2003        | Testogel <sup>®</sup> (testosteron w żelu) stosowany u dorosłych mężczyzn w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie. | Decyzja pozytywna z ograniczeniem. Testosteron w żelu stanowi alternatywne leczenie względem plastrów w grupie pacjentów wymagających stosowania systemów transdermalnych. Żel jest co najmniej tak samo skuteczny jak plastry, a przy tym stanowi tańszą opcję przeszłościowego leczenia hipogonadyzmu. |

| Organizacja, rok | Wskazanie  | Treść i uzasadnienie   |
|------------------|--|--|
| SMC, 2006        | Testim <sup>®</sup> (testosteron w żelu, 50mg/5g) stosowany u dorosłych mężczyzn w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.                            | Decyzja pozytywna z ograniczeniem. Testim <sup>®</sup> stanowi alternatywną opcję względem innego żelu z testosteronem (taka sama skuteczność oraz takie same koszty terapii) i jest ograniczony do stosowania jako alternatywne leczenie względem plastrów w grupie pacjentów wymagających stosowania systemów transdermalnych. Żel jest co najmniej tak samo skuteczny jak plastry, a przy tym stanowi tańszą opcję przeszłomego leczenia hipogonadyzmu. |
| SMC, 2007        | Tostran <sup>®</sup> (testosteron w żelu, 2%) stosowany u dorosłych mężczyzn w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.                                | Decyzja pozytywna z ograniczeniem. Tostran <sup>®</sup> stanowi alternatywną opcję względem innego żelu z testosteronem, przy podobnych kosztach w zakresie równoważnych dawek. Jest ograniczony do stosowania jako alternatywne leczenie względem plastrów w grupie pacjentów wymagających stosowania systemów transdermalnych. Żel jest co najmniej tak samo skuteczny jak plastry, a przy tym stanowi tańszą opcję przeszłomego leczenia hipogonadyzmu. |
| HAS, 2002        | Androgel <sup>®</sup> (testosteron w żelu, 25 mg i 50 mg, 30 i 100 saszetek) stosowany u dorosłych mężczyzn w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne. | Decyzja pozytywna.   |

### 3.2.4 Refundowane technologie medyczne w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania jest jeden preparat:

- Undestor Testocaps - testosteron w kapsułkach.

Szczegółowe dane przedstawia Tab. 15.

Tab. 15. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

| Nazwa, postać i dawka leku       | Opak    | Kod EAN       | Urzędowa cena zbytu, PLN | Cena hurtowa brutto, PLN | Wysokość limitu finansowania, PLN | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN |
|----------------------------------|---------|---------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------|---|
| Undestor Testocaps, kaps., 40 mg | 60 szt. | 5909990665082 | 34,56                    | 36,29                    | 44,23                             | 30%                | 13,27                                   |

### 3.2.5 Technologie medyczne dostępne we wnioskowanym wskazaniu

W Tab. 16 wymieniono wszystkie preparaty testosteronu, dostępne na polskim rynku. Opracowano na podstawie informacji przedstawionych na stronie internetowej informatora o lekach (bil.aptek.pl, data wyszukiwania: 27.02.2017).

Tab. 16. Preparaty testosteronu dostępne na polskim rynku.

| Nazwa (nazwa międzynarodowa)                          | Kod EAN       | Dawka        | Opakowanie handlowe               | Podmiot odpowiedzialny/importer równoległy |
|---|---------------|--------------|-----------------------------------|--|
| Testosteron w kapsułkach                              |               |              |                                   |  |
| Undestor Testocaps ( <i>Testosteroni undecanoas</i> ) | 5909990234417 | 0,04 g       | 60 kapsułek (pojemnik)            | ORGANON N.V., HOLANDIA                     |
|   | 5909990665082 | 0,04 g       | 60 kapsułek (6 blist. po 10 szt.) |  |
| Testosteron w żelu                                    |               |              |                                   |  |
| Androtop ( <i>Testosteronum</i> )                     | 5909991290870 | 0,0162 g/g   | 6 pojemników w 88g                | BESINS HEALTHCARE S.A., BELGIA             |
|   | 5909991290849 | 0,0162 g/g   | 1 pojemnik 88g                    |  |
|   | 5909991290863 | 0,0162 g/g   | 3 pojemniki 88g                   |  |
|   | 5909991290856 | 0,0162 g/g   | 2 pojemniki 88g                   |  |
|   | 5909990610723 | 0,025 g/2,5g | 30 saszetek 2,5g                  | LABORATOIRES BESINS INTERNATIONAL, FRANCJA |
|   | 5909990610730 | 0,05 g/5g    | 30 saszetek 5g                    |  |
| Testim ( <i>Testosteronum</i> )                       | 5909991010560 | 0,05 g/5g    | 7 tubek 5g                        | FERRING GMBH, NIEMCY                       |
|   | 5909991010584 | 0,05 g/5g    | 30 tubek 5g                       |  |
|   | 5909991010577 | 0,05 g/5g    | 14 tubek 5g                       |  |

| Nazwa (nazwa międzynarodowa)                                     | Kod EAN       | Dawka     | Opakowanie handlowe | Podmiot odpowiedzialny/importer równoległy         |
|--|---------------|-----------|---------------------|--|
|  | 5909991010591 | 0,05 g/5g | 90 tubek 5g         |  |
| Tostran 2% ( <i>Testosteronum</i> )                              | 5909990023578 | -         | 3 pojemniki 60g     | PROSTRAKAN LIMITED,<br>WIELKA BRYTANIA             |
|  | 5909990023561 | -         | 2 pojemniki 60g     |  |
|  | 5909990023554 | -         | 60 g (pojemnik)     |  |
| Roztwór do wstrzykiwań domięśniowych                             |               |           |                     |  |
| Nebido ( <i>Testosteroni undecanoas</i> )                        | 5909990335053 | 1 g/4ml   | 1 ampułka 5ml       | BAYER PHARMA AG,<br>NIEMCY                         |
|  | 5908229301753 | 1 g/4ml   | 1 fiolka 5ml        |  |
| Omnadren 250 ( <i>Testosteronum</i> )                            | 5909990319312 | 0,25 g/ml | 5 ampułka 1ml       | PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE JELFA S.A., POLSKA |
| Testosteronum prolongatum Jelfa ( <i>Testosteroni enanthas</i> ) | 5909990230310 | 0,1 g/ml  | 5 ampułka 1ml       | PHARMASWISS CZESKA REPUBLIKA S.R.O., CZECHY        |

### 3.3 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”

Wnioskowane jest finansowanie w ramach środków publicznych testosteronu w żelu 1,62% (Androtop) stosowanego u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.

Aktualne wytyczne zalecają w przypadku pacjentów z hipogonadyzmem zarówno pierwotnym, jak i wtórnym, u których nie stymuluje się spermatogenezy stosowanie testosteronowej terapii zastępczej. Na rynku dostępnych jest kilka form preparatów testosteronu:

- preparaty doustne;
- estry domięśniowe;
- przezskórne preparaty testosteronu;
- podpoliczkowe i podjęzykowe preparaty testosteronu;
- podskórne preparaty testosteronu o przedłużonym działaniu.

Wybór odpowiedniej formy preparatu testosteronu należy dokonać w oparciu o preferencje pacjenta, farmakokinetykę oraz koszty leczenia.



**Tab. 17. Rozkład pacjentów stosujących dane preparaty testosteronu w Polsce.**

| Preparat                 | 2015 | 2016 | 2017 |
|--------------------------|------|------|------|
| Undestor Testocaps       | 100  | 100  | 100  |
| Androtop                 | 0    | 0    | 0    |
| Testosteron w żelu       | 0    | 0    | 0    |
| Testosteron w tabletkach | 0    | 0    | 0    |
| Testosteron w iniekcjach | 0    | 0    | 0    |
| Testosteron w kremie     | 0    | 0    | 0    |
| Testosteron w żelu       | 0    | 0    | 0    |
| Testosteron w tabletkach | 0    | 0    | 0    |
| Testosteron w iniekcjach | 0    | 0    | 0    |
| Testosteron w kremie     | 0    | 0    | 0    |

\* rzeczywisty udział roczny wynosi około 2,7% ale Undestor Testocaps od lipca 2016 w praktyce nie jest dostępny na rynku, stąd przyjęto, że obecnie pacjenci nie są leczeni tym lekiem.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania jest tylko jeden preparat: Undestor Testocaps - testosteron w kapsułkach. Pozostałe preparaty stosowane przez polskich pacjentów nie są refundowane. Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej testosteron w kapsułkach jest aktualnie stosowany we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym stanowi technologię opcjonalną dla testosteronu w żelu 1,62% (Androtop).

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab.18.

**Tab. 18. Zestawienie wybranych komparatorów**

| Komparator                                    | Uzasadnienie  |
|---|---|
| Testosteron w kapsułkach (Undestor Testocaps) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Undestor Testocaps zarejestrowany jest w Europie we wnioskowanym wskazaniu (Testosteronowa terapia zastępcza w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu jest potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne);</li> </ul> |

| Komparator | Uzasadnienie   |
|------------|--|
|            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Undestor Testocaps zgodnie z obwieszczeniem MZ z 27.06.2017 jest obecnie finansowany ze środków w publicznych w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania.</li> </ul> |

### 3.3.1 Charakterystyka wybranych technologii opcjonalnych

#### 3.3.1.1 Testosteron w kapsułkach

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące testosteronu w kapsułkach (opracowano na podstawie ChPL Undestor Testocaps [ChPL Undestor Testocaps]).

**Tab. 19. Testosteron w kapsułkach - charakterystyka.**

|  |  |
|--|--|
| <b>Neopatentowana nazwa międzynarodowa</b>               | Undekanian testosteronu                    |
| <b>Kod ATC</b>   | G03BA03                                    |
| <b>Preparaty zarejestrowane w Polsce (BIL)</b>           | patrz tabela poniżej                       |
| <b>Preparaty refundowane w Polsce (Obwieszczenie MZ)</b> | patrz tabela poniżej (pogrubiona czcionka) |

W tabeli poniżej wymieniono podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii opcjonalnych zarejestrowanych w Polsce.

**Tab. 20. Preparaty testosteronu w kapsułkach zarejestrowane/refundowane w Polsce.**

| Nazwa handlowa     | Opakowanie handlowe                   | Podmiot odpowiedzialny/importer równoległy |
|--------------------|---------------------------------------|--|
| Undestor Testocaps | 60 kaps. (pojemnik)                   | ORGANON N.V., HOLANDIA                     |
|                    | <b>60 kaps. (6 blist. po 10 szt.)</b> |  |

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Undestor Testocaps.

#### **Wskazania do stosowania**

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

#### **Dawkowanie i sposób podawania**

Zazwyczaj dawkowanie powinno być dostosowane do indywidualnej reakcji pacjenta.

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku): wymagana dawka początkowa to 120 do 160 mg na dobę przez 2 do 3 tygodni. Następnie dawka podtrzymująca (40 do 120 mg na dobę) zależna od odpowiedzi klinicznej otrzymanej podczas pierwszych tygodni terapii.



Dzieci i młodzież: nie zbadano wystarczająco bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu u dzieci i młodzieży. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Undestor Testocaps u dzieci przed okresem dojrzewania.

Sposób podawania: aby zapewnić wchłanianie produkt Undestor Testocaps należy przyjmować w trakcie jedzenia, jeżeli potrzeba popijając niewielką ilością wody, połykając bez rozgryzania. Zaleca się przyjmować połowę dawki dobowej rano i drugą wieczorem.

### **Mechanizm działania**

Po podaniu doustnym produktu Undestor Testocaps, większa część substancji czynnej testosteronu undekanonianu ulega absorpcji z lipofilnym rozpuszczalnikiem z jelita do układu limfatycznego omijając w ten sposób efekt inaktywacji pierwszego przejścia przez wątrobę. Aby zapewnić wchłanianie, produkt Undestor Testocaps należy przyjmować podczas posiłku. Biodostępność wynosi około 7%. Z układu limfatycznego testosteronu undekanonian jest uwalniany w osoczu. W osoczu i tkankach testosteronu undekanonian w wyniku hydrolizy ulega przemianie do naturalnego hormonu męskiego testosteronu. Testosteron następnie ulega przemianie do dihydrotestosteronu i estradiolu, a związki te są dalej metabolizowane na drodze normalnych przemian.

## **3.4 Efekty zdrowotne**

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne kliniczne punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- odsetek pacjentów, u których osiągnięto poziom testosteronu mieszczący się w ramach prawidłowego zakresu;
- odsetek pacjentów z maksymalnym stężeniem testosteronu w surowicy;
- wyniki badań hormonalnych (pomiar stężenia testosteronu, estradiolu, białka wiążącego hormony płciowe (SHBG), lutropiny (LH), folitropiny (FSH));

- pomiary stężenia wybranych markerów stanu zapalnego oraz ryzyka sercowo-naczyniowego;
- pomiar stężenia markerów metabolizmu kostnego.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania leczenia (TEAE, ang. *treatment emergent adverse events*).

### **3.5 Rodzaj i jakość dowodów**

Do analizy klinicznej włączano poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) oraz opracowania wtórne, spełniające kryteria przeglądów systematycznych.

## 4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania testosteronu w żelu 1,62% (Androtop) w leczeniu hipogonadyzmu męskiego, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne w porównaniu do innej postaci testosteronu tj. testosteronu w kapsułkach.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 21 . Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

| Kryterium            | Charakterystyka   |
|----------------------|---|
| Populacja (P)        | Dojrzełe osoby z hipogonadyzmem męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne.  |
| Interwencja (I)      | Testosteron w żelu 1,62% (Androtop, testosteron w wielodawkowym pojemniku z pompką dozującą)  |
| Komparatory (C)      | Doustny testosteron (undekanian testosteronu w kapsułkach)  |
| Efekty zdrowotne (O) | Skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none"><li>• odsetek pacjentów, u których osiągnięto poziom testosteronu mieszczący się w ramach prawidłowego zakresu;</li><li>• odsetek pacjentów z maksymalnym stężeniem testosteronu w surowicy;</li><li>• wyniki badań hormonalnych [pomiar stężenia testosteronu, estradiolu, SHGB (białko wiążące hormony płciowe), lutropiny (LH), folitropiny (FSH)];</li><li>• pomiary stężenia wybranych markerów stanu zapalnego oraz ryzyka sercowo-naczyniowego;</li><li>• pomiar stężenia markerów metabolizmu kostnego.</li></ul> Bezpieczeństwo leczenia: <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania leczenia.</li></ul> |
| Typ badań (S)        | Badania RCT   |

## Spis rysunków

Rys. 1. Rozpowszechnienie hipogonadyzmu w zależności od wieku pacjentów..... 14

Rys. 2. Algorytm postępowania w hipogonadyzmie u mężczyzn. .... 18

## Spis tabel

|  |    |
|--|----|
| Tab. 1. Etiologia i patogenezę hipogonadyzmu męskiego. ....  | 7  |
| Tab. 2. Objawy hipogonadyzmu u mężczyzn. ....  | 10 |
| Tab. 3. Wskaźniki rozpowszechnienia niegenetycznych form hipogonadyzmu. ....   | 12 |
| Tab. 4. Zalety i wady preparatów testosteronu. ....  | 16 |
| Tab. 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. ....   | 20 |
| Tab. 6. Szacowanie liczebności populacji docelowej - dane przekazane przez eksperta. ..                              | 24 |
| Tab. 7. Szacowanie liczebności populacji docelowej - dane IMS. ....  | 25 |
| Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....                              | 26 |
| Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....  | 27 |
| Tab. 10. Częstość działań niepożądanych w badaniu III fazy produktu leczniczego Androtop. ....                       | 29 |
| Tab. 11. Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych dotyczących produktu leczniczego Androtop. .... | 30 |
| Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania. ....   | 31 |
| Tab. 13. Wnioskowana cena testosteronu w żelu 1,62% (Androtop). ....   | 33 |
| Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla testosteronu w żelu. ....   | 34 |
| Tab. 15. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu. ....  | 36 |
| Tab. 16. Preparaty testosteronu dostępne na polskim rynku. ....  | 36 |
| Tab. 17. Rozkład pacjentów stosujących dane preparaty testosteronu w Polsce. ....                                    | 38 |
| Tab. 18. Zestawienie wybranych komparatorów. ....  | 38 |
| Tab. 19. Testosteron w kapsułkach - charakterystyka. ....  | 39 |
| Tab. 20. Preparaty testosteronu w kapsułkach zarejestrowane / refundowane w Polsce. ...                              | 39 |
| Tab. 21. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....   | 42 |

## Bibliografia

- ABK Androtop** Androtop (testosteron w żelu 1,62%) w leczeniu hipogonadyzmu męskiego, analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2017.
- Ahern 2016** Ahern T, Swiecicka A, Eendebak RJ, Carter EL, Finn JD, Pye SR, O'Neill TW, Antonio L, Keevil B, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Rastrelli G, Rutter MK, Vanderschueren D, Huhtaniemi IT, Wu FC; EMAS study group. Natural history, risk factors and clinical features of primary hypogonadism in ageing men: Longitudinal Data from the European Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Dec;85(6):891-901.
- AOTMT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA).
- Araujo 2004** Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, McKinlay JB. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Dec;89(12):5920-6.
- Araujo 2007** Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, Clark RV, McKinlay JB. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4241-7. Epub 2007 Aug 14.
- Bhasin 2006** Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ i wsp. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995-2010.
- Blümel 2009** Blümel JE, Chedraui P, Gili SA, Navarro A, Valenzuela K, Vallejo S. Is the Androgen Deficiency of Aging Men (ADAM) questionnaire useful for the screening of partial androgenic deficiency of aging men? *Maturitas*. 2009 Aug 20;63(4):365-8.
- Canale 2005** Canale D, Cagliarese C, Moschini CD i wsp. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clinical Endocrinol* 2005; 63: 356-361.
- ChPL Androtop** Charakterystyka Produktu Leczniczego Androtop, <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35836>, dostęp: 2017.02.27.
- ChPL Undestor Testocaps** Charakterystyka Produktu Leczniczego Undestor Testocaps, <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6897>, dostęp: 2017.02.28.
- Corona 2011** Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol*. 2011 Nov;165(5):687-701.
- Di Luigi 2010** Di Luigi L, Sgrò P, Fierro V, Bianchini S, Battistini G, Magini V, Jannini EA, Lenzi A. Prevalence of undiagnosed testosterone deficiency in aging athletes: does exercise training influence the symptoms of male hypogonadism? *J Sex Med*. 2010 Jul;7(7):2591-601.
- Drapała 2014** Drapała A, Karczewicz E, Zalewska H, Gierczyński J, Gryglewicz J, Sielicki P, Wrona W. Depresja - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Warszawa 2014.
- EAU 2016** Dohle G.R, Arver S, Bettocchi C, Jones T.H, Kliesch S, Punab M. EAU Guidelines on Male Hypogonadism. European Association of Urology 2016
- ENDO 2010** Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2536-59, <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2009-2354>, dostęp: 2017.02.24.

- Europejska Fundacja Osteoporozy 2015** Europejska Fundacja Osteoporozy i Chorób Mięśniowo-Szkieletowych  
Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne. Raport Osteoporoza - ci-cha epidemia w Polsce. Kraków 2015.
- FDA Androgel®** <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022309>, dostęp: 2017.02.28.
- Feldman 2002** Feldman HA, Longcope C, Derby CA et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 589-598.
- Goel 2009** Goel A, Sinha RJ, Dalela D, Sankhwar S, Singh V. Andropause in Indian men: a preliminary cross-sectional study. *Urol J.* 2009 Winter;6(1):40-4; discussion 44-6.
- GUS 2016** Rocznik Demograficzny 2016, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2016,3,10.html>, dostęp: 2017.03.14.
- Haring 2010** Haring R, Ittermann T, Völzke H, Krebs A, Zygmont M, Felix SB, Grabe HJ, Nauck M, Wallaschofski H. Prevalence, incidence and risk factors of testosterone deficiency in a population-based cohort of men: results from the study of health in Pomerania. *Aging Male.* 2010 Dec;13(4):247-57.
- HAS, 2002** Haute Autorite de sante, rekomendacja: Androgel 25 mg i 50 mg, [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_399409/fr/androgel-25mg-gel-androgel-50mg-gel-boite-de-30-sachets-boite-de-100-sachets](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_399409/fr/androgel-25mg-gel-androgel-50mg-gel-boite-de-30-sachets-boite-de-100-sachets), dostęp online: 2017.02.27.
- ICSM 2015** Khera M, Adakan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliigy A, Hatzimouratidis K, McCullough A, Morgentaler A, Torres LO, Salonia A. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med.* 2016 Dec;13(12):1787-1804.
- ISSAM 2015** Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, Morgentaler A. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male.* 2015 Mar; 18(1): 5-15.
- ISSM 2015** Dean JD, McMahon CG, Guay AT, Morgentaler A, Althof SE, Becher EF, Bivalacqua TJ, Burnett AL, Buvat J, El-Meliigy A, Hellstrom WJ, Jannini EA, Maggi M, McCullough A, Torres LO, Zitzmann M. The International Society for Sexual Medicine's Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men. *J Sex Med.* 2015 Aug;12(8):1660-86.
- Khoo 2008** Khoo EM, Tan HM, Low WY. Erectile dysfunction and comorbidities in aging men: an urban cross-sectional study in Malaysia. *J Sex Med.* 2008 Dec;5(12):2925-34.
- Kula 2012** Kula K, Słowikowska-Hilczler J. Hipogonadyzm późny u mężczyzn. *Endokrynologia Polska*, Tom 63, Zeszyt edukacyjny II/ 2012.
- Kumar 2010** Kumar P, Kumar N, Thakur D.S, Patidar A. Male hypogonadism: Symptoms and treatment. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010 Jul-Sep; 1(3): 297-301.
- Liu 2007** Liu PY, Beilin J, Meier C et al. Age-related changes in serum testosterone and sex hormone binding globulin in Australian men: longitudinal analyses of two geographically separate regional cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3599-3603
- Liu 2009** Liu CC, Wu WJ, Lee YC, Wang CJ, Ke HL, Li WM, Hsiao HL, Yeh HC, Li CC, Chou YH, Huang CH, Huang SP. The prevalence of and risk factors for androgen deficiency in aging Taiwanese men. *J Sex Med.* 2009 Apr;6(4):936-46.
- Maggi 2007** Maggi M, Schulman C, Quinton R, Langham S, Uhl-Hochgraeber K. The burden of testosterone deficiency syndrome in adult men: economic and quality-of-life impact. *J Sex Med.* 2007 Jul;4(4 Pt 1):1056-69.
- Moore 2004** Moore C, Huebler D, Zimmermann T, Heinemann L.A, Saad F, Thai D.M. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol.* 2004, 46 (1), 80-87.

- Morales 2015** Morales A, Bebb RA, Manjoo P, Assimakopoulos P, Axler J, Collier C, Elliott S, Goldenberg L, Gottesman I, Grober ED, Guyatt GH, Holmes DT, Lee JC; Canadian Men's Health Foundation Multidisciplinary Guidelines Task Force on Testosterone Deficiency. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. *CMAJ*. 2015 Dec 8;187(18):1369-77.
- Morley 2000** Morley J.E., Charlton E., Patrick P., Kaiser F.E., Cadeau P., McRready D. i wsp. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism*. 2000, 49 (9), 1239-1242.
- Mulligan 2006** Mulligan T, Frick MF, Zuzaw QC, Sternhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2006 Jul;60(7):762-9.
- Muralidharan 2014** Muralidharan V, Jones T.H. Testosterone and Mortality. *Clin Endocrinol*. 2014;81(4):477-487.
- Nardoza 2011** Nardoza Júnior A1, Szelbrackowski Sdos S, Nardi AC, Almeida JC. Age-related testosterone decline in a Brazilian cohort of healthy military men. *Int Braz J Urol*. 2011 Sep-Oct;37(5):591-7.
- Nieschlag 2005** Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM i wsp. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM and EAU recommendations. *Int J Androl*. 2005; 28: 125-127.
- Nieschlag 2010** Nieschlag E, Behre H.M, Nieschlag S. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2010.
- Plumb 1999** Plumb JM, Guest JF. Annual cost of erectile dysfunction to UK society. *Pharmacoeconomics* 1999;16:699-709.
- Ponholzer 2010** Ponholzer A, Madeisbacher S, Rauchenwald M, Jungwirth S, Fischer P, Tragl KH. Vascular risk factors and their association to serum androgen levels in a population-based cohort of 75-year-old men over 5 years: results of the VITA study. *World J Urol*. 2010 Apr;28(2):209-14.
- Puhse 2011** Puhse G, Secker A, Kemper S, Hertle L, Kliesch S. Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment. *Int J Androl*. 2011, 34 (5 Pt 2), e351-357.
- Rabijewski 2008** Rabijewski M. Rozpoznawanie i leczenie zespołu niedoboru testosteronu u mężczyzn. *Przegląd Urologiczny* 2008/2.
- Rabijewski 2009** Rabijewski M, Zgliczyński W. Etiopatogeneza, rozpoznawanie i leczenie hipogonadyzmu u mężczyzn. *Endokrynologia Polska* Tom 60; Numer 3/2009.
- Rabijewski 2012** Rabijewski M, Papierska L, Kozakowski J, Zgliczyński W. The high prevalence of testosterone deficiency in population of Polish men over 65 years with erectile dysfunctions. *Aging Male*. 2012 Dec;15(4):258-62.
- Rabijewski 2013** Rabijewski M, Papierska L, Zgliczyński W, Piątkiewicz P. The incidence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetic men in Polish population. *Biomed Res Int*. 2013;2013:767496.
- Rastrelli 2015** Rastrelli G, Carter EL, Ahem TI, Finn JD, Antonio L, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Keevil B, Maggi M, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Wu FC; EMAS Study Group. Development of and Recovery from Secondary Hypogonadism in Aging Men: Prospective Results from the EMAS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):3172-82.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.



- Schneider 2009** Schneider H J, Sievers C, Klotsche J, Böhler S, Pittrow D, Lehner H, Wittchen HU, Stalla GK. Prevalence of low male testosterone levels in primary care in Germany: cross-sectional results from the DETECT study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Mar;70(3):446-54.
- Seftel 2006** Seftel AD. Male hypogonadism. Part I: Epidemiology of hypogonadism. *Int J Impot Res*. 2006 Mar-Apr;18(2):115-20.
- SIE 2014** Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, Corona G, Ferlin A, Francavilla S, Santi D, Maggi M. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. *J Endocrinol Invest*. 2015 Jan;38(1):103-12.
- SMC, 2003** Scottish Medicines Consortium, rekomendacja: Testosterone gel (Testogel®), [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/Testosterone\\_gel\\_Testogel\\_174\\_/Testosterone\\_gel\\_Testogel\\_](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Testosterone_gel_Testogel_174_/Testosterone_gel_Testogel_), dostęp: 2017.02.27.
- SMC, 2006** Scottish Medicines Consortium, rekomendacja: Testosterone 50mg/5g gel (Testim), [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/Testosterone\\_50mg\\_5g\\_gel\\_Testim\\_/Testosterone\\_50mg\\_5g\\_gel\\_Testim\\_](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Testosterone_50mg_5g_gel_Testim_/Testosterone_50mg_5g_gel_Testim_), dostęp: 2017.02.27.
- SMC, 2007** Scottish Medicines Consortium, rekomendacja: testosterone 2% gel (Tostran), [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/372\\_07\\_testosterone\\_gel\\_Tostran\\_ProStrakan/testosterone\\_2\\_gel\\_Tostran\\_](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/372_07_testosterone_gel_Tostran_ProStrakan/testosterone_2_gel_Tostran_), dostęp: 2017.02.27.
- SMSNA 2015** Sexual Medicine Society of North America (SMSNA) Consensus Statement and White Paper1 Executive Summary: Adult Onset Hypogonadism (AOH), 2015, <http://www.smsna.org/VA/about/position-statements>, dostęp: 2017.02.24.
- Sobocki 2006** Sobocki P, Jonsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 2006;9:87-98.
- Szczekliak 2016** Intema Szczekliak 2016. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- Tajar 2012** Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Labrie F, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Wu FC; EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May;97(5):1508-16.
- Tuttelmann 2010** Tuttelmann F, Gromoll J. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod*. 2010; 16(6), 386-395.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- WHO DALY** [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/metrics\\_daly/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/), dostęp: 2017.02.23.
- Wong 2006** Wong SY, Chan DC, Hong A, Woo J. Prevalence of and risk factors for androgen deficiency in middle-aged men in Hong Kong. *Metabolism*. 2006 Nov;55(11):1488-94.
- Wu 2008** Wu FC, Tajar A, Pye SR et al.; the EMAS study group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2737-2774
- Zarotsky 2014** Zarotsky V, Huang M, Caiman W, Morgentaler A, Singhal P.K, Coffin D, Jones T.H. Systematic Literature Review of the Epidemiology of Nongenetic Forms of Hypogonadism in Adult Males. *Journal of Hormones*, Volume 2014 (2014).