



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Goserelina, leuprorelina i tryptorelina
we wskazaniu: obniżenie popędu u osób
z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych
w przypadku braku skuteczności
lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu**

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

Opracowanie nr: OT.422.1.12.2024
(Aneks do opracowania nr: OT.4221.20.2021)

Data ukończenia: 25 marca 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PO	Poziom odpłatności
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 23 maja 2023 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.1.1. Opis badań włączonych do przeglądu	8
3.1.2. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu	8
3.2. Podsumowanie	8
4. Źródła	10
5. Załączniki	11
5.1. Strategie wyszukiwania publikacji	11
5.2. Wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	13

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4221.20.2021 (będącego aktualizacją opracowania nr OT.4321.2.2018). Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 63/2021 z dn. 4.05.2021 r. oraz pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 157/2018 z dn. 2.07.2018 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne: goserelina, leuprorelina i tryptorelina we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.2. do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Zestawienie poprzednich opinii Rady Przejrzystości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanych technologii

Nr i data wydania	Opinie RP
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 63/2021 z dnia 4 maja 2021 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancje czynne goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań dostosowania cyproteronu.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zaburzenia preferencji seksualnych, określane jako parafilie, to trwające przez ponad 6 miesięcy, nawracające, silne, seksualnie podniecające fantazje oraz seksualne pragnienia lub zachowania obejmujące: obiekty nieosobowe, cierpienie lub upokorzenie własne lub partnera, także dzieci lub inne nie wyrażające zgody osoby (DSM-IV, McManus 2013).</p> <p>Zgodnie z aktualnymi zaleceniami diagnostyka i terapia zaburzeń seksualnych wymaga interdyscyplinarnych oddziaływań, połączenia farmakoterapii z psychoterapią i edukacją. Farmakoterapia zaburzeń preferencji seksualnej opiera się na stosowaniu antyandrogenów, leków hormonalnych oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI).</p> <p>Stosowanie agonistów GnRH, do których należy goserelina, leuprorelina i tryptorelina, skutkuje zahamowaniem wydzielania przez przysadkę mózgową hormonu luteinizującego, zmniejszoną produkcją testosteronu przez jądra, a w konsekwencji obniżeniem popędu płciowego.</p> <p>Według najnowszych wytycznych WFSBP 2020 (będących aktualizacją wytycznych WFSBP 2010), stosowanie agonistów GnRH jest zalecane w przypadku pacjentów z parafiliami, w tym obciążonymi dużym ryzykiem przemocy seksualnej. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Seksuologicznego wskazują, że zastosowanie octanu cyproteronu oraz analogów GnRH zmniejsza intensywność myśli i fantazji o treściach seksualnych oraz zmniejsza ryzyko recydywy przestępstw o podłożu seksualnym. Farmakoterapia ta stanowi uzupełnienie programu leczenia sprawców przestępstw seksualnych.</p> <p>Odnalezione w poprzednich opracowaniach Agencji przeglądy systematyczne (Garcia 2011 i Guay 2009) wskazują na korzystny wpływ analogów GnRH na obniżenie poziomu testosteronu oraz redukcję częstości, nasilenia fantazji i aktywności seksualnej pacjentów z zaburzeniami preferencji seksualnych wskazują także, że analogi GnRH charakteryzują się wysoką skutecznością terapii i powinny być stosowane po niepowodzeniu terapii lekami z grupy SSRI oraz cyproteronem (lub medroksyprogesteronem).</p> <p><u>Podsumowanie</u></p> <p>Podsumowując, od dnia wydania poprzedniej opinii w roku 2018 nie pojawiły się nowe dowody naukowe uzasadniające zmianę poprzedniej pozytywnej opinii Rady (157/2018) dotyczącej finansowania analogów GnRH w przypadku zaburzeń preferencji seksualnych, w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 157/2018 z dnia 2 lipca 2018 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum we wskazaniu pozarejestacyjnym: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.</p> <p><u>Główne przesłanki decyzji</u></p> <p>Dostępne dowody kliniczne wskazują na skuteczność analogów gonadoliberyny we wnioskowanych wskazaniach. Ich stosowanie jest zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, a także jest popierane przez wszystkich ekspertów klinicznych poproszonych o opinię w przedmiotowej sprawie. Rada zwraca uwagę, że</p>

	postępowanie terapeutyczne w odniesieniu do sprawców przestępstw na tle seksualnym powinno obejmować, poza farmakoterapią, także złożoną interwencję psychoterapeutyczną oraz edukację.
Opinia Rady Przejrzystości nr 195/2015 z dnia 4 września 2015 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne: goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. „obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wyniki badań klinicznych oraz przeglądy systematyczne wskazują, że analogi GnRH charakteryzują się wysoką skutecznością terapii, a ich zastosowanie korzystnie wpływało na obniżenie poziomu testosteronu oraz redukcję fantazji i zachowań seksualnych u pacjentów z zaburzeniami preferencji seksualnych. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej (WFSBP 2010) powinny być stosowane w V i VI linii leczenia, po niepowodzeniu terapii lekami z grupy SSRI oraz cyproteronem (lub medroksyprogesteronem). Należy jednak podkreślić, że przedmiotowe preparaty nie zmieniają obiektu zainteresowań seksualnych pacjenta, a efekty leczenia farmakologicznego są często doraźne i krótkotrwałe. Z tego powodu terapia zaburzeń seksualnych wymaga interdyscyplinarnych oddziaływań, w tym połączenia farmakoterapii z psychoterapią i edukacją, co pozwoli na osiągnięcie długotrwałych efektów.</p>

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 20.03.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej względem opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 roku przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <https://www.sign.ac.uk/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE; <https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Tuning Research into Practice (TRIP; <https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Health Research and Quality (AHRQ; <https://www.ahrq.gov/>)
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:
 - Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (<https://psychiatria.org.pl/>);
 - The European Psychiatric Association (<https://www.europsy.net/>);
 - American Psychiatric Association (<https://www.psychiatry.org/>);
 - The World Psychiatric Association (<https://www.wpanet.org/>);
 - The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (<https://www.wfsbp.org/home/>);

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *paraphilic disorders*, *sexual offenders*, które umożliwiły wyszukanie rekomendacji klinicznych dla ocenianego wskazania.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono międzynarodowe wytyczne WFSBP 2022 (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) odnoszące się do oceny i leczenia kompulsywnych zachowań seksualnych. Przedstawione w nich zalecenia odnoszą się jednak do leczenia kompulsywnych zachowań seksualnych bez zaburzeń parafilnych. Wskazano, że wytyczne odnoszące się do leczenia kompulsywnych zachowań seksualnych ze współwystępującymi zaburzeniami parafilnymi opisano w publikacji Thibaut 2020 (wytyczne WFSBP 2020).

Ze względu na to, że wytyczne WFSBP 2020 zostały opisane w raporcie w roku 2021, odstąpiono od ich opisu. Poniżej przytoczono jedynie podsumowanie wytycznych z opracowania nr OT.4221.20.2021.

Według najnowszych wytycznych WFSBP 2020 (będących aktualizacją wytycznych WFSBP 2010) dotyczących leczenia farmakologicznego schorzeń parafilicznych, długo działający agonści GnRH, tj. tryptorelina lub octan leuprolidu są zalecane w przypadku pacjentów z umiarkowanie wysokim do wysokiego oraz ciężkimi schorzeniami parafilnymi z dużym ryzykiem przemocy seksualnej i poważnych zaburzeń parafilicznych. Ponadto wytyczne nadmieniają, iż zastosowanie CPA wraz z agonistami GnRH jest zalecane, aby zapobiec nasileniu objawów i w celu kontroli ryzyka nawrotu parafilicznych zachowań.

W raporcie OT.4321.2.2018 przedstawiono także wytyczne WFSBP z 2016 roku odnoszące się do leczenia nastoletnich przestępców seksualnych z zaburzeniami preferencji seksualnych, które zalecają zastosowanie długo działających agonistów GnRH, tj. tryptorelina lub octan leuprolidu u przestępców seksualnych z wysokim ryzykiem przestępstw seksualnych z użyciem przemocy.

Mimo wspólnego mechanizmu działania gosereliny oraz leuproreliny i tryptoreliny, zarówno wytyczne WFSBP 2020, jak i 2016 nie wymieniają jej.

Ponadto, wytyczne Polskiego Towarzystwa Seksuologicznego przedstawione w raporcie OT.4321.2.2018 w sprawie leczenia przestępców seksualnych wskazują, że zastosowanie octanu cyproteronu oraz analogów gonadoliberyny zmniejsza intensywność myśli i fantazji o treściach seksualnych oraz zmniejsza ryzyko recydywy przestępstw o podłożu seksualnym. Farmakoterapia stanowi uzupełnienie programu leczenia preferencyjnych sprawców przestępstw seksualnych, nie należy jej natomiast traktować jako podstawową (główną) metodę leczenia. Jest zalecana szczególnie wobec niebezpiecznych sprawców przestępstw seksualnych.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających goserelinę, leuprorelinę i tryptorelinę we wskazaniu: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.01.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto kwiecień 2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.20.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.

Interwencja: goserelina, leuprorelina, tryptorelina.

Komparator: dowolny.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

Typ badań: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne); badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych.

Inne: Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.1 do niniejszego opracowania.

3.1.1. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych badań (opublikowanych od kwietnia 2021 r.) spełniających kryteria włączenia.

3.1.2. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych badań (opublikowanych od kwietnia 2021 r.) spełniających kryteria włączenia.

3.2. Podsumowanie

Odnalezione w przeglądzie Agencji przeprowadzonym w 2015 r. (raport AOTMiT-BOR-434-9/2015) dowody naukowe obejmowały 2 przeglądy systematyczne (Garcia 2011 i Guay 2009) i 12 publikacji opisujących 8 badań klinicznych i serii przypadków (Thibaut 1993, Thibaut 1996, Thibaut 1998, Rosler 1998, Hansen 1997, Briken 2001, Briken 2002, Krueger 2001, Schober 2005, Schober 2006, Czerny 2002, Saleh 2004). Ze względu na to, że jedynie w niektórych badaniach opisano wcześniejsze leczenie stosowane u pacjentów, uwzględniono publikacje, w których wskazano uprzednie stosowanie cyproteronu, jak i te, w których nie było takiej informacji.

Przeglądy systematyczne obejmowały publikacje dotyczące farmakologicznych metod leczenia parafilii (zaburzeń preferencji seksualnych). Wskazano, że analogi GnRH (analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę) powinny być stosowane po niepowodzeniu terapii innymi lekami (np. z grupy SSRI i cyproteronem) u osób charakteryzujących się wysokim ryzykiem wystąpienia przemocy na tle seksualnym i charakteryzują się wysoką skutecznością leczenia zaburzeń preferencji seksualnych (m.in. pedofilów, sadystów seksualnych i seryjnych gwałcicieli). Zaznaczono również, że w nielicznych przypadkach konieczne

może być stosowanie skojarzonej terapii trójlekowej (dodanie analogu GnRH do poprzednio stosowanej terapii).

We wszystkich przedstawionych badaniach (łącznie 163 mężczyzn) stosowano leuprorelinę (45 pacjentów) i/lub tryptorelinę (74 pacjentów), tylko w jednym badaniu u niewielkiej grupy pacjentów stosowano goserelinę (5 pacjentów; w tej publikacji wskazano również, że u 10 pacjentów stosowano analogi GnRH, ale nie wskazano konkretnej substancji, natomiast u 29 stosowano cyproteron). W badaniach oceniano m.in. poziom testosteronu, częstość fantazji i zachowań dewiacyjnych oraz bezpieczeństwo terapii. W większości badań odnotowano spadek poziomu testosteronu (5/8) oraz częstości występowania fantazji i zachowań dewiacyjnych po zastosowaniu leczenia (7/8). U części pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane (m.in. obniżenie gęstości kości, zaburzenia erekcji, wzrost masy ciała). W niektórych badaniach opisywano przerwanie lub zaprzestanie leczenia, po którym u części pacjentów wystąpił nawrót zaburzeń.

W ramach przeglądów systematycznych przeprowadzonych w ramach poprzednich ocen cyklicznych, w roku 2018 i 2021, oraz w wyniku bieżącej aktualizacji (tj. przeglądu badań opublikowanych od kwietnia 2021 r.) nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia.

4. Źródła

Wytyczne kliniczne

- WFSBP 2022** Turner D., Briken P., Grubbs J., et al. (2022) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry guidelines on the assessment and pharmacological treatment of compulsive sexual behaviour disorder, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 24:1, 10-69, DOI: 10.1080/19585969.2022.2134739
- WFSBP 2020** Thibaut F, Cosyns P, Fedoroff JP et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) 2020 guidelines for the pharmacological treatment of paraphilic disorders. *World J Biol Psychiatry* 2020 Jul;21(6):412-490.
- WFSBP 2016** Thibaut F, Bradford JM, Briken P, De La Barra F, Häßler F, Cosyns P; WFSBP Task Force on Sexual Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the treatment of adolescent sexual offenders with paraphilic disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2016;17(1):2-38.

Pozostałe publikacje

- Raport nr OT.4321.20.2021** Gosereлина, leuprorelina i triptorelina we wskazaniu: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. 28.04.2021 r.
- Raport nr OT.4321.2.2018** Gosereлинum, leuprorelinum i triptorelinum w leczeniu zaburzeń popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- Raport nr AOTMiT-BOR-434-9/2015** Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Wrzesień 2015

Badania uwzględnione w raporcie nr AOTMiT-BOR-434-9/2015

- Briken 2001** Briken P, Nika E, Berner W. 2001. Treatment of paraphilia with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *J Sex Marital Ther* 27(1):45–55.
- Briken 2002** Briken P. 2002. Pharmacotherapy of paraphilias with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Arch Gen Psychiatry* 59:469–470.
- Czerny 2002** Czerny JP, Briken, Berner W. 2002. Antihormonal treatment of paraphilic patients in German forensic psychiatric clinics. *Eur Psychiatry* 17(2):104–106.
- Garcia 2011** Garcia FD, Thibaut F. 2011. Current Concepts in the pharmacotherapy of paraphilias. *Drugs* 71(6): 771–790
- Guay 2009** Guay DRP. 2009. Drug treatment of paraphilic and nonparaphilic sexual disorders. *Clin Therap* 31(1): 1–31
- Hansen 1997** Hansen H, Lykke-Olesen L. 1997. Treatment of dangerous sexual offenders in Denmark. *J Forensic Psychiatry* 8:195–199.
- Krueger 2001** Krueger RB, Kaplan MS. 2001. Depot-leuprolide acetate for treatment of paraphilias: a report of twelve cases. *Arch Sex Behav* 30(4):409–422.
- Rosler 1998** Rosler A, Witztum E. 2000. Pharmacotherapy of paraphilias in the next millennium. *Behav Sci Law* 18(1):43–56.
- Saleh 2004** Saleh FM. 2004. Serotonin reuptake inhibitors and the paraphilias. *Am Acad Psychiatry Law Newsletter* 12–13.
- Schober 2005** Schober JM, Kuhn PJ, Kovacs PG, Earle JH, Byrne PM, Fries RA. 2005. Leuprolide acetate suppresses pedophilic urges and arousability. *Arch Sex Behav* 34(6):691–705.
- Schober 2006** Schober JM, Byrne P, Kuhn PJ. 2006. Leuprolide acetate is a familiar drug that may modify sex-offender behaviour: the urologist's role. *BJU Int* 97(4):684 – 686.
- Thibaut 1993** Thibaut F, Cordier B, Kuhn JM. 1993. Effect of a long-lasting gonadotrophin hormone-releasing hormone agonist in six cases of severe male paraphilia. *Acta Psychiatr Scand* 87: 445–450.
- Thibaut 1996** Thibaut F, Cordier B, Kuhn J. 1996 Gonadotrophin hormone releasing hormone agonist in cases of severe paraphilia: a lifetime treatment? *Psychoneuroendocrinology* 21(4):411–419.
- Thibaut 1998** Thibaut F, Kuhn JM, Cordier B, Petit M. 1998. Hormonal treatment of sex offenses. *Encephale* XXIV:132–137.

5. Załączniki

5.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 25.01.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Goserelin Acetate[MeSH Terms]	1 658
#2	goserelin[MeSH Terms]	1 658
#3	goserelin[Title/Abstract]	1 074
#4	Goserelin Acetate[Title/Abstract]	241
#5	Leuprorelin[MeSH Terms]	3 086
#6	Leuprorelin[Title/Abstract]	572
#7	Leuprolide[Title/Abstract]	2 149
#8	Leuprolide[MeSH Terms]	3 086
#9	Triptorelin[MeSH Terms]	2 009
#10	Triptorelin[Title/Abstract]	885
#11	Triptorelin Pamoate[Title/Abstract]	25
#12	Triptorelin Pamoate[MeSH Terms]	2 009
#13	goserelinum[MeSH Terms]	0
#14	goserelinum[MeSH Terms]	0
#15	goserelinum[Title/Abstract]	1
#16	leuprorelinum[Title/Abstract]	1
#17	leuprorelinum[MeSH Terms]	3 086
#18	triptorelinum[MeSH Terms]	2 009
#19	triptorelinum[Title/Abstract]	1
#20	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	7 692
#21	Cyproterone[Title/Abstract]	2 878
#22	Cyproterone[MeSH Terms]	2 754
#23	#21 or #22	3 754
#24	#20 and #23	178
#25	#20 and #23 from 2021/04/19	4

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 25.01.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	goserelin.ti,ab,kw.	1 775
2	exp goserelin/	8 179
3	goserelinum.ti,ab,kw.	1
4	leuprorelin.ab,kw,ti.	889
5	exp leuprorelin/	13 504
6	Leuprolide.ab,kw,ti.	3388

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
7	leuprorelinum.ab,kw,ti.	1
8	exp triptorelin/	6 746
9	triptorelin.ab,kw,ti.	1 471
10	triptorelinum.ab,kw,ti.	1
11	leuprolidine.ab,kw,ti.	0
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	24 103
13	cyproterone.ab,kw,ti.	3 424
14	exp cyproterone/	1 537
15	13 or 14	4 503
16	12 and 15	385
17	limit 16 to yr=2021	26

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 25.01.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	goserelin:ti,ab,kw	1 222
2	MeSH descriptor: [Goserelin] explode all trees	635
3	Leuprorelin:ti,ab,kw	537
4	MeSH descriptor: [Leuprolide] explode all trees	762
5	Leuprolide:ti,ab,kw	1 209
6	MeSH descriptor: [Leuprolide] explode all trees	762
7	Triptorelin:ti,ab,kw	997
8	MeSH descriptor: [Triptorelin Pamoate] explode all trees	501
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	3 319
10	Cyproterone:ti,ab,kw	670
11	MeSH descriptor: [Cyproterone] explode all trees	362
12	#10 or #11	670
13	#9 and #12	78
14	#9 and #12 from 2021/04/19	2

5.2. Wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 5. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.

Nazwa, postać i dawka	Opak.	GTIN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę								
Goserelinum								
Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 szt.	05909991256210	471,42	499,71	525,75	525,75	ryczałt	8,96
Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	05909991256197	149,69	158,67	175,95	175,95	ryczałt	3,20
Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335564	151,20	160,27	177,55	175,95	ryczałt	4,80
Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335595	453,60	480,24	506,28	506,28	ryczałt	8,96
Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	05909990082315	208,98	221,52	238,80	175,95	ryczałt	66,05
Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	1 amp.-strz.	05909990783212	657,58	697,03	723,07	527,85	ryczałt	204,18
Leuprorelinum								
Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22.5 mg	1 zest. (tacki)	05909990075751	596,67	632,47	659,45	565,55	ryczałt	103,50
Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz.napeł.)	05909990634057	1128,72	1196,45	1234,60	1131,11	ryczałt	122,69
Leuprostin, implant, 3.6 mg	1 implant	05909990836246	190,08	201,48	219,11	188,52	ryczałt	33,79
Leuprostin, implant, 5 mg	1 implant	05909990836277	517,21	548,24	575,22	565,55	ryczałt	19,27
Librexa, implant w amp.-strzyk., 11.25 mg	1 amp.-strzyk.	05906720536582	495,72	525,46	552,44	552,44	ryczałt	9,60
Triptorelinum								
Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11.25 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	05909990894413	559,44	593,01	619,99	565,55	ryczałt	64,04
Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3.75 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	05909990486915	268,92	285,06	302,34	175,95	ryczałt	129,59
69.2, Leki stosowane w terapii hormonalnej – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę								
Triptorelinum								
Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0.1 mg/ml	7 amp.- strz.po 1 ml	05909990707553	146,50	155,29	172,40	172,40	ryczałt	3,20

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania