



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lucrin Depot (leuprorelina)

we wskazaniach:

- ICD-10: C48.0 – przestrzeń zaotrzewnowa – w przypadku agresywnego naczyniakośluzaka (angiomyxoma aggressivum) lub mięsaka podścieliskowego macicy;
- ICD-10: C49.4 – tkanka łączna i tkanka miękka brzucha – w przypadku agresywnego naczyniakośluzaka (angiomyxoma aggressivum) lub mięsaka podścieliskowego macicy;
- ICD-10: C49.5 – tkanka łączna i tkanka miękka miednicy – w przypadku agresywnego naczyniakośluzaka (angiomyxoma aggressivum) lub mięsaka podścieliskowego macicy;

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych w katalogu chemioterapii leku we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.434.27.2016

Data ukończenia: 13 października 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

APGOT – ang. *Alberta Provincial Gynecologic Oncology Team*

ASCO – ang. *American Society of Clinical Oncology*

AspAT – aminotransferaza asparaginianowa

CEA – (ang. *carcinoembryonic antigen*), antygen rakowo-łożyskowy

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

cm – centymetry

EAN – (ang. *european article number*), Europejski Kod Towarowy

EMA – ang. *European Medicines Agency*

ESMO – ang. *European Society for Medical Oncology*

ESS – (ang. *endometrial stromal sarcoma*), mięsak podścieliskowy macicy

FDA – ang. *Food and Drug Administration*

FIGO – ang. *The International Federation of Gynecology and Obstetrics*

GnRH – (ang. *gonadotropin-releasing hormone*), hormon uwalniający gonadotropinę

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

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

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NCCN – ang. *National Comprehensive Cancer Network*

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

PUO – Polska Unia Onkologii

QID – (łac. *quater in die*), cztery razy dziennie

RP – Rada Przejrzystości

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

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

Ustawa o świadczeniach - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	6
3. Problem zdrowotny	6
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	8
4.1. Interwencja oceniana	8
4.2. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości	10
4.3. Alternatywne technologie medyczne	11
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
6. Wskazanie dowodów naukowych	16
6.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna oraz bezpieczeństwo	17
6.2. Bezpieczeństwo stosowania – dodatkowe informacje.....	24
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	27
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
7.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	28
8. Opinie ekspertów klinicznych	29
9. Podsumowanie	32
10. Załączniki	36
10.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	36
10.2. Strategie wyszukiwania publikacji	36
10.3. Diagram selekcji badań	39
11. Piśmiennictwo	40

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2016-05-06
PLA.4600.276.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Lek dostępny w katalogu chemioterapii we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Lucrin Depot (leuprorelinum), mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg 1 zest., kod EAN: 5909990686117

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

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

- ICD-10: C48.0 – przestrzeń zaotrzewnowa – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (*angiomyxoma agressivum*) lub mięsaka podścieliskowego macicy;
- ICD-10: C49.4 – tkanka łączna i tkanka miękka brzucha – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (*angiomyxoma agressivum*) lub mięsaka podścieliskowego macicy;
- ICD-10: C49.5 – tkanka łączna i tkanka miękka miednicy – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (*angiomyxoma agressivum*) lub mięsaka podścieliskowego macicy.

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), pismem znak PLA.4600.276.2016.1.ISU z dnia 04.05.2016 r. Minister Zdrowia przekazał AOTMiT (data wpływu 06.05.2016 r.) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych, w katalogu chemioterapii, leku:

- **Lucrin Depot (leuprorelinum), mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg 1 zest., kod EAN: 5909990686117,**

we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.

- ICD-10: C48.0 – przestrzeń zaotrzewnowa – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (*angiomyxoma agressivum*) lub mięsaka podścieliskowego macicy;
- ICD-10: C49.4 – tkanka łączna i tkanka miękka brzucha – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (*angiomyxoma agressivum*) lub mięsaka podścieliskowego macicy;
- ICD-10: C49.5 – tkanka łączna i tkanka miękka miednicy – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (*angiomyxoma agressivum*) lub mięsaka podścieliskowego macicy;

z uwzględnieniem:

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

Zidentyfikowano dwa wcześniejsze opracowania Agencji (AOTM-OT-434-24/2014 oraz AOTM-OT-434-30/2014) dotyczące ocenianej technologii medycznej, we wskazaniu szerszym niż rozpatrywane aktualnie – kody C48.0, C49.4 oraz C49.5, jednakże bez zawężenia do konkretnego typu nowotworu. Niemniej jednak opisano w nich głównie agresywnego naczyniakośluzaka. W związku z tym opracowano pełny raport, który w części dotyczącej odnalezionych badań naukowych dla wskazania agresywny naczyniakośluzak, został zawężony do aktualizacji względem badań, które ukazały się po dacie poprzednich raportów.

3. Problem zdrowotny

Poniżej opisane nowotwory kwalifikujące się do kodów ICD-10, tj.:

- C48.0 – nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej,
- C49.4 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha,
- C49.5 – nowotwór złośliwy tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy.

Agresywny naczyniakośluzak

W 1983 roku po raz pierwszy opisano agresywnego naczyniakośluzaka (ang. *aggressive angiomyxoma*). Jest to rzadki nowotwór tkanek miękkich, który ma tendencje do pierwotnego występowania na genitaliach, kroczu oraz narządach miednicy u kobiet w wieku rozrodczym. Niemniej jednak może również występować u kobiet w wieku okołomenopauzalnym, mężczyzn oraz dzieci. Poza tym, odnotowywano przypadki agresywnego naczyniakośluzaka występującego w przestrzeni zaotrzewnowej oraz w mosznie. Nowotwór ten rośnie powoli, ale jest lokalnie inwazyjny i nawroty są obserwowane w około 30-72% przypadkach. Przerzuty występują rzadko. Agresywny naczyniakośluzak wykazuje pozytywną ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych, odpowiednio 80 i 75%. Co jest interesujące, w około 90% przypadkach agresywnego naczyniakośluzaka u kobiet, wykazuje on pozytywną ekspresję receptorów estrogenowych, natomiast wśród mężczyzn, ten odsetek jest niewielki.

Źródło: Danesh 2007, Schwartz 2014

Mięsak podścieliskowy macicy

Początkowo, termin mięsak podścieliskowy macicy dzielił się na dwa typy: *low-grade* oraz *high-grade*. Nie mniej jednak, guzy o wysokiej złośliwości (typu *high-grade*) nie posiadają wzorca wzrostu oraz unaczynienia

typowego dla guzów o niskim stopniu złośliwości (typ *low-grade*). Dodatkowo guzy te wykazują tendencję do destrukcyjnej inwazji mięśniówki oraz ożywioną aktywność mitotyczną. W związku z tym, termin mięsak podścieliskowy macicy (ang. *endometrial stromal sarcoma*), aktualnie odpowiada nowotworom dawniej klasyfikowanych jako mięsak podścieliskowy macicy o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade endometrial stromal sarcoma*).

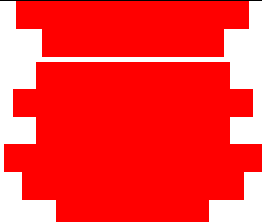
Mięsak podścieliskowy macicy (ang. *endometrial stromal sarcoma*, dawniej *low-grade endometrial stromal sarcoma*) jest bardzo rzadkim nowotworem z tendencją do wolnego wzrostu. Jest trzecim co do częstości występowania mięsakiem macicy, po mięsaku gładkokomórkowym (ang. *leiomyosarcoma*) oraz niezróżnicowanym mięsaku macicy (ang. *undifferentiated endometrial sarcoma*, dawniej *high-grade endometrial stromal sarcoma*). Stanowi około 0,2% wszystkich nowotworów macicy. Rozwijają się w tkance podścieliskowej macicy. Rokowanie jest lepsze niż we wszystkich innych mięsakiach macicy, niemniej jednak nowotwór ten jest trudny do zdiagnozowania. Mięsaki podścieliskowe macicy zazwyczaj są nowotworami hormonowrażliwymi. Nie ma jednoznacznych wytycznych leczenia tego nowotworu, dlatego też kobiety z mięsakiem podścieliskowym macicy mogą być leczone zarówno chirurgicznie, hormonalnie, czy też za pomocą chemioterapii i radioterapii.

Do oceny stopnia zaawansowania mięsaka podścieliskowego macicy można zastosować m.in. skalę FIGO z 2010 roku (ang. *The International Federation of Gynecology and Obstetrics*):

- ✓ I – guz ograniczony do macicy,
- ✓ IA – guz o wielkości ≤ 5 cm w swojej największej średnicy,
- ✓ IIB – guz o wielkości większej niż 5 cm,
- ✓ II – guz wychodzi poza macicę, ale pozostaje w obrębie miednicy,
- ✓ IIA – guz obejmuje przydatki,
- ✓ IIB – guz obejmuje inne tkanki miednicy,
- ✓ III – guz wnika w tkankę brzucha,
- ✓ IIIA – z jednej strony,
- ✓ IIIB – z więcej niż jednej strony,
- ✓ IIIC – guz daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych,
- ✓ IVA – guz nacieka pęcherz moczowy lub odbytnicę,
- ✓ IVB – przerzuty odległe (wyłączając przydatki, miednicę oraz tkankę brzucha).

Źródło: Akashi 2013, Amant 2009, Maeda 2015, NCCN 2016

Tabela 1. Szacunkowa liczba osób na rok, u których może być zastosowana wnioskowana technologia wg opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dane epidemiologiczne
<p>Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„Liczba chorych z rozpoznaniem naczyńniokośluzaka przestrzeni zaotrzewnowej, u których można rozważyć zastosowanie leuproreliny, nie przekracza – według własnego oszacowania – 5 osób rocznie (oszacowanie na podstawie ogólnej liczby zachorowań na mięsaki tkanek miękkich – około 180 rocznie, odsetka występowania mięsaków zaotrzewnowych – około 15%, odsetka rozpoznawania naczyńniokośluzaków przestrzeni zaotrzewnowej – poniżej 1%). Nie potrafię określić liczby chorych z rozpoznaniem mięsaka podścieliskowego macicy w stadium zaawansowanym (nawrót po leczeniu chirurgicznym), ale częstość występowania wymienionych nowotworów jest niezwykle mała (nowotwory rozpoznawane incydentalnie). Poza tym, finansowanie leuproreliny w wymienionym wskazaniu nie jest uzasadnione”.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kojas Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej</p>	<p>„Oszacowanie własne – <i>angiomyxoma</i> - kilkanaście przypadków rocznie a <i>sarcoma stromale uterii low grade</i> – poniżej 1 % nowotworów trzonu macicy czyli około 50 przypadków”.</p>
	<p>„<i>Aggressive angiomyxoma</i> 1-2 przypadki rocznie (dane własne i oparte na częstości występowania tego nowotworu). <i>Endometrial stromal sarcoma</i> 5-10 przypadków rocznie”.</p>

Źródło: Korespondencja z ekspertami

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Interwencja oceniana

Leuprorelina

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej; hormony i ich pochodne; kod ATC: L 02 AE 02.

Octan leuproreliny, agonista hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe (GnRH) silnie hamuje wydzielanie gonadotropin wtedy, gdy podawany jest systematycznie w dawkach leczniczych. Badania przeprowadzone na zwierzętach i u ludzi wskazują, że po początkowej stymulacji, długotrwałe podawanie octanu leuproreliny powoduje zmniejszenie, a następnie zahamowanie wytwarzania steroidów w jajnikach i jądrach. Działanie to ustępuje po odstawieniu leku.

Podawanie octanu leuproreliny powoduje zahamowanie wzrostu niektórych hormonowrażliwych nowotworów (nowotwory gruczołu krokowego u samców szczurów szczepów Nobel i Dunning oraz wywołane przez dimetylobenzantracen - DMBA nowotwory sutka u samic szczurów), a także zmiany zanikowe narządów rodných u zwierząt.

U ludzi podawanie octanu leuproreliny powoduje początkowe zwiększenie stężeń hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) we krwi, prowadzące do przemijającego zwiększenia stężeń steroidów płciowych (testosteronu i dihydrotestosteronu u mężczyzn oraz estronu i estradiolu u kobiet w okresie przedmenopauzalnym).

Systematyczne podawanie octanu leuproreliny powoduje jednak zmniejszenie stężeń hormonu luteinizującego, hormonu folikulotropowego oraz steroidowych hormonów płciowych. U mężczyzn stężenie testosteronu ulega zmniejszeniu do poziomu charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (kastacja lub okres przedpokwitaniowy). U kobiet przed menopauzą poziom estrogenów spada do wartości występujących po menopauzie. Zmiany hormonalne występują w ciągu miesiąca od rozpoczęcia leczenia zalecanymi dawkami.

Dzieci

U dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym pochodzenia ośrodkowego dochodzi do zwrotnego zmniejszenia wydzielania gonadotropin, z następczym zmniejszeniem wydzielania testosteronu u chłopców oraz estradiolu (E2) u dziewcząt, do poziomu obserwowanego przed okresem dojrzewania. Pozwala to na prawidłowy wzrost oraz rozwój fizyczny i psychiczny. Naturalne dojrzewanie następuje po przywróceniu wydzielania gonadotropin do poziomu charakterystycznego dla okresu pokwitania, po zaprzestaniu leczenia octanem leuproreliny.

Początkowa stymulacja gonad (duży i nagły wyrzut hormonów, ang. *flare-up*) może powodować krwawienie z pochwy u dziewcząt, u których przed rozpoczęciem leczenia już wystąpiła pierwsza miesiączka. Krwawienie z odstawienia może wystąpić na początku leczenia. Krwawienie na ogół ustaje wraz z kontynuacją leczenia.

Wykazać można następujące działanie lecznicze:

- zmniejszenie podstawowych i stymulowanych stężeń gonadotropin do poziomów przedpokwitaniowych,
- zmniejszenie przedwcześnie zwiększonych stężeń hormonów płciowych do stężeń przedpokwitaniowych oraz zatrzymanie przedwczesnego miesiączkowania,
- zahamowanie somatycznego rozwoju pokwitaniowego (stadia dojrzewania płciowego wg skali Tannera),
- poprawa/normalizacja stosunku wieku chronologicznego do wieku kostnego,
- zapobieganie postępującemu przyspieszeniu wieku kostnego,
- zmniejszenie szybkości wzrastania i jej normalizacja,
- zwiększenie ostatecznej wysokości ciała.

Wynikiem leczenia jest zahamowanie patologicznej, przedwczesnej aktywności osi podwzgórze – przysadka – gonady zgodnie z wiekiem przedpokwitaniowym.

W długookresowym badaniu klinicznym dzieci leczonych octanem leuproreliny w dawkach do 15 mg raz w miesiącu przez > 4 lata, po zaprzestaniu leczenia zaobserwowano powtórny rozwój pokwitaniowy. Dalsza obserwacja 20 pacjentek do wieku dorosłego wykazała prawidłowe cykle miesiączkowe u 80% oraz 12 ciąż u 7 z 20 pacjentek, w tym ciążę mnogą u 4 z nich.

Poniżej przedstawiono wykaz wskazań zarejestrowanych, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Lucrin Depot:

Dorośli

- leczenie raka gruczołu krokowego, kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego),
- leczenie endometriozy przez okres 6 miesięcy. Produkt można stosować wyłącznie w leczeniu farmakologicznym lub w leczeniu farmakologicznym uzupełniającym zabieg chirurgiczny,
- leczenie mięśniaków gładkokomórkowych macicy (*leiomyoma uteri*) przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Leczenie można stosować przed zabiegiem chirurgicznym usunięcia mięśniaków lub macicy. Może też być ono stosowane w celu zmniejszenia nasilenia objawów u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, które nie chcą poddać się zabiegowi chirurgicznemu.

Dzieci

- leczenie przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego u dzieci (dziewczęta poniżej 9 roku życia, chłopcy poniżej 10 roku życia).

Źródło: ChPL Lucrin Depot

4.2. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji przedmiotowej technologii

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia Rady Przejrzystości
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 359/2014 z 8.12.2014 r.</p>	<p>„Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Lucrin Depot (leuprorelinum), mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg, 1 zest., kod EAN: 5909990686117, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ C48.0 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej, ▪ C49.4 Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha, ▪ C49.5 Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy <p>– w katalogu leków stosowanych w chemioterapii – w leczeniu określonego typu histologicznego MTM zlokalizowanego w brzuchu lub miednicy – agresywnego naczyniakośluzaka oraz mięsaka podścieliskowego macicy. Te typy nie mają odrębnego kodu wg klasyfikacji ICD-10 i mogą być potencjalnie klasyfikowane do ocenianych kodów.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Nowotwory zlokalizowane w obrębie brzucha oraz miednicy, których nie zaklasyfikowano do innych grup ICD-10 niż C49, przypisuje się odpowiednio do grupy C49.4 dla nowotworów złośliwych tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha (z uwzględnieniem ściany brzucha i okolicy podżebrowej) oraz C49.5, tj. nowotworów złośliwych tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy (z uwzględnieniem okolicy pośladowej, pachwinowej oraz krocza).</p> <p>W aktualnie obowiązującej wersji klasyfikacji ICD funkcjonuje tylko kilka typów histologicznych nowotworów złośliwych o unikalnych kategoriach topograficznych. Tym samym, brak możliwości kodowania morfologii w każdej lokalizacji nowotworu uniemożliwia onkologom i patologom właściwe jego określenie poprzez zastosowanie kodów, co ściśle dotyczy także grupy C49, w tym C49.4 i C49.5. Jednocześnie należy zaznaczyć, że kliniczne uzasadnienie dla wybranej metody leczenia nie zależy wyłącznie od lokalizacji nowotworu, a przede wszystkim od typu histologicznego, przez co klasyfikacja ICD-O-3 staje się bardziej pomocna w ocenie przedmiotowej grupy nowotworów.</p> <p>Podczas przeprowadzonego w AOTM przeglądu systematycznego nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów naukowych, zarówno pierwotnych jak i wtórnych, poddających ocenie skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii medycznej w rozpatrywanych wskazaniach. Zidentyfikowano natomiast trzy opisy przypadków, dotyczące zastosowania leuproreliny w leczeniu agresywnego naczyniakośluzaka zlokalizowanego w miednicy, który stanowi jedną z postaci histologicznych nowotworu tkanki miękkiej i łącznej – <i>Poirier 2003, Shinohara 2004 oraz Gay 2013</i>.</p> <p>Powyższe potwierdza stanowisko Rady Przejrzystości nr 244/2013 z dnia 18 listopada 2013 r., dotyczące stosowania leuproreliny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD10: C48.0 (nowotwór złośliwy w przestrzeni zaotrzewnowej), w którym była mowa o zasadności stosowania ocenianej substancji wśród chorych z agresywnym naczyniakośluzakiem zlokalizowanym w jamie otrzewnej, podczas gdy agresywny naczyniakośluzak jest także jednym z typów histologicznych nowotworów tkanki miękkiej i łącznej brzucha i miednicy, będących przedmiotem aktualnej oceny.</p> <p>Zgodnie z opinią eksperta klinicznego stosowanie leuproreliny u chorych z rozpoznaniem nowotworu tkanki łącznej i miękkiej brzucha (kod ICD-10: C49.4) lub miednicy (kod ICD-10: C49.5) jest uzasadnione jedynie w przypadku rzadko występującego nowotworu pod nazwą naczyniakośluzaka agresywnego (angiomyxoma aggressivum). Wg zaleceń PUO 2013 stosowanie analogów gonadoliberyny jest uzasadnione w leczeniu chorych na mięsaka podścieliskowego macicy.</p> <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano rekomendacji klinicznych ani finansowych dotyczących zastosowania leuproreliny w leczeniu nowotworów złośliwych tkanki łącznej i miękkiej brzucha i miednicy”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 244/2013 z 18.11.2013 r.</p>	<p>„Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie leuproreliny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD10: C48.0” wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne pozostawienie leuproreliny jako świadczenia gwarantowanego we wskazaniu –leczenie mięsaka naczyniowo-śluzakowatego w przestrzeni zaotrzewnowej.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Podstawową formą leczenia nowotworów w przestrzeni zaotrzewnowej jest usunięcie ich chirurgicznie. Jak wynika z opisów przypadków – <i>Fine, Shinohara, Danesh</i> oraz z opinii Konsultanta Krajowego ds. Onkologii Klinicznej jedynie w leczeniu mięsaka naczyniowo-śluzakowatego przestrzeni zaotrzewnowej, podanie leuproreliny jest zasadne”.</p>

Źródło: www.aotm.gov.pl

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Mięska podścieliskowy macicy

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne, NCCN z 2016 r., ESMO z 2014 r., PTOK z 2013 r. oraz APGOT z 2013 r., wskazują na możliwość zastosowania pooperacyjnego leczenia hormonalnego, przy użyciu: progestagenów, inhibitorów aromatazy lub analogów antagonisty hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe.

Eksperci kliniczni, którzy przesłali opinię Agencji wskazują na alternatywne technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w mięsaku podścieliskowym macicy:

- prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej: różne metody hormonoterapii, tj. octan megestrolu, medroksyprogesteron, inhibitory aromatazy oraz agoniści gonadoliberyny;
- prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kojs, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej: octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu oraz inhibitory aromatazy;
- [REDAKTOR] hormonoterapia z medroksyprogesteronem, megestrolem lub inhibitorami aromatazy.

Biorąc pod uwagę informacje zawarte w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej oraz opiniach ekspertów klinicznych, na aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 19 sierpnia 2016 r., w katalogu A1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*, zidentyfikowano substancje, które potencjalnie mogą być komparatorami dla ocenianej technologii, we wskazaniu mięsak podścieliskowy macicy (substancje ze wskazaniem refundacyjnym obejmującym nowotwory złośliwe): inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy (tj. anastrozol, eksemestan, letrozol), analogi hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe (tj. oprócz leuproreliny, gosereлина oraz tryptorelina) oraz progestogeny (tj. medroksyprogesteron, octan megestrolu). Należy jednak zauważyć, że żadna z Charakterystyk Produktu Leczniczego dla preparatów zawierających substancje wymienione na Obwieszczeniu MZ, nie obejmuje ocenianego wskazania jakim jest mięsak podścieliskowy macicy.

Agresywny naczyniakośluzak

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej ESMO z 2014 r., opisującymi m.in. leczenie agresywnego naczyniakośluzaka wskazuje się, że leczeniem z wyboru jest postępowanie chirurgiczne. W przypadku postępującej choroby zastosowanie terapii hormonalnej, lub przerwanie ciągłej stymulacji estrogenami, może zapobiec okaleczającemu zabiegowi chirurgicznemu i spowodować, że nowotwór będzie pod kontrolą.

Eksperci kliniczni, którzy przesłali opinię Agencji wskazują na alternatywne technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w agresywnym naczyniakośluzaku:

- prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej: „stosowanie agonistów GnRH (np. leuprorelina) w przypadku naczyniakośluzaków przestrzeni zaotrzewnowej w stadium zaawansowanym (nawrót po leczeniu chirurgicznym) nie ma alternatywy”;
- prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kojs, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej: postępowanie chirurgiczne;
- [REDAKTOR] brak innych opcji terapeutycznych w przypadkach niekwalifikujących się do postępowania chirurgicznego lub radioterapii.

Biorąc pod uwagę informacje zawarte w odnalezionej wytycznej praktyki klinicznej oraz opiniach ekspertów, należy uznać, iż w aktualnej praktyce klinicznej nie istnieje alternatywa względem leuproreliny dla pacjentów ze wskazaniem agresywny naczyniakośluzak.

Informacje dodatkowe

Dodatkowo, na Obwieszczeniu MZ z dnia 19 sierpnia 2016 r. znajduje się tamoksyfen:

- w katalogu A1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*, ze wskazaniem obejmującym nowotwory złośliwe. Charakterystyki Produktu Leczniczego leków zawierających tamoksyfen znajdujących się na Obwieszczeniu nie wymieniają jako wskazania zarejestrowanego ani agresywnego naczyniakośluzaka ani mięsaka podścieliskowego macicy. Dodatkowo, nie został on wymieniony przez żadnego z ekspertów klinicznych jako komparator dla leuproreliny w ocenianych wskazaniach,

a w przypadku mięsaka podścieliskowego macicy, część z odnalezionych wytycznych klinicznych (NCCN z 2016 r. oraz ESMO z 2014 r.) odnoszących się do jego stosowania wskazuje, że jest on przeciwwskazany;

- w katalogu *C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*, refundowany m.in. we wskazaniach obejmujących kody ICD-10 tj. C49.4 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha) oraz C49.5 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy) – wskazanie potencjalnie obejmujące agresywnego naczyniakośluzaka oraz mięsaka podścieliskowego macicy. Nie mniej jednak, żaden z ekspertów klinicznych nie wskazał go jako komparatora dla leuproreliny stosowanej w ocenianych wskazaniach. Dodatkowo, w przypadku mięsaka podścieliskowego macicy, część z odnalezionych wytycznych klinicznych (NCCN z 2016 r. oraz ESMO z 2014 r.) odnoszących się do jego stosowania wskazuje, że jest on przeciwwskazany.

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania leuproreliny w leczeniu agresywnego naczyniakośluzaka oraz mięsaka podścieliskowego macicy, dnia 20.09.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach:

- *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
- *National Health and Medical Research Council* (NHMRC) <https://www.nhmrc.gov.au/>
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* <http://kce.fgov.be/>
- *National Guideline Clearinghouse* (NGC) <http://www.guideline.gov/>
- *New Zealand Guidelines Group* <http://www.health.govt.nz/>
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- *Trip DataBase* www.tripdatabase.com
- *Agency for Health Research and Quality* (AHRQ) <http://www.ahrq.gov/>
- *Guidelines International Network* (GIN) <http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>
- *Prescrire International* www.english.prescrire.org
- PUO – Polska Unia Onkologii – <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence* – <http://www.nice.org.uk/>
- NCCN – *National Comprehensive Cancer Network* – <http://www.nccn.org/>
- ASCO – *American Society of Clinical Oncology* - <https://www.asco.org/>
- ESMO – *European Society for Medical Oncology* – <http://www.esmo.org/>

Użyto słów kluczowych tj. *aggressive angiomyxoma, endometrial stromal sarcoma, uterine sarcoma, soft tissue sarcoma*.

Łącznie odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne: kanadyjskie *Alberta Provincial Gynecologic Oncology Team* (APGOT; dla prowincji Alberta) z 2013 roku, wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku, europejskie *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z 2014 roku oraz amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2016 roku.

Tylko jedna z czterech odnalezionych wytycznych odnosi się do leczenia agresywnego naczyniakośluzaka (ESMO 2014). Wytyczne te wskazują, że w przypadku agresywnego naczyniakośluzaka występującego w miednicy, leczeniem z wyboru jest usunięcie chirurgiczne, a następnie obserwacja pacjenta. W przypadku postępującej choroby, zastosowanie terapii hormonalnej, lub przerwanie ciągłej stymulacji estrogenami, może zapobiec okaleczającemu zabiegowi chirurgicznemu i spowodować, że nowotwór będzie pod kontrolą.

Wszystkie z odnalezionych wytycznych odnoszą się do leczenia pacjentów z mięsakiem podścieliskowym macicy:

- wszystkie wytyczne wskazują, że leczeniem z wyboru jest postępowanie chirurgiczne – 3 z 4 wytycznych wskazują na całkowitą histerektomię z usunięciem przydatków (APGOT 2013, PTOK 2013, ESMO 2014). W wytycznych polskich PTOK 2013 wskazano, że możliwe jest pozostawienie przydatków po spełnieniu określonych warunków. Wytyczne ESMO z 2014 roku wskazują, że wykonywanie zabiegów zachowujących płodność kobiety nie jest poparte żadnymi dowodami, i nie może być traktowane jako standard leczenia, ale jest możliwe jeżeli pacjentka wyrazi takie życzenie. Wytyczne te wskazują również na brak dowodów na celowość przeprowadzenia limfadenektomii, podczas gdy wytyczne PTOK 2013 opisują opcję wycięcia węzłów chłonnych w przypadku zaawansowanego nowotworu;
- wytyczne ESMO 2014, PTOK 2013 oraz APGOT 2013 wskazują na możliwość pooperacyjnej terapii hormonalnej z zastosowaniem: progestagenów, inhibitorów aromatazy lub analogów antagonisty hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe (tylko jedno wytyczne, APGOT z 2013 r., precyzują jakie to mogą być substancje i wśród analogów antagonisty hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe wymieniają leuprorelinę). Wytyczne NCCN 2016 wskazują, że standardowa terapia hormonalna może odbywać się przy pomocy megestrolu, medroksyprogesteronu lub inhibitora aromatazy, ewentualnie analogów antagonisty hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe. Dodatkowo, wytyczne NCCN z 2016 roku wskazują, że leczenie hormonalne jest również rekomendowane u osób z nawrotowym oraz nieresekcyjnym nowotworem;
- wytyczne PTOK 2013 wskazują, że zabieg chirurgiczny może być uzupełniony radioterapią, a wytyczne NCCN z 2016 roku wskazują, że w mięsaku podścieliskowym macicy, równolegle do terapii hormonalnej, można zastosować radioterapię celowaną lub paliatywną (w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu). Obie z wytycznych zwracają uwagę, że radioterapia ma wpływ na zmniejszenie odsetka nawrotów choroby, ale nie ma praktycznie wpływu na wzrost przeżycia pacjentów;

- wytyczne PTOK 2013 oraz ESMO 2014 wskazują, że po niepowodzeniu terapii hormonalnej można zastosować chemioterapię.

Wytyczne ESMO z 2014 roku oraz NCCN z 2016 r. wskazują, że stosowanie tamoksyfenu w leczeniu mięsaka podścieliskowego macicy jest przeciwwskazane.

Opis odnalezionych wytycznych znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje kliniczne dotyczące technologii stosowanych w ocenianych wskazaniach

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	<p>NCCN 2016 <i>National Comprehensive Cancer Network</i></p> <p>Źródło finansowania: nie podano.</p>	<p>Wytyczne dotyczące mięsaków macicy.</p> <p>Jeżeli po pierwotnym zabiegu chirurgicznym, przeprowadzonym z powodu mięsaka podścieliskowego macicy, nie ma oznak choroby należy rozważyć obserwację pacjentki. Pooperacyjna terapia hormonalna jest rekomendowana dla nowotworów o stopniu zaawansowania od I do IV. Adjuwantowa radioterapia celowana może być dodana w przypadku nowotworu o stopniu zaawansowania II-IVA, natomiast radioterapia paliatywna w przypadku zaawansowania o stopniu IVB.</p> <p>Standardowa terapia hormonalna składa się z megestrolu, medroksyprogesteronu lub inhibitorów aromatazy. Opcją leczenia w zakresie terapii hormonalnej mogą być również analogi antagonisty hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe. Tamoksyfen jest przeciwwskazany u kobiet z mięsiakiem podścieliskowym macicy. Terapia hormonalna jest poza tym rekomendowana w przypadku nawrotów nowotworu, lub w przypadku gdy jest on nieresekcyjny. Autorzy wytycznych wskazują, że adjuwantowa radioterapia co prawda zmniejsza odsetek lokalnych nawrotów nowotworu, to ostatecznie ma ograniczony wpływ na przeżycie pacjenta. W związku z wątpliwościami jakie niesie ze sobą ekspozycja na promieniowanie jonizujące, wytyczne nie rekomendują częstego rutynowego obrazowania u bezobjawowych młodych kobiet, które przeszły pierwszą linię leczenia mięsaka podścieliskowego macicy.</p> <p>Komentarz analityka Agencji: wytyczne nie wymieniają leuproreliny, jednak należy ona do wymienionej w wytycznych grupy leków, tj. analogi antagonisty hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe.</p>
Europa	<p>ESMO 2014 <i>European Society for Medical Oncology</i></p> <p>Źródło finansowania: autorzy zgłosili konflikty interesów (wymienione w wytycznych)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania, leczenia oraz obserwowania osób z mięsakami tkanek miękkich oraz narządów wewnętrznych.</p> <p>Standardowym leczeniem miejscowym, m.in. w mięsaku podścieliskowym macicy, jest całkowita histerektomia. Leczenie chirurgiczne nowotworu zachowujące płodność kobiety, nie jest poparte żadnymi dowodami naukowymi i nie może być traktowane jako standard postępowania, niemniej jednak może być świadomym wyborem pacjentki. Wartość dodana z obustronnego usunięcia przydatków nie jest określona, w szczególności u kobiet przed menopauzą. Nie wykazano również celowości wykonania limfadenektomii, jeżeli nie stwierdzono makroskopowego zajęcia węzłów chłonnych. Niemniej jednak, w mięsaku podścieliskowym macicy, w około 10% przypadków możliwe jest zajęcie węzłów chłonnych. Hormonalna terapia adjuwantowa nie jest standardem postępowania, jednak może być opcją leczenia. Dane retrospektywne wskazują, że ma ona znaczenie w zmniejszeniu odsetka nawrotów nowotworu. W tym celu zastosowane mogą być progestageny, inhibitory aromatazy oraz analogi antagonisty hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe (u pacjentem przed menopauzą). Stosowanie tamoksyfenu jest przeciwwskazane. Chemioterapia może być jedną z opcji leczenia w przypadku niepowodzenia terapii hormonalnej.</p> <p>W przypadku agresywnego naczyniakośluzaka występującego w miednicy leczeniem z wyboru jest zabieg chirurgiczny, a następnie obserwacja pacjenta. W przypadku postępującej choroby, zastosowanie terapii hormonalnej, lub przerwanie ciągłej stymulacji estrogenami, może zapobiec okaleczającemu zabiegowi chirurgicznemu i spowodować, że nowotwór będzie pod kontrolą.</p> <p>Komentarz analityka Agencji: wytyczne nie wymieniają leuproreliny, jednak należy ona do wymienionej w wytycznych grupy leków, tj. analogi antagonisty hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe możliwej do zastosowania w mięsaku podścieliskowym macicy.</p>

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	<p>PTOK 2013 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p> <p>Źródło finansowania: nie podano.</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia nowotworów kobiecego układu płciowego.</p> <p>W przypadku mięsaka podścieliskowego macicy, w ramach leczenia chirurgicznego zaleca się wycięcie macicy z przydatkami, ponieważ estrogeny mogą indukować nawrót choroby. Dopuszcza się pozostawienie jajników u kobiet poniżej 35. roku życia w przypadku guzów o średnicy mniejszej niż 3 cm (wymaga to jednak przedyskutowania z chorą potencjalnego ryzyka nawrotu). Wycięcie węzłów chłonnych można rozważać w przypadkach zaawansowanych, w których ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych wynosi 33–45%. Uzupełniająca radioterapia zmniejsza częstość nawrotów miejscowych, ale nie wpływa na przeżycie.</p> <p>Dobrze zróżnicowane mięsaki podścieliskowe macicy charakteryzuje obecność receptorów hormonalnych i wrażliwość na terapię hormonalną. Do najczęściej stosowanych leków należą: progestageny, analogi gonadoliberyny oraz inhibitory aromatazy (stosowanie tamoksyfenu i zastępczej terapii estrogenami jest przeciwwskazane). W przypadku nieskuteczności leczenia hormonalnego zaleca się zastosowanie chemioterapii z wykorzystaniem doksorubicyny i ifosfamidu.</p> <p>Komentarz analityka Agencji: wytyczne nie wymieniają leuproreliny, jednak należy ona do wymienionej w wytycznych grupy leków, tj. analogi gonadoliberyny.</p>
Kanada, prowincja Alberta	<p>APGOT 2013 Alberta Provincial Gynecologic Oncology Team</p> <p>Źródło finansowania: Autorzy deklarują, że nie było bezpośredniego zaangażowania przemysłu farmaceutycznego w rozwój oraz upowszechnienie wytycznych.</p>	<p>Wytyczne dotyczące nowotworów, które można zakwalifikować jako mięsaki macicy.</p> <p>Autorzy wytycznych podkreślają, że odnaleźli niewiele dowodów wysokiej jakości (tj. metaanalizy, przeglądy systematyczne, czy randomizowane badania kliniczne), które odnosiłyby się do mięsaków macicy. W większości rekomendacje są oparte o wyniki badań II fazy, przeglądy retrospektywne, opisy przypadków oraz opinie ekspertów. Autorzy wytycznych wskazują, że w niektórych przypadkach musieli wesprzeć się dowodami dotyczącymi mięsaków nie ginekologicznych.</p> <p>Wytyczne wymieniają opcje leczenia w przypadku mięsaka podścieliskowego macicy (dawniej mięsaka podścieliskowego macicy typu <i>low-grade</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowita histerektomia z obustronnym usunięciem przydatków, ▪ w zaawansowanych przypadkach, resekcja guza nowotworowego, jeśli jego usunięcie jest możliwe, ▪ pooperacyjna terapia hormonalna (przeprowadzana głównie przy pomocy octanu megestrolu) u pacjentów z zaawansowaną lub przerzutową formą nowotworu. <p>Jeżeli jest taka możliwość, powinno rozważyć się włączenie pacjenta do badania klinicznego.</p> <p>Wytyczne zawierają również podrozdział dotyczący terapii hormonalnej (dotyczy on różnych nowotworów, które można zakwalifikować jako mięsaki macicy – m.in. mięsaka podścieliskowego macicy). U pacjentów, u których guz wykazuje pozytywną ekspresję receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych, należy rozważyć terapię hormonalną, tj. agonistami hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe (np. leuproreliną, goseraliną), inhibitorami aromatazy (np. anastrozolem, letrozolem) oraz progestagenami (np. octanem medroksyprogesteronu, octanem megestrolu).</p>

6. Wskazanie dowodów naukowych

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania substancji czynnej leuprorelina w leczeniu nowotworów, tj. agresywny naczyniakośluzak (ang. *aggressive angiomyxoma*) oraz mięsak podścieliskowy macicy (ang. *endometrial stromal sarcoma*), dnia 6 września 2016 roku przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, *The Cochrane Library* oraz Embase via Ovid.

Strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz medycznych zostały przedstawione w rozdziale 10.2. niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do raportu.

- **Populacja:** osoby chore na nowotwór, tj. agresywny naczyniakośluzak (ang. *aggressive angiomyxoma*) lub mięsak podścieliskowy macicy (ang. *endometrial stromal sarcoma*) o lokalizacji dającej się zakwalifikować do jednego z ocenianych kodów ICD-10 (tj. C48.0, C49.4 oraz C49.5).
- **Interwencja:** leuprorelina.
- **Komparator:** nie ograniczono.
- **Punkty końcowe:** nie ograniczono – wszystkie punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem.
- **Metodyka:** wyłączano doniesienia konferencyjne.
- **Inne:** do raportu Agencji włączano publikacje, w których dostępne były wyniki dla osób chorych na nowotwór, tj. agresywny naczyniakośluzak (ang. *aggressive angiomyxoma*) lub mięsak podścieliskowy macicy (ang. *endometrial stromal sarcoma*) przyjmujących leuprorelinę.

6.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna oraz bezpieczeństwo

W ramach wyszukiwania Agencji nie odnaleziono opublikowanych przeglądów systematycznych, które dotyczyłyby zastosowania leuproreliny w ocenianym wskazaniu.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 14 opisów przypadków:

- 7 dotyczących zastosowania leuproreliny w agresywnym naczyniakośluzaku (*Fine 2001, Shinohara 2004, Danesh 2007, Palomba 2011, Poirier 2013, Gay 2013 i Schwartz 2014*), oraz
- 6 dotyczących zastosowania leuproreliny w mięsaku podścieliskowym macicy (*Everson 1995, Scribner 1998, Mesia 2000, Akashi 2013, Jain 2015 i Maeda 2015*).

Poprzednie raporty Agencji dotyczyły kodów ICD-10 ocenianych w niniejszym raporcie (C48.0, C49.4 oraz C49.5) jednakże bez zawężenia do konkretnego typu nowotworu. Niemniej jednak opisano w nich głównie agresywnego naczyniakośluzaka. W związku z tym, że wszystkie odnalezione opisy przypadków dla naczyniakośluzaka agresywnego, oprócz publikacji *Schwartz 2014* (ukazała się po dacie publikacji poprzednich raportów Agencji), zostały opisane w poprzednich raportach Agencji, w niniejszym raporcie ograniczono się do aktualizacji tych wyników, tzn. opisanie publikacji *Schwartz 2014*. Ze względu na to, że w poprzednich opracowaniach nie przedstawiono żadnych wyników dla mięsaka podścieliskowego macicy, w niniejszym opracowaniu zaprezentowano wszystkie odnalezione opisy przypadków.

Do raportu włączono dodatkowo opis przypadku agresywnego naczyniakośluzaka *Im 2016*, który został wskazany w przekazanej przez eksperta klinicznego opinii.

Agresywny naczyniakośluzak

W ramach aktualizacji doniesień naukowych dotyczących agresywnego naczyniakośluzaka, opisanych w poprzednich raportach Agencji, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dwie publikacje – opisy przypadku. Dotyczą one dwóch kobiet, w wieku 22 oraz 32 lat. U obu pacjentek początek choroby manifestował się guzem w okolicy sromu i był wstępnie zdiagnozowany jako zapalenie gruczołu Bartholina. Dopiero badanie histopatologiczne zmiany wskazało na agresywnego naczyniakośluzaka.

Publikacja *Im 2016* opisuje przypadek 22-letniej kobiety z guzem miednicy (w części zaotrzewnowej), przechodzącym w prawym dole kulszowo-odbytniczym, sięgającym prawej okolicy sromu. Zastosowano przedoperacyjne podanie leuproreliny (cztery podania 3,75 mg, każde z miesięcznym odstępem). Leuprorelinę stosowano w celu zmniejszenia rozmiarów guza przed zabiegiem i cel ten osiągnięto, jednak podczas operacji nie udało się usunąć całości guza – zastosowano kolejne podanie agonisty hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe, tym razem przez okres 9 miesięcy. Ponownie uzyskano redukcję wielkości guza. Jednak po odstawieniu leczenia hormonalnego, w kolejnych badaniach kontrolnych, wykazano tendencję ponownego narastania zmiany. Ostatecznie po 3 latach wykonano zabieg stosując inną drogę dojścia – guz usunięto całkowicie. Nie zastosowano dodatkowo leczenia – w 10 miesięcy po operacji pacjentka pozostaje bez oznak nawrotu choroby.

Druga publikacja, *Schwartz 2014*, dotyczy 32-letniej pacjentki, która w ciągu około pierwszych 14 lat leczenia agresywnego naczyniakośluzaka, przeszła 7 resekcji (pierwsza z nich była całkowita – co do pozostałych, nie przedstawiono takiej informacji). Guz zawsze był diagnozowany w obszarze okołopochwowym oraz w dole kulszowo-odbytniczym. Z kolejnym nawrotem choroby, guz rozszerzył się do lewej przestrzeni przedkrzyżowej. Guz ten został usunięty. Po trzech latach odnotowano kolejny nawrót guza – tym razem zastosowano leuprorelinę (trzy podania 3,75 mg, każde z miesięcznym odstępem). Odnotowano bardzo szybkie zmniejszenie się rozmiarów guza, natomiast kilka miesięcy po odstawieniu leuproreliny – ponowny jego wzrost. Wznowiono leczenie leuproreliną. Tym razem również zanotowano zmniejszenie wielkości guza – pacjentka pozostała na leczeniu przez okres 5 lat. W dwa lata po zakończeniu terapii leuproreliną, pacjentka pozostaje bez nawrotu choroby.

Mięsak podścieliskowy macicy

Odnaleziono i opisano 6 opisów przypadku. Dotyczyły one kobiet w przedziale wiekowym od 24 do 55 lat. U wszystkich kobiet ostatecznie zdiagnozowano mięsaka podścieliskowego macicy, przy czym wyniki przedstawionych badań potwierdzają trudność jego rozpoznania – prawie we wszystkich przypadkach pierwszym rozpoznaniem były mięśniaki macicy. W czterech przypadkach, *Maeda 2015, Jain 2015, Akashi 2013* oraz *Scribner 1998*, leuprorelina została zastosowana już w momencie postawienia rozpoznania mięsaka podścieliskowego macicy. W dwóch pozostałych przypadkach była zastosowana przy diagnozie mięsaków macicy. Publikacje *Jain 2015, Mesia 2000* oraz *Everson 1995*, opisują trzy przypadki zastosowanie leuproreliny w monoterapii, natomiast trzy pozostałe opisują zastosowanie leuproreliny: razem z chemioterapią złożoną oraz innym leczeniem hormonalnym – octanem medroksyprogesteronu oraz anastrazolem (*Maeda*

2015), razem z chemioterapią złożoną (Akashi 2013) oraz razem z octanem megestrolu (Scribner 1998). W przypadku Akashi 2013, leczenie chemioterapią złożoną z leuproreliną została przerwana z powodu działania niepożądanego jakim była odczuwana przez pacjentkę sztywność stawów palców. Dalsze leczenie było prowadzone z zastosowaniem najpierw dydrogesteronu, a później medroksyprogesteronu.

Publikacja Mead 2015 opisuje 24-letnią pacjentkę z pierwotną diagnozą mięśniaków macicy, po ich licznych resekcjach w okresie 10 lat od rozpoznania oraz kolejnym nawrotem guza ze wstępnym rozpoznaniem zaawansowanego nowotworu złośliwego jajników. Dokonano niecałkowitą resekcję zmiany. Ostateczną diagnozą był mięsak podścieliskowy macicy. Zastosowano chemioterapię złożoną – guz zniknął całkowicie. Po kilku latach odnotowano nawrót mięsaka w prawej stronie przepony oraz na wątrobie. Po nieskuteczności poprzednio zastosowanej chemioterapii złożonej, zastosowano chemioterapię składającą się z innych leków oraz leczenie leuproreliną i innym leczeniem hormonalnym. Pacjentka przeżyła, rozmiary guza zostały zredukowane.

W publikacji Jain 2015, opisano przypadek 39-letniej kobiety z diagnozą mięśniaków macicy, która przeszła polipektomię szyjki macicy z łyżeczkowaniem macicy oraz ostatecznie z histerektomią. Badanie pooperacyjne macicy wskazało na rozpoznanie mięsaka podścieliskowego macicy. W kilka dni po operacji zaczęto podawać leuprorelinę przez okres 6 miesięcy. Badanie po 3 miesiącach nie wykazało nawrotu choroby. Pacjentka ma zostać pod dalszą obserwacją.

Publikacja Akashi 2013 opisuje pacjentkę, która po rozpoznaniu mięsaków macicy przeszła histerektomię przezpochwową, a 9 lat później, w wieku 55 lat, zdiagnozowano u niej guzy w miednicy oraz na udzie. Jedyne zmiany na udzie były możliwe do usunięcia. Przeprowadzone badania histopatologiczne próbek pobranych z miednicy i uda, jak i próbek z wcześniejszej histerektomii, oraz wykonanie badań immunohistochemicznych, wskazało na zdiagnozowanie nawracającego mięsaka podścieliskowego macicy. Zastosowano chemioterapię złożoną wraz z leuproreliną i mimo zaobserwowania redukcji wielkości guzów w miednicy, z powodu działań niepożądanych zaprzestano ich podawania. Kurację kontynuowano dydrogesteronem, a później octanem medroksyprogesteronu.

Publikacja Mesia 2000 opisuje przypadek 44-letniej kobiety z diagnozą mięśniaków macicy, u której zastosowano leuprorelinę i zaobserwowano zmniejszenie wielkości macicy. W badaniu macicy wykonanym po przeprowadzeniu histerektomii wykazano, że guzy uległy zmniejszeniu pod wpływem leuproreliny. Ostatecznie zdiagnozowano mięsaka podścieliskowego macicy.

W publikacji Scribner 1998 opisano 46-letnią pacjentkę z nieoperacyjnym guzem sięgającym od macicy do pępka, u której zdiagnozowano mięsaka podścieliskowego macicy. W celu zredukowania wielkości zmiany i umożliwienia przeprowadzenia jej chirurgicznego usunięcia, zastosowano leczenie leuproreliną. Dwa tygodnie później do leczenia włączono octan megestrolu z powodu braku skuteczności leuproreliny na zredukowanie wielkości krwawień z macicy (leczenie octanem megestrolu było kontynuowane już do końca okresu opisanego w publikacji). W 9 tygodni po podaniu pierwszej dawki leuproreliny, guz stał się resekcyjny i został usunięty całkowicie. W 20-miesiący po pierwszym zgłoszeniu się pacjentki do szpitala, pozostaje ona bez oznak nawrotu choroby.

Publikacja Everson 1995 opisuje przypadek 28-letniej pacjentki z rozpoznaniem mięśniaków macicy. Przed usunięciem mięśniaków zastosowano leuprorelinę, która nie spowodowała zmniejszenia wielkości macicy. W dalszym leczeniu pacjentki nie zdecydowano się na leczenie leuproreliną. Po nawrocie objawów oraz po ocenie wielkości macicy, zdecydowano się na jej usunięcie. Badanie pooperacyjne wskazało na rozpoznanie mięsaka podścieliskowego macicy.

Szczegółowy opis publikacji włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa znajduje się w tabelach poniżej.

Tabela 4. Dowody naukowe dla zastosowania leuproreliny we wskazaniu agresywny naczyniakośluzak

Badanie	Opis badań - agresywny naczyniakośluzak
Im 2016	<p>22-letnia kobieta, która nie była nigdy w ciąży zgłosiła się do kliniki ginekologicznej z powodu guza w okolicy krocza. W okolicy prawej części sromu zlokalizowano wyczuwalną palpacyjnie, 7 centymetrową, miękką zmianę. Wstępnie postawiono rozpoznanie zapalenia gruczołu Bartholina – wykonano próbę nacięcia oraz drenażu. Nie uzyskano żadnej ropnej wydzieliny i jednocześnie wykonano zabieg usunięcia części guza (około 1/3). Ocena patologiczna wyciętej zmiany wskazała na naczyniaka jamistego. Pacjentka została skierowana do innego ośrodka ginekologicznego. Badanie tomografii komputerowej brzucha oraz miednicy wykazało zmianę wielkości 8,9x7,3 cm w prawej części miednicy, rozciągająca się do prawej części sromu. Wskazało również, że guz spowodował przesunięcie narządów miednicy w lewą stronę, jednak prawdopodobnie bez ich nacieczenia – granice nowotworu były dobrze uwidocznione. Wyniki rezonansu magnetycznego wstępnie wskazywały na agresywnego naczyniakośluzaka, mieszczącego się w miednicy w części zaotrzewnowej, przechodzącego w prawym dole kulszowo-odbytniczym i sięgającego prawej okolicy sromu. Z powodów osobistych pacjentka wybrała operację w terminie 4 miesięcy od postawienia diagnozy. W międzyczasie była leczona agonistą hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe - leuproreliną (cztery comiesięczne cykle – 3,75 mg podawane podskórnie), w celu zmniejszenia rozmiarów guza. Po tej terapii, wielkość guza zmniejszyła się do rozmiarów 5,7 cm w miejscu o największej średnicy (pomiar wykonany podczas badania rezonansem magnetycznym). Sromowa część guza została usunięta chirurgicznie od strony krocza. Fragment z guza w części zaotrzewnowej (~5 cm) pozostał nieusunięty z powodu braku dostępności. Diagnoza histopatologiczna wycinka usuniętej zmiany potwierdziła rozpoznanie agresywnego naczyniakośluzaka. Pooperacyjnie zastosowano dodatkowe leczenie hormonalne – podawano agonistę hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe przez okres 9 miesięcy. Badanie przy życiu rezonansu magnetycznego wykonane kontrolnie po 5 miesiącach terapii hormonalnej wykazało zmniejszenie resztek guza w przestrzeni zaotrzewnowej, z 5 do 3 cm. Badanie nie wykazało również żadnych nowych ognisk choroby. Po przyjęciu pełnego kursu leczenia hormonalnego, guz ostatecznie mierzył 2,24 cm. Po roku obserwacji wykonano badanie z użyciem rezonansu magnetycznego, które wykazało ponowny wzrost guza do rozmiarów 5 cm. W dwa lata po obserwacji wielkość guza nie uległa zmianie, natomiast badanie po trzech latach od zakończenia leczenia wykazało, że guz mierzył 6,42 cm. Wykonano drugą operację, tym razem z dojściem przezbrzusznym, w celu usunięcia całości przetrwałego guza. Usunięta zmiana mierzyła 7,0 x 5,5 x 1,5 cm. Badanie immunohistochemiczne wskazało, na silnie pozytywną ekspresję receptorów zarówno estrogenowych, jak i progesteronowych. Pacjentka została wypisana, bez żadnych dalszych komplikacji po zabiegu. Nie zastosowano żadnego dodatkowego leczenia (łącznie z agonistą hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe). W 10 miesięcy po wykonaniu zabiegu, u pacjentki nie stwierdzono nawrotu choroby.</p> <p>Wnioski autorów badania: w dalszym ciągu chirurgiczne usunięcie guza jest podstawą leczenia agresywnego naczyniakośluzaka. Niemniej jednak leczenie hormonalne jest warte rozpatrzenia ponieważ może prowadzić do całkowitej lub częściowej remisji, a tym samym zmniejsza ryzyka wykonania zabiegu (gdz leczenie hormonalne jest zastosowane przedoperacyjnie).</p>
Schwartz 2014	<p>32-letnia pacjentka (dwie ciąży, oraz dwa porody), rasy białej, z obrzękiem lewej wargi sromowej, w listopadzie 1989 roku miała wstępnie zdiagnozowany ropień gruczołu Bartholina. „Ropień” ten jednak nie reagował na antybiotyki i w grudniu 1989 roku przeprowadzono biopsję zmiany. Wynikiem badania było rozpoznanie agresywnego naczyniakośluzaka. W lutym 1990 roku wykonano niecałkowitą przezpochwową resekcję guza – usunięto trzy zmiany wielkości: 10,5 x 9,0 x 3,0 cm; 8,5 x 7,0 x 5,5 cm oraz zmianę o średnicy 3 cm w najszerszym miejscu. Wystąpiły komplikacje pooperacyjne w formie ropnia okołopochwowego, który wymagał drenażu chirurgicznego. Badanie rezonansu magnetycznego wykonane kontrolnie w lipcu 1990 roku wykazało amorficzną zmianę rozciągającą się od lewego dołu kulszowo-odbytniczego do lewej wargi sromowej. Badanie rezonansu magnetycznego w listopadzie 1990 roku wykazało okołocewkowy oraz okołopochwowy guz rozciągający się do lewego mięśnia zaślaniacza wewnętrznego oraz wzdłuż podstawy macicy i poprzecznie do lewej panewki stawu biodrowego. W tym momencie pacjentka została przekierowana na leczenie do jednego z autorów opisywanej publikacji. Początkowo pacjentka miała guz lewej wargi sromowej rozciągający się pod dolną gałęzią kości łonowej oraz lewostronnie na tkankę okołopochwową. Pacjentka przeszła drugą resekcję agresywnego naczyniakośluzaka w grudniu 1990 roku, tym razem usunięta zmiana miała rozmiar 27 x 5,0 x 0,5 cm. W czasie kolejnych 13 lat pacjentka przeszła 5 dodatkowych resekcji agresywnego naczyniakośluzaka – guz był na nowo diagnozowany w obszarze okołopochwowym oraz dole kulszowo-odbytniczym. W czasie ostatniego nawrotu wykryto, że guz rozszerzył się do lewej przestrzeni przedkrzyżowej. Guz ten został usunięty w kwietniu 2003 roku poprzez dojście przezbrzuszne, pozaotrzewnowe. Wszystkie nawroty wiązały się z odczuwaniem przez pacjentkę ucisku oraz dyskomfortu w miednicy i były trudno wyczuwalne poprzez badanie palpacyjne. Rozmiary</p>

Badanie	Opis badań - agresywny naczyniakośluzak
	<p>chirurgicznej resekcji określono na podstawie oceny wizualnej podczas zabiegu oraz wyników rezonansu magnetycznego. Nawrót choroby niedługo po operacji, w kwietniu 2003 roku, został wykryty podczas rutynowego rezonansu magnetycznego – tym razem nawrót nie był poprzedzony żadnymi objawami. Objawy pojawiły się w lutym 2006 roku. Poprzednio nawracające guzy wykazywały pozytywną ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych. W związku z tym zdecydowano się na podanie 3 dawek leuproreliny (w miesięcznych odstępach - każda dawka po 3,75 mg podawana domięśniowo). Odnotowano bardzo szybkie zmniejszanie się guza. Nie mniej jednak, w listopadzie 2006 roku zaobserwowano ponowny jego wzrost – guz umiejscowiony w lewym obszarze przedkrzyżowym mierzył 1,2 x 3,0 x 3,7 cm z częścią, wielkości 0,6 x 1,6 cm, przechodzącą na prawy obszar przedkrzyżowy. Masa wielkości 4,0 x 2,5 x 1,2 cm została zidentyfikowana koło lewego nerwu kulszowego oraz zmiana wielkości 3.0 x 3.0 x 1.0 cm uwidoczniła w lewym górnym karbie kulszowym. Pacjentka ponownie rozpoczęła comiesięczne przyjmowanie leuproreliny. Po dwóch miesiącach zaobserwowano znaczne zmniejszenie rozmiarów guza. Pacjentka pozostała na terapii leuproreliną przez okres pięciu lat. Rezonans magnetyczny wykonany po tym okresie (w październiku 2011 roku) wykazał brak nawrotu choroby. Również wyniki badania wykonane w dwa lata po zaprzestaniu przyjmowania leuproreliny, wskazują na brak choroby.</p> <p>Wnioski autorów badania: autorzy badania zaproponowali algorytm postępowania z kobietami, u których zdiagnozowano agresywnego naczyniakośluzaka. Bierze on pod uwagę status ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych nowotworu, jego rozprzestrzenienie na podstawie badania rezonansu magnetycznego oraz status menopauzalny. Terapia agonistami hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe zalecana jest przez autorów publikacji w przypadku agresywnego naczyniakośluzaka u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, z pozytywną ekspresją receptorów estrogenowych oraz progesteronowych guza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ w przypadku zmian ograniczonych – zastosowanie leczenia hormonalnego po zabiegu chirurgicznym w przypadku nieusunięcia całości guza; ✓ w przypadku zmian rozprzestrzenionych – zastosowanie leczenia hormonalnego, a w przypadku niecałkowitej remisji – chirurgiczne usunięcie zmiany.

Tabela 5. Dowody naukowe dla zastosowania leuproreliny we wskazaniu mięsak podścieliskowy macicy

Badanie	Opis badań - mięsak podścieliskowy macicy
<p>Maeda 2015</p>	<p>U 24-letniej kobiety z przedłużającym się miesiączkowaniem zdiagnozowano mięśniaki macicy na podstawie próbki pobranej przezpochwowo. W ciągu 10 lat przeszła 10 zabiegów usunięcia mięśniaków (nie stwierdzono złośliwości zmian). Podczas tego okresu kobieta urodziła dziecko. W wieku 34 lat zgłosiła się do szpitala z powodu bóli w podbrzuszu. Po przeprowadzonych badaniach zidentyfikowano guz za macicą o wielkości 10 cm. Przed zabiegiem postawiono diagnozę, że jest to zaawansowany nowotwór złośliwy jajnika. Przeprowadzono laparotomię, jednak wiele ze zmian pozostawiono nienaruszonych. Ostateczną diagnozą był zaawansowany mięsak podścieliskowy macicy. Pacjentka otrzymała 12 cykli chemioterapii złożonej z gemtacybiny oraz docetakselu, po której guz zniknął całkowicie. Badanie retrospektywne wycinków pobranych przezpochwowo w wieku 24 lat wykazało, że zmiana zawierała komórki mięsaaka podścieliskowego macicy. Kiedy pacjentka osiągnęła wiek 42 lat, zaobserwowano nawrót mięsaaka. Został on zidentyfikowany po prawej stronie przepony oraz na wątrobie. Pomimo podawania gemtacybiny i docetakselu zaobserwowano wodobrzusze oraz wysięk do opłucnej. Objawy zostały stopniowo zmniejszone poprzez podawanie octanu medroksyprogesteronu, leuproreliny oraz anastrozolu. Dodatkowo do terapii hormonalnej zastosowano 18 cykli złożonych z paklitakselu i karboplatyny. Pacjentka wyszła ze stanu krytycznego, aktualnie ma 45 lat i pozostaje przy życiu, ze zredukowanym guzem.</p> <p>Wnioski autorów badania: diagnoza mięsaaka podścieliskowego macicy jedynie na podstawie próbek pobranych przezpochwowo jest bardzo trudno. W opisywanym przypadku pacjentka urodziła dziecko we wczesnej fazie rozwoju mięsaaka podścieliskowego macicy. Autorzy przeglądu wyrażają nadzieję, że chemioterapia złożona, w połączeniu z leczeniem hormonalnym może być stosowana jako efektywne leczenie zaawansowanego mięsaaka podścieliskowego macicy.</p>
<p>Jain 2015</p>	<p>39-letnia kobieta zgłosiła się do szpitala z powodu częstego miesiączkowania oraz zatrzymania moczu od 2 dni. Badanie ultrasonograficzne wykonane 6 miesięcy wcześniej wykazało śródściennego mięśniaka w dolnej części macicy o wielkości 2,8 x 2,2 cm. Również 6 miesięcy wcześniej wykonano dylatację z łyżeczkowaniem macicy – wydzielnicza część endometrium została wysłana do badania histopatologicznego. Swoje ostatnie dziecko pacjentka urodziła 11 lat wcześniej – potem poddała się zabiegowi podwiązania jajowodów. Badanie narządowe było w normie. W badaniu wziernikowania pochwy zidentyfikowano dużą masę o średnicy 3 cale. W badaniu przezpochwowym guz był wyczuwalny jako kulista forma wypełniająca pochwę w jej górnej części. Badanie ultrasonograficzne miednicy pokazało w szyjce macicy dobrze zróżnicowaną zmianę o wielkości 9x8x8 cm. Jama macicy została przesunięta do przodu. Macica była powiększona, przydatki obustronnie bez odchyleń od normy. Łagodne zmiany były obecne w lewej nerce. Obraz kliniczny sugerował mięśniaka macicy. Postanowiono przeprowadzić polipektomię szyjki macicy oraz łyżeczkowanie macicy, po przetoczeniu jednej jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Usunięty polip miał rozmiary 6,0 x 5,5 x 4,0 cm. Na podstawie badania histopatologicznego wykonano diagnozę różnicową pomiędzy guzkiem podścieliskowym błony śluzowej trzonu macicy a mięsaakiem podścieliskowym macicy, a pacjentka została wysłana na laparotomię. Wykonano całkowitą przezbrzuszną histerektomię z obustronnym usunięciem jajników. Węzły chłonne miednicy nie były powiększone. Nie stwierdzono przerzutów w jamie brzusznej czy powiększenia węzła szerokiego. Badanie materiału operacyjnego wykazało masę guzowatą naczyńniową o wielkości 3,5 x 4,0 cm wewnątrz jamy macicy. Badanie histopatologiczne oraz immunohistochemiczne potwierdziło diagnozę mięsaaka podścieliskowego macicy. Okres pooperacyjny przebiegł bez powikłań, pacjentka po 5 dniach została wypisana ze szpitala. Rozpoczęto terapię leuproreliną (w dawce 3,75 mg), podawaną podskórną co 28 dni przez okres 6 miesięcy. Wizyta kontrolna odbyła się po 3 miesiącach z wykonaniem badania cytologicznego, prześwietlenia rentgenowskiego klatki piersiowej oraz badania ultrasonograficznego miednicy. Wyniki wszystkich tych badań były w normie. Autorzy badania wskazali, że planują powtórzyć te same badania po 6 miesiącach, a następnie corocznie. Wskazują również, że ponieważ nie istnieją żadne wytyczne leczenia mięsaaka podścieliskowego macicy ze względu na to, że jest to rzadki nowotwór, każdy z takich przypadków powinien być zgłaszany i opisywany, aby można było stworzyć takie zalecenia.</p> <p>Wnioski autorów badania: mięsak podścieliskowy macicy jest rzadkim nowotworem objawiający się odbiegającymi od normy krwawieniami z dróg rodnych występującymi u kobiet w okresie okołomenopauzalnym. Przed operacją zwykle stawiana jest diagnoza mięsaków macicy, a właściwe rozpoznanie często jest możliwe dopiero po badaniu histopatologicznym usuniętej macicy. Autorzy mają nadzieję, że opisując dany przypadek wyczulą środowisko lekarskie na branie pod uwagę rozpoznanie mięsaaka podścieliskowego macicy nawet u młodych kobiet. Odpowiednio wczesne podjęcie interwencji jest kluczem do poprawienia przeżywalności kobiet.</p>

Badanie	Opis badań - mięsak podścieliskowy macicy
Akashi 2013	<p>55-letnia pacjentka (trzy ciąży, trzy porody) zgłosiła się do szpitala z powodu smolistych stolców. Wykonano badanie rektosigmoidoskopii, w którym zidentyfikowano zwężenie światła jelita, które miało swoją przyczynę zewnętrzną. Badanie rezonansu magnetycznego uwidoczniło liczne guzy w miednicy. Podczas wziernikowania kikuta pochwy nie odnotowano odchyłań. W badaniu fizykalnym zlokalizowano również kilka podskórnych guzów o nieregularnej powierzchni umiejscowionych na lewym udzie. Stężenia CA-125, CA19-9 oraz CEA (ang. <i>carcinoembryonic antigen</i>) w surowicy krwi mieściły się w normach. Pacjentka przeszła operację w październiku 2004 roku. W związku ze stwierdzeniem nieoperacyjności guzów w miednicy, zdecydowano się na wyłonienie kolostomii. Dodatkowo pobrano próbki do badań z guzów w miednicy oraz usunięto guzy zlokalizowane na lewym udzie. Komórki guzów z lewego uda były jednolite i przypominały komórki podścieliskowe macicy z endometrium w fazie proliferacyjnej. Komórki składowe guzów z miednicy były do nich podobne. Badanie immunohistochemiczne wykazało, że komórki guza mają odczyn negatywny w stosunku do cytokeratyny, c-kit, S-100 oraz desminy; ogniskowy oraz słaby odczyn w stosunku do SMA oraz silny, pozytywny odczyn w stosunku do wimentyny, CD10 oraz receptorów estrogenowych i progesteronowych. W wywiadzie, 9 lat wcześniej, pacjentka przeszła histerektomię przezpochwową z powodu mięśniaka macicy. Podczas badania patologicznego próbki macicy, zidentyfikowano komórki podobne do tych w guzach w miednicy oraz guzach usuniętych z lewego uda. W związku z wynikami tych badań u pacjentki zdiagnozowano nawracającego mięśaka podścieliskowy macicy. Pacjentka otrzymała sześć cykli chemioterapii składającej się z docetakselu i karboplatyny, z jednoczesnym leczeniem leuproreliną (3,75 mg) podawaną comiesięcznie. Po tym jak pacjentka przyjęła trzy kolejne dawki leuproreliny (każda po 3,75 mg), wykonano rezonans magnetyczny, który wykazał, że guzy zmniejszyły się. Niemniej jednak pacjentka zaczęła odczuwać sztywność stawów palców i zaprzestano podawanie leuproreliny i w sierpniu 2005 roku rozpoczęto terapię dydrogesteronem (10 mg dziennie). Nie zastosowano żadnej innej terapii, łącznie z radio-, chemo- lub hormonoterapią. Po roku takiej terapii, wielkość głównego guza uległa dalszej redukcji, natomiast wiele z mniejszych guzów nie były już wykrywalne. Pacjentka była leczona dydrogesteronem łącznie 4 lata i 3 miesiące (do listopada 2009 roku), wykonany rezonans magnetyczny nie wykazał żadnego guza. W listopadzie 2012 roku, trzy lata po ostatniej terapii hormonalnej, badanie tomografii komputerowej wykazało nawrót guza. Rozpoczęto terapię medroksyprogesteronem (w dawce 400 mg dziennie). Autorzy wskazali, że na dzień zakończenia prac nad artykułem, pacjentka żyła z oznakami choroby, ale w dobrym stanie ogólnym.</p> <p>Wnioski autorów badania: substancjami pierwszego wyboru do leczenia hormonalnego są wysokie dawki progestagenów, inhibitorów aromatazy lub agonistów hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe. Niemniej jednak, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, powodujących dyskontynuację leczenia przez pacjenta, a guz w dalszym ciągu jest obecny, dydrogesteron może pomóc w kontroli nowotworu.</p>
Mesia 2000	<p>44-letniej kobiecie (siedem ciąży, cztery porody), z podejrzeniem mięśniaków, została podana leuprorelina (dwukrotnie z miesięcznym odstępem – każda dawka po 3,75 mg). Dwa miesiące po leczeniu leuproreliną w badaniu fizykalnym zaobserwowano zmniejszenie rozmiarów macicy. U pacjentki zdiagnozowano adenomiozę oraz mięśniaki, ze średnicą dochodzącą do 4 cm. W 140 gramowej macicy zidentyfikowano mięśaka podścieliskowy macicy mierzącego 3 x 3 x 2 cm (zgodnie z wynikami badania ultrasonograficznego przeprowadzonego przed podaniem leuproreliny, zmiana ta miała średnicę 6,6 cm). Guz ograniczał się do ściany mięśniówki macicy i nie dotyczył błony surowiczej macicy oraz prawych przydatków. Po niepowiklanej histerektomii pochwowej z jednostronną resekcją jajników pacjentka czuła się dobrze.</p> <p>Wnioski autorów badania: ponieważ leuprorelina jest stosowana w mięśniakach macicy, endometriozie oraz odmiennych wskazaniach, tj. rak gruczołu krokowego, nie jest wykluczone, że jej zastosowanie może wspomóc chirurgiczne leczenie mięśaka podścieliskowego macicy. Wydaje się, że w opisywanym przypadku, zastosowanie leuproreliny, a co za tym idzie zmniejszenie rozmiarów guza, ułatwiło chirurgiczną resekcję zmiany.</p>
Scribner 1998	<p>46-letnia kobieta (jedna ciąża, jeden poród) została przyjęta do szpitala ze zwiększonym obwodem brzucha oraz krwotokami miesięczkowymi trwającymi od 4 miesięcy. Podczas badania powłok brzusznych zlokalizowano masę o rozmiarze 12 x 15 cm, nieruchomą, o nieregularnym kształcie, rozciągającą się od miednicy do pępka. Badanie tomograficzne brzucha oraz miednicy wykazało dużą masę w miednicy mierzącą 16 x 14 x 12 cm, prawostronne wodonercze, prawostronny wodniak moczowodu, okołoaortalne zmiany w węzłach chłonnych oraz obustronne, małe wysięki w opłucnej. Badanie w znieczuleniu wykazało, że guz obejmuje 1/3 górnej części pochwy. Guz został uznany za nieoperacyjny. Materiał pobrany podczas łyżeczkowania macicy został uznany za wolny od cech nowotworzenia. Biopsja cienkoigłowa prawej części przymacicza wykazała, że zmiana fragmentarycznie wykazuje cechy tkanki podścieliskowej macicy. W badaniu cytologicznym nie</p>

Badanie	Opis badań - mięsak podścieliskowy macicy
	<p>wykazano odchylenie od normy. Po wykonanej cystografii oraz urografii wykazano, że nowotwór nie pochodzi z dróg moczowych ani z pęcherza moczowego. Założono stent do prawego moczowodu. Z obrazu klinicznego wynikało, że pacjentka ma mięśaka podścieliskowego macicy. Zastosowano leuprorelinę w dawce 7,5 mg w celu zredukowania rozmiarów guza, aby można było przeprowadzić chirurgiczną resekcję zmiany oraz w celu zmniejszenia krwawień z macicy. W związku z objawową anemią przetoczono cztery jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Po dwóch tygodniach kobieta doświadczyła obfitego krwawienia z pochwy – rozpoczęto terapię octanem megestrolu (40 mg QID). Poziom hemoglobiny oraz hematokryt pozostał stabilny. Pięć tygodni po podaniu pierwszej dawki leuproreliny zaobserwowano zmniejszenie guza – obejmował już tylko 1 cm górnej części pochwy oraz stał się bardziej ruchomy w okolicy przymacicza. Podano kolejną dawkę leuproreliny (jednocześnie pacjentka w dalszym ciągu przyjmowała octan megestrolu w dawce 160 mg dziennie, z powodu utrzymujących się krwawień z pochwy – o intensywności wymagającej zużycia 2-3 podpasek dziennie). Dziewięć tygodni po podaniu pierwszej dawki leuproreliny guz zmniejszył się do rozmiarów umożliwiających jego operacyjną resekcję. Wykonano radykalną histerektomię, obustronną resekcję jajników, rozwarstwienie węzłów chłonnych miednicy oraz okolicy przyaortalnej, usunięcie prawej żyły jajnikowej oraz resekcję guza z żyły głównej dolnej. Guz został również usunięty z żył oraz naczyń limfatycznych pochwy oraz przymacicza. Pozostałość guza była mniejsza niż 2 cm. Nie było żadnych innych pozostałości po przeprowadzonej operacji. Ostatecznie badanie histopatologiczne potwierdziło diagnozę mięśaka podścieliskowego macicy. Kontynuowano podawanie octanu megestrolu w dawce 160 mg dziennie. W 20 miesięcy po zgłoszeniu się pacjentki do szpitala, pozostaje ona bez objawów nawrotu choroby.</p> <p>Wnioski autorów badania: leuprorelina może dołączyć do leków hormonalnych, które są stosowane w leczeniu mięśaka podścieliskowego macicy. Opisany przypadek pokazuje, że leuprorelina dodana do terapii progesteronowej może zmniejszyć rozmiary guza. Pomimo, że leczenie chirurgiczne pozostanie główną opcją leczenia tego nowotworu, leczenie hormonalne jako terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa, może istotnie wpłynąć na wzrost wyleczeń długoterminowych. Autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań nad określeniem roli leczenia hormonalnego, radioterapii i chemioterapii w mięśaku podścieliskowym macicy.</p>
Everson 1995	<p>28-letnia kobieta, która nie rodziła jeszcze dzieci, została skierowana na dalsze badania po wykryciu guza w miednicy podczas corocznego badania kontrolnego. Rok wcześniej rozmiary macicy mieściły się w granicach normy. Pacjentka zgłosiła pewne problemy oddawaniem moczu. Miesiączki pozostały regularne i umiarkowane. Podczas palpacyjnego badania brzucha wyczuwało się wyraźnie gładką masę. Badanie ultradźwiękami wykazało masę o wymiarach 14 x 9 x 13 cm, zajmującą dno macicy. Na obrazie widoczne było zniekształcenie endometrium spowodowane guzem, jednak guz w nie nie wnikał. Nie wykonano biopsji endometrium ponieważ pacjentka była w młodym wieku oraz regularnie miesiączkowała. Chociaż w danym momencie nie była w ciąży wyraziła chęć pozostania potencjalnie zdolną do reprodukcji. Podjęto decyzję o rozpoczęciu 3-miesięcznej terapii leuproreliną oraz późniejszym zabiegu chirurgicznego usunięcia mięśniaków macicy. Po terapii leuproreliną u pacjentki zaobserwowano brak miesiączki oraz niezmienny rozmiar macicy. Powtórzono badanie ultrasonograficzne, które nie wykazało ukrytych mięśniaków. Podczas badania zaobserwowano obszary w obrębie macicy o wzmożonej echogeniczności – określono je jako zmiany zwyrodnieniowe po obecności mięśniaka. Odnotowano minimalne zmniejszenie wielkości macicy w porównaniu do poprzedniego badania ultrasonograficznego. Ze względu na brak objawów pacjentka podtrzymała swoją decyzję o niepoddaniu się operacji. Nie zdecydowano się na ponowne podanie leuproreliny. Na wizycie po dwóch miesiącach pacjentka zgłosiła, że powróciły jej miesiączki oraz że ma zwiększone odczucie pełności pęcherza moczowego oraz zaburzenia w częstotliwości oddawania moczu. Z powodu wielkości macicy zarekomendowano chirurgiczne usunięcie mięśniaków. Wykonano je po przeprowadzeniu laparotomii, która wykazała dużą masę zawierającą mięśniaki w dnie macicy. Badanie histopatologiczne wskazało na mięśaka podścieliskowego macicy. Trzy tygodnie później wykonano przezbrzuszne usunięcie macicy z przydatkami z badaniem węzłów chłonnych. Nie zidentyfikowano pozostałości guza (ani makro- ani mikroskopowo). Nie przeprowadzono leczenia uzupełniającego, a w 12 miesięcy po operacji pacjentka pozostała bez oznak nawrotu choroby.</p>

6.2. Bezpieczeństwo stosowania – dodatkowe informacje

Dane o bezpieczeństwie na podstawie stron URPL, EMA i FDA.

W dniach 19-20.09.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ostrzeżeń / komunikatów bezpieczeństwa pochodzących ze strony URPL, EMA i FDA, innych niż zamieszczonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucrin Depot.

Na stronie internetowej URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa.

Na stronie internetowej EMA odnaleziono komunikaty dotyczące jednej kwestii związanej z bezpieczeństwem. Komunikaty te dotyczyły produktu leczniczego Eligard, zawierającego leuprorelinę. Otrzymano sygnały o błędnej technice w trakcie podawania oraz przygotowywania leku, co potencjalnie mogło prowadzić do dostarczenia niewystarczającej dawki leku pacjentowi. Zidentyfikowano to na podstawie przypadku 11 pacjentów, głównie chorych na zaawansowany nowotwór gruczołu krokowego (po kilku miesiącach terapii leuproreliną u tych osób zaobserwowano poziom testosteronu wyższy niż poziom „kastracji” i/lub podwyższony poziom antygenu specyficznego dla prostaty, PSA). Ostatecznie dodano informację do Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącą możliwości wystąpienia mniejszej skuteczności leczenia związanej z niewłaściwym przygotowaniem roztworu preparatu leczniczego. Zmodyfikowano również opakowanie leku, tak, że proces jego przygotowania został uproszczony oraz zmieniono instrukcję użytkowania/rozpuszczenia leku. Należy zauważyć, że komunikaty te nie dotyczyły produktu Lucrin Depot i nie były związane bezpośrednio z działaniem leku, a sposobem jego przygotowania i podawania oraz instrukcją w jaki sposób należy to robić. W tym przypadku trudno jest ocenić w jaki sposób mogłoby mieć to przełożenie na stosowanie produktu Lucrin Depot.

Na stronie internetowej FDA odnaleziono dodatkowe informacji na temat bezpieczeństwa zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lupron Depot. Wskazano na dodatkowe działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych leuproreliną w dawce 7,5 mg: impotencja, dysfagia, choroba wrzodowa, odbijanie się, obrzęk płuc, wzrost ilości wydzieliny w układzie oddechowym, zapalenie żołądka, zmniejszenie oraz zwiększenie ciężaru właściwego moczu, zmniejszona liczba płytek we krwi, objawy sugerujące fibromialgię oraz zaburzenie wątroby i dróg żółciowych w postaci poważnego uszkodzenia wątroby spowodowanego lekami.

Źródło: EMA_1, EMA_2, EMA_3, EMA_4, FDA_1

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Lucrin Depot:

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucrin Depot 3,75 mg wymieniono działania niepożądane notowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu z podziałem na jednostkę chorobową, w której był zastosowany. Częstość ich występowania określono wg następującego klucza: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Rak gruczołu krokowego:

- bardzo często występowały: zaburzenia naczyniowe w postaci rozszerzenia naczyń krwionośnych i uderzeń gorąca oraz zaburzenia w badaniach diagnostycznych w postaci zwiększenia aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi;
- często występowały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci anoreksji, zaburzenia psychiczne w postaci zmniejszenia libido, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci duszności, zaburzenia żołądka i jelit w postaci nudności, wymiotów i biegunki, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci nadmiernej potliwości, zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej w postaci bólu stawów, zaburzenia układu rozrodczego i piersi w postaci zaburzeń erekcji i zmian zanikowych jąder, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci bólu, obrzęku obwodowego, uczucia zmęczenia, bólu w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia oraz zaburzenia w badaniach diagnostycznych w postaci zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi i zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT);
- niezbyt często występowały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci zapalenia śluzówki nosa i grzybicze zakażenia skóry, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone w postaci nowotworu, zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci hiperglikemii i zwiększenia masy ciała, zaburzenia psychiczne w postaci bezsenności, zaburzeń snu, zmienności nastroju i depresji, zaburzenia układu nerwowego w postaci zawrotów głowy, parestezji i senności, zaburzenia ucha i błędnika w postaci bólu ucha i szumów usznych,

zaburzenia oka w postaci niedowidzenia, zaburzenia serca w postaci arytmii, dławicy piersiowej i dodatkowych skurczów komorowych, zaburzenia naczyniowe w postaci angiopatii, nadciśnienia tętniczego i zaburzenia krążenia obwodowego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci krwawienia z nosa, krwioplucia i rozedmy płuc, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci łysienia, wysypki, wysypki plamkowo-grudkowej, zaburzeń włosów i potów nocnych, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci bólu kości, bólu mięśni, osłabienia mięśni i bólu kończyn, zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci bolesnego lub trudnego oddawania moczu, częstomoczu, krwimoczu, zastoju moczu i wielomoczu, zaburzenia układu rozrodczego i piersi w postaci ginekomastii i powiększenia piersi, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci bólu w klatce piersiowej, astenii, stanu zapalnego w miejscu wstrzyknięcia, rumieniu w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienia w miejscu wstrzyknięcia i dreszczy, zaburzenia w badaniach diagnostycznych w postaci zmniejszenia stężenia hemoglobiny, zwiększenia stężenia mocznika we krwi, zwiększenia stężenia kwasu moczowego we krwi, zwiększenia stężenia wapnia we krwi, zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenia aktywności gamma-glutamylotransferazy we krwi, zmniejszenia liczby płytek krwi, zwiększenia liczby białych krwinek i obecności białka w moczu;

- z częstością nieznana występowало wydłużenie odstępu QT.

Endometrioza/mięśniaki macicy:

- bardzo często występowały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci zwiększenia masy ciała, zaburzenia psychiczne w postaci chwiejności emocjonalnej, zmniejszenia libido, bezsenności, depresji i nerwowości/niepokoju, zaburzenia układu nerwowego w postaci zawrotów głowy i bólu głowy, zaburzenia naczyniowe w postaci rozszerzenia naczyń krwionośnych, zaburzenia żołądka i jelit w postaci nudności, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci trądziku, zaburzenia układu rozrodczego i piersi w postaci zapalenia pochwy;
- często występowały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci zmniejszenia masy ciała i hipercholesterolemii, zaburzenia psychiczne w postaci stanu splątania, wrogości, depresji jednobiegunowej i niepokoju, zaburzenia układu nerwowego w postaci parestezji, migreny i hipertonii, zaburzenia oka w postaci osłabienia wzroku i niedowidzenia, zaburzenia ucha i błędnika w postaci układowych zawrotów głowy, zaburzenia serca w postaci kołatania serca, zaburzenia żołądka i jelit w postaci zapać, nudności i wymiotów, biegunki, suchości w jamie ustnej, bólu brzucha i wzdęć z oddawaniem gazów, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci łysienia, wybroczyn, łojotoku, wysypki, suchości skóry, nadmiernej potliwości, histurizmu, wysypki plamkowo-grudkowej, nieprzyjemnego zapachu ciała, zaburzeń paznokci, przebarwień skóry, reakcji nadwrażliwości na światło i pęcherzykowego zapalenia skóry, zapalenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci artropatii, bólu stawów, sztywności karku, bólu pleców i bólu szyi, zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci bolesnego lub trudnego oddawania moczu, zaburzenia układu rozrodczego i piersi w postaci zmian zanikowych piersi, wydzieliny z dróg płciowych, bólu piersi i bólu w jamie miednicy, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci astenii, bólu, bólu w klatce piersiowej, obrzęków, bólu w miejscu wstrzyknięcia, dreszczy i pragnienia oraz zaburzenia w badaniach diagnostycznych w postaci nieprawidłowych wyników prób czynnościowych wątroby;
- niezbyt często występowały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci zakażenia, odmiedniczkowego zapalenia nerek, czyraka, zapalenia śluzówki nosa, drożdżycy sromu i pochwy oraz grypy, zaburzenia metabolizmu i dożywiania w postaci anoreksji i zwiększonego łaknienia, zaburzenia psychiczne w postaci zaburzeń osobowości, urojeń, nieprawidłowych myśli, nastroju euforycznego, zmienności nastroju i apatii, zaburzenia układu nerwowego w postaci senności, amnezji, omdlenia, zaburzenia smaku i ataksji, zaburzenia oka w postaci zaburzenia oka i bólu oka, zaburzenia serca w postaci tachykardii, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci krwawienia z nosa i dysfonii, zaburzenia żołądka i jelit w postaci powiększenia obwodu brzucha, wymiotów, niestrawności, zapalenia błony śluzowej żołądka i krwawienia z dziąseł, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci tkliwości wątroby, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci zaburzeń włosów, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci bólu mięśni i zapalenia stawów, zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci nietrzymania moczu i częstomoczu, zaburzenia układu rozrodczego i piersi w postaci zaburzeń miesiączkowania, powiększenia piersi, przekrwienia i obrzęku piersi, mlekotoku, krwotoku z macicy i krwotoku miesiączkowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci odczynu w miejscu wstrzyknięcia, guzka w miejscu wstrzyknięcia, obrzęku twarzy, nadwrażliwości w miejscu wstrzyknięcia i nasilenie dolegliwości oraz zaburzenia w badaniach diagnostycznych w postaci nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;
- dodatkowo wskazano na zmiany gęstości mineralnej kości (w kontrolowanych badaniach klinicznych kobiet z endometriozą) oraz na odnotowanie przypadków poważnych żylnych i tętniczych zaburzeń zakrzepowozatorowych, w tym: zakrzepicy żył głębokich, zatoru płuc, zawału mięśnia sercowego, udaru i przejściowego ataku niedokrwiennego (choć w niektórych przypadkach stwierdzono związek czasowy, większość tych incydentów związana była z czynnikami ryzyka lub stosowanymi lekami w skojarzeniu).

Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego

- często występowały: zaburzenia psychiczne w postaci chwiejności emocjonalnej, zaburzenia układu nerwowego w postaci bólu głowy, zaburzenia żołądka i jelit w postaci bólu brzucha/skurczów brzucha, nudności i wymiotów, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci trądziku, zaburzenia układu rozrodczego piersi w postaci krwawienia, plamienia i wydzieliny z pochwy, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci odczyny w miejscu wstrzyknięcia;
- bardzo rzadko występowały: zaburzenia układu immunologicznego w postaci ogólnej reakcji alergicznej (gorączki, świądu, reakcji anafilaktycznej) oraz zaburzenia układu nerwowego w postaci krwotoku do przysadki po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego pacjentom z gruczolakiem przysadki.

Dodatkowo, w *ChPL Lucrin Depot* na str. 6-8 w tabeli wymieniono działania niepożądane, w różnych populacjach pacjentów, które często są związane z farmakologicznym oddziaływaniem octanu leuproreliny na steroidogenezę, natomiast na str. 12-13 znajduje się podrozdział: „Obserwacje po wprowadzeniu produktu do obrotu”.

Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania produktu leczniczego Lucrin Depot wskazano m.in.:

- „(...) rzadkich przypadkach, dojść może do przemijającego zaostrzenia objawów lub mogą wystąpić dodatkowe objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby. Nasilenie się objawów może doprowadzić do porażenia z powikłaniami powodującymi zgon lub bez takich powikłań”;
- „U pacjentów leczonych produktami z grupy agonistów GnRH, takimi jak octan leuproreliny istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia depresji (która może być ciężka)”;
- „Zmiany gęstości mineralnej kości mogą wystąpić u kobiet w wyniku obniżenia stężenia estrogenów oraz u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego podczas długotrwałego stosowania octanu leuproreliny. U kobiet zmiany te są przemijające i ustępują po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego”;
- „Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano występowanie drgawek u pacjentów leczonych octanem leuproreliny”.

Źródło: *ChPL Lucrin Depot*

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

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 19.08.2016 r, produkt leczniczy Lucrin Depot, zawierający 3,75 mg leuproreliny, finansowany jest:

- jako lek dostępny w aptece na receptę:
 - ✓ we wskazaniu *on-label*: nowotwory złośliwe – rak prostaty;
 - ✓ we wskazaniu *off-label*: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu;
- w ramach programu lekowego B.18.: „Leczenie przedwczesnego dojrzewania płciowego u dzieci (ICD-10 E 22.8)”; oraz
- *off-label* w ramach katalogu chemioterapii dla kodów:
 - ✓ ICD-10 C48.0 – przestrzeń zaotrzewnowa,
 - ✓ ICD-10 C49.4 – tkanka łączna i tkanka miękka brzucha, oraz
 - ✓ ICD-10 C49.5 – tkanka łączna i tkanka miękka miednicy,
 w przypadku agresywnego naczyniakośluzaka (*angiomyxoma aggressivum*) lub mięsaka podścieliskowego macicy.

W poniższej tabeli przedstawiono dane z Obwieszczenia MZ dotyczące ocenianego leku Lucrin Depot.

Tabela 6. Dane z Obwieszczenia MZ dotyczące leku Lucrin Depot (leuprorelina)

Substancja czynna	Nazwa	Zawartość opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym – grupa limitowa: 129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę									
Leuprorelinum	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 zest.	59099906 86117	270,84	284,38	301,54	204,76	ryczałt	99,98
Leki dostępne w ramach programu lekowego – grupa limitowa: 1070.1, analogi gonadoliberyny - leuprorelina									
Leuprorelinum	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 zest.	59099906 86117	270,84	284,38	-	284,38	bezpłatny	0
Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym – grupa limitowa: 1070.1, analogi gonadoliberyny - leuprorelina									
Leuprorelinum	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 zest.	59099906 86117	270,84	284,38	-	284,38	bezpłatny	0

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono dane NFZ, otrzymane pismem z dnia 04.08.2016, znak DGL.036.66.2016.W.20869.PD. Dane za rok 2012 obejmują miesiące lipiec-grudzień, dane za rok 2013 obejmują miesiące styczeń-maj, dane za rok 2015 obejmują miesiące luty-październik, natomiast dane za rok 2016 obejmują miesiące: luty, kwiecień, maj.

Tabela 7. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których zrefundowano produkt leczniczy Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg (Leuprorelinum) w latach 2012 – 2016 (z podziałem na lata i poszczególne rozpoznania) wraz z liczbą zrefundowanych opakowań ww. leku oraz kwotą refundacji (dane aktualne na dzień 30 lipca 2016 r.).

Rok realizacji	Liczba pacjentów wg identyfikatora	Krotność rozliczonych produktów	Ilość opakowań	Wartość jednostek	Rozpoznanie (główne lub współistniejące)
2012 (lipiec – grudzień)	1	60,00	16	4 797,28	E22.8*
2013 (styczeń-maj)	1	63,75	17	5 097,11	E22.8*
2015 (luty-październik)	1	33,75	9	2 685,88	C48.0**
2016 (luty, kwiecień, maj)	1	15,00	4	1 216,72	C48.0**

* E22.8 – Inna postać nadczynności przysadki; ** C48.0 – przestrzeń zaotrzewnowa (nowotwór złośliwy)

Źródło: dane NFZ

8. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Wszyscy eksperci przesłali swoje stanowisko do Agencji.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	
<p>Argumenty za finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych</p>	<p>„Informacje na temat wartości leków o działaniu agonistycznym wobec gonadoliberyny (agoniści GnRH – goserelina, tryptorelina i leuprorelina) w przypadku naczyńkośluzaków przestrzeni zaotrzewnowej i mięsaków podścieliskowych macicy w stadium zaawansowanym (nawrót po leczeniu chirurgicznym) pochodzą jedynie z opisów przypadków oraz opracowań monograficznych (...). Jediną metodą radykalnego postępowania jest leczenie chirurgiczne. W sytuacji wystąpienia nawrotu po resekcji jedyną metodą postępowania jest stosowanie leków o działaniu agonistycznym wobec gonadoliberyny, natomiast w przypadku mięsaków podścieliskowych macicy istnieją szersze możliwości leczenia hormonalnego (octan megestrolu lub medroksyprogesteron, inhibitory aromatazy lub agoniści gonadoliberyny). W związku z powyższym stosowanie agonistów gonadoliberyny jest uzasadnione w przypadku naczyńkośluzaków przestrzeni zaotrzewnowej, podczas gdy zasadność wykorzystania wymienionych leków w mięsakach podścieliskowych macicy jest słabsza”.</p>	<p>„Za finansowaniem ze środków publicznych <i>angiomyxoma</i> i mięsaka podścieliskowego macicy przemawia hormonowrażliwość nowotworów. Opisy przypadków dostępne w piśmiennictwie naukowym wskazują na możliwość uzyskania odpowiedzi na leczenie <i>sarkoma stromale low grade</i>. Są to zalecenia NCCN, ESMO, ASCO”.</p>	<p>„Oddzielnie należy rozpatrywać leczenie <i>aggressive angiomyxoma</i> i mięsaków podścieliskowych macicy (ESS, <i>endometrial stromal sarcoma</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>agressive angiomyxoma</i> to ultraradki nowotwór występujące w obrębie miednicy i krocza (1-2 przypadki rocznie w Polsce), miejscowo agresywny, prowadzący do okaleczenia lub śmierci przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego, w większości przypadków wykazuje pozytywną ekspresję receptorów estrogenowych/progesteronowych (ER/PR), wynik analiz grup chorych oraz doświadczenia własne Kliniki Nowotworów Tkanki Miękkich, Kości i Czerniaków COI im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie (6 chorych, pięciu odniosło korzyść kliniczną 3 częściowe odpowiedzi i 2 stabilizacje choroby) wskazują na znaczną aktywność analogów gonadoliberyny – agoniści GnRH w przypadkach nieresekcyjnych. Biorąc pod uwagę brak innych opcji leczenia systemowego i pojedyncze przypadki tego nowotworu uważam za uzasadnione finansowanie leczenia leuproleliną w zaawansowanych <i>aggressive angiomyxoma</i>; ▪ podstawą leczenia zaawansowanych mięsaków podścieliskowych macicy jest terapia hormonalna - stosowane mogą być analogi progesteronu, inhibitory aromatazy czy analogi Gn-RH (dla pacjentek przed menopauzą). Nie są wskazane terapie oparte o estrogeny, jak i tamoksyfen. W przypadku mięsaków podścieliskowych macicy (ESS) istnieją doniesienia sugerujące poprawę przeżycia wśród chorych, u których zastosowano pooperacyjną hormonoterapię (analogi progesteronów – najczęściej octan megestrolu lub medroksyprogesteron), więc jest ona zalecana u chorych w stopniach II-IV (ESMO, NCCN). Mam więc wątpliwości co do finansowania leczenia leuproleliną ze środków publicznych zaawansowanych ESS, gdyż istnieją inne opcje hormonoterapii lepiej udokumentowane w piśmiennictwie światowym”.

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	
Argumenty przeciw finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych	„Poziom dowodów naukowych, które uzasadniają stosowanie agonistów GnRH w przypadku naczyniakośluzaków przestrzeni zaotrzewnowej i mięsaków podścieliskowych macicy jest bardzo niski, co wynika z niezwykle rzadkiego występowania wymienionych nowotworów”.	„Brak randomizowanych badań klinicznych”.	„Brak badań klinicznych dla obu wskazań (a jedynie rekomendacje i analizy grup chorych), co wynika z rzadkości tych rozpoznań”.
Własne stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych	„Finansowanie agonistów GnRH (np. leuprorelina) w przypadku naczyniakośluzaków przestrzeni zaotrzewnowej w stadium zaawansowanym (nawrót po leczeniu chirurgicznym) jest uzasadnione z uwagi na brak alternatywnych metod leczenia. Finansowanie ww. leków u chorych na zaawansowane mięsaki podścieliskowe macicy nie jest uzasadnione z uwagi na istnienie innych metod leczenia”.	„ <i>Angiomyxoma</i> – wskazanie stosowanie lucrinu w przypadkach wyjściowo nieoperacyjnych, w nawrotach choroby w przypadku braku możliwości resekcji. U chorych przedmenopauzalnych z rozpoznaniem <i>sarkoma stromale uterii low grade</i> . Jest to zgodne z międzynarodowymi zaleceniami w leczeniu od II-IV stopnia zaawansowania. Przed decyzją o finansowaniu ze środków publicznych należy określić czy należy stosować w leczeniu adjuwantowym, indukcyjnym, nieoperacyjnym”.	„Biorąc pod uwagę brak innych opcji leczenia systemowego i pojedyncze przypadki tego nowotworu oraz istotną (choć opartą na pojedynczych przypadkach) aktywność analogów GnRH w tym rozpoznaniu) uważam za uzasadnione finansowanie leczenia leuproleliną w zaawansowanych <i>agressive angiomyxoma</i> . Mam wątpliwości co do finansowania leczenia leuproleliną ze środków publicznych zaawansowanych <i>endometrial stromal sarcoma</i> , gdyż istnieją inne opcje hormonoterapii lepiej udokumentowane w piśmiennictwie światowym”.
Skuteczność kliniczna i praktyczna ocenianej technologii	Komentarz analityków Agencji: Ekspert dołączył piśmiennictwo, które zostało zweryfikowane pod kątem dopasowania do kryteriów włączenia dla przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Agencję.	„ <i>Angiomyxoma</i> : brak danych klinicznych z badań prospektywnych, wyłącznie opisy przypadków z literatury naukowej (...) <i>Low grade endometrial stroma sarcoma</i> – zalecenia: ESMO, ASCO, NCCN, PUO”.	Komentarz analityków Agencji: Ekspert dołączył piśmiennictwo, które zostało zweryfikowane pod kątem dopasowania do kryteriów włączenia dla przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Agencję.

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	
Bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii	„Stosowanie leuproreliny jest związane z występowaniem typowych działań niepożądanych, które są szczegółowo zapisane w opracowaniu Charakterystyka Produktu Leczniczego. Ogólnie – tolerancja leczenia leuproreliną jest zadowalająca”.	„Stosowanie analogów LHRH u kobiet w okresie przedmenopauzalnym w nowotworach hormonowrażliwych jest metodą bezpieczną. Brak danych odnośnie stosowania u chorych z <i>angiomyxoma aggressivum</i> . Bezpieczeństwo stosowania analogów LHRH i możliwe działania niepożądane zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego”.	„Leczenie leuproreliną jest bezpieczne, profil toksyczności jest dobrze znany i udokumentowany w Charakterystyce Produktu Leczniczego”.
Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii	„Korzyści z leczenia leuproreliną chorych na zaawansowanego naczyniakośluzaka przestrzeni zaotrzewnowej bardzo znacznie przeważają nad ryzykiem, ponieważ w wymienionym nowotworze nie ma innych metod postępowania. Określenie proporcji korzyści i ryzyka nie dotyczy mięsaka podścieliskowego macicy, ponieważ finansowanie nie jest uzasadnione”.	„Brak danych. Opinia własna – leczenie bezpieczne pod warunkiem właściwej profilaktyki osteoporozy”.	„W przypadku <i>agressive angiomyxoma</i> brak innych opcji leczenia systemowego przypadków zaawansowanych, więc stosunek korzyści do ryzyka jest bardzo wysoki, dla ESS istnieją inne opcje hormonoterapii”.
Alternatywne technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu wraz z ich efektywnością kliniczną i bezpieczeństwem stosowania	„Stosowanie agonistów GnRH (np. leuprorelina) w przypadku naczyniakośluzaków przestrzeni zaotrzewnowej w stadium zaawansowanym (nawrót po leczeniu chirurgicznym) nie ma alternatywy. W przypadku mięsaków podścieliskowych macicy możliwe jest stosowanie różnych metod hormonoterapii (punkt 1a – [przyj. analityk Agencji: odpowiedź na pytanie <i>Argumenty za finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych</i>])”.	„ <i>Low grade endometria stroma sarkoma</i> - octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu, inhibitory aromatazy. <i>Angiomyxoma</i> – postępowanie chirurgiczne”.	„Dla <i>agressive angiomyxoma</i> brak innych opcji terapeutycznych w przypadkach niekwalifikujących się do chirurgii lub radioterapii, dla ESS hormonoterapia z medroksyprogesteronem, megestrolem lub inhibitorami aromatazy stanowi opcję terapeutyczną”.
Uwagi dodatkowe	-	„Do rozważenia wielośrodkowe badanie kliniczne ze względu na rzadkość występowania powyższych nowotworów”.	-

Źródło: Korespondencja z ekspertami

9. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leku Lucrin Depot (leuprorelina), we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.:

- ICD-10: C48.0 – przestrzeń zaotrzewnowa – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (*angiomyxoma agressivum*) lub mięsaka podścieliskowego macicy;
- ICD-10: C49.4 – tkanka łączna i tkanka miękka brzucha – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (*angiomyxoma agressivum*) lub mięsaka podścieliskowego macicy;
- ICD-10: C49.5 – tkanka łączna i tkanka miękka miednicy – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (*angiomyxoma agressivum*) lub mięsaka podścieliskowego macicy;

Zidentyfikowano dwa wcześniejsze opracowania Agencji (AOTM-OT-434-24/2014 oraz AOTM-OT-434-30/2014) dotyczące ocenianej technologii medycznej, we wskazaniu szerszym niż rozpatrywane aktualnie – kody C48.0, C49.4 oraz C49.5, jednakże bez zawężenia do konkretnego typu nowotworu. Niemniej jednak opisano w nich głównie agresywnego naczyniakośluzaka. W związku z tym opracowano pełny raport, który w części dotyczącej odnalezionych badań naukowych dla wskazania agresywny naczyniakośluzak, został zawężony do aktualizacji względem badań, które ukazały się po dacie poprzednich raportów.

Problem zdrowotny

Agresywny naczyniakośluzak

Jest to rzadki nowotwór tkanek miękkich, który ma tendencję do pierwotnego występowania na genitaliach, kroczu oraz narządach miednicy u kobiet w wieku rozrodczym. Niemniej jednak może również występować u kobiet w wieku okołomenopauzalnym, mężczyzn oraz dzieci. Poza tym, odnotowywano przypadki agresywnego naczyniakośluzaka występującego w przestrzeni zaotrzewnowej oraz w mosznie. Nowotwór ten rośnie powoli, ale jest lokalnie inwazyjny i nawroty są obserwowane w około 30-72% przypadkach. Przerzuty występują rzadko. Agresywny naczyniakośluzak wykazuje pozytywną ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych.

Mięsak podścieliskowy macicy

Mięsak podścieliskowy macicy (ang. *endometrial stromal sarcoma*, dawniej *low-grade endometrial stromal sarcoma*) jest bardzo rzadkim nowotworem z tendencją do wolnego wzrostu. Jest trzecim co do częstości występowania mięsakiem macicy, po mięsaku gładkokomórkowym (ang. *leiomyosarcoma*) oraz niezróżnicowanym mięsaku macicy (ang. *undifferentiated endometrial sarcoma*, dawniej *high-grade endometrial stromal sarcoma*). Stanowi około 0,2% wszystkich nowotworów macicy. Rozwijają się w tkance podścieliskowej macicy. Rokowanie jest lepsze niż we wszystkich innych mięsakiach macicy, niemniej jednak nowotwór ten jest trudny do zdiagnozowania. Mięsaki podścieliskowe macicy zazwyczaj są nowotworami hormonowrażliwymi.

Alternatywne technologie medyczne

Agresywny naczyniakośluzak

Biorąc pod uwagę informacje zawarte w odnalezionej wytycznej praktyki klinicznej oraz opiniach ekspertów, należy uznać, iż w aktualnej praktyce klinicznej nie istnieje alternatywa względem leuproreliny dla pacjentów ze wskazaniem agresywny naczyniakośluzak.

Mięsak podścieliskowy macicy

Biorąc pod uwagę informacje zawarte w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej oraz opiniach ekspertów, na aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 19 sierpnia 2016 r., w katalogu A1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę (...)*, zidentyfikowano substancje, które potencjalnie mogą być komparatorami dla ocenianej technologii, we wskazaniu mięsak podścieliskowy macicy (substancje ze wskazaniem refundacyjnym obejmującym nowotwory złośliwe): inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy (tj. anastrozol, eksemestan, letrozol), analogi hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe (tj. oprócz leuproreliny, goserelina oraz tryptorelina) oraz progestogeny (tj. medroksyprogesteron, octan megestrolu). Należy jednak zauważyć, że żadna z Charakterystyk Produktu Leczniczego dla preparatów zawierających substancje wymienione na Obwieszczeniu MZ, nie obejmuje ocenianego wskazania jakim jest mięsak podścieliskowy macicy.

Rekomendacja kliniczne

Agresywny naczyniakośluzak

Tylko jedna z czterech odnalezionych wytycznych odnosi się do leczenia agresywnego naczyniakośluzaka (ESMO 2014). Wytyczne te wskazują, że w przypadku agresywnego naczyniakośluzaka występującego w miednicy, leczeniem z wyboru jest usunięcie chirurgiczne, a następnie obserwacja pacjenta. W przypadku postępującej choroby, zastosowanie terapii hormonalnej, lub przerwanie ciągłej stymulacji estrogenami, może zapobiec okaleczającemu zabiegowi chirurgicznemu i spowodować, że nowotwór będzie pod kontrolą.

Mięsak podścieliskowy macicy

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej NCCN z 2016 r., ESMO z 2014 r., PTOK z 2013 r. oraz APGOT z 2013 r. leczeniem z wyboru w mięsaku podścieliskowym macicy jest postępowanie chirurgiczne. Dodatkowo wytyczne PTOK 2013 wskazują, że zabieg chirurgiczny może być uzupełniony radioterapią. Wszystkie wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania pooperacyjnego leczenia hormonalnego (w tym antagonistami receptora hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe – tylko jeden dokument precyzuje jakie to mogą być substancje i wymienia m.in. leuprorelinę). Wytyczne NCCN z 2016 r. wskazują, że w mięsaku podścieliskowym macicy, równolegle do terapii hormonalnej, można zastosować radioterapię celowaną lub paliatywną. Wytyczne PTOK 2013 oraz ESMO 2014 wskazują, że po niepowodzeniu terapii hormonalnej można zastosować chemioterapię. Wytyczne ESMO z 2014 roku oraz NCCN z 2016 r. wskazują, że stosowanie tamoksyfenu w leczeniu mięsaka podścieliskowego macicy jest przeciwwskazane.

Analiza kliniczna

Agresywny naczyniakośluzak

W ramach aktualizacji doniesień naukowych dotyczących agresywnego naczyniakośluzaka, opisanych w poprzednich raportach Agencji, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dwie publikacje – opisy przypadku. Dotyczą one dwóch kobiet, w wieku 22 oraz 32 lat. U obu pacjentek początek choroby manifestował się guzem w okolicy sromu i był wstępnie zdiagnozowany jako zapalenie gruczołu Bartholina. Dopiero badanie histopatologiczne zmiany wskazało na agresywnego naczyniakośluzaka.

Publikacja *Im 2016* opisuje przypadek 22-letniej kobiety z guzem miednicy (w części zaotrzewnowej), przechodzącym w prawym dole kulszowo-odbytniczym, sięgającym prawej okolicy sromu. Zastosowano przedoperacyjne podanie leuproreliny (cztery podania 3,75 mg, każde z miesięcznym odstępem). Leuprorelinę stosowano w celu zmniejszenia rozmiarów guza przed zabiegiem i cel ten osiągnięto, jednak podczas operacji nie udało się usunąć całości guza – zastosowano kolejne podanie agonisty hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe, tym razem przez okres 9 miesięcy. Ponownie uzyskano redukcję wielkości guza. Jednak po odstawieniu leczenia hormonalnego, w kolejnych badaniach kontrolnych, wykazano tendencję ponownego narastania zmiany. Ostatecznie po 3 latach wykonano zabieg stosując inną drogę dojścia – guz usunięto całkowicie. Nie zastosowano dodatkowo leczenia – w 10 miesięcy po operacji pacjentka pozostaje bez oznak nawrotu choroby.

Druga publikacja, *Schwartz 2014*, dotyczy 32-letniej pacjentki, która w ciągu około pierwszych 14 lat leczenia agresywnego naczyniakośluzaka, przeszła 7 resekcji (pierwsza z nich była całkowita – co do pozostałych, nie przedstawiono takiej informacji). Guz zawsze był diagnozowany w obszarze okołopochwowym oraz w dole kulszowo-odbytniczym. Z kolejnym nawrotem choroby, guz rozszerzył się do lewej przestrzeni przedkrzyżowej. Guz ten został usunięty. Po trzech latach odnotowano kolejny nawrót guza – tym razem zastosowano leuprorelinę (trzy podania 3,75 mg, każde z miesięcznym odstępem). Odnotowano bardzo szybkie zmniejszenie się rozmiarów guza, natomiast kilka miesięcy po odstawieniu leuproreliny – ponowny jego wzrost. Wznowiono leczenie leuproreliną. Tym razem również zanotowano zmniejszenie wielkości guza – pacjentka pozostała na leczeniu przez okres 5 lat. W dwa lata po zakończeniu terapii leuproreliną, pacjentka pozostaje bez nawrotu choroby.

Mięsak podścieliskowy macicy

Odnaleziono i opisano 6 opisów przypadku. Dotyczyły one kobiet w przedziale wiekowym od 24 do 55 lat. U wszystkich kobiet ostatecznie zdiagnozowano mięsaka podścieliskowego macicy, przy czym wyniki przedstawionych badań potwierdzają trudność jego rozpoznania – prawie we wszystkich przypadkach pierwszym rozpoznaniem były mięśniaki macicy. W czterech przypadkach, *Maeda 2015*, *Jain 2015*, *Akashi 2013* oraz *Scribner 1998*, leuprorelina została zastosowana już w momencie postawienia rozpoznania mięsaka podścieliskowego macicy. W dwóch pozostałych przypadkach była zastosowana przy diagnozie mięsaków macicy. Publikacje *Jain 2015*, *Mesia 2000* oraz *Everson 1995*, opisują trzy przypadki zastosowanie leuproreliny w monoterapii, natomiast trzy pozostałe opisują zastosowanie leuproreliny: razem z chemioterapią złożoną oraz innym leczeniem hormonalnym – octanem medroksyprogesteronu oraz anastrozolem (*Maeda 2015*), razem z chemioterapią złożoną (*Akashi 2013*) oraz razem z octanem megestrolu

(Scribner 1998). W przypadku Akashi 2013, leczenie chemioterapią złożoną z leuproreliną została przerwana z powodu działania niepożądanego jakim była odczuwana przez pacjentkę sztywność stawów palców. Dalsze leczenie było prowadzone z zastosowaniem najpierw dydrogesteronu, a później medroksyprogesteronu.

Publikacja Mead 2015 opisuje 24-letnią pacjentkę z pierwotną diagnozą mięśniaków macicy, po ich licznych resekcjach w okresie 10 lat od rozpoznania oraz kolejnym nawrotem guza ze wstępnym rozpoznaniem zaawansowanego nowotworu złośliwego jajników. Dokonano niecałkowitą resekcję zmiany. Ostateczną diagnozą był mięsak podścieliskowy macicy. Zastosowano chemioterapię złożoną – guz zniknął całkowicie. Po kilku latach odnotowano nawrót mięsaka w prawej stronie przepony oraz na wątrobie. Po nieskuteczności poprzednio zastosowanej chemioterapii złożonej, zastosowano chemioterapię składającą się z innych leków oraz leczenie leuproreliną i innym leczeniem hormonalnym. Pacjentka przeżyła, rozmiary guza zostały zredukowane.

W publikacji Jain 2015, opisano przypadek 39-letniej kobiety z diagnozą mięśniaków macicy, która przeszła polipektomię szyjki macicy z łyżeczkowaniem macicy oraz ostatecznie z histerektomią. Badanie pooperacyjne macicy wskazało na rozpoznanie mięsaka podścieliskowego macicy. W kilka dni po operacji zaczęto podawać leuprorelinę przez okres 6 miesięcy. Badanie po 3 miesiącach nie wykazało nawrotu choroby. Pacjentka ma zostać pod dalszą obserwacją.

Publikacja Akashi 2013 opisuje pacjentkę, która po rozpoznaniu mięsaków macicy przeszła histerektomię przezpochwową, a 9 lat później, w wieku 55 lat, zdiagnozowano u niej guzy w miednicy oraz na udzie. Jedynie zmiany na udzie były możliwe do usunięcia. Przeprowadzone badania histopatologiczne próbek pobranych z miednicy i uda, jak i próbek z wcześniejszej histerektomii, oraz wykonanie badań immunohistochemicznych, wskazało na zdiagnozowanie nawracającego mięsaka podścieliskowego macicy. Zastosowano chemioterapię złożoną wraz z leuproreliną i mimo zaobserwowania redukcji wielkości guzów w miednicy, z powodu działań niepożądanych zaprzestano ich podawania. Kurację kontynuowano dydrogesteronem, a później octanem medroksyprogesteronu.

Publikacja Mesia 2000 opisuje przypadek 44-letniej kobiety z diagnozą mięśniaków macicy, u której zastosowano leuprorelinę i zaobserwowano zmniejszenie wielkości macicy. W badaniu macicy wykonanym po przeprowadzeniu histerektomii wykazano, że guzy uległy zmniejszeniu pod wpływem leuproreliny. Ostatecznie zdiagnozowano mięsaka podścieliskowego macicy.

W publikacji Scribner 1998 opisano 46-letnią pacjentkę z nieoperacyjnym guzem sięgającym od macicy do pępka, u której zdiagnozowano mięsaka podścieliskowego macicy. W celu zredukowania wielkości zmiany i umożliwienia przeprowadzenia jej chirurgicznego usunięcia, zastosowano leczenie leuproreliną. Dwa tygodnie później do leczenia włączono octan megestrolu z powodu braku skuteczności leuproreliny na zredukowanie wielkości krwawień z macicy (leczenie octanem megestrolu było kontynuowane już do końca okresu opisanego w publikacji). W 9 tygodni po podaniu pierwszej dawki leuproreliny, guz stał się resekcyjny i został usunięty całkowicie. W 20-miesiący po pierwszym zgłoszeniu się pacjentki do szpitala, pozostaje ona bez oznak nawrotu choroby.

Publikacja Everson 1995 opisuje przypadek 28-letniej pacjentki z rozpoznaniem mięśniaków macicy. Przed usunięciem mięśniaków zastosowano leuprorelinę, która nie spowodowała zmniejszenia wielkości macicy. W dalszym leczeniu pacjentki nie zdecydowano się na leczenie leuproreliną. Po nawrocie objawów oraz po ocenie wielkości macicy, zdecydowano się na jej usunięcie. Badanie pooperacyjne wskazało na rozpoznanie mięsaka podścieliskowego macicy.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Na podstawie danych NFZ można wnioskować, że aktualne roczne wydatki związane z refundacją produktu leczniczego Lucrin Depot we wskazaniach obejmujących oceniane kody ICD-10 (kod C48.0 - przestrzeń zaotrzewnowa, nowotwór złośliwy) wynoszą około 2 685,88 PLN (dane za okres luty-październik 2015 roku) oraz 1 216,72 PLN (dane za miesiące luty, kwiecień oraz maj 2016 roku).

Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Wszyscy eksperci przesłali swoje stanowisko do Agencji. W przypadku pytania o własne stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych eksperci odpowiedzieli następująco:

- prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej: „Finansowanie agonistów GnRH (np. leuprorelina) w przypadku naczyńkośluzaków przestrzeni zaotrzewnowej w stadium zaawansowanym (nawrót po leczeniu chirurgicznym) jest uzasadnione z uwagi na brak alternatywnych metod leczenia. Finansowanie ww. leków u chorych na zaawansowane mięsaki podścieliskowe macicy nie jest uzasadnione z uwagi na istnienie innych metod leczenia”;

- prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kojs, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej: „*Angiomyxoma* – wskazanie stosowanie lucrinu w przypadkach wyjściowo nieoperacyjnych, w nawrotach choroby w przypadku braku możliwości resekcji. U chorych przedmenopauzalnych z rozpoznaniem *sarkoma stromale uterii low grade*. Jest to zgodne z międzynarodowymi zaleceniami w leczeniu od II-IV stopnia zaawansowania. Przed decyzją o finansowaniu ze środków publicznych należy określić czy należy stosować w leczeniu adjuwantowym, indukcyjnym, nieoperacyjnym”;
- [REDACTED] „Biorąc pod uwagę brak innych opcji leczenia systemowego i pojedyncze przypadki tego nowotworu oraz istotną (choć opartą na pojedynczych przypadkach aktywność analogów GnRH w tym rozpoznaniu) uważam za uzasadnione finansowanie leczenia leuproleliną w zaawansowanych *agressive angiomyxoma*. Mam wątpliwości co do finansowania leczenia leuproleliną ze środków publicznych zaawansowanych *endometrial stromal sarcoma*, gdyż istnieją inne opcje hormonoterapii lepiej udokumentowane w piśmiennictwie światowym”.

10. Załączniki

10.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

Nr Raportu Agencji	Tytuł
AOTM-OT-434-24/2014	Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego – Lucrin Depot (leuprorelina) we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha) i C49.5 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy); Warszawa, grudzień 2013 r.
AOTM-OT-434-30/2014	Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego – Lucrin Depot (leuprorelina) we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C48.0 (nowotwory złośliwe zlokalizowane w przestrzeni zaotrzewnowej); Warszawa, grudzień 2013 r.

10.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 06.09.2016 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#30	Search (((((((leuprorelinum) OR leuprorelin) OR lucrin depot) OR leuproreline) OR leuprolide) OR Enantone) OR Lupron)) AND ((((((angiomyxoma aggressivum) OR myxomas) OR Angiomyxoma*) OR angiomyxoma* aggressiv*) OR aggressiv* angiomyxoma*) OR aggressive angiomyxoma)) OR (((((((leuprorelinum) OR leuprorelin) OR lucrin depot) OR leuproreline) OR leuprolide) OR Enantone) OR Lupron)) AND (((((((endometrial stromal sarcoma) OR endomet* strom* sarcom*) OR ("Sarcoma, Endometrial Stromal"[Mesh] OR "Endometrial Stromal Tumors"[Mesh])) OR Carcinosarcoma) OR "Carcinosarcoma"[Mesh] OR malignant mixed mullerian tumor*) OR malignant mixed mullerian tumor) OR Mullerian Mixed Tumor) OR Tumor, Mullerian Mixed) OR Carcinosarcoma*)	15
#29	Search (((((((leuprorelinum) OR leuprorelin) OR lucrin depot) OR leuproreline) OR leuprolide) OR Enantone) OR Lupron)) AND ((((((angiomyxoma aggressivum) OR myxomas) OR Angiomyxoma*) OR angiomyxoma* aggressiv*) OR aggressiv* angiomyxoma*) OR aggressive angiomyxoma)	7
#28	Search (((((((leuprorelinum) OR leuprorelin) OR lucrin depot) OR leuproreline) OR leuprolide) OR Enantone) OR Lupron)) AND (((((((endometrial stromal sarcoma) OR endomet* strom* sarcom*) OR ("Sarcoma, Endometrial Stromal"[Mesh] OR "Endometrial Stromal Tumors"[Mesh])) OR Carcinosarcoma) OR "Carcinosarcoma"[Mesh] OR malignant mixed mullerian tumor*) OR malignant mixed mullerian tumor) OR Mullerian Mixed Tumor) OR Tumor, Mullerian Mixed) OR Carcinosarcoma*)	8
#27	Search (((((((leuprorelinum) OR leuprorelin) OR lucrin depot) OR leuproreline) OR leuprolide) OR Enantone) OR Lupron	3230
#26	Search Lupron	3132
#25	Search Enantone	3112
#24	Search leuprolide	3106
#23	Search leuproreline	11
#22	Search lucrin depot	3
#21	Search leuprorelin	3197
#20	Search leuprorelinum	1
#19	Search (((((((endometrial stromal sarcoma) OR endomet* strom* sarcom*) OR ("Sarcoma, Endometrial Stromal"[Mesh] OR "Endometrial Stromal Tumors"[Mesh])) OR Carcinosarcoma) OR "Carcinosarcoma"[Mesh] OR malignant mixed mullerian tumor*) OR malignant mixed mullerian tumor) OR Mullerian Mixed Tumor) OR Tumor, Mullerian Mixed) OR Carcinosarcoma*	8403
#18	Search Carcinosarcoma*	4405
#17	Search Tumor, Mullerian Mixed	884
#16	Search Mullerian Mixed Tumor	886
#15	Search malignant mixed mullerian tumor	884
#14	Search malignant mixed mullerian tumor*	420
#13	Search "Carcinosarcoma"[Mesh]	5556
#12	Search Carcinosarcoma	6344
#11	Search "Sarcoma, Endometrial Stromal"[Mesh] OR "Endometrial Stromal Tumors"[Mesh]	672
#10	Search endomet* strom* sarcom*	1326
#9	Search endometrial stromal sarcoma	1139
#8	Search ((((((angiomyxoma aggressivum) OR myxomas) OR Angiomyxoma*) OR angiomyxoma* aggressiv*) OR aggressiv* angiomyxoma*) OR aggressive angiomyxoma	524
#7	Search ((((((angiomyxoma aggressivum) OR Myxomas) OR Angiomyxoma*) OR angiomyxoma* aggressiv*) OR aggressiv* angiomyxoma*) OR aggressive angiomyxoma	524

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	Search aggressive angiomyxoma	518
#5	Search aggressiv* angiomyxoma*	400
#4	Search angiomyxoma* aggressiv*	1
#3	Search Angiomyxoma*	519
#2	Search Myxomas	8493
#1	Search agressivum	8408

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 06.09.2016 r.)

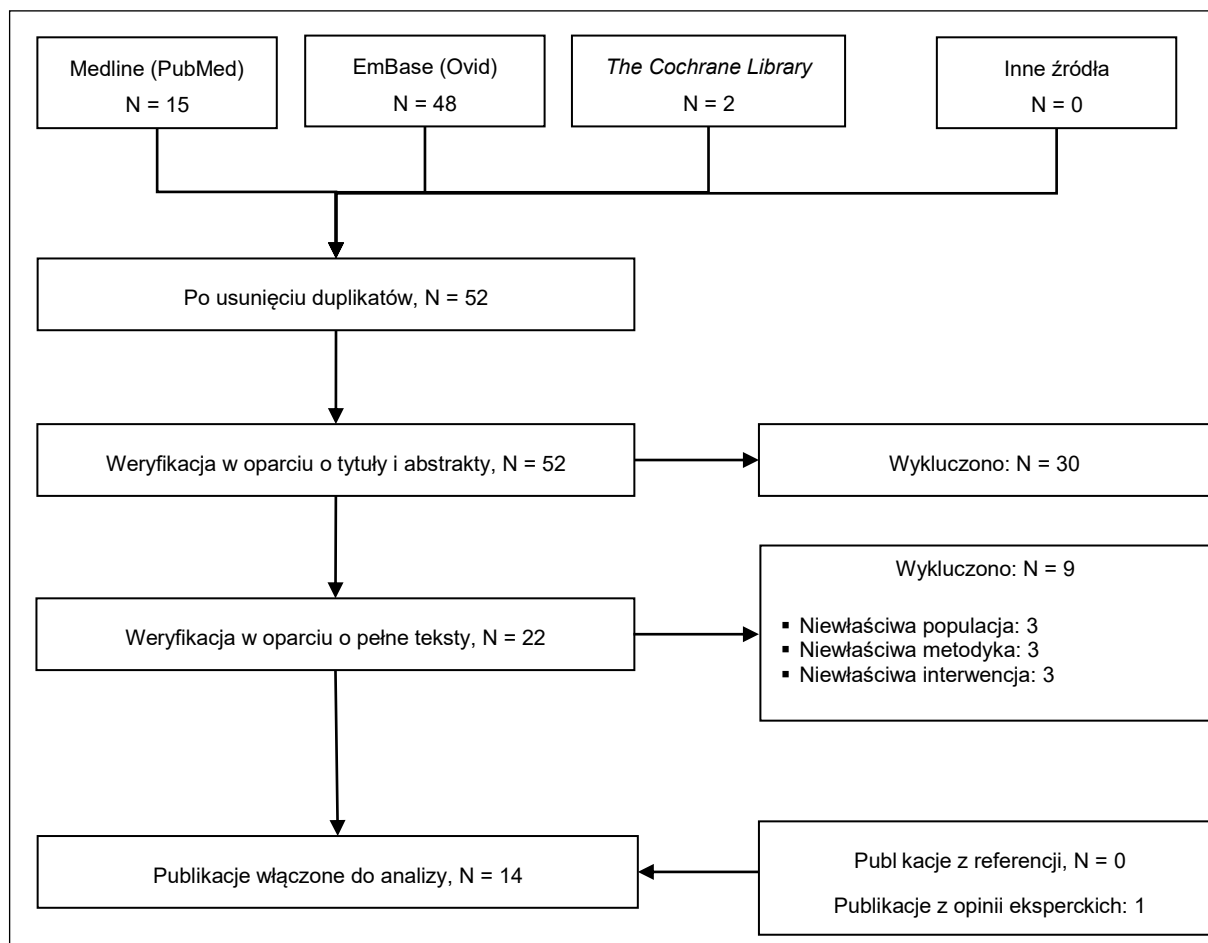
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	angiomyxoma agressivum.af.	0
2	exp myxoma/	7008
3	"Angiomyxoma*".af.	638
4	"aggressiv* angiomyxoma*".af.	474
5	1 or 2 or 3 or 4	7269
6	endometrial stromal sarcoma.af.	1057
7	endometrial stromal sarcoma.mp. or exp endometrium sarcoma/	1565
8	"endomet* strom* sarcom*".af.	1267
9	"Carcinosarcoma*".af.	4153
10	Carcinosarcoma.af.	3956
11	Carcinosarcoma.mp. or exp carcinosarcoma/	3956
12	malignant mixed mullerian tumor.af.	368
13	"malignant mixed mullerian tumor*".af.	518
14	exp mixed Mullerian tumor/ or malignant mixed mullerian tumor.mp.	869
15	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	6139
16	leuprorelinum.af.	1
17	leuprorelin.af.	9491
18	lucrin depot.af.	24
19	leuproreline.af.	30
20	leuprolide.af.	2394
21	Enantone.af.	340
22	Lupron.af.	1712
23	leuprolide.mp. or exp leuprorelin/	9614
24	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	9680
25	5 and 24	12
26	15 and 24	36
27	25 or 26	48

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 06.09.2016 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	angiomyxoma agressivum (Word variations have been searched)	0
#2	MeSH descriptor: [Myxoma] explode all trees	3
#3	Myxom* (Word variations have been searched)	20
#4	Angiomyxoma (Word variations have been searched)	0
#5	aggressive angiomyxoma (Word variations have been searched)	0
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	20
#7	endometrial stromal sarcoma (Word variations have been searched)	11
#8	MeSH descriptor: [Sarcoma, Endometrial Stromal] explode all trees	2
#9	endomet* strom* sarcom* (Word variations have been searched)	13
#10	Carcinosarcoma (Word variations have been searched)	43
#11	Carcinosarcom* (Word variations have been searched)	46
#12	Carcinosarcom* (Word variations have been searched)	46
#13	MeSH descriptor: [Carcinosarcoma] explode all trees	11
#14	malignant mixed mullerian tumor (Word variations have been searched)	16
#15	malignant mixed mullerian tumor* (Word variations have been searched)	14
#16	MeSH descriptor: [Mixed Tumor, Mullerian] explode all trees	2
#17	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	66

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	leuprorelinum (Word variations have been searched)	0
#19	leuprorelin (Word variations have been searched)	396
#20	lucrin depot (Word variations have been searched)	4
#21	leuprorelina (Word variations have been searched)	9
#22	leuprolide (Word variations have been searched)	761
#23	MeSH descriptor: [Leuprolide] explode all trees	497
#24	Enantone (Word variations have been searched)	16
#25	Lupron (Word variations have been searched)	58
#26	#18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	947
#27	#26 and #6	0
#28	#26 and #17	2
#29	#27 or #28	2

10.3. Diagram selekcji badań



11. Piśmiennictwo

Publikacje	
Akashi 2013	Akashi D., Todo Y., Shimada C. et al., Successful Use of Dydrogesterone as Maintenance Therapy in Recurrent Endometrial Stromal Sarcoma: A Case Report, <i>Jpn J Clin Oncol</i> 2013; 43 (11) 1145–1149
Amant 2009	Amant F., Debiec-Rychter M., Timmerman D et al, Clinical management of uterine sarcomas, <i>Lancet Oncol</i> 2009; 10: 1188–98
AOTM-OT-434-24/2014	Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego – Lucrin Depot (leuprorelina) we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej brzucha) i C49.5 (nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej miednicy); Warszawa, grudzień 2013 r.
AOTM-OT-434-30/2014	Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego – Lucrin Depot (leuprorelina) we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C48.0 (nowotwory złośliwe zlokalizowane w przestrzeni zaotrzewnowej); Warszawa, grudzień 2013 r.
APGOT 2013	Alberta Provincial Gynecologic Oncology Team. Uterine sarcoma. Edmonton (Alberta): CancerControl Alberta; 2013 Sep. 15 p. (Clinical practice guideline; no. GYNE-007)
ChPL Lucrin Depot	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lucrin Depot zamieszczona na stronie URPL - http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_LucrinDepot_3_75mg_mikrosf.pdf (data dostępu 06.09.2016)
Danesh 2007	Danesh A. et Sanei M.H., Aggressive angiomyxoma of the vulva: dramatic response to gonadotropin-releasing hormone agonist therapy, <i>Journal of Research in Medical Sciences</i> July & August 2007; Vol 12, No 4., p.217-221
EMA_1	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/05/WC500186342.pdf (data dostępu: 19.09.2016 r.)
EMA_2	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196981.pdf (data dostępu: 19.09.2016 r.)
EMA_3	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/06/WC500169468.pdf (data dostępu: 19.09.2016 r.)
EMA_4	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/02/WC500161892.pdf (data dostępu: 20.09.2016 r.)
ESMO 2014	The ESMO/European Sarcoma Network Working Group, Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 25 (Supplement 3): iii102–iii112, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu254
Everson 1995	Everson L., Sorosky J. et Benda J., Uterine Stromal Sarcoma Diagnosed During Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist During Therapy for Presumed Leiomyoma, <i>Journal Of Gynecologic Surgery</i> , Mary Ann Liebert, Inc., Volume 11, Number 2, 1995, p.99-103
FDA_1	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lupron Depot, FDA, aktualna na czerwiec 2016 r. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019732s042_020517s038lbl.pdf (data dostępu: 20.09.2016 r.)
Im 2016	Sun-Wha Im & Seung Su Han (2016): Treatment of aggressive angiomyxoma of the female perineum: Combined operative and hormone therapy, <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> , DOI: 10.3109/01443615.2016.1157151
Jain 2015	Jain R., Batra S., Ahmad A. et al., Low Grade Endometrial Stromal Sarcoma: A Case Report, <i>Iran J Med Sci</i> January 2015; Vol 40 No 1, p.81-84
Meada 2015	Maeda O., Moritani S., Ichihara S. et al, Long-term survival in low-grade endometrial stromal sarcoma with childbirth and multidisciplinary treatment: a case report, <i>Maeda et al. Journal of Medical Case Reports</i> (2015) 9:233
Mesia 2000	Mesia A et Demopoulou R., Effects of leuprolide acetate on low-grade endometrial stromal Sarcoma, <i>Am J Obstet Gynecol</i> Volume 182, Number 5, p. 1140-1141
NCCN 2016	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline in Oncology, Version 2.2016
Opinia RP nr 359/2014	Opinia Rady Przejrzystości nr 359/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leku Lucrin Depot (leuprorelinum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
PTOK 2013	Red.: Kornafel J., Mądry M., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., Nowotwory kobiecego układu płciowego
Schwartz 2014	Schwartz P.E., Hui P. et McCarthy S., Hormonal Therapy for Aggressive Angiomyxoma: A Case Report and Proposed Management Algorithm, <i>Journal of Lower Genital Tract Disease</i> , Volume 18, Number 2, 2014, E55YE61
Scribner 1998	Scribner D.R., et Walker J.L., Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma Preoperative Treatment with Depo-Lupron and Megace, <i>GYNECOLOGIC ONCOLOGY</i> 71, 458–460 (1998), ARTICLE NO. GO985174
Stanowisko RP nr 244/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 244/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie leuproreliny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD10: C48.0”