



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Wydział Oceny Technologii Medycznych

## Leuprorelina (Lucrin Depot)

### we wskazaniach:

- ICD-10: C48.0 – przestrzeń zaotrzewnowa – w przypadku: agresywnego naczyniakośluzaka (angiomyxomaagressivum) 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;

### innych niż określone w ChPL

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

Aneks do raportu nr: OT.4321.49.2019

Data ukończenia: 18 września 2019r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>7</b>
<b>3.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna .....</b>	<b>7</b>
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	7
3.1.2. Dowody naukowe dla zastosowania leuproreliny we wskazaniu agresywny naczyniakośluzak .....	7
3.1.3. Dowody naukowe dla zastosowania leuproreliny we wskazaniu mięsak podścieliskowy macicy .....	9
Tabela 3. Skuteczność leuproreliny w każdym typie nowotworu ginekologicznego .....	10
<b>4. Źródła .....</b>	<b>11</b>
<b>5. Załączniki .....</b>	<b>12</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań .....	12
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	12

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.27.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 319/2016w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej leuprorelina (Lucrin Depot) we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

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

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

## 2. Rekomendacje kliniczne

Ze względu na przeprowadzenie aktualizacji poprzedniego raportu Agencji nr OT.434.27.2016, w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono w dniu 10.09.2019 r. wyszukiwanie wytycznych klinicznych w celu odnalezienia aktualnych publikacji dotyczących stosowania leuproreliny w leczeniu agresywnego naczyniakośluzaka lub mięsaka podścieliskowego macicy.

Przeszukano następujące źródła:

- 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/>
- National Cancer Institute (NCI) <https://www.cancer.gov/>
- 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](http://www.tripdatabase.com)
- American Cancer Society
- Agency for Health and Research Quality <http://www.ahrq.gov/>
- Guidelines International Network (GIN) <http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>
- Prescrire International [www.english.prescrire.org](http://www.english.prescrire.org)
- Polska Unia Onkologii <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- National Institute for Health and Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <http://www.nccn.org/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <http://www.esmo.org/>

Podczas wyszukiwania wytycznych użyto następujących słów kluczowych: *aggressive angiomyxoma, endometrial stromal sarcoma, uterine sarcoma, soft tissue sarcoma*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych, jakie ukazały się od daty publikacji ostatniego raportu (2016) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>NCCN</b> <b>Version 1.2018</b> <b>(USA)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia mięsaków macicy</b></p> <p>Podstawowym leczeniem raka endometrium jest zwykle histerektomia, ciągłą terapię opartą na progestynie można rozważyć u wybranej grupy pacjentów z chorobą I stopnia (nieinwazyjną, Ia), którzy chcą zachować swoją płodność. Rozważając terapię oszczędzającą płodność, należy spełnić wszystkie kryteria określone w algorytmie (np. brak choroby z przerzutami). Terapia oszczędzająca płodność nie jest zalecana pacjentom wysokiego ryzyka (np. gruczolakom endometrioidalnym o wysokim stopniu złośliwości, surowiczym rakiem macicy, rakiem jasnokomórkowym, rakiem mięsaka i mięsakiem gładkokomórkowym macicy). Pacjenci otrzymujący samą terapię hormonalną powinni być ściśle monitorowani za pomocą biopsji endometrium (np. co 3-6 miesięcy). Wykazano, że terapia oparta na progesteronie przynosi pewne korzyści przy niskiej toksyczności u pacjentów z nowotworami niskiego stopnia.</p> <p>Przy wyborze leczenia uzupełniającego należy wziąć pod uwagę obecność niekorzystnych czynników ryzyka. Jeśli nie ma dowodów na występowanie choroby po operacji pierwotnej (TH/BSO) dla ESS w stadium I można rozważyć obserwację (szczególnie w przypadku menopauzy lub wcześniejszego BSO) lub blokadę estrogenów (kategoria 2B). Pooperacyjna blokada estrogenów zalecana jest w przypadku ESS w stadiach od II do IV. Adjuwant EBRT można dodać dla etapu II-IVa (kategoria 2B). Paliatywna RT może być dodana do blokady estrogenów u pacjentów z chorobą w stadium IVB. Typowa terapia hormonalna obejmuje inhibitory aromatazy (preferowane), octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu. <b>Alternatywą są również analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę GnRH (kategoria 2B). Blokada estrogenów jest również zalecana w przypadku ESS, które wystąpiły ponownie lub są nieoperacyjne.</b></p> <p>Terapię hormonalną jest zalecana u wybranej grupy pacjentów z chorobą niskiego stopnia, nieinwazyjną, którzy chcą zachować swoją płodność. Rozważając terapię oszczędzającą płodność, należy spełnić wszystkie kryteria określone w algorytmie (np. brak choroby z przerzutami). Terapia oszczędzająca płodność nie jest zalecana u pacjentów wysokiego ryzyka badania nie określiły jeszcze optymalnego podejścia terapeutycznego w przypadku wysokiego stopnia ESS.</p> <p>Typowa terapia hormonalna obejmuje inhibitory aromatazy (preferowane), octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu. <b>Alternatywną opcją leczenia w zakresie terapii hormonalnej mogą być również analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę GnRH (kategoria 2B).</b></p> <p><b>Komentarz Analityka Agencji:</b> wytyczne nie wymieniają bezpośrednio leuproreliny, jednak należy ona do wymienionej w wytycznych grupy leków tj. <b>analogów antagonisty hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe.</b></p> <p><b>Źródło finansowania: nie wskazano</b></p> <p><b>Metodyka: przegląd literatury</b></p> <p><b>Siła dowodów:</b></p> <p><b>Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</b></p> <p><b>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest wskazane)</b></p> <p><b>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe)</b></p> <p><b>Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe.</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>ESMO 2018</b> <b>(Europa)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnozowania, leczenia oraz obserwowania osób z mięsakami tkanek miękkich oraz narządów wewnętrznych</b></p> <p>Standardowym leczeniem miejscowym, m.in. w mięsaku podścieliskowym macicy jest blokowa histerektomia. Leczenie chirurgiczne zachowujące płodność u młodych kobiet, nie jest poparte żadnymi dowodami i nie powinno być uznawane za standard leczenia, niemniej jednak może być świadomym wyborem pacjentki.</p> <p><b>Adjuwantowa terapia hormonalna nie jest standardem postępowania, chociaż może stanowić alternatywną opcję leczenia, biorąc pod uwagę retrospektywne dowody wskazujące na jej znaczenie w zmniejszeniu odsetka nawrotów nowotworu. Jednak wrażliwość zaawansowanej choroby na hormony sprawia, że korzyść z jej stosowania jest ogólnie wątpliwa [IV, C]. Terapie hormonalne są uznawane za skuteczne w przypadku leczenia przerzutowego ESS o niskim stopniu złośliwości [V, B]. W tym celu mogą być stosowane tutaj progestageny, inhibitory aromatazy, analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę.</b></p> <p><b>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.</b></p> <p><b>Komentarz Analityka Agencji:</b> wytyczne nie wymieniają leuproreliny, jednak należy ona do wymienionej w wytycznych grupy leków tj. analogów agonisty hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe możliwej do zastosowania w mięsaku podścieliskowym macicy i agresywnym naczyniakośluzaku.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano (autorzy biorący udział w przygotowaniu wytycznych zgłosili potencjalne konflikty interesów).</p> <p><b>Metodyka:</b> przegląd literatury</p> <p><b>Siła dowodów</b></p> <p><b>Poziom dowodów</b></p> <p>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub meta analizy, dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności</p> <p>II – małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem lub metaanalizą takich badań lub metaanalizą badań o dużej heterogeniczności</p> <p>III – prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><b>Stopień rekomendacji</b></p> <p>A – silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane</p> <p>B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane</p> <p>C – niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania – postępowanie opcjonalne</p> <p>D – umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych – generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane</p> <p>E – silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych – postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane</p>

Odnalezione wytyczne odnoszą się do leczenia pacjentów z mięsakiem podścieliskowym macicy, w tym jedna z nich (ESMO 2018) odnosi się do sposobu postępowania w przypadku zdiagnozowania agresywnego naczyniakośluzaka. Odnalezione wytyczne wskazują, że leczeniem z wyboru w przypadku mięsaka podścieliskowego macicy, jak i zdiagnozowania agresywnego naczyniakośluzaka jest leczenie chirurgiczne. Wytyczne wskazują ponadto na możliwość zastosowania terapii hormonalnej przy pomocy analogu hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH), jako alternatywnej opcji leczenia zwłaszcza u pacjentów z chorobą niskiego stopnia, nieinwazyjną, w przypadku pacjentów chcących zachować swoją płodność, w przypadkach nieresekcyjnych, jak i nawrotach choroby.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających leuprorelinę w następujących wskazaniach: agresywny naczyniakośluzak (ang. *aggressiveangiomyxoma*) oraz mięsak podścieliskowy macicy (ang. *endometrialstromalsarcoma*). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.09.2019 r. w bazie medycznej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.27.2016. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 5.2. *Strategia wyszukiwania informacji*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** osoby chore na nowotwór, tj. agresywny naczyniakośluzak (ang. *aggressiveangiomyxoma*) lub mięsak podścieliskowy macicy (ang. *endometrialstromalsarcoma*) 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.

**Typ badań:** randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

**Inne:** włączono publikacje w języku polskim i angielskim, pełne teksty publikacji. Wykluczono doniesienia konferencyjne i rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

##### 3.1.2. Dowody naukowe dla zastosowania leuproreliny we wskazaniu agresywny naczyniakośluzak

Im 2016

22-letnia kobieta, która nigdy nie była w ciąży zgłosiła się do swojej kliniki ginekologicznej z powodu guza w okolicy krocza. W okolicy prawej części sromu zlokalizowano wyczuwalną palpacyjnie, 7-cenymetrową miękką zmianę. Wstępnie postawiono rozpoznanie zapalenie gruczołu Bartholina – wykonano próbę nacięcia oraz drenażu. Nie uzyskano żadnej ropnej wydzieliny. Wykonano zabieg usunięcia części guza (około 1/3). Ocena patologiczna wyciętej zmiany wskazała na naczyniaka jamistego. Pacjentka została skierowana do innego ośrodka ginekologicznego. Tomografia komputerowa brzucha oraz miednicy wykazała zmianę wielkości 8,9\*7,3 cm w prawej części miednicy, rozciągającą się do prawej części sromu. Badanie wykazało 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 części sromu. Z powodów osobistych pacjentka zdecydowała się na operację w terminie 4 miesięcy od postawienia diagnozy. W międzyczasie była leczona agonistą hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe – leuproreliną (cztery comiesięczne cykle – 3,75 mg leuproreliny podawanej podskórną), celem zmniejszenia rozmiarów guza. Po tej terapii wielkość guza zmniejszyła się do rozmiarów 5,7 cm w miejscu o największej średnicy (pomiar wykonany podczas rezonansu magnetycznego). Sromowa część guza została usunięta chirurgicznie od strony krocza. Fragment z guza w części zaotrzewnowej (ok. 5 cm) został nieusunięty z powodu utrudnionej dostępności. W badaniu histopatologicznym potwierdzono agresywnego naczyniakośluzaka. Po operacji zastosowano dodatkowe leczenie hormonalne – podawano agonistę hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe przez okres 9 miesięcy. Badanie kontrolne MRI wykonano po pięciu cyklach leczenia agonistą GnRH. Wykazano zmniejszenie wielkości guza w jamie zaotrzewnowej z 5 do 3 cm. Nowych zmian nie zidentyfikowano. Po zakończonej terapii hormonalnej guz mierzył 2,24 cm (badanie USG). Po roku obserwacji wykonano badanie z użyciem rezonansu magnetycznego, które wykazało ponowny wzrost guza do rozmiarów 5 cm. Dwa lata po obserwacji wielkość guza nie uległa zmianie.



Badanie po trzech latach od zakończenia leczenia wykazało, że guz mierzył 6,42 cm. Wykonano drugą operację, tym razem z podejściem przezbrzusznym, w celu usunięcia w całości przetrwałego guza. Usunięta zmiana mierzyła 7,0\*5,5\*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.

Wnioski Autorów badania: w dalszym ciągu leczenie chirurgicznie jest podstawową metodą leczenia agresywnego naczyniakośluzaka. Jednakże w tym miejscu należy zwrócić szczególną uwagę na terapię hormonalną, która może być pomocna w osiągnięciu całkowitej lub częściowej remisji, a tym samym zmniejszając ryzyko wykonania zabiegu (gdy leczenie hormonalne jest stosowane przed operacją).

Aguilar- Frasco 2018

39-letnia kobieta z miękkim guzem zlokalizowanym w okolicy krocza, który początkowo wykryto w 2003 r. Guz o wymiarach 3\*4 cm został poddany trzem nieskomplikowanym procedurom resekcji po kolejnych nawrotach w 2006 r., 2008 i 2010. Do wystąpienia zmian doszło ponownie w 2011 roku. Pacjentka nie otrzymywała żadnego leczenia od czasu ostatniej interwencji chirurgicznej (2010 r.). Badanie fizykalne ujawniło obszerny, miękki i ruchomy, obustronny guz sromu rozciągający się od prawej wargi sromowej większej do okolicy okołodbytniczej bez powiązanej limfadenopatii. Wyniki wstępnej biopsji potwierdziły rozpoznanie agresywnego naczyniakośluzaka na podstawie analizy mikroskopowej. Tomografia komputerowa ujawniła obecność heterogenicznego guza zlokalizowanego w miednicy z obfitym unaczynieniem wewnętrznym i mnogimi torbielowatymi strefami sugerującymi martwicę. Wielkość guza wynosiła: 28,1\*10,4 cm. Guz rozciągał się w kierunku kanału pochwy, przechodząc przez macicę, pęcherz moczowy i krocze tkanek miękkich w kierunku środkowym. Zaplanowano resekcję chirurgiczną w celu całkowitego usunięcia guza. Wykonano nacięcie skóry ograniczające zewnętrzną część guza. Następnie ostrożnie wycięto go z bocznej ściany pochwy, pęcherza moczowego, macicy i prawych struktur przydatków, bez uszczerbku dla ich integralności, celem zachowania szerokiego marginesu chirurgicznego. Guz ze względu na gęste unaczynienie i przyleganie do sąsiednich tkanek był trudny do usunięcia. Badanie histochemiczne wykazało obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz reaktywność na desminę, aktywną mięśni gładkich, wimentynę i CD 34. Pacjentka w celu zmniejszenia ryzyka kolejnego nawrotu została poddana terapii analogiem GnRH. Pacjentkę poinformowano o możliwości wystąpienia działań niepożądanych (tj. obrzęk, łagodne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia metaboliczne i hormonalne oraz zaburzenia czynności wątroby), jak również wskazano na konieczność regularnych wizyt endokrynologicznych połączonych z testami laboratoryjnymi i badaniami obrazowymi w celu wykrycia nieprawidłowości. Leczenie leuprolidem (3,75 mg) rozpoczęto w lutym 2016 r. i zakończono w 2018 r. Nawrót nowotworu został wykluczony podczas serii ocen klinicznych i rezonansu magnetycznego.

Wnioski Autorów badania: Agresywny naczyniakośluzak jest często mylony z bardziej powszechnymi zmianami w okolicy krocza, być może dlatego, że ich rzeczywiste rozszerzenie nigdy nie jest widoczne, dopóki nie zostanie odpowiednio zobrazowane. Podkreśla to znaczenie wstępnej biopsji w ostatecznej diagnozie przed przystąpieniem do konkretnego planu leczenia, aby w razie potrzeby móc rozważyć leczenie uzupełniające. W omawianym przypadku po wzięciu pod uwagę szczególnego charakteru guza zdecydowano się na terapię hormonalną przy zastosowaniu leuproreliny. Pacjentka po 2 latach leczenia była zadowolona ze swojego wyniku. Nie doświadczyła żadnych skutków ubocznych ani powikłań związanych z leczeniem. Agresywny naczyniakośluzak ma wysoki odsetek nawrotów i wykazuje zmienne odpowiedzi na terapie uzupełniające, takie jak blokada hormonalna, radioterapia i angioembolizacja.

Fuca 2019

Wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie retrospektywne obejmujące pacjentów z agresywnym naczyniakośluzakiem, leczonych w trzech europejskich ośrodkach (Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy and the Italian Rare Cancer Network; Centre LéonBérard, Lyon, France; and Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Spain). Celem niniejszego badania była ocena wyników leczenia chirurgicznego i wrażliwości hormonalną terapię. Ogółem w badaniu wzięło udział 36 pacjentów. Mediana czasu obserwacji wynosiła 51,3 miesiąca. Trzydziestu trzech pacjentów (92%) przeszło całkowitą operację (R0 + R1), z miejscowym wskaźnikiem nawrotów wynoszącym 50% i medianą przeżycia bez nawrotów wynoszącą 39 miesięcy (95% przedział ufności [CI], 27-68,1). Trzynastu pacjentów otrzymało leczenie systemowe pierwszego rzutu hormonoterapią miejscowo zaawansowanej choroby, z całkowitym odsetkiem odpowiedzi wynoszącym 62%, średnim czasem przeżycia bez progresji wynoszącym 24,6 miesiąca (95% przedział ufności [CI], 11,0–39,7). U dwóch pacjentów dodanie inhibitora aromatazy (AI) podczas progresji do agonisty GnRH pierwszego rzutu (GnRH<sub>a</sub>) spowodowało nową odpowiedź guza.



Wnioski Autorów badania: W leczeniu agresywnego naczyniakośluzaka miejscowa kontrola chirurgiczna może być utrudniona, biorąc pod uwagę znaczny odsetek miejscowych nawrotów pomimo całkowitej operacji. Terapia hormonalna może stanowić alternatywną opcję leczenia z możliwością kontroli choroby przy jednoczesnym jej połączeniu z zabiegiem chirurgicznym.

### 3.1.3. Dowody naukowe dla zastosowania leuproreliny we wskazaniu mięsak podścieliskowy macicy

Tsubamoto 2019

Celem badania: Celem badania było określenie wpływu leuproreliny na leczenie nawracającego raka ginekologicznego za pomocą kwestionariusza jakości życia QOL.

Metodyka: W badaniu tym pacjentki otrzymywały 3,75 mg leuproreliny co 4 tygodnie w leczeniu nawracającego raka ginekologicznego. Dane pacjentek zostały poddane retrospektywnej analizie. Do oceny objawów fizycznych wykorzystano domenę fizyczną kwestionariusza QOL CareNotebook. Pogorszenie objawów zdefiniowano jako  $\geq 10$ -punktowy wzrost wyniku wyjściowego, w przeciwnym razie objawy były zdefiniowane jako kontrolowane. Odpowiedzi radiologiczne i serologiczne oceniono zgodnie z kryteriami Gynecological Cancer Intergroup 2011.

**Tabela 2. Kwestionariusz dobrostanu fizycznego**

Czy miałeś kiedykolwiek podobne problemy?														
Proszę zakreśli numer, który najlepiej określa Twój stan, mając na uwadze, że numer 10 oznacza największe nasilenie objawów.														
Q1	Ból	Największe nasilenie	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Brak objawów
Q2	Duszność	Największe nasilenie	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Brak objawów
Q3	Nudności	Największe nasilenie	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Brak objawów
Q4	Utrata apetytu	Największe nasilenie	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Brak objawów
Q5	Problemy ze snem	Największe nasilenie	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Brak objawów
Q6	Zaparcia	Największe nasilenie	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Brak objawów
Q7	Biegunka	Największe nasilenie	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Brak objawów
Q8	Krwawienie z brzucha	Największe nasilenie	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Brak objawów
Q9	Zmęczenie	Największe nasilenie	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Brak objawów
Q10	Oslabienie fizyczne	Największe nasilenie	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	Brak objawów

Wyniki: W latach 2007-2015 25 pacjentkom podawano leuprorelinę w leczeniu nabłonkowego raka jajnika, guza komórek ziarnistych, raka śluzówki macicy, mięsaka podścieliska śluzówki macicy i raka szyjki macicy. Dwadzieścia pacjentek otrzymało uprzednio medianę trzech linii (zakres 1-12 linii) chemioterapii. Dziesięć pacjentek doświadczyło progresji choroby podczas poprzedniej tury chemioterapii. Dwadzieścia pacjentek wypełniało kwestionariusz co 4 tygodnie. Po 8 tygodniach leczenia leuproreliną wskaźnik objawów i kontroli choroby wynosił odpowiednio 65% (13/20) i 44% (11/25). Dwie pacjentki, każda z nich z guzem ziarnistym i rakiem endometrium, uzyskała stabilizację choroby po 6 miesiącach. Wśród 20 pacjentek, które wypełniły kwestionariusz QOL, kontrola objawów i kontrola choroby wykazywały istotną korelację ( $p = 0,016$ ).

Wnioski autorów badania: Leuprorelina wykazuje minimalną aktywność przeciwnowotworową. Fizyczną domenę kwestionariusza QOL można wykorzystywać do oceny efektów leczenia hormonalnego.

**Tabela 3. Skuteczność leuproreliny w każdym typie nowotworu ginekologicznego**

Typ nowotworu	Liczba pacjentów	p-SCR po 2 miesiącach	DCR po 2 miesiącach	PFS po 6 miesiącach
<b>EOC</b>	13	60% (6/10)	31% (4/13)	0% (0/12)
<b>GCT</b>	3	100% (2/2)	100% (3/3)	33% (1/3)
<b>EC</b>	6	67% (4/6)	33% (2/6)	17% (1/6)
<b>ESS</b>	2	0% (0/1)	50% (1/2)	0% (0/2)
<b>CX</b>	1	100% (1/1)	100% (1/1)	0% (0/1)
<b>Podsumowanie</b>	25	65% (13/20)	44% (11/25)	8% (2/24)

CX – rak szyjki macicy (ang. cervical cancer); DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate); EC – rak endometrium (ang. endometrial cancer); EOC – nabłonkowy rak jajnika (ang. epithelial ovarian cancer); ESS – mięsak zrębu macicy (ang. endometrial stromal sarcoma); GCT – guz komórek ziarnistych (ang. granulosa cell tumor); p-QOL – fizyczna domena jakości życia kwestionariusza QOL (ang. physical domain of quality of life); p-SCR – wskaźnik kontroli objawów fizycznych (ang. physical symptom control rate); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival).

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Aguilar-Frasco 2018	Aguilar-Frasco J., Ruben-Castillo C., Rodriguez-Quintero J.H., Medina-Franco H., Giant recurrence successfully treated with wide excision and adjuvant therapy with GnRH analogue, <i>BMJ Case Reports</i> . 11 (1), 2018. Article Number: e226973. Date of Publication: 01 Nov 2018.
Fuca 2019	Fuca G., Hindi N., Ray-Coquard I., Colia V., Dei Tos A.P., Martin-Broto J., Brahmi M., Collini P., Lorusso D., Raspagliesi F., Pantaleo M.A., Vincenzi B., Fumagalli E., Gronchi A., Casali P.G., Sanfilippo R., Treatment Outcomes and Sensitivity to Hormone Therapy of Aggressive Angiomyxoma: A Multicenter, International, Retrospective Study., <i>Oncologist</i> . 24 (7) (pp e536-e541), 2019. Date of Publication: July 2019.
Im 2016	Im S.-W., Han S.S., Treatment of aggressive angiomyxoma of the female perineum: Combined operative and hormone therapy., <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> . 36 (6) (pp 819-821), 2016. Date of Publication: 17 Aug 2016.
Tsubamoto 2019	Tsubamoto H., Ueda T., Inoue K., Isono-Nakata R., Saeki S., Kato Y., Shibahara H., Effects of leuprorelin for the treatment of recurrent gynecological cancer by assessment including self-administered quality-of-life questionnaire., <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology Research</i> . 45 (1) (pp 203-209), 2019. Date of Publication: January 2019.

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

ESMO 2018	P. G. Casal et. al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES, Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv51–iv67, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy096 Published online 28 May 2018; updated 04 October 2018
NCCN 2018	Wui-Jin Koh, M et. al. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms, Version 1.2018

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań

Zgodnie z Obwieszczeniem nr 65 MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, jedynym produktem leczniczym zawierającym ocenianą substancję czynną (octan leuproreliny) finansowanym ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań jest produkt leczniczy Lucrin Depot 3,75 mg.

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowaną w ocenianych wskazaniach

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>1070.1, analogi gonadoliberyny - leuprorelina</b>								
Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 zest.	05909990686117	270,84	284,38	-	284,38	bezpłatny	0

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

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 09.09.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#40	Search((((((((leuprorelinum) OR leuprorelin) OR lucrin depot) OR leuprorelina) OR leuprorelide) OR leuprolide) OR enantone) OR lupron)) AND (((((aggressive) OR Myxomas) OR Angiomyxoma*) OR angiomyxoma* aggressiv*) OR aggressiv* angiomyxoma*) OR aggressiveangiomyxoma)) OR (((((((((((endometrialstromalsarcoma) OR endomet* strom* sarcom*) OR "Sarcoma, EndometrialStromal"[Mesh]) OR "EndometrialStromalTumors"[Mesh]) OR ("Sarcoma, EndometrialStromal"[Mesh]) OR "EndometrialStromalTumors"[Mesh])) OR carcinosarcoma) OR "Carcinosarcoma"[Mesh]) OR malignantmixedmullerian tumor*) OR malignantmixedmullerian tumor) OR Mullerian Mixed Tumor) OR Tumor, Mullerian Mixed) OR carcinosarcoma*)) AND (((((((leuprorelinum) OR leuprorelin) OR lucrin depot) OR leuprorelina) OR leuprorelide) OR leuprolide) OR enantone) OR lupron))	18
#39	Search((((((((leuprorelinum) OR leuprorelin) OR lucrin depot) OR leuprorelina) OR leuprorelide) OR leuprolide) OR enantone) OR lupron)) AND (((((aggressive) OR Myxomas) OR Angiomyxoma*) OR angiomyxoma* aggressiv*) OR aggressiv* angiomyxoma*) OR aggressiveangiomyxoma)) AND (((((((((((endometrialstromalsarcoma) OR endomet* strom* sarcom*) OR "Sarcoma, EndometrialStromal"[Mesh]) OR "EndometrialStromalTumors"[Mesh]) OR ("Sarcoma, EndometrialStromal"[Mesh]) OR "EndometrialStromalTumors"[Mesh])) OR carcinosarcoma) OR "Carcinosarcoma"[Mesh]) OR malignantmixedmullerian tumor*) OR malignantmixedmullerian tumor) OR Mullerian Mixed Tumor) OR Tumor, Mullerian Mixed) OR carcinosarcoma*)) AND (((((((leuprorelinum) OR leuprorelin) OR lucrin depot) OR leuprorelina) OR leuprorelide) OR leuprolide) OR enantone) OR lupron))	9
#38	Search((((((((leuprorelinum) OR leuprorelin) OR lucrin depot) OR leuprorelina) OR leuprorelide) OR leuprolide) OR enantone) OR lupron)) AND (((((aggressive) OR Myxomas) OR Angiomyxoma*) OR angiomyxoma* aggressiv*) OR aggressiv* angiomyxoma*) OR aggressiveangiomyxoma)) AND (((((((((((endometrialstromalsarcoma) OR endomet* strom* sarcom*) OR "Sarcoma, EndometrialStromal"[Mesh]) OR "EndometrialStromalTumors"[Mesh]) OR ("Sarcoma, EndometrialStromal"[Mesh]) OR "EndometrialStromalTumors"[Mesh])) OR carcinosarcoma) OR "Carcinosarcoma"[Mesh]) OR malignantmixedmullerian tumor*) OR malignantmixedmullerian tumor) OR Mullerian Mixed Tumor) OR Tumor, Mullerian Mixed) OR carcinosarcoma*)) AND (((((((leuprorelinum) OR leuprorelin) OR lucrin depot) OR leuprorelina) OR leuprorelide) OR leuprolide) OR enantone) OR lupron))Schema: all	0

#37	Search((((((((leuprorelinum) OR leuprorelin) OR lucrin depot) OR leuproreline) OR leuprorelide) OR leuprolide) OR enantone) OR lupron)) AND ((((((aggressive) OR Myxomas) OR Angiomyxoma*) OR angiomyxoma* aggressiv*) OR aggressiv* angiomyxoma*) OR aggressiveangiomyxoma)) AND (((((((((((endometrialstromalsarcoma) OR endomet* strom* sarcom*) OR "Sarcoma, EndometrialStromal"[Mesh]) OR "EndometrialStromalTumors"[Mesh]) OR ("Sarcoma, EndometrialStromal"[Mesh]) OR "EndometrialStromalTumors"[Mesh])) OR carcinosarcoma) OR "Carcinosarcoma"[Mesh]) OR malignantmixedmullerian tumor*) OR malignantmixedmullerian tumor) OR Mullerian Mixed Tumor) OR Tumor, Mullerian Mixed) OR carcinosarcoma*)) AND (((((((leuprorelinum) OR leuprorelin) OR lucrin depot) OR leuproreline) OR leuprorelide) OR leuprolide) OR enantone) OR lupron))	0
#36	Search((((((((leuprorelinum) OR leuprorelin) OR lucrin depot) OR leuproreline) OR leuprorelide) OR leuprolide) OR enantone) OR lupron)) AND ((((((aggressive) OR Myxomas) OR Angiomyxoma*) OR angiomyxoma* aggressiv*) OR aggressiv* angiomyxoma*) OR aggressiveangiomyxoma)	9
#35	Search((((((((((((endometrialstromalsarcoma) OR endomet* strom* sarcom*) OR "Sarcoma, EndometrialStromal"[Mesh]) OR "EndometrialStromalTumors"[Mesh]) OR ("Sarcoma, EndometrialStromal"[Mesh]) OR "EndometrialStromalTumors"[Mesh])) OR carcinosarcoma) OR "Carcinosarcoma"[Mesh]) OR malignantmixedmullerian tumor*) OR malignantmixedmullerian tumor) OR Mullerian Mixed Tumor) OR Tumor, Mullerian Mixed) OR carcinosarcoma*)) AND (((((((leuprorelinum) OR leuprorelin) OR lucrin depot) OR leuproreline) OR leuprorelide) OR leuprolide) OR enantone) OR lupron)	9
#34	Search((((((((leuprorelinum) OR leuprorelin) OR lucrin depot) OR leuproreline) OR leuprorelide) OR leuprolide) OR enantone) OR lupron	3508
#33	Searchlupron	3386
#32	Searchenantone	3364
#31	Searchleuprolide	3357
#30	Searchleuprorelide	4
#29	Searchleuproreline	3360
#28	Searchlucrin depot	6
#27	Searchleuprorelin	3469
#26	Searchleuprorelinum	3357
#25	Search((((((((((((endometrialstromalsarcoma) OR endomet* strom* sarcom*) OR "Sarcoma, EndometrialStromal"[Mesh]) OR "EndometrialStromalTumors"[Mesh]) OR ("Sarcoma, EndometrialStromal"[Mesh]) OR "EndometrialStromalTumors"[Mesh])) OR carcinosarcoma) OR "Carcinosarcoma"[Mesh]) OR malignantmixedmullerian tumor*) OR malignantmixedmullerian tumor) OR Mullerian Mixed Tumor) OR Tumor, Mullerian Mixed) OR carcinosarcoma*	9203
#24	Searchcarcinosarcoma*	4943
#23	SearchTumor, Mullerian Mixed	950
#22	SearchMullerian Mixed Tumor	952
#21	Searchmalignantmixedmullerian tumor	950
#20	Searchmalignantmixedmullerian tumor*	461
#19	Search"Carcinosarcoma"[Mesh]	5881
#16	Searchcarcinosarcoma	6887
#15	Search("Sarcoma, EndometrialStromal"[Mesh]) OR "EndometrialStromalTumors"[Mesh]	789
#14	Search"EndometrialStromalTumors"[Mesh]	789
#12	Search"Sarcoma, EndometrialStromal"[Mesh]	657
#9	Searchendomet* strom* sarcom*	1540
#8	Searchendometrialstromalsarcoma	1336
#7	Search((((aggressive) OR Myxomas) OR Angiomyxoma*) OR angiomyxoma* aggressiv*) OR aggressiv* angiomyxoma*) OR aggressiveangiomyxoma	627
#6	Searchaggressiveangiomyxoma	618
#5	Searchaggressiv* angiomyxoma*	468
#4	Searchangiomyxoma* aggressiv*	468
#3	SearchAngiomyxoma*	608

#2	Search <b>Myxomas</b>	9367
#1	Search <b>aggressive</b>	195599

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 09.09.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	angiomyxoma aggressivum.af.	0
2	myxoma.af.	8978
3	"Angiomyxoma* ".af.	790
4	"aggressiv* angiomyxoma* ".af.	578
5	1 or 2 or 3 or 4	9297
6	endometrial stromal sarcoma.af.	1377
7	"endomet* strom* sarcom* ".af.	1637
8	carcinosarcoma.af.	5035
9	"Carcinosarcom* ".af.	5264
10	malignant mixed mullerian tumor.af.	443
11	"malignant mixed mullerian tumor* ".af.	616
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	7026
13	leuprorelinum.af.	1
14	leuprorelin.af.	10916
15	lucrin depot.af.	36
16	leuproreline.af.	34
17	leuprolide.af.	2770
18	enantone.af.	367
19	Lupron.af.	1878
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	11125
21	5 and 20	21
22	12 and 20	37
23	21 or 22	58

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 09.09.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	angiomyxomaaggressivum	0
#2	MeSHdescriptor: [Myxoma] explodealltrees	3
#3	myxom*	36
#4	angiomyxoma	0
#5	aggressiveangiomyxoma	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	37
#7	endometrialstromalsarcoma	14
#8	MeSHdescriptor: [Sarcoma, EndometrialStroma ] explodealltrees	2
#9	endomet* strom* sarcom*	17
#10	carcinosarcoma	122
#11	carcinosarcom*	128
#12	MeSHdescriptor: [Carcinosarcoma] explodealltrees	23
#13	malignantmixedmullerian tumor	20
#14	malignantmixedmullerian tumor*	17
#15	MeSHdescriptor: [Mixed Tumor, Mullerian] explodealltrees	12

#16	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	153
#17	leuprorelinum	0
#18	leuprorelin	490
#19	lucrin depot	7
#20	leuproreline	29
#21	leuprolide	1008
#22	MeSHdescriptor: [Leuprolide] explodealltrees	659
#23	enantone	28
#24	lupron	92
#25	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1275
#26	#25 AND #6	0
#27	#25 AND #16	1
#28	#26 OR #27	1