

(ICD-10 C48.0)



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Biuro Prezesa

Leuprorelina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy (przestrzeń zaotrzewnowa) (ICD-10 C48.0)

Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń
gwarantowanych realizowanych w ramach programu
chemioterapii niestandardowej

Raport Nr: AOTM-BP-431-9/2013

Warszawa, listopad 2013 r.

Zastosowane skróty:

AAM – ang. *Aggressive angiomyxoma*- mięsakiem naczyniowo-śluzakowatym

BAC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

CDER – ang. Center for Drug Evaluation and Research

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

FDA – ang. U.S. Food and Drug Administration

FSH – ang. *follicle-stimulating hormone* – hormon folikulotropowy

GnRH – ang. *gonadotropin-releasing hormone* – hormonu uwalniającego gonadotropinę

LH – ang. *luteinizing hormone* – hormon luteinizujący

MRI – ang. *magnetic resonance imaging* – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

MZ – mięsaki zaotrzewnowe

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

SSRI – ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* – Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny

Spis treści

1	Podstawowe informacje o wniosku	4
2	Problem decyzyjny	6
2.1	Problem zdrowotny	6
2.2	Opis świadczeń alternatywnych	7
2.3	Liczebność populacji wnioskowanej	8
3	Interwencje wnioskowane i komparatory	9
3.1	Interwencja	9
3.2	Zagadnienia rejestracyjne	9
3.3	Wskazania zarejestrowane	11
3.4	Wskazania, których dotyczy wniosek	13
4	Opinie ekspertów	13
5	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	13
5.1	Rekomendacje kliniczne	13
5.2	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	13
6	Finansowanie ze środków publicznych	13
6.1	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	13
6.2	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	13
7	Wskazanie dowodów naukowych	13
7.1	Analiza kliniczna	13
7.1.1	Metodologia analizy klinicznej	13
7.1.2	Wyniki analizy klinicznej	14
8	Podsumowanie	19
8.1	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	19
8.2	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	19
	Przedmiot wniosku	19
	Problem zdrowotny	20
	Opis wnioskowanej technologii medycznej	20
	Alternatywne technologie medyczne	20
	Skuteczność kliniczna	21
	Bezpieczeństwo stosowania	21
	Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej	21
	Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach	21
9	Piśmiennictwo	21

1 Podstawowe informacje o wniosku

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

02-10-2013
MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leuprorelina w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C48.0

Typ zlecenia:

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2):

- podstawowej opieki zdrowotnej
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
 - leczenia szpitalnego
 - opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
 - rehabilitacji leczniczej
 - świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
 - leczenia stomatologicznego
 - lecznictwa uzdrowiskowego
 - zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ
(usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)
- x

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- X 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:

leuprorelina

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C48.0 (nowotwór złośliwy (przestrzeń zaotrzewnowa))

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent
Eligard 22,5 mg	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	22,5 mg	1 zest. (tacki)	Astellas Pharma
Eligard 45 mg		45 mg	1 zest. (2 strz.napeł.)	
Eligard 7,5 mg		7,5 mg	1 zest. (tacki)	
Leuprostin	implant podskórny	3,6 mg	1 szt. (impl.)	Sandoz GmbH
Leuprostin		5 mg	1 szt. (impl.)	
Lucrin Depot	mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań	11,25 mg	1 zest.	Abbott Laboratories Poland Sp. Z. o. o.
Lucrin Depot		3,75 mg	1 zest.	

2 Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie leuproreliny w nowotworze złośliwym (przestrzeń zaotrzewnowa).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

W korespondencji z dnia 2 października 2013 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie leuproreliny w nowotworze złośliwym (przestrzeń zaotrzewnowa).

W odpowiedzi na powyższą korespondencję oraz mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych danych, Prezes AOTM wystąpił do Ministra Zdrowia z prośbą o akceptację wykonania skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

Pismem z dnia 17.10.2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-33/DJ/13 Minister Zdrowia wyraził zgodę na dokonanie skróconej oceny przedmiotowej technologii medycznej, ograniczonej do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań leuproreliny oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

2.1 Problem zdrowotny

ICD-10: C48.0 – Nowotwór złośliwy (przestrzeń zaotrzewnowa)

Przestrzeń zaotrzewnowa jt. tylny obszar jamy brzusznej, ograniczony po bokach przez mięsień czworoboczny lędźwi i rozciągający się od przepony do brzegów miednicy, gdzie przechodzi w przestrzeń zaotrzewnową miednicy. Od tyłu ogranicza ją kręgosłup, a od przodu otrzewna.

W przestrzeni zaotrzewnowej zmiany nowotworowe mogą wywodzić się z nerek, moczowodów, nadnerczy, obwodowej tkanki nerwowej oraz tkanki łącznej, mięśniowej lub tłuszczowej. Mogą występować zmiany pojedyncze lub mnogie, współistnieć z innymi nowotworami lub zakażeniami, zarówno nieswoistymi, jak i swoistymi. Ponad połowa ma pochodzenie mezenchymalne, pozostałe guzy to chłoniaki, nowotwory zarodkowe, płaskonabłonkowe czy przerzuty.

Mniej więcej co trzeci złośliwy nowotwór w przestrzeni zaotrzewnowej jest mięsakiem. 15% mięsaków tkanek miękkich lokalizuje się w przestrzeni zaotrzewnowej, co daje 0,25/100 000 współczynnik zapadalności na mięsaki zaotrzewnowe (MZ). Najczęściej występują: tłuszczakomięsaki (70%), mięsaki gładkomórkowe (15%). Pozostałe to: pierwotne

nowotwory limfoproliferacyjne, nowotwory nabłonkowe (nerek, trzustki, nadnerczy), przerzuty ze znanych bądź nieznanymi miejsc (guzy zarodkowe, rak, czerniaki).

Diagnostyka

Ze względu na lokalizację, wolny wzrost oraz długi okres utajenia nowotwory te osiągają duże rozmiary (guz o 20 cm średnicy nie jest rzadko spotykany). Najczęstsze objawy podawane przez chorych to: ból lub dyskomfort. U niektórych chorych może wystąpić podwyższona temperatura ciała oraz zwiększona liczba leukocytów spowodowane centralną martwicą dużych guzów nowotworowych.

W diagnostyce guzów przestrzeni zaotrzewnowej badaniem z wyboru jest ultrasonografia, a w razie potrzeby MRI. Z uwagi na różnorodność zmian, niejednokrotnie konieczne jest wykonanie tomografii komputerowej, arteriografii oraz BAC. W takich przypadkach punkcja guza dostarcza bardzo istotnych informacji diagnostycznych. Współistnienie innych schorzeń znacznie utrudnia diagnozę i przebieg leczenia. Niektórzy chirurdzy-onkolodzy rekomendują wykonanie minilaparotomii z pobraniem wycinka próbnego z guza. Technika weryfikacji nowotworu winna być bardzo staranna, tak aby uniknąć wewnątrzbrzusznego rozsiewu, oraz umożliwić późniejszy radykalny zabieg chirurgiczny.

Leczenie

Podstawową formą leczenia nowotworów w przestrzeni zaotrzewnowej jest chirurgiczne usunięcie ich. Guzy te są trudne do resekcji (wiążą się z tym gorsze prognozy) ze względu na swoje rozmiary, utrudniony dostęp dla chirurga oraz położone w niedalekiej odległości ważne organy.

Radioterapia w leczeniu nowotworów przestrzeni zaotrzewnowej ze względu na położone w bliskiej okolicy narządy wrażliwe na promieniowanie powinna być ograniczona do pacjentów z najwyższym ryzykiem.

Większość nowotworów w przestrzeni zaotrzewnowej nie jest wrażliwa na chemioterapię. Jednak ze względu na różne pochodzenie guzów, każdy przypadek powinien być rozpatrywany indywidualnie. Przykładowe substancje wykorzystywane w chemioterapii:

- taksany – naczyniakomięsak
- gemcytabina i docetaksel – mięsak gładkokomórkowy
- trabektedyna – mięsak gładkokomórkowy, tłuszczakomięsak

W niektórych przypadkach nowotworów w podanym wskazaniu ma zastosowanie hormonoterapia (agoniści gonadoliberyny w leczeniu mięsaków naczyniowo-śluzakowatych). Uważa się powszechnie, że najważniejszym czynnikiem warunkującym wyleczenie jest możliwość radykalnego usunięcia nowotworu.

2.2 Opis świadczeń alternatywnych

W opinii eksperta prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego Krajowego Konsultanta ds. Onkologii Klinicznej nie można wskazać alternatywnego postępowania do agonistów GnRH w podanym wskazaniu. W wykazie leków refundowanych znajdują się 2 analogi gonadotropiny poza omawianą leuproreliną:

- goserelina
- tryptorelina

Tabela 1 Wykaz leków refundowanych będących świadczeniami alternatywnymi w porównaniu do leuproreliny we wskazaniu ICD-10: C48.0, wyciąg z obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2013 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Wysokość limitu finansowania	Wskazania refundowane	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją	Poziom odpłatności
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	238,79	265,08	Nowotwory złośliwe - Rak	Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt
	Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg	1 amp.-strz.		773,63	852,04			
Triptorelinum	Decapeptyl Depot, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 zest. (1 amp. strz. proszku + 1 amp. strz. rozpuszczalnika)		232,47	265,08			
	Diphereline SR 11,25, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11,25 mg	1 fiol. prosz. + 1 amp. rozp. + 1 strzyk. + 2 igły		786,28	852,04			
	Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3,75 mg	Pudełko zawierające 1 fiolkę, i 1 ampułkę z 1 strzykawką (z polipropylenu) i 2 igłami		289,98	265,08			

2.3 Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 2. Liczba zachorowań w Polsce dla kodu ICD-10 C48

Rok	Liczba zachorowań
2010	185
2011	178

Źródło: Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii

Wg eksperta klinicznego stosowanie leuproreliny w chemioterapii niestandardowej we wskazaniu nowotwory złośliwe w przestrzeni zaotrzewnowej powinno być zawężone do leczenia chorych z rozpoznaniem mięsaków naczyniowo-śluzakowatych przestrzeni zaotrzewnowej. Populacja o tak zawężonym wskazaniu według opinii eksperta wynosi najwyżej 5 osób rocznie.

3 Interwencje wnioskowane i komparatory

3.1 Interwencja

3.2 Zagadnienia rejestracyjne

Na terenie Rzeczypospolitej Polskiej zarejestrowanych jest 12 produktów leczniczych zawierających leuprorelinę:

- Eligard 7,5 mg
- Eligard 22,5 mg
- Eligard 45 mg
- Leuprorelin Regiomedica 3,6 mg
- Leuprorelin Regiomedica 5 mg
- Leuprostin, 3,6 mg
- Leuprostin, 5 mg
- Lucrin Depot, 30 mg
- Lucrin Depot, 3,75 mg
- Lucrin PDS, 3,75 mg
- Lucrin PDS, 11,25 mg
- Lutrate Depot, 3,75 mg

Spośród 12 zarejestrowanych refundowanych jest 7 leków, wymienionych w tabeli poniżej.

Tabela 3 Wykaz leków refundowanych zawierających leuprorelinę. Stan z 25 października 2013.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg	1 zest. (tacki)	129.0. Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	786,28	833,46	865,76	852,04	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczak	23,32
Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz.napeł.)		1571,3	1665,58	1713,88	1704,09				28,99
Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7,5 mg	1 zest. (tacki)		260,98	276,64	295,74	284,01				14,93
Leuprostin, implant podskórny, 3,6 mg	1 szt. (impl.)		217,49	230,54	249,2	249,2				3,2
Leuprostin, implant podskórny, 5 mg	1 szt. (impl.)		652,47	691,62	722,6	722,6				8,96
Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 11,25 mg	1 zest.		895,48	949,21	980,19	795,24	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy, Nowotwory złośliwe - Rak prostaty			193,91
Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 zest.		297,6	315,46	334,12	265,08	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty			72,24

Źródło: Załącznik do obwieszczenia DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.42 z dnia 25 października 2013 r

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej; hormony i ich pochodne;

Kod ATC: L 02 AE 02

Octan leuproreliny, agonista 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 rodnych 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 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.

3.3 Wskazania zarejestrowane

Tabela 4 Wskazania leków zawierających leuprorelinę według ich CHPL

	Eligard 7,5 mg	Eligard 22,5 mg	Eligard 45 mg	Leuprorelin Regiomedica 3,6 mg	Leuprorelin Regiomedica 5 mg	Leuprostin, 3,6 mg	Leuprostin, 5 mg	Lucrin Depot 30 mg	Lucrin Depot, 3,75 mg	Lucrin PDS, 3,75 mg	Lucrin PDS, 11,25 mg	Lutrate Depot, 3,75 mg
Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego wrażliwego na terapię hormonalną u dorosłych mężczyzn.	+	+	+	+	+	+	+					+
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.									+	+	+	
Leczenie przyczynowe dzieci z przedwczesnym pokwitaniem pochodzenia podwzgórzowo-przysadkowego.									+	+		
Leczenie raka piersi estrogenozależnego u kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym, u których wymagana jest farmakologiczna supresja czynności jajników.											+	

3.4 Wskazania, których dotyczy wnioski

Leczenie złośliwego nowotworu w przestrzeni zaotrzewnowej (ICD-10 C.48.0).

4 Opinie ekspertów

Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

„Finansowanie analogów gonadotropiny (np. leuprorelina) jest uzasadnione w przypadku leczenia chorych z rozpoznaniem mięsaków naczyniowo-śluzakowatych przestrzeni zaotrzewnowej (nie dotyczy pozostałych typów histologicznych mięsaków tkanek miękkich).”

5 Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

5.1 Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono rekomendacji w podanym wskazaniu.

5.2 Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Nie odnaleziono rekomendacji w podanym wskazaniu

6 Finansowanie ze środków publicznych

6.1 Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 5 Liczba złożonych wniosków i wydanych zgód, dla których wnioskowano o terapię leuprorelina we wskazaniu ICD-10 C48.0. w 2012 roku oraz pierwszej połowie 2013 r.

Rok	liczba wniosków	liczba zgód	wartość leku dla cyklu
2012	1	1	2 862,36
01-06.2013	1	1	4 771,44

Źródło: dane NFZ

6.2 Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono informacji na temat finansowania leuproreliny we wskazaniu: nowotwór złośliwy w przestrzeni zaotrzewnowej.

7 Wskazanie dowodów naukowych

7.1 Analiza kliniczna

7.1.1 Metodologia analizy klinicznej

7.1.1.1.1 Strategia wyszukiwania

30-31.10.2013 oraz 08.11.2013 przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia opisów przypadków, badań klinicznych pierwotnych, wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- Medline
- EMBASE
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov),
- Centre for Reviews and Dissemination
- strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA),

7.1.1.1.1.2 Kryteria włączenia/wyłączenia

Tabela 6 Kryteria selekcji badań do przeglądu badań

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	pacjenci z nowotworem złośliwym w przestrzeni zaotrzewnowej	brak
Interwencja	agoniści GnRH	brak
Komparatory	dowolne	brak
Punkty końcowe	dowolne	brak
Inne kryteria	brak	badanie opublikowane w formie abstraktu

Do przeglądu włączono:

- 2 – opisy przypadków (Shinohara (2004), Haldar (2009)), gdzie zastosowano agonistę GnRH (nie podano dawki, ani konkretnej nazwy leku)
- 3 – opisy przypadków (Danesh (2007), Shinohara (2004), Fine (2001)) gdzie zastosowano leuprorelinę
- 1 – opis przypadku (Sun (2010)) gdzie zastosowano tryptorelinę
- 1 – opis przypadku (McCluggage (2006)) gdzie zastosowano goserelinę
- 1 – opisów przypadku (Palomba (2011)) gdzie zastosowano leuprorelinę z raloksyfenem

7.1.2 Wyniki analizy klinicznej

7.1.2.1.1.1 Skuteczność efektywność kliniczna

Tabela 7 Opis przypadków, w których zastosowano agonistę GnRH we wskazaniu ICD-10 C48.0

Badanie	Populacja		Interwencja	Przebieg leczenia
Shinohara (2004)	34 letnia kobieta z mięsakiem naczyniowo-śluzakowatym		<ol style="list-style-type: none"> 1) Resekcja nowotworu. 2) I rzut: Leuprorelina 3,75 mg miesięcznie przez 12 miesięcy. 3) II rzut: agonista GnRH (nie podano konkretnej substancji ani dawki) przez 3 miesiące 4) III rzut: agonista GnRH (nie podano konkretnej substancji ani dawki) 	12.1999 r. został zdiagnozowany AAM. Po resekcji guza zastosowano I rzut leczenia. Nie wykryto nawrotu choroby podczas pierwszego rzutu leczenia. Po 3 miesiącach po terapii wykryto guz. Podano II rzut agonisty GnRH. Po 3 miesiącach badanie wykazało, całkowitą remisję. Do dnia wydania artykułu pacjentka otrzymała III rzut agonisty GnRH i nie zaobserwowano nawrotu nowotworu.
Haldar (2009)	7 kobiet, z czego 3 otrzymały agonistę GnRH	22 letnia kobieta (w ciąży) z mięsakiem naczyniowo-śluzakowatym	agonista GnRH	podczas leczenia agonistą GnRH uzyskiwano remisję nowotworu, po odstawieniu leczenia następował nawrót choroby
		44 letnia kobieta z mięsakiem naczyniowo-śluzakowatym	agonista GnRH	Terapia miała na celu zmniejszenie guza przed operacją. Do czasu publikacji nie zaraportowano pozytywnych efektów.
		47 letnia kobieta z mięsakiem naczyniowo-śluzakowatym	agonista GnRH	Terapia miała na celu zmniejszenie guza przed operacją. Nowotwór nie zmniejszył się i pacjentka została poddana operacji.

Badanie	Populacja	Interwencja	Przebieg leczenia
Danesh (2007)	21 letnia kobieta (w ciąży) z mięsakiem naczyniowo-śluzakowatym	<ol style="list-style-type: none"> 1) Niecałkowita resekcja nowotworu. 2) Leuprorelina 3,75 mg miesięcznie przez 6 miesięcy 	W związku z faktem, że całkowita resekcja guza nie było możliwe zastosowano adiuwantowe leczenie leuproreliną. Przez następny rok nie wykryto nawrotu choroby.
Fine (2001)	27 letnia kobieta z mięsakiem naczyniowo-śluzakowatym	<ol style="list-style-type: none"> 1) Resekcja nowotworu 2) Resekcja nawrotu guza 3) Leuprorelina 3,75 mg przez 6 miesięcy. 	Zdiagnozowano w 12.1992. Wycięto 04.1993. Pierwsza reemisja 12.1993. Po resekcji następny nawrót choroby miał miejsce 10.1999. Podano leuprorelinę. Po 3 miesiącach przeprowadzono badania, który wykazały remisję nowotworu. Po 6 miesiącach terapii leuproreliną przeprowadzono badania i nie wykryto nawrotu choroby.
Sun (2010)	31 letnia kobieta z mięsakiem naczyniowo-śluzakowatym	<ol style="list-style-type: none"> 1) Resekcja nowotworu 2) Tryptorelina 3,75 mg miesięcznie przez 3 miesiące 	10.2007 wykryto nowotwór. 11.2007 przeprowadzono resekcję nowotworu. Podano tryptorelinę. Do momentu opublikowania artykułu (08.2010 r.) u kobiety nie zaobserwowano nawrotu choroby.
McCluggage (2006)	35 letnia kobieta z mięsakiem naczyniowo-śluzakowatym	Goserelina (Zoladex) 3,6 mg miesięcznie przez 8 miesięcy.	Po 4 miesiącach terapii badania wykazały zmniejszanie rozmiaru guza. Po kolejnych 4 miesiącach leczenia MRI wykazało całkowitą remisję nowotworu.

Badanie	Populacja	Interwencja	Przebieg leczenia
Palomba (2011)	32 letnia kobieta z 3 nawrotom mięsaka naczyńniowo-śluzakowatego	1) Leuprorelina (Enantone) 3,75 mg, co 28 dni + raloksyfen (Evista) 180 mg codziennie przez 3 miesiące 2) resekcja nowotworu 3) Leuprorelina (Enantone) 3,75 mg co 28 dni + raloksyfen (Evista) 180 mg codziennie przez 3 miesiące	Po 3 miesięcznej kuracji leuproreliną + raloksyfen badania wykazały zmniejszenie nowotworu. Przeprowadzono operację. Podano ponownie w takiej samej dawce oraz okresie czasu Leuprorelinę + raloksyfen. Do wydania (przez 2 lata) artykułu nie wykryto nawrotu nowotworu.

7.1.2.1.1.2 Bezpieczeństwo

7.1.2.1.1.3 Bezpieczeństwo na podstawie opisów przypadków

W opisie Sun (2010) podano, że po trzeciej dawce tryptoreliny, pacjentka zaobserwowała u siebie uderzenia gorąca oraz nadmierne pocenie się. Objawy te trwały jeden miesiąc. Nie zaobserwowano innych działań niepożądanych (gęstość kości pozostała w normie).

Pacjentka z opisu McCluggage (2006) przyjmująca goserelinę, odczuwała symptomy podobne do menopauzy. Badania diagnostyczne nie wykazały zmniejszonej gęstości kości.

W pozostałych opisach przypadków nie podano działań niepożądanych, które wystąpiły u pacjentek.

7.1.2.1.1.4 Bezpieczeństwo na podstawie ChPL

Tabela 8 Działania niepożądane na podstawie ChPL

Zakres	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko: uogólnione reakcje alergiczne (gorączka, wysypka skórna, świąd, reakcje anafilaktyczne)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często: zmniejszony apetyt, zmiany w cukrzycowym statusie metabolicznym (zwiększenie lub zmniejszenie stężenia glukozy we krwi)

Zaburzenia psychiczne	Często podczas długotrwałego leczenia/niezbyt często podczas krótkotrwałego leczenia: zmiany nastroju, depresja Niezbyt często: nastrój depresyjny lub zaostrzenie wcześniej występujących objawów, niezwykle sny
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często: bóle głowy, zawroty głowy Rzadko: ruchy mimowolne Bardzo rzadko: przemijające zaburzenia smaku, krwotok do przysadki mózgowej po początkowym podaniu leuproreliny pacjentom z gruczolakiem przysadki
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często: uderzenia gorąca z napadowym poceniem się Niezbyt często: zmiany ciśnienia tętniczego (nadciśnienie lub niedociśnienie tętnicze) Rzadko: zakrzepica
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często: trudności w oddychaniu, wyciek wodnisty z nosa Rzadko: zator płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: biegunka, nudności Niezbyt często: zaparcia, suchość w ustach, niestrawność, wymioty Rzadko: wzdęcia, odbijanie się
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często: rumień, wybroczyny Często: świąd, pocenie nocne Niezbyt często: łysienie, suchość skóry i błon śluzowych, wykwity skórne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: bóle stawów, ból kończyn, ból mięśni Niezbyt często: ból pleców, skurcze mięśniowe
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często: zmniejszone libido i potencja Często: tkliwość piersi, zanik jąder, bolesność jąder, bezpłodność, przerost gruczołów piersiowych Niezbyt często: ginekomastia, impotencja, schorzenia jąder Rzadko: ból piersi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często: rzadkie oddawanie moczu, trudności w oddawaniu moczu, bolesne oddawanie moczu, oddawanie moczu w nocy, skąpomocz Niezbyt często: skurcz pęcherza moczowego, krwiomocz, nasilony częstomocz, zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: zwiększona potliwość, zmęczenie Rzadko: owrzodzenie w miejscu podania Bardzo rzadko: obrzęk, miejscowe reakcje skórne, np. zaczerwienienie w miejscu wkłucia, które zazwyczaj ustępuje nawet w przypadku kontynuowania leczenia, martwica w miejscu podania
Inne	Niezbyt często: zwiększenie masy ciała
Badania laboratoryjne	Często: zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, wydłużenie czasu krzepnięcia Niezbyt często: zwiększona aktywność takich enzymów, jak dehydrogenaza mleczanowa (LDH), fosfataza zasadowa (AP) lub aminotransferazy, takie jak AspAT, AlAT lub gamma-GT.

7.1.2.1.1.5 Inne odnalezione informacje

W 2010, 2012 i 2013 r. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Center for Drug Evaluation and Research (CDER)) dokonał zmiany w charakterystyce produktu leczniczego Lupron Depot 11,25 mg i Lupron Depot 3,75 mg (leuprorelina) w rozdziale działania niepożądane. Dodano informacje o:

Działaniach niepożądanych (po wprowadzeniu leku do obrotu):

- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: poważne polekowe uszkodzenie wątroby
- zaburzenia układu oddechowego – choroby śródmiąższowe płuc
- układ sercowo naczyniowy – zawał serca
- układ hormonalny – cukrzyca
- centralny i obwodowy układ nerwowy – drgawki

Ostrzeżeniach i środkach ostrożności:

Raporty po wprowadzeniu leku do obrotu donoszą o występowaniu drgawek u pacjentów przyjmujących leuprorelinę. Wśród tych osób znalazły się takie u których wywiad wykazał: drgawki, padaczkę, chorobę naczyń mózgowych, anomalie bądź nowotwory układu nerwowego, przyjmowanie leków mogących wywołać drgawki (bupropion, SSRI). Drgawki wystąpiły również u pacjentów u których wywiad nie wykazał, żadnego z powyższych czynników.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm291032.htm>

W 2011 r CDER dokonał zmiany w charakterystyce produktu leczniczego Eligard (leuprorelina). Dodano informacje o innych środkach ostrożności:

- odnotowano hiperglikemie i zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy u pacjentów przyjmujących agonistów GnRH. Zalecane jest okresowe monitorowanie poziomu glukozy we krwi oraz hemoglobiny glikowanej u pacjentów przyjmujących agonistów GnRH
- odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia zawału serca, nagłego zgonu serca i udaru u mężczyzn przyjmujących agonistów GnRH. Ryzyko to powinno być brane pod uwagę przy dobieraniu schematu leczenia pacjentów z nowotworem prostaty. Pacjenci przyjmujący agonistów GnRH powinni być monitorowani pod względem chorób układu krążenia.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm212105.htm>

8 Podsumowanie

8.1 Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski Krajowy Konsultant ds. Onkologii Klinicznej	Finansowanie analogów gonadotropiny (np. leuprorelina) jest uzasadnione w przypadku leczenia chorych z rozpoznaniem mięsaków naczyniowo-śluzakowatych przestrzeni zaotrzewnowej (nie dotyczy pozostałych typów histologicznych mięsaków tkanek miękkich).

8.2 Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 02.10.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Leuprorelina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy w przestrzeni zaotrzewnowej (kod ICD-10 C.48.0)

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

Problem zdrowotny

W przestrzeni zaotrzewnowej zmiany nowotworowe mogą wywodzić się z nerek, moczowodów, nadnerczy, obwodowej tkanki nerwowej oraz tkanki łącznej, mięśniowej lub tłuszczowej. Mogą występować zmiany pojedyncze lub mnogie, współistnieć z innymi nowotworami lub zakażeniami zarówno nieswoistymi, jak i swoistymi. Ponad połowa ma pochodzenie mezenchymalne, pozostałe guzy to chłoniaki, nowotwory zarodkowe, płaskonabłonkowe czy przerzuty.

Mniej więcej co trzeci złośliwy nowotwór w przestrzeni zaotrzewnowej jest mięsakiem. 15% mięsaków tkanek miękkich lokalizuje się w przestrzeni zaotrzewnowej, co daje 0,25/100 000 współczynnik zapadalności na mięsaki zaotrzewnowe (MZ). Najczęściej występują: tłuszczakomięsaki (70%), mięsaki gładkomórkowe (15%). Pozostałe to: pierwotne nowotwory limfoproliferacyjne, nowotwory nabłonkowe (nerek, trzustki, nadnerczy), przerzuty ze znanych bądź nieznanymi miejsc (guzy zarodkowe, rak, czerniaki).

Ze względu na lokalizację, wolny wzrost oraz długi okres utajenia nowotwory te osiągają duże rozmiary (guz o 20 cm średnicy nie jest rzadko spotykany). Najczęstsze objawy podawane przez chorych to: ból lub dyskomfort. U niektórych chorych może wystąpić podwyższona temperatura ciała oraz zwiększona liczba leukocytów spowodowane centralną martwicą dużych guzów nowotworowych.

Podstawową formą leczenia nowotworów w przestrzeni zaotrzewnowej jest chirurgiczne usunięcie ich. Guzy te są trudne do resekcji (wiążą się z tym gorsze prognozy) ze względu na swoje rozmiary, utrudniony dostęp dla chirurga oraz położone w niedalekiej odległości ważne organy.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Octan leuproreliny, agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) silnie hamuje wydzielanie gonadotropin, wtedy gdy podawany jest systematycznie w dawkach leczniczych. 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). Działanie to ustępuje po odstawieniu leku.

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.

Alternatywne technologie medyczne

W opinii eksperta prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego Krajowego Konsultanta ds. Onkologii Klinicznej nie można wskazać alternatywnego postępowania do agonistów GnRH w podanym wskazaniu. W wykazie leków refundowanych znajdują się 2 analogi gonadotropiny poza omawianą leuproreliną: goserelina i tryptorelina.

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących skuteczność leuproreliny z komparatorami we wskazaniu nowotwór złośliwy (przestrzeń zaotrzewnowa). Odszukano siedem opisów przypadków, gdzie we wskazaniu nowotwór złośliwy (przestrzeń zaotrzewnowa) zastosowano analogi gonadotropiny. Trzy dotyczyły leczenia przy użyciu leuproreliny, a jedno leuproreliny z raloksyfenem.

Opisy przypadków Fine (2001), Danesh (2007), Shinohara (2004) wykazały skuteczność leuproreliny w leczeniu mięsaka naczyniowo-śluzakowatego.

Bezpieczeństwo stosowania

U pacjentki z publikacji Sun (2010) oraz McCluggage (2006) stosujące analogi gonadotropiny (odpowiednio tryptorelinę oraz goserelinę) zareportowano symptomy podobne do menopauzy. W obu przypadkach badania diagnostyczne nie wykazały zmniejszenia gęstości kości.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego do najczęstszych działań niepożądanych po zastosowaniu leku leuprorelina zalicza się: zmiany nastroju, depresja, uderzenia gorąca z napadowym poceniem się, biegunka, nudności, rumień, wybroczyny, świąd, pocenie nocne, bóle stawów, ból kończyn, ból mięśni, zmniejszone libido i potencja, rzadkie oddawanie moczu, trudności w oddawaniu moczu, bolesne oddawanie moczu, oddawanie moczu w nocy, skąpomocz, zwiększona potliwość, zmęczenie, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy i wydłużenie czasu krzepnięcia.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono danych.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Obecnie leuprorelina jest objęta refundacją (ryczałt) we wskazaniach (w zależności od producenta): rak piersi, rak trzonu macicy, rak prostaty. Posiada również refundowane wskazanie pozarejestacyjne: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.

Otrzymane od Narodowego Fundusz Zdrowia (NFZ) dane wskazują, iż w 2012 roku oraz pierwszym półroczu 2013 roku leuproreliną we wskazaniu ICD-10 C48.0 (nowotwór złośliwy w przestrzeni zaotrzewnowej) leczone były dwie osoby (1 w 2012 i 1 w 2013). Koszt poniesiony przez NFZ w tym okresie wyniósł 7 633,80 zł.

9 Piśmiennictwo

- 1) Retroperitoneal tumours: review of management. Dirk C Strauss, Andrew J Hayes, J Meirion Thomas. Ann R Coll Surg Engl 2011; 93: 275–280

- 2) Mięsaki zaotrzewnowe. K. Herman, T. Kusy. *Współczesna Onkologia* (1999) 2; 50–53
- 3) Diagnosis and Management of Retroperitoneal Soft-tissue Sarcoma. F. Kristian Storm, D. M. Mahvi.
- 4) Nietypowe guzy przestrzeni zaotrzewnowej. Z. Dobrowolski, M. Gałęzia, W. Lipczyński, W. Habrat, B. Papla, J. Stachura. *Urologia Polska* 2000/53/2.
- 5) Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. The ESMO / European Sarcoma Network Working Group. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii92–vii99, 2012
- 6) Retroperitoneal Sarcomas. T. Christopher Windham, and Peter W. T. Pisters. *Cancer Control* January/February 2005, Vol. 12, No. 1. 36-43
- 7) Aggressive Angiomyxoma of the Vulva in Pregnancy: A Case Report and Review of Management Options. R. Bagga, A. Keepanasseril, [...], and R. Nijhawan. *MedGenMed*. 2007; 9(1): 16.
- 8) Aggressive angiomyxoma: A case series and literature review. Haldar K, Martinek IE, Kehoe S., *European Journal of Surgical Oncology* (2009), doi: 10.1016/j.ejso.2009.11.006
- 9) Aggressive angiomyxoma of the vulva: Dramatic response to gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. W.G. McCluggage, T. Jamieson, S.P. Dobbs, A. Grey. *Gynecologic Oncology* 100 (2006) 623 – 625.
- 10) Medical management of recurrent aggressive angiomyxoma with gonadotropin-releasing hormone agonist. N. Shinohara, K. Nonomura, S. Ishikawa, H. Seki, T. Koyanagi. *International Journal of Urology* (2004) 11, 432–435
- 11) Aggressive angiomyxoma of the vulva: dramatic response to gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. A. Danesh, M. H. Sanei. *JRMS* 2007; 12(4): 217-221
- 12) Primary Medical Management of Recurrent Aggressive Angiomyxoma of the Vulva with a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist. B.A. Fine, A.K. Munoz, C.E. Litz, D.M. Gershenson. *Gynecologic Oncology* 81, 120–122 (2001)
- 13) Aggressive Angiomyxoma of the Vulva: Case Report and Literature Review. NX Sun, W Li. *Journal of International Medical Research* 2010 38: 1547-1553
- 14) Leuprolide acetate depot plus high-dose raloxifene hydrochloride before and after surgery for recurrent vaginal aggressive angiomyxoma: A case report. S. Palomba, R. Oppedisano, G. Annunziata, F. Zullo, A. Amorosi. *Gynecologic Oncology* 123 (2011) 172–173.
- 15) ChPL Eligard 7,5
- 16) ChPL Eligard 22,5
- 17) ChPL Eligard 45
- 18) ChPL Leuprorelin 3,6
- 19) ChPL Leuprorelin 5
- 20) ChPL Leuprostin 3,6
- 21) ChPL Leuprostin 5
- 22) ChPL Lucrin Depot 3,75
- 23) ChPL Lucrin Depot 30
- 24) ChPL Lucrin PDS 3,75
- 25) ChPL Lucrin PDS 11,25
- 26) ChPL Lutrate Depot 3,75
- 27) Opina prof. dr n. med. Maciej Krzakowskiego Krajowego Konsultanta ds. Onkologii Klinicznej

Spis tabel

Tabela 1 Wykaz leków refundowanych będących świadczeniami alternatywnymi w porównaniu do leuproreliny we wskazaniu ICD-10: C48.0, wyciąg z obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2013 r.	8
Tabela 2. Liczba zachorowań w Polsce dla kodu ICD-10 C48	8
Tabela 3 Wykaz leków refundowanych zawierających leuprorelinę. Stan z 25 października 2013.	10
Tabela 4 Wskazania leków zawierających leuprorelinę według ich CHPL.....	12
Tabela 5 Liczba złożonych wniosków i wydanych zgód, dla których wnioskowano o terapię leuprorelina we wskazaniu ICD-10 C48.0. w 2012 roku oraz pierwszej połowie 2013 r.	13
Tabela 6 Kryteria selekcji badań do przeglądu badań.....	14
Tabela 7 Opis przypadków, w których zastosowano agonistę GnRH we wskazaniu ICD-10 C48.0.....	14
Tabela 8 Działania niepożądane na podstawie ChPL	17