



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Dział Rekomendacji Biura Prezesa**

**Winorelbina
w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0
(międzybłoniak opłucnej) oraz
C83.9 (chłoniak nieziarniczny rozlany / rozlany chłoniak
nieziarniczny, nie określony)**

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

Raport Nr: AOTM-BP-431-17/2013

Warszawa, 10 stycznia 2014 r.

Zastosowane skróty:

Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności

CR rate/CR – (ang. *Complete Remission*) całkowita remisja

CRU – (ang. *Complete Remission Unconfirmed*) całkowita remisja niepotwierdzona

DDD – (ang. *Defined Daily Dose*) dobowy dawka leku

EMA – European Medicine Agency

FDA – Food and Drug Administration

G-CSF – (ang. *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

GM-CSF – (ang. *Granulocyte-macrophage Colony-Stimulating Factor*) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów

HCR – (ang. *Hematologic Complete Response*) całkowita remisja hematologiczna

ASCT – (ang. *Autologous Stem Cell Transplantation*) przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis

ITP – (ang. *immune thrombocytopenic purpura*) pierwotna małopłytkowość immunologiczna, nazywana dawniej immunologiczną (samoistną) plamicą małopłytkową

IV – (ang. *intravenous*) podaż dożylna

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NR – (ang. *no response*) brak odpowiedzi

OR – (ang. *overall response*) odpowiedź ogólna

ORR – (ang. *overall response rate*) wskaźnik odpowiedzi ogółem

OS - (ang. *overall survival*) przeżycie całkowite

p – (ang. *p-value*) prawdopodobieństwo testowe

PO – (łac. *per orem*) podanie doustne

PR – (ang. *partial response*) odpowiedź częściowa

SD – (ang. *stable disease*) choroba stabilna

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 refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny	6
2.1.1. Międzybłoniak opłucnej (kod ICD-10: C45.0)	6
2.1.2. Chłoniak nieziarniczy rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczy, nie określony) (kod ICD-10: C83.9)	7
2.2. Liczebność populacji wnioskowanej	7
2.3. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	8
2.3.1. Zagadnienia rejestracyjne	8
2.3.2. Wskazania zarejestrowane	9
2.3.3. Wskazania, których dotyczy wniosek	9
2.3.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	9
2.4. Opis świadczeń alternatywnych	9
2.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	10
2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	10
3. Opinie ekspertów	11
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	12
4.1. Rekomendacje kliniczne	12
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	13
5. Finansowanie ze środków publicznych	14
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	14
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	15
6. Wskazanie dowodów naukowych	16
6.1. Analiza kliniczna	16
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	16
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	17
6.1.2.1. MIĘDZYBŁONIAK OPŁUCNEJ	17
6.1.2.2. ROZLANY CHŁONIAK NIEZIARNICZY	22
6.1.2.3. Bezpieczeństwo	26
7. Podsumowanie	28
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	28
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	28
8. Piśmiennictwo	31
9. Załączniki	33

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

2.10.2013, znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie winorelbiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 i C83.9

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

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)

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

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

winorelbina

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

Rozpoznania określone kodami ICD-10: C45.0 (międzybłoniak opłucnej) i C83.9 (chłoniak nieziarniczny rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczny, nie określony)).

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Navelbine - Pierre Fabre Medicament

Navirel - medac Gesellschaft fur klinische Spezialpreparate mbH

Neocitec - Sandoz GmbH

Vinorayne - Hospira UK Limited

Vinorelbine Polpharma - Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Vinorelbine Strides - Strides Arcolab International Limited

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

-

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2.10.2013 roku (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13) dotyczy przygotowania, na podstawie art. 31 e 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.), rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 (międzybłoniak opłucnej) i C83.9 (chłoniak niezłośliwy rozlany (rozlany chłoniak niezłośliwy, nie określony)).

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny (znak pisma: AOTM-OT-431-7(1)/GOS/2013), ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ. Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 8.11.2013 roku (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13).

W toku prac wystosowano zapytanie o dane do Narodowego Funduszu Zdrowia (znak pisma: AOTM-OT-431-7(2)/GOS/2013). Odpowiedź otrzymano dnia 12.11.2013 roku (znak pisma: NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938).

Źródło: korespondencja

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Międzybłoniak opłucnej (kod ICD-10: C45.0)

Międzybłoniak (mesothelioma) to rzadko występujący nowotwór wywodzący się z komórek mezotelium. Najczęściej wywodzi się z opłucnej, może zajmować również otrzewną i osierdzie.

Epidemiologia

Średni wiek zachorowania to ok. 60 roku życia. Zachorowalność ocenia się na 0,9:100000. Chorobowość w Polsce wynosi około 100 osób. [1,2]

Etologia i czynniki ryzyka

Udokumentowane jest zwiększone ryzyko zachorowania u osób narażonych na azbest. Szacuje się że 50-77% chorych pracowało w warunkach narażenia na pył azbestowy lub mieszkało z zanieczyszczonych obszarach. Ponadto w etiologii postuluje się rolę wirusa simian virus 40. Nie wykazano związku pomiędzy paleniem papierosów a występowaniem międzybłoniaka. [1,3]

Obraz kliniczny

Międzybłoniak długo pozostaje bezobjawowy, rozpoznawany jest najczęściej w zaawansowanym stadium. Do najczęstszych objawów klinicznych należą ból w klatce piersiowej, duszność, kaszel, wysięk do opłucnej, utrata masy ciała, zniekształcenie klatki piersiowej. Guz jest agresywny głównie miejscowo, dominuje naciekanie okolicznych tkanek. czas przeżycia to 4-18 miesięcy. [1,4]

Diagnostyka

W diagnostyce mesothelioma stosuje się badania obrazowe klatki piersiowej (RTG, CT), badanie cytologiczne płynu wysiękowego w opłucnej. Decydująca jest biopsja i badanie histologiczne guza. W ocenie stopnia zaawansowania choroby pomocny jest PET-CT [1,4]

Leczenie

Pleuropneumonektomia z uzupełniającą radio-chemioterapią rzadko prowadzi do wyleczenia. Leczenie najczęściej ma charakter paliatywny. Stosuje się tlenoterapię, leki przeciwbólowe oraz pleurodezę talkową. [5, 1]

Rokowanie

Rokowanie jest niekorzystne. Bez leczenia czas przeżycia wynosi 4-8 miesięcy. Terapia potrójna (chirurgia+radioterapia+chemioterapia) pozwala przedłużyć czas życia do 16-19 miesięcy [1,4]

2.1.2. Chłoniak nieziarniczny rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczny, nie określony) (kod ICD-10: C83.9)

Istotą chłoniaków jest niekontrolowany rozrost monoclonalnym. Większość chłoniaków nieziarnicznych wywodzi się z limfocytów B.

Epidemiologia

Zachorowalność na chłoniaki wynosi 15/100.000 rocznie, zachorowalność na chłoniaki rozlane ocenia się na 5/100.000 rocznie. [7,8]

Etologia i czynniki ryzyka

Etiologia chłoniaków nie jest do końca poznana. U podłoża procesu leży mutacja jednej komórki w następstwie której dochodzi do niekontrolowanych podziałów.

Do czynników ryzyka zalicza się niedobory odporności, choroby autoimmunologiczne, narażenie na promieniowanie jonizujące, czynniki infekcyjne, wcześniejsza chemioterapia [9 ,8]

Obraz kliniczny

Niektóre chłoniaki tworzą grudki i nazywane są chłoniakami grudkowymi. Pozostałe, czyli część chłoniaków z komórek B, chłoniaki T- komórkowe oraz nowotwory z histiocytów rozrastają się w sposób rozlany i nazywane są chłoniakami rozlanymi. Najczęstszym jest rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL) [8]

Rozlane chłoniaki charakteryzują się agresywnym przebiegiem. Do objawów klinicznych należą: powiększenie węzłów chłonnych, splenomegalia, stany podgorączkowe, utrata masy ciała, osłabienie.[9,10]

Diagnostyka

W rozpoznaniu kluczowe są badania histologiczne i immunohistochemiczne węzła chłonnego lub fragmentu zajętego narządu. Do oceny stopnia zaawansowania stosuje się badania CT i PETCT. Ponadto wykonuje się badania laboratoryjne krwi: morfologia, OB, CRP, proteinogram , odczyn Coombsa, wskaźniki nerkowe i wątrobowe. [7, 10, 9]

Leczenie

Leczeniem z wyboru jest jaknajszybsza chemioterapia oraz niekiedy radioterapia. [10,7]

Powszechnie wykorzystywane są programy CHOP i R-CHOP. W skład schematu leczenia CHOP wchodzi: cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna i prednizon. Wyniki to 50-80% remisji i 30-40% wyleczeń. Schemat R-CHOP jest poszerzony o przeciwciało monoklonalne przeciwko CD-20 – rytuxymab i poprawia uzyskiwane wyniki leczenia. [11, 7]

Alternatywnym schematem jest R-ACVBP – rytuxymab + doksorubicyna, cyklofosfamid, windezyna, bleomycyna, prednizon. [7]

Rokowanie

Bez leczenia czas przeżycia chorego z agresywnym chłoniakiem to kilka-kilkanaście miesięcy. U osób leczonych remisje całkowite występują u ponad 60%, wyleczenie u 40-50% pacjentów. [10]

2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

C45.0 międzybłoniak opłucnej

Chorobowość w Polsce wynosi ok 100 osób. [1] Ze względu na okres utajenia choroby wynoszący około 30 lat oraz istotne narażenie na azbest do końca lat dziewięćdziesiątych (zamykanie fabryk w Polsce przypadło na lata 90.) szacuje się, że szczyt zachorowań przypadnie na lata 2015-2020. [6]

C83.9 Chłoniak nieziarniczny rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczny, nie określony)

Zachorowalność na chłoniaki rozlane ocenia się na 5/100.000 rocznie. [7,8] Według Krajowego Rejestru Nowotworów udział wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi około 2% u obu płci. W 2010 roku zanotowano ponad 2800 zachorowań. [12]

2.3. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.3.1. Zagadnienia rejestracyjne

Nie odnaleziono produktów leczniczych zawierających winorelbinę, które byłyby zarejestrowane w procedurze centralnej EMA.

Winorelbina (na podstawie ChPL Navelbine):

- Kod ATC: L01CA04
- Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące
- Postać farmaceutyczna: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
- Dawkowanie na podstawie ChPL:
 - Produkt leczniczy może być podawany w powolnym bolusie (przez 6-10 minut) po rozcieńczeniu w 20-50 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) lub w krótkiej infuzji (20-30 minut) po rozcieńczeniu w 125 ml soli fizjologicznej lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Po zakończeniu podawania zawsze należy przepłukać żyłę, podając infuzję z co najmniej 250 ml izotonicznego roztworu.
 - **Niedrobnokomórkowy rak płuca:** W monoterapii zwykle podaje się dawkę 25-30 mg/m² pc, raz na tydzień. W polichemioterapii schemat leczenia jest określony protokołem. Można stosować zwykłą dawkę (25-30 mg/m² pc), ale częstość podawania należy zmniejszyć, np. dawka podawana 1. i 5. dnia co trzeci tydzień lub dawka podawana 1. i 8. dnia co trzeci tydzień, w zależności od schematu dawkowania.
- Mechanizm działania:
 - Winorelbina jest przeciwnowotworową substancją czynną z rodziny alkaloidów barwinka, ale w przeciwieństwie do wszystkich innych alkaloidów vinca, katarantynowa część winorelbiny została poddana strukturalnej modyfikacji. Na poziomie cząsteczkowym zaburza ona dynamiczną równowagę tubuliny w mikrotubularnym układzie komórki.
 - Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się preferencyjnie z mikrotubulami mitotycznymi, wpływając na aksonalne mikrotubule tylko w dużym stężeniu. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza, niż pod wpływem winkrystyny. Winorelbina blokuje mitozę w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub następnej mitozie.
- Przeciwwskazania:
 - Dooponowe podawanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane.
 - Nadwrażliwość na winorelbinę, inne alkaloidy vinca lub jakąkolwiek substancję pomocniczą.
 - Liczba granulocytów obojętnochłonnych <1500/mm³ lub ciężkie, trwające lub ostatnio przebyte zakażenie (w ciągu 2 tygodni).
 - Liczba płytek krwi <100000/mm³.
 - Ciężkie zaburzenia czynności wątroby niezwiązane z procesem nowotworowym.
 - Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce.
 - Ciąża i karmienie piersią
 - Kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznej antykoncepcji.
- Ostrzeżenia:
 - Leczenie powinno być prowadzone pod ścisłą kontrolą parametrów hematologicznych (określenie stężenia hemoglobiny, liczby leukocytów, granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy wykonać przed każdą nową infuzją), ponieważ zahamowanie czynności układu krwiotwórczego stanowi główne ryzyko podczas leczenia winorelbina.
 - Neutropenia jest głównym działaniem niepożądanym mającym wpływ na zmniejszenie dawki. Neutropenia, która się nie kumuluje i najniższą wartość (nadir) osiąga pomiędzy 7.

A 14. dniem leczenia, ustępuje szybko w ciągu 5-7 dni, jest głównym działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę. Jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza niż 1500/mm³ i (lub) liczbą płytek krwi jest mniejsza niż 100000/mm³, należy odłożyć leczenie aż do powrotu prawidłowych wartości.

- Środki ostrożności:
 - Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca w wywiadzie.
 - Farmakokinetyka winorelbiny nie zmienia się u pacjentów z średnio ciężką i ciężką niewydolnością wątroby.
 - Ponieważ wydalanie nerkowe odgrywa podrzędną rolę, nie ma farmakokinetycznych podstaw do zmniejszenia dawki u pacjentów z niewydolnością nerek
 - Nie należy stosować winorelbiny w leczeniu skojarzonym z radioterapią jeśli pole napromieniania obejmuje wątrobę.
 - Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce jest przeciwwskazane. Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z żywymi, atenuowanymi szczepionkami.
 - Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania winorelbiny z produktami silnie hamującymi lub indukującymi CYP3A4, dlatego też nie zaleca się stosowania w połączeniu z fenytoiną (jak w przypadku wszystkich cytostatyków) oraz z itrakonazolem (jak w przypadku wszystkich alkaloidów winka).
 - Należy unikać kontaktu produktu leczniczego z oczami; istnieje ryzyko ciężkiego podrażnienia, a nawet owrzodzenia rogówki, jeśli produkt zostanie rozpylony pod ciśnieniem. W takim przypadku należy natychmiast dokładnie przepłukać oczy 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu skontaktować się z okulistą.
 - Należy rozważyć podjęcie działań profilaktycznych, aby uniknąć ryzyka skurczu oskrzeli - zwłaszcza w leczeniu skojarzonym z mitomycyną C. Pacjentów ambulatoryjnych należy poinformować, aby w razie duszności skontaktowali się z lekarzem.

2.3.2. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Navelbine (winorelbina) wskazany jest:

- W monoterapii lub polichemioterapii pierwszego rzutu III lub IV stadium niedrobnokomórkowego raka płuca.
- Leczenie zaawansowanego raka piersi III i IV stadium nawracającego po leczeniu lub opornego na leczenie schematem zawierającym antracykliny.

2.3.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Wniosek Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13) dotyczy podania winorelbiny w rozpoznaniach C45.0 (międzybłoniak opłucnej) oraz C83.9 (chłoniak nieziarniczny rozlany / rozlany chłoniak nieziarniczny, nie określony).

2.3.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie są zgodnie ze wskazaniami zarejestrowanymi. Jak wskazuje opinia eksperta klinicznego, winorelbina znajduje także zastosowanie w międzybłoniaku opłucnej w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia oraz chłoniakach nieziarnicznych rozlanych jako składnik wielolekowych schematów – jest uzasadniona w ramach drugiej lub kolejnych linii leczenia.

2.4. Opis świadczeń alternatywnych

Komparatory dla winorelbiny we wskazaniu C45.0 międzybłoniak opłucnej stanowią [1,4]:

1. Pemetrexed+Cisplatyna/karboplatyna

-
2. Pemetrexed
 3. Gemcytabina
 4. Pemetrexed+Gemcytabina
 5. Cisplatyna+Gemcytabina

Komparatory dla winorelbiny we wskazaniu C83.9 Chłoniak nieziarniczny rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczny, nie określony) [7, 11]:

1. Schemat CHOP: cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna i prednizon.
2. Schemat R-CHOP: j/w + rytuksymab.
3. Schemat R-ACVBP: rytuksymab + doksorubicyna, cyklofosfamid, windezyna, bleomycyna, prednizon.
4. Schemat R-ICE: rytuksymab + izofosfamid, karboplatyna, etopozyd
5. Schemat R-DHAP: deksametazon, cytarabina, cisplatyna

2.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Winorelbina we wskazaniach międzybłoniak ołucznej oraz chłoniak nieziarniczny rozlany nie była przedmiotem oceny Agencji.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 12.12.2013 r.)

2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Brak.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 12.12.2013 r.)

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do jednego eksperta, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej, prof. Macieja Krzakowskiego. Odpowiedź otrzymano w dniu 6.11.2013 roku. Treść opinii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1 Opinia eksperta klinicznego

Wskazanie	Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu	Szacowana populacja pacjentów z podanym wskazaniem, u których technologia może być stosowana	Proponowane komparatory (opcje terapeutyczne) do wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu
1. Złośliwy międzybłoniak opłucnej	Finansowanie winorelbiny – monoterapia – jest uzasadnione w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego międzybłoniaka opłucnej (stadium zaawansowania uniemożliwiający pierwotne leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym lub nawrót po wymienionym leczeniu).	Pierwsza linia – 60 chorych rocznie. Druga linia – 20 chorych rocznie.	Pierwsza linia – cisplatyna i pemetreksed. Druga linia – gemcytabina, doksorubicyna.
2. Rozlany chłoniak nieziarniczny	Finansowanie winorelbiny – składnik wielolekowych schematów – jest uzasadnione w ramach drugiej lub kolejnych linii leczenia chorych na rozlane chłoniaki nieziarnicze. Bardziej uzasadnione jest finansowanie winorelbiny stosowanej w skojarzeniu z gemcytabiną u chorych na chłoniaki Hodgkina.	Rozlane chłoniaki nieziarnicze – 80 chorych rocznie. Chłoniak Hodgkina – 100 chorych rocznie.	Rozlane chłoniaki nieziarnicze – schematy z udziałem winblastyny lub etopozydu. Chłoniak Hodgkina – gemcytabina i pochodna platyny.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

W bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania winorelbiny we wskazaniach międzybłoniak opłucnej oraz chłoniak nieziarniczy rozlany.

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące winorelbiny we wskazaniu C45.0 międzybłoniak opłucnej, wydanych przez grupę ekspertów i towarzystwo naukowe. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących winorelbiny w w/w wskazaniu.

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych dotyczących winorelbiny we wskazaniu C83.9 Chłoniak nieziarniczy rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczy, nie określony).

Odnaleziono prace naukowe wskazujące na skuteczność terapii we wznowie chłoniaka w kombinacjach z: rytuksymabem, izofosfamidem i mitoksantronem [13] oraz z gemcytabiną [14]

4.1. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwaniem objęto m.in. strony internetowe:

- GIN <http://www.g-i-n.net/>
- Anglia i Walia - NICE <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Australia - NHMRC <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- Francja - Prescrire International (ang) <http://www.prescrire.org/>
- Francja - Revue Prescrire www.english.prescrire.org
- KCE - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <http://kce.fgov.be>
- NGC - National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov
- Nowa Zelandia - New Zealand Guidelines Group <http://www.nzgg.org.nz/search>
- Szkocja SIGN <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- Trip DataBase www.tripdatabase.com

Oraz strony towarzystw i organizacji naukowych

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: *vinorelbine, mesothelioma, diffuse lymphoma*

Daty wyszukiwania: do 10.12.2013

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące zastosowania substancji winorelbina we wskazaniu C45.0 międzybłoniak opłucnej.

Tabela 2 Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
Międzybłoniak opłucnej			
Alberta Provincial Thoracic Tumour Team. Malignant pleural mesothelioma. Edmonton (Alberta): Alberta Health Services, Cancer Care; 2010 Aug. 14	Złośliwy międzybłoniak opłucnej	Przegląd systematyczny Konsensus ekspertów	<ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia jest wskazana jak leczenie pacjentów niekwalifikujących się do zabiegu lub jako leczeni uzupełniające, • jako chemioterapia pierwszego rzutu rekomenduje się permetreksed+cisplatynę, • w chemioterapii drugiego rzutu można stosować permetreksed (jeśli nie stosowano wcześniej), gemcytabinę lub winorelbinę, • w leczeniu paliatywnym należy rozważyć radioterapię.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
			Źródło: http://www.guideline.gov/content.aspx?id=34603&search=vinorelbine
R. A. Stahel, W. Weder, Y. Lievens, E. Felip and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group 2010	Złośliwy międzybłoniak opłucnej		<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie chirurgiczne ma potencjał bycia leczeniem radykalnym i powinno być uzupełnione chemioterapią. • Radioterapia ma ograniczone zastosowanie ze względu na rozległość zmian, • winorelbina lub gemcytabina mogą być rozsądnym wyborem w leczeniu drugiego rzutu. <p>Źródło: http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v126.full</p>

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Wyszukiwaniem objęto m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé <http://www.has-sante.fr>
- SMC – Scottish Medicines Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care <http://www.health.gov.on.ca>
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/en/search/advanced>
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> ;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/public-summary-documents-by-product>;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk>

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: *vinorelbine, mesothelioma, diffuse lymphoma, DLBCL.*

Daty wyszukiwania: do 10.12.2013

W wyniku wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych winorelbina we wskazaniu C45.0 międzybłoniak opłucnej. Nie znaleziono rekomendacji we wskazaniu C83.9 Chłoniak nieziarniczny rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczny, nie określony)

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z załącznikiem C.63. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.31), zawierającym zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10), winorelbina finansowana jest ze środków publicznych w 652 rozpoznaniach.

Tabela 3. Dane dotyczące finansowania winorelbiny w ramach chemioterapii (opracowanie własne na podstawie Załącznika C Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.31))

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość op.	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Vinorelbium	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiolek a 1 ml	5909990173617	1042.1	740,84	785,29	785,28	bezpłatne
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiolek a 5 ml	5909990173624	1042.1	3704,17	3926,42	3926,42	bezpłatne
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2	174,59	185,07	185,07	bezpłatne
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2	261,88	277,59	277,59	bezpłatne
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 1 ml	5909990573325	1042.1	745,2	789,91	785,28	bezpłatne
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	5909990573349	1042.1	1490,4	1579,82	1579,82	bezpłatne
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1ml	5909990668045	1042.1	64,8	68,69	68,69	bezpłatne
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5ml	5909990668052	1042.1	291,6	309,1	309,1	bezpłatne
Nazwy grup limitowych: 1042.1 , Vinorelbium inj; 1042.2 , Vinorelbium p.o.								

Dodatkowo substancja czynna winorelbina jest finansowana w Polsce także w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W toku prac nad raportem otrzymano dane NFZ (znak pisma: NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938) dotyczące liczby wniosków, liczby zgód oraz wartości leku sfinansowanych w latach 2012-2013.

Tabela 4 Dane NFZ

Rok	Nazwa międzynarodowa	Kod rozpoznania ICD-10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda (PLN)
2012	vinorelbium - MG -P -PO	C83.9	2	2	10 330,88
2013 (I półrocze)	vinorelbium - MG	C45.0	1	2	4 622,76
2013 (I półrocze)	vinorelbium - MG -P -PO	C83.9	1	1	1 159,68

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono informacji o finansowaniu ocenianej technologii medycznej w innych krajach.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na podstawie kryteriów włączenia założono, iż do analizy klinicznej zostaną włączone publikacje pełnotekstowe, anglojęzyczne, dotyczące przeglądów systematycznych i randomizowanych badań klinicznych, w których uczestniczyli chorzy z rozpoznaniami określonymi kodami ze zlecenia Ministra Zdrowia. Nie stosowano ograniczeń odnośnie wieku uczestników badań i komparatora. W przypadku braku badań spełniających wyżej wymienione kryteria włączenia w analizie klinicznej przedstawione zostaną wyniki dostępnych badań o możliwie najwyższej jakości dowodów naukowych.

W dniu 11-12 grudnia 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką.

Odnaleziono 1 przegląd systematyczny Zucali 2012, dotyczący terapii stosowanych w drugiej linii leczenia w międzybłoniaku opłucnej. Publikacja ta nie pozwoliła jednak na dokonanie oceny skuteczności winorelbiny w tym wskazaniu.

W wyniku niezależnie przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono 7 badań klinicznych dla rozpoznania międzybłoniak opłucnej oraz 6 badań klinicznych dla rozpoznania rozlany chłoniak nieziarniczny, które zostały włączone do ww. przeglądu systematycznego. Żadne z odnalezionych badań nie było badaniem III fazy. Należy podkreślić fakt, że brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie winorelbiny we wspomnianych wskazaniach, co utrudnia wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenianej terapii.

Przeprowadzono także przegląd bazy danych ClinicalTrials.gov oraz Current Controlled Trials w celu odnalezienia prowadzonych badań klinicznych dotyczących stosowania winorelbiny w ocenianych wskazaniach. Jako słowo kluczowe wykorzystano *vinorelbine*. Łącznie odnaleziono 3 rekordy dotyczące badań nad winorelbina w międzybłoniaku opłucnej. Nie odnaleziono żadnych trwających badań dotyczących skuteczności winorelbiny w chłoniaku rozlanym.

Tabela. Zestawienie wyników z wyszukiwania

Numer NCT:	NCT01865045
Tytuł:	Pharmacogenetics Of Vinorelbine In Malignant Pleural Mesothelioma Patients
Rekrutacja:	trwa
Interwencje:	winorelbina
Sponsor:	Armando Santoro, MD
Pacjenci:	150
Typ badania:	Retrospektywne, obserwacja
Data	Listopad 2012 – maj 2014
Punkty końcowe:	Expression of TUBB3 and BRCA1 in MPM tumor tissue by immunohistochemistry and RT-PCR
URL:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01865045?term=vinorelbine+mesothelioma&rank=3
Numer NCT:	NCT00030459
Tytuł:	Palliative Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Malignant Mesothelioma
Rekrutacja:	Zakończona
Interwencje:	Cisplatyna, mitomycyna C, winblastyna, winorelbina
Sponsor:	British Thoracic Society Medical Research Council
Faza:	Faza 2
Pacjenci:	60
Typ badania:	Randomizowane
Data:	Listopad 2000
Punkty końcowe:	Porównanie efektywności różnych schematów chemioterapii

URL:	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00030459
Numer NCT:	NCT00075699
Tytuł:	Active Symptom Control With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Malignant Pleural Mesothelioma
Rekrutacja:	Zakończona
Interwencje:	Cisplatyna, mitomycyna C, winblastyna, winorelbina
Sponsor:	Medical Research Council
Pacjenci:	840
Typ badania:	Badanie otwarte bez randomizacji, jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo
Data:	Wrzesień 2003 – sierpień 2013
Punkty końcowe:	Porównanie efektów aktywnej kontroli objawów w grupie przyjmującej chemioterapię i nieprzyjmującej chemioterapii
URL:	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00542841

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. MIĘDZYBŁONIAK OPŁUCNEJ

PIERWSZA LINIA LECZENIA - MONOTERAPIA WINORELBINA

Muers 2008

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie (RCT), do którego włączono 409 chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej (MPM), z 76 ośrodków w Wielkiej Brytanii i 2 w Australii w okresie od 17 września 2001, do 31 lipca 2006 roku.

Średni wiek pacjentów wynosił 65 lat (zakres 46-85), 371 (91%) stanowili mężczyźni, a 352 (86%) miała stan sprawności według WHO wynoszący 0 lub 1. U większości pacjentów choroba była w stadium III (106 [31%] z 344) lub w stadium IV (155 [45%] z 344) według systemu klasyfikacji International Mesothelioma Interest Group.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do trzech grup:

- samego ASC (ang. *active symptom control*) (leczenie może obejmować steroidy, leki przeciwbólowe, leki rozszerzające oskrzela, radioterapię paliatywną [n=136]);
- ASC wraz MVP (cztery cykle mitomycyną 6 mg / m², winblastyna 6 mg / m², a cisplatyna 50 mg / m² co 3 tygodnie [n=137])
- ASC wraz z winorelbina (jeden wtrysku winorelbina 30 mg / m² co tydzień przez 12 tygodni [n=136]).

Obserwacji dokonywano co 3 tygodnie, do 21 tygodni po randomizacji, a następnie co 8 tygodni.

W czasie analizy, 393 (96%) pacjentów zmarło (ASC 132 [97%], ASC plus MVP 132 [96%], ASC plus winorelbina 129 [95%]). Mediana czasu obserwacji 16 ocalałych wynosiła 36,4 miesiące (IQR 13,2 -50,2). Pięciu pacjentów (3 ASC oraz MVP, 2 ASC oraz winorelbina) wciąż żyło po 4 latach od randomizacji.

Nie stwierdzono różnic między grupami wartości w czterech predefiniowanych podskalach jakości życia (funkcjonowanie fizyczne, ból, duszność, i globalny stan zdrowia) w każdej z ocen dokonanych w ciągu pierwszych 6 miesięcy.

Zaledwie 140 pacjentów (84 ASC oraz MVP, 56 ASC oraz winorelbina) miał formalną ocenę guza po chemioterapii, z których tylko 8 (10%) w grupie ASC plus MVP i 9 (16%) w grupie ASC plus winorelbina wykazało odpowiedzi na chemioterapię. Chorobę stabilną (SD) wykazało kolejnych 52 (62%) pacjentów z grupy ASC plus MVP i 33 (59%) w grupie ASC plus winorelbina.

Odnotowano niewielkie, ale nie istotne różnice na korzyść ASC plus chemioterapia w ogólnej przeżywalności pacjentów w porównaniu do samego ASC (współczynnik ryzyka [HR] 0,89 [95% CI: 0,72 -1,10], p = 0,29). W grupie samego ASC, szacunkowa mediana przeżycia wynosiła 7,6 miesiąca, a 29% pacjentów było żywych po 1 roku. Pacjenci w grupie ASC plus winorelbina mieli dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS) niż w grupie samego ASC (HR 0,80 [0,63 -1,02], p = 0,08), co było równoznaczne z bezwzględny wzrostem mediany czasu przeżycia o 2 miesiące (z 7,6 miesięcy w ASC do 9,5 miesięcy w ASC plus winorelbina), choć nie odnotowano żadnych dowodów korzyść ASC plus MVP (HR 0,99 [0,78 -1,27], p = 0,95).

141 pacjentów (ASC 49 [36%], ASC oraz MVP 46 [34%], ASC oraz winorelbina 46 [34%]) zostało odnotowane jako posiadające chorobę postępującą (ang. *progressive disease*, PD) i 402 osoby jako wykazujące pogorszenie lub zmarłe (ASC 134 [99%], ASC oraz MVP 136 [99%], ASC oraz winorelbina 132 [97%]).

Nie zaobserwowano żadnych dowodów na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji u chorych leczonych ASC plus MVP (HR 1,01 [0,79 -1,28], $p = 0,96$), ale odnotowano przewagę leczenia ASC plus winorelbina, jednak różnice nie były istotne statystycznie (HR 0,82 [0,65 -1,05], $p = 0,114$). Mediana przeżycia bez progresji (PFS) w grupie ASC wraz MVP wyniosła 5,1 miesiący, a 1-letni czas przeżycia bez progresji osiągnęło 22% pacjentów, zaś PFS w grupie ASC oraz winorelbina wyniósł 6,2 miesiące, a 1-letni czas przeżycia bez progresji osiągnęło 28%.

Chemioterapia wiązała się z występowaniem skutków ubocznych, takich jak:

- łysienie (ASC plus MVP [6 z 117] vs ASC [0 z 95], $p = 0,025$; ASC plus winorelbina [6 z 108] vs ASC [0 z 95], $p = 0,020$),
- senność (ASC plus winorelbina [49/109] vs ASC [28/95], $p = 0,023$),
- hematologiczne efekty toksyczne – dane były zbierane tylko w drugiej połowie procesu (ASC wraz MVP [8/60] vs ASC [0/50], $p = 0,007$; ASC Plus winorelbina [18/50] vs ASC [0/50], $p < 0,0001$).

Przy powtórzeniu analiz po 6 miesiącach nie odnotowano żadnych znaczących różnic między zabiegami.

Steele 2000

Jednośrodkowe, otwarte, badanie II fazy przeprowadzone w okresie kwiecień 1998 – styczeń 1999. Głównymi punktami końcowymi były obiektywne odpowiedzi na chemioterapię i jakość życia pacjentów z złośliwym międzybłoniakiem opłucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma*, MPM).

Do badania włączono 29 pacjentów z potwierdzonym histologicznie złośliwym międzybłoniakiem opłucnej (26 mężczyzn i 3 kobiety), mediana wieku pacjentów wynosiła 58 lat (zakres 29 - 77 lat). Zgodnie z systemem International Mesothelioma Interest Group: jeden pacjent był w stadium choroby Ib, 10 miało II etap choroby, 8 miało III etap choroby, a 10 miało IV stadium choroby.

Wszyscy pacjenci musieli mieć wymierny, histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny złośliwy międzybłoniak opłucnej i być w wieku > 18 lat, ze stanem sprawności (ang. *performance status*, PS) ocenianym według Eastern Cooperative Oncology Group od 0 do 2, bez niekontrolowanej choroby serca lub wątroby. Pacjenci z innymi równoczesnymi nowotworami (inne niż raki skóry typu nonmelanoma) zostali wyłączeni.

Leczenie prowadzono w warunkach ambulatoryjnych. Winorelbina w dawce 30 mg/m² do maksymalnej dawki 60 mg podawano z 20 ml soli fizjologicznej przez iniekcję dożylną do żyły obwodowej w ciągu 5 minut. Leki przeciwwymiotne nie były przepisywane rutynowo. Leczenie podawano co tydzień, z których każdą z sześciu administracji określano jako cykl leczenia.

Odnotowano siedem odpowiedzi częściowych (24% [95% przedział ufności 10% do 44%]), 16 pacjentów miało stabilną chorobę (55%), u 6 pacjentów wystąpiła progresja choroby (21%).

Mediana czasu przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) dla 29 pacjentów od rozpoczęcia leczenia wynosiła 10,6 miesiący, a od czasu rozpoznania wynosiła 13,8 miesiący. Odsetek pacjentów z jednorocznym przeżyciem od chwili rozpoczęcia leczenia wyniósł 41% (95% przedział ufności 24% do 58%, Kaplan-Meier), zaś od dnia diagnozy 55% (95% przedział ufności 36% do 71%, Kaplan-Meier).

Jakość życia uległa poprawie u większości pacjentów. W pierwszej ocenie po jednym cyklu, u 22 pacjentów (76%) obserwowano poprawę objawów psychologicznych, u 14 pacjentów (48%) odnotowano lepsze objawy ze strony płuc, a u 12 chorych (41%) odnotowano lepsze ogólne objawy fizyczne. Poziom aktywności uległ poprawie u 5 pacjentów (17%), a pogorszył się u 15 pacjentów (52%).

Dwudziestu trzech pacjentów ukończyło od jednego do dwóch cykli leczenia winorelbina i byli poddani ponownej ocenie jakości życia: u 18 pacjentów (78%) odnotowano lepsze objawy psychologiczne, 12 pacjentów (52%) zgłosiło poprawę objawów ze strony płuc, a 15 chorych (65%) zgłosiło poprawę innych objawów fizycznych. Poziom aktywności uległ poprawie u 5 pacjentów (22%), a pogorszył się u 13 pacjentów (57%).

Dziesięciu pacjentów ukończyło od dwóch do trzech cykli winorelbiny, przy czym siedmiu pacjentów otrzymało trzy cykle lub więcej. U 6 pacjentów (60%) odnotowano polepszenie objawów psychologicznych, u 5 pacjentów (50%) objawy związane zgłoszone polepszenie objawów ze strony płuc, a 5 osób (50%) zgłosiło poprawę innych objawów fizycznych.

Istotne toksyczności 3/4 stopnia według WHO stanowiły: neutropenia, leukopenia, zaparcia i zapalenie żył. Chociaż toksyczność 3 lub 4 stopnia wystąpiła co najmniej raz u 62% pacjentów, tylko jeden pacjent doświadczył posocznica neutropenicznej wymagającej hospitalizacji i antybiotyków dożylnych. Zmęczenie było zgłaszane przez wszystkich pacjentów na różnych etapach leczenia, ale nigdy nie było większe niż klasy 2. Nie było istotnego łysienia, nudności i wymiotów lub anoreksji.

PIERWSZA LINIA LECZENIA - TERAPIA SKOJARZONA

Fennell 2005

Pod koniec listopada 2000 roku, 26 pacjentów z nieleczonym MPM zostało włączonych do jednoosobowego badania II fazy, oceniającego skuteczność leczenia winorelbina z oksaliplatyną (VO). Dwudziestu jeden pacjentów było mężczyznami, a pięć kobietami. Średni wiek wynosił 60 lat (zakres 44-72 lat). Stan sprawności wg Eastern European Oncology Group wynosił 0 u sześciu pacjentów, 1 u 15 pacjentów, a 2 u pięciu pacjentów.

Wszyscy pacjenci musieli mieć wymierny, histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny złośliwy międzybłonniak opłucnej i być w wieku > 18 lat, ze stanem sprawności (ang. *performance status*, PS) ocenianym według Eastern Cooperative Oncology Group od 0 do 2, bez niekontrolowanej choroby serca lub wątroby. Pacjenci z innymi równoczesnymi nowotworami (inne niż raki skóry typu nonmelanoma) zostali wyłączeni.

Leczenie podawano w warunkach ambulatoryjnych. Winorelbina w dawce 30mg/m² do maksymalnej dawki 60 mg podawano z 20 ml soli fizjologicznej przez iniekcję dożylną do żyły obwodowej przez 5 min. Metoklopramid w dawce 20 mg, trzy razy na dobę w razie potrzeby, był przepisywany rutynowo z leczeniem winorelbina. Leczenie podawano w dniu 1 i dniu 8. Oksaliplatynę w dawce 130mg/m² podano w dniu 1 21-dniowego cyklu. Maksymalna ilość cykli wynosiła sześć.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź na leczenie. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły: toksyczności, przeżycie bez progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS).

Było 6 (23%) częściowych remisji (PR), 17 (65%) pacjentów ze stabilną chorobą (SD), a trzech (12%) pacjentów pogorszyło się w trakcie leczenia (PD). Odsetek odpowiedzi wynosił 23% (95% przedział ufności 9-44 %). Mediana przeżycia wolnego od progresji od pierwszego leczenia wynosiła 4,7 miesiąca (95% CI 2,2-7,2 miesiąca), a od diagnozy 7,8 miesiące (95% CI 6,4-9,2 miesiące). Mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia wynosiła 8,8 miesiące (95% CI 6,6-11,0 miesiące). Średni czas przeżycia od rozpoznania wynosił 10,4 miesiące (95% CI 8,0-12,8 miesiące). Odsetek jednorocznych przeżyć wyniósł 27%.

Odsetki pacjentów o co najmniej jednym epizodzie 3 lub 4 stopnia toksyczności obejmowały: neutropenię 18%, zapalenie żył 12%, złe samopoczucie, brak apetytu 12%, anoreksję 12%, nudności i wymioty 12% i zaparcia 6%.

W przypadku jakości życia, dla większości pacjentów odnotowano poprawę samopoczucia psychicznego w następstwie jednego cyklu leczenia. Objawy płucne albo się stabilizowały albo uległy poprawie u większości pacjentów, jednak inne objawy fizyczne, w tym stopień aktywności, pogarszały się w czasie chemioterapii.

Sørensen 2008

Celem badania była ocena aktywności cisplatyny i winorelbiny u wcześniej nieleczonych pacjentów z nieoperacyjnym, histologicznie weryfikowanym złośliwym międzybłonniakiem opłucnej (MPM). Badanie nie było formalnym badaniem II fazy, ponieważ włączani prospektywnie pacjenci mieli przeciwwskazania do pemetreksedu i badany schemat stanowił jedyną opcją terapeutyczną.

Do badania włączono 54 kolejnych pacjentów, mężczyźni stanowili 85% badanej populacji. Mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres 31-78 lat). Zgodnie z kryteriami IMIG w III stadium choroby znajdowało się 35% pacjentów, a w IV 46%, stan sprawności 0, 1 i 2 wg ECOG prezentowało odpowiednio 26%, 69% i 6% pacjentów.

Kryteria kwalifikowalności obejmowały pacjentów z mierzalnym, potwierdzonym histologicznie nieoperacyjnym z przyczyn anatomicznych lub fizjologicznych MPM, nie poddawanych wcześniej chemioterapii, mających stan sprawności ECOG w zakresie 0-2, szacowane przeżycie ≥3 miesięcy oraz wiek ≥18 lat.

Cisplatyna w dawce 100 mg/m² była podawana w postaci 1-godzinnej infuzji dożylnej łącznie z dożylnym uwodnieniem w postaci 1 litra soli fizjologicznej przed i po podaniu wraz ze standardowym leczeniem

przeciwwymiotnym (metoklopramid, prednizolon i ondansetron), co 4 tygodnie. Winorelbina w dawce 25 mg/m² podawano dożylnie w 10 minutowym wlewie raz w tygodniu, bez rutynowego leczenia przeciwwymiotnego.

Częściowa odpowiedź (PR) wystąpiła u 14 pacjentów (25,9%), a całkowita odpowiedź (CR) u 2 pacjentów (3,7%). Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 29,6% (95% CI 18,0-43,6%). Odsetek przeżyć po 1 roku, 2 latach i 3 latach wynosił odpowiednio 61%, 31% i 4%. Mediana czasu do progresji wynosiła 7,2 miesiące (zakres 1,6-40,6 miesięcy), natomiast mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 16,8 miesiące (zakres 0,5-46,4 miesięcy).

Wystąpienie toksyczności hematologicznych 3 lub 4 stopnia obejmowało leukopenię u 26 pacjentów (48%), w tym 6 pacjentów z toksycznością klasy 4 (11%). Pięciu pacjentów (9%) doświadczyło gorączki leukopenicznej, nie wystąpiły zgony septyczne. Żaden pacjent nie miał małopłytkowości w stopniu 3 lub 4. Trzeci lub czwarty stopień toksyczności niehematologicznych wystąpił w odniesieniu do nudności (13%), neurotoksyczności (11%), nefrotoksyczności (4%) i innych działań toksycznych, takich jak zmęczenie lub zaparcia w 9%. Dziewięciu pacjentów (17%) hospitalizowano ze względu na toksyczne działania chemioterapii. Jeden z pacjentów zmarł w ciągu 30 dni od rozpoczęcia leczenia z powodu zatoru płucnego.

DRUGA LINIA LECZENIA - MONOTERAPIA WINORELBINA

Stebbing 2009

Jednośrodkowe, otwarte, nieporównawcze badanie 2 fazy mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności chemioterapii winorelbina u pacjentów chorych na złośliwego międzybłonniaka płucnej (MPM) z wcześniejszą ekspozycją na chemioterapię.

Łącznie 63 pacjentów z MPM, leczonych wcześniej jednym schematem chemioterapii, zostało zakwalifikowanych do badania. Mediana wieku wynosiła 59 lat (zakres 29-77), większość (94%) stanowili mężczyźni.

Wszyscy pacjenci musieli mieć wymierny, histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny złośliwy międzybłonniak płucnej i być w wieku > 18 lat, ze stanem sprawności (ang. *performance status*, PS) ocenianym według Eastern Cooperative Oncology Group od 0 do 2, bez niekontrolowanej choroby serca lub wątroby. Pacjenci z innymi równoczesnymi nowotworami (inne niż raki skóry typu nonmelanoma) zostali wyłączeni.

Leczenie prowadzono w warunkach ambulatoryjnych. Winorelbina w dawce 30 mg/m² do maksymalnej dawki 60 mg podawano z 20 ml soli fizjologicznej przez iniekcję dożylną do żyły obwodowej w ciągu 5 minut. Leki przeciwwymiotne nie były przepisywane rutynowo. Leczenie podawano co tydzień, z których każdą z sześciu administracji określano jako cykl leczenia.

Zaobserwowano w sumie 10 odpowiedzi częściowych (16%), brak pełnej odpowiedzi i stabilną chorobę definiowaną jako bez objawów progresji przez 6 miesięcy wykazało 43 pacjentów (68%). Tylko u 10 chorych (16%) stwierdzono progresję choroby w trakcie leczenia, a to znajduje odzwierciedlenie w tym, że u tych osób wcześniej wstrzymano planowane leczenie. Przeżycie całkowite (OS) wyniosło 9,6 miesiące (95% CI: 7,3-11,8 miesiące).

Nie było zgonów związanych z leczeniem, a tylko u jednej osoby raportowano wystąpienie gorączki neutropenicznej. Obserwowane toksyczności klasy 1/2 nie zostały zarejestrowane. Zarejestrowane toksyczności 3/4 stopnia stanowiły: neutropenia, która wystąpiła u 35 (55%) pacjentów, niedokrwistość u 11 (17%) chorych, zaparcia u 7 (11%) pacjentów, neuropatia w 5 (8%) pacjentów i zapalenie żył w 3 (5%) pacjentów. Ogólnie rzecz biorąc, toksyczność była podobna do tej przy winorelbina podawanej w pierwszej linii leczenia.

Zucali 2013

Jednośrodkowe badanie retrospektywne, przeprowadzone od stycznia 2001 r. do lipca 2012 r. w Humanitas Clinical and Research Center (Rozzano, Mediolan, Włochy), do którego włączano pacjentów z MPM, u których choroba postępowała po chemioterapii opartej na zastosowaniu pemetreksedu.

Populację badaną stanowiło 59 pacjentów, w tym 38 mężczyzn i 21 kobiet. Średni wiek wynosił 69 lat (zakres 45-80). Dobrą prognostyczną ocenę według EORTC miało 42 pacjentów (71,2%).

Winorelbina w dawce 25 mg/m² podawano dożylnie w monoterapii w dniach 1 i 8, co trzy tygodnie, w postaci drugiej linii (2L) i dalszej linii leczenia (>2L). Winorelbina stosowana była u 34 pacjentów jako 2L

i u 25 jako >2L. Leczenie powtarzano przez okres maksymalnie 6 cykli, do wystąpienia progresji lub niedopuszczalnej toksyczności.

Trzech pacjentów zaprzestało terapii przed pierwszą oceną: jeden pacjent odmówił dalszego leczenia po pierwszej administracji i nie brał udziału w obserwacji, jeden zmarł, a u jednego wstrzymano chemioterapię z powodu toksyczności.

Odpowiedź częściową (PR) uzyskano u 9 (15,2%) chorych, dla obiektywnego odsetka odpowiedzi. Dwudziestu pacjentów (33,9%) zostało uznanych za wykazujących stabilizację choroby (SD), a 27 (45,8%) miało progresję choroby. Nie zaobserwowano odpowiedzi całkowitej (CR). Ogólnie rzecz biorąc, poziom kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) wynosił 49,1%.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 18,1 miesiąca (zakres 0,8-27,8 miesięcy), 50 pacjentów zmarło w momencie badania, podczas gdy 9 wciąż żyło. Mediana PFS wyniosła 2,3 miesiąca (zakres 0,6-22,5 miesięcy). 3-miesięczny, 6-miesięczny i 1-letni PFS wyniósł odpowiednio 47,5%, 26,4% i 1,8%. Mediana OS wynosiła 6,2 miesiące (zakres 0,8-27,8 miesięcy). Pacjenci z kontrolą choroby (PR + SD) mieli dłuższe przeżycie całkowite (OS) w stosunku do pacjentów pogarszających się (10,5 vs 3,5 miesiące, $p < 0,001$). Pacjenci z ECOG PS równym 0 mieli wyższy DCR (17% vs 11%, $p = 0,041$), dłuższy PFS (5,1 vs 2,0 miesiące, $p = 0,002$) i dłuższe OS (8,5 vs 4,0 miesiące; $p = 0,004$). Pacjenci z dobrym wynikiem EORTC osiągnęli wyższy DCR (26,0 vs 4,0 miesiące, $p = 0,019$), natomiast PFS ≥ 6 miesięcy po pierwszej linii leczenia był związany z dłuższym PFS (3,2 vs 2,2 miesiące, $p = 0,065$) i dłuższym OS (9,1 vs 5,1 miesiące, $p = 0,020$).

Leczenie winorelbina było generalnie dobrze tolerowane. Toksyczność hematologiczna była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym, w tym neutropenia 3 lub 4 stopnia obserwowana u 5 chorych (8,4%). Nie stwierdzono przypadków gorączki neutropenicznej. Toksyczności niehematologiczne były na ogół łagodne, należały do nich głównie toksyczności 2 stopnia takie jak: zmęczenie u 17 (28,8%) i zaparcia u 7 (11,8%) pacjentów.

Zucali 2008

Jednośrodkowe, prospektywne badanie II fazy przeprowadzono w okresie od stycznia 2004 r. do września 2006 roku. Włączono do niego 30 kolejnych pacjentów leczonych wcześniej pemetrekselem z lub bez zastosowania pochodnych platyny. Populację badaną stanowiło 22 mężczyzn i 8 kobiet. Mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres 46-85 lat). U większości pacjentów stan sprawności (PS) wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 1 (83%).

Warunkami kwalifikacji pacjentów do badania był histologicznie potwierdzony nieoperacyjny MPM, nawracający lub postępujący po uprzednim 1 protokole chemioterapii z zastosowaniem pemetrekselem, wiek powyżej 18 lat, stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 , a oszacowana średnia długość życia ≥ 12 tygodni.

Leczenie podawano w warunkach ambulatoryjnych. Gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² i winorelbina w dawce 25 mg/m² podawano dożylnie w dniach 1 i 8, co 3 tygodnie. Leczenie powtarzano przez maksymalnie 6 cykli lub do wystąpienia progresji lub niedopuszczalnej toksyczności.

Odpowiedź na leczenie oceniono u 29 spośród 30 pacjentów, 1 pacjent odmówił dalszego leczenia po 1 cyklu i nie został ponownie oceniony. Nie zaobserwowano kompletnych odpowiedzi. Częściową odpowiedź (PR) stwierdzono u 3 chorych (10%, 95% przedział ufności [CI], 2,1-26,5%), a u 10 chorych (33,3%, 95% CI 17,3-52,8%) stwierdzono stabilizację choroby po leczeniu (SD). Ogólnie rzecz biorąc, 13 pacjentów (43,3%, 95% CI, 25,5-62,6%) uzyskuje kontrolę choroby (SD i PR na co najmniej 6 tygodni). Postępowanie choroby (PD) zaobserwowano u 17 pacjentów (56,7%, 95% CI, 37,4-74,5%). Mediana czasu obserwacji wyniosła 10,8 miesiąca (95% CI, 6,8-15,9 miesięcy) dla wszystkich pacjentów i 14,2 miesiąca (95% CI, 4,6-25,3 miesiące) dla pacjentów, którzy pozostali przy życiu (21 pacjentów zmarło, a 9 przeżyło). Mediana czasu do progresji choroby (TTP) wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 0,6-12,1 miesiące), a mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 10,9 mies. (zakres 0,8-25,3 miesięcy). Odsetek przeżycia wolnego od progresji (PFS) po 3, 4 i 6 miesiącach wynosił odpowiednio 44,8% (95% CI 26,4-64,3%), 44,8% (95% CI 26,4-64,3%), a 31% (95% CI 15,3-50,8%).

Leczenie było na ogół dobrze tolerowane. Toksyczność hematologiczna była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym, z neutropenią 3 lub 4 stopnia obserwowaną u 3 chorych (10%). Nie odnotowano epizodów gorączki neutropenicznej, a trombocytopenia występowała u 4% pacjentów. Toksyczność niehematologiczna była zwykle łagodna. Jeden zgon nastąpił w trakcie leczenia z powodu zapalenia płuc (bez neutropenii) u chorego z SD, który wcześniej przeszedł zabieg usunięcia płuca.

6.1.2.2. ROZLANY CHŁONIAK NIEZIARNICZY

MONOTERAPIA WINORELBINA

Rule 1998

Do otwartego badania II fazy włączono 17 pacjentów leczonych wcześniej z powodu chłoniaka nieziarniczego (ang. *non-Hodgkin Lymphoma*, NHL) lub chorobą Hodgkina (ang. *Hodgkin Disease*, HD) w celu oceny skuteczności monoterapii winorelbina. Mediana wieku wynosiła 51 lat (zakres 24-78). W kryteriach włączenia wymagana była prawidłowa czynność wątroby i nerek, chyba że nieprawidłowość była wtórna z powodu zajęcia chorobą. Dziewięciu pacjentów posiadało pośredni lub wysoki stopień zaawansowania NHL, jeden pacjent miał wielokrotnie nawracający chłoniak grudkowy, ośmiu pacjentów prezentowało chorobę Hodgkina. Wszyscy pacjenci byli w zaawansowanym stadium choroby w czasie leczenia winorelbina, a czterech miało pierwotną oporność na leczenie. Średnia liczba wcześniejszych schematów leczenia wynosiła 2 (zakres 1-8).

Winorelbina podawano w 25 mg/m² IV w dniach 1 i 8. Każdy cykl powtarzano co 21 dni. Jeżeli u pacjentów uzyskano odpowiedź na winorelbina, leczenie kontynuowano do dwóch cykli po przekroczeniu maksymalnej reakcji, o ile nie było znaczącej toksyczności.

Odsetek ogólnej odpowiedzi wyniósł 47%, w tym zawierała się 1 całkowita odpowiedź (CR), 7 częściowych odpowiedzi (PR), zaś jeden pacjent prezentował stabilną chorobę (SD). Mediana długości odpowiedzi wynosiła 12 tygodni (zakres od 4 do 26). Odpowiedź była bardziej prawdopodobna u pacjentów z HD: 50% pacjentów z HD (4 z 8) wykazało obiektywną odpowiedź w porównaniu do 44% pacjentów z NHL (4 z 9). U jednego pacjenta z oporną HD zaobserwowano odpowiedź na leczenie. Czterech z ośmiu pacjentów, którzy mieli nawrót choroby po protokole wysokiej dawki, wykazało odpowiedzi na leczenie, w tym jeden pacjent z zajęciem szpiku, który osiągnął CR trwającą 6 miesięcy.

Toksyczność była bardzo łagodna. Dawka winorelbiny została tymczasowo zmniejszona w czterech pacjentów z powodu neutropenii (dwa przypadki), w jednym przypadku z powodu ciężkich zaparć (klasa III) i w jednym przypadku z powodu nieprawidłowości w wynikach testów czynnościowych wątroby (stopień III). Jedynym innym efektem ubocznym było zapalenie żyły u trzech pacjentów, w jednym przypadku ciężkie. Obserwowano sporadyczne nudności lub wymioty, nie zaobserwowano łysienia. Wszystkie efekty uboczne ustąpiły po odstawieniu leku, z wyjątkiem nieprawidłowego funkcjonowania wątroby, które przynajmniej częściowo można przypisać infiltracji chłoniaka do tego narządu.

Balzarotti 1996

Badanie II fazy, przeprowadzone w okresie od września 1992 r. do listopada 1994 roku, mające na celu ocenę aktywności monoterapii winorelbina w leczonym wcześniej chłoniaku nieziarniczym.

Do badania włączono 23 pacjentów leczonych wcześniej na chłoniaka nieziarniczego (14 pacjentów z pośrednim lub wysokim stopniem zaawansowania chłoniaka, dziewięciu z niskim stopniem), w tym 15 mężczyzn i 8 kobiet. Średni wiek wynosił 63 lata (zakres 22 - 75 lat). Pacjenci zakwalifikowani musieli spełnić konwencjonalne kryteria włączenia do badania II fazy.

Plan leczenia polega na podawaniu raz w tygodniu winorelbiny w dawce 30 mg/m² w postaci bolusa dożylnego. Nie prowadzono profilaktyki przeciwwymiotnej, chyba że wystąpiły wymioty lub na wniosek pacjenta. Leczenie winorelbina kontynuowano do czterech dawek po uzyskaniu całkowitej remisji (CR) lub przez maksymalnie sześć miesięcy w przypadku choroby stabilnej.

Siedmiu z dziewięciu pacjentów z niskim stopniem chłoniaka prezentowało chorobę oporną na leczenie w czasie podawania winorelbiny, wcześniej otrzymali oni średnio cztery schematy chemioterapeutyczne. Jeden pacjent wykazał częściową remisję (PR) trwającą nie więcej niż dwa miesiące, podczas gdy u pozostałych pacjentów zaobserwowano progresję choroby w trzeciej dawce winorelbiny.

Spośród 14 pacjentów z pośrednim lub wysokim stopniem chłoniaka, pięciu pacjentów miało chorobę oporną na leczenie i dziewięciu miało chorobę nawracającą. Mediana liczby otrzymanych wcześniej schematów wynosiła dwa (zakres 1-6). Wśród 14 badanych pacjentów z pośrednim lub wysokim stopniem zaawansowania chłoniaka, odnotowano trzy CR i trzy PR, ogólny wskaźnik odpowiedzi wyniósł 46% (95% CI: 19% -75%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła sześć miesięcy. Żaden pacjent z chorobą oporną na leczenie nie odpowiedział na terapię winorelbina.

Toksyczność ta była akceptowalna a lek jest dobrze tolerowany, nawet u pacjentów w podeszłym wieku. Leukopenia 4 stopnia wystąpiła w 1% przypadków, a stopnia 2-3 odpowiednio u 13% i 11% pacjentów. Częstość występowania małopłytkowości była mała: jeden przypadek stopnia 3, dwa przypadki stopnia 2

i cztery przypadki stopnia 1. Występowanie niedokrwistości było znikome. W sumie w sześciu cyklach obserwowano infekcje stopnia 1-2. Nie zaobserwowano zapalenia jamy ustnej, jak i łysienia. Neurotoksyczność była do przyjęcia, wystąpiło tylko siedem parestezji stopnia 1 i dwie parestezje stopnia 2. Nie obserwowano wymiotów tylko sporadyczne epizody nudności.

TERAPIA SKOJARZONA

Spencer 2007

Badanie dwuośrodkowe, otwarte, jednoramienne, mające na celu ocenę wykonalności połączenia leczenia opartego gemcytabiną z winorelbina i wsparciem filgrastymu (VGF) u pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem w ramach opieki ambulatoryjnej. W publikacji nie wskazano rodzaju i fazy badania.

W badaniu wzięło udział 40 kolejnych pacjentów z nawrotowym ($n = 24$) lub opornym ($n = 16$), chłoniakiem nieziarnicznym lub chorobą Hodgkina. Średnia liczba wcześniejszych schematów wynosiła trzy (zakres 1-11), 12 pacjentów zostało poddanych wcześniejszej transplantacji komórek macierzystych.

Kryteria kwalifikacji obejmowały: wiek 18 lat lub więcej, nawrotowy lub oporny NHL i HL, klinicznie lub radiologicznie mierzalne objawy choroby, odpowiednia czynność wątroby, nerek i szpiku kostnego, chyba że ich dysfunkcja miała charakter wtórny do chłoniaka, stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology w zakresie 0-2. Pacjenci z izolowaną chorobą szpiku lub nadwrażliwością na preparaty pochodzące z *Escherichia coli* zostali wyłączeni.

Leczenie odbywało się w trybie ambulatoryjnym. Pacjenci otrzymywali winorelbina w dawce 25 mg/m² i gemcytabiną w dawce 1000 mg/m² w dniach 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Standardowa profilaktyka przeciwwymiotna była podana przed chemioterapią. Filgrastym stosowano w dawce 5 µg/kg dziennie. Pacjentom nie wykazującym żadnej odpowiedzi po dwóch cyklach (wczesnej odpowiedzi) oferowana była terapia alternatywna. Pacjenci reagujący na leczenie otrzymywali dwa kolejne cykle.

Pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły odsetek wczesnych odpowiedzi i ogólny odsetek odpowiedzi.

Trzydziestu trzech pacjentów otrzymało co najmniej dwa cykle terapii. Dwudziestu czterech z nich wykazało odpowiedź na początku protokołu dając wskaźnik wczesnej odpowiedzi (ang. *early response rate*, ERR) na bazie ITT na poziomie 60% (24 z 40). Wszystkie 24 osoby kontynuowały leczenie. Z dziewięciu pacjentów, którzy nie kontynuowali terapii, siedem prezentowało chorobę stabilną (SD), a dwie chorobę postępującą (PD). Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) po zakończeniu badanego leczenia oparty na analizie ITT wynosił 53% (21 z 40) z 5 odpowiedziami całkowitymi (CR), 4 odpowiedziami całkowitymi niepotwierdzonymi (CRU) i 12 odpowiedziami częściowymi (PR). Pacjenci z chłoniakiem nieziarnicznym z obwodowych komórek T (ang. *peripheral T-cell NHL*, PTCL) lub chorobą Hodgkina (ang. *Hodgkin lymphoma*, HL) wykazali szczególnie korzystne reakcje na leczenie z ORR na poziomie 70% (40% CR / CRU) i 75% (50% CR / CRU), odpowiednio. Dodatkowo, ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) obserwowany u pacjentów z nawrotem po wcześniejszym ASCT i osób z chorobą oporną wcześniej na leczenie wynosił odpowiednio 58% (7 z 12) i 44% (7 z 16), w tym 20% osób z chorobą oporną wcześniej na leczenie (3 z 16) osiągnęło CR po raz pierwszy. Mediana czasu obserwacji dla żyjących pacjentów wyniosła 34 miesiące. Dwuletnie szacowane przeżycie do progresji choroby (PFS) wyniosło 43%, a przeżycie całkowite (OS) 50%. Ponadto, dla 23 pacjentów, którzy nie otrzymywali wysokodawkowej chemioterapii konsolidacyjnej, 2 - letnie przeżycie wyniosło 35%.

Leczenie było dobrze tolerowane z niskimi odsetkami trombocytopenii klasy 4 (15%) i neutropenii klasy 4 (13%). Gorączka neutropeniczna wystąpiła w 6% cykli. Niehematologiczne toksyczności były rzadkie, najczęściej obserwowano zmęczenie (21% cykli) i zapalenie żył (20% cykli) wtórne do winorelbiny. Nie stwierdzono przypadków łysienia, skurczu oskrzeli, zapalenia płuc lub neuropatii obwodowej.

W trakcie badania odnotowano trzy zgony niezwiązane z chłoniakiem, wtórne do *L. pneumonia* ($n = 1$) lub ostrego zawału mięśnia sercowego ($n = 1$) oraz przypadek inwazyjnej aspergilozy płuc u chorego z PTCL wykazującego CR w czasie 3 miesięcy po zakończeniu terapii. Niezaplanowana hospitalizacja była wymagana w 24% cykli leczenia, głównie w następstwie cyklu 1 ($n = 17$: 40, 43%).

Papageorgiou 2005

Wieloośrodkowe badanie II fazy przeprowadzone przez Hellenic Cooperative Oncology Group (He-COG) obejmowało sześć ośrodków i miało na celu zbadanie skuteczności i toksyczności kombinacji gemcytabiny i winorelbiny u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBL).

Do badania włączono 22 pacjentów z nawracającym lub opornym DLBL, w tym 13 mężczyzn i 9 kobiet. Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 41-82 lat). Czternastu pacjentów uznano za wrażliwych na chemioterapię, natomiast 8 pacjentów uznano za opornych na chemioterapię w poprzednim schemacie leczenia.

Kryteria włączenia do badania obejmowały: wiek > 16 l., potwierdzone histologicznie rozpoznanie DLBL według klasyfikacji WHO, nawrót po lub oporność na co najmniej jeden protokół chemioterapii, oczekiwana długość życia \geq 12 tygodni, zachowane funkcje nerek i wątroby, brak chemioterapii co najmniej przez 3 tygodnie przed rekrutacją, oraz dyskwalifikacja z ASCT. Pacjenci chłoniakiem związanym z AIDS lub o serologii HIV pozytywnej zostali wykluczeni z badania.

Pacjenci byli leczeni ambulatoryjnie. Gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² podawano w infuzji dożylną trwającej 30 minut w 1 i 8. dniu każdego cyklu leczenia. Winorelbina w dawce 30 mg/m² podawano we wlewie dożylnym trwającym 10 min w 1 i 8. dniu każdego cyklu leczenia. Czynniki stymulujące kolonię granulocytów (G-CSF) w dawce 5 μ g/kg był podawany podskórnie w dniach 3-6 i 10-16 każdego cyklu leczenia. Leczenie powtarzano co 21 dni, co stanowiło cykl leczenia. Po dwóch cyklach leczenia pacjenci, którzy nie wykazali odpowiedzi (no response, NR) byli wyłączeni z badania, podczas gdy odpowiadający otrzymywali dalszą terapię dla maksymalnie sześciu cykli.

Jedenastu pacjentów zakończyło schemat leczenia, a 11 pacjentów przerwało leczenie (1 pacjent z powodu śmierci w wyniku ostrego zawału serca, 9 pacjentów z powodu oporności, 1 pacjent ze względu na 4. stopień neurotoksyczności). Każdy z 22 pacjentów był oceniany pod względem odpowiedzi na leczenie. Trzech pacjentów (14%) uzyskało całkowitą remisję (CR) a ośmiu pacjentów (36%) częściową remisję (PR). Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 50%. Czas CR trzech pacjentów wynosił 4, 5 i powyżej 42 miesięcy. Do czasu publikacji zmarło 15 pacjentów, 14 z powodu choroby i 1 pacjent z ostrym zawałem serca. Mediana czasu obserwacji wynosiła 44 miesiące, mediana czasu do progresji (TTP) dla wszystkich pacjentów wynosiła 8,1 miesiąca (zakres: 1-54+), natomiast mediana przeżycia całkowitego (OS) 12,9 miesiąca (zakres: 4-54+).

Toksyczności była minimalna, chociaż zarejestrowano ją dla wszystkich 22 pacjentów w trakcie leczenia. Toksycznością występującą najczęściej było zahamowanie czynności szpiku kostnego. Neutropenia 4. stopnia została odnotowana u 23% badanych, małopłytkowość u 9% i niedokrwistość u 4,5%. Jedynie trzech pacjentów (14%) wymagało hospitalizacji w pewnym momencie leczenia z powodu neutropenii z gorączką. Najczęstszą toksycznością niehematologiczną była neurotoksyczność, której klasę 4 odnotowano u 4,5% pacjentów. Nie obserwowano zgonów z powodu toksyczności leczenia.

Müller-Beißenhirtz 2005

W okresie od listopada 1999 r. do lipca 2002 r. przeprowadzono prospektywne badanie II fazy mające na celu ocenę schematu GVP składającego się z gemcytabiny (1 g/m², dzień 1 i 8), winorelbiny (30 mg/m² w dniach 1 i 8) i prednizonu (100 mg / dobę, dzień 1-8) podawanych co 21 dni.

Do badania włączono 15 pacjentów z medianą wieku 68 lat (zakres 25-75) i medianą liczby poprzednich terapii równą 3. Wśród pacjentów 7 prezentowało postać nawrotową, a 8 oporną postać agresywnego NHL. Pod względem diagnozy histologicznej byli to pacjenci z: białaczki B (n = 1), rozlanym NHL z dużych komórek B (n = 10), anaplastycznym NHL z dużych komórek T (n = 2) i NHL z obwodowych komórek T (n = 2). Mediana międzynarodowego wskaźnika prognostycznego wynosiła 3 (sześć pacjentów z wskaźnikiem 4 lub 5). Pacjenci mieli średnio 3 poprzednie terapie (zakres 2-4).

Kryteria kwalifikowalności obejmowały: nawrotowy lub oporny na agresywną terapię NHL, leczenie paliatywne, objawy choroby, stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): 0-2 i wiek > 18 lat. Kryteria wyłączenia były następujące: kwalifikacja do leczenia na bazie platyny i / lub wysokich dawek chemioterapii, zaburzenia czynności wątroby, zaburzenia czynności nerek, ciąża lub laktacja, aktywne zakażenie, jawna polineuropatia, choroba niedokrwienna serca \geq CCS III (Canadian Cardiovascular Society), zawał serca, zaburzenia rytmu serca (\geq LOWN III B) i niewydolność serca \geq NYHA III (New York Heart Association).

Gemcytabinę (1000 mg/m²) podawano we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut, a następnie winorelbina (30 mg/m²) we wlewie dożylnym w ciągu 15 min w dniach 1 i 8. Prednizon (100 mg) podawano doustnie w dniach 1-8 (GVP). Planowano maksymalnie sześć cykli leczenia w odstępach 21-dniowych.

Oceniono odpowiedzi wszystkich 15 pacjentów włączonych do badania. Pięciu pacjentów (33%) uzyskało całkowitą remisję (CR) i trzech pacjentów (20%) częściową remisję (PR). Wskaźnik odpowiedzi ogółem wyniósł 53%. Pacjenci niskiego i niskiego/pośredniego ryzyka według IPI (IPI 0-2) mieli ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR + PR) na poziomie 100%, podczas gdy pacjenci z wysokim lub pośrednim/wysokim

ryzykiem (IPI 4 i 5) miały mieli ogólny wskaźnik odpowiedzi na poziomie zaledwie 33%. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 13,8 miesiący (zakres 1-32), a mediana czasu do następnego leczenia 4,4 miesiąca (zakres 1-32), trzech pacjentów nadal żyje w chwili pisania. U pacjentów z chorobą oporną na leczenie odnotowano znamienne gorsze wyniki niż u pacjentów z nawrotem choroby. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 22,8 miesiący (zakres 2-32) u pacjentów z nawrotem oraz 2,5 miesiąca (zakres 1-16) u pacjentów opornych ($p = 0,006$).

Toksyczność terapii można było oceniać u 14 pacjentów (93%). Główną toksycznością stanowiła mielosupresja prowadząca do zmniejszenia dawki w 21 cyklach (43%). Hematologiczne toksyczności w skali WHO 3 i 4 stopnia stanowiły: leukopenia 58% (stopień 3 - 41,7%, stopień 4 - 16,7%), małopłytkowość w 33% (stopień 3 - 14,6%, stopień 4 - 18,8%) i niedokrwistość w 17% (stopień 3 - 14,6%, stopień 4 - 2,1%) wszystkich cykli. Dziesięć osób (67%) wymagało transfuzji czerwonych komórek krwi (zakres 2-5 jednostki na pacjenta), a czterech pacjentów (27%) przetoczenia płytek krwi (zakres 1-6 jednostek na pacjenta). Najczęstszą toksycznością niehematologiczną było zapalenie żył, występujące u 5 pacjentów (33%). Trzech pacjentów miało infekcje klasy 3. Zapalenie błony śluzowej 3. stopnia stwierdzono u jednego pacjenta. Nie było zgonów związanych z leczeniem.

Gyan 2013

Jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe (18 ośrodków) badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo połączenia terapii winorelbina, mitoksantronem, ifosfamidem i prednizonem (NIMP) w połączeniu z rytuksymabem (R) w leczeniu nawrotów DLBCL.

Między 01 grudnia 2004 a 30 kwietnia 2010 roku włączono do badania 50 pacjentów z DLBCL w pierwszym nawrocie. Mediana wieku wynosiła 63, 4 lata (zakres: 34,8-75,6). Mediana czasu obserwacji wynosiła 51,1 miesiąca (zakres: 22,3-100) dla pacjentów, którzy przeżyli, z odcięciem danych na 10 września 2012 roku, a średni czas pomiędzy leczeniem pierwszego rzutu i nawrotem wynosił 18, 8 miesiący (zakres: 2,1-210).

Kryteria włączenia obejmowały: wiek powyżej 18 i poniżej 76 lat, bez wcześniejszego ASCT lub po nawrocie dłużej niż 12 miesięcy po ASCT, w stanie ogólnym (PS) 2. Kryteria wykluczenia chorobowa stanowiły: histologiczne inne niż CD20-dodatnie DLBCL, przekształcony chłoniak z limfocytów B, pierwotnie oporny DLBCL, centralne zaangażowanie układu nerwowego, chłoniak po przeszczepieniu. Kryteria wykluczenia związane z pacjentem to: wynik pozytywny w badaniu serologicznym w kierunku HIV, aktywne zapalenie wątroby typu B lub C, przeciwwskazanie do rytuksymabu, znana historia ciężkiej alergii, niekontrolowana astma, zaburzenia czynności serca (frakcja wyrzutowa lewej komory $< 50\%$), klirens kreatyniny w surowicy mniejszy niż 60 ml / min, transaminazy trzykrotnie wyższe niż górna wartość normalna, upośledzenie umysłowe, pacjenci z rakiem w historii, z wyjątkiem raka szyjki macicy leczonych in situ lub nieinwazyjne epitheliomas skóry.

Pacjenci otrzymywali dożylnie rytuksymab 375 mg / m² w dniu 1, ifosfamid 1000 mg / m² dni 1-5 winorelbina 25 mg / m² dni 1 i 15, mitoksantron 10 mg / m² w dniu 1, i prednizon 1 mg / kg w dniach 1-5. Cykl R-NIMP trwał 28 dni, maksymalna liczba cykli wynosiła trzy.

Łącznie 22 pacjentów [44%, 95% przedział ufności (95% CI): 30-58] uzyskali odpowiedź pełną (CR) lub odpowiedź pełną niepotwierdzoną (CRU) po trzech cyklach R-NIMP (cel podstawowy), z 15 CR (30%, 95% CI: 17-43), 7 CRU (14%, 95% CI: 4-24). U 11 pacjentów uzyskano częściową odpowiedź (PR) (22%, 95% CI: 10-34), 2 pacjentów miało stabilną chorobę (SD) (4%, 95% CI: 0-9), zaś u 13 choroba postępowała (PD) (26%, 95% CI: 14-38). U jednego pacjenta (2%, 95% CI: 0-6) nie oceniono odpowiedzi ze względu na zgon z powodu toksyczności przed dokonaniem oceny. ORR wyniósł 66% (95% CI: 53-79).

Wśród 18 pacjentów, którzy otrzymali trzy dodatkowe cykle R-NIMP, 9 pozostało w CR / CRU, 2 pozostało w PR, 4 osoby przeszły z PR na CR / CRU, a u 3 nastąpiło pogorszenie. W efekcie na koniec leczenia 13 pacjentów prezentowało CR / CRU (72%; 95% CI 51-94). Spośród 32 pacjentów, którzy przechodzili dowolną konsolidację, 25 pacjentów (78%, 95% CI 59-98) wykazywało CR / CRU na koniec leczenia.

Mediana przeżycia wyniosła 28,4 miesiący (95% CI: 1,32-55,5). Przyczyny 28 zgonów, które wystąpiły przed datą odcięcia dotyczyły progresji chłoniaka (N = 25), toksyczności (n = 2) oraz nieznanego powodu (n = 1).

Wszystkich pacjentów oceniono pod względem toksyczności. Odnotowano dwa zgony toksyczne: jeden w wyniku z wstrząsu septycznego po pierwszym cyklu R-NIMP i 1 na 3 tygodnie po ASCT. Dziesięciu pacjentów (20%) było hospitalizowanych z powodu toksyczności, z medianą czasu trwania hospitalizacji wynoszącą 6 dni. Najczęstsze objawy toksyczności były hematologiczne, 50% z nich stanowiły toksyczności dla neutrofilii klasy 3-4 i 14% toksyczności dla płytek. Jedna niewydolność serca (klasa 2) odnotowano po 3 cyklach R-NIMP u pacjenta z CR.

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Poza informacjami pozyskanymi z odnalezionych dowodów naukowych do oceny bezpieczeństwa winorelbiny posłużono się następującymi źródłami:

- <http://www.isoonline.org/>
- <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/>
- <http://www.npsa.nhs.uk/>
- <http://www.fda.gov/medwatch/index.html>
- <http://www.mhra.gov.uk/index.htm>
- <http://adisonline.com/drugsafety/pages/default.aspx>
- <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx>
- <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa>
- <http://www.medsafe.govt.nz/>
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp
- <http://www.npsa.nhs.uk/>

Według komunikatu FDA z 1999r. preparat może powodować lub pogłębiać neutropenię, dlatego powinien być przeciwwskazany u pacjentów z leukopenią poniżej 1000/mm³. Zalecane jest monitorowanie morfologii w celu oceny ewentualnej mielosupresji. Po winorelbiny obserwowano również obwodowa neuropatię łagodnego i umiarkowanego stopnia. Ponadto mogą wystąpić problemy z oddychaniem, uszkodzenie wątroby i łagodne obj. niepożądane takie jak nudności, wymioty, biegunki.

Źródło: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/enforcementactivities/byfda/warninglettersandnoticeofviolationletterstopharmaceuticalcompanies/ucm166176.pdf>

Powyższe informacje uwzględniono w charakterystyce produktu leczniczego, ustalając próg dopuszczalnej leukopenii na 1500/mm³, leukopenia nie kumuluje się i ustępuje po kilku dniach. Obserwowane podwyższenie wartości enzymów wątrobowych nie zostało powiązane z objawami klinicznymi.

Źródło: http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-05-21_spc-clean-pl.pdf

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL Navelbine

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są depresja szpiku kostnego z neutropenią, anemia, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia żołądka i jelit w tym nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej i zaparcia, przemijające podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, łysienie i zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często zaliczono:

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Depresja szpiku kostnego, która manifestuje się w szczególności jako neutropenię (G3: 24,3%, G4: 27,8%), która jest odwracalna w ciągu 5-7 dni i nie kumuluje się. Niedokrwistość (G3-4: 7,4%)
- Zaburzenia układu nerwowego: Zaburzenia neurologiczne (G3-4: 2,7%) w tym osłabienie głębokich odruchów ścięgniastych. Osłabienie kończyn dolnych (obserwowane po długotrwałym leczeniu)
- Zaburzenia żołądka i jelit: Zapalenie jamy ustnej (GI-4: 15% w przypadku monoterapii winorelbina) Nudności i wymioty (GI-2: 30,4% i G3-4: 2,2 %). Leczenie przeciwwymiotne może zmniejszyć częstość ich występowania. Zaparcie jest głównym objawem (G3-4: 2,7%), które rzadko postępuje w niedrożność porażenną jelit w przypadku monoterapii winorelbina i (G3-4: 4,1%) w przypadku terapii winorelbina z innymi chemioterapeutykami.
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Opisano przemijające zwiększenie parametrów czynności wątroby (GI-2) bez objawów klinicznych (aminotransferazy asparaginianowej 27,6%, aminotransferazy alaninowej 29,3%).
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Może wystąpić łysienie, zwykle łagodne (G3-4: 4,1% w monoterapii).

- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Reakcje w miejscu podania mogą obejmować: rumień, piekący ból, przebarwienie żyły i miejscowe zapalenie żyły (G3-4: 3,7%, w monoterapii).

Do działań niepożądanych występujących często zaliczono:

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze o różnej lokalizacji (układ oddechowy, moczowy, żołądek i jelita), o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, zwykle przemijające po odpowiednim leczeniu
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Może wystąpić trombocytopenia (G3-4: 2,5%), ale rzadko o ciężkim przebiegu
- Zaburzenia żołądka i jelit: Może wystąpić biegunka o łagodnym lub średnio ciężkim przebiegu
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Bóle stawów włącznie z bólem żuchwy oraz bólami mięśniowymi.
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Osłabienie, zmęczenie, gorączka, bóle o różnym umiejscowieniu, takie jak bóle w klatce piersiowej i ból w obrębie guza obserwowano u pacjentów otrzymujących winorelbinę.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego finansowanie winorelbiny jest uzasadnione w obu ocenianych wskazaniach.

W przypadku rozpoznania międzybłoniak opłucnej finansowanie winorelbiny w ramach monoterapii jest uzasadnione w pierwszej lub drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego międzybłoniaka opłucnej (stadium zaawansowania uniemożliwiające pierwotne leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym lub nawrót po wymienionym leczeniu).

W przypadku leczenia chorych na rozlane chłoniaki nieziarnicze finansowanie winorelbiny jako składnika wielolekowych schematów jest uzasadnione w ramach drugiej lub kolejnych linii.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2.10.2013 roku (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13) dotyczy przygotowania, na podstawie art. 31 e 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.), rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 (międzybłoniak opłucnej) i C83.9 (chłoniak nieziarniczy rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczy, nie określony)).

Problem zdrowotny

Międzybłoniak opłucnej (iCD-10: C45.0) to rzadki nowotwór o niekorzystnym rokowaniu, jednoznacznie powiązany z narażeniem na azbest. Ze względu na długi okres utajenia choroby i stosunkowo niedawne ograniczenie czynników ryzyka w najbliższych latach spodziewany jest wzrost zachorowalności. Leczeniem z wyboru jest leczenie skojarzone: chirurgia + radio i chemioterapia. Wielu pacjentów nie kwalifikuje się do takiego leczenia ze względu na zaawansowanie choroby.

Chłoniaki nieziarnicze rozlane (rozlany chłoniak nieziarniczy, nie określony, ICD-10: C83.9) to grupa chorób nowotworowych układu chłonnego o agresywnym przebiegu. Zachorowalność na chłoniaki rozlane ocenia się na 5/100.000 rocznie. W leczeniu stosuje się intensywną chemioterapię. Bez leczenia czas przeżycia chorego z agresywnym chłoniakiem to kilka-kilkanaście miesięcy. U osób leczonych remisje całkowite występują u ponad 60%, wyleczenie u 40-50% pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatory dla winorelbiny we wskazaniu C45.0 międzybłoniak opłucnej stanowią: pemetrexed+cisplatyna/karboplatyna, pemetrexed, gemcytabina, pemetrexed+gemcytabina, cisplatyna+gemcytabina.

Komparatory dla winorelbiny we wskazaniu C83.9 Chłoniak nieziarniczy rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczy, nie określony): schemat CHOP (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna i prednizon), schemat R-CHOP (j/w + rytuksymab), schemat R-ACVBP (rytuxymab + doksorubicyna, cyklofosfamid, windezyna, bleomycyna, prednizon), schemat R-ICE (rytuxymab + izofosfamid, karboplatyna, etopozyd) oraz schemat R-DHAP: (deksametazon, cytarabina, cisplatyna).

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline, Embase i Cochrane Library. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką. Odnaleziono 1 przegląd systematyczny Zucali 2012, dotyczący terapii stosowanych w drugiej linii leczenia w międzybłoniaku opłucnej. Publikacja ta nie pozwoliła jednak na dokonanie oceny skuteczności winorelbiny w tym wskazaniu. W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono 7 badań klinicznych dla rozpoznania międzybłoniak opłucnej oraz 6 badań klinicznych dla rozpoznania rozlany chłoniak nieziarniczy, które zostały włączone do ww. przeglądu systematycznego. Żadne

z odnalezionych badań nie było badaniem III fazy. Należy podkreślić fakt, że brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie winorelbiny we wspomnianych wskazaniach, co utrudnia wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenianej terapii.

Dostępne dowody naukowe wskazują na użyteczność winorelbiny w monoterapii, jak i w schematach leczenia w połączeniu z innymi lekami, zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia.

1. MIĘDZYBŁONIAK OPŁUCNEJ

Pierwsza linia leczenia - monoterapia winorelbina

Autorzy badania Muers 2008 raportują, że w czasie analizy, w grupie ASC plus winorelbina zmarło 129 [95%] pacjentów, co jest porównywalne z wynikami w pozostałych dwóch grupach. Dziewięciu pacjentów (16%) w grupie ASC plus winorelbina wykazało odpowiedzi na chemioterapię, natomiast chorobę stabilną (SD) wykazało 33 (59%), a chorobę postępującą 46 (34%). Pacjenci w grupie ASC plus winorelbina mieli dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS) niż w grupie samego ASC (HR 0,80 [0,63 -1,02], $p = 0,08$), co było równoznaczne z bezwzględnym wzrostem mediany czasu przeżycia o 2 miesiące (z 7,6 miesięcy w ASC do 9,5 miesięcy w ASC plus winorelbina). Odnotowano przewagę leczenia ASC plus winorelbina w zakresie przeżycia wolnego od progresji od pozostałych opcji, jednak różnice nie były istotne statystycznie (HR 0,82 [0,65 -1,05], $p = 0,114$). PFS w grupie ASC oraz winorelbina wyniósł 6,2 miesiące, a 1-letni czas przeżycia bez progresji osiągnęło 28%. Nie stwierdzono różnic między grupami wartości w jakości życia.

W badaniu Steele 2000 odnotowano 7 odpowiedzi częściowych (24% [95% CI 10-44%]), 16 pacjentów miało chorobę stabilną (55%), u 6 pacjentów wystąpiła progresja choroby (21%). Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) dla 29 pacjentów od rozpoczęcia leczenia wynosiła 10,6 miesięcy. Odsetek pacjentów z jednorocznym przeżyciem od chwili rozpoczęcia leczenia wyniósł 41% (95% CI 24- 58%). Jakość życia uległa poprawie u większości pacjentów w zakresie objawów psychologicznych i objawów ze strony płuc, jednak odnotowano pogorszenie w poziomie aktywności pacjentów.

Pierwsza linia leczenia - terapia skojarzona

Autorzy badania Fennell 2005 raportują 6 (23%) częściowych remisji (PR), 17 (65%) pacjentów ze stabilną chorobą (SD), a trzech (12%) pacjentów pogorszyło się w trakcie leczenia (PD). Odsetek odpowiedzi wynosił 23% (95% przedział ufności 9-44 %). Mediana przeżycia wolnego od progresji od pierwszego leczenia wynosiła 4,7 miesiąca (95% CI 2,2-7,2 miesiąca), zaś odsetek jednorocznych przeżyć wyniósł 27%.

W badaniu Sørensen 2008 raportowano 14 (25,9%) częściowych odpowiedzi oraz 2 (3,7%) całkowite odpowiedzi. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 29,6% (95% CI 18,0-43,6%). Odsetek przeżyć po 1 roku, 2 latach i 3 latach wynosił odpowiednio 61%, 31% i 4%. Mediana czasu do progresji wynosiła 7,2 miesięcy (zakres 1,6-40,6 miesięcy), natomiast mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 16,8 miesięcy (zakres 0,5-46,4 miesięcy).

Druga linia leczenia - monoterapia winorelbina

W badaniu Stebbing 2009 zaobserwowano w sumie 10 odpowiedzi częściowych (16%), brak pełnej odpowiedzi i stabilną chorobę wykazało 43 pacjentów (68%). Tylko u 10 chorych (16%) stwierdzono progresję choroby w trakcie leczenia. Przeżycie całkowite (OS) wyniosło 9,6 miesięcy (95% CI: 7.3-11.8 miesięcy).

Autorzy badania Zucali 2013 nie odnotowali żadnej odpowiedzi całkowitej (CR). Odpowiedź częściową uzyskano u 9 (15,2%) chorych. Dwudziestu pacjentów (33,9%) zostało uznanych za wykazujących stabilizację choroby, a 27 (45,8%) miało progresję choroby. Mediana OS wynosiła 6,2 miesięcy (zakres 0,8-27,8 miesięcy).

W badaniu Zucali 2008 także nie zaobserwowano kompletnych odpowiedzi. Częściową odpowiedź stwierdzono u 3 chorych (10%, 95% CI 2,1-26,5%), a u 10 chorych (33,3%, 95% CI 17,3-52,8%) stwierdzono stabilizację choroby po leczeniu (SD). Postępowanie choroby zaobserwowano u 17 pacjentów (56,7%, 95% CI 37,4-74,5%). Mediana czasu do progresji choroby (TTP) wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 0,6-12,1 miesięcy), a mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 10,9 mies. (zakres 0,8-25,3 miesięcy). Odsetek przeżycia wolnego od progresji (PFS) po 3, 4 i 6 miesiącach wynosił odpowiednio 44,8% (95% CI 26,4-64,3%), 44,8% (95% CI 26,4-64,3%), a 31% (95% CI 15,3-50,8%).

2. ROZLANY CHŁONIAK NIEZIARNICZY

Monoterapia winorelbina

Badanie Rule 1998 raportuje odsetek ogólnej odpowiedzi na poziomie 47%, w tym zawierała się 1 całkowita odpowiedź (CR), 7 częściowych odpowiedzi (PR), zaś jeden pacjent prezentował stabilną chorobę (SD). Mediana długości odpowiedzi wynosiła 12 tygodni (zakres od 4 do 26).

Balzarotti 1996 rozróżnia odpowiedź w zależności od wyjściowego stanu pacjenta. Siedmiu z dziewięciu pacjentów z niskim stopniem chłoniaka prezentowało chorobę oporną na leczenie. Jeden pacjent z niskim stopniem chłoniaka wykazał częściową remisję (PR) trwającą nie więcej niż dwa miesiące, podczas gdy u pozostałych pacjentów zaobserwowano progresję choroby w trzeciej dawce winorelbiny. Spośród 14 pacjentów z pośrednim lub wysokim stopniem chłoniaka, pięciu pacjentów miało chorobę oporną na leczenie i dziewięciu miało chorobę nawracającą. Mediana liczby otrzymanych wcześniej schematów wynosiła dwa (zakres 1-6). Wśród 14 pacjentów z pośrednim lub wysokim stopniem zaawansowania chłoniaka, odnotowano trzy CR i trzy PR, ogólny wskaźnik odpowiedzi wyniósł 46% (95% CI: 19% -75%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła sześć miesięcy. Żaden pacjent z chorobą oporną na leczenie nie odpowiedział na terapię winorelbina.

Terapia skojarzona

Wśród 33 pacjentów z badania Spencer 2007 24 wykazało odpowiedź na początku protokołu dając wskaźnik wcześniej odpowiedzi (ang. *early response rate*, ERR) na poziomie 60% (24 z 40). Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) po zakończeniu badanego leczenia oparty na analizie ITT wynosił 53% (21 z 40) z 5 odpowiedziami całkowitymi (CR), 4 odpowiedziami całkowitymi niepotwierdzonymi (CRU) i 12 odpowiedziami częściowymi (PR).

W badaniu Papageorgiou 2005 trzech pacjentów (14%) uzyskało całkowitą remisję, a ośmiu pacjentów (36%) częściową remisję. Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 50%. Czas CR trzech pacjentów wynosił 4, 5 i powyżej 42 miesięcy. Do czasu publikacji zmarło 15 pacjentów, 14 z powodu choroby i 1 pacjent z ostrym zawałem serca.

Pięciu pacjentów (33%) włączonych do badania Müller-Beißenhirtz 2005 uzyskało całkowitą remisję (CR) i trzech pacjentów (20%) częściową remisję (PR). Wskaźnik odpowiedzi ogółem wyniósł 53%. Pacjenci niskiego i niskiego/pośredniego ryzyka według IPI (IPI 0-2) mieli ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR + PR) na poziomie 100%, podczas gdy pacjenci z wysokim lub pośrednim/wysokim ryzykiem (IPI 4 i 5) mieli ogólny wskaźnik odpowiedzi na poziomie zaledwie 33%. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 13,8 miesięcy (zakres 1-32).

W badaniu Gyan 2013 łącznie 22 pacjentów [44%, 95% przedział ufności (95% CI): 30-58] uzyskało odpowiedź pełną lub odpowiedź pełną niepotwierdzoną (CRU) po trzech cyklach R-NIMP (cel podstawowy), z 15 CR (30%, 95% CI: 17-43), 7 CRU (14%, 95% CI: 4-24). U 11 pacjentów uzyskano częściową odpowiedź (PR) (22%, 95% CI: 10-34), 2 pacjentów miało stabilną chorobę (SD) (4%, 95% CI: 0-9), zaś u 13 choroba postępowała (PD) (26%, 95% CI: 14-38).

Bezpieczeństwo

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Navelbine, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są depresja szpiku kostnego z neutropenią, anemia, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia żołądka i jelit w tym nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej i zaparcia, przemijające podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, łysienie i zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne dla preparatu winorelbiny we wskazaniu C45.0 międzybłoniak płucnej. Obydwie wskazują preparat jako rozsądny wybór leczenia drugiego rzutu. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania preparatu w tym wskazaniu.

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych ani dotyczących finansowania dla preparatu winorelbina we wskazaniu C83.9 chłoniak nieziarniczy rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczy, nie określony).

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z załącznikiem C.63. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.31), zawierającym zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10), winorelbina finansowana jest ze środków publicznych w 652 rozpoznaniach. Dodatkowo substancja czynna winorelbina jest finansowana w Polsce także w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Dane NFZ wskazują, że nakłady poniesione przez płatnika publicznego na refundację winorelbiny we wskazaniach międzybłoniak płucnej i chłoniak nieziarniczy rozlany wyniosły w 2012 roku 10330,88 PLN, zaś w 2013 r. 5 782,44 PLN.

Nie odnaleziono informacji o finansowaniu ocenianej technologii medycznej w innych krajach.

8. Piśmiennictwo

Problem Zdrowotny / Rekomendacje:

1. Winston W Tan. Mesothelioma. Dostępny online: <http://emedicine.medscape.com/article/280367-overview>. Dostęp 13.12.2013.
2. A. Szczeklik (red.), *Choroby wewnętrzne*, Kraków, Medycyna Praktyczna, str. 612, t. I, 2005, ISBN 83-7430-031-0
3. Kumar, Cotran, Ramsey. Zmiany w opłucnej. W: Robbins patologia. Wydanie 1 polskie. Wrocław 2005. s. 576-577. ISBN 83-89581-92-2
4. Ronan Joseph Kelly, Elad Sharon, and Raffit Hassan . Chemotherapy and Targeted Therapies for Unresectable Malignant Mesothelioma. *Lung Cancer*. 2011 September ; 73(3): 256–263. doi:10.1016/j.lungcan.2011.04.014.
5. Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Choroby opłucnej. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 600-601.
6. dr hab. med. Jarosław Kuźdżał. Komentarz do: Złośliwy międzybłoniak opłucnej. Zalecenia European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2010 r. Dostępny online: <http://www.mp.pl/artykuly/54752>. Dostęp: 13.12.2013
7. Andre M Kallab. Diffuse Large Cell Lymphoma. Dostępny online: <http://emedicine.medscape.com/article/202969-overview>. Dostęp 12.12.2013.
8. Kumar, Cotran, Ramsey. Układy krwiotwórczy i limfatyczny. W: Robbins patologia. Wydanie 1 polskie. Wrocław 2005. s. 455-519. ISBN 83-89581-92-2
9. Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. Hematologia i Onkologia. W: The Merck Manual podręcznik diagnostyki i terapii. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1349-1538
10. A. Szczeklik, P. Gajewski. Choroby układu krwiotwórczego. W: *Choroby wewnętrzne*. Kraków 2011. s. 799-831. ISBN 978-83-7430-298-2.
11. Radziśław Kordek. Onkologia Podręcznik dla studentów i lekarzy. Wydanie trzecie. Gdansk 2007. ISBN 978-83-7555-016-0.
12. Online: <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/>. Dostęp 10.12.2013
13. Gyan E, Damotte D, Courby S, Sénécal D, Quittet P, Schmidt-Tanguy A, Banos A, Le Guill S, Lamy T, Fontan J, Maisonneuve H, Alexis M, Dreyfus F, Tournilhac O, Laribi K, Solal-Céligny P, Arakelyan N, Cartron G, Gressin R; GOELAMS Group. High response rate and acceptable toxicity of a combination of rituximab, vinorelbine, ifosfamide, mitoxantrone and prednisone for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma in first relapse: results of the R-NIMP GOELAMS study. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(2):240-9. doi: 10.1111/bjh.12379. Epub 2013 May 21.
14. Papageorgiou ES, Tsirigotis P, Dimopoulos M, Pavlidis N, Fountzilas G, Papageorgiou S, Economopoulos T; Hellenic Cooperative Oncology Group. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Haematol*. 2005 Aug;75(2):124-9.

Analiza kliniczna - Złośliwy międzybłoniak opłucnej:

- Dean A. Fennell, Jeremy P. C. Steele, Jonathan Shamash, Michael T. Sheaff, Marie T. Evans, Tyrone I Goonewardene, Maria L. Nystrom, N.H. Gower, Robin M. Rudd, Phase II trial of vinorelbine and oxaliplatin as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma, *Lung Cancer* (2005) 47, 277—281
- Martin F Muers, Richard J Stephens, Patricia Fisher, Liz Darlison, Christopher M B Higgs, Erica Lowry, Andrew G Nicholson, Mary O'Brien, Michael Peake, Robin Rudd, Michael Snee, Jeremy Steele, David J Girling, Matthew Nankivell, Cheryl Pugh, Mahesh K B Parmar, on behalf of the MS01 Trial Management Group*, Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial, *Lancet* 2008; 371: 1685–94
- JB Sørensen, H Frank and T Palshof, Cisplatin and vinorelbine first-line chemotherapy in non-resectable malignant pleural mesothelioma, *British Journal of Cancer* (2008) 99, 44 – 50

- Justin Stebbing, Thomas Powles, Kirsty McPherson, Jonathan Shamash, Paula Wells, Michael T. Sheaff, Sarah Slater, Robin M. Rudd, Dean Fennell, Jeremy P.C. Steele, The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma, *Lung Cancer* 63 (2009) 94–97
- Jeremy P.C. Steele, Jonathan Shamash, Marie T. Evans, Nicole H. Gower, Marc D. Tischkowitz, and Robin M. Rudd, Phase II Study of Vinorelbine in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma, *J Clin Oncol* 18:3912-3917
- Paolo A. Zucali, Giovanni L. Ceresoli, Isabella Garassino, Fabio De Vincenzo, Raffaele Cavina, Elisabetta Campagnoli, Federico Cappuzzo, Silvia Salamina, Hector J. Soto Parra, Armando Santoro, Gemcitabine and Vinorelbine in Pemetrexed-Pretreated Patients With Malignant Pleural Mesothelioma, *Cancer* 2008;112:1555–61
- P.A. Zucali, M. Perrino, E. Lorenzi, G.L. Ceresoli, F. De Vincenzo, M. Simonelli, L. Gianoncelli, R. De Sanctis, L. Giordano, A. Santoro, Vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma, *Lung Cancer* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.11.011>

Analiza kliniczna - Złośliwy międzybłoniak opłucnej:

- M. Balzarotti, A. Santoro, C. Tondini, M. Fornier & G. Bonadonna, Activity of single agent vinorelbine in pretreated non-Hodgkin's lymphoma, *Annals of Oncology* 7: 970-972, 1996
- Emmanuel Gyan, Diane Damotte, Stephane Courby, Delphine Senecal, Philippe Quittet, Aline Schmidt-Tanguy, Anne Banos, Steven Le Gouill, Thierry Lamy, Jean Fontan, Herve Maisonneuve, Magda Alexis, Francois Dreyfus, Olivier Tournilhac, Kamel Laribi, Philippe Solal-Celigny, Nina Arakelyan, Guillaume Cartron and Remy Gressin on behalf of the GOELAMS Group, High response rate and acceptable toxicity of a combination of rituximab, vinorelbine, ifosfamide, mitoxantrone and prednisone for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma in first relapse: results of the R-NIMP GOELAMS study, *British Journal of Haematology*, 2013, 162, 240–249
- Hannes Müller-Beißenhirtz . Christoph Kasper, Holger Nücker . Ulrich Dührsen, Gemcitabine, vinorelbine and prednisone for refractory or relapsed aggressive lymphoma, results of a phase II single center study, *Ann Hematol* (2005) 84: 796–801
- Efsthios S. Papageorgiou, Panagiotis Tsirigotis, Meletios Dimopoulos, Nikolaos Pavlidis, George Fountzilas, Sotirios Papageorgiou, Theofanis Economopoulos, Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group, *Eur J Haematol* 2005: 75: 124–129
- S. RULE, M. TIGHE, S. DAVIES AND S. JOHNSON, VINORELBINE IN THE TREATMENT OF LYMPHOMA, *Hematol. Oncol.* 16: 101–105 (1998)
- A. Spencer, K. Reed and C. Arthur, Pilot study of an outpatient-based approach for advanced lymphoma using vinorelbine, gemcitabine and filgrastim, *Internal Medicine Journal* 37 (2007) 760–766

9. Załączniki

Załącznik 1 – Strategia wyszukiwania

Medline i Embase via OVID		12.12.2013
# ▲	Searches	Results
1	navelbine/	12832
2	vinorelbine.ab,kw,ti.	7744
3	1 or 2	16670
4	"Mesothelioma pleura*" .ab,kw,ti.	55
5	exp *pleura mesothelioma/	2945
6	4 or 5	2992
7	exp *nonhodgkin lymphoma/	62208
8	"nonhodgkin* lymphoma".ab,kw,ti.	258
9	"non-hodgkin* lymphoma".ab,kw,ti.	53666
10	diffuse.ab,kw,ti.	212917
11	7 or 8 or 9	96746
12	10 and 11	15396
13	3 and 6	177
14	3 and 12	30
15	3 and 10	113

Cochrane library		11.12.2013
ID	Search	Hits
#1	eunades or navelbin or vinbine or vinelbine or vinorelbine	693
#2	Mesothelioma pleura*	98
#3	MeSH descriptor: [Mesothelioma] explode all trees	87
#4	#2 and #3	63
#5	nonhodgkin lymphoma	119
#6	non-hodgkin lymphoma	1791
#7	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees	1162
#8	diffuse	2342
#9	#5 or #6 or #7 and #8	1919
#10	#9 and #1	7
#11	#4 and #1	6