



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TRABECTEDINUM

### INDICAȚII:

1. TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI CU SARCOM DE ȚESUTURI MOI AFLAT ÎN STADII AVANSATE, DUPĂ EȘECUL TERAPEUTIC AL ANTRACICLINELOR ȘI IFOSFAMIDEI, SAU CARE NU SUNT ELIGIBILI PENTRU TRATAMENTUL CU ACESTE MEDICAMENTE
2. TRATAMENTUL PACIENTELOR CU CANCER OVARIAN SENSIBIL LA COMPUȘI DE PLATINĂ, CU EPISOADE DE RECĂDERE, ÎN ASOCIERE CU DOXORUBICINA LIPOZOMALĂ PEGILATĂ

### SOLICITARE:

Modificarea notării cu \*\*\*\* și notarea cu \*\*

---

---



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Trabectedinum

1.2.1. DC: Yondelis 0,25mg

1.2.2. DC: Yondelis 1mg

1.3. Cod ATC: L01CX01

1.4. Detinătorul de APP: Pharma Marsa-Spania

1.5. Tip DCI: cunoscut

1.6. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

<b>Forma farmaceutică</b>	pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
<b>Concentrația</b>	0,05 mg/ml
<b>Calea de administrare</b>	intravenos
<b>Mărimea ambalajului</b>	cutie x 1 flacon cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.7. Preț (RON)

Denumire comercială	Ambalaj al U.T.	Concentrație/U.T.	Preț cu amănuntul maximal cu TVA	Preț cu amănuntul maximal cu TVA/UT
Yondelis 0,25mg	1	0,05 mg/ml	2102.34	2102.34
Yondelis 1 mg	1	0,05 mg/ml	7993.67	7993.67

1.8. Indicațiile terapeutice și dozele de administrare conform RCP-ului Yondelis [1]

Indicații terapeutice	Doza zilnică recomandată	Durata medie a tratamentului
1. Tratamentul pacienților adulți cu sarcom de țesuturi moi aflat în stadii avansate, după eșecul terapeutic al antracinelor și ifosfamidei, sau care nu sunt	Pentru tratamentul sarcomului de țesuturi moi, doza recomandată este de 1,5 mg/m <sup>2</sup> suprafață corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de 24 ore, cu o pauză de trei săptămâni între ciclurile	În studiile clinice nu au existat limite predefinite cu privire la numărul de cicluri de tratament administrate.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

<p>eligibili pentru tratamentul cu aceste medicamente; datele referitoare la eficacitate provin în principal de la pacienți cu liposarcom și leiomiosarcom</p> <p>2. în asociere cu doxorubicina lipozomală pegilată (DLP), este indicat pentru tratamentul pacientelor cu cancer ovarian sensibil la compuși de platină, cu episoade de recădere</p>	<p>de tratament.</p> <p>În tratamentul cancerului ovarian, Yondelis este administrat la fiecare trei săptămâni sub formă de perfuzie cu durată de 3 ore, în doză de 1,1 mg/m<sup>2</sup>, imediat după DLP 30 mg/m<sup>2</sup>.</p>	<p>Tratamentul a continuat atâta timp cât s-au înregistrat beneficii clinice.</p>
---	---	---

#### 1.9. Compensare actuală în baza:

- HG 720/2008: Sublista C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, poziția 83
- Ordinului 1301/500/2008, pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare

#### 2. CRITERII DE EMITERE A DECIZIEI PENTRU ELIMINAREA/ADĂUGAREA NOTĂRII CU (\*), (\*\*), (\*\*\*) SAU (\*\*\*\*):

Conform ordinului 861/2014, anexa 2, lit. B, pct.7, criteriile în baza cărora se poate realiza modificarea notării cu [ \* ] a unui DCI deja compensat sunt:

- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare;
- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/ supraviețuire limitată);
- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;





## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- ✓ Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament (stabilirea profilului pacientului țintă, stabilirea numărului maxim de pacienți care pot fi tratați și perioada pentru care se asigură tratamentul).

#### 2.1 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare

##### Sarcom de țesuturi moi

Ghidul de diagnostic, tratament și urmărire în sarcoamele de țesuturi moi și viscerale, publicat în anul 2014, de către Societatea Europeană de Oncologie menționează că în cazurile cu metastaze pulmonare sincrone, în absența bolii extrapulmonare [III, B], cât și pentru boala metastatică extrapulmonară tratamentul standard este reprezentat de chimioterapie [I, A] [2].

Tratamentul standard al metastazelor pulmonare rezecabile metacrone (interval liber de boală  $\geq 1$  an) fără boală extrapulmonară este cel chirurgical, dacă este posibilă excizia completă a tuturor leziunilor [3] [IV, B]. Adăugarea chimioterapiei la tratamentul chirurgical poate fi o opțiune, dacă se ține cont de factorii de pronostic (un interval anterior liber de boală de scurtă durată și un număr mare de leziuni reprezintă factori nefavorabili, care susțin adăugarea chimioterapiei), deși nu există suficiente evidențe care să demonstreze prelungirea supraviețuirii [IV, B]. Preferabil, chimioterapia este administrată înaintea operației pentru evaluarea răspunsului tumoral.

Tratamentul chirurgical al metastazelor cu răspuns terapeutic poate reprezenta o opțiune după o evaluare multidisciplinară, dacă se ține cont de localizarea acestora și de istoria naturală a bolii la pacientul respectiv.

În cazuri foarte bine selecționate, metastazele extrapulmonare pot fi tratate chirurgical, prin ablație sau radioterapie neînsoțite de chimioterapie (de exemplu la anumiți pacienți cu liposarcom mixoid, tumoră fibroasă solitară etc.) [4].

Chimioterapia standard se bazează pe antracicline pentru tratamentul de linia întâi [I, A].

La momentul redactării acestui ghid, nu s-a demonstrat în mod formal că tratamentul citotoxic cu agenți multipli este superior față de monochimioterapie, reprezentată de doxorubicină, în privința supraviețuirii globale. Totuși, se poate anticipa o rată superioară de răspuns, în special pentru mai multe tipuri histologice sensibile la tratament, dacă se iau în considerare rezultatele mai multor studii clinice randomizate (dar nu ale tuturor). De aceea, se consideră că terapia citotoxică cu agenți multipli, cu antracicline în doze corespunzătoare plus ifosfamidă, poate reprezenta tratamentul de elecție, în special dacă răspunsul tumoral poate furniza un avantaj și statusul de performanță al pacientului este bun.

În angiosarcom, taxanii reprezintă o opțiune alternativă, datorită activității antitumorale importante împotriva acestui tip histologic specific [5] [III, B]. O altă opțiune este reprezentată de gemcitabină ± docetaxel [V, B] [6].





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Regimul alcătuit din doxorubicină plus dacarbazină reprezintă o opțiune pentru chimioterapia de linia întâi cu agenți multipli utilizată pentru tratamentul leiomiosarcomului, deoarece activitatea ifosfamidei este mult mai puțin convingătoare în această indicație pe baza dovezilor retrospective disponibile [V, B] [7].

După eșecul chimioterapiei pe bază de antraciline sau dacă utilizarea acestora este imposibilă, pot fi aplicate următoarele criterii, deși lipsesc dovezile cu nivel înalt de evidență:

- pacienții care au primit deja chimioterapie pot fi tratați cu ifosfamidă, dacă nu au primit acest medicament în trecut; dozele mari de ifosfamidă (în jur de 14 g/m<sup>2</sup>) pot reprezenta o variantă și pentru pacienții care au primit deja ifosfamidă în doze standard [8,9] [IV, C]
- trabectedina este o variantă de linia a doua [II, B] și este aprobată în UE pentru tratamentul STM avansat, tratat anterior; și-a demonstrat eficacitatea în leiomiosarcom și liposarcom [10]; în liposarcomul mixoid a fost descrisă o activitate antitumorală accentuată; beneficiul clinic oferit de trabectedină a fost demonstrat și pentru alte tipuri histologice.
- un studiu clinic a demonstrat că regimul alcătuit din gemcitabină + docetaxel este mai eficace decât gemcitabina în monoterapie ca tratament de linia a doua, dar datele sunt contradictorii și profilurile de toxicitate sunt diferite [11] [II, C]; s-a demonstrat că gemcitabina are activitate antitumorală în leiomiosarcom chiar dacă este administrată în monoterapie;
- dacarbazina are o oarecare activitate ca terapie de linia a doua (mai ales în leiomiosarcom); rezultatele unui studiu clinic au demonstrat că asocierea dintre dacarbazină și gemcitabină ameliorează supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) în comparație cu dacarbazina și de aceea, acest regim combinat reprezintă o variantă pentru tratamentul leiomiosarcomului [12] [II, B];
- un studiu clinic randomizat a demonstrat prelungirea SFP în medie cu 3 luni atunci când pazopanib a fost administrat până la progresia bolii la pacienți cu STM avansat, tratat anterior (exclusiv liposarcoame [13]; urmează să fie stabilită eficacitatea clinică a acestuia pentru subgrupuri selecționate în cadrul studiilor clinice viitoare, pentru optimizarea utilizării sale clinice.

Utilizarea exclusivă a celei mai bune terapii de susținere reprezintă o variantă pentru pacienții cu STM avansat care au fost tratați în trecut, în special dacă terapiile din următoarele linii au fost deja folosite de către pacient.

În general, pacienții cu boală avansată care au fost tratați în trecut sunt candidați pentru înscrierea în studii clinice.

#### **Cancerul ovarian**

Ghidul de diagnostic, tratament și urmărire în cancerul ovarian epitelial nou diagnosticat și recidivat, publicat în anul 2013, de către Societatea Europeană de Oncologie, menționează că în pofida unei



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

intervenții chirurgicale inițiale optime și a administrării chimioterapiei de linia întâi cu paclitaxel carboplatină, aproximativ 70% dintre paciente vor suferi recidive în primii 3 ani [14].

Prognosticul și probabilitatea de răspuns la terapia de linia a doua și la liniile ulterioare depind, în mare măsură, de intervalul fără progresia bolii de după ultima administrare din cadrul liniei precedente de chimioterapie. Aceste categorii au la bază răspunsul obținut la readministrarea medicamentelor pe bază de platină, dar probabil se pot aplica și în cazul terapilor cu alte chimioterapice.

O grupare în categorii, actualizată recent și confirmată de către GCIg 4th Ovarian Cancer Consensus Meeting (a patra Întrunire GCIC de Consens în Cancerul Ovarian), definește:

- „refractare la platină” categoria pacienților care suferă progresia bolii în timpul terapiei sau în primele 4 săptămâni după ultima administrare;
- „rezistente la platină”, paciențele care suferă progresia bolii în primele 6 luni după terapia pe bază de platină; „parțial sensibile la platină”, paciențele cu progresia bolii între 6 și 12 luni;
- „sensibile la platină” paciențele la care boala progresează după mai mult de 12 luni [15].

Este de remarcat că aceste categorii au la bază studii observaționale și că această clasificare are un caracter probabilistic, probabilitatea răspunsului fiind o variabilă continuă.

În plus, categoria „refractare/ rezistente la platină” include pacienți la care boala recidivează după una mai mult de linii de tratament.

Comportamentul biologic al tumorilor poate fi foarte variabil în cadrul acestor categorii, iar ratele de creștere diferite sau distribuția simptomelor pot necesita abordări terapeutice diferite.

Tratamentul pacienților cu boală „rezistentă sau refractară la platină” trebuie să aibă drept principal obiectiv calitatea vieții și controlul simptomelor. În mod tradițional, aceasta este o populație cu prognostic negativ și cu o supraviețuire generală anticipată scurtă, de regulă < 12 luni.

Pentru paciențele cu recidive „sensibile la platină” există mai multe opțiuni terapeutice. Deoarece astfel de recidive se pot repeta de mai multe ori, este posibilă selectarea unor combinații diverse. Majoritatea acestor combinații includ agenții pe bază de platină, dar pentru grupul „parțial sensibil la platină”, s-a constatat o prelungire a supraviețuirii într-o analiză de subgrup a studiului OVA-301, dacă trabectedina a fost combinată cu doxorubicina lipozomală pegilată, comparativ cu doxorubicina în monoterapie [I, B] [16, 17]. S-a formulat o ipoteză conform căreia acest beneficiu s-ar datora refacerii „sensibilității la platină” prin prelungirea artificială a intervalului în care nu se administrează săruri de platină. Această ipoteză este explorată în prezent în două studii clinice randomizate, prospective.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

## 2.2 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/supraviețuire limitată)

### Sarcoamele țesuturilor moi și viscerale

Sarcoamele de tip adult ale țesuturilor moi și viscerale (cu excepția tumorilor stromale gastrointestinale, GIST) sunt tumori rare, iar incidența medie estimată a acestora este cuprinsă între 4-5/100 000/an în Europa [18].

Sarcoamele țesuturilor moi (STM) își pot avea originea oriunde în organism și adesea beneficiază de un tratament multimodal.

Clasificările de stadializare disponibile au relevanță limitată. Sistemul de stadializare elaborat de *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ International Union against Cancer (UICC)* accentuează importanța gradului de malignitate al sarcomului [19]. În general, în afară de gradul tumorii, alți factori de pronostic sunt reprezentați de dimensiunea tumorii și de profunzimea tumorii pentru sarcoamele de la nivelul membrelor. Desigur, sunt importante și localizarea tumorii, caracterul rezecabil al acesteia și prezența metastazelor.

Se estimează că mediana supraviețuirii pacienților după stabilirea diagnosticului de boală metastatică este de aproximativ 1 an [20].

### Cancerul ovarian

Cancerul ovarian ocupă locul cinci în ordinea frecvenței în clasamentul cancerelor apărute la femei și reprezintă a patra cauză de deces prin cancer la sexul feminin. Riscul estimat de apariție a cancerului ovarian la care este expusă o femeie pe toată durata vieții sale este de aproximativ 1 la 54 [14].

Numărul estimat al cazurilor noi de cancer ovarian apărute în Europa în anul 2012 a fost de 65 538, înregistrându-se 42 704 decese [21]. Ratele incidenței variază de la o țară la alta pe continentul european, valorile cele mai mari fiind observate în țările din nordul Europei.

Supraviețuirea în cancerul ovarian este limitată. Se estimează că mediana supraviețuirii este de  $\geq 30$  luni pentru pacientele cu recăderi, „sensibile la platină”, care au fost retratate cu medicamente pe bază de platină și respectiv de  $\geq 8$  luni, pentru pacientele chimiorezistente, tratate cu alte alternative terapeutice [22].

## 2.3 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;

Nu e cazul

## 2.4 Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament

Nu e cazul





**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

---

### 3. CONCLUZII

Având în vedere cele expuse mai sus, considerăm că medicamentul cu DCI Trabectedinum întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru eliminarea/adăugarea notării cu (\*), (\*\*), (\*\*\*) sau (\*\*\*\*) a unui DCI deja compensat conform ordinului 861/2014.

### 4. RECOMANDĂRI

Propunem modificarea Hotărârii Guvernului nr. 720/2008, Sublistei C "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%", Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, poziția 83 și trecerea DCI trabectedinum de la (\*\*\*\*) la (\*\*).

#### Referințe bibliografice:

1. RCP Yondelis 0,25 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă., Yondelis 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, [http://www.ema.europa.eu/docs/ro\\_RO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000773/WC500045832.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000773/WC500045832.pdf), accesat în octombrie 2016
2. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group, Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii102–iii112, 2014, [https://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl\\_3/iii102.full.pdf](https://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii102.full.pdf), accesat în octombrie 2016
3. Blackmon SH, Shah N, Roth JA et al. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 877–884
4. Beane JD, Yang JC, White D et al. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2484–2489
5. Penel N, Bui BN, Bay JO et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5269–5274
6. Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol* 2012; 23: 501–508
7. Lorigan P, Verweij J, Papai Z et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3144–3150
8. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1600–1608
9. Martin-Liberal J, Alam S, Constantinidou A et al. Clinical activity and tolerability of a 14-day infusional ifosfamide schedule in soft-tissue sarcoma. *Sarcoma* 2013; 2013: 868973
10. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4188–4196





**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

**Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București**  
**Tel: +40-21.317.11.02**  
**Fax: +40-21.316.34.94**

11. Maki RG, Wathen JK, Patel SR et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2755–2763
12. García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2528–2533
13. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 1879–1886
14. J. A. Ledermann, et al., Carcinomul ovarian epitelial nou diagnosticat și recidivat: Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și urmărire, [http://www.srrom.ro/Ghiuri\\_ESMO/v2/05.3.1\\_11\\_12\\_relapsed\\_epithelial.pdf](http://www.srrom.ro/Ghiuri_ESMO/v2/05.3.1_11_12_relapsed_epithelial.pdf), accesat în octombrie 2016
15. Friedlander M, Trimble E, Tinker A et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 771–775
16. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3107–3114
17. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive ( platinum-free interval 6–12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 39–48
18. Stiller CA, Trama A, Serraino D et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013; 49: 684–695
19. Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM et al. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol* 2012; 23: 2442–2449
20. Yondelis : EPAR - Scientific Discussion, 2007, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000773/WC500045836.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000773/WC500045836.pdf), accesat în octombrie 2016
21. EUCAN Cancer Factsheets: Ovary. <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=27&Gender=2> (11 July 2013, date last accessed)
22. Assessment Report For Yondelis, EMEA/640507/2009, London, 28 October 2009, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000773/WC500059175.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000773/WC500059175.pdf), accesat în octombrie 2016

**Șef DETM**

**Dr. Vlad Negulescu**

