



## **Rekomendacja nr 19/2011**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
z dnia 28 marca 2011 r.**

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis® (trabektedyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej**

**Prezes Agencji rekomenduje** zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis® (trabektedyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego uwzględniającego podtypy histologiczne mięsaków (tuszczakomięsaki i mięsaki gładkokomórkowe).

Jednocześnie Prezes Agencji, podkreśla zasadność obniżenia ceny leku lub partycypacji podmiotu odpowiedzialnego w kosztach leczenia (poprzez zawarcie i realizację stosownych porozumień).

Do czasu utworzenia programu zdrowotnego uwzględniającego powyższe warunki, Prezes Agencji wskazuje na potrzebę pozostawienia przedmiotowej terapii w ramach chemioterapii niestandardowej.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania przedmiotowego świadczenia, poprzez utworzenie programu zdrowotnego, obejmującego ściśle określoną populację pacjentów.

Mając na uwadze fakt, że dane dotyczące efektywności klinicznej leczenia zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabektedyna opierają się głównie na wynikach uzyskanych w populacji pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi, Prezes Agencji wskazuje potrzebę ograniczenia stosowania wnioskowanej terapii do dwóch wyżej wymienionych podtypów histologicznych mięsaków.

Za finansowaniem wnioskowanej terapii przemawia fakt, że populacja obejmuje chorych z bardzo poważnym rokowaniem, którym nie można obecnie zaproponować innej skutecznej terapii. Równocześnie skierowanie programu zdrowotnego do ściśle wyselekcjonowanej populacji, w której trabektedyna może być użyteczna, pozwala przy określonych kosztach uzyskać maksymalny efekt terapeutyczny.



## Problem zdrowotny

Mięsaki tkanek miękkich (MTM), to niejednolita grupa nowotworów. Mięsaki mogą powstawać w każdej tkance pochodzenia mezenchymalnego, głównie jednak pochodzą z mezodermy i ektodermy. Najczęściej spotyka się je na kończynach (50%), na tułowi, w przestrzeni wewnątrz- i zaotrzewnowej (40%) oraz na głowie i szyi (10%). Rzadko powstają w przewodzie pokarmowym lub podścielisku przewodu pokarmowego.<sup>2</sup>

Klasyfikacji histologicznej MTM dokonuje się na podstawie pochodzenia komórkowego, jednak typu komórki nie uwzględnia się w ocenie stopnia złośliwości. Dodatkowe badania, takie jak mikroskopia elektronowa, histochemia, cytometria przepływowa, cytogenetyka, hodowle komórkowe, mogą umożliwić identyfikację poszczególnych podtypów histologicznych. Stopień zaawansowania histologicznego odzwierciedla potencjał tych guzów do przerzutowania trafniej niż klasyfikacja komórkowa.

Obecnie najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym (40%) jest *histiocytoma malignum fibrosum*, a następnie *liposarcoma* (25%), jednak częstość występowania danego typu zależy od lokalizacji guza. Patolodzy określają stopień zróżnicowania histologicznego na podstawie liczby mitoz w polu widzenia HPF (*high-power field*), obecności martwicy, morfologii komórki i jądra, liczby komórek.<sup>2</sup>

Rokowanie dla chorych z MTM zależy od wielu czynników, między innymi od wieku pacjenta, ale przede wszystkim od zaawansowania nowotworu; średnie poresekcyjne przeżycia 5-letnie znacznie się wahają w zależności od czynników ryzyka (30–80%). Wiek chorego powyżej 60. roku życia, guz o średnicy powyżej 5 cm, a także niski stopień zróżnicowania histologicznego (G3, G4), to typowe czynniki, które wiążą się z gorszym rokowaniem. Guzy o wysokim stopniu zróżnicowania histologicznego (czyli o małej złośliwości typu G1), można wyleczyć, stosując samodzielne leczenie operacyjne; z kolei mięsaki o niższym stopniu zróżnicowania histologicznego (określonym na podstawie oceny indeksu mitotycznego, obecności wylewów krwawych i martwicy), częściej dają nawroty miejscowe oraz przerzuty odległe.<sup>2</sup>

Średnia zachorowalność na mięsaki tkanek miękkich (MTM), w Unii Europejskiej mieści się w granicach 1,0–3,0/100 000/rok, a śmiertelność wynosi 0,6–0,8/100 000/rok. Mięsaki tkanek miękkich są rozpoznawane w każdym przedziale wiekowym, częściej u osób w starszym wieku, ze szczytem zapadalności około 50. roku życia. W Polsce MTM stanowią 1% wszystkich złośliwych nowotworów u dorosłych i 10% u dzieci. Rocznie notuje się około 800–1000 nowych zachorowań.<sup>2</sup>

Eksperci kliniczni<sup>2</sup> jednogłośnie szacują liczebność populacji wnioskowanej z uwzględnieniem typów mięsaka leiomyosarcoma LMS (mięsaki gładkokomórkowe), i liposarcoma LPS (tłuszczakomięsaki), w stadium nieoperacyjnego rozsiewu po progresji na standardowej chemioterapii, kwalifikującej się do ewentualnej terapii trabektedyną na ok. 100 przypadków rocznie.<sup>2</sup>

## Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Z opinii ekspertów<sup>2</sup> jednoznacznie wynika, że w terapii mięsaków tkanek miękkich nie istnieje interwencja farmakologiczna o udowodnionej skuteczności.<sup>2</sup>

Chemioterapia nie jest standardem postępowania u pacjentów z mięsakami tkanek miękkich z chorobą zlokalizowaną. Jej wpływ na przeżycie całkowite pozostaje dyskusyjny. Na podstawie dostępnych badań klinicznych wydaje się jednak, że chemioterapię pooperacyjną należy częściej rozważać u młodszych chorych z dużymi guzami o niskim stopniu

zróżnicowania histologicznego. Także u chorych z dużymi guzami na granicy operacyjności chemioradioterapia przedoperacyjna może poprawić wyniki leczenia.<sup>2</sup>

I stopień zaawansowania klinicznego: ze względu na małą skłonność do przerzutowania nie powinno się stosować chemioterapii przedoperacyjnej lub pooperacyjnej.<sup>2</sup>

II i III stopień zaawansowania klinicznego: istnieją doniesienia o skutecznym stosowaniu izolowanej perfuzyjnej chemioterapii w hipertermii i/lub izolowanej perfuzji kończyny z zastosowaniem cytokin, ale takie postępowanie powinno się prowadzić w ramach badań klinicznych.<sup>2</sup>

IV stopień zaawansowania klinicznego: wskazaniem jest chemioterapia uzupełniająca (w ramach prób klinicznych). Obecnie trwają badania kliniczne dotyczące roli chemioterapii w przypadku wystąpienia przerzutów odległych. Najczęściej stosowany w przypadku tak zaawansowanych mięsaków schemat chemioterapii opiera się na stosowaniu doksorubicyny, dakarbazyny, ifosfamidu. Rzadziej stosuje się cisplatynę, metotreksat i winkrystynę. U osób w starszym wieku lepszą strategią leczenia paliatywnego wydaje się stosowanie pojedynczych leków przy każdym nawrocie. Oceny odpowiedzi na chemioterapię w rozsiewie mięsaków tkanek miękkich powinno się dokonywać po 2 lub 3 cyklach leczenia, porównując wyniki badań obrazowych sprzed leczenia z wykonanymi po nim i od nich uzależniać kontynuację lub odstąpienie od dalszego leczenia.<sup>2</sup>

Zgodnie z rekomendacją kliniczną Polskiej Unii Onkologii (PUO), ogólnie, wskazana jest indywidualizacja skojarzonego leczenia chorych na MTM. Leczenie opiera się na stosowaniu chemioterapii, radioterapii i leczenia chirurgicznego w kombinacjach zależnych od stanu chorego. W wytycznych nie uszczegółowiono wskazań do stosowania trabektedyny.<sup>2</sup>

European Society of Medical Oncology (ESMO), w przypadku zaawansowanych chorób sugeruje leczenie chirurgiczne z chemioterapią. Trabektedynę wskazuje, jako chemioterapię drugiego rzutu po niepowodzeniu leczenia takimi lekami, jak antracykliny czy ifosfamid.<sup>2</sup>

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Trabektedyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Trabektedyna wiąże się z DNA uwalniając kaskadę zdarzeń wpływających na szereg czynników transkrypcyjnych, białka wiążące DNA i ścieżki naprawy DNA powodując zaburzenia cyklu komórkowego. Wykazano antyproliferacyjne działanie trabektedyny *in vitro* i *in vivo* wobec szeregu ludzkich linii komórek raka i guzów doświadczalnych, w tym złośliwych takich, jak mięsaki, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak jajnika i czerniak złośliwy.<sup>2</sup>

W leczeniu mięsaka tkanek miękkich zalecana dawka wynosi 1,5 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny, z trzytygodniową przerwą pomiędzy cyklami. Zdecydowanie zaleca się podawanie leku przez cewnik założony do żyły centralnej. Wszystkim pacjentom należy podać kortykosteroidy w celu profilaktyki przeciwwymiotnej, ale również w związku z ochronnym działaniem tego leku na wątrobę. W razie potrzeby można podać dodatkowe leki przeciwwymiotne.<sup>2</sup>

W roku 2001 Komisja Europejska uznała preparat Yondelis (trabektedyna), uprzednio znany pod nazwą ekteinascydyna, za lek sierocy w leczeniu mięsaka tkanek miękkich, a następnie w leczeniu raka jajnika.

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi trabektedyna wskazana jest do leczenia pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub u pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia tymi lekami. Dane

dotyczące skuteczności opierają się głównie na wynikach uzyskanych u pacjentów z tłuszczakomięsakami i mięsakami gładkokomórkowymi.

Trabektedyna w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD), jest również wskazana w leczeniu pacjentów z wznową raka jajnika wrażliwego na związki platyny.<sup>2</sup>

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia wniosek dotyczy świadczenia: leczenia zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabektedyna (Yondelis®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.

Obecnie świadczenie „leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabektedyna (Yondelis®)” jest finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.<sup>2</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Analiza efektywności klinicznej została opracowana pod kątem oceny efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) preparatu trabektedyna, stosowanego w leczeniu pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, u których nie powiodło się leczenie z zastosowaniem antracyklin i ifosfamidu lub którzy nie kwalifikują się do leczenia tymi lekami.<sup>2</sup>

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie udało się zidentyfikować badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie zarówno porównania bezpośredniego, jak i pośredniego ze względu na brak alternatywnego względem trabektedyny komparatora. W związku z powyższym odnaleziono wszystkie możliwe do zidentyfikowania dane w zakresie efektywności klinicznej trabektedyny, jako II lub kolejnej linii terapii we wskazaniu obejmującym mięsaki tkanek miękkich oraz przedstawiono ich wyniki.<sup>2</sup>

W randomizowanym badaniu klinicznym II fazy (badanie otrzymało 2 punkty w skali Jadad) omawianą populację stanowili pacjenci z tłuszczakomięsakami (*liposarcoma*) oraz mięsakami gładkokomórkowymi (*leiomyosarcoma*). W nierandomizowanych badaniach klinicznych II fazy omawianą populację stanowili pacjenci z zaawansowanymi/przerzutowymi mięsakami tkanek miękkich.<sup>2</sup>

Główne badanie włączone do analizy było badaniem randomizowanym typu otwartego, w którym porównywano 2 różne dawki trabektedyny. Pacjenci w grupie badanej otrzymywali trabektedynę w dawce 1,5mg/m<sup>2</sup> podawanej w postaci 24-godzinnego wlewu dożylnego raz na 3 tygodnie oraz w grupie kontrolnej, pacjenci otrzymywali trabektedynę w dawce 0,58mg/m<sup>2</sup> w postaci 3- godzinnego wlewu każdego tygodnia przez 3 tygodnie w 4-tygodniowym cyklu podania.<sup>2</sup>

Uzyskane wyniki wskazują, że zastosowanie trabektedyny w dawce 1,5 mg/m<sup>2</sup> w postaci 24-godzinnego wlewu dożylnego raz na 3 tygodnie wiąże się z uzyskaniem statystycznie istotnych korzyści klinicznych takich, jak wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby (mediana: 3,7 vs 2,3 m-ca; HR (95% CI) = 0,73 (0,554–0,974)), czasu przeżycia wolnego od progresji (mediana:3,3 vs 2,3 m-ca; HR (95% CI) = 0,755 (0,574–0,992)). Różnica czasu przeżycia całkowitego nie była istotna statystycznie.<sup>2</sup>

Należy podkreślić, że na podstawie wyżej cytowanego badania możliwości wnioskowania są ograniczone z uwagi na zastosowaną małą populację (N=270), ocenę skuteczności przeprowadzoną na wąskiej grupie mięsaków (*liposarcoma* i *leiomyosarcoma*), brak badań pokazujących wyniki u pacjentów leczonych trabektedyną w porównaniu z pacjentami, którym podaje się BSC (ang. best supportive care), lub inne terapie stosowane przy takim

zaawansowaniu choroby. Wyniki dotyczące innych typów mięsaków wskazują na dużo niższą skuteczność, a badania są niskiej rangi.<sup>2</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W ramach oceny bezpieczeństwa wykorzystano wyniki badań wymienionych wyżej i brano pod uwagę ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych (niehematologicznych, hematologicznych i ocenianych metodami biochemicznymi), oraz zgony spowodowane działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem.<sup>2</sup>

Działania niepożądane występujące w 3/4 stopniu wg. CTC to objawy ogólne (nudności, wymioty, zmęczenie, osłabienie), oraz działania hematologiczne (głównie neutropenia, z mniejszą częstością anemia, trombocytopenia), oraz odchylenia w badaniach laboratoryjnych (głównie wzrost transaminaz wątrobowych).<sup>2</sup>

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowaniem trabektedyny w badaniu rejestracyjnym były działania niepożądane  $\leq 2$  stopnia nasilenia wg CTC, które wystąpiły u 75,8% leczonych pacjentów. Ogółem 4,6% przerwało leczenie z uwagi na fakt wystąpienia u nich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. W grupie q3wk 24-h 6,2%, a w grupie qwk 3-h 3,1% zrezygnowało z dalszego udziału w badaniu z powodu wystąpienia u nich działań niepożądanych wynikających z podania trabektedyny.<sup>2</sup>

Odsetek pacjentów, którzy wymagali hospitalizacji w związku z wystąpieniem u nich działań niepożądanych będących konsekwencją zastosowanego leczenia, wyniósł ogółem 5%. Zgon w wyniku zastosowanego leczenia wystąpił u 3,1% pacjentów w grupie q3wk 24-h oraz 2,3% pacjentów w grupie qwk 3-h.

Działania niepożądane ustępowały po redukcji lub zaprzestaniu leczenia. Nie obserwowano kumulacji toksyczności wraz z kolejnymi cyklami leczenia.<sup>2</sup>

### **Efektywność kosztowa**

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w analizie koszt leczenia trabektedyną w horyzoncie 5 lat wynosi ■ na pacjenta, natomiast koszt stosowania BSC wynosi 2,1 tys. PLN na pacjenta. Leczenie trabektedyną jest o 136,7 tys. PLN droższe.<sup>2</sup>

Leczenie trabektedyną jest bardziej efektywne niż stosowanie BSC, w porównaniu do którego można według oszacowań w ocenianej analizie uzyskać w horyzoncie 5 lat o 0,96 lat życia (LYG), więcej. W zależności od przyjętej metody szacowania użyteczności stanów zdrowia leczenie trabektedyną w horyzoncie 5 lat w porównaniu do BSC daje dodatkowo 0,70 (według danych na podstawie Soini 2011), lub 0,56 (według danych na podstawie Simpson 2009), lat życia w pełnym zdrowiu (QALY).<sup>2</sup>

Terapia trabektedyną w porównaniu do stosowania BSC (ang. best supportive care), jest droższa i bardziej efektywna. Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów ICER wynosi 142,8 tys. PLN/LYG. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR został oszacowany w zależności od przyjętej metody szacowania użyteczności stanów zdrowia na 194,0 tys. PLN/QALY lub 245,7 tys. PLN/QALY.<sup>2</sup>

Z uwagi na poczynione przez podmiot odpowiedzialny:

- założenie idealnego konfekcjonowania trabektedyny (uniknięcie w przedstawionych analizach zjawiska „vial wastage”, poprzez zmniejszenie dawki leku, jeśli podanie leku pacjentowi miałyby się wiązać z użyciem i niewykorzystaniem kolejnej fiołki leku);
- wykorzystanie w analizie projektu programu terapeutycznego, przygotowanego przez podmiot odpowiedzialny;

- zastrzeżenia dotyczące niepewności związanej z oszacowaniem użyteczności stanów zdrowia,

istnieje istotne prawdopodobieństwo, że przedstawione powyżej prognozy nie są wiarygodne.

### **Wpływ na budżet płatnika**

Zgodnie z oszacowaniami z analizy podmiotu odpowiedzialnego, koszty całkowite scenariusza, w którym trabektedyna jest finansowana w ramach chemioterapii niestandardowej wynosiłyby w 3 kolejnych latach: 7,01, 7,02 i 7,03 mln PLN.

W wariacie, w którym trabektedyna nie byłaby w ogóle finansowana ze środków publicznych szacowane koszty wynosiłyby rocznie odpowiednio: 3,29, 3,29 i 3,30 mln PLN.<sup>2</sup>

Koszty dla płatnika publicznego w scenariuszu zakładającym finansowanie trabektedyny w ramach programu terapeutycznego w poszczególnych latach wynosiłyby odpowiednio 7,77, 8,42 i 9,08 mln PLN i scenariusz taki byłby droższy od aktualnego o odpowiednio 0,76; 1,4 i 2,05 mln PLN.<sup>2</sup>

Z uwagi na poczynione przez podmiot odpowiedzialny w analizie wpływu na system ochrony zdrowia założenia idealnego konfekcjonowania trabektedyny, brak analizowania kosztów działań niepożądanych, nie analizowanie w proponowanym programie terapeutycznym kosztów diagnostyki, istnieje istotne prawdopodobieństwo zaniżenia kosztów terapii. Równocześnie przyjęte w przypadku braku finansowania trabektedyny, inne niż w analizie ekonomicznej, założenie dotyczące leczenia pacjentów aktywną chemioterapią o wyższych kosztach (zamiast leczenia objawowego), powoduje zawyżenie kosztów.<sup>2</sup>

W związku z tym przedstawione oszacowania nie są wiarygodne.<sup>2</sup>

### **Wskazanie poziomu akceptowalnego kosztu określonej technologii z uwzględnieniem wytycznych oceny technologii medycznych oraz poziomu zamożności w Polsce (3xPKB/QALY)**

Zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, przy obecnej cenie trabektedyny koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY), jest z dużym prawdopodobieństwem wysoki i przekracza próg opłacalności. Wiarygodne oszacowanie opłacalności stosowania trabektedyny, z uwagi na ograniczenia wynikające ze statusu trabektedyny, jako leku stosowanego w chorobach rzadkich, nie jest możliwe.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono cztery negatywne rekomendacje (Szkocja, Walia), oraz dwie pozytywne (Wielka Brytania, Francja), odnoszące się do finansowania terapii trabektedyną ze środków publicznych.

Komisja przejrzystości francuskiej HAS La Haute Autorité de Santé (HAS, 2008), rekomenduje finansowanie trabektedyny ze środków publicznych zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym do użytku w ramach opieki szpitalnej. W rekomendacji zwrócono jednak uwagę, że wobec braku badań porównujących trabektedynę z komparatorem nie można stwierdzić, że stosowanie tej terapii stanowi istotny postęp w terapii pacjentów z liposarcoma lub leiomyosarcoma, u których nie powiodło się leczenie antracyklinami lub ifosfamidem.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2010), rekomenduje trabektedynę w leczeniu mięsaków tkanek miękkich pod warunkiem: nieskuteczności leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub przeciwwskazań lub braku tolerancji antracyklin i ifosfamidu oraz pokrywania kosztów po piątym cyklu przez podmiot odpowiedzialny. (Należy zwrócić uwagę, że oszacowany względem BSC ICER wynosił prawie 60 000 GBP/QALY, co jest prawie dwukrotnie więcej niż szacowany próg opłacalności kosztowej (wg analizy Simpson 2009, która zawiera krytyczną ocenę analiz HTA nadesłanych do NICE).)

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2008, 2008, 2010), wydało 3 stanowiska. Pierwsze odnosiło się do braku możliwości wydania rekomendacji ze względu na brak analiz podmiotu odpowiedzialnego. Kolejne dwie rekomendacje były negatywne. Trabektedyna nie jest rekomendowana w leczeniu zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i ifosfamidem lub w przypadku ich nietolerancji lub przeciwwskazań do ich stosowania.

All Wales Medicines Strategy Group (2008), nie rekomenduje finansowania trabektedyny do leczenia mięsaków tkanek miękkich. W uzasadnieniu podano informacje o braku udowodnienia efektywności klinicznej i kosztowej.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19 kwietnia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis® (trabektedyna)”, (rozumianego jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej), na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), uzupełnionego pismem z dnia 6 października 2010 r. (znak” MZ-PLE-460-8365-327/GB/10), oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 25/2011 z dnia 28 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis (trabektedyna)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 25/2011 z dnia 28 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego Yondelis (trabektedyna)”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-387, „Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabektedyna (Yondelis®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ-chemioterapii niestandardowej”. Raport ws. Oceny świadczenia opieki zdrowotnej.