

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Naha, luude ja pehmete kudede kasvajate kemoteeraapiakuur - ravimi eribuliin lisamine komplekshinda 313R mitteopereeritavate pehmekoe sarkoomide raviks täiskasvanud patsientidel kes on saanud varem antratsükliini sisaldavat ravi
Taotluse number	Taotlus 1470
Kuupäev	

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud teenuse näidustus on asjakohane. Eribuliinil (mikrotuubulite dünaamika inhibiitor) on Euroopa Ravimiameti poolt registreeritud näidustus:

1. lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga täiskasvanud patsientide raviks;
2. mitteopereeritava või kaugelearenenud liposarkoomiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on saanud varem antratsükliini sisaldavat ravi ning kelle haigus on progresseerunud esimese raviliini ajal või selle järel.

Eesti Haigekassa rahastab pehmekoe sarkoomise süsteemravi teenuskood 313R alusel. Naha, luude ja pehmete kudede kasvajate kemoteeraapiakuuri (kood 313R) teenus sisaldab käesoleval hetkel järgmisi raviskeeme:

- 1) doksorubitsiini, tsisplatiini, kõrgdoosis metotreksaati ja ifosfamiidi sisaldavad skeemid erinevates kombinatsioonides osteosarkoomi ja Ewingi sarkoomi preoperatiivses ja postoperatiivses ravis ISG-SSG ja Euroboss I raviprotokollide järgi – ei ole käesoleva taotluse sihtrühm
- 2) dakarbasiini sisaldavad skeemid naha pahaloomulise melanoomi raviks – ei ole käesoleva taotluse sihtrühm
- 3) gemtsitabiini ja tsisplatiini sisaldav kombinatsioonravi mesotelioomi raviks – ei ole käesoleva taotluse sihtrühm
- 4) liposomaalset doksorubitsiini ja paklitakseeli sisaldavad skeemid Kaposi sarkoomi raviks – ei ole käesoleva taotluse sihtrühm
- 5) doksorubitsiini ja ifosfamiidi sisaldavad skeemid pehmete kudede sarkoomide raviks – ei ole käesoleva taotluse alternatiiviks vaid nimetatud ravim/raviskeem on käesoleva ravi määramise eelduseks.

Seega taotluses kirjeldatud meditsiiniline näidustus ning selle kohaldamine on asjakohased. Eribuliin on näidanud meditsiinilist tõhusust teatud pehmekoe sarkoomide süsteemravis ning käesoleval hetke puudub muu alternatiiv.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Taotluses on kirjeldatud haiguse levimust ning ravivõimalusi asjakohaselt. Täiskasvanute pehmeke sarkoomid on väga heterogeenne agressiivsete kasvajat rühm, mis pärinevad sidekoest, sealhulgas lihastest, närvidest, rasvast, veresoontest ja fibrooskudedest. WHO klassifikatsiooni alusel on ligi 70 erinevat histoloogilist alatüüpi.

Pehmeke sarkoomid moodustavad ainult 1% kõigist täiskasvanute pahaloosulistest kasvajatest, seega on oletuslik esmaste haigusjuhtude arv Eestis 60-65 juht aastas. Täpsem statistika haiguse levikuulatust vaadeldes Eestis puudub. Taotluse sihtrühmaks on täiskasvanud patsiendid kelle haigus on kas koheselt kaugelearenenud või esmase radikaalse ravi järel retsidi veerunud/progresseerunud.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Toon välja taotlusest peamise III faasi kliinilise uuringu tulemuse, mille alusel on ka nimetatud näidustus registreeritud ning mis on ESMO-MCBS skoori hindamise aluseks (1, 4). Ülejäänud publikatsioonid on avatud uuringud ning ilma võrdleva alternatiivita, kuid samuti kliinilist tõhusust kinnitavad (6).

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Täiskasvanud patsiendid (452 randomiseeritud) metastaatiline või mitteopereeritav pehmeke sarkoom (liposarkoomi alvormid või leiomyosarkoom).
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Randomiseeritud patsiendid, kes olid heas üldseisundis (ECOG0-2) ning haigus progressioon oli toimunud kahe raviliini järel, millest üks oli antratsükliini sisaldav raviskeem. Ravim eribuliin mesülaat manustati intravenoosselt 1,4mg/m ² ravikuuri 1. ja 8-ndal päeval iga 21 päeva järel.
Võrdlusravi	Dakarbasiin (DTIC) monoteerapia 850-1200mg/m ² intravenoosselt iga 21 päeva järel.
Uuringu pikkus	Ravi kestis kuni haiguse progressioonini. Uuringu esmaste tulemusnäitajate kogumisel oli elulemuse jälgimise mediaan 31 kuud.
Esmane tulemusnäitaja	Üldise elulemuse (OS) pikenemine võrreldes dakarbasiin monoteerapiaga
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Üldise elulemuse (OS) kasu oli statistiliselt oluline eribuliin ravi saanud patsientide rühmas - OS mediaan oli 13,5 kuud (95% CI 10,9–15,6) eribuliini rühmas ja 11,5 kuud (9,6–13,0) dakarbasiini rühmas. Histoloogiliste subgruppide võrdluses on eribuliini eelis üldise elulemuse pikendamisel võrreldes dakarbasiiniga liposarkoomi (ja selle alavormid)

	rühmas (üldise elumuse mediaan vastavalt 15,6 [95% CI 10,2–18,6] vs. 8,4 [5,2–10,1] kuud) ja leiomüosarkoomiga patsientidel (12,7 [9,8– 14,8] vs. 13,0 [11,3–15,1]), kuid uuringu autorite hinnangul ei ole see piisav lõplike järelduste tegemiseks histoloogiliste alavormide alusel.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<ol style="list-style-type: none"> 1. Progressioonivaba elulemus (PFS) 2. Patsientide arv, kes on elus 12 nädalat peale randomiseerimist 3. Patsientide osakaal, kes on saanud objektiivse ravivastuse (täielik ravivastus, osaline ravivastus) ning patsiendid kelle haigus on kontrolli all (stabiilne haigus)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<ol style="list-style-type: none"> 1. PFS osas puudus erinevus eribuliini ja dakarbasiini saanud patsientide vahel (HR 0,88; 95% CI 0,71–1,09; p = 0,23) progressioonivaba elulemuse pikkus oli 2,6 kuud (95% CI 1,9–2,8) eribuliini rühmas ja 2,6 kuud (1,8–2,7) dakarbasiini rühmas 2. Puudus erinevus kellel ei olnud tekkinud progressiooni 12. nädalal peale randomiseerimist (76 [33%, 95% CI 27,2–39,9] patsienti eribuliini rühmas vs. 64 [29%, 22,8–35,0] dakarbasiini rühmas; šansside suhe 1,3; 95% CI 0,8–1,9; p = 0,25) 3. Objektiivse ravivastusega patsientide osakaalus ravirühmade vahel erinevust ei ole 4% eribuliini rühmas vs. 5% dakarbasiini rühmas (p = 0,62). Raviga saavutati kontrolli haiguse üle (128 [56%] patsiendil eribuliini rühmas ja 118 [53%] dakarbasiini rühmas; p = 0,438). Stabiilse haiguse kestus (kauem kui 11 nädalat) ei erinenud kahe rühma vahel 42% patsiendil eribuliini rühmas ja 43% dakarbasiini rühmas (p = 0,90).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Eribuliini ohutusandmed on taotluses asjakohased ning eraldi väljatoomist ei vaja. Sagedasemad tõsised ning hospitaliseerimist vajavad kõrvaltoimed on põhjustatud tsütostaatilise ravimi müelosupressiivsest toimest.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Euroopa Raviamet (EMA) on registreerinud eribuliini taotletud näidustusel 2016 aasta aprillis ning USA Toidu ja Raviamet (FDA) sama aasta jaanuaris.

Kaasaegne tõenduspõhine onkoloogia lähtub randomiseeritud kliiniliste uuringute tulemustest ning kaasajastatud rahvusvahelistest juhistest. Eribuliin on

kaugelearenenud pehmekoe sarkoomide ravijuhistes mainitud järgenvatel ravietaappidel:

1. ESMO-EURACAN ravijuhis - viimati kaasajastatud 2018 oktoober (1)

Ravijuhiste kohaselt on soovitatud eribuliin ravi kaaluda peale esimest raviliini (antratsükliini sisaldav raviskeem) kauglearenenud liposarkoomide ja leiomüosarkoomide ravis. Alternatiivseteks ravivõimalusteks nimetatud ravijuhise alusel on veel dakarbasiin, gemtsitabiin kombinatsioonis dotsetakseeliga ning trabektediin. Mitte-adipotsüütidest lähtuv pehmekoe sarkoom omab alternatiive veel regorafeniibi ja pasopaniibi näol.

Lähtudes kliinilise kasu osakaalu suhtest (MCBS) on taotletud ravimi skoor 3. Taotluses on märgitud skooriks 4.

2. NCCN ravijuhis - viimati kaasajastatud 2020 detsembris (2)

Ameerika ravijuhises on eribuliini soovitus peale esimese raviliini ebaõnnestumist. Soovitus on I kategooria tõenduspõhisusega alternatiivina palliatiivseks raviks liposarkoomide korral ning tõendatuse kategooria 2A muude pehmekoe sarkoomide alavormide korral. Taotluses toodud alternatiivid ning nende lühike kliiniline kasutusvaldkond on loetletud punktis 6.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses toodud võimalikud alternatiivid nimetatud näidustusel on samaväärse tõenduspõhisuse ning soovitustega ravijuhiste alusel vaid trabektediin, mille rahastus Eestis puudub. Nagu ka taotluses märgitud, ei ole ühegi alternatiivi näol tegemist ravimiga, mille kasutamisel oleks saavutatud üldise elulemuse pikenedust.

- Trabektediin (7,8,9,10) – NCCN soovitus on sarnased eribuliini soovitustega - I kategooria tõenduspõhise alternatiivina palliatiivseks raviks liposarkoomide korral ning tõendatuse kategooria 2A teiste pehmekoe sarkoomide alavormide korral. Nimetatud raviliinis on II faasi uuringus näidatud küll PFS paremust, kuid puuduvad andmed üldise elulemuse parandamise osas. ESMO-EURACAN soovib trabektediini teises raviliinis IB kategooria tõenduspõhisuse alusel. ESMO-MCBS skoor on 2.
- Pasopaniib (5) – III faasi uuring PALETTE, mis võrdles pasopaniibi efektiivsust peale esimese raviliini ebaõnnestumist platseeboga, näitas küll statistiliselt olulist PFS tulemust 4,6 kuud (95% CI 3,7-4,8) võrrelduna 1,6 kuuga (0,9-1,8) platseeborühmas ([HR] 0,31, 95% CI 0,24-0,40; $p < 0,0001$) kuid uuringus lubatud „cross over“ tõttu ei saavutatud statistiliselt olulist kasu üldisele elulemusele. Pasopaniib III faasi uuringusse ei kaasatud liposarkoomi alavormiga patsiente, mistõttu ei saa seda käsitleda käesoleva taotluse alternatiivina.
- Gemtsitabiin monoterapia või kombinatsioon dotsetakseeliga (1, 2, 13) – ülalviidatud kahe ravijuhise alusel on nimetatud alternatiiv eelistatud leiomüosarkoomi ravis. Ravikombinatsiooni ei soovitata esimeses liinis olenemata morfoloogiast.
- Dakarbasiin (1,2) – taotluse aluseks olev III faasi uuringu võrdluseks on dakarbasiin, mis on võrdlusena olnud vähemefektiivne.

- Regorafeniib (12) – 2 faasi uuring REGOSARC näitab kliinilist tõhusust eelnevalt ravitud pehmekoe sarkoomide ravis. Uuringu valimist on välja arvatud eelnevate uuringute põhjal liposarkoomid.
- Pembrolisumab (11) – pembrolisumab monoteeraapia tõhusust uuriti II faasi mitmekeskuselises uuringus, kuhu oli kaasatud nii luu- kui pehmekoe sarkoomid (SARC028). Nimetatud uuringus ei saavutanud esmast tulemusnäitajat kogu uuringus. Valdav osa ravile reageerijatest oli mittediferentseerunud pleomorfne sarkoom (UPS) ning dediferentseerunud/pleomorfne liposarkoom (LPS). Edasine laiendatud uuring nimetatud kohortides saavutas tulemuse UPS rühmas, kuid pembrolisumabi efektiivsust LPS rühmas ei saavutatud.
- temosolomiid ja vinorelbiin – puudub registreeritud näidustus pehmekoe sarkoomide ravis, mistõttu eraldi kirjandust ei pea vajalikuks välja tuua. Vinorelbiini kasutus pehmekoe sarkoomide ravis on ebaselge ning põhineb üksikutel ühekeskuselistel uuringutel, millest enamus on retsidiveerunud pediaatrilistel sarkoomidel. Kirjandusest leiab viiteid vinorelbiini kombinatsioonist gemtsitabiiniga, kuid ka selle kombinatsiooni tõhusust ei ole uuritud randomiseeritud uuringutes

Termin „pehmekoe sarkoomid“ hõlmab enda alla ligi 50 erinevat WHO klassifikatsiooni patolomorfoloogia alatüüpi ning süsteemravi valikul on teises raviliinis soovitatud lähtuda kasvajakavastase ravi määramisel morfoloogilisest alatüübist (13, 14).

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotlus kajastab kaht rahvusvaheliselt tunnustatud ravijuhist, ESMO-EURACAN ning NCCN. Muude riikide käsitusjuhised (näiteks Ühendkuningriigid) on enamasti kohaldatud vastava riigi rahastusele ning üldised soovitused on vastavuses eelpool nimetatud juhistega, mistõttu eraldi väljatoomist ei pea vajalikuks (1,2,3)

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud kolmel ravisutusel on kõigil kogemus ja väljaõpe kasvajakavastases süsteemravis. Pehmekoe sarkoomid on esinemissageduselt ülimalt harvaesinevad (alla 1% kõikides täiskasvanute pahaloomulistest kasvajatest) seega prognoositavad arvud taotluses võivad aastate lõikes kõikuda. Patsiendil on Eesti Vabariigi piires vaba valik ravisutuse valikul, seega ei saa piire tõmmata ka geograafiliselt. Vaadates muude kasvajakavastaste statistikat võib oletada et Põhja Eesti Regionaalhaiglas on täiskasvanud patsiente pehmekoe sarkoomidaga kõige rohkem, kuid kuna täpsem statistika puudub, siis on numbriline osakaalude hinnang meelavaldne nii käesolevas eksperthinnangus kui ka toatluses.

Teenuse osutamise kirjeldus on asjakohane ning täiendusi ei pea vajalikuks.

Ravi kestuseks on taotluses hinnatud 4 ravikuuri, mis tuleb viidatud kliinilise uuringu keskmisest ravi kestvusest 2.9 kuud. Viidatud uuringus puuduvad andmed keskmiste ravikuuride arvu kohta, mistõttu saabki lähtuda vaid uuringu PFS ajast.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

- 9.1. Tervishoiuteenuse osutaja – vähiravi süsteemraviga tegelev haigla.
- 9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp – eelistatult ambulatoorne keemiaravi.
- 9.3. Raviarve eriala –teenust osutab vaid kasvaja süsteemraviga tegelev spetsialist – onkoloog (E250 keemia- ja kiiritusravi tähenduses)
- 9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks puudub
- 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus puudub
- 9.6. Teenuseosutaja valmisolek on kõikides vähiraviga tegelevates keskustes

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eribuliin on Eestis kasutusel kaugelearenenud rinnavähi palliatiivses ravis, seega ravimi manustamise ning kõrvaltoimete osas on Eesti kõgil kolmel vähiraviga tegeleval keskusel kogemus ning pädevus. Ohutusosalast erisust diagnooside vahel ei ole.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Eestis puudub haiglate ülene paikmepõhine register. Samuti ei ole võimalik ilma täpsema teabenõudeta hinnata patsientide arvu, kes on saanud TTL 313R raames ravi esimeses raviliinis ning oleksid potentsiaalselt teise raviliini kandidaadid. Seega puuduvad lisakommentaariid taotluses esitatud võimaliku 20 patsiendi kohta aastas. Võimalik, et prognoositav number on veelgi väiksem, sest kasutust piiratakse morfoloogilise alavormiga. Patsientide kuhjumist igale järgnevale aastale ei ole viidatud uuringute alusel oodata.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule
Uusi teenuseid ei lisandu
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule
Puudub onkospetsiifiline alternatiiv, millega võrrelda
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?
Teenus ei asenda ühtki olemasolevat tervishoiuteenust. Teenuse osutamise lõppedes jätkab patsient palliatiivse toetava raviga (*best supportive care*), mis praegune ravialternatiiv.
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?
Tegemist on teise raviliiniga peale esmase raviskeemi ebaõnnestumist, seega ei ole tegemist uute ravijuhtudega.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Uue ravialternatiivi lisandumisel ei lisandu teisi tervishoiuteenuseid, mida varasemalt pole kasutatud.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Ei ole onkospetsiifilist alternatiivi.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Puuduvad tõenduspõhised andmed, mille alusel hinnata teenuse osutamise mõju töövõimele. Tegemist on kaugelearenenud haigusega.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Omaosalus ei ole kohaldatav. Teenust osutatakse Eesti Haigekasse tervishoiuteenuste loetelu (teenuskood 313R Naha, luude ja pehmekoe sarkoomide kemoterapiakuur) hinnakirja alusel.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Teenuse väärkasutus on välistatud kui teenust osutab vaid vastavate teadmistega eriarst (onkoloog keemia ja kiiritusravi tähenduses) taotletud haiguse korral.

Teoreetiline liigkasutus on võimalik ravides patsienti nimetatud ravimiga peale haiguse progressiooni, kuid see on vähetõenäoline, sest haiguse progressiooni fikseerib tavaliselt radioloogiline uuring. Teenuse enneaegse lõpetamise tingib reeglina patsiendi soov ravi lõpetada või talumatud kõrvaltoimed.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei ole kohaldatav

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenust osutab süsteemse vähiraviga tegelev eriarst. Raviotsuse teeb paikmepõhine multimodaalne konsiilium. Teenuse osutamise eelduseks on tervishoiuteenuse määruuses sätestatud kriteeriumid.

17. Kokkuvõte

Taotletud teenus on mõeldus täiskasvanud patsientidele, kelle kaugelearenenud pehmekoe sarkoom on esimeses raviliinis antsratsükliinipõhise raviskeemi alusel progresseerunud.

Taotluse aluseks on III faasi uuring samal patsiendipopulatsioonil, kellel uuringus on saavutatud üldise elulemuse kasu. Oluline on siinkohal veelkord märkida, et eribuliini on nimetatud uuringus võrreldus teise aktiivravi liiniga. Eesti Haigekassa rahastus Tervishoiuteenuste loetelu alusel nimetatud alternatiivi samuti ei rahasta, seega on teoreetiline kasu tõepoolest olemas.

Ekspert hinnangu koostajana tooks välja murekohana patsiendid, kelle kaasuvad haigused (näiteks kardiovaskulaarsed) välistavad antratsükliinpõhise ravi. Nimetatud patsientide ravivajadus on praegu katmata ning ei muuda ka käesoleva taotluse rahuldamisel olukorda.

Pehmekoe sarkoomid on väga heterogeenne haiguste grupp, kuhu kuulub erineva morfoloogilise algtüübi ning oluliselt varieeruva kliinilise kuluga haigusi. Kogu maailmas peetakse nimetatud haigusi harvihaigusteks.

Kaugelearenenud pehmekoe sarkoomid täiskasvanutel on agressiivsed ning halva prognoosiga elule ning seetõttu on lisatav teenus üheks võimaluseks patsiendi elu pikendada. Tegemist on paraku suhteliselt vähest/lühiajalist kasu toova ravivõimalusega, kuid praegusel ajahetkel tõenduspuhiseks ainsa eluiga pikendava alternatiiviga.

Kliinilise kasu osakaalu hinnangul (*MCBS score*) on eribuliin 3 maksimaalsest viiest.

18. Kasutatud kirjandus

1. Casali PG et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv51–iv67, 2018
2. NCCN Clinical Practice Guidelines. Soft Tissue Sarcoma. V1.2021,
3. Dangoor et al. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas *Clin Sarcoma Res* (2016) 6:20
4. Schöffsky et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Apr 16;387(10028):1629–37
5. 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.
6. Schöffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A, et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1045–1052.
7. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):786
8. Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):406–416.
9. Samuels BL, Chawla S, Patel S, et al. Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1703–1709.
10. Patel, S; Overall survival and histology-specific subgroup analyses from a phase 3, randomized controlled study of trabectedin or dacarbazine in patients with

advanced liposarcoma or leiomyosarcoma *Cancer* 2019 Aug 1;125(15):2610-2620

11. Burgess MA, et al Clinical activity of pembrolizumab (P) in undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) and dedifferentiated/pleomorphic liposarcoma (LPS): Final results of SARC028 expansion cohorts *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 11015-11015.
12. Mir, O et al Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial *Lancet Oncology* Volume 17, issue 12, p1732-1742, Dec 01, 2016
13. Scurr, et al Histology-driven chemotherapy in soft tissue sarcomas *Curr Treat Options Oncol* 2011 Mar;12(1):32-45
14. P. Casali Histology- and non-histology-driven therapy for treatment of soft tissue sarcomas Volume 23, Supplement 10, X167-X169, September 01, 2012