

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Olaratumab (Lartruvo<sup>TM</sup>)*

Lilly Deutschland GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.12.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 - allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	17
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	18

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	16

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Wirkungsmechanismus von Olaratumab mit Blockade der PDGF-Signalkaskade.....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Akt	V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
C-KIT	Stem Cell Factor-Rezeptors
CR	Komplettes Ansprechen
DNS (DNA)	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor (Gastrointestinal Stromal Tumor)
HR	Hazard Ratio
IgG1	Immunglobulin G1
KI	Konfidenzintervall
LMS	Leiomyosarkom
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MDR	Multidrug-Resistenz (Multi Drug Resistant)
mg	Milligramm
mL	Milliliter
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PDGF	Thrombozytenwachstumsfaktor (Platelet Derived Growth Factor)
PDGFR $\alpha$	Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor $\alpha$ (Platelet Derived Growth Factor Receptor $\alpha$ )
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PR	Partielles Ansprechen
PZN	Pharmazentralnummer
RNS (RNA)	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
u. a.	Unter anderem

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel

## 2 Modul 2 - allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Olaratumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Lartruvo<sup>TM</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XC27</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12471271	EU/1/16/1143/001	500 mg/50 mL	Durchstechflasche mit 50 mL
12471288	EU/1/16/1143/001	500 mg/50 mL	Durchstechflasche mit 50 mL (Klinikpackung)

EU: Europäische Union; MG: Milligramm; ML: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Olaratumab ist in Kombination mit Doxorubicin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden [1].

Im Folgenden wird anstatt Weichteilsarkom der aktuellere Begriff Weichgewebesarkom verwendet. Die synonyme Bezeichnung Weichteilsarkom wird jedoch beim Zitieren aus Fachinformationen wörtlich übernommen.

#### **Wirkstoff**

Olaratumab ist der erste zugelassene, humane monoklonale Antikörper gegen den humanen Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor  $\alpha$  (Platelet Derived Growth Factor Receptor  $\alpha$ , PDGFR $\alpha$ ). Der Antikörper vom Immunglobulin G1 Typ (IgG1) wurde als Orphan Drug für die Therapie des Weichgewebesarkoms zugelassen. Zum besseren Verständnis des Wirkungsmechanismus von Olaratumab werden im Folgenden die verschiedenen biologischen Wirkungen beschrieben, die über den PDGF-Signalweg in gesunden und in Tumorzellen vermittelt werden.

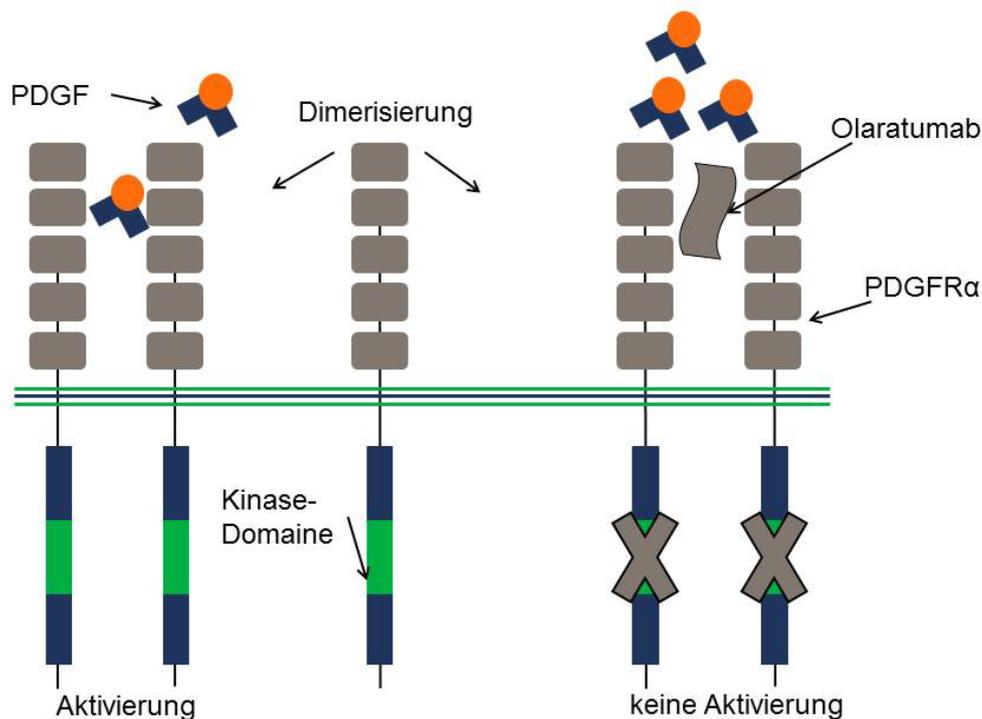
#### **Physiologie und Pathophysiologie PDGF/PDGFR**

Die PDGF-Rezeptoren sind an der Zelloberfläche lokalisierte Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK,  $\alpha$  und  $\beta$ ), die nach spezifischer Bindung durch einen der löslichen Wachstumsfaktoren (PDGF A-D) biologische Aktivitäten in den Zellen auslösen. Der PDGF/PDGFR-Signalweg spielt eine grundlegende Rolle bei der Differenzierung mesenchymaler Stammzellen, beim Wachstum mesenchymaler Zellen sowie bei Angiogenese und Wundheilung [2-4]. Neben der physiologischen Funktion bei der Organ- und der Gewebe-Entwicklung, spielt der PDGF-Signalweg eine bedeutende Rolle in der Pathogenese sowohl nicht-maligner Erkrankungen (z. B. der Lungenfibrose) als auch maligner Tumore [5]. Der PDGFR $\alpha$  und seine Liganden werden in zahlreichen Tumorarten exprimiert und beeinflussen die Zellproliferation, die Zelldifferenzierung und das Überleben der Tumorzellen [5-6].

Untersuchungen deuten ebenfalls auf einen Einfluss von PDGF auf die Entwicklung von mesenchymalen und sarkomatoiden Tumoren hin [5]. Eine PDGFR $\alpha$ -Genamplifikation, Überexpression und/oder aktivierende Mutationen wurden bei zahlreichen Tumoren wie Gliomen, beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC), gastrointestinalen Stromatumoren (Gastrointestinal Stromal Tumor, GIST) und Sarkomen identifiziert [7-10]. Eine PDGFR $\alpha$ -Expression kann mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko verbunden sein [11-12] oder das Wachstum von Tumorzellen über autokrine und parakrine Mechanismen beeinflussen [13]. Bei der Tumorentstehung ist die Aktivierung des PDGFR $\alpha$ -Rezeptors mit der Tumorzell-Proliferation und -Metastasierung sowie mit dem Wachstum von Stromazellen und deren Aktivierung verbunden. PDGFR $\alpha$  wird sowohl auf den Tumorzellen als auch auf den Zellen des umgebenden Tumorstromas exprimiert.

### **Wirkmechanismus Olaratumab**

Olaratumab bindet an PDGFR $\alpha$  und blockiert so die Bindung der natürlichen Liganden PDGF-AA, -BB und -CC. Dadurch kann der PDGF-Rezeptor nicht mehr aktiviert werden. Olaratumab verhindert so die Erzeugung und Weiterleitung des PDGF-spezifischen biologischen Signals. Der Wirkungsmechanismus von Olaratumab ist schematisch in Abbildung 2-1 dargestellt.



Quelle: eigene Darstellung Lilly

Abbildung 2-1: Wirkungsmechanismus von Olaratumab mit Blockade der PDGF-Signalkaskade

Abkürzungen: PDGF: Thrombozytenwachstumsfaktor (Platelet derived Growth Factor); PDGFR $\alpha$ : Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor  $\alpha$  (Platelet derived Growth Factor Receptor  $\alpha$ )

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Olaratumab bindet mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne des PDGFR $\alpha$  (Dissoziationskonstante: 0,04 nanomol/L) und blockiert dadurch die Bindung von PDGF-AA, -BB und -CC an den Rezeptor. Der Rezeptor kann in der Folge nicht mehr dimerisieren, was wiederum die Voraussetzung für eine Phosphorylierung eines spezifischen Tyrosinrestes auf der intrazellulären Domäne des Rezeptors ist. Normalerweise löst diese Liganden-induzierte Tyrosin-Phosphorylierung die Phosphorylierung weiterer Signalproteine wie der Proteinkinase Akt (V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog) und der mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) im Zellinneren aus, die das biologische Signal über eine Reihe von Signalproteinen, einer sogenannten Signalkaskade, in den Zellkern übertragen [14-15]. Die Bindung von Olaratumab verhindert somit hochspezifisch die Signaltransduktion über den PDGFR $\alpha$ . Als zusätzliche Wirkung führt die Bindung von Olaratumab zur Internalisierung des Rezeptors und somit zu einer niedrigeren Expression auf der Zelloberfläche [16]. Pathophysiologische Studien mit Olaratumab an Tumor- und Stromazellen sowie in Tierversuchen belegen eine antimitotische Aktivität in Zelllinien und eine antitumorale Wirkung in humanen Leiomyosarkomen, Osteosarkomen, rhabdoiden Tumoren, beim NSCLC sowie bei Glioblastom Xenograft-Modellen [14]. Weitere präklinische Daten mit Olaratumab wurden an Modellen zur Untersuchung der Abhängigkeit von einer PDGFR $\alpha$  autokrinen Schleife erzeugt [17]. Olaratumab hemmt in Kombination mit Doxorubicin das Wachstum von Osteosarkom- und Leiomyosarkom-Xenografts stärker als die jeweiligen zytotoxischen Monotherapien. Olaratumab interagiert nicht mit humanem PDGFR $\beta$  oder mit murinem PDGFR $\alpha$  [15].

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Weichgewebesarkome betreffen entsprechend der Definition einer seltenen Erkrankung weniger als drei von 10.000 Einwohnern in der Europäischen Union, was zur Erteilung einer Orphan-Designation geführt hat [18]. Die geschätzte jährliche Inzidenz beträgt in Europa circa (ca.) 4-5/100.000 Einwohner pro Jahr [19-20]. Der Orphan Drug Status eines Arzneimittels für diese Erkrankung berücksichtigt neben der Seltenheit auch deren Schweregrad sowie den Mangel an alternativen Behandlungsoptionen [18].

Weichgewebesarkome repräsentieren eine Gruppe verschiedener Tumorentitäten mesenchymalen Ursprungs mit häufig charakteristischen molekulargenetischen Merkmalen. Die Häufigkeit beträgt ca. 1% aller malignen Tumore des Erwachsenen und ca. 15% der Malignome bei Kindern und Jugendlichen [21]. Weichgewebesarkome treten prinzipiell in jeder Region des Körpers auf, allerdings sind die Extremitäten sowie der intraabdominelle bzw. retroperitoneale Raum am häufigsten betroffen [21-22].

Für Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (Nicht-GIST-Tumore) empfiehlt die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) in Abhängigkeit von der individuellen Situation, der Therapielinie und der Histologie Anthrazykline (z. B. Doxorubicin), Ifosfamid, Taxane, Trabectedin und als einziges Nicht-Zytostatikum den Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Pazopanib [19].

### ***Derzeit im Anwendungsgebiet zugelassene Therapieoptionen in Deutschland***

Die derzeit in Deutschland zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten, die an einem fortgeschrittenen Weichteilsarkom erkrankt sind und für die eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) nicht in Frage kommt, werden im Folgenden unter anderem (u. a.) anhand des Zulassungsstatus in Deutschland dargestellt.

#### *Doxorubicin*

Fortgeschrittenes Weichteilsarkom im Erwachsenenalter. Doxorubicin wird in der Monochemotherapie bei Weichteilsarkomen angewendet [23].

#### *Dacarbazin*

Fortgeschrittene Weichteilsarkome (ausgenommen: Mesotheliome, Kaposi-Sarkome) im Erwachsenenalter. Dacarbazin wird zusammen mit Doxorubicin gegeben [24].

#### *Epirubicin*

Fortgeschrittenes Weichteilsarkom [25].

#### *Eribulin*

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben [26].

#### *Ifosfamid*

Weichteilsarkome (inklusive Osteosarkom und Rhabdomyosarkom): Einzel- oder Kombinationschemotherapie anderer Weichteilsarkome nach Versagen der Chirurgie und Strahlentherapie [27].

#### *Trabectedin*

Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom nach Versagen von Anthrazyklinen und Ifosfamid, bzw. von Patienten, bei denen sich die Anwendung dieser Mittel nicht eignet. Die Wirksamkeitsdaten basieren vorwiegend auf Patienten mit Liposarkom und Leiomyosarkom [28].

### *Pazopanib*

Behandlung von erwachsenen Patienten mit ausgewählten Subtypen eines fortgeschrittenen Weichteilsarkoms, die vorher eine Chemotherapie ihrer metastasierten Erkrankung erhalten hatten oder die innerhalb von 12 Monaten nach einer (neo-)adjuvanten Therapie progredient wurden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pazopanib wurde nur bei bestimmten histologisch definierten Weichteilsarkom-Subtypen bestimmt [29].

Bis zur Zulassung von Olaratumab standen in dem relevanten Anwendungsgebiet des Weichgewebesarkoms die zuvor aufgeführten, zugelassenen Präparate zur Verfügung, deren Wirkmechanismen nachfolgend dargestellt werden.

### ***Wirkmechanismus der bislang im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen in Deutschland***

Die eingesetzten und hier beschriebenen Chemotherapeutika greifen hemmend in die Zellteilung ein. Damit sollen sie primär die sich ständig teilenden Tumorzellen schädigen. Lediglich der oral verfügbare TKI Pazopanib verfolgt einen anderen Therapieansatz.

### *Doxorubicin*

Doxorubicin ist ein Anthrazyklin-Antibiotikum. Es entfaltet seine antineoplastische Wirkung über zytotoxische Wirkmechanismen, insbesondere die Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNS)-Interkalation, die Hemmung des Enzyms Topoisomerase II und die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies. Diese wirken sich alle schädlich auf die DNS-Synthese aus: Die Interkalation des Doxorubicinmoleküls führt zur Hemmung von Ribonukleinsäure (ribonucleic acid, RNS)- und DNS-Polymerasen durch Störung der Basenerkennung und Sequenzspezifität. Durch die Hemmung der Topoisomerase II kommt es zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNS-Helix. Die DNS-Spaltung ist ebenfalls auf die chemische Reaktion mit hochreaktiven Sauerstoffspezies wie dem Hydroxyl-Radikal zurückzuführen. Mutagenese und Chromosomenaberrationen sind die Folge [23].

### *Dacarbazin*

Dacarbazin ist ein Zytostatikum aus der Wirkstoffgruppe der Alkylantien. Die antineoplastische Wirkung beruht auf einer Zellzyklusphasen-unspezifischen Hemmung des Zellwachstums und einer Hemmung der DNS-Synthese. Ein alkylierender Effekt wurde ebenfalls nachgewiesen und weitere zytostatische Wirkmechanismen können bei Dacarbazin zugrunde liegen [24].

*Epirubicin*

Epirubicin ist ein 4'-Epimer des Anthrazyklin-Antibiotikums Doxorubicin. Die pharmakologischen Eigenschaften entsprechen denen anderer Anthrazykline. Epirubicin ist in allen Phasen des Zellzyklus aktiv und zeigt maximale zytotoxische Effekte in der S- und G2-Phase des Zellzyklus. Der exakte antineoplastische Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig geklärt, beruht jedoch höchstwahrscheinlich auf der Fähigkeit, durch Interkalation zwischen DNS-Basenpaaren Komplexe mit der DNS zu bilden. Dies führt zu einer sterischen Behinderung der DNS- und RNS-Synthese. Die Interkalation scheint ferner mit dem Topoisomerase-DNS-Cleavable Complex zu interferieren. Weitere Wirkmechanismen, die diskutiert werden, sind die Bildung freier Radikale, eine direkte Membranwirkung sowie die Chelatbildung mit Metallionen [25].

*Eribulin*

Eribulinmesilat ist ein Inhibitor der Mikrotubulus-Dynamik. Eribulin hemmt die Wachstumsphase der Mikrotubuli ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab (Sequestrierung). Eribulin entfaltet seine Wirkungen über einen Tubulin-basierten antimittotischen Mechanismus, der zu einer Blockade des G2/M Zell-Zyklus, einer Zerstörung der mitotischen Spindeln und nach längerer und irreversibler Mitoseblockade schließlich zum apoptotischen Zelltod führt [26].

*Ifosfamid*

Ifosfamid ist ein Zytostatikum der Oxazaphosphoringruppe. Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt und ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids. Ifosfamid ist in vitro inaktiv und wird vorzugsweise in der Leber durch mikrosomale Enzyme aktiviert. Dabei wird die Substanz am C4-Atom des Oxazaphosphorinringes hydroxyliert. Der entstehende Metabolit Acrolein wird für die urotoxischen Effekte von Ifosfamid verantwortlich gemacht. Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNS. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht [27].

*Trabectedin*

Trabectedin ist ein zytotoxisches Alkaloid marinen Ursprungs [30]. Es bindet an die kleinere Furche (minor groove) der DNS, so dass die Helix der größeren Furche (major groove) nachgibt. Diese Bindung an die DNS triggert eine Kaskade von Ereignissen, die verschiedene Transkriptionsfaktoren, DNS-Bindungsproteine und DNS-Reparatur-Reaktionswege betreffen, was in einer Störung des Zellzyklus resultiert [28].

### *Pazopanib*

Pazopanib ist ein oral zu verabreichender, niedermolekularer Multi-TKI der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptoren (VEGFR)-1, -2 und -3, der PDGFR $\alpha$  und - $\beta$  und des Stem Cell Factor-Rezeptors (c-KIT). In präklinischen Untersuchungen hemmte Pazopanib dosisabhängig die Liganden-induzierte Autophosphorylierung der VEGFR-2, c-KIT und PDGFR $\beta$ -Rezeptoren in Zellkulturen. In vivo hemmte Pazopanib die VEGF-induzierte VEGFR-2 Autophosphorylierung in Mäuselungen, die Angiogenese in verschiedenen Tiermodellen und das Wachstum vieler humaner Transplantationstumore bei Mäusen [29].

### ***Schlussfolgerung zum Wirkmechanismus bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel***

Die Effektivität einer Chemotherapie bei Sarkomen ist u. a. aufgrund der Entwicklung von Multidrug-Resistenzen (Multi Drug Resistant, MDR) eingeschränkt, so dass der zielgerichtete Angriff an Rezeptor-Tyrosinkinasen als erfolgsversprechende Strategie angesehen werden kann. Als potentiellies Wirkstoff-Target wurde der PDGFR beschrieben, der bei zahlreichen Sarkomen überexprimiert ist [31]. Bisher hat jedoch lediglich der Multikinase-Inhibitor Pazopanib, der unter anderem den PDGFR inhibiert, eine Zulassung zur Therapie von Sarkomen erhalten [29]. Im Gegensatz zu den therapeutischen Antikörpern wie Olaratumab, die hochspezifisch an der extrazellulären Domäne des Rezeptors binden, sind die TKI wie z. B. Pazopanib weniger selektiv und binden an der zytoplasmatischen Domäne verschiedener Rezeptoren.

Obwohl andere Wirkstoffe als der seit langer Zeit anerkannte Standard Doxorubicin bei Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom in der Erstlinien-Therapie untersucht wurden, konnte die Wirksamkeit im Vergleich zu einer Doxorubicin-Monotherapie nicht entscheidend verbessert werden. Die Kombination aus Ifosfamid und Doxorubicin zeigte zwar ein verbessertes medianes progressionsfreies Überleben (7,4 Monate versus (vs.) 4,6 Monate) sowie erhöhte Ansprechraten (26% vs. 14%), jedoch ohne einen Vorteil im Gesamtüberleben zu erzielen. Das verbesserte Ansprechen ging mit höheren Nebenwirkungen im Kombinations-Arm einher [32], so dass die Kombinationstherapie in Deutschland nur begrenzt eingesetzt wird. Auch die weiteren beim Weichgewebesarkom eingesetzten Wirkstoffe wie Pazopanib, Trabectedin und Gemcitabin/Docetaxel zeigten keinen konsistenten Überlebensvorteil in der Erstlinien-Behandlung im Vergleich zu Doxorubicin [33-35].

Eribulin wurde im Mai 2016 auf Basis einer randomisierten Phase-III-Studie die Zulassung erteilt. In dieser Studie war in der Gesamtpopulation das Gesamtüberleben um zwei Monate im Vergleich zu Dacarbazin (13,5 vs. 11,5 Monate) verlängert, in der für Zulassung relevanten Liposarkom-Subgruppe betrug das Gesamtüberleben 15,6 vs. 8,4 Monate ( $p=0,0006$ ) [26]. Diese Therapie ist durch die Zulassung auf Patienten mit einem fortgeschrittenen Liposarkom beschränkt, die bereits zwei oder mehr Therapien gegen die metastasierte/fortgeschrittene Erkrankung inklusive eines Anthrazyklins erhalten hatten [36].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Olaratumab ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom zugelassen, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden [1]. Im Gegensatz zu den wenig spezifischen und zugleich toxischen Zytostatika stellt Olaratumab ein neuartiges Therapiekonzept in der Erstlinien-Therapie des Weichgewebesarkoms dar. Als erster monoklonaler Antikörper, der spezifisch den PDGFR $\alpha$  bindet, führt Olaratumab ein neues Wirkprinzip ein. Zudem zeigte Olaratumab eine nachgewiesene Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit in einer Indikation mit hohem therapeutischen Bedarf, der in Modul 3 (Abschnitt 3.2.2) näher dargestellt wird [37].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Olaratumab ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom indiziert, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1) <sup>b</sup>	ja	09. November 2016	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.  
b: Abschnitt 5.1 der Lartruvo Fachinformation:  
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC27  
Wirkmechanismus  
Olaratumab ist ein Antagonist des PDGFR $\alpha$  (platelet derived growth factor receptor  $\alpha$  bzw. Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor  $\alpha$ ), der auf Tumor- und Stromazellen exprimiert wird. Olaratumab ist ein zielgerichteter, rekombinanter, humaner, monoklonaler Antikörper vom Immunglobulin G Subklasse 1 (IgG1)-Typ, der spezifisch an PDGFR $\alpha$  bindet und damit Bindungen von PDGF AA, BB und CC und so die Rezeptor-Aktivierung verhindert. Als Ergebnis blockiert Olaratumab in vitro die Signalübertragung des PDGFR $\alpha$  auf Tumor- und Stromazellen. Zusätzlich zeigte Olaratumab in vivo eine Unterbrechung der PDGFR $\alpha$ -Signalübertragung in die Tumorzellen und damit eine Hemmung des Tumorwachstums.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p><u>Immunogenität</u></p> <p>Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein immunogenes Potential. Insgesamt wurde in den klinischen Studienproben eine geringe Inzidenz sowohl von gegen den Wirkstoff gerichteten als auch von neutralisierenden Antikörpern beobachtet.</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u></p> <p>Wirksamkeit und Sicherheit von Olaratumab wurden in einer multizentrischen Phase 1b/2-Studie bei Anthrazyklin-naiven Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem fortgeschrittenen Weichgewebesarkom, die nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet waren, untersucht. Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) oder Kaposi-Sarkom wurden nicht eingeschlossen. Der Phase-II-Abschnitt der Studie war eine randomisierte, offene Studie mit Olaratumab plus Doxorubicin versus Doxorubicin allein. Insgesamt wurden 133 Patienten randomisiert, davon erhielten 129 mind. eine Dosis der Studientherapie (64 im Arm Olaratumab plus Doxorubicin und 65 im Arm Doxorubicin). Die Patienten mussten ein histologisch oder zytologisch bestätigtes, fortgeschrittenes Weichgewebesarkom und einen ECOG-Performance-Status von 0 bis 2 haben. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach PDGFR<math>\alpha</math>-Expression (positiv versus negativ), Anzahl an bereits erfolgten Therapielinien (0 versus 1 oder mehr vorherige Therapielinien), dem histologischen Tumortyp (Leiomyosarkom, Synovialsarkom und andere) und nach dem ECOG-Performance-Status (0 oder 1 versus 2)</p> <p>Die Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis randomisiert, um entweder Olaratumab (15 mg/kg) an Tag 1 und Tag 8 plus Doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup>) an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus für insgesamt bis zu 8 Zyklen zu erhalten oder Doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup>) allein an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus für insgesamt bis zu 8 Zyklen zu erhalten. Olaratumab und Doxorubicin wurden als intravenöse Infusion verabreicht. In beiden Behandlungsarmen durfte Dexrazoxan (dosierte in einem Verhältnis von 10:1 zur verabreichten Dosis an Doxorubicin) während der Zyklen 5 bis 8 an Tag 1 eines jeden Zyklus nach Ermessen des Prüfarztes gegeben werden, um mögliche Kardiotoxizitäten durch Doxorubicin zu reduzieren. Alle Patienten, die mehr als 4 Zyklen Doxorubicin erhalten hatten, bekamen Dexrazoxan. Patienten im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin konnten Olaratumab als Monotherapie bis zum Auftreten eines Tumorprogress, bis zum Tod oder nicht-akzeptabler Toxizität fortsetzen.</p> <p>Demographische Daten und Charakteristika der Grunderkrankung zu Behandlungsbeginn waren zwischen beiden Behandlungsarmen des Phase-II-Abschnitts der klinischen Studie nahezu vergleichbar. Das mediane Alter lag bei 58 Jahren; 42 Patienten waren 65 Jahre oder älter. 86,4% waren Kaukasier. Mehr als 25 verschiedene Subtypen von Weichgewebesarkomen wurden in dieser Studie eingeschlossen. Die häufigsten waren Leiomyosarkome (38,4%), undifferenzierte pleomorphe Sarkome (18,1%) und Liposarkome (17,3%). Weitere Subgruppen waren kaum vertreten. Die Patienten hatten keine oder bis zu 4 vorhergehende Therapielinien zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung erhalten, aber noch keine Anthrazyklin-Therapie. Die Anzahl der Patienten, die eine weitere systemische Therapie nach Ende der Studie erhielten, war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. 10 Patienten im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin und 5 Patienten aus dem Doxorubicin-Behandlungsarm erhielten lediglich eine Strahlentherapie nach Ende der Studientherapie. 3 Patienten im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin und 1 Patient aus dem Doxorubicin-Behandlungsarm erhielten lediglich eine Operation nach Ende der Studientherapie. 2 Patienten im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin und kein Patient aus dem Doxorubicin-Behandlungsarm erhielten sowohl eine Strahlentherapie als auch eine Operation nach Ende der Studientherapie.</p> <p>Die mediane kumulative Dosis von Doxorubicin betrug 487,6 mg/m<sup>2</sup> im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin und im Behandlungsarm Doxorubicin allein 299,6 mg/m<sup>2</sup>. Der primäre Wirksamkeitsparameter war das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS), beurteilt durch den Prüfarzt. Die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsparameter waren Gesamtüberleben und die objektive Ansprechrage (siehe Tabelle 3). Die Studie erreichte ihr primäres Zielkriterium (PFS). Das PFS gemäß einer verblindeten, unabhängigen post-hoc-Analyse betrug 8,2 Monate vs. 4,4 Monate; HR = 0,670; p = 0,1208.</p>			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>Das Gesamtüberleben war im Behandlungsarm Olaratumab plus Doxorubicin im Vergleich zur Behandlung mit Doxorubicin allein in der Gesamtpopulation statistisch signifikant verlängert. Die Hauptanalyse wurde in den folgenden zwei Subgruppen durchgeführt: Leiomyosarkome (LMS) und nicht-LMS (sonstige). Die Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben wird in Abbildung 2 gezeigt. Der Unterschied in der objektiven Ansprechrates [komplettes Ansprechen (CR) + partielles Ansprechen (PR)], beurteilt durch den Prüfarzt, war statistisch nicht signifikant (18,2% bei Patienten, die auf Olaratumab plus Doxorubicin randomisiert wurden, versus 11,9% bei auf Doxorubicin allein randomisierten Patienten).</p> <p>Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 3 und Abbildung 1 und 2 der Fachinformation gezeigt.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GIST: gastrointestinaler Stromatumor (gastrointestinal stromal tumor); HR: Hazard Ratio; IgG1: Immunglobulin G1; KI: Konfidenzintervall; CR: komplettes Ansprechen; LMS: Leiomyosarkom; PDGF: Thrombozytenwachstumsfaktor (Platelet Derived Growth Factor); PDGFR<math>\alpha</math>: Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor <math>\alpha</math> (Platelet Derived Growth Factor Receptor <math>\alpha</math>); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression free survival); PR: partielles Ansprechen</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben sind der Fachinformation von Lartruvo<sup>TM</sup> entnommen [1].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu den Wirkmechanismen entstammen der Investigator Brochure, dem klinischen Studienbericht, den verschiedenen Fachinformationen sowie der zitierten Primär- und Sekundärliteratur.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Lartruvo™ Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. November. 2016.
2. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev.* 2008;22(10):1276-1312.
3. Ng F, Boucher S, Koh S, Sastry KS, Chase L, Lakshmiopathy U, et al. PDGF, TGF-beta, and FGF signaling is important for differentiation and growth of mesenchymal stem cells (MSCs): transcriptional profiling can identify markers and signaling pathways important in differentiation of MSCs into adipogenic, chondrogenic, and osteogenic lineages. *Blood.* 2008;112(2):295-307.
4. Li A, Xia X, Yeh J, Kua H, Liu H, Mishina Y, et al. PDGF-AA promotes osteogenic differentiation and migration of mesenchymal stem cell by down-regulating PDGFRalpha and derepressing BMP-Smad1/5/8 signaling. *PLoS One.* 2014;9(12):e113785.
5. Östman A, Heldin CH. PDGF receptors as targets in tumor treatment. *Adv Cancer Res.* 2007;97:247-274.
6. Fleming TP, Saxena A, Clark WC, Robertson JT, Oldfield EH, Aaronson SA, et al. Amplification and/or overexpression of platelet-derived growth factor receptors and epidermal growth factor receptor in human glial tumors. *Cancer Res.* 1992;52(16):4550-4553.
7. Fleming TP, Matsui T, Heidarman MA, Molloy CJ, Artrip J, Aaronson SA. Demonstration of an activated platelet-derived growth factor autocrine pathway and its role in human tumor cell proliferation in vitro. *Oncogene.* 1992;7(7):1355-1359.
8. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol.* 2005;23(23):5357-5364.
9. Ramos AH, Dutt A, Mermel C, Perner S, Cho J, Lafargue CJ, et al. Amplification of chromosomal segment 4q12 in non-small cell lung cancer. *Cancer Biol Ther.* 2009;8(21):2042-2050.
10. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature.* 2008;455(7216):1061-1068.
11. Fitzer-Attas CJ, Do MS, Feigelson S, Vadai E, Feldman M, Eisenbach L. Modification of PDGFalpha receptor expression or function alters the metastatic phenotype of 3LL cells. *Oncogene.* 1997;15(13):1545-1554.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

12. Dolloff NG, Shulby SS, Nelson AV, Stearns ME, Johannes GJ, Thomas JD, et al. Bone-metastatic potential of human prostate cancer cells correlates with Akt/PKB activation by alpha platelet-derived growth factor receptor. *Oncogene*. 2005;24(45):6848-6854.
13. LaRochelle WJ, Jensen RA, Heidaran MA, May-Siroff M, Wang LM, Aaronson SA, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor autocrine growth stimulation by a monoclonal antibody to the human alpha platelet-derived growth factor receptor. *Cell Growth Differ*. 1993;4(7):547-553.
14. Loizos N, Xu Y, Huber J, Liu M, Lu D, Finnerty B, et al. Targeting the platelet-derived growth factor receptor alpha with a neutralizing human monoclonal antibody inhibits the growth of tumor xenografts: implications as a potential therapeutic target. *Mol Cancer Ther*. 2005;4(3):369-379.
15. Eli Lilly and Company. Investigator`s Brochure for LY3012207. Juli. 2016.
16. Dolloff NG, Russell MR, Loizos N, Fatatis A. Human bone marrow activates the Akt pathway in metastatic prostate cells through transactivation of the alpha-platelet-derived growth factor receptor. *Cancer Res*. 2007;67(2):555-562.
17. Gerber DE, Gupta P, Dellinger MT, Toombs JE, Peyton M, Duignan I, et al. Stromal platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRalpha) provides a therapeutic target independent of tumor cell PDGFRalpha expression in lung cancer xenografts. *Mol Cancer Ther*. 2012;11(11):2473-2482.
18. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Olaratumab for the treatment of soft tissue sarcoma. Committee for Orphan Medicinal Products, 2015 February. Report No.: EMA/COMP/25527/2015. 2015. Aufgerufen am: 13.09.2016. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2015/04/human\\_orphan\\_001537.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2015/04/human_orphan_001537.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b).
19. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii102-112.
20. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013;49(3):684-695.
21. Schütte J, Budach V, Hartmann JT, Issels RD, Reichardt P, Tunn PU. Onkopedia Leitlinie: Weichteilsarkome - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand März. 2011.
22. Fletcher DM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. World Health Organization classification of tumors: WHO classification of tumors of soft tissue and bone. Fourth Edition: IARC; 2013.
23. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Ribodoxo® 2mg/ml Injektionslösung. September. 2013.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

24. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Detimedac® 100/200/500/1000mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. März. 2015.
25. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Farmorubicin® 50mg HL Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Juni. 2016.
26. Eisai Europe Ltd. Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung. August. 2016.
27. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Holoxan®. Januar. 2015.
28. Pharma Mar. S.A. Fachinformation Yondelis® 0,25mg/1mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Dezember. 2015.
29. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Votrient® 200mg/400mg Filmtabletten. Februar. 2016.
30. Schöffski P, Cornillie J, Wozniak A, Li H, Hompes D. Soft tissue sarcoma: an update on systemic treatment options for patients with advanced disease. *Oncol Res Treat.* 2014;37(6):355-362.
31. Chen H, Shen J, Choy E, Hornicek FJ, Duan Z. Targeting protein kinases to reverse multidrug resistance in sarcoma. *Cancer Treat Rev.* 2016;43:8-18.
32. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay JY, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):415-423.
33. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1879-1886.
34. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, 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):786-793.
35. Seddon BM, Whelan J, Strauss SJ, Leahy MG, Woll PJ, Cowie F, et al. GeDDiS: A prospective randomised controlled phase III trial of gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas (EudraCT 2009-014907-29). *Journal of Clinical Oncology Conference.* 2015;33(15 SUPPL. 1).
36. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10028):1629-1637.
37. Eli Lilly and Company. I5B-IE-JGDG. A Phase 1b/2 Randomized Phase 2 Study Evaluating the Efficacy of Doxorubicin With or Without a Human Anti-PDGFR $\alpha$  Monoclonal Antibody (IMC-3G3) in the Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma. Clinical Study Report. 2015.