

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach  
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.  
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Olaratumab**

Datum der Veröffentlichung: 1. März 2017

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Hintergrund .....	6
1 Einführung .....	7
2 Nutzenbewertung.....	8
2.1 Fragestellung .....	8
2.2 Zulassungsbegründende Studien .....	8
2.3 Liste der verwendeten Quellen .....	8
2.4 Studiencharakteristika .....	8
2.5 Endpunkte und statistische Methoden .....	13
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	13
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	14
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz .....	15
2.5.4 Statistische Methoden .....	19
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	22
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	22
2.6.2 Mortalität .....	26
2.6.3 Morbidität .....	27
2.6.4 Subgruppenanalysen .....	27
2.6.5 Sicherheit .....	27
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen .....	33
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Olaratumab .....	33
3.2 Design und Methodik der Studie.....	33
3.3 Wirksamkeit.....	34
3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit .....	35
3.4 Lebensqualität.....	35
3.5 Sicherheit .....	35
3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit.....	36
4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	37
5 Zusammenfassung der Bewertung .....	38
Referenzen.....	39

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie JGDG .....	9
Tabelle 2: Protokolländerungen der Studie JGDG .....	12
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie JGDG .....	12
Tabelle 4: Vorgaben zur Begleitmedikation gemäß Protokoll.....	13
Tabelle 5: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte .....	13
Tabelle 6: Verzerrungspotential der Studie JGDG .....	14
Tabelle 7: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte .....	15
Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität.....	16
Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität.....	16
Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	17
Tabelle 11: Allgemeine Angaben zum Patientenfluss in der Studie JGDG.....	22
Tabelle 12: Behandlungsdauer in Studie JGDG; Safety-Population .....	23
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline.....	23
Tabelle 14: IVRS-Randomisierungsfaktoren in der Studie JGDG .....	25
Tabelle 15: Nach der Studienmedikation eingesetzte systemische antineoplastische Therapien...	26
Tabelle 16: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie JGDG .....	26
Tabelle 17: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben in der Studie JGDG .....	27
Tabelle 18: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse in der Studie JGDG .....	28
Tabelle 19: Auftreten unerwünschter Ereignisse gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm der Studie JGDG.....	29
Tabelle 20: UE von besonderem Interesse in der Studie JGDG .....	32
Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Phase 2 der Studie I5B-IE-JGDG .....	38

## Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alaninaminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
AST	Aspartataminotransferase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration der USA
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocyte colony-stimulating factor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IHC	Immunhistochemie
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
i.v.	intravenös
IVRS	Sprachdialogsystem (interactive voice response system)
KI	Konfidenzintervall/e
kUE	konsolidierte UE-Kategorie
max	maximal
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
min	minimal
MW	Mittelwert
n/N	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PDGFR $\alpha$	Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor $\alpha$ (platelet-derived growth factor receptor alpha)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PT	Preferred Term
RESIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Risk Ratio
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung

SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	obere Normgrenze (upper limit of normal)
VerfO	Verfahrensordnung

## Hintergrund

Olaratumab (Lartruvo™) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Olaratumab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Olaratumab in seiner Sitzung am 21. Februar 2017 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. Dezember 2016 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. März 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

# 1 Einführung

## Weichgewebesarkom

Das Weichgewebesarkom umfasst eine heterogene Gruppe maligner mesenchymaler Tumore, die sich in eine Vielzahl histologischer Subtypen einteilen lassen. Der Tumor kann in allen Körperregionen lokalisiert sein, tritt aber am häufigsten an den Extremitäten auf [1]. Bei Erwachsenen gehören folgende histologische Typen zu den häufigsten Weichgewebesarkomen:

- Leiomyosarkome: 15–25 %
- Liposarkome: 10–15 %
- Pleomorphe Sarkome / NOS (not otherwise specified): 15–25 %
- Synovialsarkome: 6–10 %

Bei Kindern und Jugendlichen zählen Rhabdomyosarkome und Synovialsarkome zu den am meisten auftretenden Formen.

Die Symptome des Weichgewebesarkoms sind von der Lokalisation und Größe des Tumors abhängig. Symptome umfassen u. a. spürbare Knoten unter der Haut und Schmerzen. Im frühen Stadium sind oft keine Anzeichen spürbar.

Die altersstandardisierte Inzidenz des Weichgewebesarkoms (ohne Mesotheliom) wird für Deutschland auf 3,1 pro 100.000 Frauen und 4,0 pro 100.000 Männer geschätzt [9]. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für das Weichgewebesarkom bei 58 %, wobei diese zwischen den einzelnen histologischen Subtypen stark variiert [10].

## Olaratumab

Olaratumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper des Immunglobulin G Subklasse 1 (IgG1)-Typs, der spezifisch an den Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor  $\alpha$  (platelet-derived growth factor receptor alpha [PDGFR $\alpha$ ]) bindet und damit die Rezeptoraktivierung durch PDGF-AA, PDGF-BB und PDGF-CC blockiert. Es wird vermutet, dass PDGFR $\alpha$  in der Tumorgenese und Progression des Weichteilsarkoms involviert ist und durch Blockierung des Rezeptors das Tumorwachstum hemmt.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

Olaratumab (Lartruvo™) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

In Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, die nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind und zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden.

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien

Study 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.

### 2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Olaratumab wurden folgende Dokumente herangezogen:

- Herstellerdossier zu Olaratumab
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Dokumente des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [7,8]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie I5B-IE-JGDG [2,3,4]
- Publikationen: Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet. 2016 Jun 9.

### 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Olaratumab basieren auf der Zulassungsstudie I5B-IE-JGDG (im Folgenden Studie JGDG genannt). Die Studie JGDG besteht aus einem Phase-1b-Teil und einem Phase-2-Teil, wobei für die Nutzenbewertung nur die pivotale Phase 2 berücksichtigt wird.

Die Phase-2-Studie wird nachfolgend in den Tabellen 1 bis 4 charakterisiert.



Tabelle 1: Charakterisierung der Studie JGDG

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Die Studie JGDG ist eine offene, multizentrische Phase-1b/2-Studie bei erwachsenen anthracyclin-naiven Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, die nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet waren.</p> <p>Der Phase-1b-Abschnitt umfasst eine unkontrollierte Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Pharmakokinetik von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin. Die in Phase 1b untersuchten Patienten wechselten nicht in die Phase-2-Studie.</p> <p>Die Phase-2-Studie ist eine offene, randomisiert kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign (1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des monoklonalen Antikörpers Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin im Vergleich zur Doxorubicin-Monotherapie bei fortgeschrittenem Weichgewebesarkom. Das primäre Ziel der Phase-2-Studie war die Untersuchung des progressionsfreien Überlebens, wobei der Zeitpunkt der Analyse ereignisgesteuert festgelegt wurde. Die randomisiert zugeteilte Studienmedikation wurde bis zur Krankheitsprogression, jedoch nur für maximal 8 Therapiezyklen verabreicht. Patienten der Interventionsgruppe ohne Progress konnten danach zu einer Olaratumab-Monotherapie wechseln. Für Patienten der Kontrollgruppe bestand die Möglichkeit, nach Krankheitsprogression und Abbruch der Doxorubicin-Monotherapie ebenfalls die Olaratumab-Monotherapie zu erhalten (Crossover).</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für vier folgende Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PDGFR<math>\alpha</math>-Status (positiv vs. negativ)<sup>1)</sup></li> <li>• Anzahl systemischer Vortherapien (0 vs. <math>\geq 1</math>)</li> <li>• Histologischer Tumortyp (Leiomyosarkom vs. Synovialsarkom vs. andere)</li> <li>• ECOG-PS (0–1 vs. 2)</li> </ul> <p>Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf die Phase-2-Studie.</p>
<b>Population</b>	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigtes, malignes Weichgewebesarkom, einschließlich des Leiomyosarkoms des Uterus</li> <li>• Messbare Erkrankung nach RESIST-Kriterien 1.1</li> <li>• Fortgeschrittenes Tumorstadium; nicht geeignet für eine chirurgische Therapie oder Strahlentherapie<sup>2)</sup></li> <li>• ECOG-PS 0–2</li> <li>• Tumorprobe zur PDGFR<math>\alpha</math>-Statusbestimmung verfügbar (Primärtumor oder Metastasen)</li> <li>• Ausreichend von einer Operation, Chemotherapie oder Strahlentherapie erholt (UE des NCI-CTCAE Grades <math>\leq 1</math>)</li> <li>• Lebenserwartung <math>\geq 3</math> Monate</li> <li>• Linksventrikuläre Auswurffraktion zu Baseline <math>\geq 50</math> %</li> <li>• Normale Koagulation <ul style="list-style-type: none"> <li>○ INR <math>\leq 1,5</math></li> <li>○ Partielle Thromboplastinzeit <math>\leq 5</math> s über ULN</li> </ul> </li> <li>• Adäquate hämatologische Funktion <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ANC <math>\geq 1500</math> <math>\mu</math>l</li> <li>○ Hämoglobin <math>\geq 9,0</math> g/dl</li> <li>○ Thrombozytenzahl von 100.000/<math>\mu</math>l</li> </ul> </li> <li>• Normale hepatische Funktion <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5</math> mg/dl</li> <li>○ AST und ALT <math>\leq 3,0 \times</math> ULN</li> </ul> </li> <li>• Normale renale Funktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serumkreatinin <math>\leq 1,5 \times</math> ULN</li> <li>○ Bei Serumkreatinin <math>\geq</math> ULN: GFR <math>\geq 45</math> ml/min</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch oder zytologisch bestätigtes Kaposi-Sarkom</li> <li>• Unbehandelte Metastasen des zentralen Nervensystems</li> <li>• Vortherapien mit Doxorubicin, Daunorubicin, Idarubicin oder anderen Anthracyklinen und Anthracenedione (Mitoxantron)</li> <li>• Anwendung zielgerichteter anti-PDGF- oder anti-PDGFR-Therapien</li> <li>• Vorangegangene Strahlentherapie des mediastinalen/perikardialen Bereichs</li> <li>• Anderer Primärtumor als Vorerkrankung mit Ausnahme von a) kurativ operiertem Nicht-Melanom-Hautkrebs; b) kurativ behandeltem Zervixkarzinom in situ; c) anderen kurativ behandelten soliden Primärtumoren, gegenwärtig keine bekannte aktive Erkrankung und keine Behandlung innerhalb der letzten 3 Jahre</li> <li>• Andere begleitende antineoplastische Therapien (Chemotherapie, Immunotherapie, Hormontherapie, Strahlentherapie, Chemoembolisation, zielgerichtete Therapien mit Prüfartneimitteln oder einem nicht zugelassenen Medikament oder Medizinprodukt innerhalb von 4 Wochen vor Studieneintritt)</li> <li>• Allergie gegen einen Bestandteil der Studienmedikation</li> <li>• Instabile Angina Pectoris, Angioplastie, Koronarstenose, Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Studieneintritt</li> <li>• HIV-Infektion</li> <li>• Schwanger oder stillend</li> </ul>
<b>Intervention und Kontrolle mit Anzahl der randomisierten Patienten</b>	<p><u>Intervention</u> Olaratumab plus Doxorubicin (N=66)</p> <p><u>Kontrolle</u> Doxorubicin-Monotherapie (N=67)</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><u>Studiendauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienbeginn (Einschluss des ersten Patienten): 06.10.2010</li> <li>• Studienende (finaler Datenschnitt): 16.05.2015<sup>3)</sup></li> </ul> <p><u>Datenschnitte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interimsanalyse für PFS: 17.01.2014</li> <li>• Primäranalyse für PFS und Interimsanalyse für OS: 15.08.2014</li> <li>• Finale Analyse für OS: 16.05.2015</li> </ul> <p><u>Ort der Durchführung</u> 16 Studienzentren in den USA</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>A priori definierte Endpunkte der Phase-2-Studie</b></p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> </ul> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-Monats-PFS-Rate</li> <li>• Objektive Ansprechrates</li> <li>• Veränderung in der Tumorgöße zwischen Baseline und bestem Ansprechen</li> <li>• OS</li> <li>• Pharmakokinetik und Immunogenität</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Assoziation zwischen PDGFR<math>\alpha</math>-Expression und klinischen Endpunkten</li> <li>• Untersuchung potentieller Biomarker der Pharmakodynamik von Olaratumab</li> </ul> <p>Im Studienbericht und Dossier wurden Sicherheitsendpunkte präsentiert.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Im Studienbericht dargestellte Subgruppenanalysen für PFS und OS<sup>4)</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PDGFR<math>\alpha</math>-Status gemäß PDGFR<math>\alpha</math>-IHC Assay 2<sup>5)</sup></li> <li>• Anzahl vorangegangener Chemotherapielinien für fortgeschrittenes oder metastasiertes Weichgewebesarkom gemäß CRF (0 vs. <math>\geq 1</math>)</li> <li>• Histologischer Tumortyp (Leiomyosarkom vs. andere)</li> <li>• ECOG-PS (0 vs. 1)</li> <li>• Geschlecht (Frauen vs. Männer)</li> <li>• Genetische Abstammung</li> <li>• Ethnie</li> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre vs. <math>\geq 65</math> Jahre)</li> <li>• Gewicht (oberhalb vs. unterhalb des medianen Gewichtes von 81,4 kg)</li> <li>• Krankheitsdauer seit Diagnose (oberhalb vs. unterhalb der medianen Dauer von 14,95 Monaten)</li> <li>• Dauer der letzten systemischen Vortherapie (oberhalb vs. unterhalb der medianen Dauer von 4,12 Monaten)</li> <li>• Tumorgrade bei Diagnose (1 vs. 2 vs. 3)</li> <li>• Albuminspiegel (oberhalb vs. unterhalb des medianen Spiegels)</li> <li>• Lebermetastasen zu Baseline (ja vs. nein)</li> <li>• Thrombozytenzahl [<math>10^9/l</math>] (<math>\leq 300</math> vs. <math>&gt; 300</math>)</li> <li>• Anzahl weißer Blutkörperchen [<math>10^9/l</math>] (<math>\leq 10</math> vs. <math>&gt; 10</math>)</li> <li>• Primärtumor präsent (ja vs. nein)</li> </ul> <p>Im Dossier erfolgte keine Darstellung der Subgruppen.</p>

<sup>1)</sup> Jeder Patient wurde zu Studienbeginn basierend auf einer IHC-Untersuchung einer Tumorprobe als PDGFR $\alpha$ -positiv oder PDGFR $\alpha$ -negativ kategorisiert. Die IHC-Untersuchung erfolgte gemäß Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) in einem zentralen akademischen Labor. Ein IHC-Färbe-Ergebnis von 2+ oder größer wurde als PDGFR $\alpha$ -positiv bewertet.

<sup>2)</sup> Vorangegangene Therapien mit systemischen Zytostatika und/oder zielgerichtete Therapien waren nicht für den Einschluss erforderlich, die Anzahl der Vortherapien war nicht limitiert.

<sup>3)</sup> Gemäß Protokoll ist die Studie beendet. Zum finalen Datenschnitt waren noch 2 Patienten unter Olaratumab-Monotherapie.

<sup>4)</sup> Die ursprünglich geplanten Subgruppenanalysen im SAP für PFS und OS umfassten: a) Stratifizierungsfaktoren gemäß IVRS (PDGFR $\alpha$ -Status; Anzahl vorangegangener Therapielinien, histologischer Tumortyp, ECOG-PS); b) ECOG-PS (0 vs. 1) gemäß CRF; c) Geschlecht (Frauen vs. Männer); d) Alter (< 65 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre); e) Krankheitsdauer ( $\leq 9$  vs.  $> 9$  Monate); f) Thrombozytenzahl [ $10^9/l$ ] ( $\leq 300$  vs.  $> 300$ ); g) Anzahl weißer Blutkörperchen [ $10^9/l$ ] ( $\leq 10$  vs.  $> 10$ ); h) Primärtumor präsent (ja vs. nein). Diese Analysepläne wurden nach Literatursichtung zu prognostischen Faktoren geändert. Die Subgruppenanalysen wurden (sofern nicht anders angegeben) basierend auf den Angaben im CRF durchgeführt und nicht gemäß den Daten des IVRS, da die Daten im CFR eine akuraterer Charakterisierung der Patienten widerspiegeln.

<sup>5)</sup> Ein alternativer PDGFR $\alpha$ -IHC-Assay (Assay 2) wurde im Rahmen explorativer Biomarker-Untersuchungen unter Verwendung eines kommerziell verfügbaren Antikörpers gegen PDGFR $\alpha$  entwickelt und zur Kategorisierung der Patienten post-hoc eingesetzt, da vermutet wurde, dass der Assay 1 eine schlechte Spezifität aufwies.

Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartataminotransferase; CRF: Case Report Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; IHC: Immunhistochemie; INR: International Normalized Ratio; N: Anzahl Patienten; NCI-CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute; OS: Gesamtüberleben; PDGFR $\alpha$ : platelet-derived growth factor receptor alpha; PFS: progressionsfreies Überleben; s: Sekunde; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: obere Normgrenze.

## Protokolländerungen

Im Verlauf der Studie wurde die ursprüngliche Version des Studienprotokolls vom 25. März 2010 (Version 1) fünf Änderungen unterzogen. Eine Übersicht über die wesentlichen Protokolländerungen gibt die nachfolgende Tabelle. Zum Zeitpunkt der ersten Protokolländerung waren noch keine Patienten rekrutiert worden. Alle Patienten wurden unter den Protokollversionen 2, 3, 4, 5 oder 6 eingeschlossen. Allerdings ist unklar, wie viele Patienten unter den einzelnen Protokollversionen aufgenommen wurden.

Tabelle 2: Protokolländerungen der Studie JGDG

Protokollversion	Wesentliche Änderungen
<b>Version 2 vom 14. Juli 2010</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Studienmedikationskonzentration von 5 mg/ml (250 mg/50 ml Fläschchen) auf 10 mg/ml (500 mg/50 ml)</li> </ul>
<b>Version 3 vom 2. Februar 2012</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des angenommenen medianen PFS im Kontrollarm von 1,5 zu 2 Monate für die Fallzahlkalkulation; keine Änderung des angenommenen PFS-Effekts (HR von 0,67)</li> <li>• Erhöhung der Stichprobengröße von 120 auf 130 Patienten, um Zensierungen in den PFS- und OS-Analysen auszugleichen; Erhöhung der Anzahl der Studienzentren von 10–15 auf 18–25</li> </ul>
<b>Version 4 vom 17. Juli 2013</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchführung einer Interimsanalyse (bei Erreichen von 80 PFS-Ereignissen) zur Unterstützung der strategischen Planung und Ressourcenverteilung</li> </ul>
<b>Version 5 vom 19. August 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassung des Zeitpunktes der finalen PFS-Analyse (siehe Kapitel 2.5.4)</li> <li>• Durchführung der finalen OS-Analyse 2 Jahre nachdem der letzte Studienpatient die Behandlung begonnen hat oder nach Eintreten von 91 Ereignissen, je nachdem was später eintritt</li> <li>• Klarstellung, dass eine OS-Interimsanalyse zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse mit der Methode des Alpha-spending-Verfahrens nach Lan und DeMets (1983) durchgeführt wird</li> <li>• Sekundärer Endpunkt zur Bewertung der Assoziation zwischen PDGFR<math>\alpha</math>-Expression und klinischem Endpunkt wird explorativer Endpunkt</li> <li>• Änderung des Abstands radiologischer Tumorerfassung nach dem Datenschnitt der Primäranalyse (von 6 auf 12 Wochen)</li> <li>• Klarstellung bzgl. des Signifikanzniveaus für die Wirksamkeitsanalyse (Primäre Wirksamkeitsanalyse war für einen einseitigen Log-Rank-Test auf ein Signifikanzniveau von 0,1 gepowert; zusätzliche Berechnung eines zweiseitigen p-Werts zum Vergleich mit dem traditionellen Schwellenwert 0,05)</li> </ul>
<b>Version 6 vom 4. Februar 2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definition des Zeitrahmens, in dem Patienten des Kontrollarms eine Olaratumab-Monotherapie erhalten können</li> </ul>

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; OS: Overall survival; PDGFR $\alpha$ : platelet-derived growth factor receptor alpha; PFS: progressionsfreies Überleben.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie JGDG

Intervention	Kontrolle
<p><u>Kombinationstherapie aus Olaratumab plus Doxorubicin</u> für maximal 8 Zyklen (<math>\approx</math> 24 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Olaratumab 15 mg/kg an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus<sup>1) 2)</sup>, verabreicht i.v. über ca. 60 Min.</li> <li>• Doxorubicin 75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus<sup>1) 2)</sup>, verabreicht i.v. 1 Stunde nach Beendigung der Olaratumab-Infusion<sup>3) 4)</sup></li> </ul> <p>Patienten, die nach 8 Therapiezyklen keinen Progress aufwiesen, erhielten nachfolgend eine <u>Olaratumab-Monotherapie</u> (15 mg/kg i.v. an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus) bis zur Krankheitsprogression, Auftreten unzumutbarer UE oder anderer Gründe für einen Behandlungsabbruch.</p>	<p><u>Monotherapie mit Doxorubicin</u> für maximal 8 Zyklen (<math>\approx</math> 24 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxorubicin 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. am Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus<sup>1) 3) 4)</sup></li> </ul> <p>Patienten, die während oder nach der 8 Behandlungszyklen einen Krankheitsprogress aufwiesen und die Doxorubicin-Monotherapie abbrachen, konnten nachfolgend eine <u>Olaratumab-Monotherapie</u> (15 mg/kg i.v. an Tag 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus) bis zur Krankheitsprogression, Auftreten unzumutbarer UE oder anderer Gründe für einen Behandlungsabbruch erhalten (Crossover-Population).</p>

<sup>1)</sup> Dosisverringerungen wurden bei Auftreten spezifischer behandlungsbezogener UE gemäß Protokoll vorgenommen.

<sup>2)</sup> Bei Abbruch von Olaratumab oder Doxorubicin aus Toxizitätsgründen konnte die jeweils andere Medikation als Monotherapie weitergeführt werden.

<sup>3)</sup> Während der Therapiezyklen 5–8 konnten mit Doxorubicin behandelte Patienten nach Ermessen des Prüfarztes Dexrazoxane im Verhältnis 10:1 zu Doxorubicin an Tag 1 vor der Doxorubicin-Infusion erhalten.

<sup>4)</sup> Im Falle der Gabe einer Vormedikation vor der ersten Doxorubicin-Infusion sollte diese nach Beendigung der Olaratumab-Infusion erfolgen (Verabreichung innerhalb der ersten Stunde nach Beendigung der Olaratumab-Infusion).

Abkürzungen: i.v.: intravenös; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

## Dossierbewertung für Orphan Drugs

### Olaratumab

Tabelle 4: Vorgaben zur Begleitmedikation gemäß Protokoll

Begleitmedikation
<u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u> Zusätzliche Chemotherapien, Strahlentherapien, zielgerichtete Therapien oder andere antineoplastische Prüfmedikationen waren nicht erlaubt. Palliative Bestrahlung durfte nicht eingesetzt werden.
<u>Erlaubte Begleitmedikation</u> Palliative und unterstützende Maßnahmen zur Behandlung krankheitsbezogener Symptome und behandlungsassoziierter Toxizitäten waren erlaubt und wurden im CRF dokumentiert (z. B. Antiemetika, Sedativa, Antibiotika, Analgetika, Antihistaminika, Steroide, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, Erythropoietin, Blutprodukte).

## 2.5 Endpunkte und statistische Methoden

### 2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Vom pU wurden Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS) und unerwünschte Ereignisse (UE) als patientenrelevant eingestuft und als bewertungsrelevant berücksichtigt (Tabelle 5). Abweichend von der Einschätzung des pU wird der Endpunkt PFS für die Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte mittels radiologischer Methoden. Somit wurden ausschließlich morphologische Merkmale des Tumorausmaßes bzw. -wachstums erfasst und die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik nicht berücksichtigt. Da keine Nachweise zur Validität des PFS als Surrogatparameter für einen entsprechenden patientenrelevanten Endpunkt vorliegen, wird PFS als nicht patientenrelevant eingestuft. Die Ergebnisse zum PFS werden ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie JGDG handelt. Für die Kategorie Lebensqualität hat der pU keine Daten vorgelegt.

Tabelle 5: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben	Mortalität	●	●
Progressionsfreies Überleben <sup>1)</sup>	Morbidität	●	○
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	●	●

- Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft, aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt der Studie JGDG

## 2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotentials der Studie JGDG ist in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Verzerrungspotential der Studie JGDG – Phase 2

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
JGDG – Phase 2	Ja	Ja	Nein <sup>1)</sup>	Nein <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Hoch

<sup>1)</sup> Die Studie JGDG ist eine offene Studie.

Bei dem Phase-2-Abschnitt der Studie JGDG handelt es sich um eine offene, randomisiert kontrollierte Studie mit 133 Patienten. In der Studie wurden die Patienten auf Basis eines dynamischen Randomisierungsalgorithmus im Verhältnis 1:1 der Interventions- oder der Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der vier o. g. Stratifizierungsfaktoren zugeteilt. Es wurde der sogenannte dynamische Minimierungsalgorithmus mit einem Wahrscheinlichkeitsfaktor von 0,8 verwendet. Basierend auf dem Randomisierungsalgorithmus erfolgte die Zuteilung der Patienten mittels eines Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System, IVRS).

Ziel des verwendeten dynamischen Randomisierungsalgorithmuses ist es, die Imbalance zwischen den Studienarmen in den Strata zu minimieren. Dabei werden bei der Randomisierung die Charakteristika der bereits eingeschlossenen Patienten und deren Gruppenzuteilung berücksichtigt und vor Einschluss eines neuen Patienten ein Wert berechnet, der die zu erwartende Imbalance ausdrückt, wenn der Patient der einen oder der anderen Gruppe zugeteilt werden würde. Der neu einzuschließende Patient wird mit diesem Verfahren demjenigen Studienarm zugeordnet, der den niedrigsten Imbalance-Wert aufweist.

Im Gegensatz zur Verwendung statischer Algorithmen, bei denen die Randomisierungslisten vor Einschluss der Patienten erstellt und nicht verändert werden, ist die Minimierungsmethode deterministisch, sodass die Zufälligkeit der Gruppeneinteilung nicht garantiert werden kann. Die Zuteilung des nächsten Patienten ist möglicherweise vorhersehbar, wenn die Charakteristika der bereits eingeschlossenen Patienten und die Eigenschaften des neuen Patienten bekannt sind. Der pU hat im Rahmen von Post-hoc-Sensitivitätsanalysen (als Reaktion auf eine Forderung der Food and Drug Administration [FDA]) zusätzlich Re-Randomisierungstests für die Endpunkte PFS und OS in der ITT-Population durchgeführt, um so den Einfluss des Minimierungsalgorithmus auf die Studienergebnisse zu überprüfen. Für einen Re-Randomisierungstest werden Simulationen zu der Randomisierung der Studie durchgeführt und die neu generierten Gruppenzuteilungen mit den individuellen Outcomes der Patienten verknüpft, um empirische Verteilungsfunktionen für die stratifizierten Log-Rank-Statistiken zu erhalten. Es wird überprüft, ob das in der durchgeführten Studie ermittelte Signifikanzniveau mit den über die Simulationen berechneten Signifikanzniveaus übereinstimmt. Die Ergebnisse des Re-Randomisierungstests (für OS  $p=0,0003$  und PFS  $p=0,0655$ ; [8]) stützen die Robustheit der finalen OS- und PFS-Analysen, sodass von keinem erhöhten Verzerrungsrisiko aufgrund der gewählten Randomisierungsmethode ausgegangen wird.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential aufgrund des offenen Studiendesigns auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der Endpunkte ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	Ja <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>2)</sup>	Hoch
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben <sup>3)</sup>	Nein <sup>4)</sup>	Ja	Nein	Nein	Hoch
<b>Sicherheit</b>					
Unerwünschte Ereignisse	Nein <sup>5)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>6)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Da es sich um einen objektiv messbaren Endpunkt handelt, resultiert kein erhöhtes Verzerrungspotential aus der unverblindeten Erhebung der Todesfälle.

<sup>2)</sup> Nach Krankheitsprogress konnten die Patienten des Kontrollarms protokollgemäß zur Olaratumab-Monotherapie wechseln (30 Patienten machten von dieser Möglichkeit Gebrauch). Aufgrund des Crossovers ist eine valide Schätzung des Behandlungseffektes nicht möglich.

<sup>3)</sup> Nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt, aber als primärer Endpunkt der Studie JGDG ergänzend dargestellt.

<sup>4)</sup> Für den primären Endpunkt erfolgte die Tumorerfassung durch den Prüfarzt unverblindet. Aufgrund einer FDA-Forderung wurde nachträglich eine zentrale, unabhängige und verblindete Begutachtung der Bildgebung durchgeführt. Es zeigten sich Diskrepanzen hinsichtlich der Einschätzungen einer Krankheitsprogression zwischen dem Prüfarzt (103 Ereignisse) und dem unabhängigen Review (71 Ereignisse). Die statistische Analyse anhand der unabhängigen Begutachtung bestätigte jedoch die auf der Prüfarztbewertung basierenden PFS-Ergebnisse.

<sup>5)</sup> Unverblindet erhobener Endpunkt.

<sup>6)</sup> Unterschiedliche Behandlungsdauer (Median [Wochen]) zwischen Interventionsgruppe (26,1 für Olaratumab bzw. 21,3 für Doxorubicin) und Kontrollgruppe (12,3 für Doxorubicin). UE wurden bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Daraus ergibt sich eine längere Beobachtungszeit für UE für die Interventionsgruppe. Ein weiteres Verzerrungspotential ergibt sich aus dem Crossover zu Olaratumab bei 30 Kontrollpatienten. UE des ersten Olaratumab-Therapiezyklus, die innerhalb der 30 Tage nach Abbruch der Doxorubicin-Monotherapie auftraten, sind möglicherweise in den erfassten Ereignissen des Kontrollarms eingeschlossen.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; PFS: progressionsfreies Überleben; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Die Ergebnisse der nach Progression erhobenen Endpunkte sind als verzerrt zu betrachten, da für Patienten des Kontrollarms die Möglichkeit bestand, nach Krankheitsprogression eine Olaratumab-Monotherapie zu beginnen und ein Crossover-Effekt bei der Interpretation berücksichtigt werden muss. Darüber hinaus ist bei der Interpretation unerwünschter Ereignisse die unterschiedliche Beobachtungszeit zwischen den Studienarmen zu berücksichtigen, die sich aus der unterschiedlichen Behandlungsdauer ergibt.

### 2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Olaratumab**

Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 8 bis 10.

*Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität*

<b>Mortalität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Gesamtüberleben (OS)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Das Gesamtüberleben wurde in der Studie JGDG definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes aus jedweder Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben oder lost to follow-up waren oder ihr Einverständnis für das Follow-up zurückgezogen hatten, wurden zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter Therapie zu den Visiten an Tag 1 und Tag 8 jedes 21-Tage-Zyklus, zum Therapieende und zum 30-Tage-Follow-up.</li> <li>• Nach dem finalen PFS-Datenschnitt: alle 12 Wochen bei Patienten ohne Progress, nach Auftreten eines Progresses alle 2 Monate bis zum Studienende</li> </ul> <p><u>Datenschnitte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS-Interimsanalyse zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse: 15.08.2014</li> <li>• Finale OS-Analyse: 16.05.2015</li> </ul> <p>Die finale Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population bei Erreichen von 91 Todesfällen.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben ist nachvollziehbar und entspricht den allgemein üblichen internationalen Vorgaben in der Onkologie [6].</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Gesamtüberleben ist ein valider und patientenrelevanter Endpunkt. Die entsprechenden Studienergebnisse werden für die Nutzenbewertung von Olaratumab berücksichtigt.</p>

*Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität*

<b>Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Der primäre Endpunkt PFS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten radiologischen Dokumentation einer Krankheitsprogression gemäß RESIST-Kriterien (Version 1.1) oder Tod jedweder Ursache. Zur radiologischen Bildgebung wurden CT-Untersuchungen durchgeführt, alternativ war auch MRT möglich. Die Krankheitsprogression wurde anhand der Scans durch den Prüfarzt unverblindet bewertet. Zusätzlich erfolgte nach dem finalen PFS-Datenschnitt eine verblindete, unabhängige, zentrale Begutachtung der Scans (Independent Review) als Reaktion auf eine Forderung der FDA, um eine mögliche systematische Verzerrung im primären Endpunkt bewerten zu können, die aus dem unverblindeten Design resultiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline und nachfolgend alle 6 Wochen bis zur radiologischen Dokumentation einer Krankheitsprogression</li> <li>• Bei Patienten ohne Progress zum Zeitpunkt des Datenschnittes der finalen PFS-Analyse: nachfolgend alle 12 Wochen oder nach guter klinischer Praxis (je nachdem, welches Intervall kürzer ist) bis zur Krankheitsprogression</li> </ul>



<b>Morbidität</b>	
	<p><u>Zensierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten ohne radiologische Bewertung zu Baseline oder Post-Baseline wurden am Tag der Randomisierung zensiert</li> <li>• Patienten wurden am Tag der letzten adäquaten Tumorerfassung zensiert, wenn sie keinen Progress aufwiesen und nachfolgend lost to follow-up waren</li> <li>• Wenn Patienten nach <math>\geq 2</math> aufeinanderfolgenden ausbleibenden radiologischen Untersuchungen verstarben oder einen Progress aufwiesen, wurden sie am Tag der letzten adäquaten radiologischen Untersuchung zensiert</li> <li>• Wenn Patienten vor Auftreten einer Krankheitsprogression eine neue antineoplastische Therapie begannen, wurden sie am Tag der letzten adäquaten Tumorerfassung vor Beginn der neuen Therapie zensiert</li> <li>• Wenn Patienten die Behandlung aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression abbrachen und keine weitere Tumorerfassung erfolgte, wurden sie am Tag der letzten adäquaten Tumorerfassung zensiert</li> </ul> <p><u>Datenschnitte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS-Interimsanalyse (bei 80 PFS-Ereignissen) zum Datenschnitt 17.01.2014</li> <li>• Finale PFS-Analyse zum Datenschnitt 15.08.2014</li> </ul> <p>Die finale Analyse des primären Endpunktes PFS erfolgte auf Basis der ITT-Population bei Erreichen von 103 Ereignissen gemäß Prüfarztbewertung.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Der Endpunkt PFS ist der primäre Endpunkt der Studie JGDG – Phase 2. Es handelt sich um einen zusammengesetzten Endpunkt (Zeit bis zum Auftreten einer radiologisch bestimmten Krankheitsprogression oder Zeit bis zum Tod). Die Operationalisierung und Erhebung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Die Bewertung des Endpunktes erfolgte mittels radiologischer Methoden, die ausschließlich morphologische Merkmale des Tumors erfassen. Es lassen sich keine direkten Auswirkungen auf den Patienten daraus ableiten. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik wurde nicht berücksichtigt. Um anhand der PFS-Ergebnisse konkrete Aussagen zum Fortschreiten der Erkrankung zu treffen, muss die Validität des PFS als Surrogatparameter für entsprechende patientenrelevante Endpunkte gegeben sein. Der pU hat keine Nachweise diesbezüglich vorgelegt. Somit kann eine Patientenrelevanz für die vorliegende Nutzenbewertung nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse zum PFS werden ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt handelt.</p>

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

<b>Sicherheit</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event, UE) ist definiert als ein neu aufgetretenes oder sich verschlechterndes UE, das während der Behandlungsphase (ab Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation) und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis auftrat.</p> <p>Die Klassifizierung erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 17.1. Der Schweregrad wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Kriterien des National Cancer Institute (NCI), Version 4.0 durch das Studienpersonal unverblindet bewertet.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des Zusammenhangs zwischen den UE und der Studienmedikation wurde durch den Prüfarzt bewertet und behandlungsbedingte UE klassifiziert.</p> <p>Ein UE wurde als schwerwiegendes UE (SUE) eingestuft, sofern es fatal oder lebensbedrohlich war, eine Hospitalisierung nach sich zog, zu einer Behinderung oder Handlungsunfähigkeit führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler erzeugte</p>

<b>Sicherheit</b>	
	<p>oder aus anderen Gründen medizinisch signifikant (patientengefährdend, medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderlich) war. Todesfälle aufgrund einer Krankheitsprogression wurden nicht als SUE klassifiziert, es sei denn, das Ereignis wurde als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE wurden für folgende Endpunkte zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments führten</li> <li>• UE, die zum Tod führten (mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation)</li> <li>• UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> </ul> <p>Die einzelnen UE wurden als MedDRA Preferred Term (PT) und Systemorganklasse (SOC) abgebildet. Zusätzlich wurden PT zu a priori definierten konsolidierten UE-Kategorien (kUE) zusammengefasst.</p> <p>Im Modul 4 des Dossiers erfolgte eine Darstellung der nach Häufigkeit (<math>\geq 5\%</math> in mindestens einem Studienarm) ausgewählten PT, SOC bzw. kUE des CTCAE-Grades <math>\geq 3</math>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febrile Neutropenie (PT)</li> <li>• Infektionen and parasitäre Erkrankungen (SOC)</li> <li>• Neutropenie (kUE): PT Neutropenie, Leukopenie, erniedrigte Neutrophilenzahl, erniedrigte Zahl weißer Blutkörperchen</li> <li>• Anämie (kUE): PT Anämie, erniedrigter Hämoglobinspiegel</li> <li>• Thrombozytopenie (kUE): PT Thrombozytopenie, erniedrigte Thromozytenzahl</li> <li>• Muskuloskeletale Schmerzen (kUE): PT Rückenschmerzen, muskuloskelettaler Brustschmerz, muskuloskelettaler Schmerz, Schmerzen in den Extremitäten</li> <li>• Fatigue (kUE): PT Fatigue, Asthenie</li> </ul> <p>Die Analyse der UE erfolgte auf Basis der Safety-Population. Für die Interventionsgruppe umfassen die Angaben der UE auch die Ereignisse, die während der Olaratumab-Monotherapie aufgetreten sind. Die Angaben der UE in der Kontrollgruppe beziehen sich auf die Behandlungsperiode der Doxorubicin-Monotherapie. Die UE, die in der Crossover-Population der Kontrollgruppe während der Olaratumab-Monotherapie aufgetreten sind, wurden separat erfasst.</p> <p>Im Dossier wurden relative Risiken, Odds Ratios und Risikodifferenzen dargestellt. Zusätzlich wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines UE verglichen und Hazard Ratios berechnet. Informationen zu Zensierungskriterien liegen nicht vor.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die Operationalisierung unerwünschter Ereignisse ist nachvollziehbar.</p> <p>Anzumerken ist, dass die Bildung konsolidierter UE-Kategorien nicht in jedem Fall plausibel erscheint. So ist unklar, warum die PT erniedrigte Neutrophilenzahl, Neutropenie, erniedrigte Anzahl weißer Blutkörperchen und Leukopenie in einer konsolidierten Kategorie „Neutropenie“ zusammengefasst wurden. Leukopenie und Neutropenie sind nicht bedeutungsgleich. Auch wenn die Neutropenie eine sehr häufige Form der Leukopenie darstellt, gibt es andere Ursachen für eine Leukopenie. Es wurden keine Informationen über die Rationale gegeben. Die Nutzenbewertung fokussiert daher auf PT und SOC.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Dementsprechend werden die Daten zu UE für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

<b>Sicherheit</b>	
	<p>Behandlungsbedingte UE werden in Übereinstimmung mit dem pU nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt, da die Kategorisierung in behandlungsbedingte und nicht-behandlungsbedingte UE durch den Prüfarzt mit einer hohen Unsicherheit behaftet ist.</p> <p>Aufgrund der längeren Behandlungsdauer in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sind die Effektschätzer der UE, die nur Häufigkeiten adressieren und dabei nicht die Beobachtungszeit berücksichtigen, als verzerrt zu betrachten, d. h. sie stellen eine sehr konservative Schätzung dar.</p> <p>Die präsentierten Analysen zur Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE können aufgrund fehlender Angaben zu den verwendeten Zensierungskriterien bzw. Ereignisdefinitionen nicht vollständig nachvollzogen werden. Der pU weist auf das Vorliegen einer informativen Zensierung hin und schließt eine mögliche Verzerrung nicht aus. Darüber hinaus liegen keine Informationen darüber vor, ob die Voraussetzungen der Cox-Regression (Proportional Hazard) für die Analysen gegeben sind. Die Auswertungen zur Zeit bis zum ersten Auftreten der UE sollten daher mit Vorsicht betrachtet werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Limitationen werden in der Nutzenbewertung beide Analysemethoden herangezogen und die Ergebnisse einander gegenübergestellt.</p>

## 2.5.4 Statistische Methoden

### Fallzahlbetrachtungen und geplante Analysezeitpunkte

Für Phase 2 der Studie JGDG wurde die Fallzahl anhand des primären Endpunktes PFS bestimmt. Unter der Annahme einer Verbesserung des medianen PFS von 2 Monaten im Kontrollarm auf 3 Monate im Interventionsarm (Verbesserung im PFS um 50 % [HR=0,67]) war eine Studiengröße von 130 Patienten mit 110 Ereignissen für die finale Analyse nötig, um eine 80 % Power bei einem Signifikanzniveau von 0,2 (zweiseitig) zu erreichen.

Ursprünglich war die Analyse des primären Endpunktes bei Auftreten von mindestens 110 PFS-Ereignissen geplant. Anhand der PFS-Interimsanalyse (17.01.2014) bei 80 PFS-Beobachtungen wurde offensichtlich, dass mindestens 20 Patienten nach den im Protokoll definierten Kriterien zensiert werden und die 110 PFS-Ereignisse für die finale Analyse nicht mehr erreicht werden können. Daher wurden das Protokoll und der SAP aufgrund einer Prognose von 100 PFS-Ereignissen dahingehend geändert, dass der Datenschnitt für die finale PFS-Analyse zum 15.08.2014 erfolgt. Die Interimsanalyse für OS wurde ebenfalls zu diesem Zeitpunkt durchgeführt.

Die finale OS-Analyse war nach 2 Jahren, nachdem der letzte Patient mit der Studienmedikation begonnen hat oder nach Auftreten von 91 Ereignissen (je nach dem was später auftrat), geplant.

### Auswertungspopulationen

Der ursprüngliche SAP sah vor, dass alle Wirksamkeitsanalysen auf einer modifizierten ITT-Population basieren sollten, welche alle randomisierten Patienten mit  $\geq 1$  Dosis umfasste. Jeweils 2 Patienten in jeder Gruppe wurden zwar randomisiert, aber nicht behandelt. Um den Anforderungen der Regulierungsbehörden gerecht zu werden, wurden die Wirksamkeitsanalysen im Studienbericht in der ITT-Population durchgeführt. Folgende Populationen wurden im Studienbericht betrachtet:

- ITT-Population (alle randomisierten Patienten): Patienten wurden unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation in dem Behandlungsarm ausgewertet, zu dem sie randomisiert wurden.

- Safety-Population (alle Patienten mit mindestens einer Studiendosis): Patienten wurden in dem Behandlungsarm ausgewertet, mit dessen Studienmedikation sie am häufigsten behandelt wurden, unabhängig von der randomisierten Zuteilung (as treated).
- Crossover-Population (alle Patienten des Kontrollarms, die nach Beendigung der Studienmedikation Doxorubicin  $\geq 1$  Dosis der Olaratumab-Monotherapie bekommen haben).

### Statistische Analysen

Zur Auswertung der Ereignisse PFS und OS wurden Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Mit der Kaplan-Meier-Methode wurde die Zeit des Überlebens bis zum PFS-Ereignis oder bis Tod graphisch analysiert und die mediane Überlebenszeit bestimmt. Der statistische Vergleich der Gruppen erfolgte mittels Log-Rank-Test. Das Hazard Ratio (HR) wurde mittels Cox Proportional Hazards Model berechnet. Geplant war, alle vier Stratifizierungsfaktoren (PDGFR $\alpha$ -Status [negativ vs. positiv], ECOG-PS [0–1 vs. 2], Anzahl vorangegangener Therapielinien [0 vs.  $\geq 1$ ] und histologischer Tumortyp [LMS vs. Synovialsarkom vs. andere]) in den Analysen zum primären Endpunkt und den sekundären Endpunkten zu berücksichtigen. Da jedoch nur sehr wenige Patienten mit ECOG-PS 2, PDGFR $\alpha$ -negativen Status bzw. Synovialsarkom an der Studie teilnahmen, wurden nur zwei der vier IVRS-Variablen in den stratifizierten Analysen berücksichtigt (Anzahl vorangegangener Therapielinien und histologischer Tumortyp) und für die histologische Variable nur die Ausprägungen LMS vs. andere betrachtet.

Im Originalprotokoll und -SAP war die Darstellung der 90%-Konfidenzintervalle für die Wirksamkeitsanalysen geplant. Nachträglich wurden 95%-Konfidenzintervalle (-KI) als geeigneter angesehen und diese für alle Wirksamkeitsparameter berechnet.

Das Signifikanzniveau für die PFS-Analyse wurde im Protokoll bei  $\alpha=0,2$  (zweiseitig) festgelegt. Für die Interimsanalyse wurde ein zweiseitiges  $\alpha=0,0001$  und für die finale PFS-Analyse ein zweiseitiges  $\alpha=0,1999$  verwendet. Die Interimsanalyse wurde als „nonbinding“ spezifiziert, d. h. dass ein positives Ergebnis der Interimsanalyse die Initiierung einer Phase-3-Studie triggern könnte, aber die Interimsanalysen keine finalen Schlussfolgerungen oder frühzeitige Beendigung der Studie mit sich ziehen.

Laut Studienbericht wurden für die Analysen der sekundären Endpunkte keine Signifikanzniveaus a priori festgelegt und keine Adjustierungen für Multiplizität geplant. Es wird angegeben, dass für OS die gleichen Analysemethoden wie für PFS angewendet wurden. Unklar ist, ob sich diese Angabe auch auf das Signifikanzniveau bezieht bzw. welches Signifikanzniveau für die finale OS-Analyse angewendet wurde. Es liegt nur die Information vor, dass die OS-Interimsanalyse mit der Methode des Alpha-spending Verfahrens nach Lan und DeMets (1983) durchgeführt wurde.

Die Analyse unerwünschter Ereignisse erfolgte im Studienbericht deskriptiv anhand von Häufigkeiten. Im Dossier wurden zusätzlich relative Risiken, Odds Ratios und Risikodifferenzen dargestellt sowie Überlebenszeitanalysen und Hazard Ratios präsentiert. Mit Ausnahme der Angabe, dass der p-Wert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test beruht, liegen keine weiteren Informationen zu den Ereigniszeitanalysen der UE vor.

Subgruppenanalysen wurden für Wirksamkeitsendpunkte basierend auf den CRF-Daten anhand unstratifizierter Cox-Regressionsmodelle durchgeführt und HR und die korrespondierenden 95%-KI geschätzt (siehe Tabelle 1: Subgruppenanalysen).

### Sensitivitätsanalysen

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen umfassen verschiedene Zensierungsszenarien bzw. Ereignisdefinitionen, Untersuchungen zum Einfluss potentiell prognostischer Baselinecharakteristika und zum Einfluss der Anzahl an Doxorubicinzyklen sowie Re-Randomisierungstests zur Untersuchung des Einflusses des dynamischen Randomisierungsalgorithmus. Die im SAP geplanten Analysen sind nachfolgend gekennzeichnet.

PFS-Sensitivitätsanalysen:

1. Zensierungs- bzw. Ereignisdefinitions-Szenarien:
  - a) Wenn Patienten vor Auftreten einer Krankheitsprogression eine neue antineoplastische Therapie begannen, wurde dieser Folgetherapiebeginn als Zeitpunkt der Krankheitsprogression gewertet; bei Todesfällen oder Krankheitsprogressen, die nach  $\geq 2$  aufeinanderfolgenden ausbleibenden Visiten auftraten, wurde das tatsächliche Datum des Ereignisses verwendet; für Patienten mit lost to follow-up ohne Krankheitsprogression, wurde der Tag der letzten adäquaten Tumorerfassung als Tag der Krankheitsprogression gewertet. (SAP)
  - b) Verwendung der tatsächlich berichteten Daten zu Progression und Tod unabhängig von fehlenden Visiten, Behandlungsabbrüchen oder Behandlungen mit neuen antineoplastischen Therapien. (SAP)
  - c) PFS-Ereignisse schließen neben radiologisch bestimmter Krankheitsprogression die klinische Progression (symptomatische Verschlechterung) ein. (SAP)
  - d) Gleiche Zensierungsregeln wie für die Primäranalyse, allerdings ohne Zensierung der Patienten, die nach  $\geq 2$  aufeinanderfolgenden ausbleibenden radiologischen Untersuchungen verstarben oder eine Krankheitsprogression aufwiesen.
2. Baselinecharakteristika der Patienten (SAP): multivariates Cox-Modell adjustiert für potentiell prognostische Baselinefaktoren der Patienten (Stratifizierungsfaktoren, Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung, Thrombozytenanzahl, Anzahl weißer Blutkörperchen, Vorhandensein des Primärtumors); relevante Baselinecharakteristika wurden in einem schrittweisen Modell ab einem p-Wert von 0,1 im Cox-Modell berücksichtigt und ab einem p-Wert von 0,15 vom Modell ausgeschlossen. Die Behandlungsgruppe wurde nicht während der schrittweisen Auswahl berücksichtigt, aber in das finale Modell zur Schätzung des Behandlungseffektes (HR [95%-KI]) eingeschlossen.
3. Dynamische Randomisierung: Re-Randomisierungstest (siehe Kapitel 2.5.2)

Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben:

1. Zensierungsszenarien:
  - a) Zensierung bei Beginn einer neuen Therapie einschließlich der Olaratumab-Monotherapie im Kontrollarm nach Krankheitsprogression. (SAP)
  - b) Zensierung bei Beginn ausgewählter Folgetherapien (Pazopanib, Eribulin, Gemcitabin plus Docetaxel, Doxorubicin oder Trabectedin).
2. Baselinecharakteristika der Patienten: stratifiziertes multivariates Cox-Modell, adjustiert für Baselinefaktoren (Lebermetastasen, ECOG-PS, Geschlecht, Alter, Gewicht, Dauer der Erkrankung, Tumorgrad bei Diagnose, Albuminspiegel).
3. Dynamische Randomisierung: Re-Randomisierungstest (siehe Kapitel 2.5.2)
4. Anzahl an Doxorubicin-Zyklen:
  - a) Ausschluss von Patienten mit  $< 4$  Zyklen
  - b) Ausschluss von Patienten mit  $< 5$  Zyklen
  - c) Ausschluss von Patienten mit  $< 6$  Zyklen

## 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 11: Allgemeine Angaben zum Patientenfluss in der Studie JGDG – Phase 2

Studie JGDG – Phase 2	Olaratumab + Doxorubicin n (%)	Doxorubicin n (%)
Randomisierte Patienten (ITT-Population)	66	67
Patienten mit mindestens einer Dosis (Safety-Population)	64 (97,0)	65 (97,0)
Abbruch der Studienmedikation <sup>1)</sup> innerhalb der ersten 8 Therapiezyklen	33 (50,0)	65 (97,0)
Radiologisch bestimmter Krankheitsprogression	21 (31,8)	27 (40,3)
UE	5 (7,6)	11 (16,4)
Tod	2 (3,0)	1 (1,5)
Symptomatischer Progress	0	7 (10,4)
Entzug der Einverständniserklärung	2 (3,0)	5 (7,5)
anderer Gründe	3 (4,5) <sup>2)</sup>	10 (14,9) <sup>3)</sup>
8 Therapiezyklen vollständig erhalten	31 (47,0)	4 (6,0)
Behandlung mit Olaratumab-Monotherapie <sup>4) 5)</sup>	31 (47,0)	30 (44,8)
Abbruch der Olaratumab-Monotherapie	31 (47,0)	28 (41,8)
Radiologisch bestimmter Krankheitsprogression	21 (31,8)	20 (29,9)
UE	0	2 (3,0)
Tod	0	1 (1,5)
Symptomatischer Progress	3 (4,5)	2 (3,0)
Entzug der Einverständniserklärung	3 (4,5)	3 (4,5)
anderer Gründe	4 (6,1) <sup>2)</sup>	0
Zum Zeitpunkt des Datenschnittes unter Olaratumab	0	2 (3,0)

Finaler Datenschnitt: 16.05.2015

<sup>1)</sup> Beendigung der Studienmedikation ist für den Interventionsarm definiert als die Beendigung von Olaratumab und Doxorubicin während der ersten 8 Zyklen.

<sup>2)</sup> Andere Gründe für einen Behandlungsabbruch in der Interventionsgruppe: Krankheitsprogression, UE, Entscheidung des Prüfarztes, andere Therapieoptionen (multiple und überlappende Gründe).

<sup>3)</sup> Andere Gründe für einen Behandlungsabbruch in der Kontrollgruppe: Beendigung der 8 Therapiezyklen/Chemotherapie: n=7, Rücknahme Einverständniserklärung: n=1, Non-Compliance: n=1, andere Behandlungsoption: n=1.

<sup>4)</sup> Patienten der Interventionsgruppe konnten ab dem 9. Zyklus mit der Olaratumab-Monotherapie behandelt werden.

<sup>5)</sup> Patienten des Kontrollarms konnten nach radiologisch bestimmtem Progress und Abbruch der Doxorubicin-Monotherapie zur Olaratumab-Monotherapie wechseln (Crossover-Population). 26 der 30 Crossover-Patienten wiesen einen dokumentierten Progress auf, 4 Patienten wechselten ohne radiologisch dokumentierten Progress (und damit nicht in Übereinstimmung mit dem Protokoll) zur Olaratumab-Monotherapie. Diese 4 Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Bewertung vor Beginn der Olaratumab-Monotherapie zensiert.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl Patienten.

Die mediane Behandlungsdauer war bei Patienten im Kombinationsarm höher als im Kontrollarm, sowohl für Olaratumab (26,1 vs. 7,0 Wochen) als auch für Doxorubicin (21,3 vs. 12,3 Wochen; Tabelle 12).

Tabelle 12: Behandlungsdauer in Studie JGDG – Phase 2; Safety-Population

Studie JGDG – Phase 2	Olaratumab + Doxorubicin (N=64) <sup>1)</sup>	Doxorubicin (N=65) <sup>1)</sup>
<b>Olaratumab-Behandlung<sup>2)</sup></b>	<b>n=64</b>	<b>n=30</b>
Behandlungsdauer (Wochen) MW (SD) Median (min;max)	31,4 (26,7) 26,1 (3,0;128,0)	17,6 (31,3) 7,0 (3,0;134,0)
Anzahl der Infusionen MW (SD) Median (min;max)	19,4 (17,5) 16,5 (1,0;83,0)	10,6 (19,7) 4,0 (1,0;81,0)
<b>Doxorubicin-Behandlung</b>	<b>n=63</b>	<b>n=65</b>
Behandlungsdauer (Wochen) MW (SD) Median (min;max)	17,6 (7,7) 21,3 (3,0;29,0)	13,6 (8,2) 12,3 (3,0;25,4)
Anzahl der Infusionen MW (SD) Median (min;max)	5,7 (2,5) 7,0 (1,0;8,0)	4,4 (2,7) 4,0 (1,0;8,0)

<sup>1)</sup> Anzahl der Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.

<sup>2)</sup> Die Angaben im Interventionsarm schließen die Olaratumab-Monotherapie ein, die die Patienten nach 8 Zyklen Kombinations-therapie erhalten konnten. Die Angaben im Kontrollarm beziehen sich auf die Patienten, die nach Beendigung der Doxorubicin-Monotherapie eine Olaratumab-Monotherapie erhielten.

Die Baselinecharakteristika der Patienten im Interventions- und Kontrollarm sind in Tabelle 13 dargestellt. Bei einigen Baselinemerkmalen werden leichte Unterschiede zwischen den Studienarmen deutlich. Hinsichtlich des Tumortyps war die Interventionsgruppe durch eine breitere histologische Heterogenität im Vergleich zur Kontrollgruppe gekennzeichnet. In der Interventionsgruppe waren mehr Frauen und mehr Patienten, die mindestens eine systemische Vortherapie erhalten hatten, als in der Kontrolle eingeschlossen. Eine leichte Imbalance zugunsten der Interventionsgruppe sind zudem für den potentiell prognostischen Faktor Alter  $\geq 65$  Jahre sowie  $> 2$  Metastasenstellen zu beobachten, die in der Kontrollgruppe häufiger auftraten.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline; ITT-Population

Studie JGDG – Phase 2	Olaratumab + Doxorubicin (N=66)	Doxorubicin (N=67)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	26 (39,4) 40 (60,6)	33 (49,3) 34 (50,7)
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min;max)	56,8 (12,5) 58,5 (22;85)	58,3 (12,5) 58,0 (29;86)
<i>Altersklassen, n (%)</i> 18 – < 65 Jahre $\geq 65$ Jahre	48 (72,7) 18 (27,3)	43 (64,2) 24 (35,8)
<i>Körpergewicht, n (%)</i> MW (SD) Median (min;max)	85,8 (23,0) 85,0 (42,4;144,0)	82,5 (23,4) 79,0 (45,2;178,8)

<b>Studie JGDG – Phase 2</b>	<b>Olaratumab + Doxorubicin (N=66)</b>	<b>Doxorubicin (N=67)</b>
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
weiß	55 (83,3)	60 (89,6)
schwarz oder afroamerikanisch	6 (9,1)	5 (7,5)
asiatisch	2 (3,0)	2 (3,0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1 (1,5)	0
andere	2 (3,0)	0
<i>ECOG-Performance-Status, n (%)</i>		
0	36 (54,5)	38 (56,7)
1	26 (39,4)	26 (38,8)
≥ 2	4 (6,1)	3 (4,5)
<i>Krankheitsdauer (Monate)</i>		
MW (SD)	31,9 (41,4)	34,7 (53,1)
Median (min;max)	15,0 (0,5;233,5)	14,9 (0,3;258,6)
<i>Tumorgrad, n (%)</i>		
Grad 1	7 (10,6)	8 (11,9)
Grad 2	5 (7,6)	7 (10,4)
Grad 3	29 (43,9)	29 (43,3)
nicht bewertbar	6 (9,1)	5 (7,5)
unbekannt	19 (28,8)	18 (26,9)
<i>Histologischer Tumortyp gemäß CRF</i>		
Angiosarkom	4 (6,1)	3 (4,5)
Fibrosarkom	1 (1,5)	0
Leiomyosarkom	24 (36,4)	27 (40,3)
Liposarkom	8 (12,1)	15 (22,4)
Neurofibrosarkom	1 (1,5)	0
Synovialsarkom	1 (1,5)	2 (3,0)
undifferenziertes pleomorphes Sarkom	10 (15,2)	14 (20,9)
andere <sup>1)</sup>	17 (25,8)	6 (9,0)
<i>Metastasen, n (%)</i>		
mindestens ein betroffenes Organ	66 (100)	67 (100)
≤ 2 betroffene Organe	43 (65,2)	33 (49,3)
> 2 betroffene Organe	23 (34,8)	34 (50,7)
<i>Organe mit Metastasen, n (%)</i>		
Lunge	42 (63,6)	42 (62,7)
Leber	26 (39,4)	22 (32,8)
Weichgewebe	22 (33,3)	33 (49,3)
Lymphknoten	16 (24,2)	21 (31,3)
Peritoneal	15 (22,7)	23 (34,3)
Knochen	10 (15,2)	18 (26,9)
Pleural	10 (15,2)	9 (13,4)
Haut	3 (4,5)	0
andere	8 (12,1)	16 (23,9)
<i>Vorangegangene Therapien gemäß CRF, n (%)</i>		
Chirurgische Therapie	55 (83,3)	57 (85,1)
Strahlentherapie	31 (47,0)	32 (47,8)
Systemische Therapien inklusive (neo-)adjuvante Therapien	38 (57,6)	37 (55,2)
Systemische Therapien ohne (neo-)adjuvante Therapien	26 (39,4)	20 (29,9)
Erstlinie	14 (21,2)	12 (17,9)
Zweitlinie	8 (12,1)	7 (10,4)
Drittlinie	2 (3,0)	1 (1,5)
Viertlinie	2 (3,0)	0



Studie JGDG – Phase 2	Olaratumab + Doxorubicin (N=66)	Doxorubicin (N=67)
<i>Vorerkrankungen, n (%)</i>		
muskelskelettale Erkrankung	46 (69,7)	43 (64,2)
Operation	42 (63,6)	48 (71,6)
kardiovaskuläre Erkrankung	38 (57,6)	44 (65,7)
endokrine/metabolische Erkrankung	38 (57,6)	36 (53,7)
gastrointestinale Erkrankung	35 (53,0)	48 (71,6)
psychologische/psychiatrische Erkrankung	35 (53,0)	30 (44,8)
Urogenitalerkrankung	32 (48,5)	32 (47,8)
respiratorische Erkrankungen	28 (42,4)	29 (43,3)
Allergie	26 (39,4)	26 (38,8)
Kopf-, Augen-, Ohren-, Nasen-, oder Rachen-Erkrankung	26 (39,4)	24 (35,8)
neurologische Erkrankungen	26 (39,4)	28 (41,8)
dermatologische Erkrankung	23 (34,8)	25 (37,3)
lymphatische Erkrankung	9 (13,6)	15 (22,4)
andere	45 (68,2)	40 (59,7)
<i>PDGFR<math>\alpha</math>-Status laut Assay 2<sup>2)</sup></i>	N=55	N=56
positiv	18 (32,7)	19 (33,9)
negativ	37 (67,3)	37 (66,1)

<sup>1)</sup> Alveoläres Weichteilsarkom, Chondrosarkom des Knochens, Klarzellsarkom, endometriales Stromasarkom, epithelioides Sarkom, extraskellettales Chondrosarkom, Extraskellettales myxoides Chondrosarkom, fibromyxoides Sarkom, fibrosarkomatöse Transformation eines rezidivierenden Dermatofibrosarkoms, Hämangioperizytom, maligner Glomustumor, maligner peripherer Nervenscheidentumor, maligner solitärer fibröser Tumor, Myxofibrosarkom, myxoides Chondrosarkom, myxoides Sarkom, undifferenziertes rundzelliges Weichteilsarkom, undifferenziertes Neoplasma, undifferenziertes Uterussarkom.

<sup>2)</sup> Da der zu Baseline zur Rezeptorstatus-Bestimmung verwendete PDGFR $\alpha$ -IHC-Assay 1 eine schlechte Spezifität aufwies, wurde im Rahmen explorativer Biomarker-Untersuchungen unter Verwendung eines kommerziell verfügbaren Antikörpers gegen PDGFR $\alpha$  ein alternativer spezifischerer PDGFR $\alpha$ -IHC-Assay (Assay 2) entwickelt.

Abkürzungen: CRF: Case Report Form (Erhebungsbogen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IHC: Immunhistochemie; MW: Mittelwert; n: Anzahl; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PDGFR $\alpha$ : platelet-derived growth factor receptor alpha; SD: Standardabweichung.

Tabelle 14: IVRS-Randomisierungsfaktoren in der Studie JGDG – Phase 2; ITT-Population

Studie JGDG – Phase 2	Olaratumab + Doxorubicin (N=66)	Doxorubicin (N=67)
<i>PDGFR<math>\alpha</math>-Status<sup>1)</sup>, n (%)</i>		
positiv	58 (87,9)	59 (88,1)
negativ	8 (12,1)	8 (11,9)
<i>Anzahl vorangegangener Therapielinien<sup>2)</sup>, n (%)</i>		
0	27 (40,9)	31 (46,3)
≥ 1	39 (59,1)	36 (53,7)
<i>Histologischer Tumortyp, n (%)</i>		
Leiomyosarkom	25 (37,9)	26 (38,8)
Synovialsarkom	1 (1,5)	2 (3,0)
andere	40 (60,6)	39 (58,2)
<i>ECOG-Performance-Status, n (%)</i>		
0–1	62 (93,9)	63 (94,0)
2	4 (6,1)	4 (6,0)

<sup>1)</sup> Laut IHC-Assay 1 zu Baseline.

<sup>2)</sup> Laut Studienbericht wurden zur Kategorisierung der Patienten nach Anzahl der Therapielinien im Rahmen der Randomisierung in den Studienzentren auch adjuvante und neoadjuvante Therapien berücksichtigt.

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ICH: Immunhistochemie; n: Anzahl; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PDGFR $\alpha$ : platelet-derived growth factor receptor alpha.

## Während der Studienperiode erhaltene Begleitmedikation

Alle Patienten erhielten Begleitmedikationen. Zu den am häufigsten eingesetzten Medikationen in der Interventions- und Kontrollgruppe ( $\geq 30\%$ ) zählen Antidepressiva (25,0 vs. 30,8 %), Antiemetika (92,2 vs. 83,1 %), antiinflammatorische und antirheumatische Mittel (31,3 vs. 26,2 %), antithrombotische Mittel einschließlich Aspirin (45,3 vs. 47,7 %), Anxiolytika (60,9 vs. 52,3 %), systemische Kortikosteroide (50,0 vs. 36,9 %), Mittel gegen Obstipation (46,9 vs. 43,1 %), Medikamente bei Magengeschwür und Refluxösophagitis (39,1 vs. 52,3 %), Immunostimulanzien (50,0 vs. 36,9 %), Multivitamine (14,1 vs. 35,4 %), Opioide (65,6 vs. 61,5 %), andere Analgetika und Antipyretika (59,4 vs. 47,7 %), Chinolone (37,5 vs. 27,7 %) und G-CSF (54,7 vs. 36,9).

## Nach der Studienmedikation eingesetzte systemische antineoplastische Therapien

Tabelle 15: Nach der Studienmedikation eingesetzte systemische antineoplastische Therapien

	Olaratumab + Doxorubicin (N=66)	Doxorubicin	
		ohne Berücksichtigung von Olaratumab (N=67)	mit Berücksichtigung von Olaratumab (N=67)
<i>Jedwede Behandlung</i> <sup>1)</sup> , n (%)	44 (66,7)	33 (49,3)	46 (68,7)
1 Therapie	18 (27,3)	16 (23,9)	20 (29,9)
2 Therapien	12 (18,2)	10 (14,9)	14 (20,9)
3 Therapien	9 (13,6)	2 (3,0)	6 (9,0)
4 Therapien	1 (1,5)	1 (1,5)	2 (3,0)
> 4 Therapien	4 (6,1)	4 (6,0)	4 (6,0)

<sup>1)</sup> Eingesetzte Therapien (außer Olaratumab): Gemcitabin, Pazopanib, Docetaxel, Dacarbazin, Trabectedin, Ifosfamid, Eribulin, Everolimus, Paclitaxel, Sorafenib, Sunitinib, Vinorelbin, Alisertib, Anastrozol, Bevacizumab, Cyclophosphamid, Fedratinib, Etoposid, Irinotecan, Letrozol, Lurbinectedin, Pimasertib, Temozolomid, Tivozanib, Erlotinib, Palbociclib, Proteinkinase-Inhibitoren, Tamsirolimus

## 2.6.2 Mortalität

### Gesamtüberleben

Unter Olaratumab plus Doxorubicin zeigte sich im Vergleich zur Doxorubicin-Monotherapie eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 11,8 Monate (stratifiziertes HR: 0,46 [95%-KI: 0,30;0,71]; Tabelle 16). Sensitivitätsanalysen, die den Einfluss der Folgetherapien, Baselinecharakteristika oder der Therapiezyklenanzahl adressieren, bestätigen die Ergebnisse der OS-Analyse.

Tabelle 16: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie JGDG; ITT-Population

Endpunkt / Analyse	Olaratumab + Doxorubicin (N=66)	Doxorubicin (N=67)
Anzahl der Todesfälle, n (%)	39 (59,1)	52 (77,6)
Medianes Überleben <sup>1)</sup> , Monate [95%-KI]	26,5 [20,9;31,7]	14,7 [9,2;17,1]
HR [95%-KI] <sup>2) 3)</sup> ; p-Wert <sup>3) 4)</sup>	0,46 [0,30;0,71]; p=0,0003	

Datenschnitt: 16.05.2015, finale Analyse

<sup>1)</sup> Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode

<sup>2)</sup> Cox Proportional Hazards Model

<sup>3)</sup> Berücksichtigte Stratifizierungsfaktoren: Anzahl der Vortherapien (0 vs.  $\geq 1$ ) und histologischer Tumorsubtyp (LMS vs. andere).

<sup>4)</sup> Log-Rank-Test (zweiseitig)

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LMS: Leiomyosarkom, n: Anzahl; N: Anzahl Patienten in der Auswertung.

## Dossierbewertung für Orphan Drugs

### Olaratumab

## 2.6.3 Morbidität

### Progressionsfreies Überleben

Der primäre Endpunkt PFS basiert auf der unverblindeten Prüfarztbewertung. Mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 6,6 Monaten unter der Kombinationstherapie Olaratumab und Doxorubicin im Vergleich zu 4,1 Monaten unter der Doxorubicin-Monotherapie wurde das Studienziel gemäß dem im Protokoll festgelegten Signifikanzniveau von 0,1999 erreicht (Tabelle 17). Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der primären Analyse. Über die unabhängige verblindete Begutachtung wurden in beiden Gruppen weniger PFS-Ereignisse detektiert. Basierend auf diesen Daten erzielte der statistische Vergleich der Intervention vs. Kontrolle einen p-Wert von 0,1208.

Tabelle 17: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben in der Studie JGDG; ITT-Population

Endpunkt / Analyse	Olaratumab + Doxorubicin (N=66)	Doxorubicin (N=67)
<b>Primäre Analyse: PFS basierend auf der Prüfarztbewertung</b>		
Anzahl der PFS-Ereignisse, n (%)	55 (83,3)	48 (71,6)
Medianes PFS <sup>1)</sup> , Monate [95%-KI]	6,6 [4,1;8,3]	4,1 [2,8;5,4]
HR [95%-KI] <sup>2) 3); p-Wert<sup>3) 4) 5)</sup></sup>	0,67 [0,44;1,02]; p=0,0615	
<b>PFS basierend auf dem Independent Review</b>		
Anzahl der PFS-Ereignisse, n (%)	37 (56,1)	34 (50,7)
Medianes PFS, Monate [95%-KI]	8,2 [5,5;9,8]	4,4 [3,1;7,4]
HR [95%-KI] <sup>2) 3); p-Wert<sup>3) 4)</sup></sup>	0,67 [0,40;1,12]; p=0,1208	

Datenschnitt: 15.08.2014, finale Analyse

<sup>1)</sup> Basierend auf Kaplan-Meier-Methode

<sup>2)</sup> Cox Proportional Hazards Model

<sup>3)</sup> Berücksichtigte Stratifizierungsfaktoren: Anzahl der Vortherapien (0 vs.  $\geq 1$ ) und histologischer Tumorsubtyp (LMS vs. andere).

<sup>4)</sup> Log-Rank-Test (zweiseitig)

<sup>5)</sup> Basierend auf dem im Protokoll definierten Signifikanzniveau von 0,2 für die primäre PFS-Analyse und dem für die Interimsanalyse verwendeten  $\alpha$  von 0,0001 wurde für die finale Analyse des PFS ein Signifikanzniveau von 0,1999 festgelegt.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LMS: Leiomyosarkom, n: Anzahl; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PFS: progressionsfreies Überleben.

## 2.6.4 Subgruppenanalysen

Anhand der durchgeführten Subgruppenanalysen (siehe Tabelle 1) wurden keine Subgruppeneffekte für den Endpunkt Gesamtüberleben identifiziert. Mit Ausnahme der Variable PDGFR $\alpha$ -Status (Assay 2), für die sich kein Hinweis oder Beleg für eine Interaktion zeigte, wurden keine Interaktionsterme im Studienbericht dargestellt.

## 2.6.5 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit erfolgten für Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Die mediane Behandlungsdauer in Wochen war in der Interventionsgruppe mit 26,1 für Olaratumab bzw. 21,3 für Doxorubicin länger als in der Kontrollgruppe (12,3 für Doxorubicin-Monotherapie). In der Crossover-Population der Kontrollgruppe erhielten die Patienten im Median für 7,0 Wochen eine Olaratumab-Monotherapie. Sofern nicht anders

angeben, beinhalten die Angaben der Kontrollgruppe keine Ereignisse, die während der Dauer der Olaratumab-Monotherapie in der Crossover-Population aufgetreten sind.

### Unerwünschte Ereignisse

Einen zusammenfassenden Überblick zum Auftreten der UE gibt Tabelle 18. Basierend auf der Betrachtung der Häufigkeiten und Ereigniszeitanalysen zeigten sich keine statistischen Unterschiede zwischen den Studienarmen im Auftreten eines UE des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$  (RR: 1,15 [95%-KI: 0,94;1,41]; HR: 1,10 [95%-KI 0,73;1,66],  $p=0,6348$ ), eines SUE (RR: 1,10 [95%-KI: 0,72;1,67]; HR: 0,70 [95%-KI: 0,39;1,24],  $p=0,2198$ ) oder eines UE, das zum Therapieabbruch führte (RR: 0,68 [95%-KI: 0,30;1,55]; HR: 0,56 [95%-KI: 0,23;1,38],  $p=0,2025$ ).

*Tabelle 18: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse in der Studie JGDG – Phase 2; Safety-Population*

Endpunkt	Patienten mit Ereignis, n (%)	
	Olaratumab + Doxorubicin <sup>1)</sup> (N=64) <sup>2)</sup>	Doxorubicin <sup>1)</sup> (N=65) <sup>2)</sup>
UE	63 (98,4)	64 (98,5)
UE des NCI-CTCAE-Grades $\geq 3$	51 (79,7)	45 (69,2)
SUE	27 (42,2)	25 (38,5)
Therapieabbruch aufgrund von UE <sup>3)</sup>	8 (12,5)	12 (18,5)
UE mit Todesfolge <sup>4)</sup>	0	5 (7,7)5)

Datenschnitt: 16.05.2015

<sup>1)</sup> Unterschiedliche Behandlungsdauer (Median [Wochen]) zwischen Interventionsgruppe (26,1 für Olaratumab bzw. 21,3 für Doxorubicin) und Kontrollgruppe (12,3 für Doxorubicin).

<sup>2)</sup> Anzahl der Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.

<sup>3)</sup> Beendigung jedweder Studienmedikation (Olaratumab und/oder Doxorubicin).

<sup>4)</sup> Mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis Studienmedikation.

<sup>5)</sup> Vier von fünf Todesfällen im Kontrollarm traten innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Doxorubicin-Dosis auf. Ein Todesfall trat auf, nachdem der Patient eine nachfolgende Monotherapie mit Olaratumab erhalten hat.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl; NCI: National Cancer Institute; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

In der Crossover-Population der Kontrollgruppe (N=30) traten unter Olaratumab-Monotherapie bei 30 % der Patienten SUE auf, bei 36,7 % der Patienten UE des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$  und bei 6,7 % der Patienten UE, die zum Therapieabbruch führten.

### Häufige unerwünschte Ereignisse ( $\geq 10\%$ ), UE von besonderem Interesse

In Tabelle 19 sind die in Studie JGDG – Phase 2 bei  $\geq 10\%$  der Patienten eines Studienarmes aufgetretenen UE jedweden NCI-CTCAE-Grades nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Term (PT) wiedergegeben. Zusätzlich sind für diese UE der Anteil der Patienten mit NCI-CTCAE-Grad 3 und  $\geq 4$  dargestellt.

Im Interventionsarm traten (mit  $\geq 10\%$  Unterschied, alle Grade) häufiger Neutropenien, Leukopenien, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, Schmerzen an den Extremitäten, Muskelspasmen, Kopfschmerzen, Schmerzen im Mund- und Rachenraum sowie Alopezien auf als in der Kontrollgruppe. Das gilt auch für Neutropenien und Leukopenien des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$ .

Basierend auf den post hoc durchgeführten Analysen zum relativen Risiko sowie den Ereigniszeitanalysen zeigten sich mit Ausnahme der Neutropenie keine signifikanten Unterschiede in den PT,

SOC oder den Kategorien der konsolidierten UE (kUE) des CTCAE-Grades  $\geq 3$ , die in mindestens einem Studienarm bei  $\geq 5\%$  der Patienten auftraten, wobei sich die Schätzung zum Teil als sehr unpräzise erweist.

- Anämie (kUE): RR: 1,35 [95%-KI: 0,50;3,68]; HR: 1,12 [95%-KI: 0,39;3,25],  $p=0,8292$
- Thrombozytopenie (kUE): RR: 1,42 [95%-KI: 0,48;4,25]; HR: 1,19 [95%-KI: 0,38;3,76],  $p=0,7670$
- Muskuloskelettale Schmerzen (kUE): RR: 5,08 [95%-KI: 0,61;42,27]; HR: 3,7 [95%-KI: 0,42;32,63],  $p=0,2076$
- Fatigue (kUE): RR: 3,05 [95%-KI: 0,64;14,54]; HR: 2,83 [95%-KI: 0,57;14,07],  $p=0,1835$
- Febrile Neutropenie (PT): RR: 0,90 [95%-KI: 0,37;2,19]; HR: 0,70 [95%-KI: 0,27;1,84],  $p=0,4732$
- Infektionen and parasitäre Erkrankungen (SOC): RR: 0,73 [95%-KI: 0,24;2,17]; HR: 0,6 [95%-KI: 0,19;1,89],  $p=0,3740$

Das relative Risiko war für die konsolidierte Kategorie Neutropenie des Grades  $\geq 3$  unter Olaratumab plus Doxorubicin signifikant erhöht (RR: 1,62 [95%-KI: 1,08;2,43]). In der Ereigniszeitanalyse besteht für diese Kategorie eine Diskrepanz zwischen dem 95%-KI und dem berechneten p-Wert (HR: 1,69 [95%-KI: 0,99;2,88],  $p=0,0473$ ). Da unklar ist, ob es sich um einen exakten oder asymptotischen p-Wert handelt, kann dieses Ergebnis hinsichtlich der Signifikanz nicht abschließend beurteilt werden.

Die Häufigkeiten schwerer neutropenischer Infektionen (definiert als febrile Neutropenie jeglichen Grades oder schwere Infektion [Infektion mit Grad  $\geq 3$  oder Sepsis] bei gleichzeitiger Neutropenie des Grades  $\geq 4$ ) unterschieden sich zwischen Interventionsgruppe (12,5 %) und Kontrollgruppe (16,9 %) jedoch nicht.

*Tabelle 19: Auftreten unerwünschter Ereignisse gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm der Studie JGDG – Phase 2; Safety-Population*

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Patienten mit Ereignis, n (%)					
	Olaratumab + Doxorubicin <sup>1)</sup> (N=64) <sup>2)</sup>			Doxorubicin <sup>1)</sup> (N=65) <sup>2)</sup>		
	Alle Grade	Grad 3	Grad $\geq 4$	Alle Grade	Grad 3	Grad $\geq 4$
<b>Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems</b>	<b>45 (70,3)</b>	<b>14 (21,9)</b>	<b>21 (32,8)</b>	<b>41 (63,1)</b>	<b>14 (21,5)</b>	<b>12 (18,5)</b>
Neutropenie	29 (45,3)	10 (15,6)	18 (28,1)	15 (23,1)	3 (4,6)	11 (16,9)
Anämie	26 (40,6)	8 (12,5)	0	24 (36,9)	6 (9,2)	0
Leukopenie	16 (25,0)	9 (14,1)	5 (7,8)	5 (7,7)	2 (3,1)	2 (3,1)
Thrombozytopenie	14 (21,9)	4 (6,3)	2 (3,1)	12 (18,5)	3 (4,6)	2 (3,1)
febrile Neutropenie	8 (12,5)	7 (10,9)	1 (1,6)	9 (13,8)	9 (13,8)	0
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>10 (15,6)</b>	<b>1 (1,6)</b>	<b>0</b>	<b>9 (13,8)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	<b>7 (10,9)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3 (4,6)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Patienten mit Ereignis, n (%)					
	Olaratumab + Doxorubicin <sup>1)</sup> (N=64) <sup>2)</sup>			Doxorubicin <sup>1)</sup> (N=65) <sup>2)</sup>		
	Alle Grade	Grad 3	Grad ≥ 4	Alle Grade	Grad 3	Grad ≥ 4
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>15 (23,4)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3 (4,6)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
trockene Augen	7 (10,9)	0	0	2 (3,1)	0	0
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>56 (87,5)</b>	<b>6 (9,4)</b>	<b>0</b>	<b>54 (83,1)</b>	<b>5 (7,7)</b>	<b>1 (1,5)</b>
Übelkeit	47 (73,4)	1 (1,6)	0	34 (52,3)	2 (3,1)	0
Erbrechen	29 (45,3)	0	0	12 (18,5)	0	0
Obstipation	22 (34,4)	0	0	21 (32,3)	1 (1,5)	0
Diarrhoe	22 (34,4)	2 (3,1)	0	15 (23,1)	0	0
Stomatitis	11 (17,2)	1 (1,6)	0	10 (15,4)	1 (1,5)	0
Oberbauchschmerz	8 (12,5)	1 (1,6)	0	2 (3,1)	0	0
Mundtrockenheit	7 (10,9)	1 (1,6)	0	6 (9,2)	0	0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>55 (85,9)</b>	<b>8 (12,5)</b>	<b>0</b>	<b>56 (86,2)</b>	<b>4 (6,2)</b>	<b>0</b>
Fatigue	44 (68,8)	6 (9,4)	0	45 (69,2)	2 (3,1)	0
Schleimhautentzündung	17 (26,6)	1 (1,6)	0	12 (18,5)	2 (3,1)	0
Pyrexie	15 (23,4)	0	0	12 (18,5)	0	0
Peripheres Ödem	10 (15,6)	0	0	7 (10,8)	0	0
nichtkardialer Brustschmerz	8 (12,5)	0	0	4 (6,2)	0	0
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>27 (42,2)</b>	<b>5 (7,8)</b>	<b>0</b>	<b>27 (41,5)</b>	<b>4 (6,2)</b>	<b>3 (4,6)</b>
Infektionen der oberen Atemwege	8 (12,5)	0	0	4 (6,2)	0	0
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>9 (14,1)</b>	<b>2 (3,1)</b>	<b>0</b>	<b>4 (6,2)</b>	<b>2 (3,1)</b>	<b>0</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>33 (51,6)</b>	<b>9 (14,1)</b>	<b>8 (12,5)</b>	<b>25 (38,5)</b>	<b>3 (4,6)</b>	<b>8 (12,3)</b>
erniedrigte Neutrophilenzahl	12 (18,8)	3 (4,7)	6 (9,4)	9 (13,8)	3 (4,6)	5 (7,7)
erniedrigte Zahl an weißen Blutkörperchen	12 (18,8)	6 (9,4)	4 (6,3)	7 (10,8)	3 (4,6)	4 (6,2)
Gewichtsverlust	7 (10,9)	0	0	7 (10,8)	0	0
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>33 (51,6)</b>	<b>4 (6,3)</b>	<b>0</b>	<b>29 (44,6)</b>	<b>4 (6,2)</b>	<b>1 (1,5)</b>
Appetitverlust	20 (31,3)	1 (1,6)	0	13 (20,0)	0	0
Hypokalämie	9 (14,1)	2 (3,1)	0	6 (9,2)	2 (3,1)	1 (1,5)
Dehydrierung	7 (10,9)	1 (1,6)	0	6 (9,2)	0	0

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Patienten mit Ereignis, n (%)					
	Olaratumab + Doxorubicin <sup>1)</sup> (N=64) <sup>2)</sup>			Doxorubicin <sup>1)</sup> (N=65) <sup>2)</sup>		
	Alle Grade	Grad 3	Grad ≥ 4	Alle Grade	Grad 3	Grad ≥ 4
<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</b>	<b>42 (65,6)</b>	<b>5 (7,8)</b>	<b>0</b>	<b>17 (26,2)</b>	<b>1 (1,5)</b>	<b>0</b>
Schmerzen in den Extremitäten	15 (23,4)	2 (3,1)	0	1 (1,5)	0	0
Rückenschmerz	12 (18,8)	2 (3,1)	0	6 (9,2)	0	0
Muskelspasmen	10 (15,6)	0	0	1 (1,5)	0	0
Arthralgie	8 (12,5)	0	0	2 (3,1)	0	0
muskuloskelettaler Brustschmerz	8 (12,5)	1 (1,6)	0	2 (3,1)	0	0
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>31 (48,4)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>26 (40,0)</b>	<b>4 (6,2)</b>	<b>0</b>
Kopfschmerz	13 (20,3)	0	0	6 (9,2)	0	0
periphere Neuropathie	8 (12,5)	0	0	5 (7,7)	0	0
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>18 (28,1)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>12 (18,5)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Schlafstörung	8 (12,5)	0	0	6 (9,2)	0	0
Angststörung	7 (10,9)	0	0	2 (3,1)	0	0
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>9 (14,1)</b>	<b>1 (1,6)</b>	<b>0</b>	<b>8 (12,3)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	<b>43 (67,2)</b>	<b>4 (6,3)</b>	<b>1 (1,6)</b>	<b>31 (47,7)</b>	<b>4 (6,2)</b>	<b>2 (3,1)</b>
Husten	14 (21,9)	0	0	12 (18,5)	0	0
Schmerzen des Mund- und Rachenraums	12 (18,8)	0	0	3 (4,6)	0	0
Dyspnoe	11 (17,2)	0	0	12 (18,5)	1 (1,5)	0
<b>Erkrankungen der Haut und Unterhaut</b>	<b>44 (68,8)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>31 (47,7)</b>	<b>1 (1,5)</b>	<b>0</b>
Alopezie	33 (51,6)	0	0	26 (40,0)	0	0
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>11(17,2)</b>	<b>2 (3,1)</b>	<b>0</b>	<b>13 (20,0)</b>	<b>1 (1,5)</b>	<b>0</b>

<sup>1)</sup> Unterschiedliche Behandlungsdauer (Median [Wochen]) zwischen Interventionsgruppe (26,1 für Olaratumab bzw. 21,3 für Doxorubicin) und Kontrollgruppe (12,3 für Doxorubicin).

<sup>2)</sup> Anzahl der Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl.

Die vom pU definierten UE von besonderem Interesse umfassen infusionsbedingte Reaktionen sowie kardiale Arrhythmien und Dysfunktionen. Während ähnliche Raten für kardiale Arrhythmien und Dysfunktionen in den beiden Gruppen berichtet wurden, traten infusionsbedingte Reaktionen nur unter Olaratumab plus Doxorubicin (12,5 %) auf (Tabelle 20).

Tabelle 20: UE von besonderem Interesse in der Studie JGDG – Phase 2; Safety-Population

Konsolidierte UE-Kategorie	Patienten mit Ereignis, n (%)					
	Olaratumab + Doxorubicin <sup>1)</sup> (N=64) <sup>2)</sup>			Doxorubicin <sup>1)</sup> (N=65) <sup>2)</sup>		
	Alle Grade	Grad 3	Grad ≥ 4	Alle Grade	Grad 3	Grad ≥ 4
Jegliches UE von besonderem Interesse	24 (37,5)	1 (1,6)	2 (3,1)	21 (32,3)	1 (1,5)	0
infusionsbedingte Reaktionen <sup>3)</sup>	8 (12,5)	0	2 (3,1)	0	0	0
kardiale Arrhythmie <sup>4)</sup>	10 (15,6)	0	0	10 (15,4)	1 (1,5)	0
kardiale Dysfunktion <sup>5)</sup>	15 (23,4)	1 (1,6)	0	11 (16,9)	0	0

<sup>1)</sup> Unterschiedliche Behandlungsdauer (Median [Wochen]) zwischen Interventionsgruppe (26,1 für Olaratumab bzw. 21,3 für Doxorubicin) und Kontrollgruppe (12,3 für Doxorubicin).

<sup>2)</sup> Anzahl der Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.

<sup>3)</sup> Umfasst 48 PT.

<sup>4)</sup> PT: Tachykardie, Bradykardie, Linksschenkelblock, verlängertes QT-Intervall, erhöhte Herzfrequenz, Sinusarrhythmie, Sinusbradykardie, Sinustachykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Synkope.

<sup>5)</sup> PT: Periphere Ödeme, reduzierte Ejektionsfraktion, Herzinsuffizienz, hepatojugulärer Reflux, Jugularvenendistension, linksventrikuläre Dysfunktion.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; UE: unerwünschte Ereignisse



### 3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

#### 3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Olaratumab

Gemäß Zulassung ist Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, die nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind und zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden. Die Studienpopulation spiegelt die Zulassungspopulation bezogen auf die histologischen Tumortypen und den Gesundheitszustand der Patienten nur zum Teil wieder. So war das Synovialsarkom, welches eines der vier häufigsten histologischen Tumortypen darstellt, sehr wenig in der Studie repräsentiert. Patienten mit schlechteren Gesundheitszuständen (ECOG-PS  $\geq$  2) wurden nicht bzw. kaum untersucht.

#### 3.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die unverblindete, randomisiert kontrollierte Phase 2 der Studie JGDG. Das primäre Ziel der Phase-2-Studie war die Untersuchung des progressionsfreien Überlebens unter Olaratumab plus Doxorubicin (N=66) im Vergleich zur Doxorubicin-Monotherapie (N=67) bei Patienten  $\geq$  18 Jahre mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, die nicht für eine chirurgische Therapie oder Strahlentherapie geeignet waren. Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für die vier Faktoren PDGFR $\alpha$ -Status, Anzahl systemischer Vortherapien, ECOG-PS und histologischer Tumortyp. Die Interventions- und Kontrollmedikation wurde für maximal 8 Therapiezyklen verabreicht. Patienten der Interventionsgruppe ohne Progress konnten danach zu einer Olaratumab-Monotherapie wechseln. Für Patienten der Kontrollgruppe bestand die Möglichkeit, nach Krankheitsprogression und Abbruch der Doxorubicin-Monotherapie ebenfalls die Olaratumab-Monotherapie zu erhalten.

Jeweils 2 randomisierte Patienten pro Gruppe erhielten keine Dosis der Studienmedikation. Dreißig Patienten der Kontrollgruppe wechselten nach Abbruch der Doxorubicin-Monotherapie zur Olaratumab-Monotherapie. Die mediane Behandlungsdauer in Wochen war zwischen der Interventionsgruppe (26,1 für Olaratumab und 21,3 für Doxorubicin) und der Kontrollgruppe (12,3 für Doxorubicin und 7,0 für Olaratumab) unterschiedlich.

Mit über 20 Tumorsubtypen war die Studienpopulation durch eine große histologische Heterogenität charakterisiert. Die häufigsten Tumortypen waren das Leiomyosarkom, das Liposarkom und das undifferenzierte pleomorphe Sarkom. Die mediane Krankheitsdauer betrug 15 Monate. Die Patienten wiesen im Median 2 Metastasenstellen auf und hatten zu Behandlungsbeginn eine normale oder nur wenig eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit (ECOG-PS 0–1). Zum PDGFR $\alpha$ -Status liegen nicht für alle Patienten valide Angaben vor, da der zur Kategorisierung eingesetzte IHC-Assay 1 zu unspezifisch war und neben PDGFR $\alpha$  auch PDGFR $\beta$  detektierte. Mit dem nachträglich entwickelten spezifischeren IHC-Assay 2 wurden 33 % der Patienten PDGFR $\alpha$ -positiv getestet, allerdings konnten nur 83 % aller Patienten untersucht werden. Bei einigen Baselinecharakteristika sind leichte Unterschiede zwischen den Studienarmen zu beobachten. Die Interventionsgruppe wies im Vergleich zur Kontrollgruppe eine breitere histologische Heterogenität im Tumortyp auf und hatte einen höheren Anteil an Frauen (61 vs. 51 %) sowie mehr Patienten, die  $\geq$  1 systemische Vortherapie erhalten hatten (39 vs. 30 %). Eine leichte Imbalance zugunsten der Interventionsgruppe bestehen bezüglich der Faktoren Alter  $\geq$  65 Jahre (27 vs. 36 %) und  $>$  2 Metastasenstellen (35 vs. 51 %).

Mit Ausnahme der Anzahl an Metastasenstellen wurde die Imbalance in den Baselinecharakteristika in entsprechenden Sensitivitätsanalysen für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben adressiert.

Entgegen der Planungen wurden aufgrund der vorliegenden Patientencharakteristika generell nur zwei der vier IVRS-Variablen in den stratifizierten Analysen berücksichtigt (Anzahl vorangegangener Therapielinien und histologischer Tumortyp) und für die histologische Variable nur die Ausprägungen LMS vs. andere betrachtet, da nur sehr wenige Patienten mit ECOG-PS 2, PDGFR $\alpha$ -negativen Status bzw. Synovialsarkom an der Studie teilnahmen.

Kritisch ist das für den primären Endpunkt festgelegte Signifikanzniveau von 0,2 zu betrachten. Diese vom pU akzeptierte Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 % entspricht nicht dem Standard an statistischer Strenge für einen Wirksamkeitsnachweis. Darüber hinaus wurden keine präspezifizierten statistischen Kriterien für die Wirksamkeitsanalysen (Signifikanzniveau) der sekundären Endpunkte einschließlich OS definiert.

Generell ist die Aussagekraft der Studienergebnisse aufgrund des mit dem Studiendesign verbundenen hohen Verzerrungspotentials (offene Studie, fehlende bzw. nicht adäquate a priori definierte statistische Kriterien für die Analysen) und der geringen Stichprobengröße eingeschränkt. Derzeit wird Olaratumab plus Doxorubicin im Vergleich zur Doxorubicin-Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Weichgewebesarkom in einer konfirmatorischen, randomisiert kontrollierten und doppelblinden Phase-3-Studie (Studie I5B-IE-JGDJ) untersucht. Die Patientenrekrutierung ist abgeschlossen. Das Studienende wird für September 2020 erwartet [5].

### **3.3 Wirksamkeit**

Basierend auf 133 Patienten zeigte die Studie eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 11,8 Monate unter der Kombinationstherapie Olaratumab plus Doxorubicin im Vergleich zur Doxorubicin-Monotherapie (stratifiziertes HR: 0,46 [95%-KI: 0,30;0,71]).

Die Aussagekraft des Ergebnisses ist aufgrund des Studiendesigns eingeschränkt. Der Crossover-Effekt sowie die nachfolgenden Therapieoptionen bei Patienten in beiden Studienarmen erschweren eine valide Einschätzung des Behandlungseffektes.

Die analysierten Subgruppen ergaben zwar keine Hinweise auf Subgruppeneffekte, jedoch ist aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Patienten keine abschließende Beurteilung möglich. So ist mit dieser Studie nicht die Frage zu klären, ob bspw. die histologischen Tumortypen den Behandlungseffekt beeinflussen.

Olaratumab ist ein Antikörper gegen PDGFR $\alpha$ . Die Subgruppenergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass der Rezeptorstatus nicht mit dem klinischen Outcome korreliert. Allerdings beziehen sich die Subgruppenanalysen auf Daten eines heterogenen Tumorprobenmixes aus archiviertem Primärtumor und Metastasen, wobei nicht von allen Patienten Untersuchungsmaterial vorlag. Basierend auf diesen Daten sind keine validen Aussagen zum Einfluss des PDGFR $\alpha$ -Status auf das Gesamtüberleben unter Olaratumab möglich.

Auffällig ist der inkonsistente Behandlungseffekt über die Endpunkte OS und PFS. Im Gegensatz zum Gesamtüberleben, für das sich in der Studie ein deutlicher signifikanter Vorteil für Olaratumab zeigte, war der beobachtete Effekt im progressionsfreien Überleben (Independent Review) mit einem medianen PFS von 8,2 Monaten in der Interventionsgruppe vs. 4,4 Monaten in der Kontrolle eher gering und einem  $p=0,1208$  nach den etablierten statistischen Standards nicht signifikant.

### 3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Bei hohem Verzerrungspotential zeigte sich für das Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied zugunsten von Olaratumab plus Doxorubicin im Vergleich zur Doxorubicin-Monotherapie bei der Behandlung des fortgeschrittenen Weichgewebesarkoms.

Der primäre Endpunkt PFS wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### 3.4 Lebensqualität

Zur Bewertung der Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt.

### 3.5 Sicherheit

Die bewertete Safety-Population besteht aus 64 Patienten der Interventionsgruppe und 65 Patienten der Kontrollgruppe. Unerwünschte Ereignisse wurden von Beginn der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Die dargestellten UE der Interventionsgruppe umfassen alle Ereignisse, die während der Kombinationstherapie oder der Olaratumab-Monotherapie aufgetreten sind. Die UE in der Kontrollgruppe beziehen sich auf die Behandlung mit der Doxorubicin-Monotherapie. Die UE der Crossover-Periode bei Patienten, die nach Doxorubicin-Monotherapie in die Olaratumab-Monotherapie wechselten (N=30), wurden separat berichtet. Allerdings muss beachtet werden, dass über die 30 Tage Nachbeobachtungszeit nach Doxorubicin-Abbruch in der Kontrollgruppe möglicherweise UE der nachfolgenden Olaratumab-Monotherapie erfasst wurden.

Wie oben ausgeführt, wies die Interventionsgruppe eine längere Behandlungsdauer auf als die Kontrollgruppe. Dadurch ergibt sich eine längere Beobachtungsperiode zur Untersuchung der Sicherheit für die Interventionsgruppe, aufgrund dessen die Beurteilung der Sicherheit nicht valide erfolgen kann. Die alleinige Betrachtung der Häufigkeiten der UE ohne Berücksichtigung der Beobachtungszeit führt in diesem Fall zu einem sehr konservativen Ergebnis, da die längere Beobachtungszeit in der Interventionsgruppe mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines UE verbunden ist. Auf der anderen Seite liegen für die Interpretation der vom pU durchgeführten Ereigniszeitanalysen nicht genügend Informationen vor (u. a. Angaben zu Zensierungskriterien und zur Prüfung der Voraussetzung des Proportional Hazard), um diese nachvollziehen und deren Validität beurteilen zu können. Diese Unsicherheiten müssen bei der Interpretation der Ergebnisse beider Analysenmethoden beachtet werden.

#### **Unerwünschte Ereignisse**

Unter Olaratumab plus Doxorubicin traten zahlenmäßig häufiger UE des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$  auf (79,7 vs. 69,2 %), während für SUE (42,2 vs. 38,5 %) und UE, die zum Therapieabbruch führten (12,5 vs. 18,5 %) ähnliche Raten berichtet wurden. Sowohl die konservative Schätzung des relativen Risikos als auch die Ereigniszeitanalysen, die die unterschiedlichen Expositionszeiten berücksichtigen, zeigen jedoch konsistent für diese Endpunkte keine signifikanten Unterschiede zwischen Olaratumab plus Doxorubicin und der Doxorubicin-Monotherapie.

#### **Häufige unerwünschte Ereignisse ( $\geq 10$ %), UE von besonderem Interesse**

Neutropenien, Leukopenien, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, Schmerzen an den Extremitäten, Muskelspasmen, Kopfschmerzen, Schmerzen im Mund- und Rachenraum sowie Alopezie jeglichen

Schweregrades traten in der Interventionsgruppe zahlenmäßig häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Für Neutropenien und Leukopenien sind auch bei Betrachtung des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$  höhere Raten in der Interventionsgruppe zu verzeichnen. Bezogen auf die konsolidierte Kategorie Neutropenie (zusammengesetzt aus den PT Neutropenie, Leukopenie, erniedrigte Neutrophilenzahl, erniedrigte Zahl weißer Blutkörperchen) des Grades  $\geq 3$  erwies sich der Unterschied in den Häufigkeiten basierend auf dem relativen Risiko von 1,62 [95%-KI: 1,08;2,43] statistisch signifikant zuungunsten der Interventionsgruppe, wobei bei 34 % der Kontrollpatienten Ereignisse auftraten. Zu der entsprechenden Ereigniszeitanalyse liegen keine eindeutigen Ergebnisse vor, da eine Diskrepanz hinsichtlich der Signifikanz zwischen dem Ergebnis des Log-Rank-Testes ( $p=0,0473$ ) und dem 95%-KI des Hazard Ratio (HR: 1,7 [95%-KI: 0,99;2,88]) besteht. Aufgrund der Unsicherheiten bezüglich der Ereigniszeitanalyse basiert die Ergebnisbewertung auf der konservativen Schätzung. Es wird von einem erhöhten Risiko für diese UE-Kategorie unter Olaratumab plus Doxorubicin ausgegangen, wobei diese Einschätzung mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden ist. Daneben muss bei der Interpretation beachtet werden, dass sich dieses Ergebnis auf eine Zusammenfassung der Neutropenien und Leukopenien bezieht.

Die erhöhte Rate an Neutropenie war nicht mit einem statistisch signifikanten erhöhten Risiko für febrile Neutropenie oder schwere Infektionen verbunden.

Bezogen auf die vom pU definierten UE von besonderem Interesse wurden in der Studie ähnliche Raten für kardiale Arrhythmien und Dysfunktionen in den Gruppen berichtet. Infusionsbedingte Reaktionen traten nur unter Olaratumab plus Doxorubicin (12,5 %) auf; darunter waren 2 Patienten mit NCI-CTCAE-Grad 4.

### **3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Die Anzahl der mit Olaratumab behandelten und untersuchten Patienten ist bisher gering. Informationen über Langzeitwirkungen liegen mit einer medianen Behandlungsdauer der Interventionsgruppe von 26 Wochen nur eingeschränkt vor. Daher ist die Datenlage zur Einschätzung der Sicherheit sehr limitiert.

Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten bei der Effektschätzung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den UE des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$ , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten. Allerdings traten unter Olaratumab plus Doxorubicin verstärkt Neutropenien und infusionsbedingte Reaktionen auf.

## 4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Initiierung und Überwachung der Therapie mit Olaratumab muss durch einen in der Onkologie erfahrenen Arzt erfolgen.

Patienten sollten während der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer infusionsbedingten Reaktion überwacht werden. Trotz der Gabe von Prämedikationen können schwere infusionsbedingte Reaktionen (Flush, Atemnot, Bronchospasmus oder Fieber/Schüttelfrost, schwere anaphylaktische Reaktionen) auftreten. Es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist. Entsprechend des Grades der infusionsbedingten Reaktion ist eine Dosisreduktion vorzunehmen oder die Behandlung mit Olaratumab sofort und endgültig abzusetzen.

Bei einer kombinierten Gabe von Olaratumab mit Doxorubicin ist folgendes zu beachten:

- Es besteht das Risiko für eine Neutropenie. Die Neutrophilenzahl sollte während der Behandlung mit Olaratumab und Doxorubicin überwacht werden.
- Es besteht das Risiko für hämorrhagische Ereignisse. Die Thrombozytenzahl sollte während der Behandlung mit Olaratumab und Doxorubicin überwacht werden. Bei Patienten mit einer Prädisposition für Blutungen, z. B. bei Anwendung von Antikoagulantien, sollten die Koagulationsparameter überwacht werden.
- Doxorubicin kann Kardiotoxizität verursachen. Das Risiko einer Toxizität steigt mit der Erhöhung der kumulativen Dosis und ist bei Patienten, die bereits in ihrer Anamnese eine Kardiomyopathie, mediastinale Bestrahlung oder Vorerkrankungen am Herzen haben, höher. Die Anwendung von kardioprotektiven Maßnahmen sollte bei allen Patienten vor Beginn und während der Behandlung berücksichtigt und geplant werden. In diesem Zusammenhang ist ebenso eine Vorbehandlung mit Anthracyclinen, inklusive Doxorubicin, zu berücksichtigen.
- Die Toxizität von Doxorubicin ist bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung erhöht. Eine angemessene Überwachung der Leberfunktion und Dosisanpassung ist vorzunehmen.

## 5 Zusammenfassung der Bewertung

Olaratumab ist zugelassen in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, die nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind und zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden. Die Nutzenbewertung zu Olaratumab basiert auf dem Phase-2-Abschnitt der zulassungsbegründenden Studie I5B-IE-JGDG. Dabei handelt es sich um eine offene, randomisiert kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Olaratumab plus Doxorubicin im Vergleich zu Doxorubicin-Monotherapie ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigerem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigerem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Phase 2 der Studie I5B-IE-JGDG

Endpunkt	Olaratumab + Doxorubicin vs. Doxorubicin Patienten mit Ereignis, n (%)	Effekt
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	39/66 (59,1) vs. 52/67 (77,6) HR <sup>1) 2)</sup> : 0,46 [95%-KI: 0,30;0,71]; p=0,00032 <sup>3)</sup>	↑
<b>Sicherheit</b>		
UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3 <sup>4)</sup>	51/64 (79,7) vs. 45/65 (69,2)	↔
SUE <sup>4)</sup>	27/64 (42,2) vs. 25/65 (38,5)	↔
Therapieabbruch aufgrund UE <sup>4)</sup>	8/64 (12,5) vs. 12/65 (18,5)	↔
Neutropenie (PT) Grad 3 Grad ≥ 4	10 (15,6) vs. 3 (4,6) 18 (28,1) vs. 11 (16,9)	↓

<sup>1)</sup> Cox Proportional Hazards Model

<sup>2)</sup> Berücksichtigte Stratifizierungsfaktoren: Anzahl der Vortherapien (0 vs. ≥ 1) und histologischer Tumorsubtyp (LMS vs. andere).

<sup>3)</sup> Log-Rank-Test (zweiseitig)

<sup>4)</sup> Zu beachten sind die unterschiedliche Behandlungsdauer (Median [Wochen] zwischen Interventionsgruppe (26,1 für Olaratumab bzw. 21,3 für Doxorubicin) und Kontrollgruppe (12,3 für Doxorubicin) und die dadurch unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen, da die UE-Erfassung bis 30 Tage nach der letzten Studiendosis erfolgte.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LMS: Leiomyosarkom; n: Anzahl; NCI-CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute; PT: Preferred Term; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

## Referenzen

1. WHO classification of tumors of soft tissue and bone. 4th Edition. Bosman F, Jaffe E, Lakhani S, Ohgaki H, Eds. Lyon (FRA); International Agency for Research on Cancer (IARC); 2013.
2. **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 [unveröffentlicht]. 2015.
3. **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 trial protocol: IMCL CP15-0806 [unveröffentlicht]. 2015.
4. **Eli Lilly and Company.** I5B-IE-JGDG. Post-Hoc Analysen [unveröffentlicht]. 2016.
5. **Eli Lilly and Company.** A Study of Doxorubicin Plus Olaratumab (LY3012207) in Participants With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma (ANNOUNCE) [online]. NCT02451943. In: ClinicalTrials.gov. 22.11.2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451943?term=LY3012207&rank=2>.
6. **European Medicines Agency (EMA).** Draft guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man; EMA/CHMP/205/95/Rev.5 [online]. 25.02.2016. London (GBR): EMA. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/03/WC500203320.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf).
7. **European Medicines Agency (EMA).** Lartruvo: European public assessment report EMEA/H/C/004216/0000 [online]. 15.09.2016. London (GBR): EMA. [Zugriff: 08.12.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004216/WC500216871.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004216/WC500216871.pdf).
8. **European Medicines Agency (EMA).** Lartruvo: Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC Response Assessment Report EMEA/H/C/4216; Clinical – Assessment of the responses to the CHMP/PRAC List of Questions [unveröffentlicht].
9. **Robert Koch-Institut (RKI).** Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. 29.11.2016. Berlin (GER): RKI. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_node.html).
10. **Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD, et al.** Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. Eur J Cancer 2013;49:684-695.