

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

22. März 2017

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V

Olaratumab

veröffentlicht am 1. März 2017

Vorgangsnummer 2016-12-01-D-265

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Olaratumab (Lartruvo™)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Olaratumab (Lartruvo™) beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Weichgewebssarkom ist das zweite Verfahren bei diesen seltenen Tumoren. Olaratumab ist zugelassen als Erstlinientherapie in Kombination mit Doxorubicin. Olaratumab hat einen Orphan-Drug-Status. Der pharmazeutische Unternehmer sieht einen erheblichen Zusatznutzen. Der Bericht des G-BA enthält keine Vorschläge zur Quantifizierung des Zusatznutzens. In der Zusammenfassung wird ein

Geschäftsführender Vorsitzender Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer **Vorsitzender** Prof. Dr. med. Michael Hallek **Mitglied im Vorstand** Prof. Dr. med. Diana Lüftner **Mitglied im Vorstand** Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

positiver Effekt bei der Gesamtüberlebenszeit, ein negativer Effekt bei den Nebenwirkungen gesehen. Unsere Anmerkungen sind:

- Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten einer offenen, multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie aus den USA zum Vergleich von Doxorubicin + Olaratumab versus Doxorubicin vor. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben.
- Die Kombination Doxorubicin + Olaratumab führt gegenüber Doxorubicin zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Median 11,8 Monate; Hazard Ratio 0,46). Ein derartiger Unterschied ist in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Weichgewebssarkoms bisher nicht beschrieben worden. Methodische Probleme schränken die Aussagefähigkeit der Zulassungsstudie allerdings deutlich ein.
- Die Kombination Doxorubicin + Olaratumab führt auch zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist im Olaratumab- höher als im Kontroll-Arm. Hauptnebenwirkungen von Olaratumab sind hämatologisch, vor allem Neutropenie und Anämie. Die Rate febriler Neutropenien ist nicht erhöht.
- Daten zur Lebensqualität wurden nicht erfasst.

In der Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten Weichgewebssarkoms besteht weiterhin ein großer, ungedeckter, medizinischer Bedarf. Olaratumab führt in Kombination mit Doxorubicin zu einer bisher nicht erreichten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Aufgrund der methodischen Probleme ist der Zusatznutzen nicht exakt quantifizierbar. Hier sind die Ergebnisse der in der Rekrutierung bereits abgeschlossenen Phase-III-Studie abzuwarten.

2. Einleitung

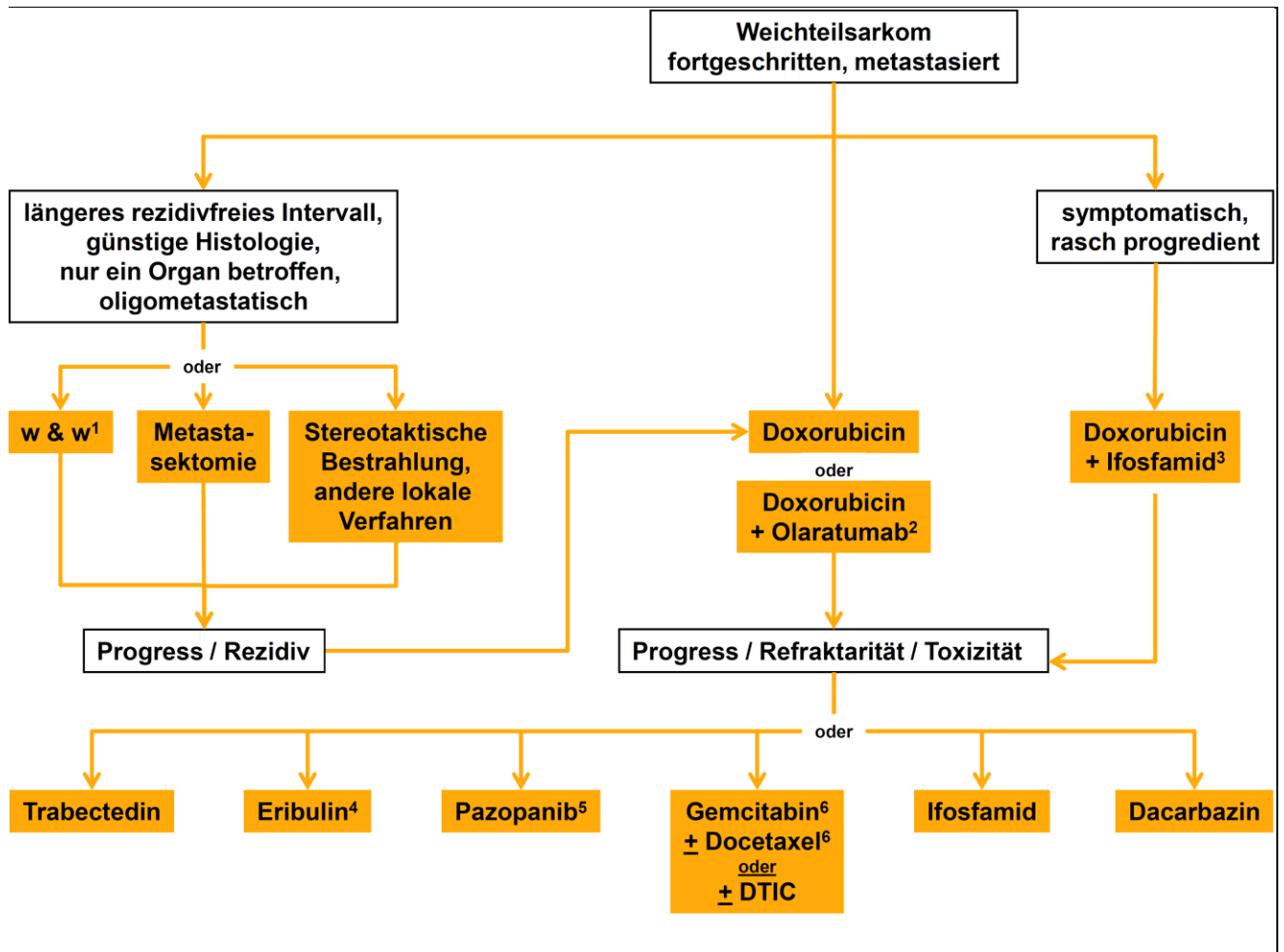
Unter dem Begriff ‚Weichgewebstumore‘ werden mehr als 50 verschiedene, histopathologisch definierte und zum Teil auch molekulargenetisch charakterisierbare Tumoren des Weich-/Stützgewebes subsumiert. Dabei kann es sich um Tumoren mit geringem Lokalrezidiv- und Metastasierungsrisiko, um Tumoren mit hohem Lokalrezidiv- aber geringem Metastasierungsrisiko oder um Tumoren mit hohem Metastasierungsrisiko handeln. Trotz ihrer histopathologischen Vielfalt weisen Weichgewebssarkome klinische Gemeinsamkeiten auf. Wegen ihrer Seltenheit werden sie für diagnostische und therapeutische Zwecke oft als eine Gruppe betrachtet werden. Für einige Subentitäten wurden distinkte Therapiekonzepte erarbeitet: Rhabdomyosarkome, extraskeletale Knochensarkome (Osteosarkome, Tumore der EWING-Familie), gastrointestinale Stromatumore.

3. Stand des Wissens

Im Jahr 2013 sind in Deutschland ca. 3.650 Neuerkrankungen aufgetreten [Institut für Krebsepidemiologie], siehe [Abbildung 1](#). Die Fallzahlen sind in den letzten zehn Jahren (2004-2013) bei Männern um durchschnittlich 2,9% und bei den Frauen um 3,9% pro Jahr gestiegen [1].

Im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, wenn Operation und/oder Bestrahlung keine Therapieoptionen sind, wird eine systemische Therapie empfohlen. Der Therapieanspruch ist palliativ. Bisherige Standard-Erstlinientherapie ist eine Monotherapie mit Doxorubicin [2], siehe auch [Abbildung 1](#).

Abbildung 1: Therapiealgorithmus für fortgeschrittene Weichgewebssarkome



¹ w & w – abwartendes Verhalten; ² die Ergebnisse einer konfirmatorischen, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie stehen aus; ³ beim Leiomyosarkom auch Doxorubicin in Kombination mit Dacarbazin möglich; ⁴ nur beim Liposarkom zugelassen; ⁵ nicht beim Liposarkom zugelassen; ⁶ Off-Label-Use;

Für Patienten mit rasch progredienter, symptomatischer Erkrankung oder lokal fortgeschrittenem WTS ist eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin/Ifosfamid aufgrund der höheren Remissionswahrscheinlichkeit (26% vs. 13%) und des längeren progressionsfreien Überlebens (7,4 vs. 4,6 Monate) zu erwägen.

Publizierte Ergebnisse randomisierter Studien zur Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Sarkom sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Arzneimittel bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Sarkom

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
Santoro, 1995 [3]	Erstlinie	Doxorubicin	CAVDt (CYVADIC)	405	23,3 vs 28,4 ⁶ n. s. ⁸	n. s.	12,0 vs 11,8 n. s.

Santoro, 1995 [3]	Erstlinie	Doxorubicin	Doxorubicin / Ifosfamid	521	23,3 vs 28,1 n. s.	n. s.	12,0 vs 12,7 n. s.
Judson, 2014 [4]	Erstlinie	Doxorubicin	Doxorubicin / Ifosfamid	555	14 vs 26 p < 0,0006	4,7 vs 7,4 0,74 ⁷ p < 0,003	12,8 vs 14,3 n. s.
Martin-Broto, 2016 [5]	Erstlinie	Doxorubicin	Doxorubicin + Trabectedin	115	17 vs 17 n. s.	5,5 vs 5,7 n. s.	52 vs 58 ¹⁰ n. s.
Tap, 2016 [6]	keine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen	Doxorubicin	Olaratumab	143	11,9 vs 18,2 n. s.	4,1 vs 6,6 0,67 p = 0,06	14,7 vs 26,5 0,46 p = 0,0003

¹ N – Anzahl Patienten; ² PR – partielle Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸n. s. – nicht signifikant; ¹⁰ Überlebensrate nach 1 Jahr;

Olaratumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Platelet-Derived-Growth-Factor-Rezeptor α (PDGFR α). PDGFR sind Tyrosinkinase-Rezeptor. Der PDGF/PDGFR-Signalübertragungsweg spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation von Zellproliferation und –differenzierung mit Beziehungen zu den MAPK- und PI3K-Signalübertragungswegen. Zu den Inhibitoren des PDGFR-Signalübertragungswegs gehört u. a. Imatinib.

PDGFR α -Genamplifikation, Überexpression und/oder aktivierende Mutationen wurden bei zahlreichen malignen Erkrankungen, auch bei Sarkomen identifiziert. Olaratumab bindet an die extrazelluläre Domäne von PDGFR α und blockiert die Bindung der natürlichen Liganden.

Olaratumab wurde im Oktober 2016 von der FDA eine beschleunigte Zulassung (accelerated approval), im November 2016 von der EMA eine Conditional Marketing Authorisation erteilt.

4. Dossier und Bewertung von Olaratumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Wegen des Orphan-Drug-Status von Olaratumab hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Sinnvolle Vergleichstherapie ist Doxorubicin, entsprechend dem Vergleichsarm der Zulassungsstudie.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist I5B-IE-JGDG, eine offene, randomisierte Phase-II-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Weichgewebssarkom. 15 Patienten wurden in der Phase Ib und 133 randomisiert im Phase II Teil der Olaratumab-Studie behandelt. Die Studie wurde ausschließlich in den USA durchgeführt. Angaben zu Switching (Crossover) fehlen im Dossier. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Er war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Kombination von Doxorubicin + Olaratumab führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Median 11,8 Monate; Hazard Ratio 0,46). Die Gesamtüberlebenszeit im Kontrollarm liegt etwas höher als in anderen, früheren Studien zur Doxorubicin-Monotherapie.

Aus der Publikation der Zulassungsstudie ist erkennbar, dass die Rate von Patienten mit Postprogressionstherapie deutlich höher im Olaratumab- als im Kontrollarm (67 vs 49%) ist. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen diese Daten zur Postprogressionstherapie.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) ist verlängert (Median 2,5 Monate; Hazard Ratio 0,67). Nach dem gängigen Kriterium einer Signifikanzschwelle von 0,05 ist der Unterschied zwischen dem Olaratumab- und dem Kontroll-Arm mit einem p-Wert von 0,0615 statistisch nicht signifikant.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die objektive Ansprechrage wurde von 11,8 auf 18,2% gesteigert. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurden in der Phase-II-Studie nicht erfasst. Auch Daten zur Beeinflussung der Symptomatik fehlen im Dossier.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war im Olaratumab- gegenüber dem Doxorubicin-Arm erhöht (80 vs 69%). Schwere Nebenwirkungen von Olaratumab im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten und häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Neutropenie (53%), Anämie (36%) und Fatigue (9%). Die Rate febriler Neutropenien war gleich (13 vs 14%). Bei 13% der Patienten im Olaratumab- und bei 18% der Patienten im Kontrollarm wurde die Therapie wegen schwerer unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Häufigste Ursache war bei 5% der Patienten im Olaratumab- und bei 6% der Patienten im Kontrollarm eine Verminderung der kardialen Ejektionsfraktion.

5. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist insgesamt ausführlich. In der Zusammenfassung werden allerdings nur die Ergebnisse zur Mortalität und zur Sicherheit aufgeführt. Daten zur Morbidität fehlen.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Weichgewebssarkome sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit inzwischen mehr als 50 Subentitäten. Weichgewebssarkome sind selten. Deshalb hat Olaratumab einen Orphan-Drug-Status. Die Festlegungen der EMA sind diesbezüglich allerdings nicht einheitlich, Eribulin hatte im Verfahren zur Therapie des metastasierten Liposarkoms keinen Orphan-Drug-Status.

Die Blockade des PDGFR α -Rezeptors durch Olaratumab ist ein neuer Wirkmechanismus. In der Phase-II-Zulassungsstudie führt Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin gegenüber einer Doxorubicin-Monotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit sowie zu nicht statistisch signifikanter Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und Steigerung der Remissionsrate.

Der Effekt von Olaratumab auf die Gesamtüberlebenszeit ist beeindruckend und bisher unerreicht. Der Enthusiasmus zur Empfehlung der Kombination Doxorubicin + Olaratumab als neuer Standard in der Erstlinientherapie wird gebremst durch methodische Schwächen der Zulassungsstudie:

- Phase-II mit nur 133 Patienten
- Gesamtüberlebenszeit nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie
- mehr Patienten mit Postprogressionstherapie im Olaratumab-Arm
- keine internationale Zulassungsstudie
- Ungleichgewicht der Arme für Patienten mit unsicherem biologischem Verhalten

Bei den Nebenwirkungen verstärkt Olaratumab die Hämotoxizität von Doxorubicin, vor allem Neutropenie und Anämie. Die Rate febriler Neutropenien ist allerdings in den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich. Die Kardiotoxizität von Doxorubicin wird durch Olaratumab nicht verstärkt.

Bei der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Weichgewebssarkom besteht ein großer ungedeckter Bedarf an neuen, wirksamen Behandlungsformen. Der Einsatz von Olaratumab kann hier einen großen Fortschritt bedeuten. Entscheidend für die Einordnung sind die Ergebnisse der Phase-III-Studie I5B-MC-JGDJ (Announce). Die geplante Rekrutierung von 460 Patienten ist bereits abgeschlossen, Ergebnisse liegen noch nicht vor. Der primäre Endpunkt dieser Studie ist eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. ESMO European Sarcoma Network Group: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 suppl 3:iii102-iii112, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdu254](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu254)
3. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol 13: 1537-1545, 1995. PMID: [7602342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7602342/)
4. Judson I, Verweij J, Gelderblom H et al.: Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 15:415-423, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70063-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70063-4)
5. Martin-Broto J, Pousa AL, de Las Penas R et al.: Randomized Phase II Study of Trabectedin and Doxorubicin Compared With Doxorubicin Alone as First-Line Treatment in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: A Spanish Group for Research on Sarcoma Study. J Clin Oncol 34:2294-2302, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.65.3329](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.3329)
6. Tap WD, Jones RL, van Tine BA 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 388:488-497, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)30587-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30587-6)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Sebastian Bauer (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik (Tumorforschung), Essen), Prof. Dr. Viktor Grünwald (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik f. Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie & Stammzelltransplantation, Hannover), Prof. Dr. Bernd Kasper (Universitätsmedizin Mannheim, Interdisziplinäres Tumorzentrum, Mannheim), Prof. Dr. Lars Lindner (Universität München Campus Großhadern, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München) und PD Dr. Peter Reichardt (Helios-Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Interdisziplinäre Onkologie, Berlin) erstellt.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand