

**Paweł Rogala, Piotr Rutkowski**

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Olaratumab (LARTRUVO®) jako nowa opcja terapeutyczna w leczeniu zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich

Olaratumab (LARTRUVO®) as a new therapeutic option in the treatment of patients with advanced soft tissue sarcomas

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Rogala P, Rutkowski P. Olaratumab (LARTRUVO®) as a new therapeutic option in the treatment of patients with advanced soft tissue sarcomas. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 1–7. DOI: 10.5603/OCP.2017.0001.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**

Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski  
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,  
Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii  
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
w Warszawie  
e-mail: [piotr.rutkowski@coi.pl](mailto:piotr.rutkowski@coi.pl)

**STRESZCZENIE**

Olaratumab to nowo zarejestrowane do leczenia ludzkie przeciwciała monoklonalne klasy IgG1 przeciwko receptorowi płytkopochodnego czynnika wzrostu alfa (PDGFR- $\alpha$ ), które w stosunkowo niewielkim liczebnie badaniu II fazy z losowym doбором chorych w skojarzeniu z doksorubicyną wykazało poprawę przeżyć całkowitych w terapii nieresekcyjnych i/lub przerzutowych mięsaków tkanek miękkich. Niezbędne są dalsze badania w celu ustalenia roli tego leku w leczeniu zaawansowanych mięsaków. W pracy omówiono dotychczasowe dane kliniczne dotyczące olaratumabu.

**Słowa kluczowe:** olaratumab, doksorubicyna, mięsaki tkanek miękkich

**ABSTRACT**

Olaratumab is a newly approved human monoclonal IgG1 antibody against platelet-derived growth factor alpha (PDGFR- $\alpha$ ). In a relatively small, randomised phase 2 trial the drug given in combination with doxorubicin produced an overall survival improvement in patients with unresectable and/or metastatic soft tissue sarcomas. Further studies are necessary to establish the role of this agent in the treatment of advanced sarcomas. In this paper the current clinical data on olaratumab are presented.

**Key words:** olaratumab, doxorubicin, soft tissue sarcoma

Copyright © 2017 Via Medica  
ISSN 2450-1646

**Wstęp**

Olaratumab to ludzkie przeciwciała monoklonalne klasy IgG1 przeciwko receptorowi płytkopochodnego czynnika wzrostu alfa (PDGFR- $\alpha$ , *platelet-derived growth factor receptor alpha*), które w badaniu II fazy z losowym doбором chorych w skojarzeniu z doksorubicyną wykazało poprawę przeżyć całkowitych w terapii nieresekcyjnych i/lub przerzutowych mięsaków tkanek miękkich. W październiku 2016 roku ola-

ratumab został zarejestrowany przez Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), a następnie w 2017 roku przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*), w kombinacji z doksorubicyną w leczeniu zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. Była to przyspieszona rejestracja właśnie na podstawie wyników badania II fazy [1]. Obecnie toczy się wielo- ośrodkowe badanie III fazy (ANNOUNCE) mające potwierdzić skuteczność tego leku.

## Mechanizm działania

Olaratumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, wiążące PDGFR- $\alpha$ . To wiązanie zapobiega połączeniu tego receptora ze swoim ligandem (PDGF) i przez to nie pozwala na przekazanie sygnału aktywującego do kolejnych białek szlaku [2]. Receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu alfa jest receptorem o aktywności kinazy tyrozynowej, występującym na komórkach mezenchymalnych [3]; był on również wykrywany na komórkach nowotworowych [4], w tym na komórkach mięsaków [5]. Sygnał przekazywany do komórki nowotworowej przez ten receptor powoduje jej proliferację oraz ułatwia przerzutowanie. Olaratumab działa przeciwnowotworowo poprzez wiązanie się z PDGFR- $\alpha$  na komórkach nowotworowych oraz na fibroblastach związanych z nowotworem [6].

W mysim modelu ksenograftu blokada PDGFR- $\alpha$  z użyciem olaratumabu w ludzkich komórkach raka prostaty PC3-ML skutkowało opóźnieniem powstawania ognisk przerzutowych do kości oraz zmniejszeniem zmian kostnych już istniejących [7]. Przeciwciało anti-PDGFR- $\alpha$  wykazywało aktywność przeciwnowotworową również w modelu raka płuca bez mutacji PDGFR- $\alpha$ , co sugeruje istotną rolę inhibicji tego białka w podścielisku [8].

Wybiórcza blokada PDGFR- $\alpha$  może się również wiązać z ominięciem działań niepożądanych związanych z inhibitorami wielokinazowymi, takimi jak retencja płynów zależna od blokady PDGFR- $\beta$  [9, 10] lub mielosupresja zależna od inhibicji c-kit [11].

## Farmakokinetyka

Olaratumab jest podawany dożylnie. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 7,7 l. Stan stacjonarny przy podawaniu dożylnym w dawce 15 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. 21-dniowego cyklu był osiągnięty w cyklu 3. Średni klirens leku to 0,56 l/dziennie, szacowany czas półtrwania wynosi około 11 dni (między 6 a 24 dni). U chorych z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny wyliczany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta w zakresie 30–89 ml/min) oraz z łagodnym lub umiarkowanym uszkodzeniem wątroby (stężenie bilirubiny podwyższone do  $3 \times$  GGN) nie obserwowano klinicznie istotnych zaburzeń w farmakokinetyce olaratumabu. Parametry farmakokinetyczne tego leku nie są znane w przypadku chorych w ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny wyliczany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta poniżej 29 ml/min) oraz chorych z ciężkim uszkodzeniem wątroby (stężenie bilirubiny powyżej  $3 \times$  GGN). Nie zaobserwowano, aby wiek, płeć, rasa lub masa ciała wpływały na farmakokinetykę olaratumabu. Nie są znane interakcje olaratumabu z innymi lekami [12].

## Dawkowanie

Olaratumab jest podawany w dniu 1. i 8. 21-dniowego cyklu w dawce 15 mg/kg mc. przez 60 minut w skojarzeniu z doksorubicyną (sugerowana dawka 75 mg/m<sup>2</sup>) w dniu 1. co 21 dni do 8 cykli. W tym schemacie dawkowania doksorubicynę stosuje się zwykle do 8 kursów. Olaratumab jest podawany do progresji choroby lub do pojawienia się nieakceptowalnej toksyczności.

Ze względu na obserwowane w badaniach klinicznych reakcje związane z wlewem leku przed podaniem olaratumabu wskazana jest premedykacja dożylnymi lekami przeciwhistaminowymi (np. klemastyna lub difenhydramina) oraz deksametazonem w dniu 1. cyklu 1.

W badaniach przedklinicznych podawano olaratumab u małp w dawkach dochodzących do 75 mg/kg na tydzień, nie obserwując działań niepożądanych [13].

## Badania kliniczne

Badanie I fazy — olaratumab stosowany u chorych na zaawansowane nowotwory lite, NCT00768391 [14]

W tym badaniu klinicznym po raz pierwszy podawano olaratumab u ludzi. Do tego wieloośrodkowego, niezasłepionego badania można było włączać chorych na zaawansowane lub nawrotowe nowotwory lite lub chłoniaki. Badanie trwało w okresie od grudnia 2006 roku do marca 2009 roku. Pierwszorzędownymi celami były: ocena profilu bezpieczeństwa, ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki i dawki rekomendowanej do fazy II. Drugorzędowe cele badania obejmowały farmakokinetykę i wstępną ocenę aktywności przeciwnowotworowej.

Olaratumab podawano dożylnie, raz w tygodniu (kohorty 1–3) lub raz na dwa tygodnie (kohorty 4–5). Pacjenci, którzy odnieśli korzyść kliniczną (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź lub stabilizacja choroby) po 6 tygodniach (kohorty 1–3) lub po 8 tygodniach (kohorty 4–5), mogli otrzymywać dodatkowe wlewy leku w tej samej dawce i schemacie jak poprzednio, do czasu progresji lub toksyczności. Skuteczność leczenia oceniano według kryteriów RECIST 1.0.

Dawkowanie w poszczególnych kohortach zostało ustalone na podstawie danych z badań przedklinicznych. Znaczące zahamowanie wzrostu guza w modelu ksenograftu glejaka U118 obserwowano, kiedy olaratumab był podawany w dawce 20 i 60 mg/kg mc. Minimalne obserwowane stężenie leku (c<sub>min</sub>) związane z zahamowaniem wzrostu guza dla dawki 20 mg/kg mc. zostało oszacowane na 258  $\mu$ g/ml. W badaniach z użyciem ksenograftów mięśniakomięsaka gładkomórkowego SKLMS-1 obserwowano znaczące zahamowanie wzrostu guza, stosując olaratumab w dawkach 6, 20 i 60 mg/kg mc. 2 razy w tygodniu; efektywne stężenie minimalne

**Tabela 1. Charakterystyka pacjentów w badaniu I fazy z olaratumabem (n = 19)**

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| Wiek (lata)               |           |
| Średnia                   | 68,7      |
| Zakres                    | 46,8–85,7 |
| Płeć (n)                  |           |
| Mężczyźni                 | 17        |
| Kobiety                   | 2         |
| Rasa (n)                  |           |
| Kaukaska                  | 18        |
| Czarna                    | 1         |
| ECOG (n)                  |           |
| 0                         | 11        |
| 1                         | 7         |
| 2                         | 1         |
| Rodzaj nowotworu (n)      |           |
| Rak prostaty              | 11        |
| Nowotwór neuroendokrynny  |           |
| Jelito grube              | 2         |
| Oskrzele                  | 1         |
| Głowa i szyja             | 1         |
| Trzustka                  | 1         |
| Rak pęcherza moczowego    | 1         |
| Rak płuca                 | 1         |
| Rak trzonu macicy         | 1         |
| Wcześniejsze leczenie (n) |           |
| Chemioterapia             | 16        |
| Hormonoterapia            | 10        |
| Immunoterapia             | 1         |
| Inne                      | 2         |

ECOG — skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*

wahało się między 155 a 210  $\mu\text{g/ml}$ . W związku z tymi badaniami ustalono, że aby osiągnąć poziom aktywności przeciwnowotworowej, stężenie olaratumabu powinno znajdować się w zakresie 155–258  $\mu\text{g/ml}$ .

Do badania włączono 19 pacjentów (tab. 1). Trzynastu leczono w kohortach 1–3 (podanie leku co tydzień), 6 w kohortach 4 i 5 (podanie leku co 2 tygodnie). Stosowano różne dawki: 4, 8 i 16 mg/kg mc. co tydzień oraz 15 i 20 mg/kg mc. co 2 tygodnie.

Wśród wszystkich pacjentów średnia liczba podań leku wyniosła 9 (zakres 1–54), a średni czas trwania leczenia to 12,1 tygodnia (zakres 1–57,9). Głównym powodem zakończenia leczenia była progresja radiologiczna choroby (13 chorych); innymi przyczynami były: pogorszenie stanu ogólnego (3 pacjentów) oraz działania niepożądane (2 chorych).

Nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki olaratumabu.

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem w ramach badania były zmęczenie oraz reakcje na wlew dożylny (stopień 1. i 2.) — obydwie działania wystąpiły u 2 chorych. Odnotowano jedynie dwa działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. — wzrost fosfatazy alkalicznej — obserwowano je u jednego pacjenta chorego na rakowiaka oskrzela z przerzutami do wątroby. Pozostałe działania niepożądane występowały w stopniu 1. i 2. Lek był dobrze tolerowany przez chorych.

Nie odnotowano zwiększonej częstości występowania obrzęków lub retencji płynów — brak tych działań niepożądanych wiąże się z selektywną blokadą PDGFR- $\alpha$ .

Czas półtrwania leku po podaniu pierwszej dawki mieścił się w zakresie 3,08–7,79 dni, natomiast po podaniu kilku dawek wynosił od 3,69 do 11,3 dnia. Minimalne obserwowane stężenie leku (c min) po podaniu kilku dawek w kohortach otrzymujących lek w dawce 16 mg/kg mc. co tydzień oraz 20 mg/kg mc. co 2 tygodnie wynosiło ponad 155  $\mu\text{g/m}$ , co w modelach ksenograftów zostało uznane za stężenie skuteczne.

### Skuteczność

Nie obserwowano obiektywnych odpowiedzi w ramach tego badania. U 12 (63,2%) pacjentów stwierdzono stabilizację choroby jako najlepszą odpowiedź. Średni czas trwania stabilizacji wyniósł 3,9 miesiąca. U 4 pacjentów stabilizacja trwała dłużej niż 6 miesięcy (8,5–13,1).

Stabilizacja trwająca powyżej 4 miesięcy dotyczyła 2 chorych na raka prostaty oraz 3 na nowotwory neuroendokrynne. Warto odnotować długość trwania stabilizacji u chorych na raka prostaty z przerzutami do kości. W badaniu używano kryteriów RECIST, aby mierzyć odpowiedź na leczenie — kryteria te nieadekwatnie oddają stan kliniczny chorych na raka prostaty [15]. Receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu alfa może ulec nadekspresji w raku prostaty, zwłaszcza w sytuacji choroby rozsianej do kości [16]. W tym badaniu u 7 z 11 chorych na raka prostaty (64%) uzyskano stabilizację choroby.

Nadekspresja PDGFR- $\alpha$  w nowotworach neuroendokrynnych jest związana z krótszym czasem przeżycia [17]. W tym badaniu u 3 spośród 5 pacjentów (60%) uzyskano stabilizację choroby, trwającą od 8,5 do 13,1 miesiąca.

Badanie I fazy — olaratumab stosowany w populacji japońskiej u chorych na zaawansowane nowotwory lite, I5B-IE-JGDF [18]

Badanie to prowadzono w jednym ośrodku; leczono łącznie 16 pacjentów w 3 kohortach: w pierwszej kohor-

cie chorzy otrzymywali olaratumab w dawce 10 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. co 3 tygodnie, w drugiej kohorcie podawano lek w dawce 20 mg/kg mc. co 2 tygodnie, natomiast w trzeciej dawka leku wynosiła 15 mg/kg mc. w dniu 1. i 8. co 3 tygodnie. Pierwszorzędnym celem badania było ustalenie profilu bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki leku.

Nie obserwowano toksyczności ograniczających dawkę, nie określono zatem maksymalnej tolerowanej dawki. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z olaratumabem był białkomocz (25%) oraz podwyższony poziom aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) (12,5%). U jednego pacjenta z drugiej kohorty zanotowano dwa działania niepożądane związane z zastosowaniem olaratumabu w stopniu 3., były to podwyższony poziom AST oraz krwawienie do guza. Poza tym działania niepożądane związane z olaratumabem występowały w stopniu 1. i 2. Lek był dobrze tolerowany przez pacjentów.

Spośród 16 chorych 7 miało rozpoznanego raka jelita grubego, 2 raka żołądka, 4 nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*), 2 nowotwór regionu głowy i szyi oraz 1 mięsaka tkanek miękkich (*leiomyosarcoma* żyły głównej dolnej).

U 7 pacjentów (43,8%) uzyskano stabilizację jako najlepszą odpowiedź na leczenie. Dwie najdłuższe stabilizacje choroby obserwowano u chorego na raka krtani (4,2 miesiąca) oraz u chorego na mięsaka (5,6 miesiąca).

Opierając się na badaniu stężenia olaratumabu w krwi, rekomendowanymi schematami dawkowania do dalszych badań są 15 mg/kg mc. w dniu 1. i 8. co 3 tygodnie oraz 20 mg/kg mc. co 2 tygodnie.

Badanie II fazy — olaratumab stosowany u chorych wcześniej leczonych z powodu przerzutowych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) [19]

Chorych w tym badaniu podzielono na dwie kohorty w zależności od statusu obecności mutacji w genie dla PDGFR- $\alpha$ . Obie grupy otrzymywały olaratumab w dawce 20 mg/kg mc. co 14 dni do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności. Celem badania była ocena odpowiedzi w 12. tygodniu, czasu wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego oraz bezpieczeństwa.

Wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej imatynib i sunitynib oraz część z nich inne inhibitory kinazy tyrozynowej (dazatynib, nilotynib, sorafenib). Do badania włączono 30 pacjentów, spośród których 21 otrzymało przynajmniej 1 dawkę olaratumabu. Do pierwszej kohorty włączono chorych z mutacją w genie dla PDGFR- $\alpha$  (mutacja D842V) — kohorta liczyła 7 pacjentów. Do drugiej kohorty włączono osoby bez mutacji; ta grupa liczyła 14 chorych.

Analiza skuteczności leczenia dotyczyła 20 chorych — nie zaobserwowano żadnej obiektywnej odpowiedzi. Stabilizację choroby uzyskano u 3 pacjentów z kohorty pierwszej (50%) i 2 z drugiej (14,3%). Progresję choroby zaobserwowano u 3 pacjentów z pierwszej kohorty (50%) i 12 pacjentów z drugiej (85,7%). Stabilizacja choroby trwała ponad 12 tygodni u 5 pacjentów (3 z pierwszej kohorty i 2 z drugiej). Mediana przeżyć wolnych od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 32,1 (5–35,9) tygodni w pierwszej kohorcie i 6,1 (5,7–6,3) w drugiej kohorcie. Mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) nie została osiągnięta dla pierwszej kohorty (6-miesięczny OS wyniósł 71,4%), w drugiej kohorcie wyniosła 24,9 tygodnia (14,4–49,1).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z olaratumabem były: zmęczenie (38,1%), nudności (19%), obrzęki obwodowe (14,3%). Odnotowano dwa zdarzenia niepożądane w stopniu 3. — omdlenie oraz nadciśnienie tętnicze.

Jakkolwiek nie odnotowano żadnej obiektywnej odpowiedzi, badacze zwracają uwagę na stosunkowo długi PFS (w porównaniu z danymi historycznymi) w grupie chorych z mutacjami PDGFR- $\alpha$ .

Badanie rejestracyjne Ib i II fazy — olaratumab stosowany w kombinacji z doksorubicyną w porównaniu z doksorubicyną w leczeniu zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich [20]

W badaniach przedklinicznych zaobserwowano aktywność olaratumabu stosowanego samodzielnie lub w kombinacji z doksorubicyną w modelach ksenograftów mięsaków. Ta obserwacja oraz istotna rola PDGF i PDGFR w biologii podścieliska nowotworów były podstawami teoretycznymi zaplanowania badania z użyciem olaratumabu u chorych na mięsaki tkanek miękkich [6, 21].

Badanie to składało się z dwóch części — fazy Ib oraz fazy II. Prowadzono je w 16 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych. Faza Ib została zaplanowana, aby ocenić bezpieczeństwo kombinacji olaratumabu i doksorubicyny. Ta część badania była otwarta — pacjenci otrzymywali doksorubicynę w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. oraz olaratumab w dawce 15 mg/kg mc. w dniu 1. i 8. co 21 dni. Doksorubicynę podawano do 8 cykli. Olaratumab mógł być podawany dalej, do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W tej części badania leczono 15 chorych.

Pierwszorzędnym celem badania II fazy była mediana czasu do progresji choroby (PFS), drugorzędowymi celami były przeżycia całkowite (OS), odsetek obiektywnych odpowiedzi, bezpieczeństwo i farmakokinetyka.

Dla obu faz kryteriami włączenia były między innymi rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzuto-

**Tabela 2. Charakterystyka pacjentów w badaniu fazy Ib/II**

|                          | Olaratumab +<br>+ doksorubicyna | Doksorubicyna |
|--------------------------|---------------------------------|---------------|
| <b>Wiek</b>              |                                 |               |
| Mediana                  | 58,5                            | 58            |
| Zakres                   | 22–85                           | 29–86         |
| <b>Płeć</b>              |                                 |               |
| Mężczyźni                | 26 (39%)                        | 33 (49%)      |
| Kobiety                  | 40 (61%)                        | 34 (51%)      |
| <b>Rasa</b>              |                                 |               |
| Biała                    | 55 (83%)                        | 60 (90%)      |
| Czarna                   | 6 (9%)                          | 5 (8%)        |
| Azjatycka                | 2 (3%)                          | 2 (3%)        |
| Inna                     | 3 (5%)                          | 0             |
| <b>ECOG</b>              |                                 |               |
| 0–1                      | 62 (94%)                        | 63 (94%)      |
| 2                        | 4 (6%)                          | 4 (6%)        |
| <b>Typ histologiczny</b> |                                 |               |
| <i>Leiomyosarcoma</i>    | 24 (36%)                        | 27 (40%)      |
| Mięsak pleomorficzny     | 10 (15%)                        | 14 (21%)      |
| <i>Liposarcoma</i>       | 8 (12%)                         | 15 (22%)      |
| <i>Angiosarcoma</i>      | 4 (6%)                          | 3 (5%)        |
| Inne                     | 20 (32%)                        | 8 (12%)       |
| <b>Status PDGFR</b>      |                                 |               |
| Pozytywny                | 58 (88%)                        | 59 (88%)      |
| Negatywny                | 8 (12%)                         | 8 (12%)       |

ECOG — skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*; PDGFR (*platelet-derived growth factor receptor*) — receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu

wego mięsaka tkanek miękkich, nieleczonego wcześniej antracyklinami lub lekami skierowanymi przeciwko PDGF lub PDGFR, stan sprawności 0–2 według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

W fazie II pacjenci byli randomizowani 1:1 do grupy otrzymującej olaratumab i doksorubicynę (schemat jak w fazie Ib) lub samą doksorubicynę (75 mg/kg mc. w dniu 1. co 21 dni, do 8 cykli). Badanie w obu częściach było otwarte. Odpowiedź na leczenie oceniano co 6 tygodni zgodnie z RECIST 1.1. Włączono 133 chorych — 66 z nich zostało losowo przydzielonych do grupy, w której zastosowano kombinację terapii, a 67 do grupy poddanej monoterapii (tab. 2); 129 otrzymało przynajmniej jedną dawkę zaplanowanego leczenia.

Mediana PFS w grupie chorych leczonych olaratumabem i doksorubicyną wyniosła 6,6 miesiąca [95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 4,1–8,3], natomiast PFS w grupie pacjentów leczonych doksorubicyną — 4,1 miesiąca (95% CI 2,8–5,4). Różnica na

korzyść kombinacji osiągnęła zakładany poziom istotności statystycznej (który wynosił  $p = 0,1999$ ) — hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,672; 95% CI 0,442–1,021;  $p = 0,0615$ . Zaślepiena niezależna retrospektywna analiza radiologiczna wykazała podobny HR (0,67; 95% CI 0,4–1,12;  $p = 1208$ ); mediana PFS dla kombinacji wyniosła 8,2 miesiąca (95% CI 5,5–9,8), natomiast dla monoterapii 4,4 miesiąca (95% CI 3,1–7,4).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 18,2% (95% CI 9,8–29,6) w przypadku olaratumabu z doksorubicyną oraz 11,9% (95% CI 5,3–22,2) w przypadku monoterapii doksorubicyną ( $p = 0,3421$ ). W niezależnej analizie odsetek obiektywnych odpowiedzi również wyniósł 18,2% (95% CI 9,8–29,6) dla olaratumabu i doksorubicyny, natomiast dla samej doksorubicyny 7,5% (95% CI 2,5–16,6).

Mediana OS wyniosła 26,5 miesiąca (95% CI 20,9–31,7) dla kombinacji oraz 14,7 miesiąca (95% CI 9,2–17,1) dla monoterapii. Różnica OS na korzyść olaratumabu i doksorubicyny wyniosła 11,8 miesiąca (HR 0,46; 95% CI 0,3–0,71;  $p = 0,0003$ ). W analizie podgrup stratyfikacyjnych (między innymi *leiomyosarcoma* vs. inne histologie, brak wcześniejszego leczenia systemowego vs. wcześniejsze leczenie systemowe, ECOG 0 vs. 1) wszyscy pacjenci uzyskiwali korzyść z leczenia olaratumabem. Przeprowadzono dwie analizy *post hoc* dotyczące przeżyć całkowitych. W jednej wyłączono chorych, którzy nie ukończyli 8 cykli leczenia z powodu działań niepożądanych i progresji klinicznej. Mediana OS dla kombinacji (61 pacjentów) wyniosła 26,8 miesiąca, natomiast dla monoterapii (49 pacjentów) 16,1 miesiąca (HR 0,55,  $p = 0,012$ ). W drugiej analizie wyłączono pacjentów, którzy ukończyli mniej niż 4 cykle leczenia. Mediana OS dla olaratumabu i doksorubicyny (49 pacjentów) wyniosła 31,7 miesiąca, dla doksorubicyny (38 pacjentów) 17,1 miesiąca (HR 0,47,  $p = 0,005$ ).

Więcej niż 65% pacjentów w każdej z dwóch grup otrzymało kolejną linię leczenia po progresji choroby (tab. 3, 4).

**Tabela 3. Kolejne linie leczenia w badaniu nad skojarzeniem olaratumabem z doksorubicyną**

|                                    | Olaratumab +<br>+ doksorubicyna<br>(n = 66) | Doksorubicyna*<br>(n = 67) |
|------------------------------------|---|----------------------------|
| Jakakolwiek kolejna linia leczenia | 44 (67%)                                    | 33 (49%)                   |
| 1.                                 | 18 (27%)                                    | 16 (24%)                   |
| 2.                                 | 12 (18%)                                    | 10 (15%)                   |
| 3.                                 | 9 (14%)                                     | 2 (3%)                     |
| 4.                                 | 1 (2%)                                      | 1 (2%)                     |
| > 4.                               | 4 (6%)                                      | 4 (6%)                     |

\*Monoterapia olaratumabem po progresji choroby w trakcie leczenia doksorubicyną nie była liczona jako kolejna linia leczenia

Tabela 4. Leczenie systemowe w kolejnych liniach

| Schemat                       | Olaratumab + doksorubicyna (n = 66) | Doksorubicyna (n = 67) |
|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| Doksorubicyna                 | 1 (1,5%)                            | 6 (9%)                 |
| Gemcytabina/<br>/docetaksel   | 14 (21,2%)                          | 8 (11,9%)              |
| Gemcytabina                   | 15 (22,7%)                          | 11 (16,4%)             |
| Pazopanib                     | 15 (22,7%)                          | 10 (14,9%)             |
| Docetaksel                    | 14 (21,2%)                          | 8 (11,9%)              |
| Dakarbazyne                   | 12 (18,2%)                          | 8 (11,9%)              |
| Trabectedyna                  | 11 (16,7%)                          | 3 (4,5%)               |
| Leczenie w badaniu klinicznym | 8 (12,1%)                           | 2 (3%)                 |
| Ifosfamid                     | 8 (12,1%)                           | 8 (11,9%)              |
| Erybulina                     | 3 (4,5%)                            | 2 (3%)                 |

Częstość stosowania schematów w dalszych liniach leczenia nie różniła się znacząco; późniejsza terapia nie miała wpływu na uzyskiwaną korzyść z leczenia olaratumabem. Osoby z grupy poddanej monoterapii mieli możliwość otrzymania olaratumabu po progresji choroby — u 30 (46%) spośród 65 chorych z tej grupy zastosowano sam olaratumab jako kolejną linię leczenia. W tej grupie podano 4 wlewy olaratumabu (zakres 1–81).

Średnie maksymalne stężenie olaratumabu wyniosło 284  $\mu\text{g/ml}$  i 293  $\mu\text{g/ml}$  po pierwszej i drugiej dawce. Czas półtrwania oceniano w 3. cyklu — wyniósł on 14,4 dnia. W grupie przyjmującej olaratumab średnia liczba podań doksorubicyny wyniosła 7, ze średnią dawką kumulacyj-

ną 487,6  $\text{mg/m}^2$ . W grupie otrzymującej doksorubicynę średnio podano lek 4 razy, ze średnią kumulacyjną 299,6  $\text{mg/m}^2$ . Średnia liczba podań olaratumabu wyniosła 16,5 (zakres 1–83).

Spośród 64 pacjentów z grupy olaratumabu i doksorubicyny 31 zakończyło 8 cykli leczenia, natomiast w grupie doksorubicyny 8 cykli podano 17 z 64 chorych. W obu grupach najczęstszym powodem zakończenia udziału w badaniu była progresja choroby. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia doksorubicyną było obniżenie frakcji wyrzutowej u 3 (5%) z 64 pacjentów leczonych kombinacją oraz u 4 (6%) z 64 chorych poddanych monoterapii. W przypadku olaratumabu takim działaniem niepożądanym były reakcje związane z wlewem — z tego powodu zakończono podawanie tego leku u 2 (3%) z 64 pacjentów.

Najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem w grupie olaratumabu i doksorubicyny obejmowały nudności, zmęczenie, neutropenię i zapalenie błon śluzowych; w grupie doksorubicyny były to zmęczenie, nudności, utrata włosów i neutropenia.

Wybrane działania niepożądane zostały przedstawione w tabeli 5.

Działania niepożądane związane z leczeniem doksorubicyną (neutropenia, zapalenie błon śluzowych, nudności, wymioty) były częstsze w grupie pacjentów przyjmujących olaratumab i doksorubicynę. Nie miało to jednak przełożenia na zwiększoną częstość gorączek neutropenicznych, hospitalizacji, decyzji o zaprzestaniu leczenia czy zgonów. Ośmiu (13%) z 64 pacjentów z grupy otrzymującej kombinację zakończyło leczenie z powodu działań niepożądanych; w grupie przyjmującej doksorubicynę było to 12 (18%) spośród 65 chorych.

Tabela 5. Najczęstsze działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących olaratumab w skojarzeniu z doksorubicyną w porównaniu z doksorubicyną w leczeniu mięsaków tkanek miękkich podczas fazy 2. badania fazy Ib/II

| Działanie niepożądane        | Olaratumab + doksorubicyna (n = 64) |            |            | Doksorubicyna (n = 65) |            |            |
|------------------------------|-------------------------------------|------------|------------|------------------------|------------|------------|
|                              | Wszystkie stopnie                   | Stopień 3. | Stopień 4. | Wszystkie stopnie      | Stopień 3. | Stopień 4. |
| Związane z leczeniem         | 63 (98%)                            | 18 (28%)   | 25 (39%)   | 63 (97%)               | 19 (29%)   | 17 (26%)   |
| Nudności                     | 47 (73%)                            | 1 (2%)     | 0          | 34 (52%)               | 2 (3%)     | 0          |
| Zmęczenie                    | 44 (69%)                            | 6 (9%)     | 0          | 45 (69%)               | 2 (3%)     | 0          |
| Neutropenia                  | 37 (58%)                            | 12 (19%)   | 22 (34%)   | 23 (35%)               | 5 (8%)     | 16 (25%)   |
| Zapalenie błon śluzowych     | 34 (53%)                            | 2 (3%)     | 0          | 23 (35%)               | 3 (5%)     | 0          |
| Utrata włosów                | 33 (52%)                            | 0          | 0          | 26 (40%)               | 0          | 0          |
| Wymioty                      | 29 (45%)                            | 0          | 0          | 12 (18%)               | 0          | 0          |
| Niedokrwistość               | 26 (41%)                            | 8 (13%)    | 0          | 24 (37%)               | 6 (9%)     | 0          |
| Gorączka neutropeniczna      | 8 (13%)                             | 7 (11%)    | 1 (2%)     | 9 (14%)                | 9 (14%)    | 0          |
| Reakcje związane z wlewem    | 8 (13%)                             | 0          | 2 (3%)     | 0                      | 0          | 0          |
| Obrzęki obwodowe             | 10 (16%)                            | 0          | 0          | 7 (11%)                | 0          | 0          |
| Obniżenie frakcji wyrzutowej | 5 (8%)                              | 1 (2%)     | 0          | 4 (6%)                 | 0          | 0          |

**Tabela 6. Podsumowanie najważniejszych badań klinicznych nad nowymi lekami w zaawansowanych mięsakach tkanek miękkich**

| Rodzaj mięsaka, faza badania [pozycja piśmiennictwa]                         | Linia leczenia                          | Ramiona badawcze (eksperymentalne vs. kontrolne)   | Odsetki odpowiedzi | Odsetek korzyści klinicznych | Mediana PFS (miesiące, wartość p) | Mediana OS (miesiące, wartość p) |
|--|---|--|--------------------|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Mięsaki tkanek miękkich inne niż <i>liposarcoma</i> , faza III, n = 369 [23] | Druga lub kolejne (po antracyklinach)   | Pazopanib 800 mg/m <sup>2</sup> vs. placebo  | 6% vs. 0%          | 73% vs. 38%                  | 4,6 vs. 1,6 (p < 0,0001)          | 12,5 vs. 10,7 (p = 0,25)         |
| <i>Liposarcoma</i> i <i>leiomyosarcoma</i> , faza III, n = 518 [24]          | Druga lub kolejne (po antracyklinach)   | Trabectedyna 1,5 mg/m <sup>2</sup> vs. dakarbazyna 1000 mg/m <sup>2</sup>  | 10% vs. 7%         | 61% vs. 42%                  | 4,2 vs. 1,5 (p < 0,001)           | 12,4 vs. 12,9 (p = 0,37)         |
| <i>Liposarcoma</i> i <i>leiomyosarcoma</i> , faza III, n = 452 [25]          | Trzecia lub kolejne (po antracyklinach) | Metylosulfonian erybuliny 1,4 mg/m <sup>2</sup> vs. dakarbazyna 850–1200 mg/m <sup>2</sup>                       | 5% vs. 4%          | 57% vs. 52%                  | 2,6 vs. 2,6 (p = 0,23)            | 13,5 vs. 11,5 (p = 0,01)         |
| Mięsaki tkanek miękkich, faza II, n = 133 [20]                               | Pierwsza linia                          | Olaratumab 15 mg/kg plus doksorubicyna 75 mg/m <sup>2</sup> vs. doksorubicyna w monoterapii 75 mg/m <sup>2</sup> | 18,2% vs. 11,9%    | 77,3% vs. 62,7%              | 6,6 vs. 4,1 (p = 0,06)            | 26,5 vs. 14,7 (p = 0,0003)       |

OS (overall survival) — przeżycie całkowite; PFS (progression-free survival) — przeżycie wolne od progresji choroby

Analiza ekspresji PDGFR- $\alpha$  (immunohistochemicznie) wykazała, że w obu badanych grupach 88% guzów było PDGFR- $\alpha$ -pozytywnych. Okazało się jednak, że test ma niską specyficzność dla PDGFR- $\alpha$ , wykrywając również PDGFR- $\beta$ . Ponowna analiza z zastosowaniem testu bardziej specyficznego dla PDGFR- $\alpha$  wykazała, że 33% pacjentów leczonych olaratumabem i doksorubicyną miało guzy pozytywne w zakresie PDGFR- $\alpha$  oraz że u 34% pacjentów leczonych doksorubicyną stwierdzono pozytywną ekspresję PDGFR- $\alpha$ . Ekspresja PDGFR- $\alpha$  nie miała znaczenia w odniesieniu do OS (p = 0,3209) i PFS (p = 0,5924).

## Podsumowanie

U chorych na przerzutowe i/lub nieresekcyjne mięsaki tkanek miękkich u dorosłych wyniki leczenia nadal są złe, a liczba dostępnych terapii jest ograniczona. Rejestracja olaratumabu poszerza armamentarium terapeutyczne w tej grupie chorych, zwłaszcza że wszystkie zarejestrowane w ostatnich latach nowe leki nie dotyczyły pierwszej linii leczenia. W tabeli 6 zamieszczono podsumowanie najważniejszych badań w leczeniu systemowym mięsaków tkanek miękkich z zastosowaniem nowych metod.

Konieczne są jednak dalsze badania potwierdzające wyniki z badania II fazy, jak również poszukiwanie czynników predykcyjnych terapii, indywidualizacja w zakresie danych typów histologicznych mięsaków i wyjaśnienie faktu poprawy przeżyć całkowitych bez istotnego wpływu na przeżycia wolne od progresji choroby. Niezbędne są również prace nad mechanizmem działania olaratumabu w mięsakach tkanek miękkich (prawdopodobnie działanie na mikrośrodowisko guza nowotworowego). Ukończono rekrutację do podwójnie zaślepionego badania klinicznego, z losowym doбором chorych, fazy III — ANNOUNCE (NCT02451943) porównującego leczenie doksorubicyną w skojarzeniu z olaratumabem lub placebo, w którym punktem końcowym jest OS. Planowane jest również badanie w kolejnych liniach leczenia nad skojarzeniem olaratumabu z gemcytabiną z docetakselem.

## Piśmiennictwo

- <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm526087.htm>.
- Kohler N, Lipton A. Platelets as a source of fibroblast growth-promoting activity. *Exp Cell Res*. 1974; 87(2): 297–301, indexed in Pubmed: 4370268.
- Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev*. 2008; 22(10): 1276–1312, doi: 10.1101/gad.1653708, indexed in Pubmed: 18483217.
- Ostman A. PDGF receptors—mediators of autocrine tumor growth and regulators of tumor vasculature and stroma. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004; 15(4): 275–286, doi: 10.1016/j.cytogfr.2004.03.002, indexed in Pubmed: 15207817.

5. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2013; 382(9896): 973–983, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60106-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60106-3), indexed in Pubmed: [23623056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23623056/).
6. Loizos N, Xu Y, Huber J, et al. Targeting the platelet-derived growth factor receptor alpha with a neutralizing human monoclonal antibody inhibits the growth of tumor xenografts: implications as a potential therapeutic target. *Mol Cancer Ther*. 2005; 4(3): 369–379, doi: [10.1158/1535-7163.MCT-04-0114](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-04-0114), indexed in Pubmed: [15767546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15767546/).
7. Russell MR, Liu Q, Fatatis A. Targeting the {alpha} receptor for platelet-derived growth factor as a primary or combination therapy in a preclinical model of prostate cancer skeletal metastasis. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(20): 5002–5010, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-10-1863](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1863), indexed in Pubmed: [20813817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20813817/).
8. Gerber DE, Gupta P, Dellinger MT, et al. Stromal platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$  (PDGFR $\alpha$ ) provides a therapeutic target independent of tumor cell PDGFR $\alpha$  expression in lung cancer xenografts. *Mol Cancer Ther*. 2012; 11(11): 2473–2482, doi: [10.1158/1535-7163.MCT-12-0431](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0431), indexed in Pubmed: [22933705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22933705/).
9. Heinrich M, Rankin C, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002; 347(7): 472–480, doi: [10.1056/NEJMoa020461](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020461), indexed in Pubmed: [12181401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12181401/).
10. Jayson GC, Parker GJM, Mullamitha S, et al. Blockade of platelet-derived growth factor receptor-beta by CDP860, a humanized, PEGylated di-Fab', leads to fluid accumulation and is associated with increased tumor vascularized volume. *J Clin Oncol*. 2005; 23(5): 973–981, doi: [10.1200/JCO.2005.01.032](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.032), indexed in Pubmed: [15466784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15466784/).
11. Druker B, Talpaz M, Resta D, et al. Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. *N Eng J Med*. 2001; 344(14): 1031–1037, doi: [10.1056/nejm200104053441401](https://doi.org/10.1056/nejm200104053441401).
12. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136289/anx\\_136289\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136289/anx_136289_pl.pdf).
13. Chiorean E.G., Sweeney C., Youssoufian H. i.wsp. Phase I study of IMC-3G3, an IgG1 monoclonal antibody targeting platelet-derived growth factor alpha (PDGFR $\alpha$ ) in patients with advanced solid malignancies [abstract 511 and poster]. Presented at EORTC-NCI-AACR Annual Meeting 2008 Geneva, Switzerland, Oct 21–24 2008.
14. Chiorean EG, Sweeney C, Youssoufian H, et al. A phase I study of olaratumab, an anti-platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFR $\alpha$ ) monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014; 73(3): 595–604, doi: [10.1007/s00280-014-2389-9](https://doi.org/10.1007/s00280-014-2389-9), indexed in Pubmed: [24452395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24452395/).
15. Scher HI. Prostate Cancer Clinical Trial End Points: "RECIST"ing a step backwards. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(14): 5223–5232, doi: [10.1158/1078-0432.ccr-05-0109](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-0109).
16. Fudge K, Bostwick DG, Stearns ME. Platelet-derived growth factor A and B chains and the alpha and beta receptors in prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate*. 1996; 29(5): 282–286, doi: [10.1002/\(SICI\)1097-0045\(199611\)29:5<282::AID-PROS2>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0045(199611)29:5<282::AID-PROS2>3.0.CO;2-C), indexed in Pubmed: [8899000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8899000/).
17. Knösel T, Chen Y, Altendorf-Hofmann A, et al. High KIT and PDGFR $\alpha$  are associated with shorter patients survival in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, but mutations are a rare event. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012; 138(3): 397–403, doi: [10.1007/s00432-011-1107-9](https://doi.org/10.1007/s00432-011-1107-9), indexed in Pubmed: [22160160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22160160/).
18. Doi T, Ma Y, Dontabhaktuni A, et al. Phase I study of olaratumab in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci*. 2014; 105(7): 862–869, doi: [10.1111/cas.12444](https://doi.org/10.1111/cas.12444), indexed in Pubmed: [24816152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24816152/).
19. Wagner AJ, Kindler H, Gelderblom H, et al. A phase II study of a human anti-PDGFR $\alpha$  monoclonal antibody (olaratumab, IMC-3G3) in previously treated patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Annals of Oncology*. 2017; 28(3): 541–546, doi: [10.1093/annonc/mdw659](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw659).
20. 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*. 2016; 388(10043): 488–497, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30587-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30587-6), indexed in Pubmed: [27291997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27291997/).
21. Tonra J, Deevi D, Carrick F, et al. Enhanced antitumour activity of anti-platelet derived growth factor receptor alpha antibody, IMC-3G3, in combination with doxorubicin against a human soft-tissue sarcoma xenograft model. AACR-NCI-EORTC Molecular Targets and Cancer Therapeutics International Conference; Philadelphia, PA, USA 2005 Nov 14–18: A67.
22. Graaf Wv, Blay JY, Chawla S, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012; 379(9829): 1879–1886, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60651-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60651-5), indexed in Pubmed: [22595799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22595799/).
23. Demetri GD, Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(8): 786–793, doi: [10.1200/jco.2015.62.4734](https://doi.org/10.1200/jco.2015.62.4734).
24. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 387(10028): 1629–1637, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01283-0), indexed in Pubmed: [26874885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874885/).