

## **Liite**

*Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet  
muutoshakemuksen epäämiselle*

# Tieteelliset johtopäätökset

## *Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista*

Avastinin myyntiluvan haltija haki käyttöaiheiden laajentamista siten, että niihin lisätään aikuispotilaiden hiljattain diagnosoidun glioblastooman hoito Avastinin, sädehoidon ja temotsolomidin yhdistelmällä.

- **Tehoon liittyvät ongelmat**

Teho osoitettiin vaiheen III monikeskustutkimuksessa, joka oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu (tutkimus BO21990, "AVAglio"). Tutkimuksessa hiljattain diagnosoiduille glioblastoomapotilaille annettiin ensin bevasitsumabia, temotsolomidia ja sädehoitoa (samanaikaisvaihe), sen jälkeen bevasitsumabia ja temotsolomidia (ylläpitovaihe), sitten bevasitsumabia (yksilääkevaihe) ja lumelääkettä, temotsolomidia ja sädehoitoa, sen jälkeen lumelääkettä ja temotsolomidia ja lopuksi lumelääkettä.

Bevasitsumabin annos oli 10 mg/kg, ja se annettiin joka toinen viikko samanaikaisvaiheessa ja ylläpitovaiheessa. Yksilääkevaiheessa annos oli 15 mg/kg, ja se annettiin kolmen viikon välein. Sädehoitoa ja temotsolomidia annettiin hiljattain diagnosoidun glioblastooman yhteydessä noudatettavan vakioannostuksen mukaisesti (Stupp *et al.*, 2005).

Tutkimuksen yhdistettyjä päätetapahtumia olivat kokonaiseloonjääminen ja etenemisvapaa elinaika (tutkijan arvioimina). Sairauden etenemistä arvioitiin käyttäen mukautettuja Macdonald-kriteereitä (Chinot *et al.*, 2013). Etenemisvapaan elinajan primaarianalyysissa todettiin tilastollisesti merkitsevä ero, joka oli bevasitsumabin kannalta suotuista (riskisuhde 0,64, 95 %:n luottamusväli 0,55–0,74;  $p < 0,0001$ ). Bevasitsumabiryhmässä etenemisvapaan elinajan mediaanin arvioitiin olevan 10,6 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 6,2 kuukautta. Kokonaiseloonjäämisen analyysissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa elinajassa bevasitsumabiryhmän ja lumelääkeryhmän välillä (riskisuhde 0,89, 95 %:n luottamusväli 0,75–1,07,  $p = 0,2135$ ).

Pääasiallinen tehoon liittyvä ongelma oli etenemisvapaa elinaika -pätetapahtuman kliininen merkitys radiologiselta kannalta, kun otetaan huomioon, että kliinisesti merkittävää vaikutusta kokonaiseloonjäämiseen ei ollut. Verisuonten kasvua estävät aineet, etenkin ne, joiden kohteena on verisuonikasvutekijä (VEGF), kuten bevasitsumabi, voivat heikentää huomattavasti kontrastin lisääntymistä, mikä johtaa siihen, että radiologinen hoitovaste on yleensä suuri. Nämä selvät vasteet eivät välttämättä aina tarkoita sitä, että lääke olisi varsinaisesti vaikuttanut glioomaan. Vaikka hoitovasteen vakioarviointikriteerien kehittämistä on jatkettu (RANO-kriteerit), jotta tämä ongelma voitaisiin minimoida ja jotta hoitopäätökset voitaisiin tehdä tietoon perustuen, näiden kriteereiden validointi kliinistä hyötyä osoittavina päätetapahtumina on vielä meneillään (Wen *et al.*, 2010). Siksi ei vielä tiedetä, onko etenemisvapaan elinajan primaarianalyysissa havaittu ero kliinisesti merkittävä. Tämä on linjassa tieteellisen neuvonnan työryhmän päätelmien kanssa. Tieteellisen neuvonnan työryhmä kommentoi myös pitkää elossaoloaika, joka havaittiin useilla potilailla, joiden sairaus oli alkanut edetä varhain. Työryhmä katsoi, että tämä löydös oli epälooginen ja mahdollisesti toinen merkki siitä, että tutkimuksessa käytetyt etenemisvapaan elinajan määrittelykriteerit eivät olleet kliinisesti merkittäviä.

Kokonaiseloonjäämisen analyysissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa elinajassa bevasitsumabiryhmän ja lumelääkeryhmän välillä. Todennäköisesti yksisuuntainen vertailu sairauden etenemisen jälkeen on voinut hankaloittaa eron havaitsemista kokonaiseloonjäämisessä. Sellaisia vakiintuneita analyysimenetelmiä, joilla tämä voitaisiin korjata vertailun jälkeen, ei kuitenkaan ole.

Toissijaisen päätetapahtuman (terveyteen liittyvä elämänlaatu) analyyseissa ei havaittu, että bevasitsumabin lisäämisestä vakiohoitoon olisi ollut hyötyä. Toissijaisen päätetapahtuman (terveyteen liittyvän elämänlaadun ehdottomaan heikkenemiseen kulunut aika) perusteella lääkkeellä esitettiin olevan vaikutusta. Tässä analyysissa sairauden eteneminen (jota koskevat edellä kuvatut rajoitukset) sisällytettiin huononemistapahtumiin. Oli myös epäselvää, missä määrin tieto hoitovasteesta on voinut vaikuttaa terveyteen liittyvää elämänlaatua koskevien tietojen keräämiseen. Samat rajoitukset koskevat myös toimintakyvyn määrittämistä.

Bevasitsumabin vaikutusmekanismin vuoksi myös muita päätetapahtumia, kuten kortikosteroidien käyttöä sekä glioblastooman merkkejä ja oireita, on tarkasteltava erityisen huolellisesti. Kortikosteroidien käytössä tapahtuneita muutoksia pidetään yleensä osoituksena sairauden etenemisestä, ja niihin vaikuttavat myös kortikosteroidien ja bevasitsumabin päällekkäiset fysiologiset vaikutukset.

Tutkimuksessa BO21990 havaitut tehoon liittyvät tulokset olivat kokonaisuudessaan yhdenmukaiset niiden tulosten kanssa, jotka raportoitiin toisesta, bevasitsumabin tehoa glioblastooman hoidossa tarkastelevasta tutkimuksesta (RTOG0825), ts. ei vaikutusta kokonaiseloonjäämiseen, ei hyötyä terveyteen liittyvän elämänlaadun kannalta ja mahdollisesti jopa neurokognitiivista toimintakykyä heikentävä vaikutus (tutkimuksen RTOG0825 mukaan).

Tältä osin bevasitsumabin tehoa koskeva päätelmä oli kaiken kaikkiaan se, ettei etenemisvapaaseen elinaikaan liittyvän havaitun vaikutuksen kliinistä merkitystä voida määrittää ja ettei merkityksellistä vaikutusta ole todettu minkään toisen kliinisesti merkittävän päätetapahtuman perusteella. Saadun näytön perusteella bevasitsumabin tehoa ei siis ole osoitettu vakuuttavasti.

- **Turvallisuuden liittyvät huolenaiheet**

Yleisimmät myrkyllisyyteen liittyvät oireet bevasitsumabiryhmässä olivat maha-suolikanavan häiriöt (pahoinvointi, ummetus, oksentelu), hiustenlähtö, väsymys, trombosytopenia, päänsärky ja verenpaineen kohoaminen. Tutkimuksessa BO21990 ei havaittu uusia bevasitsumabiin liittyviä turvallisuussignaaleja, mutta 3. ja 4. asteen haittatapahtumia, vakavia haittatapahtumia, muuhun kuin sairauden etenemiseen liittyviä kuolemia ja hoidon keskeyttämisistä esiintyi bevasitsumabiryhmässä verrokkiryhmää enemmän. Valtimoiden tromboembolisia tapahtumia, enimmäkseen iskeemisiä aivohalvauksia, esiintyi tässä tutkimuksessa hieman enemmän (5,0 %) kuin aiemmissa bevasitsumabitutkimuksissa (enintään 3,8 % erilaisten kemoterapioiden yhteydessä) ja enemmän kuin lumelääkeryhmässä (1,6 %). Kaiken kaikkiaan bevasitsumabin myrkyllisyydestä tässä hoito-ohjelmassa ja lääkeyhdistelmässä ei sinänsä herännyt suurempia huolenaiheita. Koska tehosta ei kuitenkaan ole varmuutta, tämän annostuksen myrkyllisyyttä ei voida pitää hyväksyttävänä.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi 22. toukokuuta 2014, että sädehoitoon ja temotsolomidiini yhdistetyn bevasitsumabin hyöty-riskisuhde niiden aikuispotilaiden hoidossa,

joilla on hiljattain diagnosoitu glioblastooma, oli kielteinen.

Lääkevalmistekomitean 22. toukokuuta 2014 tekemien tieteellisten johtopäätösten mukaan Avastinia ei voida hyväksyä sädehoitoon ja temotsolomidiin yhdistettynä niiden aikuispotilaiden hoitoon, joilla on hiljattain diagnosoitu glioblastooma. Myyntiluvan epäämisen perusteet ovat seuraavat:

- Sädehoitoon ja temotsolomidiin yhdistetyn bevasitsumabin tehoa niiden aikuispotilaiden hoidossa, joilla on hiljattain diagnosoitu glioblastooma, ei ole osoitettu riittävästi.
- Koska tehosta ei ole varmuutta, suotuisaa hyöty-riskisuhdetta ei ole todettu.

Lääkevalmistekomitean edellä mainitun lausunnon perusteella hakija pyysi hakemuksen uusintakäsittelyä ja toimitti 22. heinäkuuta 2014 yksityiskohtaiset perusteet pyynnölle käsitellä uudelleen lääkevalmistekomitean lausunto, jossa se suosittelee myyntiluvan epäämistä.

Hakija esitti perustelut kirjallisesti ja suullisesti.

*Yhteenvedo hakijan vastauksista uusintakäsittelypyynnön perusteisiin:*

Tutkimusmenetelmä sekä kuvantamisen ja sairauden arviointikriteerit: Hakija katsoi, että keskeinen tutkimus (Avaglio) oli suunniteltu käyttäen glioblastooman yhteydessä sovellettavia, kasvaimen kasvun arvioinnissa käytettäviä vakiomenetelmiä ja että tutkimus oli nykyisen kliinisen käytännön mukainen. Hakija myönsi, että aivokasvainten osalta sairauden etenemisen arvioinnissa käytettäviä kriteereitä kehitetään koko ajan, mutta hakija kuitenkin katsoi, että Avaglio-tutkimuksessa käytetyt kriteerit edustavat kehittyneintä ja hyväksyttyä tekniikkaa, joka vastaa asiantuntijoiden suosituksia. Avaglio-tutkimuksessa sovellettiin prospektiivisesti useita strategioita sen mahdollisuuden pienentämiseksi, että MRI-kuvia tulkittaisiin virheellisesti. Tähän kuului myös sairauden näennäisetenemisen määrittämiseen tarkoitettu algoritmi.

Etenemismuuttajan luotettavuus: Hakija katsoi, että etenemismuuttajan primaarianalyysin varmuus ja luotettavuus vahvistettiin monissa ennalta määritetyissä ja post hoc -periaatteella tehdyissä herkkyysanalyysissä. Keskeisistä post hoc -analyysistä, joissa otettiin huomioon lääkevalmistekomitean esittämät huolenaiheet, jotka liittyivät kuvantamistekniikan luotettavuuteen sairauden etenemisen havaitsemisessa, jätettiin pois potilaat, joilla oli 1) mahdollinen tai vahvistettu pseudoprogressio, 2) mahdollinen pseudoprogressio PI+RT/T-ryhmässä ja mahdollinen pseudoprogressio Bv+RT/T-ryhmässä sekä 3) etenemismuuttajan elinaika < päivä 93. Näin voitiin välttää pseudoprogression mahdollinen vaikutus ja sädehoidon jälkeiset kuvantamismuutokset sairauden ensimmäisessä arvioinnissa. Hakija toimitti ylimääräisen etenemismuuttajan elinaikaa koskevan post hoc -analyysin, jossa kaikki etenemiset perustuivat muihin kuin varsinaisiin kohdeleesiioihin, joita ei pidetty etenemismuuttajaan elinaikaan liittyvinä tapahtumina.

Hakija toimitti myös post hoc -analyysin, joka oli RANO-kriteerien (Wen *et al.*, 2010) mukainen. Nämä kriteerit ovat nykyinen kliinisissä tutkimuksissa käytettävä standardi. Tämän analyysin mukaan 84:ää % etenemismuuttajaan elinaikaan liittyvistä tapahtumista voitiin pitää yksiselitteisinä.

Etenemisvapaan elinajan kliininen merkittävyys: Hakija katsoi, että Avaglio-tutkimuksessa käytettiin kliinisen tilan arvioinnissa lukuisia validoituja ja luotettavia keinoja, joilla voitiin tarkastella potilaan näkökulmaa (terveyteen liittyvä elämänlaatu [HRQOL]), neurokognitiivinen toimintakyky (Mini Mental Status Examination [MMSE]) ja toimintakyky (Karnofsky Performance Status [KPS]). Hakijan mukaan KPS-asteikolla saadut tulokset osoittivat, että KPS-tulosten selvään heikkenemiseen kulunut aika piteni bevasitsumabin kannalta suotuisasti riippumatta siitä, kuuluiko toimintakyvyn heikkeneminen tapahtumiin (ennalta määritetysti) vai oliko se suljettu niistä pois (eksploraatiivisesti). Sairauden etenemisen yhteydessä tiedot viittasivat suuntaukseen, jonka mukaan toimintakyky ja terveyteen liittyvä elämänlaatu heikkenivät verrattuna ennen etenemistä tehtyihin arviointeihin. Tämä korostaa sitä, että sairauden etenemisen viivästyminen on potilaiden kannalta kliinisesti merkittävää. Vaikka hakija myönsi, että tietoja etenemisen jälkeisestä ajasta on vähän, se katsoi, ettei tämä vähennä tutkimuksesta saatujen tietojen arvoa.

Kokonaiseloönjäämiseen kohdistuvan hyödyn puuttuminen: Hakijan mukaan se, että käytettiin muita hoitolinjoja, jotka sisälsivät usein bevasitsumabia, on voinut vaikuttaa tulokseen. Hakija katsoi, että eksploraatiivisten eloonjäämisanalyysien puutteista ja poikkeamista huolimatta nämä analyysit osoittivat, että bevasitsumabin vaikutus on suotuisa.

## **Johtopäätökset uusintakäsittelyn perusteista**

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki hakijan toimittamat uusintakäsittelyn yksityiskohtaiset perusteet ja argumentit.

MRI-kuvauksella arvioitavan sairauden etenemisen osalta lääkevalmistekomitea pysyi kannassaan, jonka mukaan on edelleen epäselvää, mikä on mukautettujen kriteerien vaikutus tutkimukseen BO21990. Toimintakyvyn heikkenemiseen liittyvien tapahtumien määrää on voitu yliarvioida lumelääkeryhmässä ja aliarvioida bevasitsumabiryhmässä. Hakija ei osoittanut vakuuttavasti, että tehdyillä herkkyysanalyysillä olisi pystytty pienentämään järjestelmällisten poikkeamien riskiä etenemisvapaan elinajan arvioinnissa ja että niiden avulla olisi voitu varmistaa riittävästi, että bevasitsumabi pidentää etenemisvapaata elinaikaa niin paljon, että se olisi kliinisesti merkittävää. Hakija ei perustellut selvästi varsinkaan sitä, miten valituilla kriteereillä, joilla tiettyjä potilaita tai tapahtumia suljettiin pois eri herkkyysanalyysistä, voitiin käsitellä etenemisen arviointiin liittyviä poikkeamia/epävarmuustekijöitä.

RANO-kriteerien mukaan tehdyn post hoc -analyysin tuloksia ei pidetty riittävän vankkoina hälventämään etenemisvapaata elinaikaa koskeviin tuloksiin liittyviä epävarmuustekijöitä. Tämän analyysin tuloksena saatu arvioitu hyöty oli pienehkö, ja tämä taas perustuu analyysiin, johon liittyy jonkin verran informatiivista sensurointia, mikä on ongelmallista. Kaikilla lisäanalyysillä ei voida sulkea pois merkittävien poikkeamien mahdollisuutta, eikä arvioitua vaikutusta pidetä riittävän luotettavana siinä mielessä, että voitaisiin päätellä, että kliinisesti merkittävä hoidollinen teho olisi osoitettu.

Näin ollen lääkevalmistekomitea pysyi kannassaan, jonka mukaan vakiohoitoon lisätystä bevasitsumabista koituvan hyödyn suuruusluokkaa kasvaimen hoidossa ei ollut mahdollista arvioida riittävän luotettavasti.

Kliinisten tulosten osalta hakija ehdotti, että ainoastaan sairauden etenemiseen kuluvan ajan voidaan odottaa säilyvän. Tämä voidaan hyväksyä. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi,

että hakijan esittämät myönteiset vaikutukset johtuvat pääasiassa siitä, että toimintakyvyn heikkeneminen on lisätty tapahtumaksi näissä analyyseissa, eikä niistä näin ollen voida saada riittävästi tukea tai näkemystä etenemisen viivästymisen kliinisistä hyödyistä. Joistakin parametreista saatiin tilastollisesti merkitseviä tuloksia silloin, kun toimintakyvyn heikkenemistä ei ollut laskettu heikkenemistapahtumaksi. Näitä analyyseja on tulkittava varoen, koska oleellisia tietoja ei kerätty järjestelmällisesti sairauden etenemisen jälkeen, joten tähän liittyvä tulosten (mahdollisesti informatiivisen) sensuroinnin vaikutus on epäselvä. Lisäksi tieto sairauden etenemisen tilasta on voinut vaikuttaa joihinkin arviointeihin.

Kokonaiseloonjäämisen osalta lääkevalmistekomitea totesi, että tutkimuksessa BO21990 ei havaittu kokonaiseloonjäämiseen liittyvää hyötyä. Tämä tulos on yhdenmukainen RTOG 0825 -tutkimuksen tuloksen kanssa. Ei ole todettu, että todennäköisin syy siihen, miksi kokonaiseloonjäämiseen kohdistuvaa hyötyä ei pystytty osoittamaan, on etenemisen jälkeen annettu hoito (mukaan lukien vertailu bevasitsumabiin) pikemminkin kuin vaikutuksen puuttuminen.

Koska tehoon liittyvien tulosten kliininen merkitys on epäselvä, bevasitsumabin hyöty-riskisuhdetta vakiohoidon lisänä hiljattain diagnosoidun glioblastooman hoidossa pidetään kielteisenä.

## **Uusintakäsittelyyn perustuvat suositukset**

Hakijan toimittamien argumenttien ja kaikkien turvallisuutta ja tehoa tukevien tietojen perusteella lääkevalmistekomitea arvioi alkuperäisen lausuntonsa uudelleen ja katsoi enemmistöpäätökseen perustuvassa lopullisessa lausunnossaan, että edellä mainitun lääkevalmisteen tehoa ei ole osoitettu riittävästi ja että komitea vahvistaa näin ollen suosituksensa, jonka mukaan edellä mainitun lääkevalmisteen myyntiluvan muutoshakemus evätään. Lääkevalmistekomitea katsoo seuraavaa:

- Sädehoitoon ja temotsolomidiin yhdistetyn bevasitsumabin tehoa niiden aikuispotilaiden hoidossa, joilla on hiljattain diagnosoitu glioblastooma, ei ole osoitettu riittävästi.
- Koska tehosta ei ole varmuutta, suotuisaa hyöty-riskisuhdetta ei ole todettu.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee, että niiden aikuispotilaiden, joilla on hiljattain diagnosoitu glioblastooma, hoitoon tarkoitettun Avastinin (yhdistettynä sädehoitoon ja temotsolomidiin) myyntiluvan muutoshakemus evätään.