

Prilog

***Znanstveni zaključci i razlozi za odbijanje izmjena dostavljenih koje iznosi
Europska agencija za lijekove***

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvenog zaključka

Nositelj odobrenja za lijek Avastin prijavio je proširenje indikacije kako bi uključio Avastin u kombinaciju radioterapije i temozolomida za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim glioblastomom.

- **Problemi djelotvornosti**

Dokaz djelotvornosti temeljio se na randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze III (ispitivanje BO21990, „AVAglio“) bevacizumaba, temozolomida i radioterapije (kontaminantna faza), nakon čega je slijedila primjena bevacizumaba i temozolomida (faza održavanja), a potom primjena bevacizumaba (monoterapijska faza) u odnosu na placebo, temozolomid (TMZ) i radioterapiju, nakon čega je slijedila primjena placeba i temozolomida, a potom i primjena placeba u bolesnika s novodijagnosticiranim glioblastomom (GBM).

Bevacizumab je primjenjivan u dozi od 10 mg/kg svaka dva tjedna u kontaminantnoj fazi i fazi održavanja, te u dozi od 15 mg/kg svaka tri tjedna u fazi monoterapije. Radioterapija i TMZ primijenjeni su u skladu sa standardnim režimima korištenima u okruženju novodijagnosticiranog glioblastoma (Stupp *et al.*, 2005).

Stope ukupnog preživljenja (OS) i preživljenja bez progresije (PFS), kako su ocijenili ispitivači, bile su zajedničke primarne točke ispitivanja. Progresija bolesti ocijenjena je primjenom prilagođenog Macdonaldovog kriterija (Chinot *et al.*, 2013). Primarnom analizom PFS-a dokazana je statistički značajna razlika u korist bevacizumaba (HR 0,64, 95% CI 0,55-0,74; $p < .0001$). Srednja vrijednost PFS-a procijenjena je na 10,6 u grupi koja je uzimala bevacizumab i 6,2 mjeseca u grupi koja je uzimala placebo. Analizom OS-a nisu dokazane nikakve statistički značajne razlike u vremenu preživljenja između grupe koja je uzimala bevacizumab i grupe koja je uzimala placebo (HR 0,89, 95% CI 0,75-1.07, $p=0,2135$).

Glavni problem djelotvornosti bio je vezan uz kliničku relevantnost radioloških završnih točaka PFS-a u odsutnosti klinički relevantnog djelovanja na OS. Antiangiogeni lijekovi, posebice oni čiji je cilj djelovanje na krvožilni endotelijalni čimbenik rasta (VEGF), poput bevacizumaba, može proizvesti markirano smanjenje u pojačanju kontrasta i općenito rezultirati visokim stopama radiološkog odgovora. Ovi očiti odgovori nisu uvijek neophodno indikativni za valjano protugliomno djelovanje. Iako su standardni kriteriji za ocjenu odgovora dalje razvijeni (kriteriji RANO) sa ciljem smanjivanja ovog problema i donošenja informiranih odluka o liječenju, još je uvijek u tijeku potvrda ovih kriterija kao završnih točaka za kliničku korist (Wen *et al.*, 2010). Slijedom navedenog, klinička relevantnost uočenih razlika u primarnoj analizi PFS-a nije poznata. To je u skladu sa zaključcima konzultirane znanstvene savjetodavne grupe (SAG-a). SAG je također komentirao dugo preživljenje koje je uočeno za veliki broj bolesnika s ranom progresijom i zaključio je da su dotični nalazi kontrainuitivni, te da je moguća daljnja indikacija manjka značajnosti kriterija indikacije PFS-a primijenjenog u ispitivanju.

Analiza OS-a pokazala je da nema statistički značajne razlike u vremenu preživljenja između grupe koja je primala bevacizumab i grupe koja je primala placebo. Nedvojbeno, jednosmjernan prijelaz nakon progresije može spriječiti otkrivanje razlika u OS-u. No, nema utvrđenih metoda za analizu koje to mogu ispraviti nakon što je nastupio prijelaz.

Analizama sekundarne završne točke kvalitete života povezane sa zdravljem (HRQoL) nije dokazala prednost dodavanja bevacizumaba standardnoj terapiji. Pretpostavljeno je djelovanje na temelju analize vremena sekundarne završne točke do konačne deterioracije u HRQoL-u. No u ovoj analizi progresivna bolest (koja je obilježena prethodno navedenim ograničenjima) uključena je kao događaj deterioracije. Nadalje, nejasno je u kojoj se mjeri moglo utjecati na zbir podataka za HRQoL saznanjem o statusu odgovora. Slična ograničenja primjenjiva su na utvrđivanje statusa učinkovitosti.

Druge završne točke, uključujući uporabu kortikosteroida, kao i znakove i simptome GMB-a također zahtijevaju razmatranje u svjetlu prirode mehanizma djelovanja bevacizumaba. Promjene u primjeni kortikosteroida, koje se normalno smatraju indikativnima za progresiju bolesti, pogrešno su zamijenjene preklapajućim fiziološkim djelovanjem kortikosteroida i bevacizumaba.

Rezultati uočene djelotvornosti u BO21990 bili su načelno konzistentni s rezultatima prijavljenima u drugom ispitivanju, kojim se ispitalo djelovanje bevacizumaba u slučaju glioblastoma (RTOG0825), odnosno izostanak djelovanja na OS, izostanak koristi u smislu HRQoL, a moguće čak i gubitak neurokognitivne funkcije (kako je predloženo u ispitivanju RTOG0825).

Cjelokupan zaključak o djelovanju bevacizumaba u ovom okruženju glasio je da se klinička relevantnost uočenog djelovanja PFS-a ne može utvrditi te da nije utvrđeno relevantno djelovanje na temelju bilo kojih drugih klinički relevantnih završnih točaka. Stoga djelotvornost bevacizumaba nije uvjerljivo dokazana dostavljenim dokazima.

- **Pitanje sigurne primjene**

Najčešće toksičnosti povezane s grupama koje su primile liječenje bevacizumabom su gastrointestinalna toksičnost (mučnina, zatvor, povraćanje), alopecija, umor, trombocitopenija, glavobolja i hipertenzija. Novi sigurnosni signali s bevacizumabom nisu uočeni u ispitivanju BO21990, no prisutna je visoka incidencija 3. i 4. stupnja AE-ova, SAE-ova, neprogresivne smrti i prekida liječenja u grupi koja je primala bevacizumab. U ovom ispitivanju uočena je malo viša stopa incidencije arterijskih tromboembolijskih događaja, uglavnom ishemijskih udara, (5,0%) u odnosu na prethodna ispitivanja bevacizumaba (do 3,8% u kombinaciji sa različitim kemoterapijama), te viša u odnosu na grupu koja je uzimala placebo (1,6%). Načelno gledano, toksičnost bevacizumaba u ovom režimu i kombinaciji sami po sebi nisu bili razlog za veću zabrinutost. No, u slučaju izostanka utvrđene djelotvornosti, toksičnost ovog režima ne može se smatrati prihvatljivim.

Stoga je CHMP zaključio 22. svibnja 2014. da je omjer koristi i rizika za bevacizumab u kombinaciji s radioterapijom i temozolomidom za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim glioblastomom negativan.

Nakon znanstvenih zaključaka CHMP-a usvojenih 22. svibnja 2014. godine da se Avastin ne može odobriti u kombinaciji s radioterapijom i temozolomidom za liječenje odraslih bolesnika s

novodijagnosticiranim glioblastomom na temelju sljedećih razloga za odbijanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

- djelotvornost bevacizumaba u kombinaciji s radioterapijom i temozolomidom za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim glioblastomom nije dokazana u dostatnoj mjeri;
- u odsutnosti utvrđene djelotvornosti, nije utvrđen pozitivan omjer koristi i rizika.

Nakon donošenja prethodnog mišljenja CHMP-a, podnositelj zahtjeva zatraženo je ponovni pregled i dostavio je dana 22. srpnja 2014. svoje detaljne razloge za zahtjev za ponovni pregled mišljenja CHMP-a kojim se preporuča odbijanje izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Podnositelj zahtjeva dostavio je svoja pojašnjenja u pisanom i usmenom obliku.

Sažetak odgovora podnositelja zahtjeva na razloge za ponovni pregled:

Metodologija ispitivanja, uključujući oslikavanje i kriterije ocjene bolesti: podnositelj zahtjeva ocijenio je da je pivotalno ispitivanje (Avaglio) dizajnirano primjenom standardne metodologije u GBM-u za ocjenu rasta tumora te da se pridržavalo aktualne kliničke prakse. Budući da podnositelj zahtjeva raspolaže znanjem o kontinuiranoj evoluciji kriterija korištenih za ocjenu progresije bolesti u tumora na mozgu, argumentirali su da kriteriji primijenjeni u ispitivanju Avaglio predstavljaju najnapredniju i prihvaćenu tehnologiju u skladu s preporukama stručnjaka. Nekoliko je kriterija primijenjeno prospektivno u ispitivanju lijeka Avaglio kako bi se smanjila mogućnost neispravnog tumačenja slike magnetske rezonancije, uključujući i primjenu algoritama za utvrđivanje pseudoprogresije.

Pouzdanost PFS-a: podnositelj zahtjeva smatrao je da je robusnost i pouzdanost primarne analize PFS-a potvrđena brojem analiza prethodno definirane i *post-hoc* osjetljivosti. Ključne analize *post-hoc* osjetljivosti uzele su u obzir zabrinutost koju je iznio CHMP o pouzdanosti tehnike oslikavanja za otkrivanje progresije bolesti, isključujući bolesnike 1) s potencijalnom ili potvrđenom pseudoprogresijom, 2) s mogućom pseudoprogresijom u grupi PI+RT/T i mogućim pseudo odgovorom u grupi Bv+RT/T te 3) sa PFS-om < dana 93 kako bi se izbjegao mogući učinak na pseudoprogresiju i izgledi za oslikavanje nakon zračenja u prvoj ocjeni bolesti. Podnositelj zahtjeva dostavio je dodatnu analizu *post-hoc* PFS-a, u kojoj su se sve progresije ekskluzivno temeljile na neindeksiranim lezijama i nisu smatrane PFS događajem.

Naposljetku, podnositelj zahtjeva dostavio je *post-hoc* analizu u skladu s RANO kriterijima (Wen *et al.*, 2010.), koji predstavljaju aktualni standard primijenjen u kliničkim ispitivanjima. U skladu s ovom analizom, 84% PFS događaja nije se moglo smatrati nedvosmislenim.

Klinička relevantnost PFS-a: podnositelj zahtjeva smatrao je da ispitivanje Avaglio koristi niz potvrđenih i pouzdanih mjera za ocjenu kliničkog statusa koji omogućuje uvid u perspektivu bolesnika (kvaliteta života povezana sa zdravljem [HRQOL]), neurokognitivnu funkciju (mali pregled mentalnog statusa [MUMSE]), i funkcionalni status (Karnofsky status učinkovitosti [KPS]). Sukladno podnositelju zahtjeva, rezultati KPS-a pokazali su odgodu u vremenu do konačne deterioracije u KPS-u u korist bevacizumaba, bez obzira na to je li PD uključen (prethodno specificirano) ili isključen (eksploratoran) kao događaj. U trenutku progresije bolesti, podaci su ukazivali na trend deterioracije u funkcionalnom statusu i HRQoL-u u

usporedbi s ocjenama prije progresije, čime se i naglašava klinički značaj za bolesnika odgode nastupanja progresija bolesti. Iako je podnositelj zahtjeva priznao da su podaci prikupljeni nakon vremena progresije, argumentirali su da to ne umanjuje vrijednost podataka prikupljenih ispitivanjem.

Izostanak koristi OS-a: sukladno tvrdnji podnositelja zahtjeva, primjena naknadnih linija terapije koje često uključuju bevacizumab, može dati pogrešne rezultate. Podnositelj zahtjeva zaključio je da usprkos očitim nedostacima i pristranosti eksploratornih analiza preživljenja, ove analize ukazuju na korisno djelovanje bevacizumaba.

Cjelokupan zaključak o razlozima za ponovni pregled

CHMP je ocijenio sve detaljne razloge za ponovni pregled i argumentaciju koju su dostavili podnositelji zahtjeva.

Vežano uz ocjenu progresije bolesti na temelju MRI-a, CHMP je zadržao svoje mišljenje da utjecaj primjene na prilagođene kriterije ispitivanja BO21990 ostaje nejasan. Broj događaja PD-a je vjerojatno precijenjen u grupi koja je uzimala placebo i podcijenjen u grupi koja je uzimala bevacizumab. Podnositelj zahtjeva nije uvjerljivo dokazao da su provedene analize osjetljivosti uspješno umanjile rizik sistematskih pristranosti u ocjeni PFS-a, te da su primjerene za pružanje dovoljno pouzdanosti da bevacizumab proizvodi povećanje PFS-a od kliničkog značaja. Podnositelj zahtjeva posebice nije jasno opravdao kako su kriteriji odabrani za isključivanje specifičnih bolesnika ili događaja u različitim analizama osjetljivosti mogli odgovoriti na pristranosti/nesigurnosti vezane uz ocjenu progresije.

Smatrano je da rezultati *post hoc* analize prema kriterijima RANO nisu dovoljno čvrsti kako bi se uklonile nesigurnosti vezane uz PFS rezultate. Ova analiza rezultirala je procjenom koristi manjeg raspona na temelju analize kojom se, neophodno no problematično, uvodi određeno informativno cenzuriranje. Sve dodatne analize ne mogu isključiti mogućnost važne pristranosti, a procijenjeno djelovanje ne smatra dostatno pouzdanim kako bi se zaključilo da je utvrđena klinički relevantna terapijska djelotvornost.

Stoga CHMP zadržava stav da nije moguće ocijeniti s dostatnom pouzdanošću razmjere koristi za kontrolu tumora koju omogućuje bevacizumab u slučaju kada se dodaje standardnoj skrbi.

Vežano uz kliničke ishode, podnositelj zahtjeva predložio je da se može očekivati samo održavanje QoL do vremena progresije bolesti, a to se može prihvatiti. No, CHMP je zaključio da je pozitivno djelovanje za koje podnositelj zahtjeva tvrdi da postoji uglavnom poticano uvrštavanjem PD-a kao događaja u ove analize, te stoga ne mogu pružiti neovisnu podršku ni uvid u kliničke koristi odgađanja progresije. Nominalno, statistički značajni rezultati su rezervirani za određene parametre u slučaju kada PD nije uzet u obzir kao događaj propadanja. Ove se analize trebaju tumačiti s određenom dozom opreza budući da relevantni podaci nisu prikupljeni sistematski nakon progresije bolesti, a posljedično djelovanje (potencijalno informativno) cenzuriranja na rezultate nije jasno. Nadalje, određene ocjene mogu biti pod utjecajem saznanja o statusu progresije.

Vežano uz cjelokupno preživljenje, CHMP je potvrdio da koristi za OS-a nisu uočene u ispitivanju BO21990, a taj je nalaz konzistentan s rezultatima ispitivanja RTOG 0825. Nije

utvrđeno da je najizgledniji izgled propusta dokazivanja koristi OS-a pogrešno zamijenjen post progresijom liječenja (uključujući prijelaz na bevacizumab), umjesto izostanak djelovanja.

Zaključno, budući da je klinički značaj rezultata djelotvornosti nesiguran, omjer koristi i rizika za bevacizumab kao dodatne terapije uz standardnu skrb za novodijagnosticirani glioblastom smatra se negativnim.

Preporuke nakon ponovnog pregleda

Na temelju argumenata koje je dostavio podnositelj zahtjeva, i svih podataka u prilog sigurnosti i djelotvornosti, CHMP je ponovno preispitao svoje prvotno mišljenje i u svojem konačnom mišljenju zaključio je većinskom odlukom da djelotvornost prethodno navedenog lijeka nije dokazana u dostatnoj mjeri, te da stoga ostaje pri svojoj preporuci za odbijanje preporuka za izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za prethodno navedeni lijek. CHMP je mišljenja da:

- djelotvornost bevacizumaba u kombinaciji s radioterapijom i temozolomidom za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim glioblastomom nije dokazana u dostatnoj mjeri;
- u odsutnosti utvrđene djelotvornosti, nije utvrđen pozitivan omjer koristi i rizika.

Stoga je CHMP preporučio odbijanje izmjene odobrenja za stavljanje u promet lijeka Avastin za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim glioblastomom u kombinaciji s radioterapijom i temozolomidom.