

## **Priloga**

***Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev spremembe, ki jo je predstavila  
Evropska agencija za zdravila***

# Znanstveni zaključki

## *Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja*

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Avastin je vložil vlogo za razširitev indikacije, tako da bi se zdravilo Avastin uporabljalo v kombinaciji z radioterapijo in temozolomidom za zdravljenje odraslih bolnikov z novopostavljeno diagnozo glioblastoma.

- **Vprašanja glede učinkovitosti**

Dokazovanje učinkovitosti je temeljilo na randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem, multicentričnem preskušanju III. faze (študija BO21990, „AVAglio“) bevacizumaba, temozolomida in radioterapije (faza sočasnega zdravljenja), čemur so sledila preskušanja bevacizumaba in temozolomida (faza vzdrževanja), bevacizumaba (faza zdravljenja z enim zdravilom) in placebo, temozolomida (TMZ) in radioterapije, placebo in temozolomida ter nato še placebo pri bolnikih z novopostavljeno diagnozo glioblastoma (GBM).

Bolniki so prejeli 10 mg/kg bevacizumaba vsaka dva tedna v fazi sočasnega zdravljenja in v fazi vzdrževanja ter 15 mg/kg bevacizumaba vsake tri tedne v fazi zdravljenja z enim zdravilom. Radioterapijo in temozolomid so prejeli skladno s standardnimi režimi zdravljenja novopostavljene diagnoze glioblastoma (Stupp et al., 2005).

Dve primarni končni točki preskušanja, ki jih je ocenil raziskovalec, sta bili celokupno preživetje (OS) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS). Napredovanje bolezni so ocenili po merilih po Macdonaldu (Chinot et al., 2013). Primarna analiza preživetja brez napredovanja bolezni je pokazala statistično pomembno razliko v korist bevacizumaba (razmerje ogroženosti 0,64, 95-odstotni interval zaupanja 0,55–0,74;  $p < 0,0001$ ). Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila ocenjena na 10,6 meseca v skupini, ki je prejela bevacizumab, in 6,2 meseca v skupini, ki je prejela placebo. Analiza celokupnega preživetja ni pokazala nobene statistično pomembne razlike v času preživetja med skupino, ki je prejela bevacizumab, in skupino, ki je prejela placebo (razmerje ogroženosti 0,89, 95-odstotni interval zaupanja 0,75–1,07;  $p = 0,2135$ ).

Glavno vprašanje glede učinkovitosti je bil klinični pomen končne točke obsevanja glede preživetja brez napredovanja bolezni ob odsotnosti klinično pomembnega vpliva na celokupno preživetje. Antiangiogena zdravila, zlasti tista, ki delujejo na žilni endotelijski rastni faktor (VEGF), kot je bevacizumab, lahko povzročijo izrazito zmanjšanje krepitve kontrasta in običajno povzročijo visoke stopnje odziva na obsevanje. Ti očitni odzivi pa ne kažejo nujno na pravi učinek proti gliomu. Čeprav so nadalje razvili merila za oceno standardnega odziva (merila RANO), s katerimi bi zmanjšali to težavo in vplivali na odločitve v zvezi z zdravljenjem, potrditve teh meril kot končnih točk za klinične koristi še poteka (Wen et al., 2010). Zato klinični pomen zabeležene razlike v primarni analizi preživetja brez napredovanja bolezni ni znan. To je v skladu z zaključki znanstvene svetovalne skupine, s katero je bilo opravljeno posvetovanje. Znanstvena svetovalna skupina je izpostavila tudi dolgo preživetje, ki so ga zabeležili pri številnih bolnikih z zgodnjim napredovanjem bolezni, in zaključila, da je bila ta ugotovitev kontraintuitivna in morda nadalje kaže na pomanjkanje klinične pomembnosti meril za presojanje o preživetju brez napredovanja bolezni, uporabljenih v tej študiji.

Analiza celokupnega preživetja ni pokazala nobene statistično pomembne razlike v času preživetja med skupino, ki je prejela bevacizumab, in skupino, ki je prejela placebo. Enosmerni prehod po napredovanju bolezni zato lahko ovira odkrivanje razlike v celokupnem preživetju. Vendar ne obstajajo nobene sprejete metode analize, ki lahko to vprašanje rešijo po tem, ko je prišlo do prehoda.

Analiza sekundarne končne točke, tj. z zdravjem povezane kakovosti življenja (HRQoL), ni pokazala prednosti dodatka bevacizumaba k standardnemu zdravljenju. Učinek, ki so ga zabeležili, je temeljil na analizi časa sekundarne končne točke do dokončnega poslabšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja. Vendar je bila v to analizo napredujoča bolezen (ki je predmet zgoraj navedenih pomanjkljivosti) vključena kot dogodek poslabšanja. Nadalje ni bilo jasno, v kolikšnem obsegu je lahko na zbiranje podatkov o z zdravjem povezani kakovosti življenja vplivalo poznavanje stanja odziva. Podobne pomanjkljivosti veljajo za poslabšanje stanja zmogljivosti.

Druge končne točke, vključno z uporabo kortikosteroidov, ter znake in simptome glioblastoma je treba prav tako posebej obravnavati kar zadeva naravo mehanizma bevacizumaba. Spremembe pri uporabi kortikosteroidov, ki običajno kažejo na napredovanje bolezni, dopolnjujejo prekrivajoči se fiziološki vplivi kortikosteroidov in bevacizumaba.

Zabeleženi rezultati učinkovitosti v študiji BO21990 so bili na splošno skladni z rezultati iz drugega preskušanja, v katerem so preučevali vpliv bevacizumaba na glioblastom (RTOG0825), tj. brez vpliva na celokupno preživetje, brez koristi na z zdravjem povezano kakovost življenja in morda celo poslabšanje nevrokognitivnega delovanja (kot je bilo predlagano v študiji RTOG0825).

Splošni zaključek o učinkovitosti bevacizumaba v takšnih primerih je, da kliničnega pomena zabeleženega vpliva na preživetje brez napredovanja bolezni ni mogoče določiti in da ustreznega vpliva ni bilo mogoče ugotoviti na podlagi katere kole druge klinično pomembne končne točke. Učinkovitost bevacizumaba zato ni bila prepričljivo dokazana na podlagi predloženih dokazov.

- **Vprašanja glede varnosti**

Najpogostejši toksični učinki, ki so jih zabeležili pri skupini, ki je prejela bevacizumab, so bili učinki na prebavila (navzeja, zaprtje, bruhanje), alopecija, utrujenost, trombocitopenija, glavobol in hipertenzija. V študiji BO21990 niso poročali o nobenih novih varnostnih znakih pri bevacizumabu, zabeležili pa so večjo incidenco neželenih dogodkov stopnje 3 in 4, resnih neželenih dogodkov, smrti brez napredovanja bolezni in prekinitve zdravljenja v skupini, ki je prejela bevacizumab. V tem preskušanju so poročali tudi o nekoliko večji incidenci arterijskih tromboemboličnih dogodkov (5,0 %), zlasti ishemičnih kapi, kot pri prejšnjih preskušanjih z bevacizumabom (do 3,8 % v kombinaciji z različnimi kemoterapijami) in večji kot pri skupini, ki je prejela placebo (1,6 %). Na splošno toksičnost bevacizumaba pri tem režimu in kombinaciji sama po sebi ni povzročila večjih zadržkov, vendar zaradi odsotnosti dokazane učinkovitosti toksičnosti pri tem režimu ni mogoče šteti za sprejemljivo.

Odbor CHMP je zato 22. maja 2014 zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi za bevacizumab v kombinaciji z radioterapijo in temozolomidom za zdravljenje odraslih bolnikov z novopostavljeno diagnozo glioblastoma negativno.

Po znanstvenih zaključkih, ki jih je odbor CHMP sprejel 22. maja 2014 in v katerih navaja, da zdravila Avastin v kombinaciji z radioterapijo in temozolomidom ni mogoče odobriti za zdravljenje odraslih bolnikov z novopostavljeno diagnozo glioblastoma na podlagi naslednjih razlogov za zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet:

- učinkovitost bevacizumaba v kombinaciji z radioterapijo in temozolomidom za zdravljenje odraslih bolnikov z novopostavljeno diagnozo glioblastoma ni bila zadovoljivo dokazana;
- zaradi odsotnosti dokazane učinkovitosti pozitivno razmerje med tveganji in koristmi ni bilo dokazano.

Po zgornjem mnenju odbora CHMP je predlagatelj zahteval ponoven pregled in 22. julija 2014 predstavil podrobne razloge za zahtevo za ponoven pregled mnenja, v katerem je odbor CHMP priporočil zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

Predlagatelj je predstavil svoja izhodišča v pisni dokumentaciji in ustni obrazložitvi.

*Povzetek odgovora predlagatelja za zahtevo za ponoven pregled:*

Metodologija študije, vključno z merili za slikanje in oceno bolezni: predlagatelj je menil, da je bila ključna študija (Avaglio) zasnovana z uporabo standardne metodologije pri glioblastomu za oceno rasti tumorja in da je študija sledila trenutni klinični praksi. Čeprav se je strinjal, da se merila za oceno napredovanja bolezni pri možganskih tumorjih še vedno razvijajo, pa je zatrjeval, da predstavljajo merila, ki so jih uporabili v študiji Avaglio, najbolj napredno in sprejeto tehnologijo v skladu s priporočili strokovnjakov. V študiji Avaglio so prospektivno uporabili več strategij, da bi zmanjšali možnost napačnega tolmačenja magnetnoresonančnega slikanja, vključno z uporabo algoritma za določanje navideznega napredovanja.

Zanesljivost preživetja brez napredovanja bolezni: predlagatelj je menil, da je bila robustnost in zanesljivost primarne analize preživetja brez napredovanja bolezni potrjena v številnih predhodno določenih in naknadnih občutljivostnih analizah. Iz ključnih naknadnih občutljivostnih analiz, ki so upoštevale zadržke, ki jih je izrazil odbor CHMP v zvezi z zanesljivostjo tehnike slikanja za namene odkrivanja napredovanja bolezni, so izključili 1) bolnike s morebitnim ali potrjenim navideznim napredovanjem, 2) bolnike z morebitnim navideznim napredovanjem v skupini, ki je prejela placebo v kombinaciji z radioterapijo in temozolomidom, in morebitnim navideznim odzivom v skupini, ki je prejela bevacizumab v kombinaciji z radioterapijo in temozolomidom, ter 3) bolnike s preživetjem brez napredovanja bolezni < 93 dni, da bi se izognili kakršnemu koli morebitnemu vplivu navideznega napredovanja ali sprememb slikanja po obsevanju pri prvi oceni bolezni. Predlagatelj je predložil dodatno naknadno analizo preživetja brez napredovanja bolezni, pri kateri vsa napredovanja bolezni, ki so temeljila izključno na neindeksnih lezijah, niso bila obravnavana kot dogodek preživetja brez napredovanja bolezni.

Nazadnje je predlagatelj predložil naknadno analizo po merilih RANO (Wen et al., 2010), ki so trenutni standard v kliničnih preskušanjih. Po podatkih omenjene analize bi lahko 84 % dogodkov preživetja brez napredovanja bolezni šteli za nedvoumne.

Klinični pomen preživetja brez napredovanja bolezni: predlagatelj je menil, da so v študiji Avaglio uporabili več potrjenih in zanesljivih ukrepov za oceno kliničnega stanja, s katero so

zajeli vidik bolnika (z zdravjem povezano kakovost življenja [HRQOL]), nevrokognitivno delovanje (kratek preizkus spoznavnih sposobnosti [KPSS]) in funkcijsko stanje (indeks kliničnega stanja po Karnofskyju [KPS]). Po njegovem mnenju so rezultati indeksa kliničnega stanja po Karnofskyju pokazali odlog do dokončnega poslabšanja stanja zmogljivosti bolnika po Karnofskyju v korist bevacizumaba ne glede na to, ali je bila napredujoča bolezen vključena (predhodno določena) ali izključena (raziskovalna) kot dogodek. V času napredovanja bolezni so podatki kazali težnjo za poslabšanje funkcijskega stanja in z zdravjem povezane kakovosti življenja v primerjavi z ocenami pred napredovanjem bolezni, kar poudarja klinični pomen odloga do napredovanja bolezni za bolnika. Čeprav se je predlagatelj strinjal, da so bili omejeni podatki zajeti po času napredovanja bolezni, je zatrjeval, da to ne zmanjša vrednosti podatkov, zajetih s študijo.

Odsotnost koristi za celokupno preživetje: po mnenju predlagatelja je lahko na rezultate vplivala uporaba posledičnih zdravljenj, ki so pogosto vključevala bevacizumab. Zato je zaključil, da te analize kljub očitnim napakam in odstopanjem raziskovalnih analiz preživetja kažejo na koristen učinek bevacizumaba.

## **Splošni zaključek na podlagi ponovnega pregleda**

Odbor CHMP je ocenil vse podrobne razloge za ponoven pregled in utemeljitve, ki jih je predložil predlagatelj.

Kar zadeva oceno napredovanja bolezni z magnetnoresonančnim slikanjem je odbor CHMP ostal pri svojem mnenju, da ostaja vpliv uporabe prilagojenih meril v študiji BO21990 nejasen. Število dogodkov napredujoče bolezni bi lahko bilo preveliko v skupini, ki je prejela placebo, in premajhno v skupini, ki je prejela bevacizumab. Predlagatelj ni prepričljivo pokazal, da so izvedene občutljivostne analize zmanjšale tveganje za sistematična odstopanja pri oceni preživetja brez napredovanja bolezni in da so zadostno dokazale, da bevacizumab povzroča klinično pomembno podaljšanje preživetja brez napredovanja bolezni. Še posebno predlagatelj ni jasno utemeljil, kako so merila, izbrana za izključitev določenih bolnikov ali dogodkov v različnih občutljivostnih analizah, obravnavala odstopanja/negotovosti glede ocene napredovanja.

Rezultati naknadne analize po merilu RANO niso bili zadostno robustni, da bi odpravili negotovosti glede rezultatov preživetja brez napredovanja bolezni. Ta analiza je povzročila ocenjeno korist manjše razsežnosti na podlagi analize, ki nujno, vendar problematično, uvaja nekaj informativnega cenzuriranja. Vse dodatne analize ne izključujejo možnosti pomembnega odstopanja, ocenjeni učinek pa ni zadostno zanesljiv, da bi zaključili, da je bila dokazana klinično pomembna terapevtska učinkovitost.

Odbor CHMP je zato ostal pri svojem mnenju, da ni bilo mogoče z zadostno gotovostjo oceniti razsežnosti povečanja nadzora nad tumorjem, ki ga povzroča dodatek bevacizumaba k standardnemu zdravljenju.

Kar zadeva klinične izide je predlagatelj predlagal, da se lahko oceni samo vzdrževanje kakovosti življenja do časa napredovanja bolezni, s čimer se odbor CHMP strinja. Vendar je zaključil, da so pozitivni učinki, ki jih navaja predlagatelj, v glavnem posledica vključitve napredujoče bolezni kot dogodka v te analize in zato ne zagotavljajo neodvisne podpore ali vpogleda v klinične koristi odložitve napredovanja. Nominalno so se statistično pomembni

rezultati ohranili za nekatere parametre, kadar se napredujoča bolezen ni štela za dogodek poslabšanja. Te analize je treba tolmačiti previdno, saj ustrezni podatki niso bili zbrani sistematično po napredovanju bolezni in posledični vpliv (morebitno informativnega) cenzuriranja na rezultate ni jasen. Poleg tega je na nekatere ocene morda vplivalo poznavanje stanja napredovanja.

Kar zadeva celokupno preživetje je CHMP potrdil, da v študiji BO21990 niso zabeležili nobene koristi za celokupno preživetje, kar je skladno z rezultati preskušanja RTOG 0825. Ni bilo dokazano, da je nezmožnost prikaza koristi za celokupno preživetje posledica zdravljenj po napredovanju bolezni (vključno s preходом na bevacizumab) in ne pomanjkanja učinka.

Klinični pomen rezultatov učinkovitosti torej ostaja negotov, razmerje med tveganji in koristmi za bevacizumab kot dodatno zdravljenje k standardnemu zdravljenju novopostavljene diagnoze glioblastoma pa se šteje za negativno.

## **Priporočila po ponovnem pregledu**

Na podlagi utemeljitev predlagatelja in vseh podpornih podatkov o varnosti in učinkovitosti je odbor CHMP ponovno pregledal svoje prvotno mnenje in z večino sprejel končno mnenje, da učinkovitost zgoraj navedenega zdravila ni bila zadovoljivo dokazana, zaradi česar ostaja pri svojem priporočilu za zavrnitev vloge za spremembo dovoljenja za promet z zdravilom za zgoraj navedeno zdravilo. Odbor CHMP meni:

- učinkovitost bevacizumaba v kombinaciji z radioterapijo in temozolomidom za zdravljenje odraslih bolnikov z novopostavljeno diagnozo glioblastoma ni bila zadovoljivo dokazana;
- zaradi odsotnosti dokazane učinkovitosti razmerja med tveganji in koristmi ni mogoče obravnavati kot pozitivnega.

Zato je odbor CHMP priporočil zavrnitev vloge za spremembo dovoljenja za promet z zdravilom Avastin za zdravljenje odraslih bolnikov z novopostavljeno diagnozo glioblastoma v kombinaciji z radioterapijo in temozolomidom.