

Melléklet

***Az Európai Gyógyszerügynökség által beterjesztett tudományos következtetések,
valamint a módosítás elutasításának indokolása***

Tudományos következtetések

A tudományos értékelés átfogó összefoglalása

Az Avastin forgalomba hozatali engedélyének jogosultja kérelmezte a javallat kiterjesztését, kiegészítve azt az újonnan diagnosztizált glioblasztómában szenvedő felnőtt betegek sugárkezeléssel és temozolomiddal kombinációban történő Avastin kezelésével.

- **Hatékonysági kérdések**

A hatékonyság igazolása egy, újonnan diagnosztizált glioblasztómában (GBM) szenvedő betegekkel végzett, randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, multicentrikus, III. fázisú vizsgálaton (BO21990 vizsgálat, „AVAglio”) alapult, amelyben a bevacizumab, temozolomid és sugárkezelés (egyidejű fázis), majd bevacizumab és temozolomid (fenntartó fázis), végül bevacizumab (monoterápiás fázis) kezelést hasonlították össze a placebo, temozolomid (TMZ) és sugárterápia, illetve az azt követő placebo és temozolomid, majd placebo terápiával.

A bevacizumabot az egyidejű és a fenntartó fázisban kéthetente 10 mg/ttkg adagban, a monoterápiás fázisban pedig háromhetente 15 mg/ttkg dózisban alkalmazták. A sugárkezelést és a TMZ-t az újonnan diagnosztizált glioblasztóma esetén használt standard adagolási rend szerint alkalmazták (Stupp *et al.*, 2005).

A vizsgálat elsődleges végpontjai a vizsgáló által meghatározott teljes túlélés és progressziómentes túlélés voltak. A betegség progresszióját a módosított Macdonald kritériumok (Chinot *et al.*, 2013) alapján értékelték. A progressziómentes túlélés elsődleges elemzése statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott a bevacizumab javára (HR 0,64, 95% CI 0,55-0,74; $p < 0,0001$). A medián progressziómentes túlélést 10,6 hónapra becsülték a bevacizumab karon, 6,2 hónapra pedig a placebo karon. A teljes túlélés elemzése nem igazolt statisztikailag szignifikáns különbséget a túlélési időben a bevacizumab kar és a placebo kar között (HR 0,89, 95% CI 0,75-1,07, $p = 0,2135$).

A legfőbb hatékonysági kérdés a progressziómentes túlélés radiológiai végpontjának klinikai relevanciáját érintette a teljes túlélésre kifejtett, klinikailag releváns hatás hiányában. Az antiangiogenetikus szerek, különösen azok, amelyek a vaszkuláris endoteliális növekedési faktort (VEGF) célozzák meg, mint a bevacizumab, a kontrasztanyag-halmozás jelentős csökkenéséhez vezethetnek, és gyakran eredményeznek magas radiológiai válaszarányokat. Ezek a látszólagos reakciók nem feltétlenül jelentenek valódi antiglióma hatást. Bár a standard válaszéértékelési kritériumokat továbbfejlesztették (RANO kritériumok), hogy megpróbálják minimalizálni ezt a problémát, és segítsék a terápiás döntést, e kritériumok az előnyös klinikai hatás végpontjaként történő validálása még folyamatban van (Wen *et al.*, 2010). Fenti okok miatt a progressziómentes túlélés elsődleges elemzése során megfigyelt különbség klinikai relevanciája ismeretlen. Ez egybecseng a megkérdezett tudományos tanácsadó csoport következtetéseivel. A tudományos tanácsadó csoport kommentálta a számos, korai progressziót mutató betegnél megfigyelt hosszú túlélést is, és arra a következtetésre jutott, hogy ez az eredmény a józan észnek látszólag ellentmond, és valószínűleg további jelzője annak, hogy a vizsgálatban használt progressziómentes túlélés kritériuma nem bír klinikai jelentőséggel.

A teljes túlélés elemzése nem igazolt statisztikailag szignifikáns különbséget a túlélési időben a bevacizumab kar és a placebo kar között. Vitatható módon a progressziót követő egyirányú keresztezés akadályozhatja a teljes túlélésben jelentkező különbség felismerését. Ugyanakkor nincs olyan igazolt elemzési módszer, amely a keresztezést követően orvosolhatná ezt.

Az egészséggel összefüggő életminőség másodlagos végpontjának elemzése nem igazolták a standard terápia bevacizumabbal történő kiegészítésének előnyös hatását. Hatásról számoltak be az egészséggel összefüggő életminőség végleges romlásáig eltelt idő másodlagos végpontjának elemzése alapján. Ugyanakkor ebben az elemzésben a progresszív betegség (amely a fent leírt korlátoktól szenved) rosszabbodási eseményként szerepelt. Továbbá nem volt világos, hogy az egészséggel összefüggő életminőségi adatok gyűjtését milyen mértékben befolyásolhatta a válaszállapot ismerete. Hasonló korlátok vonatkoztak a teljesítményállapot meghatározására is.

A további végpontok, többek között a kortikoszteroid használat, illetve a glioblasztóma jelei és tünetei a bevacizumab hatásmechanizmusának fényében szintén külön megfontolást igényelnek. A kortikoszteroid alkalmazás változását, amelyet normálisan a betegségprogresszió jelzőjének tartanak, a kortikoszteroidok és a bevacizumab átfedő fiziológiai hatásai befolyásolják.

A BO21990 vizsgálatban megfigyelt hatékonysági eredmények összességében megegyeztek egy másik, a bevacizumab glioblasztómára kifejtett hatását tanulmányozó vizsgálatból (RTOG0825) jelentett eredményekkel, vagyis nincs hatás a teljes túlélésre, nincs előnyös hatás az egészséggel összefüggő életminőségre, sőt, a neurokognitív funkció károsodása is lehetséges (ahogy az RTOG0825 vizsgálatban utaltak erre).

Összességében a bevacizumab hatékonyságára vonatkozó következtetés ebben a helyzetben az volt, hogy a progressziómentes túlélésben megfigyelt hatás klinikai relevanciája nem határozható meg, és a klinikailag releváns végpontok egyike alapján sem igazolódott releváns hatás. Így a benyújtott bizonyítékok alapján a bevacizumab hatékonyságát nem igazolták meggyőző módon.

- **Biztonságossági kérdések**

A bevacizumab kezelési csoportban a leggyakoribb toxicitás a gasztrointesztinális hatások (hányinger, székrekedés, hányás), alopecia (kopaszodás), fáradékonyság, trombocitopénia, fejfájás és hipertenzió voltak. A BO21990 vizsgálatban nem figyeltek meg újabb biztonságossági jelzéseket a bevacizumabbal kapcsolatosan, azonban a 3. és 4. fokozatú mellékhatások, a súlyos mellékhatások, a progresszióval nem összefüggő halálesetek és a kezelés felfüggesztésének gyakorisága magasabb volt a bevacizumab csoportban. Ebben a vizsgálatban az artériás tromboembóliás események, főként az iszkémiás *stroke* gyakorisága kissé nagyobb volt (5,0%), mint a korábbi bevacizumab vizsgálatokban (legfeljebb 3,8% különböző kemoterápiákkal kombinálva), és magasabb, mint a placebo csoportban (1,6%). Összességében a bevacizumab toxicitása ezzel az adagolási renddel és ilyen kombinációban önmagában nem vetett fel fontos aggályokat. Ugyanakkor igazolt hatékonyság hiányában az adagolási rend toxicitása nem tekinthető elfogadhatónak.

Ezért 2014. május 22-én a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az újonnan diagnosztizált glioblasztómában szenvedő felnőtt betegek kezelésében sugárkezeléssel és

temozolomiddal kombinálva a bevacizumab előny-kockázat profilja negatív.

A CHMP 2014. május 22-én elfogadott tudományos következtetései alapján, miszerint az Avastin nem engedélyezhető az újonnan diagnosztizált glioblasztómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére sugárterápiával és temozolomiddal kombinációban, a forgalomba hozatali engedély elutasítására vonatkozó alábbi indoklás alapján:

- A bevacizumab hatékonysága sugárterápiával és temozolomiddal kombinációban az újonnan diagnosztizált glioblasztómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére nem kellő mértékben alátámasztott;
- Bizonyított hatékonyság hiányában a pozitív előny-kockázat profil nem igazolt.

A CHMP fenti véleményét követően a kérelmező felülvizsgálatot kért, és 2014. július 22-én részletes indoklást nyújtott be a CHMP-nek a forgalomba hozatali engedély megadásának elutasítását javasló véleménye felülvizsgálatára vonatkozó kérelméhez.

A kérelmező írásban és szóbeli magyarázatként mutatta be okfejtését.

A kérelmező által a felülvizsgálatra vonatkozó indoklásra adott válasz összefoglalása:

Vizsgálati módszertan, beleértve a képalkotó és betegségértékelési kritériumokat: A kérelmező úgy vélte, hogy a pivotális vizsgálatot (Avaglio) úgy tervezték meg, hogy az a GBM-re vonatkozó standard metodológiát alkalmazta a tumor növekedésének értékelésében, és követte a korszerű klinikai gyakorlatot. Bár a kérelmező elismerte, hogy az agytumорок esetén a betegség progressziójának értékelésére használt kritériumok fejlődése folyamatos, fenntartotta, hogy az Avaglio vizsgálatban alkalmazott kritériumok a szakértői javaslatokkal összhangban a leginkább előrehaladott és elfogadott technológiát képviselik. Az Avaglio vizsgálatban prospektív módon számos stratégiát alkalmaztak, hogy minimalizálják az MRI vizsgálat helytelen értelmezésének lehetőségét, beleértve egy, a pseudoprogresszió meghatározására szolgáló algoritmus bevezetését.

A progressziómentes túlélés megbízhatósága: A kérelmező úgy vélte, hogy a progressziómentes túlélés elsődleges elemzésének szilárdsága és megbízhatósága számos előre meghatározott és *post hoc* szenzitivitás elemzésben nyert megerősítést. A kulcsfontosságú *post hoc* szenzitivitás elemzések, amelyek figyelembe vették a CHMP által a betegség progressziójának meghatározására alkalmazott képalkotó technika megbízhatóságával kapcsolatosan felvetett aggályokat, az első betegség értékelés során a pseudoprogresszió és a posztirradiációs radiológiai elváltozások potenciális befolyásának elkerülése érdekében a következőket mutató betegeket kizárták: 1. valószínű vagy megerősített pseudoprogresszió, 2. valószínű pseudoprogresszió a placebo+sugárkezelés/temozolomid karon és valószínű pseudoválasz a bevacizumab+sugárkezelés/temozolomid karon, valamint 3. 93 napnál rövidebb progressziómentes túlélés. A kérelmező egy további *post hoc* progressziómentes túlélés elemzést nyújtott be, amelyben a kizárólag non-index elváltozásokon (a kezeléssel célzott, legnagyobb elváltozáson felüli eltérések) alapuló progressziót nem tekintették progressziómentes túlélési eseménynek.

Végül a kérelmező a klinikai vizsgálatokban korszerű standardként alkalmazott RANO kritériumokkal (Wen *et al.*, 2010) összhangban lévő *post hoc* elemzést nyújtott be. Az elemzés szerint a progressziómentes túlélések 84%-a egyértelműnek tartható.

A progressziómentes túlélés klinikai relevanciája: A kérelmező úgy vélte, hogy az Avaglio vizsgálat számos validált és megbízható intézkedést alkalmazott a klinikai állapot értékelésére, amely magában foglalta a beteg kilátásait (egészséggel összefüggő életminőség), neurokognitív funkcióját (mini mentális állapot vizsgálat, MMSE) és funkcionális státuszát (Karnofsky-féle teljesítményállapot, KPS). A kérelmező szerint a KPS eredmények végleges romlásáig eltelt idő növekedését mutatták ki a bevacizumab javára, függetlenül attól, hogy a progresszív betegséget befoglalták-e eseményként (előre meghatározott) vagy kizárták azt (feltáró). A betegség progressziója idején az adatok a progresszió előtt végzett értékeléshez képest rosszabbodó trendre utaltak a funkcionális állapot és az egészséggel összefüggő életminőség tekintetében, ami hangsúlyozza a betegség progressziójáig eltelt idő késleltetésének klinikai fontosságát a beteg számára. Bár a kérelmező elismerte, hogy a progresszió után gyűjtött adatok korlátozottak voltak, fenntartotta, hogy ez nem csökkenti a vizsgálat során nyert adatok értékét.

A teljes túlélésre kifejtett előnyös hatás hiánya: A kérelmező szerint a későbbi terápiák alkalmazása, amelyek gyakran tartalmaztak bevacizumabot, befolyásolhatta az eredményeket. A kérelmező arra a következtetésre jutott, hogy a feltáró túlélési elemzések egyértelmű hibái és elfogultságai ellenére ezek az elemzések a bevacizumab előnyös hatására utaltak.

A felülvizsgálat indoklására vonatkozó átfogó következtetés

A CHMP megvizsgálta a kérelmező által benyújtott, a felülvizsgálatra vonatkozó valamennyi részletes indoklást és érvelést.

A betegség progressziójának MRI értékelésével kapcsolatosan a CHMP fenntartotta azt a nézetét, miszerint a BO21990 vizsgálatban a módosított kritériumok alkalmazásának hatása továbbra sem világos. A progrediáló betegség események számát a placebo karon túlbecsülhették, a bevacizumab karon pedig alulbecsülhették. A kérelmező nem igazolta meggyőzően, hogy az elvégzett szenzitivitás elemzések képesek voltak a progressziómentes túlélés értékelésében jelen lévő szisztematikus elfogultság kockázatának csökkentésére, és megfelelőek voltak ahhoz, hogy kellő megnyugtatóssal szolgáljanak arra vonatkozóan, hogy a bevacizumab klinikailag fontos mértékű növekedést eredményez a progressziómentes túlélésben. Nevezetesen a kérelmező nem igazolta világosan, hogy a különböző szenzitivitás elemzésekben a speciális betegek vagy események kizárására kiválasztott kritériumok hogyan voltak képesek a progresszió értékelése körüli elfogultság/bizonytalanság feloldására.

A RANO kritériumok szerint végzett *post hoc* elemzés eredményeit nem tartották kellően szilárdnak, hogy feloldják a progressziómentes túlélés eredményei körül fennálló bizonytalanságokat. Ez az elemzés kisebb mértékű becsült előnyös hatást eredményezett egy olyan elemzés alapján, amely - szükségszerűen, de problematikus módon - némi informatív cenzúrát vezetett be. A további elemzések nem voltak képesek kizárni a fontos elfogultság lehetőségét, és a becsült hatást nem tartották kellően megbízhatónak annak a következtetésnek a levonásához, hogy igazolták a klinikailag releváns terápiás hatékonyságot.

Ezért a CHMP fenntartotta azt a nézetét, miszerint nem lehetett kellő bizonyossággal megbecsülni a standard kezeléshez adott bevacizumab által a tumor kontrollra kifejtett előnyös hatás mértékét.

A klinikai kimenetel tekintetében a kérelmező javasolta, hogy az életminőség fenntartása csak a betegség progressziójának időpontjáig várható, és ez elfogadható. Ugyanakkor a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a kérelmező által állított pozitív hatásokat főként a progrediáló betegségnek az elemzésekbe eseményként történő belefoglalása indukálta, és ezért azok nem nyújthatnak független támogatást vagy betekintést a progresszió késleltetésének klinikai előnyeit illetően. Számszerűleg a statisztikailag szignifikáns eredmények néhány paraméter esetén arra korlátozódtak, amikor a progrediáló betegség nem számított rosszabbodási eseménynek. Ezeket az elemzéseket óvatosan kell értelmezni, mivel a betegség progresszióját követően nem gyűjtötték szisztematikusan a releváns adatokat, és a (potenciálisan informatív) cenzúra következményes befolyása az eredményekre nem világos. Ezenfelül néhány vizsgálatot befolyásolhatott a progressziós státusz ismerete.

A teljes túlélést illetően a CHMP elismerte, hogy a BO21990 vizsgálatban nem figyeltek meg előnyös hatást a teljes túlélésben, és ez az eredmény megfelelt az RTOG 0825 vizsgálat eredményeinek. Nem igazolták, hogy a teljes túlélésre kifejtett előnyös hatás sikertelen kimutatásának legvalószínűbb okát a posztprogressziós kezelések befolyásolják (beleértve a bevacizumab csoportba való kereszteződést), semmint a hatás hiánya.

Összefoglalva, mivel a hatékonysági eredmények klinikai relevanciája nem világos, a bevacizumab előny-kockázat profilja az újonnan diagnosztizált glioblasztóma esetén a standard kezelés kiegészítéseként negatív.

A felülvizsgálatot követő ajánlások

A kérelmező érvei, valamint a biztonságosságra és hatékonyságra vonatkozó, valamennyi alátámasztó adat alapján a CHMP felülvizsgálta eredeti véleményét, és végleges véleményében többségi döntéssel arra a következtetésre jutott, hogy a fent említett gyógyszer hatékonysága nem kellően igazolt, és ezért fenntartja a fent említett gyógyszer forgalomba hozatali engedélye módosításának elutasítására vonatkozó javaslatát. A CHMP úgy véli, hogy:

- A bevacizumab hatékonysága sugárterápiával és temozolomiddal kombinációban az újonnan diagnosztizált glioblasztómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére nem kellő mértékben alátámasztott;
- Bizonyított hatékonyság hiányában a pozitív előny-kockázat profil nem igazolt.

Ezért a CHMP javasolta az Avastin forgalomba hozatali engedélye módosításának elutasítását az újonnan diagnosztizált glioblasztómában szenvedő felnőtt betegek kezelésében sugárterápiával és temozolomiddal kombinálva.