

Приложение

*Научни заключения и основания за отказ за промяна, представени от
Европейската агенция по лекарствата*

Научни заключения

Пълно резюме на научната оценка

ПРУ за Avastin подаде заявление за разширяване на показанията с цел добавяне на Avastin, в комбинация с лъчетерапия и темозоломид, за лечение на възрастни пациенти с новодиагностициран глиобластом.

- **Въпроси, свързани с ефикасността**

Демонстрацията на ефикасност се основава на рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано, многоцентрово, фаза III изпитване (проучване BO21990, „AVAglio“) на бевацизумаб, темозоломид и лъчетерапия (фаза на съпровождащо лечение), последвано от бевацизумаб и темозоломид (фаза на поддържащо лечение), последвано от бевацизумаб (фаза на монотерапия), в сравнение с плацебо, темозоломид (TMZ) и лъчетерапия, последвано от плацебо и темозоломид, последвано от плацебо, при пациенти с новодиагностициран глиобластом (GBM).

Бевацизумаб се прилага в доза 10 mg/kg веднъж на всеки две седмици през фазата на съпровождащо лечение и през фазата на поддържащо лечение и в доза 15 mg/kg веднъж на всеки три седмици във фазата на монотерапия. Лъчетерапията и TMZ се прилагат съгласно стандартните режими, използвани в среда на новодиагностициран глиобластом (Stupp *et al.*, 2005).

Общата преживяемост (OS) и преживяемостта без прогресия (PFS), както са оценени от изследователя, са комбинирани, основни, крайни точки на изпитването. Прогресията на заболяването е оценена с използване на адаптираните критерии на Macdonald (Chinot *et al.*, 2013). Основният анализ на PFS показва статистически значима разлика в полза на бевацизумаб (HR 0,64, 95% CI 0,55-0,74; $p < 0,0001$). Според оценките средноаритметичната PFS възлиза на 10,6 месеца в рамото с бевацизумаб и на 6,2 месеца в рамото с плацебо. Анализът на OS не показва статистически значима разлика в периода на преживяемост между рамото с бевацизумаб и рамото с плацебо (HR 0,89, 95% CI 0,75-1,07, $p = 0,2135$).

Основният въпрос, свързан с ефикасността, е свързан с клиничното значение на радиологичната крайна точка PFS при липсата на клинично значим ефект върху OS. Антиангиогенните средства, особено тези, действащи върху съдово-ендотелния растежен фактор (VEGF), като бевацизумаб, могат да доведат до изявено понижаване на усилването на контраста и често водят до високи проценти на радиологичен отговор. Тези привидни отговори не винаги показват истински антиглиомен ефект. Въпреки че стандартните критерии за оценка на отговора са доразвити (критерии RANO), с цел да се минимализира този проблем и да се взимат информирани решения за лечение, все още тече процес на валидиране на критериите като крайни точки, указващи клинична полза (Wen *et al.*, 2010). Поради тези причини не е известно клиничното значение на наблюдаваната разлика в основния анализ на PFS. Това отговаря на заключенията на Научната консултативна група (SAG), с която е потърсена консултация. SAG коментира и дългосрочната преживяемост, наблюдавана при много пациенти с ранна прогресия, и

заклучава, че този резултат е нелогичен и вероятно допълнително указва липсата на клинично значение на критериите за определяне на PFS, използвани в проучването.

Анализът на OS не показва статистически значима разлика в периода на преживяемост между рамото с бевацизумаб и рамото с плацебо. Несъмнено, еднопосочното преминаване към друг режим на лечение след прогресия може да попречи да бъде открита разлика при OS. Няма, обаче, установени методи за анализ, които да коригират това след преминаване към другия режим.

Анализите на допълнителната крайна точка, свързано със здравето качество на живот (HRQoL), не показват предимство на включването на бевацизумаб към стандартното лечение. Твърди се, че има ефект, въз основа на анализ на допълнителната крайна точка време до окончателно влошаване на HRQoL. Въпреки това в този анализ прогресиращото заболяване (което страда от гореописаните ограничения) е включено като събитие на влошаване. Освен това е неясно до каква степен събирането на данни за HRQoL е повлияно от известния статус на отговора. Сходни ограничения важат при определянето на общото състояние.

Другите крайни точки, включително употреба на кортикостероиди и признаци и симптоми на GMB, също се нуждаят от специално внимание с оглед на естеството на механизма на действие на бевацизумаб. Промените в употребата на кортикостероиди, за които обикновено се счита, че показват прогресия на заболяването, се смесват с припокриващите се физиологични ефекти на кортикостероидите и бевацизумаб.

Наблюдаваните резултати за ефикасност в проучване BO21990 като цяло са съвместими с резултатите, съобщени в друго изпитване, което изследва ефекта на бевацизумаб при глиобластом (RTOG0825), т.е. липса на ефект върху OS, липса на полза по отношение на HRQoL и дори възможно влошаване на неврокогнитивните функции (както предполагат данните от проучване RTOG0825).

Като цяло заключението относно ефикасността на бевацизумаб в тази среда е, че клиничното значение на наблюдавания ефект върху PFS не може да бъде определено, както и че не е установен значим ефект въз основа на някаква друга клинично значима крайна точка. Следователно, предоставените доказателства не показват убедително ефикасността на бевацизумаб.

- **Въпроси, свързани с безопасността**

Най-честите токсичности, свързани с групата за лечение с бевацизумаб, са стомашно-чревни реакции (гадене, констипация, повръщане), алопеция, умора, тромбоцитопения, главоболие и хипертония. В проучване BO21990 не са наблюдавани нови сигнали, свързани с безопасността, но в групата с бевацизумаб има по-висока честота на НС и СНС от клас 3 и 4, смъртни случаи при липса на прогресия и прекъсване на лечението. В това изпитване наблюдаваните събития на артериална тромбоемболия, предимно исхемични инсулти, са с малко по-висока честота (5,0%), отколкото в предишни изпитвания на бевацизумаб (до 3,8% в комбинация с различни химиотерапии), и с по-висока честота, отколкото в групата с плацебо (1,6%). Като цяло токсичността на бевацизумаб при този режим и в тази комбинация сама по себе си не поражда значими опасения. Въпреки това

при липсата на установена ефикасност, токсичността на този режим не може да се счита за приемлива.

Ето защо, на 22 май 2014 г. CHMP заключи, че съотношението полза/риск на бевацизумаб, в комбинация с лъчетерапия и темозоломид, за лечение на възрастни пациенти с новодиагностициран глиобластом е отрицателно.

След научните заключения на CHMP, приети на 22 май 2014 г., Avastin не може да бъде разрешен, в комбинация с лъчетерапия и темозоломид, за лечение на възрастни пациенти с новодиагностициран глиобластом, базиращи се на следните основания за отказ за издаване на разрешение за употреба:

- Ефикасността на бевацизумаб, в комбинация с лъчетерапия и темозоломид, за лечение на възрастни пациенти с новодиагностициран глиобластом не е демонстрирана в достатъчна степен;
- При липсата на доказана ефикасност не е установено положително съотношение полза/риск.

След гореописаното становище на CHMP, заявителят иска преразглеждане и на 22 юли 2014 г. подава своите подробни основания за преразглеждане на становището на CHMP, препоръчващо отказ за издаване на разрешение за употреба.

Заявителят представя своята обосновка в писмен вид и при устно обяснение.

Обобщение на отговора на заявителя относно основанията за преразглеждане:

Методология на проучването, включваща образни средства и критерии за оценка на заболяването: Заявителят смята, че основното проучване (Avaglio) е разработено с използване на стандартната методология при GBM за оценка на растежа на тумора и спазва съвременната клинична практика. Въпреки че заявителят признава, че протича процес на усъвършенстване на критериите, използвани за оценка на прогресията на заболяването при мозъчните тумори, той твърди, че критериите, използвани в проучване Avaglio, представляват най-напредналата и най-наложената технология, отговаряща на препоръките на специалистите. В Avaglio проспективно са приложени няколко стратегии, за да се минимализира възможността за неправилно тълкуване на ЯМР сканирането, включително използване на алгоритъм за определяне на псевдопрогресия.

Надеждност на PFS: Заявителят счита, че коректността и надеждността на основния анализ на PFS е потвърдена в няколко предварително дефинирани, *post-hoc* анализи на чувствителността. Основните *post-hoc* анализи на чувствителността, които взимат предвид изразените от CHMP опасения относно надеждността на образната техника при откриване на прогресия на заболяването, изключват пациенти 1) с потенциална или потвърдена псевдопрогресия, 2) с възможна псевдопрогресия в рамото с Пл+ЛТ/Т и възможен псевдоотговор в рамото с Бв+ЛТ/Т и 3) с PFS < ден 93, за да се избегне някакво потенциално въздействие на псевдопрогресията и промените при образните изследвания след лъчетерапия върху първата оценка на заболяването. Заявителят предоставя допълнителен, *post-hoc* анализ на PFS, където всички прогресии, изключително основани на неиндексни лезии, не се считат за събитие на PFS.

В заключение, заявителят предоставя *post-hoc* анализ съгласно критериите RANO (Wen *et al.*, 2010), които са съвременният стандарт, използван в клинични изпитвания. Съгласно този анализ, 84% от събитията на PFS могат да бъдат считани за недвусмислени.

Клинично значение на PFS: Заявителят счита, че проучване Avaglio използва различни валидирани и надеждни мерки за оценка на клиничното състояние, които отразяват гледната точка на пациента (свързано със здравето качество на живот [HRQoL]), неврокогнитивна функция (Мини изследване на психическото състояние [MMSE]) и функционално състояние (Общо състояние по Karnofsky [KPS]). Съгласно заявителя, резултатите за KPS показват забавяне на времето до окончателно влошаване на KPS в полза на бевацизумаб, независимо дали прогресиращото заболяване се включва (предварително определено), или изключва (изследователски) като събитие. В момента на прогресия на заболяването данните показват тенденция за влошаване на функционалното състояние и HRQoL в сравнение с оценките преди прогресия, което подрива клиничното значение за пациентите, изразяващо се в забавяне на времето до прогресия на заболяването. Въпреки че заявителят признава, че след момента на прогресия са събрани ограничени данни, той твърди, че това не намалява стойността на събраните от проучването данни.

Липса на полза при OS: Съгласно заявителя, употребата на последващи терапевтични възможности, които често включват бевацизумаб, може да води до объркване на резултата. Заявителят заключава, че въпреки очевидните недостатъци и отклонения на изследователските анализи относно преживяемостта, тези анализи показват ползотворен ефект от бевацизумаб.

Общо заключение относно основанията за преразглеждане

СНМР оценява всички подробни основания за преразглеждане и доводите, представени от заявителя.

Относно ЯМР оценката на прогресията на заболяването, СНМР поддържа становището, че влиянието на употребата на адаптираните критерии в проучване BO21990 остава неясно. Броят събития на прогресиращо заболяване може да е надценен в рамото с плацебо и подценен в рамото с бевацизумаб. Заявителят не показва убедително, че извършените анализи на чувствителността са способни да ограничат риска от систематични отклонения в оценката на PFS и са достатъчни, за да осигурят задоволителна гаранция, че бевацизумаб води до нарастване на PFS в клинично значим размер. По-конкретно, заявителят не обосновава ясно как критериите, избрани за изключване на специфични пациенти или събития при различните анализи на чувствителността, могат да адресират отклоненията/несигурностите, свързани с оценката на прогресията.

Резултатите от *post hoc* анализа съгласно критериите RANO не се считат за достатъчно надеждни, за да разрешат несигурностите, свързани с резултатите за PFS. Този анализ води до оценка за полза в малък размер, базирана на анализ, който по необходимост, но проблематично, въвежда известно селектиране на информацията. Всички допълнителни анализи не могат да изключат възможността за важно отклонение и оцененият ефект не се счита за достатъчно надежден, за да се заключи, че е установена клинично значима, терапевтична ефикасност.

Следователно СНМР поддържа становището, че не е възможно да се оцени достатъчно надеждно размерът на ползата при контрол на туморите, осигурена от бевацизумаб, когато той бъде добавен към стандартната грижа.

Относно клиничните крайни резултати, заявителят предлага, че може да се очаква само поддържане на QoL до момента на прогресия на заболяването, и това може да бъде прието. Въпреки това СНМР заключава, че твърдението на заявителя за положителни ефекти се основава предимно на включване на прогресиращото заболяване като събитие в тези анализи и, следователно, той не може да осигури отделно доказателство или данни за клиничните ползи, изразяващи се в забавяне на прогресията. Номинално са получени статистически значими резултати за някои параметри, когато прогресиращото заболяване не се включва като събитие на влошаване. Тези анализи трябва да бъдат тълкувани внимателно, тъй като свързаните данни не са събирани систематично след прогресия на заболяването, и последващото влияние на (потенциалното, свързано с информацията) селектиране на резултатите е неясно. В допълнение някои оценки може да са били повлияни от известния статус на прогресия.

Що се отнася до общата преживяемост, СНМР приема, че в проучване BO21990 не е наблюдавана полза при OS, резултат, който отговаря на резултатите от изпитване RTOG 0825. Не е установено, че най-вероятната причина за неуспех да се демонстрира полза при OS, се дължи на смесване с леченията след прогресия (включително преминаване към прием на бевацизумаб), вместо на липсата на ефект.

В заключение, тъй като клиничното значение на резултатите за ефикасност е несигурно, и съотношението полза/риск на бевацизумаб като допълваща терапия към стандартната грижа при новодиагностициран глиобластом се счита за отрицателно.

Препоръки след преразглеждане

Въз основа на доводите на заявителя и всички данни в подкрепа на безопасността и ефикасността, СНМР преразглежда своето първоначално становище и в своето крайно становище заключава с мнозинство, че ефикасността на гореспоменатия лекарствен продукт не е показана в достатъчна степен, и поради това препоръчва отказ за промяна на разрешението за употреба за гореспоменатия лекарствен продукт. СНМР счита, че:

- Ефикасността на бевацизумаб, в комбинация с лъчетерапия и темозоломид, за лечение на възрастни пациенти с новодиагностициран глиобластом не е демонстрирана в достатъчна степен;
- При липсата на доказана ефикасност не е установено положително съотношение полза/риск.

Поради това СНМР препоръчва отказ за промяна на разрешението за употреба за Avastin при лечение на възрастни пациенти с новодиагностициран глиобластом, в комбинация с лъчетерапия и темозоломид.