

## **Příloha**

***Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí změny registrace předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky***

## Vědecké závěry

### ***Celkové shrnutí vědeckého hodnocení***

Držitel rozhodnutí o registraci přípravku Avastin podal žádost o rozšíření indikace o použití přípravku Avastin v kombinaci s radioterapií a temozolomidem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným glioblastomem.

- **Otázky účinnosti**

Prokázání účinnosti vycházelo z randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické klinické studie fáze III (studie BO21990, „AVAglio“) bevacizumabu, temozolomidu a radioterapie (fáze souběžné léčby), následovaná bevacizumabem a temozolomidem (udržovací fáze), následovaná bevacizumabem (fáze monoterapie) oproti placebo, temozolomidu (TMZ) a radioterapii, následovaná placebem a temozolomidem, následovaná placebem u pacientů s nově diagnostikovaným glioblastomem (GBM).

Bevacizumab se během fáze souběžné léčby a udržovací fáze podával v dávce 10 mg/kg každé dva týdny a během fáze monoterapie v dávce 15 mg/kg každé tři týdny. Radioterapie a TMZ se podávaly v souladu se standardními režimy používanými při nově diagnostikovaném glioblastomu (Stupp a kol., 2005).

Společnými primárními cílovými ukazateli ve studii byly celkové přežití (overall survival, OS) a přežití bez progresu (progression-free survival, PFS) vyhodnocené zkoušejícím. Progrese onemocnění se hodnotila pomocí upravených McDonaldových kritérií (Chinot a kol., 2013). Primární analýza PFS ukázala statisticky významný rozdíl hovořící ve prospěch bevacizumabu (HR 0,64, 95 % CI 0,55–0,74;  $p < 0,0001$ ). Hodnota mediánu PFS byla odhadnuta na 10,6 měsíců v rameni s bevacizumabem a 6,2 měsíců v rameni s placebem. Analýza OS neprokázala žádný statisticky významný rozdíl v době přežití mezi ramenem s bevacizumabem a ramenem s placebem (HR 0,89, 95 % CI 0,75–1,07,  $p = 0,2135$ ).

Hlavní otázka účinnosti se týkala klinické významnosti radiologického cílového ukazatele PFS při nepřítomnosti klinicky významného účinku na OS. Antiangiogenní látky, zejména látky cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEFG), jako je bevacizumab, mohou vyvolat výrazný pokles zvýšení kontrastu při zobrazování a často vedou k vysoké míře radiologické odpovědi. Tyto zdánlivé odpovědi nemusí vždy znamenat skutečný účinek proti gliomu. Přestože byla standardní kritéria pro hodnocení odpovědi dále propracována (kritéria RANO), aby se tento problém minimalizoval a prováděla se informovaná rozhodnutí o léčbě, validace těchto kritérií jako cílových ukazatelů klinického přínosu dosud probíhá (Wen a kol., 2010). Z těchto důvodů není klinická významnost pozorovaného rozdílu v primární analýze PFS známa. Toto stanovisko je ve shodě se závěry, k nimž došla vědecká poradní skupina (SAG), která byla požádána o radu. SAG se rovněž vyjádřila k dlouhému přežití pozorovanému u mnoha pacientů s časnou progresí a dospěla k závěru, že toto zjištění je v rozporu s očekáváním a může být další známkou nedostatečného klinického významu kritérií pro posouzení PFS použitých v této studii.

Analýza OS neprokázala žádný statisticky významný rozdíl v době přežití mezi ramenem s bevacizumabem a ramenem s placebem. Dalo by se tvrdit, že jednosměrné překřížení po

progresi může zabránit detekci rozdílu v OS. Neexistují však žádné zavedené metody analýzy, které tuto skutečnost dokážou napravit poté, co došlo k překřížení.

Analýzy sekundárního cílového ukazatele kvality života související se zdravím (HRQoL) neprokázaly žádnou výhodu přidání bevacizumabu ke standardní léčbě. Žadatel uvedl účinek na základě analýzy sekundárního cílového ukazatele, doby do definitivního zhoršení HRQoL. Do této analýzy však bylo jako příhoda zhoršení zařazeno progredující onemocnění (na něž se vztahují výše uvedená omezení). Dále nebylo jasné, do jaké míry mohl být sběr údajů o HRQoL ovlivněn znalostí stavu odpovědi. Podobná omezení platí i pro zhoršení stavu výkonnosti.

Další cílové ukazatele, mezi něž patří užívání kortikosteroidů a známky a příznaky GBM, rovněž vyžadují speciální posouzení s ohledem na povahu mechanismu účinku bevacizumabu. Změny v užívání kortikosteroidů, které se obvykle považují za známku progresse onemocnění, jsou zkráceny překrývajícími se fyziologickými účinky kortikosteroidů a bevacizumabu.

Pozorované výsledky účinnosti ve studii BO21990 byly celkově ve shodě s výsledky hlášenými z jiné studie zkoumající účinek bevacizumabu u glioblastomu (RTOG0825), tj. žádný účinek na OS, žádný přínos ve smyslu HRQoL a možná dokonce poškození neurokognitivních funkcí (jak bylo naznačeno ve studii RTOG0825).

Celkový závěr ohledně účinnosti bevacizumabu v této situaci zněl, že nelze stanovit klinickou významnost pozorovaného účinku na PFS a že nebyl prokázán významný účinek na základě kteréhokoli z ostatních klinicky významných cílových ukazatelů. Účinnost bevacizumabu tedy nebyla pomocí předložených důkazů přesvědčivě prokázána.

- **Otázky bezpečnosti**

Nejčastější toxické účinky ve skupině s bevacizumabem byly gastrointestinální (nevolnost, zácpa, zvracení), alopecie, únava, trombocytopenie, bolest hlavy a hypertenze. Ve studii BO21990 nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály s ohledem na bevacizumab, avšak ve skupině s bevacizumabem byla vyšší incidence nežádoucích příhod a závažných nežádoucích příhod stupně 3 a 4, úmrtí bez progresse onemocnění a přerušení léčby. Arteriální tromboembolické příhody, zejména ischemické cévní mozkové příhody, pozorované v této studii měly nepatrně vyšší míru incidence (5,0 %) než v předchozích hodnoceních bevacizumabu (až 3,8 % v kombinaci s různými chemoterapiemi) a vyšší míru incidence než ve skupině s placebem (1,6 %). Celkově toxicita bevacizumabu v tomto režimu a této kombinaci sama o sobě nevyvolala velké obavy. Při chybějící prokázané účinnosti však toxicitu tohoto režimu nelze považovat za přijatelnou.

Výbor CHMP proto dne 22. května 2014 dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik bevacizumabu v kombinaci s radioterapií a temozolomidem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným glioblastomem je nepříznivý.

Po přijetí vědeckých závěrů výboru CHMP dne 22. května 2014, že přípravek Avastin nelze schválit v kombinaci s radioterapií a temozolomidem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným glioblastomem na základě těchto důvodů pro zamítnutí registrace:

- účinnost bevacizumabu v kombinaci s radioterapií a temozolomidem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným glioblastomem nebyla dostatečně prokázána,

při chybějící prokázané účinnosti nebyl prokázán příznivý poměr přínosů a rizik.

Po obdržení výše uvedeného stanoviska výboru CHMP žadatel podal žádost o přezkoumání a dne 22. července 2014 předložil své podrobné zdůvodnění žádosti o přezkoumání stanoviska výboru CHMP doporučujícího zamítnutí udělení registrace.

Žadatel své zdůvodnění předložil v písemné formě a rovněž jej vysvětlil ústně.

*Shrnutí odpovědi žadatele na zdůvodnění přezkoumání:*

Metodika studie včetně zobrazování a kritérií pro vyhodnocení nemoci: Žadatel měl za to, že hlavní studie (Avaglio) byla navržena s použitím standardní metodiky u GBM pro hodnocení růstu nádoru a řídila se současnou klinickou praxí. Žadatel uznal, že kritéria k hodnocení progresse onemocnění u nádorů mozku se neustále vyvíjejí, avšak trval na tom, že kritéria použitá ve studii Avaglio představují nejpokročilejší a uznávanou techniku v souladu s odbornými doporučeními. Ve studii Avaglio se preventivně použilo několik strategií, aby se minimalizovala možnost nesprávné interpretace MRI skenů, včetně zavedení algoritmu pro stanovení pseudoprogrese.

Spolehlivost PFS: Žadatel měl za to, že průkaznost a spolehlivost primární analýzy PFS byla potvrzena v řadě předem definovaných a post-hoc analýzách senzitivity. Klíčové post-hoc analýzy senzitivity, které braly v úvahu obavy vyslovené výborem CHMP ohledně spolehlivosti zobrazovací techniky k detekci progresse onemocnění vylučovaly pacienty 1) s potenciální nebo potvrzenou pseudoprogresí, 2) s možnou pseudoprogresí v rameni PI+RT/T a možnou pseudoprogresí v rameni Bv+RT/T a 3) s PFS < den 93, aby se zabránilo jakémukoli potenciálnímu vlivu pseudoprogrese a poradiačních změn v zobrazení při prvním vyhodnocení onemocnění. Žadatel předložil doplňující post-hoc analýzu PFS, v níž se všechny progresse založené výhradně na menších (tzv. „non-index“) lézích nepovažovaly za příhodu PFS.

A nakonec žadatel předložil *post-hoc* analýzu v souladu s kritérii RANO (Wen a kol., 2010), které jsou v současnosti standardem používaným v klinických studiích. Podle této analýzy lze 84 % PFS příhod považovat za jednoznačné.

Klinická významnost PFS: Žadatel měl za to, že ve studii Avaglio byla použita celá škála validovaných a spolehlivých parametrů k vyhodnocení klinického stavu z hlediska pacienta (kvalita života související se zdravím [HRQoL]), neurokognitivní funkce (minimální vyšetření mentálního stavu, [MMSE]) a funkční stav (stav výkonnosti dle Karnofského [KPS]). Podle žadatele výsledky KPS ukázaly prodlevu v době do definitivního zhoršení KPS hovořící ve prospěch bevacizumabu bez ohledu na to, zda bylo progredující onemocnění (PD) zahrnuto (předem specifikováno) nebo vyloučeno (explorační) jako příhoda. V době progresse onemocnění naznačovaly údaje tendenci ke zhoršení funkčního stavu a HRQoL v porovnání s hodnoceními provedenými před progresí, což podtrhává klinický význam prodloužení doby do progresse onemocnění pro pacienty. Žadatel uznal, že po uplynutí doby progresse byly shromážděny omezené údaje, avšak trval na tom, že to nijak nesnižuje hodnotu údajů získaných ve studii.

Chybějící přínos v OS: Podle žadatele mohlo použití následných linií léčby, které často zahrnovaly bevacizumab, zkreslit výsledek. Žadatel dospěl k závěru, že i přes zjevné nedostatky a systematické chyby v exploračních analýzách přežití tyto analýzy ukázaly prospěšný účinek bevacizumabu.

## **Celkový závěr ohledně důvodů pro přezkoumání**

Výbor CHMP posoudil všechny podrobné důvody pro přezkoumání a argumenty předložené žadatelem.

Co se týká vyhodnocení progresu onemocnění pomocí MRI, trval výbor CHMP na tom, že dopad použití upravených kritérií ve studii BO21990 zůstává nejasný. Počet příhod PD mohl být v rameni s placebem nadhodnocen a v rameni s bevacizumabem podhodnocen. Žadatel přesvědčivě neprokázal, že provedené analýzy senzitivity byly schopny zmírnit riziko systematických chyb při hodnocení PFS a že vedly dostatečnému utvrzení, že bevacizumab vede ke zvýšení PFS v klinicky významném rozsahu. Žadatel zejména jasně nezdůvodnil, jak mohla kritéria vybraná k vyloučení konkrétních pacientů či příhod v různých analýzách senzitivity vyřešit systematické chyby / nejasnosti v hodnocení progresu.

Výsledky *post hoc* analýzy podle kritérií RANO se nepovažovaly za dostatečně průkazné, aby vyřešily nejasnosti ohledně výsledků PFS. Tato analýza vedla k odhadovanému přínosu menšího rozsahu, vycházejícího z analýzy, která nutně, avšak problematicky, přináší určitou cenzuru informací. Všechny další analýzy nemohly vyloučit možnost významné systematické chyby a odhadovaný účinek se nepovažuje za dostatečně spolehlivý k vyvození závěru, že byla prokázána klinicky významná terapeutická účinnost.

Výbor CHMP tudíž trval na tom, že není možné s dostatečnou jistotou odhadnout, jakého rozsahu je zvýšení kontroly nádoru, které přináší přidání bevacizumabu k standardní péči.

S ohledem na klinické výsledky žadatel navrhl, že lze očekávat pouze udržení QoL do doby progresu onemocnění, a tuto skutečnost lze přijmout. Výbor CHMP však dospěl k závěru, že příznivé účinky, uvedené žadatelem, jsou založeny zejména na zařazení PD jako příhody do těchto analýz a nemohou proto poskytovat nezávislé potvrzení či vzhled do klinických přínosů oddálení progresu. Jmenovitě, žadatel zadržel statisticky významné výsledky některých parametrů, kdy se PD nepočítala jako příhoda zhoršení. Tyto analýzy je třeba interpretovat s obezřetností, neboť příslušné údaje nebyly po progresu onemocnění sbírány systematicky a následný vliv (potenciální informační) cenzury na výsledky je nejasný. Kromě toho mohla být některá hodnocení ovlivněna znalostí stavu progresu.

Co se týká celkového přežití, výbor CHMP vzal na vědomí, že ve studii BO21990 nebyl pozorován žádný přínos v OS, což je ve shodě s výsledkem studie RTOG 0825. Nepotvrdilo se, že nejpravděpodobnější příčinou nemožnosti prokázat přínos v OS je zkrácení způsobené léčbami po progresu (včetně překřížení na bevacizumab), a nikoli nedostatečný účinek.

Poněvadž klinická významnost výsledků účinnosti je nejistá, považuje se nakonec poměr přínosů a rizik bevacizumabu jako přídavné terapie k standardní léčbě nově diagnostikovaného glioblastomu za nepříznivý.

## **Doporučení po přezkoumání stanoviska**

Na základě argumentů žadatele a veškerých podpůrných údajů o bezpečnosti a účinnosti výbor CHMP přezkoumal své původní stanovisko a ve svém konečném stanovisku většinou hlasů dospěl k rozhodnutí, že účinnost výše zmíněného léčivého přípravku není dostatečně

prokázána, a proto trvá na svém doporučení zamítnout změnu registrace výše zmíněného léčivého přípravku. Výbor CHMP má za to, že:

- účinnost bevacizumabu v kombinaci s radioterapií a temozolomidem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným glioblastomem nebyla dostatečně prokázána,
- při chybějící prokázané účinnosti nebyl prokázán příznivý poměr přínosů a rizik.

Výbor CHMP proto doporučil zamítnout změnu registrace přípravku Avastin k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným glioblastomem v kombinaci s radioterapií a temozolomidem.