

## **Bilag**

*Videnskabelige konklusioner og begrundelse for afslaget på ændringsansøgningen  
fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur*

# Videnskabelige konklusioner

## *Samlet resumé af den videnskabelige vurdering*

Indehaveren af markedsføringstilladelsen for Avastin søgte om følgende udvidelse af indikationen: Behandling af nydiagnosticeret glioblastom hos voksne, kombineret med strålebehandling og temozolomid.

- **Spørgsmål vedrørende virkning**

Påvisningen af virkning var baseret på en randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-multicenterundersøgelse (BO21990, "AVAglio") af bevacizumab, temozolomid og strålebehandling (samtidig fase) efterfulgt af bevacizumab og temozolomid (vedligeholdelsesfase) efterfulgt af bevacizumab (monoterapifase), sammenlignet med placebo, temozolomid og strålebehandling efterfulgt af placebo og temozolomid efterfulgt af placebo, hos patienter med nydiagnosticeret glioblastom.

Bevacizumab blev administreret i en dosis på 10 mg/kg hver anden uge i den sideløbende fase og vedligeholdelsesfasen og i en dosis på 15 mg/kg hver tredje uge i monoterapifasen. Strålebehandling og temozolomid blev administreret i henhold til standardregimer, der anvendes ved nydiagnosticeret glioblastom (Stupp *et al.*, 2005).

De ko-primære endepunkter i undersøgelsen var total overlevelse og progressionsfri overlevelse vurderet af investigator. Sygdomsprogression blev vurderet efter modificerede Macdonald-kriterier (Chinot *et al.*, 2013). Den primære analyse af progressionsfri overlevelse viste statistisk signifikant forskel i bevacizumabs favør (HR 0,64, 95 % SI [0,55; 0,74],  $p < 0,0001$ ). Den mediane progressionsfrie overlevelse beregnedes til 10,6 måneder i bevacizumab-armen og 6,2 måneder i placeboarmen. Analyserne af total overlevelse viste ingen statistisk signifikant forskel i overlevelsestid mellem bevacizumab og placeboarmen (HR 0,89, 95 % SI [0,75; 1,07],  $p = 0,2135$ ).

I fravær af en klinisk relevant virkning på total overlevelse var det vigtigste spørgsmål vedrørende virkning den kliniske relevans af det radiologiske endepunkt progressionsfri overlevelse. Midler mod angiogenese, navnlig hæmmere af vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) såsom bevacizumab, kan bevirke et markant fald i kontrastforøgelse og resulterer sædvanligvis i høje radiologiske responsrater. Denne tilsyneladende respons er ikke altid nødvendigvis et tegn på en egentlig virkning mod gliom. Skønt standardkriterierne for responsvurdering er blevet videreudviklet (RANO-kriterierne) for at minimere dette problem og danne grundlag for afgørelser om behandling, pågår der fortsat en validering af disse kriterier som endepunkter for klinisk fordel (Wen *et al.*, 2010). Af disse grunde er den kliniske relevans af den observerede forskel i den primære analyse af progressionsfri overlevelse ukendt. Dette svarer til konklusionerne fra den videnskabelige rådgivende gruppe, som er blevet rådspurgt. Den videnskabelige rådgivende gruppe kommenterede også den lange overlevelse af mange patienter med tidlig progression og konkluderede, at dette fund var kontraintuitivt og muligvis et yderligere tegn på den manglende kliniske betydning af vurderingen af progressionsfri overlevelse i undersøgelsen.

Analysen af total overlevelse viste ingen statistisk signifikant forskel i overlevelsestid mellem bevacizumab-armen og placeboarmen. Muligvis kan envejs-overkrydsning efter progression

vanskeliggøre påvisningen af en forskel i total overlevelse. Der findes imidlertid ingen anerkendte analysemetoder, som kan afhjælpe dette efter at overkrydsning har fundet sted.

Analyserne af det sekundære endepunkt, helbredsrelateret livskvalitet, viste ingen fordel af bevacizumab som tillæg til standardbehandling. Der blev påberåbt virkning baseret på analyse af det sekundære endepunkt tiden til definitiv forværring i helbredsrelateret livskvalitet. I analysen blev progressiv sygdom (som er behæftet med ovennævnte begrænsninger) imidlertid medregnet som en forværringshændelse. Desuden var det uklart, i hvilket omfang indsamlingen af data om helbredsrelateret livskvalitet kan være blevet påvirket af kendskabet til responsstatus. Tilsvarende begrænsninger gælder for fastlæggelse af præstationsstatus

På baggrund af bevacizumabs mekanisme er der desuden behov for nærmere undersøgelse af andre endepunkter, herunder kortikosteroidforbrug og tegn og symptomer på glioblastoma multiforme. Ændringer i kortikosteroidforbrug, der normalt anses for tegn på sygdomsprogression, konfunderes af overlappningen mellem de fysiologiske virkninger af kortikosteroider og bevacizumab.

De iagttagne resultater for virkning i undersøgelse BO21990 svarede overvejende til dem, der beskrives fra en anden undersøgelse af virkningen af bevacizumab ved glioblastom (RTOG0825), dvs. ingen virkning på samlet overlevelse, ingen fordel i helbredsrelateret livskvalitet, og muligvis endda skadelig virkning på kognitiv funktion (som undersøgelse RTOG0825 tyder på).

Overordnet konkluderes det om virkningen af bevacizumab i dette scenarie, at det ikke er muligt at fastslå den kliniske relevans af den iagttagne virkning på progressionsfri overlevelse, og at der ikke er konstateret relevant virkning på grundlag af noget andet klinisk relevant endepunkt. Den forelagte evidens godtgør således ikke på overbevisende måde virkningen af bevacizumab.

- **Spørgsmål vedrørende sikkerhed**

De hyppigste toksiske virkninger i bevacizumab-gruppen var gastrointestinale virkninger (kvalme, konstipation, opkastning), alopeci, træthed, trombocytopeni, hovedpine og hypertension. Der blev ikke iagttaget nye sikkerhedssignaler med bevacizumab i undersøgelse BO21990, men i bevacizumab-gruppen var der højere forekomst af bivirkninger af grad 3 og 4, alvorlige bivirkninger, dødsfald uden progression samt seponering af behandlingen. I denne undersøgelse blev der iagttaget lidt højere forekomst af arterielle tromboemboliske hændelser, hovedsagelig iskæmisk apopleksi (5,0 %), end i tidligere undersøgelser med bevacizumab (op til 3,8 % i kombination med forskellige kemoterapeutika), og højere end i placebogruppen (1,6 %). Overordnet gav toksiciteten af bevacizumab i dette behandlingsregime og i denne kombination ikke i sig selv anledning til større betænkeligheder. I mangel af dokumenteret virkning kan toksiciteten af dette behandlingsregime imidlertid ikke anses for acceptabel.

CHMP konkluderede derfor den 22. maj 2014, at benefit/risk-forholdet var negativt for bevacizumab til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastom i kombination med stråleterapi og temozolomid.

Efter CHMP's videnskabelige konklusioner af 22. maj 2014, om, at Avastin ikke kunne godkendes til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastom i kombination med

strålebehandling og temozolomid, hvilket byggede på følgende begrundelse for afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse:

- virkningen af bevacizumab til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastom i kombination med strålebehandling og temozolomid er ikke tilfredsstillende godtgjort,
- i mangel af dokumenteret virkning er der ikke påvist et positivt benefit/risk-forhold,

anmodede ansøgerne om fornyet overvejelse og indsendte den 22. juli 2014 en detaljeret begrundelse for anmodningen om fornyet overvejelse af CHMP's udtalelse, der anbefaler afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse.

Ansøgeren forelagde sit rationale skriftligt og ved en mundtlig høring.

*Sammenfatning af ansøgerens begrundelse for fornyet overvejelse:*

Undersøgelsens metodologi, herunder kriterierne for vurdering af billeddannelse og sygdom: Ansøgeren fandt, at hovedundersøgelsen (Avaglio) var tilrettelagt med standardmetoder til vurdering af tumorvækst ved glioblastoma multiforme og fulgte den nuværende kliniske praksis. Ansøgeren vedgik, at der pågår en løbende udvikling af de kriterier, der anvendes til vurdering af sygdomsprogression ved hjernetumorer, men hævdede, at de anvendte kriterier i Avaglio-undersøgelsen repræsenterer den mest avancerede og anerkendte teknologi i henhold til ekspertanbefalinger. Der er prospektivt anvendt flere forskellige strategier i Avaglio til at minimere muligheden for ukorrekt fortolkning af MR-skanningerne, herunder en algoritme til bestemmelse af pseudoprogession.

Pålideligheden af progressionsfri overlevelse: Ansøgeren fandt, at robustheden og pålideligheden af den primære analyse af progressionsfri overlevelse bekræftedes af en række analyser, dels prædefinerede, dels post hoc. De vigtigste post hoc-følsomhedsanalyser til imødegåelse af CHMP's betænkeligheder vedrørende pålideligheden af billeddannelsesteknik til påvisning af sygdomsprogression udelukkede patienter 1) med potentiel eller bekræftet pseudoprogession, 2) med mulig pseudoprogession i PI+RT/T-armen og mulig pseudorespons i Bv+RT/T-armen og 3) med progressionsfri overlevelse < dag 93. Hensigten hermed var at undgå eventuel mulig virkning af pseudoprogession samt ændringer i billeddannelse efter strålebehandling ved første sygdomsvurdering. Ansøgeren fremlagde en supplerende post hoc-analyse af progressionsfri overlevelse, hvor alle de progressioner, der udelukkende baseret var på ikke indicerede forandringer, ikke blev betragtet som hændelser knyttet til progressionsfri overlevelse.

Endelig forelagde ansøgeren en *post hoc*-analyse i henhold til RANO-kriterierne (Wen *et al.*, 2010), som er den nuværende standard i kliniske undersøgelser. Ifølge denne analyse kunne 84 % af hændelserne vedrørende progressionsfri overlevelse anses for klare.

Den kliniske relevans af progressionsfri overlevelse: Ansøgeren fandt, at Avaglio-undersøgelsen anvendte en række forskellige validerede og pålidelige målinger til vurdering af den kliniske status, som inddrog patientens synsvinkel (helbredsrelateret livskvalitet, neurokognitiv funktion (Mini Mental Status Examination (MMSE)) og funktionel status (Karnofsky Performance Status (KPS)). Ifølge ansøgeren sås en forlængelse af tiden til definitiv forværring af KPS til i bevacizumabs favør uanset om progressiv sygdom blev medtaget (præsificeret) eller blev udelukket (orienterende) som en hændelse. På tidspunktet for sygdomsprogression

viste dataene tendens til forringelse af funktionel status og helbredsrelateret livskvalitet i forhold til før progression, hvilket vidner om den kliniske betydning for patienterne af forlængelse af tiden til sygdomsprogression. Ansøgeren vedgik, at der kun var indsamlet begrænsede data efter progressionstidspunktet, men hævdede, at dette ikke nedsætter værdien af de data, der er indsamlet i undersøgelsen.

Manglende fordel i form af total overlevelse: Ifølge ansøgeren kan resultaterne være blevet konfunderet af efterfølgende behandlingsforløb, der ofte indbefattede bevacizumab. Ansøgeren konkluderede, at de orienterende analyser af overlevelse viste gavnlige virkning af bevacizumab trods deres åbenbare fejl og skævheder.

## **Samlet konklusion om begrundelsen for fornyet overvejelse**

CHMP gennemgik alle punkter i ansøgerens detaljerede begrundelse for fornyet overvejelse og argumentation.

Vedrørende MRI-vurderingen af sygdomsprogression fastholdt CHMP, at betydningen af anvendelsen af modificerede kriterier i undersøgelse BO21990 fortsat er uklar. Antallet af hændelser knyttet til sygdomsprogression kan være blevet overvurderet i placeboarmen og undervurderet i bevacizumab-armen. Ansøgeren har ikke overbevisende godtgjort, at de udførte følsomhedsanalyser kunne afbøde risikoen for systematiske skævheder i vurderingen af progressionsfri overlevelse eller var tilstrækkelige til at sikre, at bevacizumab bevirker en klinisk betydningsfuld forlængelse af progressionsfri overlevelse. Navnlig har ansøgeren ikke klart redegjort for, hvordan de valgte kriterier for udelukkelse af bestemte patienter eller hændelser i de forskellige følsomhedsanalyser tog højde for skævheder/usikkerheder omkring vurderingen af progression.

Resultaterne af *post hoc*-analysen i henhold til RANO-kriterierne blev ikke anset for tilstrækkelig robuste til at afklare usikkerhederne omkring resultaterne for progressionsfri overlevelse. Denne analyse resulterede i en skønnet fordel, som var mindre, baseret på en analyse, som nødvendigvis, men problematisk, indfører nogen censurering af oplysninger. Ingen af de supplerende analyser kan udelukke muligheden for betydelig skævhed, og den skønnede virkning anses ikke for tilstrækkelig sikker til at konkludere, at der er fastslået en klinisk relevant terapeutisk virkning.

CHMP fastholdt derfor, at det ikke med tilstrækkelig sikkerhed kan beregnes, hvor stor en forøgelse af tumorkontrol der opnås med bevacizumab som tillæg til standardbehandling.

Vedrørende de kliniske resultater fremførte ansøgeren, at livskvaliteten kun kan forventes opretholdt til tidspunktet for sygdomsprogression, hvilket kan godtages. CHMP konkluderede imidlertid, at de positive virkninger, der påberåbes af ansøgeren, hovedsagelig skyldes medregning af sygdomsprogression som hændelse i analyserne og derfor ikke tilstrækkeligt underbygger eller belyser de kliniske fordele ved at forsinke progressionen. Nominelt opnåedes signifikante resultater for visse parametre, når sygdomsprogression ikke blev anset som en forværringshændelse. Disse analyser bør tolkes med forsigtighed, da der efter sygdomsprogression ikke systematisk indsamledes relevante data, og den deraf følgende virkning af censurering (potentielt af informationer) af resultaterne er uklar. Desuden kan visse vurderinger være blevet påvirket af kendskabet til progressionsstatus.

For total overlevelse konstaterede CHMP, at der ikke er iagttaget nogen fordel i total overlevelse i undersøgelse BO21990, hvilket er i overensstemmelse med resultatet af undersøgelse RTOG 0825. Det er ikke sandsynliggjort, at den manglende påvisning af en fordel i total overlevelse i højere grad end manglende virkning skyldes konfundering som følge af behandlinger foretaget efter sygdomsprogression (herunder overkrydsning til bevacizumab).

Som konklusion er den kliniske relevans af resultaterne vedrørende virkning usikker, og benefit/risk-forholdet for bevacizumab som tillæg til standardbehandling af nydiagnosticeret glioblastom anses for negativt.

## **Anbefalinger vedrørende fornyet overvejelse**

På grundlag af ansøgerens argumentation og alle de støttende data vedrørende kvalitet, sikkerhed og virkning foretog CHMP en fornyet vurdering af sin oprindelige udtalelse. Udvalget konkluderede i sin endelige udtalelse ved en flertalsafgørelse, at kvaliteten og virkningen af ovennævnte lægemiddel ikke er tilstrækkeligt påvist, og fastholder derfor sin anbefaling om afslag på ændringen af markedsføringstilladelsen. CHMP finder:

- at virkningen af bevacizumab i kombination med strålebehandling og temozolomid til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastom ikke er tilstrækkeligt påvist, og
- at der i mangel af dokumenteret virkning ikke er påvist et positivt benefit/risk-forhold.

CHMP anbefalede derfor afslag på ansøgninger om ændring af markedsføringstilladelsen for Avastin til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret glioblastom i kombination med strålebehandling og temozolomid.