

Anhang

*Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen
Arzneimittel-Agentur für die Versagung der Änderung*

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Avastin beantragte eine Erweiterung des Anwendungsgebiets für Avastin auf die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom in Kombination mit Strahlentherapie und Temozolomid.

- **Wirksamkeitsbedenken**

Der Nachweis der Wirksamkeit stützte sich auf eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie (Studie BO21990, „AVAglio“) zu Bevacizumab, Temozolomid und Strahlentherapie (gleichzeitige Phase), gefolgt von Bevacizumab und Temozolomid (Erhaltungsphase), gefolgt von Bevacizumab (Monotherapiephase) vs. Placebo, Temozolomid (TMZ) und Strahlentherapie, gefolgt von Placebo und TMZ, gefolgt von Placebo, bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom (GBM).

Bevacizumab wurde in der gleichzeitigen Phase und der Erhaltungsphase in einer Dosierung von 10 mg/kg alle zwei Wochen und in der Monotherapiephase in einer Dosierung von 15 mg/kg alle drei Wochen verabreicht. Strahlentherapie und TMZ wurden entsprechend dem Behandlungsstandard bei neu diagnostiziertem Glioblastom angewendet (Stupp *et al.*, 2005).

Ko-primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß der Bewertung durch den Prüfer. Krankheitsprogression wurde anhand der angepassten Macdonald-Kriterien beurteilt (Chinot *et al.*, 2013). Die primäre Analyse des PFS ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Bevacizumab (HR 0,64; 95%-KI 0,55 - 0,74; $p < 0,0001$). Das mediane PFS lag bei 10,6 Monaten im Bevacizumab-Arm und bei 6,2 Monaten im Placebo-Arm. Die Analyse des OS ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Lebenserwartung zwischen dem Bevacizumab-Arm und dem Placebo-Arm (HR 0,89; 95%-KI 0,75 - 1,07; $p = 0,2135$).

Das Hauptproblem im Zusammenhang mit der Wirksamkeit war die klinische Relevanz des radiologischen Endpunkts PFS in Abwesenheit eines klinisch relevanten Effekts auf das OS. Antiangiogene Wirkstoffe, insbesondere solche, die wie Bevacizumab auf den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtet sind, können eine erhebliche Abnahme bei der Kontrastmittelverstärkung verursachen und führen im Allgemeinen zu hohen radiologischen Ansprechraten. Dieses scheinbare Ansprechen ist nicht notwendigerweise ein Anzeichen eines echten Antiglioblastomeffekts. Zwar sind, um dieses Problem zu minimieren und Behandlungsentscheidungen zu erleichtern, die Standardkriterien für die Beurteilung des Ansprechens in solchen Fällen weiterentwickelt worden (RANO-Kriterien), ihre Validierung als Endpunkte eines klinischen Nutzens ist jedoch immer noch im Gang (Wen *et al.*, 2010). Aufgrund dessen kann nicht entschieden werden, ob der bei der primären Analyse des PFS beobachtete Unterschied klinisch relevant ist. Dies steht im Einklang mit den Schlussfolgerungen der konsultierten wissenschaftlichen Beratergruppe (SAG). Die SAG kommentierte darüber hinaus das lange Überleben, das bei zahlreichen Patienten mit früher Progression beobachtet wurde, und kam zu der Auffassung, dass dieser Befund nicht intuitiv ist

und möglicherweise einen weiteren Hinweis auf die fehlende klinische Aussagekraft der in der Studie zur Beurteilung des PFS herangezogenen Kriterien darstellt.

Die Analyse des OS ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Lebenserwartung zwischen dem Bevacizumab-Arm und dem Placebo-Arm. Ein einfacher Crossover nach Progression kann u. U. den Nachweis eines Unterschieds beim OS behindern. Es gibt jedoch keine etablierten Analysemethoden, mit denen dies behoben werden kann, nachdem der Crossover stattgefunden hat.

Die Analyse des sekundären Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL) ergab, dass eine Zugabe von Bevacizumab zur Standardbehandlung keinen zusätzlichen Nutzen erbrachte. Es wurde behauptet, die Analyse des sekundären Endpunkts Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der HRQoL hätte einen Effekt ergeben. In diese Analyse war jedoch Krankheitsprogression (für die die oben genannten Einschränkungen gelten) als ein Ereignis der Verschlechterung eingeschlossen. Des Weiteren war nicht klar, inwieweit die Erfassung der HRQoL-Daten durch die Kenntnis des Ansprechstatus beeinflusst worden sein könnte. Ähnliche Einschränkungen gelten für die Beurteilung des Leistungsstatus.

Weitere Endpunkte, wie z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden und Anzeichen und Symptome eines GBM, erfordern vor dem Hintergrund des Wirkmechanismus von Bevacizumab ebenfalls besondere Überlegungen. Änderungen bei der Anwendung von Kortikosteroiden werden normalerweise als Anzeichen für eine Krankheitsprogression gewertet, ihre Aussagekraft wird jedoch durch das Überlappen der physiologischen Wirkungen von Kortikosteroiden und Bevacizumab gemindert.

Die bei der Studie BO21990 beobachteten Wirksamkeitsergebnisse waren im Allgemeinen konsistent mit den bei einer anderen Studie (RTOG 0825) erhaltenen Ergebnissen, bei der die Wirkung von Bevacizumab bei Glioblastomen untersucht wurde: kein Effekt auf das OS, kein Nutzen im Hinblick auf die HRQoL und möglicherweise sogar ein Nachteil für die neurokognitive Funktion (wie die Studie RTOG 0825 nahelegte).

Insgesamt lautete die Schlussfolgerung im Hinblick auf die Wirksamkeit von Bevacizumab in dieser Situation, dass nicht festgestellt werden kann, ob der beobachtete Effekt auf das PFS klinisch relevant ist und dass relevante Effekte im Zusammenhang mit anderen klinisch relevanten Endpunkten nicht gezeigt worden sind. Die Wirksamkeit von Bevacizumab konnte daher mit den vorgelegten Daten nicht überzeugend belegt werden.

- **Sicherheitsbedenken**

Die häufigsten in der Bevacizumab-Behandlungsgruppe beobachteten toxischen Wirkungen waren gastrointestinaler Natur (Übelkeit, Obstipation, Erbrechen) sowie Alopezie, Fatigue (Müdigkeit), Thrombozytopenie, Kopfschmerzen und Hypertonie. In der Studie BO21990 wurden keine neuen Sicherheitssignale für Bevacizumab beobachtet. Jedoch zeigte sich in der Bevacizumab-Gruppe eine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Ereignissen der Grade 3 und 4, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, nicht progressionsbedingten Todesfällen sowie von Behandlungsabbrüchen. Arterielle thromboembolische Ereignisse, v. a. ischämische Schlaganfälle, traten in dieser Studie mit einer etwas höheren Inzidenzrate (5,0 %) auf als in früheren Studien zu Bevacizumab (bis zu 3,8 % in Kombination mit verschiedenen Chemotherapien) und waren höher als in der Placebo-Gruppe (1,6 %). Insgesamt gesehen gab

bei diesem Behandlungsregime die Toxizität von Bevacizumab selbst keinen Anlass zu größeren Bedenken. Allerdings kann die beobachtete Toxizität dieses Regimes vor dem Hintergrund einer nicht belegten Wirksamkeit nicht als akzeptabel erachtet werden.

Daher gelangte der CHMP am 22. Mai 2014 zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Bevacizumab in Kombination mit Strahlentherapie und Temozolomid bei der Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom negativ ist.

Entsprechend den am 22. Mai 2014 angenommenen wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des CHMP, dass Avastin in Kombination mit Strahlentherapie und Temozolomid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom nicht zugelassen werden kann, auf der Grundlage der folgenden Begründung für die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen:

- Die Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit Strahlentherapie und Temozolomid bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom ist nicht ausreichend belegt worden.
- Ohne erwiesene Wirksamkeit ließ sich kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis ableiten.

Der Antragsteller beantragte eine erneute Überprüfung des oben erwähnten CHMP-Gutachtens, das die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen empfahl, und reichte am 22. Juli 2014 eine detaillierte Begründung für diesen Antrag ein.

Der Antragsteller legte seine Begründung sowohl schriftlich als auch in mündlichen Erläuterungen dar.

Zusammenfassung der Begründung des Antragstellers für seinen Antrag auf Überprüfung:

Studienmethodik, einschließlich Bildgebung und Beurteilungskriterien für die Erkrankung: Der Antragsteller argumentierte, dass das Protokoll der Zulassungsstudie (Avaglio) entsprechend der Standardmethodik zur Beurteilung des Tumorwachstums bei GBM entworfen wurde und der aktuellen klinischen Praxis folgt. Der Antragsteller räumte zwar ein, dass sich die Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsprogression bei Hirntumoren in einem Prozess der Entwicklung befinden, wies jedoch darauf hin, dass die bei der Avaglio-Studie verwendeten Kriterien den aktuellsten und weithin akzeptierten Stand der Technik repräsentieren und im Einklang mit den Empfehlungen der Experten stehen. Bei der Studie Avaglio wurden prospektiv verschiedene Strategien angewendet, um die Möglichkeit einer fehlerhaften Interpretation des MRT-Scans zu minimieren, darunter ein Algorithmus für die Erkennung einer Pseudo-Progression.

Zuverlässigkeit der Beobachtung eines veränderten PFS: Der Antragsteller argumentierte, dass die Robustheit und Zuverlässigkeit der Primäranalyse des PFS durch eine Reihe von vorgegebenen und *Post-hoc*-Sensitivitätsanalysen bestätigt worden ist. In zentralen *Post-hoc*-Sensitivitätsanalysen, mit denen auf die vom CHMP hinsichtlich der Zuverlässigkeit der Bildgebungstechnik beim Nachweis einer Krankheitsprogression erhobenen Bedenken eingegangen wurde, waren Patienten 1) mit möglicher oder bestätigter Pseudo-Progression, 2) mit möglicher Pseudoprogession im Placebo+Temozolomid/Strahlentherapie-Arm und möglichem Pseudo-Ansprechen im Bevacizumab+Temozolomid/Strahlentherapie-Arm und 3)

mit PFS < Tag 93 ausgeschlossen, um einen eventuellen Einfluss einer Pseudo-Progression und Änderungen nach der Bestrahlung hinsichtlich der Bildgebung bei der ersten Untersuchung der Erkrankung zu vermeiden. Der Antragsteller legte eine zusätzliche *Post-hoc*-Analyse des PFS vor, in der alle Progressionen, die ausschließlich auf Nicht-Index-Läsionen beruhten, nicht als PFS-Ereignis gewertet wurden.

Schließlich legte der Antragsteller eine *Post-hoc*-Analyse gemäß den RANO-Kriterien (Wen *et al.*, 2010) vor, die den bei klinischen Studien verwendeten aktuellen Standard darstellen. Dieser Analyse zufolge konnten 84 % der PFS-Ereignisse als eindeutig angesehen werden.

Klinische Relevanz des PFS: Der Antragsteller argumentierte, dass bei der Avaglio-Studie eine Vielzahl von validierten und verlässlichen Maßen zur Beurteilung des klinischen Status angewandt worden sind, mit denen die Perspektive des Patienten (die gesundheitsbezogene Lebensqualität [HRQoL]), die neurokognitive Funktion (*Mini Mental Status Examination* [MMSE]) und der Leistungsstatus (*Karnofsky Performance Status* [KPS]) erfasst wurden. Nach Darstellung des Antragstellers wiesen die KPS-Ergebnisse eine Verlängerung des Zeitraums bis zur definitiven Verschlechterung des KPS zugunsten von Bevacizumab hin, unabhängig davon, ob die Krankheitsprogression als Ereignis eingeschlossen (vorgegeben) oder ausgeschlossen (exploratorisch) war. Die Daten wiesen zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression auf einen Trend zur Verschlechterung des Leistungsstatus und der HRQoL im Vergleich zur Bewertung vor der Progression hin, was die klinische Bedeutung einer Verlängerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression für die Patienten unterstreicht. Der Antragsteller räumte zwar ein, dass über den Zeitpunkt der Progression hinaus nur begrenzt Daten erfasst worden waren, machte jedoch geltend, dass dies den Wert der während der Studie erfassten Daten nicht beeinträchtigt.

Ausbleiben einer Verbesserung des OS: Dem Antragsteller zufolge könnte das Ergebnis durch anschließend angewendete Therapielinien, die häufig Bevacizumab einschlossen, verzerrt worden sein. Der Antragsteller zog jedoch den Schluss, dass die exploratorischen Untersuchungen zum Überleben trotz ihrer offensichtlichen Mängel und Verzerrungen auf einen Nutzen von Bevacizumab hinwiesen.

Übergreifende Schlussfolgerung zu der Begründung für die Überprüfung

Der CHMP bewertete die detaillierte Begründung für den Antrag auf Überprüfung und die vom Antragsteller vorgebrachten Argumente.

Die Beurteilung der Krankheitsprogression durch MRT betreffend blieb der CHMP bei seiner Auffassung, dass hinsichtlich eines möglichen Einflusses durch die Verwendung angepasster Kriterien bei der Studie BO21990 Unklarheit herrscht. Die Anzahl von Krankheitsprogression-Ereignissen könnte im Placebo-Arm überschätzt und im Bevacizumab-Arm unterschätzt worden sein. Der Antragsteller hat nicht überzeugend gezeigt, dass mit den durchgeführten Sensitivitätsanalysen das Risiko systematischer Verzerrungen bei der Beurteilung des PFS gemindert werden konnte und dass sie ausreichend verlässliche Belege für einen klinisch relevanten Anstieg des PFS nach Bevacizumab-Behandlung liefern. Insbesondere hat der Antragsteller nicht klar begründet, inwieweit die gewählten Kriterien für den Ausschluss bestimmter Patienten oder Ereignisse in den verschiedenen Sensitivitätsanalysen zur Klärung

der Verzerrungen und Unsicherheiten bei der Beurteilung der Progression haben beitragen können.

Die Ergebnisse der *Post-hoc*-Analyse gemäß den RANO-Kriterien wurden nicht als ausreichend robust angesehen, um die Unsicherheiten im Zusammenhang mit den PFS-Resultaten zu beseitigen. Diese Analyse, bei der notwendigerweise in gewissem Umfang eine informative Zensierung angewendet werden musste, was nicht unproblematisch war, ergab einen geschätzten Nutzen von geringerer Größenordnung. Alle zusätzlichen Analysen können die Möglichkeit einer größeren Verzerrung nicht ausschließen. Daher wird der geschätzte Effekt nicht als ausreichend verlässlich betrachtet, um den Schluss zu erlauben, dass eine klinisch relevante therapeutische Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

Folglich blieb der CHMP bei seiner Auffassung, dass es nicht möglich war, mit ausreichender Verlässlichkeit die Größe des zusätzlichen Beitrags zur Tumorkontrolle abzuschätzen, den Bevacizumab bei Kombination mit der Standardbehandlung leistet.

Im Hinblick auf die klinischen Ergebnisse wies der Antragsteller darauf hin, dass eine Erhaltung der Lebensqualität nur bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression zu erwarten ist, und dies kann akzeptiert werden. Der CHMP schloss jedoch, dass die vom Antragsteller behaupteten positiven Effekte v. a. durch den Einschluss der Krankheitsprogression als Ereignis in diese Analysen veranlasst waren und dass sie daher keinen unabhängigen Beleg oder Einblick in Bezug auf einen etwaigen klinischen Nutzen in Form einer Verzögerung der Progression liefern. Wurde die Krankheitsprogression nicht als Ereignis der Verschlechterung gewertet, blieben für einige Parameter die Ergebnisse weiter statistisch signifikant. Diese Analysen sollten jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da die relevanten Daten nach der Krankheitsprogression nicht systematisch gesammelt wurden und über den sich daraus ergebenden Einfluss einer (möglicherweise informativen) Zensierung Unklarheit besteht. Darüber hinaus könnten einige Bewertungen durch die Kenntnis des Progressionsstatus beeinflusst worden sein.

Das Gesamtüberleben betreffend stellte der CHMP fest, dass in Studie BO21990 kein Nutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens beobachtet worden war, ein Befund, der mit dem Ergebnis der Studie RTOG 0825 im Einklang steht. Es ist nicht nachgewiesen worden, dass die wahrscheinlichste Ursache für die Unmöglichkeit, einen Nutzen im Hinblick auf das OS zu zeigen, eine Verzerrung durch Behandlungen nach der Progression (einschließlich Crossover zu Bevacizumab) ist und nicht das Ausbleiben eines Effekts.

Insgesamt herrscht also in Bezug auf die klinische Relevanz der Wirksamkeitsergebnisse Unsicherheit, und das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Bevacizumab als Zusatz zur Standardbehandlung bei neu diagnostiziertem Glioblastom wird als negativ erachtet.

Empfehlungen nach der erneuten Überprüfung

Auf der Grundlage der Argumente des Antragstellers und aller vorgelegten Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit überprüfte der CHMP sein ursprüngliches Gutachten und stellte in seinem Abschlussgutachten durch Mehrheitsbeschluss fest, dass die Wirksamkeit des oben genannten Arzneimittels nicht ausreichend erwiesen ist, und hält daher seine Empfehlung für die Versagung der Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für das oben genannte Arzneimittel aufrecht. Der CHMP ist folgender Auffassung:

- Die Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit Strahlentherapie und Temozolomid bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom ist nicht ausreichend belegt worden.
- Ohne erwiesene Wirksamkeit konnte kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis abgeleitet werden.

Daher hat der CHMP empfohlen, die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Avastin zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom in Kombination mit Strahlentherapie und Temozolomid zu versagen.