

## **Lisa**

*Euroopa Raviameti esitatud teaduslikud järeldused ning müügiloa muutmisest keeldumise alused*

# Teaduslikud järeldused

## *Teadusliku hindamise üldkokkuvõte*

Avastini müügiloa hoidja taotles näidustuse laiendamist, et kaasata Avastini kasutamine kombinatsioonis kiiritusravi ja temosolomiidiga äsja diagnoositud glioblastoomiga täiskasvanud patsientidel.

- **Efektiivsus**

Efektiivsuse tõestus põhines randomiseeritud topeltpimedal platseebokontrollitud mitmekeskuselisel III faasi uuringul (uuring BO21990, „AVAglio”), milles uuriti bevatsisumaabi, temosolomiidi ja kiiritusravi (samaaegne faas), seejärel bevatsisumaabi ja temosolomiidi (säilitusravi faas), seejärel bevatsisumaabi (monoteraapia faas) võrreldes platseeboga, temosolomiidi ja kiiritusravi, millele järgnes platseebo, ja temosolomiidi, millele järgnes platseebo, äsja diagnoositud glioblastoomiga patsientidel.

Bevatsisumaabi manustati samaaegses faasis ja säilitusravi faasis annuses 10 mg/kg iga kahe nädala tagant ning monoteraapia faasis annuses 15 mg/kg iga kolme nädala tagant. Kiiritusravi toimus ja temosolomiidi manustati äsja diagnoositud glioblastoomi standardravirežiimi järgi (Stupp *et al.*, 2005).

Uuringu kombineeritud esmased tulemusnäitajad olid hinnanguline üldine elulemus ja progresseerumiseta elulemus. Haiguse progresseerumist hinnati kohandatud Macdonaldi kriteeriumide järgi (Chinot *et al.*, 2013). Progresseerumiseta elulemuse esmases analüüsis selgus statistiliselt oluline erinevus bevatsisumaabi kasuks (HR 0,64, 95% CI 0,55–0,74;  $p < 0,0001$ ). Keskmine progresseerumiseta elulemus oli bevatsisumaabi rühmas hinnanguliselt 10,6 kuud ja platseeborühmas 6,2 kuud. Üldise elulemuse analüüsis ei selgunud bevatsisumaabi rühma ja platseeborühma statistiliselt olulist erinevust (HR 0,89, 95% CI 0,75–1,07,  $p = 0,2135$ ).

Peamine efektiivsusküsimus oli progresseerumiseta elulemuse radioloogiliste tulemusnäitajate kliiniline olulisus kliiniliselt olulise toime puudumise korral üldise elulemuse suhtes. Antiangiogeensed ained, eriti need, mille sihtmärk on vaskulaarse endoteeli kasvufaktor (VEGF), näiteks bevatsisumaab, vähendavad kontrastsust oluliselt ja annavad üldiselt tulemuseks suure radioloogilise ravivastuse. Need näilised vastused ei pruugi alati näidata tegelikku glioomivastast toimet. Kuigi ravivastuse standardseid hindamiskriteeriume on edasi arendatud (RANO kriteeriumid), et probleemi vähendada ja anda teavet raviotsuste tegemiseks, on nende kriteeriumide kui kliinilise kasulikkuse tulemusnäitajate valideerimine alles toimumas (Wen *et al.*, 2010). Nendel põhjustel on progresseerumiseta elulemuse esmases analüüsis täheldatud erinevuse kliiniline olulisus tundmatu. See on kooskõlas konsulteeritud teadusnõuanderühma järeldustega. Teadusnõuanderühm kommenteeris ka paljudel varase progressiooniga patsientidel täheldatud pikka elulemust ja järeldas, et see leid on arusaamatu ja võib-olla viidata sellele, et uuringus kasutatud progresseerumiseta elulemuse määramise kriteeriumidel puudub kliiniline olulisus.

Üldise elulemuse analüüsis ei selgunud bevatsisumaabi rühma ja platseeborühma elulemuse statistiliselt olulist erinevust. Väidetavalt võib ühesuunaline ristsiire pärast progresseerumist

takistada erinevuse tuvastamist üldises elulemuses. Samas puuduvad väljakujunenud analüüsimeetodid, mis võiks olukorda pärast ristsiirde toimumist parandada.

Teisese tulemusnäitaja, tervisega seotud elukvaliteedi analüüsis ei selgunud, et bevatsisumaabi lisamine standardravile annaks eelise. Väidetav toime põhines teisese tulemusnäitaja, tervisega seotud elukvaliteedi lõpliku halvenemiseni möödunud aja analüüsil. Samas arvestati analüüsis halvenemisena ka progresseeruvat haigust (mille suhtes kehtivad eespool kirjeldatud piirangud). Lisaks oli ebaselge, mil määral võis ravivastuse seisundi teadmine mõjutada tervisega seotud elukvaliteedi andmete kogumist. Sarnased piirangud kehtivad üldseisundi määramise kohta.

Teised tulemusnäitajad, sealhulgas kortikosteroidide kasutamine ning glioblastoomi nähud ja sümptomid, vajavad samuti erilist tähelepanu, arvestades bevatsisumaabi toimemehhanismi laadi. Muutusi kortikosteroidide kasutamises, mida peetakse tavaliselt haiguse progresseerumise näitajaks, häirib kortikosteroidide ja bevatsisumaabi füsioloogilise toime kattuvus.

Uuringus BO21990 täheldatud efektiivsustulemused olid üldiselt kooskõlas uuringu RTOG0825 tulemustega, kus uuriti bevatsisumaabi toimet glioblastoomi korral, st toime üldisele elulemusele puudus, kasulikkus tervisega seotud elukvaliteedile puudus ja on võimalik, et neurokognitiivsele funktsioonile avaldus isegi kahjulik toime (nagu oletatakse uuringus RTOG0825).

Selles kontekstis oli bevatsisumaabi efektiivsuse üldjärelendus, et progresseerumiseta elulemuse suhtes täheldatud toime kliinilist olulisust ei saa määrata ja ühegi teise kliiniliselt olulise tulemusnäitaja alusel ei ole olulist toimet tõestatud. Seega ei tõenda esitatud andmed veenvalt bevatsisumaabi efektiivsust.

- **Ohutus**

Bevatsisumaabi rühmas kõige sagedamini esinenud toksilisus oli seotud seedetraktiga (iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine), samuti esines alopeetsia, väsimus, trombotsütopeenia, peavalu ja hüpertensioon. Uuringus BO21990 ei täheldatud bevatsisumaabiga seotud uusi ohuohutussignaale, kuid 3. ja 4. astme kõrvalnähte, raskeid kõrvalnähte, progresseerumiseta haigusega surmajuhtumeid ja ravi katkestamist esines bevatsisumaabi rühmas rohkem. Selles uuringus täheldati arteriaalse trombemboolia juhtumite, peamiselt isheemiliste insultide, veidi suuremat esinemissagedust (5,0%) kui varasemates bevatsisumaabi uuringutes (kuni 3,8% kombinatsioonis mitmesuguste keemiaravidega) ja suuremat kui platseeborühmas (1,6%). Üldiselt ei tekitanud bevatsisumaabi toksilisus selles ravirežiimis ja kombinatsioonis iseenesest suuri probleeme. Tõestamata efektiivsuse korral ei saa selle ravirežiimi toksilisust siiski pidada vastuvõetavaks.

Seetõttu järeldas inimravimite komitee 22. mail 2014, et kiiritusravi ja temosolomiidiga kombineeritud bevatsisumaabi kasulikkuse ja riski suhe äsja diagnoositud glioblastoomiga täiskasvanud patsientidel on negatiivne.

Järgides inimravimite komitee 22. mail 2014 vastu võetud teaduslikke järeldusi, et Avastin ei ole kombinatsioonis kiiritusravi ja temosolomiidiga äsja diagnoositud glioblastoomiga täiskasvanud patsientide raviks vastuvõetav, esitati alljärgnevad müügiloa andmisest keeldumise alused:

- bevatsisumaabi efektiivsus koos kiiritusravi ja temosolomiidiga äsja diagnoositud glioblastoomiga täiskasvanud patsientide ravis ei ole piisavalt tõestatud;
- tõestamata efektiivsuse korral ei ole saavutatud positiivset kasulikkuse ja riski

tasakaalu.

Pärast inimravimite komitee eespool nimetatud arvamuse vastuvõtmist esitas taotleja 22. juulil 2014 üksikasjalikud põhjendused inimravimite komitee arvamuse (mis soovitas müügiloa andmisest keelduda) taasläbivaatamise taotlemiseks.

Taotleja esitas põhjendused kirjalikult ja suuliselt.

#### *Taotleja taasläbivaatamise aluste vastuste kokkuvõte*

Uuringu meetodika, sealhulgas piltdiagnostika ja haiguse hindamise kriteeriumid on järgmised: taotleja leidis, et keskse registreerimisuuringu („AVAglio“) ülesehituses kasutati kasvaja suuruse hindamiseks glioblastoomi standardmeetodikat ja see järgis praegust kliinilist tava. Kuigi taotleja mõnits, et ajukasvajate korral haiguse progresseerumise hindamiskriteeriumide väljaarendamine alles kestab, väitis ta, et uuringus „AVAglio“ kasutatud kriteeriumid on tipptasemel ja aktsepteeritud tehnoloogia, mis vastab ekspertide soovitudele. Uuringus „AVAglio“ rakendati etteulatuvalt mitmeid strateegiaid, et vähendada magnetresonantstomograafiauuringu väärtõlgendamise võimalust, sealhulgas rakendati pseudoprogresseerumise määramise algoritmi.

Progresseerumiseta elulemuse usaldusväärsus: taotleja leidis, et progresseerumiseta elulemuse esmase analüüsi kindlust ja usaldusväärst kinnitati mitmes tundlikkuse eelmäaratletud ja järelanalüüsis. Peamised tundlikkuse järelanalüüsid, milles arvestati inimravimite komitee küsimusi seoses piltdiagnostikatehnika usaldusväärseusega nende patsientide leidmisel, kelle haiguse progresseerumine on välistatud ja 1) kellel on võimalik või kinnitatud pseudoprogresioon, 2) kellel on võimalik pseudoprogresioon PI+RT/T ravirühmas ja võimalik pseudoravivastus bv+RT/T ravirühmas ning 3) kelle progresseerumiseta elulemus on alla 93 päeva, et vältida pseudoprogresiooni ja kiiritusjärgsete kujutiste muutuste võimalikku mõju haiguse esimesel hindamisel. Taotleja esitas täiendava progresseerumiseta elulemuse järelanalüüsi, kus ühtegi indekseerimata kahjustustel põhinevat progresseerumist ei peeta progresseerumiseta elulemuse juhtumiks.

Taotleja esitas ka järelanalüüsi vastavalt RANO kriteeriumidele (Wen *et al.*, 2010), mis on kliinilistes uuringutes praegu kasutatav standard. Selle analüüsi kohaselt võib 84% progresseerumiseta elulemuse juhtudest pidada üheselt mõistetavaks.

Progresseerumiseta elulemuse kliiniline olulisus: taotleja leidis, et uuringus „AVAglio“ hinnati kliinilist seisundit mitme valideeritud ja usaldusväärse näitaja alusel, mis kajastasid patsiendi vaatenurka (tervisega seotud elukvaliteet), neurokognitiivset funktsiooni (vaimse seisundi uurimise minitest, Mini Mental Status Examination ehk MMSE) ja funktsionaalset seisundit (Karnofsky suutlikkustest). Taotleja sõnul näitasid Karnofsky suutlikkustesti tulemused testitulemuste lõpliku halvenemise edasilükkumist bevatsisumaabi kasuks, sõltumata sellest, kas haiguse progresseerumine oli sündmusena kaasatud (eelnevalt määratletud) või välja jäetud (uurimuslik). Haiguse progresseerumise ajal näitasid andmed suundumust funktsionaalse seisundi ja tervisega seotud elukvaliteedi halvenemisele võrreldes hindamistega

enne progresseerumist, mis rõhutab haiguse progresseerumise edasilükkamise kliinilist tähtsust patsientide jaoks. Kuigi taotleja möönis, et progresseerumisjärgse aja andmed olid piiratud, väitis ta, et see ei vähenda uuringuga saadud andmete väärtust.

Kasulikkuse puudumine üldise elulemuse suhtes: taotleja sõnul võis tulemust häirida muu kui esmavaliku ravi (kus sageli kasutati bevatsisumaabi). Taotleja järeldas, et elulemuse uurimuslike analüüside ilmsetele ülesehitusvigadele ja süstemaatilistele vigadele vaatamata näitasid need analüüsid bevatsisumaabi kasulikku toimet.

## **Taasläbivaatamise aluste üldkokkuvõte**

Inimravimite komitee hindas kõiki müügiloa taotleja üksikasjalikke põhjendusi ja väiteid.

Seoses haiguse progresseerumise magnetresonantstomograafial põhineva hinnanguga jäi inimravimite komitee oma seisukoha juurde, et uuringus BO21990 kohandatud kriteeriumide kasutamise mõju on jätkuvalt ebaselge. Haiguse progresseerumise juhtude arvu võidi hinnata platseeborühmas liiga suureks ja bevatsisumaabi rühmas liiga väikeseks. Taotleja ei ole veenvalt tõestanud, et tehtud tundlikkusanalüüsid vähendasid süstemaatilise vea riski progresseerumiseta elulemuse hindamisel ja olid piisavad kinnitamaks, et bevatsisumaab suurendab progresseerumiseta elulemust kliiniliselt olulisel määral. Eelkõige ei põhjendanud taotleja selgesti, kuidas mitmes tundlikkusanalüüsis konkreetsete patsientide või juhtude väljajätmiseks valitud kriteeriumid lahendasid süstemaatilise vea / määramatuse probleemi progresseerumise hindamisel.

RANO kriteeriumide kohase järelanalüüsi tulemusi ei peetud piisavalt põhjalikeks, et lahendada määramatusi seoses progresseerumiseta elulemuse tulemustega. Analüüsi tulemusena selgus väiksema suurusega hinnanguline kasulikkus, seda analüüsi põhjal, milles kasutatakse vajalikku, kuid problemaatilist mõningast andmete väljajättu. Kõik lisaanalüüsid ei saa välistada võimalust, et olulise süstemaatilise vea võimalust ja hinnangulist toimet ei peeta piisavalt usaldusväärseks, et saaks järeldada, et kliiniliselt oluline terapeutiline efektiivsus on tõestatud.

Seega jäi inimravimite komitee seisukohale, et ei olnud võimalik piisava usaldusväärsusega hinnata kasvaja reguleeritavuse suurenemise ulatust, mida annab standardravile lisatud bevatsisumaab.

Seoses kliiniliste tulemustega pakkus taotleja, et eeldada võib ainult elukvaliteedi säilitamist haiguse progresseerumise ajani, ja see on vastuvõetav. Inimravimite komitee järeldas siiski, et taotleja väidetud positiivne toime on peamiselt tingitud haiguse progresseerumise kaasamisena sündmusena nendes analüüsides, mistõttu ei saa see sõltumatult toetada või selgitada progresseerumise hilistumise kliinilist kasulikkust. Nominiaalselt säilitati mõne parameetri statistiliselt olulised tulemused, kui haiguse progresseerumist ei arvestatud halvenemisena. Neid analüüse tuleb tõlgendada ettevaatlikult, sest asjakohaseid andmeid ei kogutud pärast haiguse progresseerumist süstemaatiliselt ja sellest tulenevate (potentsiaalselt teabe) väljajätmuste mõju tulemustele on ebaselge. Lisaks võis mõnda hinnangut mõjutada progresseerumisseisundi teadmine.

Seoses üldise elulemusega märkis inimravimite komitee, et uuringus BO21990 ei täheldatud üldise elulemuse suhtes kasulikkust, mis on kooskõlas uuringu RTOG 0825 tulemusega. Ei ole

tõestatud, et üldise elulemuse suhtes kasulikkuse tõestamise ebaõnnestumise kõige tõenäolisem põhjus on progressioonijärgne ravi (sealhulgas siirdumine bevatsisumaabile), mitte aga toime puudumine.

Kokkuvõtteks, et kliinilise efektiivsuse tulemused on ebaselged, peetakse bevatsisumaabi kui äsja diagnoositud glioblastoomi standardravi täiendava ravi kasulikkuse ja riski tasakaalu negatiivseks.

## **Taasläbivaatamise järgsed soovitus**

Taotleja põhjenduste ja kõigi ohutust ja efektiivsust toetavate andmete alusel vaatas inimravimite komitee oma algse arvamuse uuesti läbi ja jõudis häälteenamusega vastu võetud lõpliku arvamuseni, et ülalnimetatud ravimi efektiivsus ei ole piisavalt tõestatud, ning seega jääb komitee oma soovitus juurde keelduda ülalnimetatud ravimi müügiloo muutmisest. Inimravimite komitee on arvamusel, et

- bevatsisumaabi efektiivsus koos kiiritusravi ja temosolomiidiga äsja diagnoositud glioblastoomiga täiskasvanud patsientide ravis ei ole piisavalt tõestatud;
- tõestamata efektiivsuse korral ei ole saavutatud positiivset kasulikkuse ja riski tasakaalu.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee keelduda Avastini müügiloo muutmisest äsja diagnoositud glioblastoomiga täiskasvanud patsientide raviks kombinatsioonis kiiritusravi ja temosolomiidiga.