

Priedas

***Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas neleisti keisti
rinkodaros leidimo sąlygų***

Mokslinės išvados

Mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Avastin rinkodaros teisės turėtojas pateikė paraišką dėl šio vaisto indikacijos išplėtimo, kad gydymą Avastin būtų galima taikyti suaugusiems pacientams, kuriems neseniai diagnozuota glioblastoma, kartu su spinduline terapija ir temozolomidu.

- **Veiksmingumo klausimai**

Veiksmingumo įrodymas buvo grindžiamas atsitiktinių imčių, abipusiai aklų, su placebo lyginamu, daugiacentriu III fazės tyrimu (tyrimas BO21990, „AVAglio“), kurio metu pacientams, kuriems neseniai diagnozuota glioblastoma (GBM), pirmiausia buvo taikomas gydymas bevacizumabu, temozolomidu ir spindulinė terapija (gretutinio gydymo etapas), vėliau jie vartojo bevacizumabą ir temozolomidą (palaikomojo gydymo etapas), o po to jiems taikytas gydymas bevacizumabu (monoterapijos etapas), lyginant su pacientais, kuriems iš pradžių taikytas gydymas placebo, temozolomidu (TMZ) ir spindulinė terapija, vėliau jie vartojo placebo ir temozolomidą, o po to jiems taikytas gydymas placebo.

Gretutinio gydymo etape ir palaikomojo gydymo etape bevacizumabą pacientai vartojo po 10 mg/kg kas dvi savaites, o monoterapijos etape – po 15 mg/kg kas tris savaites. Spindulinė terapija ir gydymas TMZ buvo taikomi pagal standartinius režimus, kurie taikomi pacientams, kuriems neseniai diagnozuota glioblastoma (Stupp *et al.*, 2005).

Tyrėjo vertintos bendra išgyvenimo trukmė (BIT) ir išgyvenimo trukmė ligai neprogresavus (ITLN) buvo pirminės šio tyrimo vertinamosios baigtys. Ligos progresavimas buvo vertinamas pagal adaptuotus Makdonaldo (*Macdonald*) kriterijus (*Chinot et al.*, 2013). Atlikus pirminę ITLN analizę, nustatytas bevacizumabui palankus statistiškai reikšmingas skirtumas (RK: 0,64, 95 % PI: 0,55–0,74, $p < 0,0001$). Buvo apskaičiuota, kad ITLN mediana bevacizumabo atšakoje – 10,6 mėnesio, o placebo atšakoje – 6,2 mėnesio. Atlikus BIT analizę, statistiškai reikšmingo išgyvenimo trukmės skirtumo tarp bevacizumabo ir placebo atšakų nenustatyta (RK: 0,89, 95 % PI: 0,75–1,07, $p = 0,2135$).

Pagrindinis su veiksmingumu susijęs klausimas buvo klinikinis radiologinės vertinamosios baigties ITLN reikšmingumas nesant kliniškai svarbaus poveikio BIT. Vartojant antiangiogenines, ypač kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) veikiančias medžiagas, kaip antai bevacizumabą, galima reikšmingai sumažinti kontrastinės medžiagos poveikį, dėl to paprastai pagal radiologinius duomenis gydymo poveikio rodikliai būna aukšti. Toks aiškus gydymo poveikis nebūtinai rodo faktinį poveikį gliomai. Nors standartiniai gydymo poveikio vertinimo kriterijai tebėra tobulinami (parengti RANO (angl. *Revised Assessment in Neuro-Oncology*) kriterijai) siekiant sumažinti šią problemą ir kad taikant juos būtų galima surinkti informaciją, kurios reikia su gydymu susijusiems sprendimams priimti, jie vis dar nėra patvirtinti kaip klinikinės naudos vertinamosios baigtys (*Wen et al.*, 2010). Dėl šių priežasčių atliekant pirminę ITLN analizę nustatyto skirtumo klinikinis reikšmingumas nežinomas. Tai atitinka Mokslinių konsultacijų grupės (SAG), su kuria konsultuotasi, išvadas. SAG taip pat pateikė pastabas dėl ilgos daugelio pacientų, kuriems nustatytas ankstyvas ligos progresavimas, išgyvenimo trukmės ir priėjo prie išvados, kad šis nustatytas faktas prieštarauja logikai ir gali būti dar vienas įrodymas, kad tyrime naudoti ITLN pripažinimo

kriterijai nėra kliniškai reikšmingi.

Atlikus BIT analizę, statistiškai reikšmingo išgyvenimo trukmės skirtumo tarp bevacizumabo ir placebo atšakų nenustatyta. Be abejo, vienpusis perėjimas prie kito gydymo būdo ligai progresavus gali trukdyti nustatyti BIT skirtumą. Tačiau patvirtintų analizės metodų, kuriuos taikant būtų galima ištaisyti šią padėtį pacientams perėjus prie kito gydymo būdo, nėra.

Atlikus antrinės vertinamosios baigties – su sveikata susijusios gyvenimo kokybės (SSGK) – analizės, nenustatyta, kad standartinio gydymo papildymas bevacizumabu būtų naudingesnis. Poveikio įrodymai buvo pagrįsti antrinės vertinamosios baigties – laiko iki galutinio SSGK pablogėjimo – analize. Tačiau į šią analizę (kuri turi pirmiau aprašytų trūkumų) progresuojanti liga buvo įtraukta kaip pablogėjimą žymintis reiškinys. Be to, buvo neaišku, kokią įtaką renkamiems SSGK duomenims galėjo turėti žinios apie gydymo poveikio būseną. Panašūs trūkumai iškyla siekiant įvertinti paciento fizinę būklę.

Taip pat, atsižvelgiant į bevacizumabo veikimo mechanizmo ypatumus, reikia atkreipti ypatingą dėmesį į kitas vertinamąsias baigtis, įskaitant kortikosteroidų vartojimą bei GMB požymius ir simptomus. Kortikosteroidų vartojimo pokyčių, kurie paprastai laikomi tinkamu gydymu ligos progresavimo atveju, negalima vienareikšmiškai vertinti dėl iš dalies sutampančio kortikosteroidų ir bevacizumabo sukeliama fiziologinio poveikio.

Su veiksmingumu susiję tyrimo BO21990 rezultatai iš esmės atitiko rezultatus, gautus atliekant kitą tyrimą, kurio metu buvo tiriamas bevacizumabo poveikis gydant glioblastomą (RTOG0825), t. y. poveikio BIT nenustatyta, naudosis SSGK požūriū nenustatyta ir netgi nustatytas galimas neigiamas poveikis neurokognityvinei funkcijai (tokią prielaidą galima daryti remiantis tyrimu RTOG0825).

Apskritai šiomis aplinkybėmis dėl bevacizumabo veiksmingumo buvo prieita prie išvados, kad nustatyto poveikio išgyvenimo trukmei ligai neprogresavus klinikinio reikšmingumo negalima patvirtinti ir kad, remiantis bet kuria kita klinicine reikšminga vertinamąja baigtimi, reikšmingo poveikio nenustatyta. Taigi, atsižvelgiant į pateiktus įrodymus, bevacizumabo veiksmingumą patvirtinantys duomenys yra neįtikinami.

- **Saugumo klausimai**

Dažniausi gydymo bevacizumabu grupėje pasireiškę toksinio poveikio reiškiniai buvo virškinimo trakto sutrikimai (pykinimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas), alopecija, nuovargis, trombocitopenija, galvos skausmas ir hipertenzija. Atliekant tyrimą BO21990, naujų pavojaus dėl bevacizumabo saugumo ženklų nenustatyta, tačiau bevacizumabo grupėje nustatyta daugiau 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamų reiškinų ir rimtų nepageidaujamų reiškinų, mirties ligai neprogresuojant ir gydymo nutraukimo atvejų. Šio tyrimo metu arterinės tromboembolijos reiškiniai, daugiausia insulto atvejai, buvo šiek tiek dažnesni (5 %), nei atliekant ankstesnius bevacizumabo tyrimus (iki 3,8 %, bevacizumabą vartojant kartu su įvairiais chemoterapiniais vaistais) ir dažnesni, nei placebo grupėje (1,6 %). Apskritai pagal šį režimą ir tokiu deriniu vartojamo bevacizumabo toksinis poveikis *per se* didelių rūpesčių nesukėlė. Tačiau neįrodžius preparato veiksmingumo, šio režimo toksinio poveikio negalima laikyti priimtiniu.

Todėl 2014 m. gegužės 22 d. CHMP priėjo prie išvados, kad kartu su spinduline terapija ir temozolomidu suaugusių pacientų, kuriems neseniai diagnozuota glioblastoma, vartojamo bevacizumabo naudosis ir rizikos balansas yra neigiamas.

2014 m. gegužės 22 d. CHMP patvirtinus mokslines išvadas, kad Avastin negalima įregistruoti vartojimui kartu su spinduline terapija ir temozolomidu gydant suaugusius pacientus, kuriems neseniai diagnozuota glioblastoma, remiantis šiomis atsisakymo suteikti rinkodaros leidimą priežastimis:

- duomenų, kurie patvirtintų kartu su spinduline terapija ir temozolomidu vartojamo bevacizumabo veiksmingumą gydant suaugusius pacientus, kuriems neseniai diagnozuota glioblastoma, nepakanka;
- nepatvirtinus šio preparato veiksmingumo, teigiamas jo naudos ir rizikos balansas neįrodytas.

CHMP paskelbus pirmiau minėtą nuomonę, pareiškėjas paprašė pakartotinai išnagrinėti šią nuomonę ir 2014 m. liepos 22 d. pateikė išsamias prašymo pakartotinai išnagrinėti CHMP nuomonę, kurioje rekomenduojama nesuteikti rinkodaros leidimo, priežastis.

Pagrindines priežastis pareiškėjas pateikė raštu ir žodinio paaiškinimo metu.

Pareiškėjo atsakymo – prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežasčių – santrauka:

Tyrimo metodai, įskaitant vizualizacinį tyrimą ir ligos vertinimo kriterijus. Pareiškėjas laikėsi nuomonės, kad modeliuojant pagrindinį tyrimą (Avaglio) buvo taikoma standartinė GBM tyrimo metodika naviko augimui įvertinti ir vadovautasi dabartine klinicine praktika. Nors pareiškėjas pripažino, kad kriterijai, pagal kuriuos vertinamas ligos progresavimas diagnozavus galvos smegenų naviką, tebetobulinami, jis teigė, kad atliekant tyrimą Avaglio taikyti kriterijai yra ekspertų rekomendacijas atitinkanti pažangiausia ir labiausiai pripažinta metodika. Atliekant tyrimą Avaglio, siekiant sumažinti galimybę neteisingai įvertinti magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) duomenis, perspektyviai taikytos kelios strategijos, įskaitant algoritmą, pagal kurį siekta nustatyti netikrą ligos progresavimą.

ITLN patikimumas. Pareiškėjas laikėsi nuomonės, kad pirminės ITLN analizės tvirtumas ir patikimumas buvo patvirtintas keletu iš anksto apibrėžtų ir *post hoc* jautrumo analizių. Į pagrindines *post hoc* jautrumo analizes, kurias atliekant buvo atsižvelgta į CHMP išreikštas abejones dėl vizualizacinio tyrimo metodo patikimumo siekiant nustatyti, ar liga progresavo, nebuvo įtraukti šie pacientai: 1) kuriems nustatytas ligos progresavimas galėjo būti netikras arba patvirtinta, kad jis buvo netikras; 2) kuriems nustatytas ligos progresavimas galėjo būti netikras (placebo+ST/T atšakoje) ir kuriems nustatytas gydymo poveikis galėjo būti netikras (bevacizumabo+ST/T atšakoje); ir 3) kurių ITLN buvo trumpesnė, nei 93 dienos, siekiant išvengti netikro progresavimo ir po spindulinės terapijos atsiradusių vaizdo pokyčių galimo poveikio atliekant pirmą ligos vertinimą. Pareiškėjas pateikė papildomą *post hoc* ITLN analizę, kurioje visi progresavimo atvejai, pagrįsti tik ne pagrindinių pakitimų (angl. *non-index lesions*) vertinimu, nebuvo laikomi ITLN reiškiniu.

Galiausiai pareiškėjas pateikė *post hoc* analizę, atliktą pagal RANO kriterijus (Wen *et al.*, 2010), kurie yra šiuo metu klinikiniuose tyrimuose taikomas standartas. Pagal šią analizę 84 % ITLN reiškinių būtų galima laikyti neabejotiniais.

ITLN klinikinis reikšmingumas. Pareiškėjo nuomone, atliekant tyrimą Avaglio buvo naudojamos įvairios patvirtintos ir patikimos priemonės klinicinei būklei įvertinti, kuriomis buvo įvertintas

paciento požiūris (su sveikata susijusios gyvenimo kokybės vertinimo anketa, angl. *health-related quality of life*, HRQOL), neurokognityvinė funkcija (trumpas psichikos būklės tyrimas, angl. *Mini Mental Status Examination*, MMSE) ir fizinė būklė (Karnovskio fizinės būklės vertinimo skalė (angl. *Karnofsky Performance Status*, KPS). Pareiškėjo teigimu, vertinimo pagal KPS rezultatai pavirtino bevacizumabui palankų laiko iki galutinio fizinės būklės pablogėjimo pagal KPS pailgėjimą, nepaisant to, ar ligos progresavimas (LP) buvo įtrauktas (atliekant iš anksto apibrėžtą analizę) ar neįtrauktas (atliekant tiriamąją analizę) į analizę kaip reiškinys. Ligai progresavus surinkti duomenys patvirtino, kad fizinė būklė ir vertinimas pagal HRQOL pablogėjo, palyginti su vertinimais iki ligos progresavimo, o tai išryškina klinikinę ilgesnio laiko iki ligos progresavimo svarbą pacientams. Nors pareiškėjas pripažino, kad ligai progresavus buvo surinkta nedaug duomenų, jo teigimu, dėl to tyrimo metu surinkti duomenys nėra menkesnės vertės.

Nėra naudos bendrai išgyvenimo trukmei. Pareiškėjo teigimu, vėliau naudoti gydymo būdai, kuriuos taikant neretai buvo vartojamas bevacizumabas, galėjo iškraipyti tyrimo rezultatus. Pareiškėjas priėjo prie išvados, kad nepaisant akivaizdžių tiriamųjų išgyvenimo trukmės analizių trūkumų ir paklaidų, šios analizės patvirtino naudingą bevacizumabo poveikį.

Bendroji išvada dėl prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priešasčių

CHMP įvertino visas pareiškėjo pateiktas išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priešasčių ir argumentus.

Dėl ligos progresavimo vertinimo MRT būdu, CHMP nepakeitė savo nuomonės, kad tebėra neaišku, kokį poveikį turėjo tai, kad atliekant tyrimą BO21990 buvo naudojami adaptuoti kriterijai. LP reiškinį skaičius placebo atšakoje galėjo būti mažesnis, nei manyta, o bevacizumabo – didesnis. Pareiškėjas nepateikė įtikinamų įrodymų, kad, atliekant jautrumo analizes, pavyko sumažinti sisteminių ITLN vertinimo paklaidų riziką ir kad jų duomenų pakanka, kad būtų galima patvirtinti, jog bevacizumabas kliniškai reikšmingai pailgino pacientų ITLN. Visų pirma pareiškėjas aiškiai nepagrindė, kaip taikant pasirinktus kriterijus, pagal kuriuos į įvairias jautrumo analizes nebuvo įtraukti tam tikri pacientai arba reiškiniai, pašalintos su progresavimo vertinimu susijusios paklaidos ir (arba) neaiškumai.

Laikytasi nuomonės, kad pagal RANO kriterijus atliktos *post hoc* analizės rezultatai yra nepakankamai tvirti su ITLN rezultatais susijusiems neaiškumams pašalinti. Atlikus šią analizę, apskaičiuota nauda buvo mažesnė – remiantis analize, kurioje taikomas tam tikras informacinis cenzūravimas (tai būtina, tačiau sukelia tam tikrų problemų). Atliekant visas papildomas analizes, negalima atmesti svarbios paklaidos galimybės, be to, apskaičiuotas poveikis nėra pakankamai patikimas, kad būtų galima padaryti išvadą, jog buvo įrodytas kliniškai reikšmingas terapinis veiksmingumas.

Todėl CHMP ir toliau laikėsi nuomonės, kad neįmanoma pakankamai patikimai įvertinti naviko dydžio kontroliavimo bevacizumabu naudos, kai juo papildomas standartinis gydymas.

Dėl klinikinių gydymo rezultatų, pareiškėjas teigė, kad galima tikėtis tik gyvenimo kokybės lygio palaikymo iki ligos progresavimo, o tai gali būti priimtina. Tačiau CHMP priėjo prie išvados, kad pareiškėjo deklaruojamą teigiamą poveikį iš esmės lemia LP kaip reiškinio įtraukimas į šias analizes, todėl negalima nešališkai patvirtinti (ar numatyti) laiko iki ligos

progresavimo pailgėjimo klinikinės naudos. Galbūt kai LP nebuvo vertinamas kaip pablogėjimo reiškinys, pagal kai kuriuos parametrus rezultatai išliko statistiškai reikšmingi. Šias analizes reikėtų vertinti atsargiai, nes atitinkami duomenys nebuvo sistemingai renkami ligai pradėjus progresuoti, o dėl to atsirandantis (galimo informacinio) rezultatų cenzūravimo poveikis neaiškus. Be to, kai kuriems vertinimams galėjo turėti įtakos žinios apie progresavimo būseną.

Dėl bendros išgyvenimo trukmės, CHMP pripažino, kad atliekant tyrimą BO21990, naudos bendrai išgyvenimo trukmei nenustatyta, ir tai atitinka tyrimo RTOG 0825 rezultatus. Nepatvirtinta, kad įvardinti labiausiai tikėtina nepavykusio mėginimo įrodyti naudą bendrai išgyvenimo trukmei priešastį trukdo ligai progresavus taikyti gydymo būdai (įskaitant perėjimą prie gydymo bevacizumabu), o ne poveikio stoka.

Taigi, kadangi klinikinis su veiksmingumu susijusių tyrimų rezultatų reikšmingumas yra neaiškus, bevacizumabo naudos ir rizikos balansas, kai jis vartojamas papildomai, taikant standartinį pacientų, kuriems neseniai diagnozuota glioblastoma, gydymą, yra neigiamas.

Rekomendacijos pakartotinai išnagrinėjus pirminę nuomonę

Remdamasis pareiškėjo pateiktais argumentais ir visais patvirtinamaisiais saugumo ir veiksmingumo duomenimis, CHMP pakartotinai išnagrinėjo savo pirminę nuomonę ir galutinėje nuomonėje daugumos sprendimu priėjo prie išvados, kad pateiktų duomenų nepakanka pirmiau minėto vaistinio preparato veiksmingumui įrodyti, todėl kaip ir anksčiau rekomenduoja neleisti keisti pirmiau minėto vaistinio preparato rinkodaros leidimo sąlygų. CHMP laikosi nuomonės, kad:

- duomenų, kurie patvirtintų kartu su spinduline terapija ir temozolomidu vartojamo bevacizumabo veiksmingumą gydant suaugusius pacientus, kuriems neseniai diagnozuota glioblastoma, nepakanka;
- nepatvirtinus šio preparato veiksmingumo, teigiamas jo naudos ir rizikos balansas neįrodytas.

Todėl CHMP rekomendavo neleisti keisti Avastin rinkodaros leidimo sąlygų, kad jame būtų nurodyta, jog Avastin galima vartoti suaugusiems pacientams, kuriems neseniai diagnozuota glioblastoma, kartu taikant spindulinę terapiją ir gydymą temozolomidu.