

Pielikums

Eiropas Zāļu aģentūras sniegtie zinātniskie secinājumi un izmaiņu atteikuma pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Avastin reģistrācijas apliecības īpašnieks pieteicās indikāciju paplašināšanai, lai *Avastin* tiktu iekļautas kombinācijā ar staru terapiju un temozolomīdu pieaugušu pacientu ar pirmreizēji diagnosticētu glioblastomu ārstēšanā.

- **Efektivitāte**

Efektivitātes demonstrācija tika pamatota ar randomizētu, dubultmaskētu, placebo kontrolētu, daudzcentru III fāzes pētījumu (pētījums BO21990, "AVAglio"), kurā pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu glioblastomu (*GBM*) tika ārstēti ar bevacizumabu, temozolomīdu un staru terapiju (vienlaikus terapijas fāze), kam sekoja terapija ar bevacizumabu un temozolomīdu (uzturēšanas fāze), kurai sekoja terapija ar bevacizumabu (monoterapijas fāze), salīdzinot ar placebo, temozolomīdu (*TMZ*) un staru terapiju, kurai sekoja placebo, kā arī temozolomīdu, kam sekoja placebo.

Vienlaikus terapijas un uzturēšanas fāzēs bevacizumaba ievadītā deva bija 10 mg/kg reizi divās nedēļās un monoterapijas fāzē deva bija 15 mg/kg reizi trīs nedēļās. Staru terapija un *TMZ* tika ievadīti saskaņā ar standarta režīmiem, kas tiek izmantoti pirmreizēji diagnosticētas glioblastomas gadījumos (*Stupp et al.* 2005).

Pētījuma papildu primārie galarezultāti bija pētnieka izvērtētā kopējā dzīvildze un dzīvildze bez slimības progresijas. Slimības progresija tika vērtēta, izmantojot adaptētus Makdonalda kritērijus (*Chinot et al.*, 2013). Dzīvildzes bez slimības progresijas primārajā analīzē tika novērota statistiski nozīmīga atšķirība par labu bevacizumaba lietošanai (HR 0,64, 95 % CI 0,55-0,74; $p < 0,0001$). Bevacizumaba grupā vidējā dzīvildzes bez slimības progresijas vērtība bija 10,6 mēneši, bet placebo grupā – 6,2 mēneši. Kopējās dzīvildzes analīzē, salīdzinot bevacizumaba un placebo grupas, netika novērota statistiski nozīmīga dzīvildzes laika atšķirība (HR 0,89, 95 % CL 0,75 – 1,07, $p = 0,2135$).

Galvenais efektivitātes aspekts bija dzīvildzes bez slimības progresijas radioloģiskā beigu punkta nozīme gadījumos, kad nebija klīniski nozīmīgas iedarbības uz kopējo dzīvildzi. Antiangiogēnās vielas, īpaši tās, kas iedarbojas uz asinsvadu vaskulārā endotēlija augšanas faktoru (*VEGF*), tādas kā bevacizumabs, var nozīmīgi samazināt kontrastvielas pastiprinājumu, un tas parasti rada augstus radioloģiskās atbildes reakcijas rādītājus. Šīs šķietamās atbildes reakcijas ne vienmēr liecina par patiesu antigliomas iedarbību. Lai gan tiek attīstīti standarta atbildes izvērtēšanas kritēriji (*RANO* kritēriji), kuru mērķis ir samazināt šo problēmu un palielināt informētu ārstēšanas lēmumu skaitu, vēl tiek veikta šo kritēriju apstiprināšana par klīnisku ieguvumu raksturlielumiem (*Wen et al.*, 2010). Šo iemeslu dēļ primārajās dzīvildzes bez slimības progresijas analīzēs novērotās atšķirības klīniskā nozīmē nav zināma. Tas ir saskaņā ar Zinātniski konsultatīvās grupas (*SAG*) secinājumiem. *SAG* vēl komentēja, ka vairākiem pacientiem ar agrīnu progresiju tika novērota ilga dzīvildze un secināja, ka šī atradne ir nesaprātīga un, iespējams, norāda uz pētījumā izmantoto dzīvildzes bez slimības progresijas izvērtēšanas kritēriju klīniskās nozīmes trūkumu.

Kopējās dzīvildzes analīzē, salīdzinot bevacizumaba un placebo grupas, netika novērota statistiski nozīmīga dzīvildzes laika atšķirība. Var diskutēt, vai kopējās dzīvildzes atšķirību noteikšanu var traucēt vienvirziena krustošanās pēc progresijas. Tomēr tādas analīzes metodes, kas pēc notikušas krustošanās varētu uzlabot šo parametru, nav noteiktas.

Bevacizumabu pievienojot standarta ārstēšanai, sekundārā beigu punkta, ar veselību saistītās dzīves kvalitātes (*HRQoL*), analīzēs netika novērota priekšrocība. Pamatojoties uz sekundārā beigu punkta laiku līdz galīgai *HRQoL* stāvokļa pasliktināšanai, tika apgalvots, ka iedarbība pastāv. Tomēr šajā analīzē kā pasliktināšanās notikums bija iekļauta progresējoša slimība (kas atbilst iepriekš aprakstītajiem ierobežojumiem). Turklāt nav skaidrs, cik lielā mērā zināšanas par atbildes stāvokli ir ietekmējušas *HRQoL* datu iegūšanu. Līdzīgi ierobežojumi attiecas uz veikspējas stāvokļa noteikšanu.

Nemot vērā bevacizumaba darbības mehānismu, īpaša uzmanība jāpievērš citiem beigu punktiem, tostarp kortikosteroīdu lietošanai un *GMB* pazīmēm un simptomiem. Kortikosteroīdu lietošanas izmaiņas, kas parasti tiek uzskatītas par slimības progresijas orientieri, neskaidri daļēji pārklājas kortikosteroīdu un bevacizumaba fizioloģiskā iedarbību.

Pētījuma BO21990 novērotie efektivitātes rezultāti kopumā bija saskanīgi ar cita pētījuma, kurā tika pētīta bevacizumaba iedarbība uz glioblastomu (RTOG0825) ziņotajiem rezultātiem, t.i., nav iedarbības uz kopējo dzīvildzi, nav *HRQoL* uzlabojuma un iespējama pat neirokognitīvās funkcijas pasliktināšanās (kā ierosināts pētījumā RTOG0825).

Kopumā šajā uzstādījumā noteiktā bevacizumaba efektivitāte ir, ka novērotās iedarbības uz dzīvildzes bez slimības progresijas klīnisko nozīmi nav iespējams noteikt un ka, balstoties uz jebkuru citu klīniski nozīmīgu beigu punktu, nav noteikta nozīmīga iedarbība. Tādēļ ar nodrošinātajiem pierādījumiem bevacizumaba efektivitāte nav pārliecinoši pierādīta.

- **Drošuma aspekti**

Ar bevacizumaba grupu saistītā biežāk sastopamā toksicitāte bija kuņģa–zarnu trakta simptomi (slikta dūša, aizcietējumi, vemšana), allopēcija, nogurums, trombocitopēnija, galvassāpes un hipertensija. Pētījumā BO21990 netika novēroti jauni bevacizumaba drošības signāli, bet bevacizumaba grupā bija biežāk sastopamas 3. un 4. pakāpes blakusparādības, nopietnas blakusparādības, nāves gadījumi bez progresijas un ārstēšanas pārtraukšana. Šajā pētījumā tika novērots nedaudz biežāks arteriālās trombembolijas, galvenokārt išēmisku insultu, gadījumu skaits (5,0 %) salīdzinājumā ar iepriekšējiem bevacizumaba pētījumiem (kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijām līdz 3,8 %), kas bija lielāks kā placebo grupā (1,6 %). Kopumā bevacizumaba toksiskums šajā režīmā un kombinācijā pats par sevi neradīja nopietnas bažas. Tomēr, tā kā efektivitāte nav pierādīta, ar šo režīmu saistīto toksicitāti nevar uzskatīt par pieņemamu.

Tādēļ 2014. gada 22. maijā *CHMP* secināja, ka ieguvumu/risku attiecība bevacizumaba kombinācijai ar staru terapiju un temozolomīdu pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu glioblastomu ir negatīva.

Pēc 2014. gada 22. maijā pieņemtajiem *CHMP* zinātniskajiem secinājumiem, ka *Avastin* kombinācijā ar staru terapiju un temozolomīdu nav apstiprināms pieaugušu pacientu ar pirmreizēji diagnosticētu glioblastomu ārstēšanai, pamatojoties uz tālāk norādītajiem apsvērumiem, reģistrācijas apliecības izsniegšana tiek atteikta:

- bevacizumaba kombinācijas ar staru terapiju un temozolomīdu efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu glioblastomu iedarbība nav pietiekami pierādīta;
- tā kā efektivitāte nav pierādīta, pozitīva ieguvumu un riska attiecība nav

noteikta.

Pēc iepriekš aprakstītā *CHMP* viedokļa paušanas pieteikuma iesniedzējs pieprasīja veikt atkārtotu izvērtēšanu un 2014. gada 22. jūlijā iesniedza detalizētu pamatojumu lūgumam atkārtoti izvērtēt *CHMP* atzinumu, ar kuru ieteikts atteikties reģistrācijas apliecības izsniegšanu.

Pieteikuma iesniedzējs savu pamatojumu iesniedza rakstveidā un sniedzot mutiskus paskaidrojumus.

Pieteikuma iesniedzēja atkārtotas izvērtēšanas pamatojuma atbildes kopsavilkums

Pētījuma metodoloģija, tostarp attēlveidošanas un slimības izvērtēšanas kritēriji. Pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka galvenais pētījums (*Avaglio*) tika izstrādāts, izmantojot standarta metodiku *GBM* audzēja augšanas novērtēšanai, un ievēroja pašreizējo klīnisko praksi. Lai gan pieteikuma iesniedzējs atzina, ka smadzeņu audzēju slimības progresijas izvērtēšanas kritēriji turpina attīstīties, tika apgalvots, ka *Avaglio* pētījumā izmantotie kritēriji pārstāv vismodernāko un pieņemto tehnoloģiju, kas ir saskaņā ar ekspertu ieteikumiem. *Avaglio* pētījumā tika prospektīvi izmantotas vairākas stratēģijas, lai samazinātu nepareizu MR skenēšanas rezultātu interpretāciju, tostarp pseido–progresijas noteikšanas algoritma izmantošana.

Dzīvildzes bez slimības progresijas uzticamība: pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka dzīvildzes bez slimības progresijas primārās analīzes stabilitāti un uzticamību apstiprināja vairākas iepriekš definētas un pēcizvērtēšanas jutīguma analīzes. Galvenajās pēcizvērtēšanas jutīguma analīzēs, kurās bija ņemtas vērā *CHMP* radušās šaubas par attēlveidošanas metodi slimības progresijas noteikšanā, tika izslēgti pacienti: 1) ar iespējamu vai apstiprinātu pseido–progresiju; 2) ar iespējamu pseido–progresiju PI+RT/T grupā un iespējamu pseido–progresijas atbildes reakciju Bv+RT/T grupā un 3) ar dzīvildzes bez slimības progresijas < 93 dienas. Tas tika veikts, lai pirmajā slimības izvērtēšanā novērstu jebkādu iespējamo pseido–progresijas un pēc starojuma radušos ietekmi uz attēlveidošanu. Pieteikuma iesniedzējs nodrošināja papildu pēcizvērtēšanas dzīvildzes bez slimības progresijas analīzi, kur visas progresijas, ekskluzīvi pamatojoties uz neindeksētajiem bojājumiem, netika uzskatītas par dzīvildzes bez slimības progresijas notikumu.

Visbeidzot pieteikuma iesniedzējs nodrošināja pēcizvērtēšanas analīzi saskaņā ar *RANO* kritērijiem (*Wen et al.*, 2010), kas ir pašreizējais standarts klīniskajos pētījumos. Atbilstoši šai analīzei 84 % no dzīvildzes bez slimības progresijas notikumiem var uzskatīt par viennozīmīgiem.

Dzīvildzes bez slimības progresijas klīniskā nozīme: pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka *Avaglio* pētījumā klīniskā stāvokļa izvērtēšanā tika izmantotas vairākas apstiprinātas un uzticamas metodes, kurās tika izvērtēta pacienta perspektīva (ar veselību saistīta dzīves kvalitāte), neirokognitīvā funkcija (Mini psihiskā stāvokļa izvērtēšana (*MMSE*)) un funkcionālais statuss (Karnovska funkcionālais stāvoklis (*KPS*)). Pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka *KPS* rezultātos redzama laika nobīde līdz *KPS* redzamai noteiktai pasliktināšanai, kas neatkarīgi no tā, vai slimības progresija tika iekļauta (iepriekš noteikta) vai izslēgta (izpētes) kā notikums,

bija bevacizumaba labā. Slimības progresijas laikā dati, salīdzinot ar izvērtējumiem pirms progresijas, liecina par funkcionālā stāvokļa un *HRQoL* pasliktināšanos, kas uzsvēr klīnisko nozīmi pacientiem novilcināt laiku līdz slimības progresijai. Lai gan pieteikuma iesniedzējs atzina, ka pēc progresijas ir iegūti ierobežoti dati, viņi apgalvoja, ka tas nemazina pētījumā iegūto datu vērtību.

Kopējās dzīvildzes ieguvuma neesamība: pieteikuma iesniedzējs apgalvoja, ka rezultātu, iespējams, sagrāva secīgu līniju izmantošana terapijā, kurās bieži tika iekļauts bevacizumabs. Pieteikuma iesniedzējs secināja, ka neatkarīgi no izpētes izdzīvošanas analīžu acīmredzamām kļūdām un novirzēm šīs analīzes liecināja par bevacizumaba labvēlīgo ietekmi.

Vispārējie secinājumi par atkārtotas izvērtēšanas pamatojumu

CHMP izvērtēja visus atkārtotas izskatīšanas pamatojumus un pieteikuma iesniedzēja iesniegtos argumentus.

Attiecībā uz slimības progresijas izvērtēšanu ar MR *CHMP* saglabāja viedokli, ka pētījumā BO21990 pielāgoto kritēriju izmantošanas ietekme nav skaidra. Iespējams, ka placebo grupā slimības progresijas notikumu skaits tika pārvērtēts, bet bevacizumaba grupā — nepietiekami novērtēts. Pieteikuma iesniedzējs nepierādīja pārliecinoši, ka veiktās jutīguma analīzes mazināja dzīvildzes bez slimības progresijas izvērtēšanas sistēmisko tendenču risku un ar pietiekamu pārliecību nodrošināja datus, ka bevacizumabs nodrošina dzīvildzes bez slimības progresijas pieaugumu klīniski nozīmīgā mērā. Galvenokārt pieteikuma iesniedzējs nevarēja skaidri pamatot, kā kritēriji, kuru dēļ noteikti pacienti vai notikumi tika izslēgti no vairākām jutības analīzēm, varēja novērst šaubas par progresijas izvērtēšanu.

Pēcizvērtēšanas analīzes atbilstoši RANO kritērijiem rezultāti nebija pietiekami stabili, lai atrisinātu dzīvildzes bez slimības progresijas rezultātu neskaidrības. Pamatojoties uz analīzi, kurā nepieciešami taču problemātiski ieviesta zināma informācijas cenzūra, šīs analīzes rezultāti norāda, ka aprēķinātais ieguvums ir mazāka apjoma. Visas papildu analīzes nevar izslēgt svarīgu neobjektivitātes iespēju, un iegūtā iedarbība nav uzskatāma par atbilstoši uzticamu, lai secinātu, ka ir pierādīta klīniski nozīmīga terapeitiskā efektivitāte.

Tādēļ *CHMP* saglabāja viedokli, ka, bevacizumabu pievienojot standarta terapijai, nav iespējams ar pietiekamu pārliecību noteikt audzēju kontroles pieauguma lielumu.

Attiecībā uz klīniskajiem iznākumiem pieteikuma iesniedzējs ierosināja, ka var sagaidīt tikai dzīves kvalitātes uzturēšanu līdz slimības progresijas sākumam un ka tas ir pieņemami. Tomēr *CHMP* secināja, ka pamatā pieteikuma iesniedzēja apgalvojumam par pozitīvo iedarbību šajās analīzēs galvenokārt ir slimības progresijas iekļaušana kā notikums, un tādēļ viņi nevar nodrošināt neatkarīgu atbalstu vai progresijas aizkavēšanas klīnisko ieguvumu ieskatu. Nomināli, ja slimības progresija netika ietverta kā pasliktināšanās notikums, dažiem parametriem bija saglabāti statistiski nozīmīgi rezultāti. Šīs analīzes ir jāinterpretē uzmanīgi, jo pēc slimības progresijas netika sistēmiski ievākti nozīmīgi dati un nav skaidra secīgā ietekme, ko rada šī (iespējami informatīvā) rezultātu cenzūra. Turklāt dažus izvērtējumus var būt ietekmējusi progresijas statusa zināšana.

Attiecībā uz kopējo dzīvildzi *CHMP* atzina, ka pētījumā BO21990 netika novēroti ieguvumi, šis rezultāts ir saskaņā ar pētījuma *RTOG 0825* rezultātiem. Nav pierādīts, ka visticamākais

kopējās dzīvildzes ieguvumu demonstrācijas neizdošanās iemels ir pēc–progresijas ārstēšanas (tostarp krustošana ar bevacizumabu), nevis iedarbības trūkums.

Noslēgumā, efektivitātes rezultātu klīniskā nozīme nav zināma un bevacizumaba ieguvumu/riska attiecība kā papildu terapija pirmreizēji diagnosticētu glioblastomu gadījumu standarta terapijai ir negatīva.

Ieteikumi pēc atkārtotas izvērtēšanas

Pamatojoties uz pieteikuma iesniedzēja argumentiem un visiem drošumu un efektivitātes apliecinājošiem datiem, *CHMP* atkārtoti izvērtēja savu sākotnējo atzinumu un galīgajā atzinumā ar vairākumu secināja, ka iepriekš minēto zāļu efektivitāte nav pietiekami pierādīta, un tādēļ tā saglabā lēmumu atteikt reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem izsniegšanu iepriekš minētajām zālēm. *CHMP* uzskata, ka:

- bevacizumaba kombinācijas ar staru terapiju un temozolomīdu efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu glioblastomu iedarbība nav pietiekami pierādīta;
- tā kā efektivitāte nav pierādīta, pozitīva ieguvumu un riska attiecība nav noteikta.

Tādēļ *CHMP* iesaka atteikt zāļu reģistrācijas apliecības izmaiņas *Avastin* pieaugušu pacientu pirmreizēji diagnosticētas glioblastomas ārstēšanai kombinācijā ar staru terapiju un temozolomīdu.