

Bijlage

*Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering van de wijziging,
opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau*

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van Avastin heeft een aanvraag ingediend voor uitbreiding van de indicatie met een combinatie van Avastin met radiotherapie en temozolomide voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw-gediagnosticeerd glioblastoom.

- **Werkzaamheidskwesties**

De werkzaamheid werd aangetoond met een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multicenter fase III-onderzoek (onderzoek BO21990, "AVAglio") naar bevacizumab, temozolomide en radiotherapie (fase gelijktijdig gebruik), gevolgd door bevacizumab en temozolomide (onderhoudsfase), gevolgd door bevacizumab (monotherapiefase), in vergelijking met placebo, temozolomide (TMZ) en radiotherapie, gevolgd door placebo en temozolomide gevolgd door placebo bij patiënten met nieuw-gediagnosticeerd glioblastoom (GBM).

Bevacizumab werd toegediend in een dosis van 10 mg/kg eenmaal per twee weken in de fase gelijktijdig gebruik en de onderhoudsfase en in een dosis van 15 mg/kg eenmaal per drie weken in de monotherapiefase. Radiotherapie en TMZ werden toegediend volgens de standaardschema's voor nieuw-gediagnosticeerd glioblastoom (Stupp *et al.*, 2005).

De co-primaire eindpunten van het onderzoek waren de totale overleving (overall survival of OS) en de progressievrije overleving (PFS) naar beoordeling van de onderzoeker. De ziekteprogressie werd beoordeeld met de aangepaste Macdonald-criteria (Chinot *et al.*, 2013). De primaire analyse van PFS liet een statistisch significant verschil zien in het voordeel van bevacizumab (HR 0.64, 95%BI 0.55-0.74; $p < 0.0001$). De mediane PFS werd geschat op 10,6 maanden in de bevacizumab-arm en 6,2 maanden in de placebo-arm. In de analyse van OS werd geen statistisch significant verschil in de overleving gevonden tussen de bevacizumab-arm en de placebo-arm (HR 0.89, 95% BI 0.75-1.07, $p = 0.2135$).

Het belangrijkste vraagstuk op het gebied van de werkzaamheid betrof de klinische relevantie van het radiologische eindpunt PFS bij het ontbreken van een klinisch relevant effect op de OS. Antiangiogene stoffen, vooral stoffen die aangrijpen op de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) zoals bevacizumab, kunnen een duidelijke vermindering van de contrastversterking veroorzaken en leiden vaak tot hoge radiologische responspercentages. Deze schijnbare responsen wijzen niet altijd op een werkelijk antigliomeffect. Hoewel de standaardcriteria voor de responsbeoordeling verder zijn ontwikkeld (RANO-criteria) om dit probleem te verkleinen zodat er beslissingen genomen kunnen worden over de behandeling, is de validatie van deze criteria als eindpunten voor klinische werkzaamheid nog niet afgerond (Wen *et al.*, 2010). Om deze redenen is de klinische relevantie van de waargenomen verschillen in de primaire PFS-analyse niet bekend. Dit komt overeen met de conclusies van de geraadpleegde wetenschappelijke adviesgroep. De wetenschappelijke adviesgroep had ook opmerkingen over de lange overleving die werd beschreven voor een groot aantal patiënten met vroege progressie en was van mening dat dit niet aannemelijk was. Deze bevinding zou er mogelijk op wijzen dat de adjudatiecriteria voor PFS die in dit onderzoek gebruikt worden, klinisch niet

zinnig zijn.

In de OS-analyse werd geen statistisch significant verschil in de overleving waargenomen tussen de bevacizumab-arm en de placebo-arm. Mogelijk belemmert de éénrichtings-crossover na het optreden van ziekteprogressie de detectie van een verschil in OS. Er zijn echter geen analysemethoden bekend die dit kunnen herstellen nadat deze crossover heeft plaatsgevonden.

Bij de analyse van het secundaire eindpunt 'gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (HRQoL)' werd geen voordeel van toevoeging van bevacizumab aan de standaardbehandeling aangetoond. Wel werd er een effect geclaimd op basis van de analyse van het secundaire eindpunt 'tijd tot definitieve verslechtering van de levenskwaliteit'. In deze analyse was echter progressieve ziekte (PD) (zie de bovenbeschreven beperkingen) opgenomen als verslechtering. Bovendien was het niet duidelijk in welke mate het verzamelen van HRQoL-gegevens beïnvloed is door kennis van de responsstatus. Dezelfde beperkingen zijn van toepassing bij de bepaling van de performance-status.

Andere eindpunten zoals het gebruik van corticosteroiden en symptomen van GMB verdienen ook speciale aandacht in het licht van het werkingsmechanisme van bevacizumab. Veranderingen in het corticosteroidgebruik, die meestal beschouwd worden als indicatief voor de ziekteprogressie, worden vertroebeld door de overlappende fysiologische effecten van corticosteroiden en bevacizumab.

De waargenomen resultaten op het gebied van werkzaamheid in onderzoek BO21990 waren over het algemeen consistent met de resultaten uit een ander onderzoek naar de effecten van bevacizumab bij glioblastoom (RTOG0825), dat wil zeggen geen effect op de OS, geen verbetering van HRQoL en mogelijk zelfs een verslechtering in het neurocognitieve functioneren (zoals gesuggereerd in onderzoek RTOG0825).

De algemene conclusie betreffende de werkzaamheid van bevacizumab in deze setting was dat de klinische relevantie van het waargenomen effect op de PFS niet kan worden vastgesteld en dat een relevant effect niet is vastgesteld op grond van een ander klinisch relevant eindpunt. Op grond van de ingediende gegevens is de werkzaamheid van bevacizumab daarom niet overtuigend aangetoond.

- **Veiligheidskwesties**

De meest voorkomende bijwerkingen in de bevacizumabgroep waren maagdarmsletselaandoeningen (misselijkheid, obstipatie, braken), haaruitval, vermoeidheid, trombocytopenie, hoofdpijn en hypertensie. Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen van bevacizumab waargenomen in onderzoek BO21990, maar er waren hogere incidenties van al dan niet serieuze bijwerkingen graad 3 en 4, overlijden door andere oorzaken dan ziekteprogressie en staken van de behandeling in de bevacizumabgroep. De incidentie van arteriële trombo-embolische voorvallen, vooral ischemische beroerte, was in dit onderzoek iets hoger (5,0%) dan in eerdere onderzoeken met bevacizumab (tot 3,8% in combinatie met verschillende chemotherapeutica) en hoger dan in de placebogroep (1,6%). Op zichzelf leidde de toxiciteit van bevacizumab in dit behandelingschema niet tot grote bezorgdheid. Maar omdat de werkzaamheid van dit behandelingschema niet is vastgesteld, wordt deze toxiciteit niet aanvaardbaar geacht.

Daarom besloot het CHMP op 22 mei 2014 dat de baten/risicoverhouding van bevacizumab in combinatie met radiotherapie en temozolomide voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw-gediagnosticeerd glioblastoom negatief was.

Na de op 22 mei 2014 aangenomen wetenschappelijke conclusies besloot het CHMP dat Avastatin in combinatie met radiotherapie en temozolomide niet kon worden goedgekeurd voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw-gediagnosticeerd glioblastoom en gaf de volgende redenen voor de weigering van de vergunning voor het in de handel brengen:

- de werkzaamheid van bevacizumab in combinatie met radiotherapie en temozolomide voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd glioblastoom is niet afdoende aangetoond;
- omdat de werkzaamheid niet afdoende is aangetoond, kon geen positieve baten-risicoverhouding vastgesteld worden.

Na het bovengenoemde CHMP-advies verzocht de aanvrager om een heronderzoek en overlegde op 22 juli 2014 gedetailleerde redenen voor het heronderzoek van het advies van het CHMP om geen handelsvergunning te verlenen.

De aanvrager presenteerde zijn redenen op schrift en gaf een mondelinge verklaring.

Samenvatting van de door de aanvrager ingediende redenen voor heronderzoek:

Onderzoeksmethoden met inbegrip van beeldvormende technieken en de gehanteerde criteria voor ziektebeoordeling: de aanvrager was van mening dat het hoofdonderzoek (Avaglio) was opgezet volgens de standaardmethode bij GBM voor beoordeling van de tumorgroei en in lijn was met de huidige klinische praktijk. De aanvrager erkende weliswaar dat de ontwikkeling van de criteria voor ziekteprogressie bij hersentumoren nog niet afgerond is, maar hield vol dat de criteria die in het Avaglio-onderzoek gehanteerd werden, tot de nieuwste en algemeen aanvaarde technieken behoren, conform de aanbevelingen van deskundigen. Een aantal strategieën werden in Avaglio prospectief toegepast om de kans op onjuiste interpretatie van de MRI-scan zo klein mogelijk te houden, bijvoorbeeld de toepassing van een algoritme voor vaststelling van pseudoprogressie.

Betrouwbaarheid van PFS: de aanvrager was van mening dat de robuustheid en betrouwbaarheid van de primaire PFS-analyse bevestigd waren in een aantal vooraf gedefinieerde en post-hocgevoelighedsanalyses. In de belangrijkste gevoelighedsanalyses achteraf die tegemoet kwamen aan de bezorgdheid van het CHMP over de betrouwbaarheid van de beeldvormende techniek bij het detecteren van ziekteprogressie, werden de volgende patiënten uitgesloten: 1. patiënten met mogelijke of bevestigde pseudoprogressie, 2. patiënten met mogelijke pseudoprogressie in de PI+RT/T-arm en mogelijke pseudorespons in de Bv+RT/T-arm en 3. patiënten met PFS < dag 93 om de mogelijke invloed van pseudoprogressie en MRI-veranderingen na radiotherapie bij de eerste ziektebeoordeling te voorkomen. De aanvrager overlegde een aanvullende post-hoc PFS-analyse achteraf waarin alle progressie die uitsluitend gebaseerd was op non-indexlaesies, niet beschouwd werd als PFS-event.

Tenslotte overlegde de aanvrager een post-hocanalyse in lijn met de RANO-criteria (Wen *et al.*, 2010), de huidige standaard voor klinisch onderzoek. Volgens deze analyse kon 84% van de PFS-events beschouwd worden als duidelijk aangetoond.

Klinische relevantie van PFS: de aanvrager was van mening dat in het Avaglio-onderzoek een aantal gevalideerde en betrouwbare maten werd gehanteerd om de klinische status te beoordelen vanuit het perspectief van de patiënt (gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit [HRQoL]), neurocognitief functioneren (Mini Mental Status Examination [MMSE]) en functionele status (Karnofsky Performance Status [KPS]). Volgens de aanvrager lieten de KPS-resultaten een verlenging zien van de tijd tot definitieve verslechtering ten gunste van bevacizumab, ongeacht inclusie (vooraf gespecificeerd) of exclusie (verkenkend) van PD als event. Op het moment van ziekteprogressie wezen de gegevens op een trend naar verslechtering van de functionele status en HRQoL ten opzichte van de status voor ziekteprogressie; dit toont aan wat het belang van uitstel van ziekteprogressie is voor de patiënt. De aanvrager erkende dat er weinig gegevens waren verzameld over de tijd na de ziekteprogressie, maar hield vol dat dit de waarde van de gegevens uit dit onderzoek niet vermindert.

Geen voordelen op het gebied van OS: volgens de aanvrager heeft het gebruik van een opeenvolging van therapielijnen die vaak bevacizumab omvatten, de resultaten vertroebeld. De aanvrager besloot dat ondanks de duidelijke onvolkomenheden van de verkennende overlevingsanalyses, deze analyses een gunstig effect van bevacizumab hebben aangetoond.

Algehele conclusie over de redenen voor heronderzoek

Het CHMP beoordeelde alle gedetailleerde redenen voor heronderzoek en bewijsvoeringen die door de aanvrager waren gepresenteerd.

Wat betreft de MRI-beoordeling van ziekteprogressie bleef het CHMP bij zijn mening dat de invloed van het gebruik van aangepaste criteria in onderzoek BO21990 onduidelijk blijft. Het aantal PD-events kan in de placebo-arm overschat en in de bevacizumab-arm onderschat zijn. De aanvrager heeft niet overtuigend aangetoond dat de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses het risico van systematische fouten in de evaluatie van progressievrije overleving konden verkleinen en dat zij voldoende waren om aan te tonen dat bevacizumab een klinisch relevante verlenging van progressievrije overleving geeft. De aanvrager heeft met name niet duidelijk laten zien hoe de gekozen criteria voor het uitsluiten van bepaalde patiënten of events in de verschillende gevoeligheidsanalyses de fouten en onzekerheden rond de beoordeling van ziekteprogressie konden wegnemen.

De resultaten van de post-hocanalyse volgens de RANO-criteria werden niet beschouwd als voldoende robuust om de onzekerheden rond de progressievrije overleving weg te nemen. Uit deze analyse bleek dat het geschatte voordeel kleiner was, op grond van een analyse die, helaas maar noodzakelijk, een zekere informatiecensuur veroorzaakt. Alle aanvullende analyses kunnen de mogelijkheid van ernstige fouten niet uitsluiten en het geschatte effect wordt niet gezien als voldoende betrouwbaar om te besluiten dat een klinisch relevante therapeutische werkzaamheid is aangetoond.

Daarom bleef het CHMP van mening dat het niet mogelijk is om met voldoende vertrouwen een schatting te maken van de remming van de tumorgroei door toevoeging van bevacizumab aan de standaardbehandeling.

Wat betreft de klinische resultaten meende de aanvrager dat alleen handhaving van de levenskwaliteit tot aan ziekteprogressie verwacht kan worden; dit is aanvaardbaar. Het CHMP besloot echter dat de geclaimde positieve effecten vooral het gevolg zijn van het opnemen in deze analyses van PD als event en daarom bieden zij geen onafhankelijke ondersteuning voor of inzicht in de klinische voordelen van uitstel van ziekteprogressie. Voor een aantal parameters werden statistisch significante resultaten gevonden als PD niet in de analyse werd opgenomen als verslechtering. Deze analyses dienen met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden omdat er na ziekteprogressie niet op systematische wijze gegevens verzameld zijn en de invloed van (mogelijk informatieve) censuur niet duidelijk is. Bovendien kunnen bepaalde beoordelingen beïnvloed zijn door kennis van de progressiestatus.

Wat betreft de totale overleving bevestigde het CHMP dat er in onderzoek BO21990 geen voordelen op het gebied van de OS waren gevonden, een bevinding die consistent is met het resultaat van onderzoek RTOG 0825. Het is niet vastgesteld wat de meest waarschijnlijke reden is waarom er geen OS-voordeel is aangetoond: onduidelijkheid door de therapie die is ingesteld nadat progressie is opgetreden (met inbegrip van crossover naar bevacizumab) of door uitblijven van een effect.

Conclusie: omdat de klinische relevantie van de resultaten op het gebied van werkzaamheid onzeker zijn, wordt de baten-risicobalans van bevacizumab als aanvullende therapie bij de standaardbehandeling van nieuw-gediagnosticeerd glioblastoom beschouwd als negatief.

Aanbevelingen na heronderzoek

Op basis van de argumenten van de aanvrager en alle ondersteunende gegevens inzake kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid, heeft het CHMP het oorspronkelijke advies opnieuw onderzocht en kwam het in zijn definitieve advies met meerderheid van stemmen tot de conclusie dat de werkzaamheid van het bovengenoemde geneesmiddel niet voldoende is aangetoond; het CHMP handhaaft derhalve zijn advies tot weigering van de wijziging van de handelsvergunning voor het bovengenoemde geneesmiddel. Het CHMP is van oordeel dat:

- de werkzaamheid van bevacizumab in combinatie met radiotherapie en temozolomide voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw-gediagnosticeerd glioblastoom niet afdoende is aangetoond;
- omdat de werkzaamheid niet afdoende is aangetoond, kon geen positieve baten-risicoverhouding vastgesteld worden.

Daarom heeft het CHMP geadviseerd tot weigering van de wijziging van de handelsvergunning voor Avastin bij de behandeling van volwassen patiënten met nieuw-gediagnosticeerd glioblastoom in combinatie met radiotherapie en temozolomide.