

Aneks

***Wnioski naukowe i podstawy do odmowy wprowadzenia zmiany przedstawione
przez Europejską Agencję Leków***

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Podmiot odpowiedzialny (MAH) złożył wniosek o rozszerzenie wskazań do stosowania produktu Avastin w skojarzeniu z radioterapią i temozolomidem u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem.

- **Kwestie skuteczności**

Skuteczność u osób z nowo rozpoznany glejakiem (ang. glioblastoma, GBM) wykazano na podstawie wieloośrodkowego, randomizowanego, badania klinicznego III fazy prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo (badanie BO21990, „AVAglio”), obejmującego leczenie bewacyzumabem i temozolomidem w skojarzeniu z radioterapią (faza leczenia jednoczesnego), po którym następowało leczenie z użyciem tylko bewacyzumabu i temozolomidu (faza leczenia podtrzymującego), a następnie wyłącznie bewacyzumabu (faza monoterapii). Grupa równoległa otrzymywała placebo w skojarzeniu z temozolomidem (TMZ) i radioterapią, następnie placebo i temozolomid, a na końcu wyłącznie placebo.

Bewacyzumab podawano w dawce 10 mg/kg co dwa tygodnie w fazach leczenia jednoczesnego i podtrzymującego, a w fazie monoterapii uczestnicy otrzymywali dawkę 15 mg/kg co trzy tygodnie. Radioterapia i TMZ były podawane w oparciu o standardowe schematy dawkowania stosowane u pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem (Stupp i wsp., 2005).

W ocenie badacza pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania klinicznego były całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS) oraz czas przeżycia bez postępu choroby (ang. progression-free survival, PFS). Postęp choroby oceniano na podstawie dostosowanych do potrzeb badania kryteriów MacDonalda (Chinot i wsp., 2013). Podstawowa analiza wskaźnika PFS wykazała statystycznie istotne różnice między badanymi produktami na korzyść bewacyzumabu (HR: 0,64; przedział ufności 95%: 0,55–0,74; $p < 0,0001$). Średnią wartość PFS oszacowano na 10,6 miesiąca w przypadku grupy terapeutycznej otrzymującej bewacyzumab i 6,2 miesiąca w przypadku grupy przyjmującej placebo. Analiza pod kątem wskaźnika OS nie wykazała statystycznie istotnych różnic dotyczących czasu przeżycia w grupach przyjmujących bewacyzumab lub placebo (HR: 0,89; przedział ufności 95%: 0,75–1,07; $p = 0,2135$).

Podstawowym problemem utrudniającym określenie skuteczności była kliniczna istotność radiologicznego punktu końcowego, którym był czas przeżycia bez postępu choroby, wobec braku klinicznie istotnych korzyści w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia. Środki antyangiogenne — w szczególności te, które wpływają na czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGF) i do których należy bewacyzumab, mogą powodować znaczne osłabienie wzmocnienia środkiem kontrastowym i zazwyczaj skutkują dużymi wskaźnikami odpowiedzi radiologicznej na leczenie. Uzyskiwane wskaźniki odpowiedzi nie są jednak rzetelnym odzwierciedleniem skuteczności leczenia glejaka. Mimo że dopracowano podstawowe kryteria oceny odpowiedzi na leczenie, tworząc kryteria RANO mające na celu zminimalizowanie występowania powyższych problemów i podejmowanie poprawnych decyzji odnośnie do leczenia, proces ich zatwierdzania jako klinicznie istotnych punktów końcowych jest nadal w

toku (Wen i wsp., 2010). Z uwagi na powyższe kliniczna istotność zaobserwowanych różnic między produktami w analizie podstawowej wskaźnika PFS nadal nie jest znana. Stanowisko to jest zgodne z wnioskami z konsultacji, o którą poproszono naukową grupę doradczą (ang. Scientific Advisory Group, SAG). Grupa doradcza wypowiedziała się także na temat długiego czasu przeżycia zarejestrowanego u wielu pacjentów z wczesnymi oznakami postępu choroby i uznała, że uzyskane wyniki są niezgodne ze zdroworozsądkowymi oczekiwaniami w zakresie czasu przeżycia oraz że może to wskazywać na brak klinicznej istotności kryteriów oceny wskaźnika PFS stosowanych w badaniu.

Analiza pod kątem wskaźnika OS nie wykazała statystycznie istotnych różnic dotyczących czasu przeżycia w grupach przyjmujących bewacyzumab lub placebo. Przypuszcza się przy tym, że jednokierunkowe przeniesienie pacjenta do innej grupy terapeutycznej po zauważeniu postępu choroby mogłoby utrudnić zaobserwowanie różnic dotyczących całkowitego czasu przeżycia. Niemniej jednak nie są dostępne zatwierdzone metody analizy, które mogłyby temu przeciwdziałać po przeniesieniu pacjenta.

Analizy drugorzędowego punktu końcowego, którym była jakość życia w odniesieniu do stanu zdrowia (ang. health-related quality of life, HRQoL), nie wykazały korzyści z podawania bewacyzumabu w skojarzeniu z leczeniem standardowym. Skuteczność miała być widoczna w oparciu o wynik analizy obejmujący czas, w którym przypadał punkt końcowy, względem zdecydowanie zauważalnego pogorszenia się jakości życia w odniesieniu do stanu zdrowia. Niemniej jednak w analizie tej jako zdarzenie pogorszenia się jakości życia wskazano postęp choroby (co podlega zasadniczym ograniczeniom, jak podano powyżej). Ponadto niejasno określono zakres, w jakim na gromadzone dane dotyczące wyniku HRQoL mogła mieć wpływ wiedza prowadzących badanie o stanie odpowiedzi na leczenie. Podobne ograniczenia istniały także w odniesieniu do określania stanu skuteczności produktu.

Inne punkty końcowe, takie jak użycie kortykosteroidów czy oznaki i objawy związane z glejakiem, również wymagają szczególnej analizy ze względu na mechanizm działania bewacyzumabu. Zmiany w stosowaniu kortykosteroidów — informujące zazwyczaj o postępie choroby — tutaj nie są tak widoczne ze względu na podobne fizjologiczne działanie leków tego typu i bewacyzumabu.

Uzyskane w badaniu BO21990 wyniki dotyczące skuteczności były zasadniczo spójne z wynikami innego badania klinicznego oceniającego działanie bewacyzumabu w leczeniu glejaka (RTOG0825). Zaobserwowano brak wpływu w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia i brak korzyści w odniesieniu do wskaźnika HRQoL, a nawet możliwe pogorszenie w zakresie czynności neuropoznawczych (co potwierdziło badanie RTOG0825).

Ogólny wniosek odnośnie do skuteczności bewacyzumabu w opisanym przypadku stwierdzał, że nie można było ustalić klinicznej istotności zaobserwowanego poziomu wskaźnika PFS i że pożądaný wynik nie został wykazany na podstawie żadnego innego istotnego klinicznego punktu końcowego. W związku z tym dostarczone dane nie potwierdziły w wystarczający sposób skuteczności bewacyzumabu.

- **Kwestie bezpieczeństwa**

Do najczęściej spotykanych przykładów toksyczności w grupie otrzymującej bewacyzumab były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, zaparcia, wymioty), łysienie, zmęczenie,

trombocytopenia, bóle głowy i nadciśnienie. W badaniu BO21990 nie wyodrębniono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu, ale zauważono częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zgonów niezwiązanych z postępem choroby, jak również zdarzeń przerwania terapii przez pacjentów z grupy terapeutycznej otrzymującej bewacyzumab. Tętnicze zdarzenia zakrzepowozatorowe, w tym głównie niedokrwienne udary mózgu, występowały w opisywanym badaniu nieco częściej (5,0%) niż w poprzednich badaniach dotyczących bewacyzumabu (maks. 3,8% w skojarzeniu z różnymi chemoterapiami) oraz częściej niż w grupie otrzymującej placebo (1,6%). Zasadniczo toksyczność bewacyzumabu w stosowanym schemacie dawkowania i przy danej kombinacji leków nie wzbudzała większych obaw. Niemniej jednak ze względu na brak ustalonej skuteczności nie można uznać toksyczności stosowanego schematu dawkowania za dopuszczalną.

W związku z tym w dniu 22 maja 2014 r. CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z radioterapią i temozolomidem w leczeniu osób dorosłych z nowo rozpoznany glejakiem jest niekorzystny.

Po przyjęciu przez CHMP wniosków naukowych z dnia 22 maja 2014 r. uznano, że Avastin nie może zostać dopuszczony do stosowania w skojarzeniu z radioterapią i temozolomidem u osób dorosłych z nowo rozpoznany glejakiem ze względu na następujące podstawy do odmowy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

- skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z radioterapią i temozolomidem u osób dorosłych z nowo rozpoznany glejakiem nie została wykazana w wystarczającym stopniu;
- wobec braku udowodnionej skuteczności nie można uznać, iż wykazano korzystny stosunek korzyści do ryzyka.

Z uwagi na stanowisko zajęte przez CHMP wnioskodawca zwrócił się z prośbą o wszczęcie procedury ponownej oceny i w dniu 22 lipca 2014 r. przedłożył szczegółowe podstawy do wniosku o ponowną ocenę opinii CHMP, w której zalecono odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Wnioskodawca przedłożył wyjaśnienia w formie pisemnej i ustnej.

Streszczenie odpowiedzi wnioskodawcy na podstawy do ponownej oceny

Metodologia badania klinicznego dotycząca m.in. badań obrazowych i kryteriów oceny choroby: wnioskodawca stwierdził, że badanie główne (Avaglio) opracowano z użyciem standardowej metodologii postępowania w przypadku glejaka w odniesieniu do oceny powiększania się guzów i że badanie prowadzono w oparciu o obowiązującą obecnie praktykę kliniczną. Mimo że wnioskodawca przyznał, że kryteria oceny postępu wzrostu guzów mózgu są nadal na etapie dopracowywania, stwierdził, iż te stosowane w ramach badania Avaglio są najbardziej zaawansowanymi i najczęściej dopuszczanymi metodami, zgodnymi z zaleceniami ekspertów. W badaniu Avaglio stosowano kilka strategii w trybie prospektywnym, co miało zminimalizować prawdopodobieństwo błędnej interpretacji obrazów MR. Obejmowało to m.in. zastosowanie algorytmu wykrywającego pseudoprogresję choroby.

Wiarygodność danych dotyczących wskaźnika PFS: wnioskodawca uważa, że poprawność i wiarygodność podstawowej analizy wskaźnika PFS została potwierdzona licznymi analizami czułości określonymi przed badaniem, jak również przeprowadzonymi *post hoc*. Kluczowymi analizami czułości *post hoc*, które uwzględniały obawy CHMP dotyczące wiarygodności metody obrazowania w odniesieniu do wykrywania postępu choroby, były te wykluczające pacjentów 1) z potencjalną lub potwierdzoną pseudoprogresją, 2) z możliwą pseudoprogresją w grupie terapeutycznej otrzymującej kombinację PI+RT/T i możliwą rzekomą odpowiedzią na leczenie w grupie terapeutycznej otrzymującej kombinację Bv+RT/T, jak również 3) ze wskaźnikiem PFS mniejszym niż 93 dni. Miało to na celu zapobieżenie możliwemu wpływowi pseudoprogresji i zmian w obrazie po napromienianiu na wyniki pierwszej oceny stanu choroby. Wnioskodawca przedłożył dodatkową analizę *post hoc* dotyczącą wskaźnika PFS, w której z zakresu zjawisk określanych mianem zdarzeń istotnych dla PFS wyłączono wszelkie zmiany uznane za niemierzalne.

Na koniec wnioskodawca przedłożył jeszcze analizę *post hoc* opracowaną wg kryteriów RANO (Wen i wsp., 2010) stanowiących standard obowiązujący w badaniach klinicznych. Wg wytycznych tej analizy 84% zdarzeń PFS można uznać za niejednoznaczne.

Kliniczne znaczenie wskaźnika PFS: wnioskodawca był zdania, że badanie Avaglio wykorzystywało szereg zatwierdzonych i wiarygodnych środków oceny stanu klinicznego, które uwzględniały zarówno stan pacjentów (jakość życia w odniesieniu do stanu zdrowia, HRQOL) i ocenę zdolności neuropoznawczych (krótkie badanie MMSE), jak również oceny stanu sprawnościowego (skala sprawności Karnofsky'ego, KPS). Zdaniem wnioskodawcy wyniki podane w skali KPS wskazywały opóźnienie zdecydowanie zauważalnego pogorszenia stanu pacjentów, gdy podawano im bewacyzumab; miało to miejsce niezależnie od (wcześniejszego) uwzględnienia lub (poznawczego) wykluczenia postępu choroby jako zdarzenia. Po wystąpieniu postępu choroby dane wskazywały na tendencję do pogarszania się stanu sprawnościowego i jakości życia w odniesieniu do stanu zdrowia w porównaniu do ocen przed zaistnieniem postępu. Podkreśla to istotność kliniczną zachodzącego u pacjentów zjawiska opóźnienia postępu choroby. Mimo iż wnioskodawca przyznał, że po wystąpieniu postępu choroby gromadzono mniejszą ilość danych o uczestniku, stwierdził, że nie miało to wpływu na ogólną jakość danych zebranych w ramach badania.

Brak korzyści dotyczących wskaźnika OS: zdaniem wnioskodawcy stosowanie kolejnych faz terapii — zawierających zazwyczaj bewacyzumab — mogło spowodować nieczytelność wyników. Wnioskodawca stwierdził, że mimo zauważalnych wad i błędów systematycznych prowadzonych analiz poznawczych czasu przeżycia pacjentów, nadal wskazują one na korzystny wpływ bewacyzumabu.

Ogólny wniosek po ponownym zbadaniu sprawy

CHMP wziął pod uwagę wszystkie szczegółowe podstawy do przeprowadzenia ponownej oceny, a także argumentację przedłożoną przez wnioskodawcę.

W odniesieniu do badań MRI mających uwidocznić postęp choroby CHMP podtrzymał swoją opinię, że wpływ stosowanych w badaniu BO21990 kryteriów pozostaje nieokreślony. Liczba zdarzeń postępu choroby mogła być zawyżona w grupie przyjmującej placebo, a zaniżona w grupie otrzymującej bewacyzumab. Wnioskodawca nie wykazał w wystarczającym stopniu, że

przeprowadzane analizy czułości umożliwiły uniknięcie ryzyka występowania błędów systematycznych w ocenie PFS, a ich poprawność pozwalała na stosowne potwierdzenie danych o tym, że bewacyzumab faktycznie wydłuża czas przeżycia bez postępu choroby w stopniu istotnym klinicznie. W szczególności wnioskodawca nie uzasadnił wystarczająco jasno, w jaki sposób kryteria dobierane na potrzeby wykluczania poszczególnych pacjentów bądź zdarzeń w różnorodnych analizach czułości mogły przyczynić się do uniknięcia błędów systematycznych/niepewności w ocenie postępu choroby.

Wyniki analizy *post hoc* prowadzonej wg kryteriów RANO zostały uznane za przekonujące w zbyt małym stopniu, by rozstrzygnąć wątpliwości dotyczące wyników wskaźnika PFS. Analiza ta dała słabszy wynik szacowanych korzyści ze stosowania produktu, ponieważ była oparta na analizie, która — z konieczności, lecz nie bez kwestii problematycznych — ograniczała dostęp do pewnych informacji. Wszystkie analizy dodatkowe nie umożliwiły wykluczenia ryzyka wystąpienia poważnych błędów systematycznych, a szacowany efekt stosowania nie wykazuje w wystarczającym stopniu klinicznie istotnej skuteczności terapeutycznej opisywanego produktu.

W związku z tym CHMP podtrzymał swoje stanowisko, iż nie można z wystarczającą pewnością oszacować stopnia, w jakim wzrost guza jest kontrolowany, gdy bewacyzumab stanowi dodatek do standardowego planu leczenia.

W odniesieniu do uzyskanych wyników klinicznych wnioskodawca przyjął, że oczekiwane jest wyłącznie utrzymanie wskaźnika jakości życia (QoL) do momentu wystąpienia postępu choroby, co można uznać za dopuszczalne. Niemniej jednak CHMP stwierdził, że pozytywny wpływ produktu, o którym zapewnia wnioskodawca, wynika głównie z uwzględnienia w analizach postępu choroby jako zdarzenia, w związku z czym nie jest możliwe uzyskanie niezależnego punktu widzenia ani uzasadnienia w odniesieniu do korzyści klinicznych opóźniania postępu choroby. W przypadku niektórych parametrów — gdy postęp choroby nie był zaliczany do zdarzeń pogorszenia się stanu pacjenta — istotność statystyczna wyników została utrzymana. Prowadzone analizy należy jednak interpretować z ostrożnością, ponieważ wymagane dane nie były gromadzone systematycznie po wystąpieniu postępu choroby, w związku z czym wpływ ograniczenia dostępu do pewnych informacji na uzyskane wyniki jest nadal niejasny. Ponadto na niektóre oceny wpływ mogła mieć wiedza o stanie postępu choroby u uczestnika badania.

Co do wydłużenia całkowitego czasu przeżycia – CHMP uznał, że w badaniu BO21990 nie zaobserwowano korzyści dla pacjentów, co jest spójne z wynikami badania klinicznego RTOG 0825. Nie udowodniono, aby najbardziej prawdopodobną przyczyną niemożności wykazania korzyści w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia było stosowanie terapii po wystąpieniu postępu choroby (m.in. przeniesienie do grupy otrzymującej bewacyzumab), a nie rzeczywisty brak skuteczności.

Podsumowując, jako że istotność kliniczna wyników dotyczących skuteczności produktu budzi wątpliwości, stosunek korzyści do ryzyka stosowania bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu ze standardową terapią u osób z nowo rozpoznany glejakiem uznano za niekorzystny.

Zalecenia po przeprowadzeniu ponownej oceny

W oparciu o argumenty przedstawione przez wnioskodawcę oraz wszystkie dane potwierdzające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu CHMP przeprowadził ponowną ocenę swojej pierwszej opinii i przyjął w drodze konsensusu ostateczną opinię, w której uznał, że nie wykazano w wystarczającym stopniu skuteczności wyżej wymienionego produktu leczniczego, i w związku z tym zalecił odmowę wprowadzenia zmiany w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu dla tego produktu leczniczego. CHMP uznał, że:

- skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z radioterapią i temozolomidem u osób dorosłych z nowo rozpoznany glejakiem nie została wykazana w wystarczającym stopniu;
- wobec braku udowodnionej skuteczności nie można uznać, iż wykazano korzystny stosunek korzyści do ryzyka.

W związku z powyższym CHMP zalecił odmowę wprowadzenia zmiany w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu dla produktu Avastin stosowanego w skojarzeniu z radioterapią i temozolomidem u osób dorosłych z nowo rozpoznany glejakiem.