

## **Bilaga**

*EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag på ansökan om ändring*

# Vetenskapliga slutsatser

## Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Innehavaren av godkännande för försäljning av Avastin ansökte om en utvidgning av indikationen för att lägga till Avastin i kombination med radioterapi och temozolomid vid behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat glioblastom.

- **Effektfrågor**

Påvisandet av effekt byggde på en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter fas III-prövning (studie BO21990, "AVAglio") av bevacizumab, temozolomid och radioterapi (samtidig fas) följt av bevacizumab och temozolomid (underhållsfas), följt av bevacizumab (monoterapifas) jämfört med placebo, temozolomid (TMZ) och radioterapi följt av placebo och temozolomid följt av placebo hos patienter med nyligen diagnostiserat glioblastom (GBM).

Bevacizumab administrerades vid dosen 10 mg/kg varannan vecka under den samtidiga fasen och underhållsfasen, och vid dosen 15 mg/kg var tredje vecka under monoterapifasen. Radioterapi och TMZ administrerades i linje med standarddoseringarna i samband med nyligen diagnostiserat glioblastom (Stupp *et al.*, 2005).

Total överlevnad och progressionsfri överlevnad var enligt prövarens bedömning co-primära effektmått i prövningen. Sjukdomsprogression bedömdes med hjälp av anpassade Macdonald-kriterier (Chinot *et al.*, 2013). I primäranalysen av progressionsfri överlevnad framkom en statistiskt signifikant skillnad till stöd för bevacizumab (HR 0,64, 95-procentigt KI 0,55-0,74;  $p < 0,0001$ ). Medianvärdet för progressionsfri överlevnad uppskattades till 10,6 månader i bevacizumab-armen och 6,2 månader i placebo-armen. I analysen av total överlevnad framkom ingen statistiskt signifikant skillnad i överlevnadstid mellan bevacizumab-armen och placebo-armen (HR 0,89, 95-procentigt KI 0,75-1,07,  $p = 0,2135$ ).

Det viktigaste måttet på effekt gällde den kliniska relevansen av det radiologiska effektmåttet progressionsfri överlevnad i frånvaro av en kliniskt relevant effekt på total överlevnad. Antiangiogena medel, särskilt de som är inriktade på vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF), såsom bevacizumab, kan framkalla en tydligt minskad kontrastförstärkning och leder vanligtvis till höga radiologiska responsfrekvenser. Dessa tydliga svar är inte nödvändigtvis tecken på en sann antigliomeffekt. Trots att standardkriterierna för att bedöma respons har vidareutvecklats (RANO-kriterier) för att minimera detta problem och underbygga behandlingsbesluten, pågår fortfarande valideringen av dessa kriterier som kliniska effektmått för nytta (Wen *et al.*, 2010). Till följd av detta är den kliniska relevansen av den observerade skillnaden i primäranalysen av progressionsfri överlevnad okänd. Detta stämmer överens med slutsatserna från den anlitade vetenskapliga rådgivande gruppen. Den vetenskapliga rådgivande gruppen kommenterade även den långa överlevnad som setts för ett stort antal patienter med tidig progression och fann att detta fynd var kontraintuitivt och möjligen ett ytterligare tecken på den bristande kliniska betydelsen av de bedömningskriterier för progressionsfri överlevnad som använts i studien.

I analysen av total överlevnad framkom ingen statistiskt signifikant skillnad i överlevnadstid mellan bevacizumab-armen och placebo-armen. Emellertid kan envägs övergång (cross-over)

efter progression hindra bestämningen av en skillnad i total överlevnad. Det saknas dock fastställda analysmetoder som kan korrigera detta efter inträffad övergång.

Analyserna av det sekundära effektmåttet hälsorelaterad livskvalitet visade inte på någon nytta av bevacizumab som tillägg till standardbehandling. En effekt föreslogs utifrån analysen av det sekundära effektmåttet tid till definitiv försämring i hälsorelaterad livskvalitet. I denna analys hade dock progressiv sjukdom (som leder av ovanstående begränsningar) tagits med som en försämringshändelse. Vidare var det inte klart i vilken omfattning datainsamlingen för hälsorelaterad livskvalitet kan ha påverkats av kunskapen om responsstatusen. Liknande begränsningar gäller bestämningen av allmänstatus.

Särskild omsorg måste även ägnas åt andra effektmått såsom kortikosteroidanvändning och tecken och symtom på GBM med tanke på karaktären av bevacizumabs mekanism. Ändringar i användningen av kortikosteroider, som normalt ses som indikativa för sjukdomsprogression, störs av de överlappande fysiologiska effekterna av kortikosteroider och bevacizumab.

De observerade effektresultaten i studie BO21990 stämde i allmänhet med de rapporterade resultaten från en annan prövning som undersökte effekten av bevacizumab vid glioblastom (RTOG0825), dvs. ingen effekt på total överlevnad, ingen nytta när det gällde hälsorelaterad livskvalitet, och kanske till och med försämrad neurokognitiv funktion (såsom föreslås i studie RTOG0825).

Den övergripande slutsatsen om bevacizumabs effekt i detta sammanhang var att den kliniska relevansen av den observerade effekten på progressionsfri överlevnad inte kan bestämmas och att en relevant effekt inte har fastställts utifrån något annat kliniskt relevant effektmått. Med de tillhandahållna beläggen har därmed inte bevacizumabs effekt påvisats på ett övertygande sätt.

- **Säkerhetsfrågor**

Hos behandlingsgruppen som fick bevacizumab var den vanligaste toxiciteten relaterad till magtarmkanalen (illamående, förstoppning, kräkningar), alopeci, fatigue, trombocytopeni, huvudvärk och hypertoni. Inga nya säkerhetssignaler med bevacizumab sågs i studie BO21990, men det fanns en högre incidens av oönskade händelser av grad 3 och 4, allvarliga oönskade händelser, dödsfall utan progression och avbrutna behandlingar i bevacizumab-gruppen. Arteriella tromboemboliska biverkningar, främst ischemisk stroke, sågs med en något högre incidens i denna prövning (5,0 procent) än i tidigare prövningar med bevacizumab (upp till 3,8 procent i kombination med olika kemoterapier), och med en högre incidens än i placebogruppen (1,6 procent). Vid denna dosering och kombination väckte inte bevacizumabs toxicitet i sig några större farhågor, totalt sett. Men i frånvaro av en fastställd effekt kan inte toxiciteten vid denna dosering anses vara acceptabel.

Den 22 maj 2014 drog därför CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för bevacizumab i kombination med radioterapi och temozolomid vid behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat glioblastom var negativt.

Efter CHMP:s vetenskapliga slutsatser som antogs den 22 maj 2014 att Avastin inte kunde godkännas i kombination med radioterapi och temozolomid för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat glioblastom, avslås ansökan om godkännande för försäljning på grundval av följande skäl:

- Effekten av bevacizumab i kombination med radioterapi och temozolomid för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat glioblastom har inte påvisats i tillräcklig grad.
- I frånvaro av en fastställd effekt har ett positivt nytta-riskförhållande inte fastställts.

Efter ovanstående yttrande från CHMP begärde sökanden förnyad prövning och lämnade in sina utförliga skäl den 22 juli 2014 till att begära förnyad prövning av CHMP:s yttrande som rekommenderade avslag på ansökan om godkännande för försäljning.

Sökanden angav sitt motiv skriftligen och vid en muntlig förklaring.

*Sammanfattning av sökandens svar på skälen till förnyad prövning:*

Studiemetodik inräknat kriterier för bildframställning och sjukdomsbedömning: Sökanden menade att den centrala studien (Avaglio) var utformad med hjälp av standardmetodiken vid GBM för bedömning av tumörtillväxt och följde aktuell klinisk praxis. Sökanden erkände att de kriterier som används för bedömning av sjukdomsprogression vid hjärntumörer fortgående utvecklas, men menade att kriterierna i Avaglio-studien representerar den senaste och mest accepterade tekniken och följer experternas rekommendationer. Flera strategier tillämpades prospektivt i Avaglio-studien för att minimera risken för felaktig tolkning av MRT-undersökningen inräknat implementering av en algoritm för bestämning av pseudoprogession.

Tillförlitlighet av progressionsfri överlevnad: Enligt sökanden bekräftades robustheten och tillförlitligheten av primäranalysen av progressionsfri överlevnad i ett antal förhandsdefinierade och post-hoc känslighetsanalyser. I centrala post-hoc känslighetsanalyser som tog hänsyn till CHMP:s farhågor vad gäller bildframställningsteknikens tillförlitlighet att upptäcka sjukdomsprogression uteslöts patienter 1) med potentiell eller bekräftad pseudoprogession, 2) med möjlig pseudoprogession i PI+RT/T-armen och med möjlig i Bv+RT/T-armen, samt 3) med progressionsfri överlevnad < dag 93 för att undvika all potentiell påverkan av pseudoprogession och förändrad bildframställning efter strålbehandlingen vid den första sjukdomsbedömningen. Sökanden lämnade in en kompletterande post hoc-analys av progressionsfri överlevnad där alla progressioner som enbart baserats på icke-indexlesioner inte sågs som en händelse av progressionsfri överlevnad.

Slutligen lämnade sökanden in en *post hoc*-analys i linje med RANO-kriterierna (Wen *et al.*, 2010), som är den standard som för närvarande används i kliniska prövningar. Enligt denna analys kunde 84 procent av händelserna av progressionsfri överlevnad betraktas som otvetydiga.

Klinisk relevans av progressionsfri överlevnad: Sökanden menade att Avaglio-studien använde många olika validerade och tillförlitliga åtgärder för att bedöma den kliniska statusen som uppfångade patientens perspektiv (hälsorelaterad livskvalitet), neurokognitiv funktion (Mini Mental Status Examination [MMSE]) och funktionell status (Karnofsky Performance Status [KPS]). Enligt sökanden visade KPS-resultaten en tidsfördröjning till definitiv försämring i KPS till stöd för bevacizumab oavsett om PD ingick (specificerad i förväg) eller var utesluten (utforskande) som en händelse. Vid tiden för sjukdomsprogression visade uppgifterna på en tendens mot försämrade funktionell status och hälsorelaterad livskvalitet jämfört med bedömningarna före progression, vilket betonar den kliniska vikten för patienterna att tiden

fram till sjukdomsprogression fördröjs. Sökanden erkände att begränsade data uppfångades bortom tiden för progression, men vidhöll att detta inte minskar värdet på de data som uppfångades i studien.

Frånvaro av nytta för total överlevnad: Enligt sökanden kan användningen av efterföljande terapilinjor, i vilka bevacizumab ofta ingick, ha stört resultatet. Sökanden drog slutsatsen att dessa analyser uppvisade en gynnsam effekt av bevacizumab trots de utforskande överlevnadsanalysernas uppenbara brister och snedvridningar (bias).

## Övergripande slutsats om skälen till förnyad prövning

CHMP bedömde alla utförliga skäl till förnyad prövning och argument som sökanden lade fram.

För MRT-utvärderingen av sjukdomsprogressionen stod CHMP fast vid sin uppfattning att påverkan av användningen av anpassade kriterier i studie BO21990 förblir oklar. Antalet PD-händelser kan ha överskattats i placebo-armen och underskattats i bevacizumab-armen. Sökanden visade inte på ett övertygande sätt att de utförda känslighetsanalyserna kunde minska risken för systematiska snedvridningar (bias) i utvärderingen av progressionsfri överlevnad och var tillräckliga för att skäligen säkerställa att bevacizumab ger en kliniskt betydelsefull ökning av progressionsfri överlevnad. I synnerhet gav inte sökanden tydliga skäl för hur de kriterier som valts för att utesluta specifika patienter eller händelser i de olika känslighetsanalyserna kunde ta itu med snedvridningarna/osäkerheterna kring bedömningen av progression.

Resultaten av *post hoc*-analysen enligt RANO-kriterierna sågs inte som tillräckligt robusta för att lösa den osäkerhet som omger resultaten för progressionsfri överlevnad. Denna analys resulterade i en mindre uppskattad nytta, utifrån en analys som, vilket var nödvändigt men problematiskt, inför en viss censur av information. De kompletterande analyserna kan inte utesluta risken för en betydande snedvridning och den uppskattade effekten anses inte tillräckligt tillförlitlig för att en slutsats ska kunna dras om att en kliniskt relevant terapeutisk effekt fastställts.

CHMP stod fast vid sin uppfattning att det var omöjligt att med tillräcklig säkerhet uppskatta storleken på den vinst i tumörkontroll som bevacizumab ger som tillägg till vårdstandard.

Vad gäller kliniska resultat menade sökanden att det bara kan förväntas underhåll av livskvaliteten till tiden för sjukdomsprogression, och detta kan godtas. CHMP fann dock att de positiva effekter som sökanden framhållit huvudsakligen drivs av att PD innefattats som en händelse i dessa analyser, och de kan därför inte tillföra oberoende stöd eller inblick i den kliniska nyttan av att fördröja progression. Nominellt kvarstod statistiskt signifikanta resultat för vissa parametrar när PD inte räknades som en försämringshändelse. Dessa analyser bör tolkas med försiktighet eftersom relevanta data inte samlades in systematiskt efter sjukdomsprogression och den åtföljande påverkan av (potentiellt informativ) censur av resultaten är oklar. Dessutom kan vissa bedömningar ha påverkats av kunskapen om progressionsstatus.

Vad gäller total överlevnad erkände CHMP att ingen nytta hade setts för total överlevnad i studie BO21990, ett fynd som stämde med resultaten av RTOG 0825-prövningen. Det har inte fastställts att den troligaste orsaken för misslyckandet att påvisa en nytta för total överlevnad

har störts av behandlingar efter progression (inräknat övergång [cross-over] till bevacizumab) snarare än bristande effekt.

Sammanfattningsvis betraktas nytta-riskförhållandet för bevacizumab som tilläggsterapi till vårdstandard för nyligen diagnostiserat glioblastom som negativt, eftersom den kliniska relevansen av effektresultaten är oklar.

## **Rekommendationer efter förnyad prövning**

På grundval av sökandens argument och alla de stödjande uppgifterna om säkerhet och effekt omprövade CHMP sitt ursprungliga yttrande och drog i sitt slutgiltiga yttrande, som antogs med majoritetsbeslut, slutsatsen att effekten för ovanstående läkemedel inte har påvisats i tillräcklig grad, och står därför fast vid sin rekommendation att avslå ansökan om ändring av godkännandet för försäljning av ovanstående läkemedel. CHMP anser följande:

- Effekten av bevacizumab i kombination med radioterapi och temozolomid för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat glioblastom har inte påvisats i tillräcklig grad.
- I frånvaro av en fastställd effekt har ett positivt nytta-riskförhållande inte fastställts.

CHMP har därför rekommenderat avslag på ansökan om ändring av godkännandet för försäljning av Avastin för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat glioblastom i kombination med radioterapi och temozolomid.