

## **Anexo**

*Conclusiones científicas y motivos para denegar la modificación presentados por la  
Agencia Europea de Medicamentos*

# Conclusiones científicas

## ***Resumen general de la evaluación científica***

El TAC de Avastin solicitó una ampliación de las indicaciones para incluir Avastin en combinación con radioterapia y temozolomida para el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma de reciente diagnóstico.

- **Cuestiones relativas a la eficacia**

La demostración de la eficacia se basó en un ensayo en fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico (estudio BO21990, «AVAglio») de bevacizumab, temozolomida (TMZ) y radioterapia (fase concurrente) seguidos de bevacizumab y TMZ (fase de mantenimiento) seguidos de bevacizumab (fase de monoterapia) frente a placebo, TMZ y radioterapia seguidos de placebo y TMZ seguido de placebo en pacientes con glioblastoma recientemente diagnosticado.

Bevacizumab se administró en dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas en la fase concurrente y en la fase de mantenimiento y en una dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas en la fase de monoterapia. La radioterapia y la TMZ se administraron conforme a los regímenes estándar utilizados para tratar el glioblastoma recientemente diagnosticado (Stupp *et al.*, 2005).

Los criterios de valoración coprincipales del ensayo fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia sin progresión (SSP) según evaluación del investigador. La progresión de la enfermedad se evaluó conforme a los criterios de Macdonald adaptados (Chinot *et al.*, 2013). En el análisis principal de la SSP se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor de bevacizumab (CRI: 0,64; IC del 95 %: 0,55-0,74;  $p < 0,0001$ ). La mediana de la SSP fue de 10,6 meses en el grupo de bevacizumab y de 6,2 meses en el grupo de placebo. El análisis de la SG no mostró una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de supervivencia entre los grupos de bevacizumab y de placebo (CRI: 0,89; IC del 95 %: 0,75-1,07;  $p = 0,2135$ ).

El principal problema respecto a la eficacia fue la relevancia clínica del criterio radiológico de valoración de la SSP, en ausencia de un efecto clínicamente relevante sobre la SG. Los agentes antiangiogénicos, en especial los dirigidos al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), como el bevacizumab, pueden reducir sustancialmente la captación del medio de contraste, lo que suele redundar en unos índices de respuesta radiológica elevados. Estas respuestas aparentes no son indicativas necesariamente de un auténtico efecto antiglioma. Aunque se han perfeccionado los criterios estándar de evaluación de la respuesta (criterios RANO), con el fin de minimizar este problema y ayudar a la toma de decisiones sobre el tratamiento, todavía se está procediendo a validar estos criterios como criterios de valoración del beneficio clínico (Wen *et al.*, 2010). Por todo ello, se desconoce la relevancia clínica de las diferencias observadas en el análisis principal de la SSP. Esto concuerda con las conclusiones del grupo de asesoramiento científico (GAC) consultado. El GAC comentó también la larga supervivencia observada en numerosos pacientes con progresión temprana y concluyó que esto contradecía cualquier expectativa y era, posiblemente, una indicación más de la falta de significado clínico de los criterios para calcular la SSP utilizados en el estudio.

El análisis de la SG no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo de supervivencia entre los grupos de bevacizumab y de placebo. Se puede argumentar que un cruce unidireccional tras la progresión impediría detectar una diferencia en la SG. Sin embargo, no se han determinado métodos de análisis que puedan rectificar esto cuando ya se ha producido el cruce.

El análisis del criterio de valoración secundario, la calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS) no mostró ventajas con la adición de bevacizumab al tratamiento estándar. Se reivindicaba un efecto basándose en análisis del tiempo del criterio de valoración secundario hasta el deterioro definitivo de la CdVRS. Sin embargo, en este análisis, la enfermedad progresiva (con las limitaciones descritas más arriba) se incluyó como un acontecimiento de deterioro. Además, no estaba claro hasta qué punto el conocimiento del grado de respuesta podía haber influido sobre la recopilación de datos sobre la CdVRS. Se pueden aplicar limitaciones similares a la determinación del estado funcional.

Otros criterios de valoración, como el uso de corticosteroides y los signos y síntomas del glioblastoma, merecen también una consideración especial, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de bevacizumab. Los cambios en el uso de corticosteroides, por lo general indicativos de progresión de la enfermedad, quedan enmascarados por los efectos fisiológicos solapados de los corticosteroides y el bevacizumab.

Los resultados de eficacia observados en el estudio BO21990 coincidieron en general con los resultados notificados en otro ensayo en el que se investigaba el efecto del bevacizumab en el glioblastoma (RTOG0825), es decir, ningún efecto sobre la SG, ningún beneficio en términos de CdVRS y, posiblemente, incluso un deterioro de las funciones neurocognitivas (según se indica en el estudio RTOG0825).

En general, la conclusión sobre la eficacia del bevacizumab en este contexto fue que no pudo determinarse la relevancia clínica de los efectos observados sobre la SSP y que no se ha establecido un efecto relevante basado en ningún otro criterio de valoración clínico importante. Por tanto, con las pruebas aportadas, la eficacia del bevacizumab no ha quedado convincentemente demostrada.

- **Cuestiones relativas a la seguridad**

La toxicidad asociada con más frecuencia al grupo de tratamiento con bevacizumab fue de tipo gastrointestinal (náuseas, estreñimiento, vómitos), alopecia, fatiga, trombocitopenia, cefalea e hipertensión. No se observaron nuevas señales relativas a la seguridad con bevacizumab en el estudio BO21990, pero hubo una mayor incidencia de AA de grado 3 y 4, AAG, muertes sin progresión y abandono del tratamiento en el grupo de bevacizumab. La tasa de incidencia de episodios tromboembólicos arteriales, principalmente ACV isquémico, fue ligeramente mayor en este ensayo (5,0 %) respecto a los ensayos previos con bevacizumab (hasta el 3,8 % en combinación con distintas quimioterapias) y mayor que en el grupo de placebo (1,6 %). En general, la toxicidad de bevacizumab en esta pauta terapéutica y en combinación no plantea, en sí misma, problemas importantes. No obstante, a falta de una eficacia probada, la toxicidad de dicha pauta no puede considerarse aceptable.

Por consiguiente, el CHMP concluyó el 22 de mayo de 2014 que la relación riesgo/beneficio de bevacizumab en combinación con radioterapia y temozolomida para el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma de reciente diagnóstico era negativa.

Tras las conclusiones científicas, el CHMP decidió el 22 de mayo de 2014 que Avastin no podía aprobarse en combinación con radioterapia y temozolomida para el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma de reciente diagnóstico, basándose en los siguientes motivos para denegar la autorización de comercialización:

- la eficacia de bevacizumab en combinación con radioterapia y temozolomida para el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma de reciente diagnóstico no ha sido suficientemente demostrada;
- a falta de una eficacia demostrada, no se ha podido establecer una relación riesgo/beneficio positiva.

Tras este dictamen del CHMP, el solicitante pidió una revisión y presentó el 22 de julio de 2014 sus motivos detallados para solicitar la revisión del dictamen del CHMP recomendando denegar la concesión de la autorización de comercialización.

El solicitante presentó sus motivos por escrito y en exposiciones orales.

*Resumen de la respuesta del solicitante de los motivos para la revisión:*

Metodología del estudio que incluye obtención de imágenes y criterios de evaluación de la enfermedad: El solicitante consideró que el estudio fundamental (Avaglio) se diseñó utilizando metodología estándar en el GBM para la evaluación del crecimiento tumoral y siguió la práctica clínica actual. Aunque el solicitante reconoce que los criterios utilizados para evaluar la progresión de la enfermedad en los tumores cerebrales están evolucionando, sostiene que el criterio utilizado en el estudio Avaglio representa la tecnología más avanzada y aceptada acorde con las recomendaciones de los expertos. En el estudio Avaglio se aplicaron de forma prospectiva varias estrategias para minimizar la posibilidad de interpretar incorrectamente las RM, incluyendo la puesta en práctica de un algoritmo para determinar pseudoprogresiones.

Fiabilidad de la SSP: El solicitante consideró que la solidez y fiabilidad del análisis principal de la SSP quedaron confirmadas mediante varios análisis de sensibilidad predefinidos y a posteriori. Los análisis de sensibilidad a posteriori claves que tuvieron en cuenta los problemas planteados por el CHMP sobre la fiabilidad de la técnica de imagen para detectar la progresión de la enfermedad excluyeron a los pacientes con 1) pseudoprogresión posible o confirmada, 2) pseudoprogresión posible en el grupo de PI+RT/T y posible pseudorrespuesta en el grupo de Bv+RT/T y 3) SSP < día 93 para evitar cualquier posible repercusión de la pseudoprogresión y los cambios en la imagen tras la radiación en la primera evaluación de la enfermedad. El solicitante aportó un análisis complementario a posteriori de SSP, en el que todas las progresiones basadas exclusivamente en lesiones no indicadoras no se consideraron acontecimientos de SSP.

Por último, el solicitante facilitó un análisis *a posteriori* conforme a los criterios RANO (Wen *et al.*, 2010), que es el estándar actual utilizado en los ensayos clínicos. Según este análisis, el 84 % de los acontecimientos de SSP pueden considerarse inequívocos.

Relevancia clínica de la SSP: El solicitante consideró que el estudio Avaglio utilizó una serie de mediciones validadas y fiables para evaluar el estado clínico que engloban la perspectiva del paciente (calidad de vida relacionada con la salud [CdVRS]), función neurocognitiva (Mini Mental Status Examination [MMSE]) y estado funcional (Karnofsky Performance Status [KPS]). De acuerdo con el solicitante, los resultados del KPS mostraron un retraso del momento de deterioro definitivo en el KPS favorable a bevacizumab, con independencia de si se incluía (preespecificado) o se excluía (exploratorio) la PE como un episodio. En el momento de la progresión de la enfermedad, los datos indican una tendencia al deterioro del estado funcional y la CdVRS, comparado con las evaluaciones anteriores a la progresión, lo cual subraya la importancia clínica para los pacientes de retrasar el momento hasta dicha progresión. Aunque el solicitante reconoce que se han obtenido pocos datos posteriores al momento de la progresión, sostiene que ello no reduce el valor de los datos obtenidos en el estudio.

Ausencia de beneficios para la SG: De acuerdo con el solicitante, el uso de líneas de tratamiento posteriores, que a menudo incluyen bevacizumab, puede haber desvirtuado el resultado. El solicitante concluyó que, a pesar de los evidentes fallos y sesgos de los análisis de supervivencia exploratorios, dichos análisis indican un efecto beneficioso de bevacizumab.

## **Conclusiones generales sobre los motivos para la revisión**

El CHMP evaluó todos los motivos detallados para la revisión y los argumentos presentados por el solicitante.

Respecto a la evaluación por RM de la progresión de la enfermedad, el CHMP mantuvo su punto de vista de que las implicaciones de utilizar criterios adaptados en el estudio BO21990 siguen estando poco claras. El número de episodios de PE puede haberse sobreestimado en el grupo de placebo y subestimado en el grupo de bevacizumab. El solicitante no ha mostrado de forma convincente que los análisis de sensibilidad realizados sean capaces de atenuar el riesgo de sesgo sistemático en la evaluación de la SSP y sean adecuados para confirmar que bevacizumab prolonga la SSP en un grado clínicamente relevante. En especial, el solicitante no justifica claramente la forma en que los criterios escogidos para excluir pacientes o episodios específicos en los distintos análisis de sensibilidad son capaces de abordar los sesgos y las incertidumbres al evaluar la progresión.

Los resultados del análisis *a posteriori* conforme a los criterios RANO no se consideran suficientemente sólidos como para aclarar las incertidumbres relativas a los resultados de SSP. Este análisis ofreció un beneficio estimado de magnitud menor, basado en un análisis que, de forma necesaria aunque problemática, introduce cierta censura estadística en la información. Ninguno de los análisis adicionales puede excluir la posibilidad de un sesgo importante, y el efecto calculado no parece suficientemente fiable para llegar a la conclusión de que se haya demostrado una eficacia terapéutica clínicamente relevante.

Por tanto, el CHMP mantuvo su punto de vista de que no era posible calcular con la suficiente fiabilidad el grado de aumento del control del tumor ofrecido por bevacizumab cuando se añade al tratamiento estándar.

Respecto a las respuestas clínicas, el solicitante propuso que solo se puede esperar mantener la CdV hasta el momento de la progresión de la enfermedad, lo cual puede aceptarse. Sin embargo, el CHMP concluyó que los efectos positivos reivindicados por el solicitante se producen principalmente por la inclusión de la PE como un episodio en estos análisis y, por tanto, no pueden ofrecer un respaldo independiente o una mejor comprensión de los beneficios clínicos de retrasar la progresión. Sobre el papel, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para algunos parámetros cuando no se contabilizó la PE como un episodio de deterioro. Estos análisis deben interpretarse con precaución, ya que no se recopilaron datos relevantes de forma sistemática tras la progresión de la enfermedad y no queda claro el consiguiente efecto de la censura estadística (potencialmente informativa) sobre los resultados. Además, algunas evaluaciones pueden haber estado influidas por el conocimiento del estado de la progresión.

Respecto a la SG, el CHMP señaló que no se han observado beneficios en el estudio BO21990, algo que coincide con los resultados del ensayo RTOG 0825. No se ha demostrado que la causa más probable de la imposibilidad de demostrar un beneficio en la SG sean los tratamientos tras la progresión (incluyendo el cruce a bevacizumab) más que por ausencia de efecto.

En conclusión, como la relevancia clínica de los resultados de eficacia es incierta, la relación riesgo/beneficio para bevacizumab como medicamento añadido al tratamiento estándar del glioblastoma de reciente diagnóstico se considera negativa.

## **Recomendaciones tras la revisión**

A la luz de los argumentos del solicitante y de todos los datos presentados para respaldar la seguridad y eficacia, el CHMP revisó su dictamen inicial y, en su dictamen final, concluyó por mayoría que la calidad y eficacia del medicamento arriba mencionado no está suficientemente demostrada; por tanto, recomendó mantener su recomendación de denegar la modificación de la autorización de comercialización para el medicamento arriba mencionado. El CHMP considera que:

- la eficacia de bevacizumab en combinación con radioterapia y temozolomida para el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma de reciente diagnóstico no ha sido suficientemente demostrada;
- a falta de una eficacia demostrada, no se ha podido establecer una relación riesgo/beneficio positiva.

Por tanto, el CHMP ha recomendado denegar la modificación de la autorización de comercialización para Avastin en combinación con radioterapia y temozolomida para el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma de reciente diagnóstico.