

Annexe

*Conclusions scientifiques et motifs du refus de la modification présentés par
l'Agence européenne des médicaments*

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique

Le titulaire de l'AMM d'Avastin a demandé une extension de l'indication afin d'inclure Avastin utilisé en association avec une radiothérapie et avec du témozolomide pour le traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué.

- **Questions relatives à l'efficacité**

La démonstration de l'efficacité est fondée sur un essai de phase III multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo (étude BO21990, «AVAglio») évaluant l'association bevacizumab/témozolomide/radiothérapie (phase concomitante) puis l'association bevacizumab/témozolomide (phase de maintenance) et le bevacizumab seul (phase de monothérapie) par rapport à un placebo + témozolomide (TMZ) + radiothérapie, puis un placebo + témozolomide et un placebo seul chez des patients atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué (GBM).

Le bevacizumab a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines en phase concomitante et en phase de maintenance, et à une dose de 15 mg/kg toutes les trois semaines en phase de monothérapie. La radiothérapie et le TMZ ont été administrés conformément aux posologies standard utilisées en situation de glioblastome nouvellement diagnostiqué (Stupp *et al.*, 2005).

La survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP), examinées par l'évaluateur étaient des cocritères principaux de l'essai. La progression de la maladie a été évaluée à l'aide des critères de Macdonald adaptés (Chinot *et al.*, 2013). L'analyse principale de la SSP a montré une différence statistiquement significative en faveur du bevacizumab (rapport de risques RR 0,64, IC à 95 % 0,55-0,74; $p < 0,0001$). L'estimation de la médiane de la SSP était de 10,6 mois dans le groupe traité par le bevacizumab et de 6,2 mois dans le groupe sous placebo. L'analyse de la SG n'a montré aucune différence statistiquement significative de la durée de survie entre le groupe traité par le bevacizumab et le groupe sous placebo (RR 0,89, IC à 95 % 0,75-1,07, $p = 0,2135$).

La principale question relative à l'efficacité concernait la pertinence clinique du critère radiologique SSP en l'absence d'effet cliniquement pertinent sur la SG. Les agents anti-angiogènes, en particulier ceux qui ciblent le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), tels que le bevacizumab, peuvent produire une diminution marquée de l'amélioration du contraste et conduisent fréquemment à des taux de réponse radiologique élevés. Ces réponses apparentes n'indiquent pas toujours nécessairement un réel effet anti-gliome. Bien que les critères standard d'évaluation de la réponse ait été développés plus avant (critères RANO) afin de réduire au minimum ce problème et d'éclairer les décisions de traitement, la validation de ces critères comme critères d'évaluation du bénéfice clinique est toujours en cours (Wen *et al.*, 2010). Pour ces raisons, la pertinence clinique de la différence observée quant à l'analyse principale de la SSP est inconnue. Ceci rejoint les conclusions du groupe scientifique consultatif (GSC) sollicité. Le GSC a également émis des commentaires sur la longue durée de survie observée chez de nombreux patients aux premiers stades de la maladie et a conclu que cette observation était contre-intuitive et pouvait constituer une autre

indication de l'absence de signification clinique des critères de jugement de la SSP utilisés dans l'étude.

L'analyse de la SG n'a montré aucune différence statistiquement significative de la durée de survie entre le groupe traité par le bevacizumab et le groupe sous placebo. On peut dire qu'une permutation à sens unique après progression de la maladie peut gêner la détection d'une différence de SG. Cependant, il n'existe pas de méthode d'analyse établie qui puisse y remédier après que cette permutation ait eu lieu.

Les analyses du critère d'évaluation secondaire «qualité de vie liée à la santé» (QVLS) n'ont montré aucun avantage résultant de l'ajout de bevacizumab au traitement standard. Un effet a été évoqué d'après l'analyse du critère d'évaluation secondaire «temps écoulé jusqu'à la détérioration définitive de la QVLS». Cependant, dans cette analyse, la maladie évolutive (ME) (qui souffre des limitations décrites ci-dessus) a été intégrée comme un événement de détérioration. Par ailleurs, il est difficile de déterminer dans quelle mesure la collecte des données relatives à la QVLS peut avoir été influencée par la connaissance de l'état de réponse. Des limitations similaires s'appliquent à la détermination de l'indice de performance.

D'autres critères, notamment l'utilisation de corticostéroïdes et les signes et les symptômes du GMB nécessitent également une attention particulière compte tenu de la nature du mécanisme du bevacizumab. Les modifications de l'utilisation de corticostéroïdes, normalement considérées comme une indication de la progression de la maladie, sont contrecarrées par les effets physiologiques existants des corticostéroïdes et du bevacizumab.

Les résultats d'efficacité observés dans l'étude BO21990 étaient globalement conformes aux résultats provenant d'un autre essai étudiant l'effet du bevacizumab dans le traitement du glioblastome (RTOG0825), c'est-à-dire, aucun effet sur la SG, aucun bénéfice en terme de QVLS, et un effet néfaste potentiel sur la fonction neurocognitive (comme le suggère l'étude RTOG0825).

Dans l'ensemble, la conclusion sur l'efficacité du bevacizumab dans ce contexte a été que la pertinence clinique de l'effet observé sur la SSP ne peut pas être déterminée et qu'un effet pertinent n'a pas été établi sur la base de tout autre critère pertinent. Ainsi, les éléments de preuve fournis n'ont pas permis de démontrer l'efficacité du bevacizumab de façon convaincante.

- **Questions relatives à la sécurité**

Les toxicités les plus fréquemment observées dans le groupe traité par le bevacizumab sont les troubles gastro-intestinaux (nausées, constipation, vomissements), l'alopécie, la fatigue, la thrombopénie, les maux de tête et l'hypertension. Aucun signal de sécurité nouveau concernant le bevacizumab n'est apparu dans l'étude BO21990, mais une incidence plus élevée des effets indésirables (EI) de grades 3 et 4, des événements indésirables graves (EIG), des décès sans progression, et des arrêts de traitement dans le groupe traité par le bevacizumab a été observée. Des événements thromboemboliques artériels, principalement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, ont été observés avec un taux d'incidence légèrement plus élevé dans cet essai (5,0 %) que dans les essais antérieurs réalisés avec le bevacizumab (jusqu'à 3,8 % en association avec différentes chimiothérapies), et plus élevé que dans le groupe sous placebo (1,6 %). Globalement, la toxicité du bevacizumab avec cette posologie et

cette association n'a pas suscité en soi de préoccupations majeures. Cependant, en l'absence d'efficacité établie, la toxicité de cette posologie ne peut pas être jugée acceptable.

Par conséquent, le CHMP a conclu, le 22 mai 2014, que le rapport bénéfice/risque du bevacizumab utilisé en association avec une radiothérapie et avec du témozolomide pour le traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué était négatif.

Suite aux conclusions scientifiques du CHMP adoptées le 22 mai 2014, selon lesquelles Avastin ne pouvait être approuvé en association avec une radiothérapie et avec du témozolomide pour le traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué, sur la base des motifs du refus de l'autorisation de mise sur le marché suivants:

- l'efficacité du bevacizumab utilisé en association avec une radiothérapie et avec du témozolomide pour le traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué n'a pas été suffisamment démontrée;
- en l'absence d'efficacité établie, un rapport bénéfice/risque positif n'a pas été établi.

Suite à l'avis du CHMP ci-dessus, le demandeur a sollicité un réexamen et a soumis, le 22 juillet 2014, les motifs détaillés de sa demande de réexamen de l'avis du CHMP recommandant le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

Le demandeur a présenté sa justification par écrit et lors d'une explication orale.

Résumé des motifs de réexamen du demandeur

Méthodologie de l'étude incluant les critères d'imagerie et d'évaluation de la maladie: le demandeur a estimé que l'étude pivot (Avaglio) a été conçue en utilisant la méthodologie standard pour l'évaluation de la croissance tumorale du GBM et en suivant les lignes directrices actuelles de pratique clinique. Tandis que le demandeur reconnaît que les critères utilisés pour évaluer la progression de la maladie dans le cas de tumeurs du cerveau ne cessent d'évoluer, il a affirmé que les critères utilisés dans l'étude Avaglio représentent la technologie la plus avancée et acceptée conformément aux recommandations des experts. Plusieurs stratégies ont été appliquées de manière prospective dans l'étude Avaglio afin de réduire au minimum la possibilité d'une mauvaise interprétation de l'examen IRM, notamment la mise en place d'un algorithme permettant de déterminer une pseudo-progression.

Fiabilité de la SSP: le demandeur a considéré que la solidité et la fiabilité de l'analyse principale de la SSP ont été confirmées dans un certain nombre d'analyses de sensibilité prédéfinies et post-hoc. Les principales analyses de sensibilité post-hoc qui ont pris en compte les préoccupations soulevées par le CHMP sur la fiabilité de la technique d'imagerie pour détecter la progression de la maladie ont exclu 1) les patients susceptibles de présenter une pseudo-progression ou présentant une pseudo-progression confirmée, 2) les patients susceptibles de présenter une pseudo-progression dans le groupe PI+RT/T et les patients susceptibles de présenter une pseudo-réponse dans le groupe Bv+RT/T et 3) les patients présentant une SSP inférieure à 93 jours, afin d'éviter toute incidence potentielle de la pseudo-progression et des modifications d'imagerie après radiothérapie lors de la première évaluation de la maladie. Le demandeur a fourni une nouvelle analyse post-hoc de la SSP où toutes les

progressions basées exclusivement sur des lésions non cibles n'ont pas été considérées comme étant un événement SSP.

Enfin, le demandeur a fourni une analyse *post-hoc* conformément aux critères RANO (Wen *et al.*, 2010), qui sont les critères standard actuellement utilisés dans les essais cliniques. Selon cette analyse, 84 % des événements SSP pouvaient être considérés comme univoques.

Pertinence clinique de la SSP: le demandeur a considéré que l'étude Avaglio a utilisé diverses mesures validées et fiables pour évaluer l'état clinique, qui ont pris en considération le point de vue du patient (qualité de vie liée à la santé [QVLS]), la fonction neurocognitive (mini examen de l'état mental [MMSE]), et le bilan fonctionnel (score de performance de Karnofsky [KPS]). Selon le demandeur, les résultats du KPS ont montré un retard de la détérioration définitive du KPS en faveur du bevacizumab indépendamment du fait que la ME ait été incluse (prédéfinie) ou exclue (exploratoire) comme événement. Au moment de la progression de la maladie, les données ont indiqué une tendance à la détérioration du bilan fonctionnel et de la QVLS par comparaison avec les évaluations effectuées avant la progression, ce qui souligne l'importance clinique pour les patients de retarder la progression de la maladie. Tandis que le demandeur reconnaît que des données limitées ont été prises en compte au delà du moment de la progression, il a affirmé que cela n'affecte pas la valeur des données prises en compte dans l'étude.

Absence de bénéfice en termes de SG: selon le demandeur, l'utilisation de traitements ultérieurs, qui comprenaient souvent du bevacizumab, peut avoir faussé les résultats. Le demandeur a conclu que, malgré les défauts et les biais évidents des analyses exploratoires de la survie, ces analyses ont indiqué un effet bénéfique du bevacizumab.

Conclusion générale du CHMP concernant les motifs du réexamen

Le CHMP a évalué l'ensemble des motifs détaillés du réexamen et les argumentations présentés par le demandeur.

En ce qui concerne l'évaluation IRM de la progression de la maladie, le CHMP a maintenu son point de vue selon lequel l'incidence de l'utilisation de critères adaptés dans l'étude BO21990 n'est pas claire. Le nombre d'événements ME peut avoir été surestimé dans le groupe sous placebo et sous-estimé dans le groupe traité par le bevacizumab. Le demandeur n'a pas démontré de façon convaincante que les analyses de sensibilité effectuées pouvaient atténuer le risque de biais systématiques dans l'évaluation de la SSP et étaient adéquates pour fournir une assurance suffisante que le bevacizumab produit une augmentation de la SSP cliniquement importante. En particulier, le demandeur n'a pas clairement justifié comment les critères choisis pour exclure des patients ou des événements spécifiques des diverses analyses de sensibilité ont pu résoudre les biais/incertitudes inhérentes à l'évaluation de la progression.

Les résultats de l'analyse *post hoc* conformément aux critères RANO n'ont pas été jugés assez robustes pour répondre aux incertitudes inhérentes aux résultats de la SSP. Cette analyse a abouti à un bénéfice estimé moins important, d'après une analyse qui introduit nécessairement, mais de manière problématique, une censure informative. Toutes les analyses supplémentaires ne peuvent exclure la possibilité d'un biais important et l'effet estimé n'est pas jugé suffisamment fiable pour conclure qu'une efficacité thérapeutique cliniquement pertinente a été établie.

Ainsi, le CHMP a maintenu son point de vue selon lequel il n'a pas été possible d'estimer avec suffisamment de certitude l'importance de l'amélioration du contrôle des tumeurs apportée par le bevacizumab lorsqu'il est ajouté aux soins standard.

En ce qui concerne les résultats cliniques, le demandeur a suggéré qu'on ne peut s'attendre au maintien de la qualité de vie que jusqu'à la progression de la maladie, ce qui peut être accepté. Cependant, le CHMP a conclu que les effets positifs revendiqués par le demandeur reposent principalement sur l'inclusion de la ME comme événement dans ces analyses et, par conséquent, ils ne peuvent pas fournir un soutien ou une vision indépendants des bénéfices cliniques de retarder la progression. Théoriquement, des résultats statistiquement significatifs ont été retenus pour certains paramètres lorsque la ME n'a pas été considérée comme étant un événement de détérioration. Ces analyses doivent être interprétées avec précaution dans la mesure où des données pertinentes n'ont pas été systématiquement recueillies après la progression de la maladie et l'incidence de la censure (éventuellement informative) sur les résultats n'est pas claire. De plus, certaines évaluations peuvent avoir été influencées par la connaissance de l'état de progression de la maladie.

En ce qui concerne la survie globale, le CHMP a reconnu qu'aucun bénéfice en termes de SG n'a été observé dans l'étude BO21990, une constatation qui s'avère cohérente avec le résultat de l'essai RTOG 0825. Il n'a pas été établi que la cause la plus probable de l'échec à démontrer un bénéfice en termes de SG est contrecarrée par les traitements post-progression (y compris avec permutation par le bevacizumab) plutôt que par l'absence d'effet.

En conclusion, la pertinence clinique des résultats d'efficacité étant incertaine, le rapport bénéfice/risque du bevacizumab comme traitement adjuvant aux soins standard du glioblastome nouvellement diagnostiqué est jugé négatif.

Recommandations suite au réexamen

En se fondant sur les arguments du demandeur et l'ensemble des données à l'appui relatives à la sécurité et à l'efficacité, le CHMP a réexaminé son avis initial et a conclu par décision à la majorité dans son avis définitif que l'efficacité du médicament susmentionné n'est pas suffisamment démontrée, et maintient par conséquent sa recommandation de refus de la modification de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament susmentionné. Le CHMP a considéré que:

- l'efficacité du bevacizumab utilisé en association avec une radiothérapie et avec du témozolomide pour le traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué n'a pas été suffisamment démontrée;
- en l'absence d'efficacité établie, un rapport bénéfice/risque positif n'a pas été établi.

Par conséquent, le CHMP a recommandé le refus de la modification de l'autorisation de mise sur le marché pour Avastin pour le traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué en association avec une radiothérapie et avec du témozolomide.