

Anness

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal rifjut tal-varjazzjoni pprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Avastin applika għal estensjoni ta' indikazzjoni sabiex tinkludi Avastin f'kombinazzjoni ma' radjoterapija u temozolomide għall-kura ta' pazjenti adulti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati bi glijoblastoma.

- **Kwistjonijiet ta' effikaċja**

Il-wiri tal-effikaċja kien ibbażat fuq prova ta' fażi III, randomizzata, double-blind, ikkontrollata bi placebo, b'aktar minn ċentru wieħed (studju BO21990, "AVAglio") ta' bevacizumab, temozolomide u radjoterapija (fażi konkomitanti) segwit minn bevacizumab u temozolomide (fażi ta' manteniment) segwit minn bevacizumab (fażi ta' monoterapija) meta mqabbel ma' placebo f'pazjenti li kienu għadhom kif ġew dijanjostikati bi glijoblastoma (GBM).

Bevacizumab ingħata f'doża ta' 10 mg/kg kull ġimagħtejn fil-faži simultanja u l-faži ta' manteniment, u f'doża ta' 15 mg/kg kull tliet ġimagħat fil-faži ta' monoterapija. Radjoterapija u TMZ ingħataw f'konformità ma' korsijiet standard użati fl-ambjent ta' glijoblastoma kienet għadha kif ġiet dijanjostikata (Stupp *et al.*, 2005).

Sopravivenza ġenerali (OS) u sopravivenza bla progressjoni (PFS) kif evalwati mill-investigatur kienu punti ta' tmiem ko-primarji tal-prova. Il-progressjoni tal-mard ġiet evalwata bl-użu tal-kriterji Macdonald adattati (Chinot *et al.*, 2013). L-analiżi primarja tal-PFS uriet differenza statistikament sinifikanti favur bevacizumab (HR 0.64, 95%CI 0.55-0.74; $p < 0.0001$). Il-PFS medjan kien stmat li hu 10.6 xhur fil-fergħa ta' bevacizumab u 6.2 xhur fil-fergħa tal-placebo. L-OS tal-analiżi ma uriet ebda differenza statistikament sinifikanti fiż-żmien ta' sopravivenza bejn il-fergħa ta' bevacizumab u l-fergħa tal-placebo (HR 0.89, 95% CI 0.75-1.07, $p = 0.2135$).

Il-kwistjoni ewlenija tal-effikaċja kienet dwar ir-relevanza klinika tal-punt ta' tmiem radjologiku PFS fin-nuqqas ta' effett klinikament relevanti fuq OS. Aġenti antiangjoġeniċi, speċjalment dawk li jimmiraw il-fattur tat-tkabbir endoteljali vaskulari (VEGF), bħal bevacizumab, jistgħu jipproduċu tnaqqis notevoli fit-titjib tal-kuntrast u ta' spiss iwasslu għal rati ta' rispons radjologiku għoljin. Dawn ir-risponsi evidenti mhux neċessarjament dejjem ikunu indikattivi tal-effett veru tal-antiglijoma. Għalkemm il-kriterji ta' valutazzjoni tar-rispons standard ġew żviluppati aktar (kriterji RANO) li jimmiraw li jimminimizzaw din il-kwistjoni u li jinformatu deċiżjonijiet tal-kura, il-validazzjoni ta' dawn il-kriterji bħala punti ta' tmiem ta' benefiċċju kliniku għadha għaddejja (Wen *et al.*, 2010). Minhabba dawn ir-raġunijiet, ir-relevanza klinika tad-differenza osservata fl-analiżi primarja tal-PFS mhijiex magħrufa. Dan huwa fi qbil mal-konklużjonijiet tal-Grupp Konsultattiv Xjentifiku (SAG) li ġie kkonsultat. L-SAG ikkummenta wkoll fuq is-sopravivenza twila osservata f'diversi pazjenti bi progressjoni kmieni u kkonkluda li s-sejba kienet kontro-intuwittiva u tista' tkun indikazzjoni oħra tan-nuqqas ta' sinifikat kliniku tal-kriterja ta' aġġudikazzjoni tal-PFS użat f'dan l-istudju.

L-analiżi tal-OS ma wriet ebda differenza statistikament sinifikanti fiż-żmien ta' sopravivenza bejn il-fergħa ta' bevacizumab u l-fergħa tal-placebo. Jista' jiġi argumentat li, inkroċar lejha naħa waħda wara progressjoni jista' jtellif is-sejba ta' differenza fl-OS. Madankollu, mhemmx metodi ta' analiżi stabbiliti li jistgħu jirrimedjaw dan wara li jkun seħħ inkroċjar.

L-analizzjiet tal-punt ta' tmiem sekondarju kwalità ta' ħajja relatata mas-saħħa (HRQoL) ma wrewx vantaġġ ta' żieda ta' bevacizumab mal-kura normali. Ġie ddikjarat effett ibbażat fuq analiżi tal-punt ta' tmiem sekondarju żmien għal deterjorament fil-HRQoL. Madankollu, f'din l-analiżi, mard progressiv (li jsofri mil-limitazzjonijiet deskritti hawn fuq) ġie inkluz bħala avveniment ta' deterjorament. Barra minn hekk, ma kienx ċar sa liema punt il-ġbir ta' dejta fuq HRQoL seta' ġie influwenzat minn għarfien tal-istejtus tar-rispons. Limitazzjonijiet simili japplikaw għad-determinazzjoni tal-istatus tal-prestazzjoni.

Punti ta' tmiem oħrajn jinkludu użu ta' kortikosteroidi, u sinjali u sintomi ta' GMB wkoll iridu attenzjoni speċjali fid-dawl tan-natura tal-mekkaniżmu ta' bevacizumab. Tibdiliet fl-użu ta' kortikosteroidi, normalment ikkunsidrati indikattivi għall-progressjoni tal-marda jiġu mħawwda mill-effetti fiżjoloġiċi ta' kortikosteroidi u bevacizumab li jikkoinċidu.

Ir-riżultati tal-effikaċja osservati fi studju BO21990 kienu ġeneralment konsistenti mar-riżultati rrapportati minn prova oħra li investigat l-effett ta' bevacizumab fi glijoblastoma (RTOG0825), jiġifieri, ebda effett fuq OS, ebda benefiċċji f'termini ta' HRQoL, u possibbilment saħansitra detriment fil-funzjonament newrokonnjittiv (kif issuġġerit minn studju RTOG0825).

B'mod ġenerali, il-konklużjoni dwar l-effikaċja ta' bevacizumab f'dan l-ambjent kienet li r-relevanza klinika tal-effett osservat fuq il-PFS ma jistax jiġi determinat u li ma ġiex stabbilit l-effett relevanti fuq il-baži ta' xi punt ta' tmiem klinikament relevanti ieħor. Għalhekk, bl-evidenza pprovduta, l-effikaċja ta' bevacizumab ma ntweritx b'mod konvinċenti.

- **Kwistjonijiet ta' sigurtà**

L-iktar tossiċità frekwenti assoċjata mal-grupp ta' kura bi bevacizumab kienet gastrointestinali (dardir, stitikezza, rimettar), alopeċja, għeja, tromboċitopenja, uġiġħ ta' ras u pressjoni għolja. Ebda sinjal ġdid ta' sigurtà ma ġie osservat b'bevacizumab fi studju BO21990, iżda kien hemm inċidenza ogħla ta' AEs ta' Grad 3 u 4, SAEs, imwiet mhux ta' progressjoni, u twaqqif tal-kura fil-grupp ta' bevacizumab. Avvenimenti arterjali tromboemboliċi, l-iktar puplesiji iskemiċi, ġew osservati f'inċidenza ftit ogħla f'din il-prova (5.0%) milli fi provi preċedenti bi bevacizumab (sa 3.8% flimkien ma' kemoterapiji differenti), u ogħla milli fil-grupp tal-plaċebo (1.6%). B'mod ġenerali, it-tossiċità ta' bevacizumab f'dan il-kors u l-kombinazzjoni ma qanqlitx, fiha nfisha, tħassib maġġuri. Madanakollu, fin-nuqqas ta' effikaċja stabbilita, it-tossiċità ta' dan il-kors ma tistax tiġi kkunsidrata aċċettabbli.

Għalhekk, fit-22 ta' Mejju 2014, is-CHMP ikkonkluda li l-proporzjon benefiċċju/riskju ta' bevacizumab f'kombinazzjoni ma' radjoterapija u temozolomide għall-kura ta' pazjenti adulti li jkunu għadhom kif ġew dijanjostikati bi glijoblastoma kien wieħed negattiv.

Wara l-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP adottati fit-22 ta' Mejju 2014 li Avastin ma kienx approvabbli f'kombinazzjoni ma' radjoterapija u temozolomide għall-kura ta' pazjenti adulti li jkunu għadhom kemm ġew dijanjostikati bi glijoblastoma fuq il-baži tar-raġunijiet għar-rifjut tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq li ġejjin:

- L-effikaċja ta' bevacizumab f'kombinazzjoni ma' radjoterapija u temozolomide għall-kura ta' pazjenti adulti li jkunu għadhom kemm ġew dijanjostikati bi glijoblastoma ma ntweritx biżżejjed;
- Fin-nuqqas ta' effikaċja stabbilita, ma ġiex stabbilit bilanċ pożittiv tal-benefiċċji-riskju.

Wara l-opinjoni tas-CHMP ta' hawn fuq, l-applikant talab eżaminazzjoni mill-ġdid u fit-22 ta' Lulju 2014 ippreżenta r-raġunijiet dettaljati tiegħu għat-talba għal eżaminazzjoni mill-ġdid tal-opinjoni tas-CHMP li tirrakkomanda r-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

L-applikant ippreżenta r-razzjonal tiegħu bil-miktub u fi spjegazzjoni orali.

Sommarju tar-risposta tal-applikant għar-raġunijiet għal eżaminazzjoni mill-ġdid:

Metodoloġija tal-istudju li tinkludi kriterji ta' immaġini u valutazzjoni tal-mard: L-applikant ikkunsidra li l-istudju pivotali (Avaglio) ġie ddisinjat bl-użu ta' metodoloġija standard f'GBM għall-valutazzjoni ta' tkabbir tat-tumuri u segwa l-prattika klinika attwali. Filwaqt li l-applikant għaraf li hemm evoluzzjoni kontinwa tal-kriterji użati biex tiġi evalwata l-progressjoni tal-mard f'tumuri fil-moħħ, sostna li l-kriterji użati fl-istudju Avaglio jirrapreżentaw l-iktar teknoloġija avvanzata u aċċettata f'konformità mar-rakkomandazzjonijiet esperti. Ġew applikati diversi strateġiji prospettivament f'Avaglio sabiex titnaqqas il-possibilità ta' interpretazzjoni żbaljata tal-iskenn MRI, inkluż implimentazzjoni ta' algoritmu għad-determinazzjoni ta' pseudo-progressjoni.

Affidabilità tal-PFS: L-applikant ikkunsidra li r-robustezza u l-affidabilità tal-analiżi primarja tal-PFS ġiet ikkonfirmata f'numru ta' analiżijiet predefiniti u ta' sensitività post-hoc. Analizijiet ewlenin ta' sensitività post-hoc, li qiesu t-tħassib imqajjem mis-CHMP fuq l-affidabilità tat-teknika tal-immaġini, biex jiskopru l-progressjoni tal-mard eskcludiet pazjenti 1) bi pseudo-progressjoni potenzjali jew ikkonfermata, 2) bi pseudo-progressjoni possibbli fil-fergħa PI+RT/T u pseudo-rispons fil-fergħa Bv+RT/T u 3) b'PFS < Jum 93 biex jiġi evitat impatt potenzjali fuq il-pseudo-progressjoni u tibdil fl-immaġini ta' wara r-radjażzjoni fl-ewwel valutazzjoni tal-mard. L-applikant ipprova analiżi PFS post-hoc addizzjonali fejn il-progressjonijiet kollha bbażati esklussivament fuq leżjonijiet mingħajr indiċi ma tqisux bħala avveniment PFS.

Fl-aħħar nett, l-applikant ipprova analiżi *post-hoc* f'konformità mal-kriterji RANO (Wen *et al.*, 2010), li huwa l-istandard attwali użat fil-provi kliniċi. Skont din l-analiżi, 84% tal-avvenimenti ta' PFS jistgħu jitqiesu bħala inekwivoki.

Rilevanza klinika ta' PFS: L-applikant qies li l-istudju Avaglio kien uża varjetà ta' miżuri vvalidati u affidabbli biex jivvaluta l-istatus kliniku li kien jinkludi l-perspettiva tal-pazjent (il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa [HRQoL]), il-funzjoni newrokonjittiva (*Mini Mental Status Examination* [MMSE]), u l-istatus funzjonali (*Karnofsky Performance Status* [KPS]). Skont l-applikant, ir-riżultati tal-KPS urew dewmien fiż-żmien għal deterjorazzjoni definittiva fil-KPS favur bevacizumab irrispettivament minn jekk PD kienx ġie inkluż (speċifikat minn qabel) jew eskluż (esploratorju) bħala avveniment. Fil-ħin tal-progressjoni tal-marda, id-dejta indikat xejra favur deterjorament fl-istatus funzjonali u l-HRQoL meta mqabbla mal-valutazzjonijiet qabel il-progressjoni, li tenfasizza l-importanza klinika għall-pazjenti li jiġi mdewwem il-ħin għall-progressjoni tal-marda. Filwaqt li l-Aplikant għaraf li d-dejta li kienet ingabret wara l-ħin tal-progressjoni kienet limitata, huma sostnew li dan ma jnaqqasx il-valur tad-dejta li ngabret mill-istudju.

Nuqqas ta' benefiċċju ta' OS: Skont l-applikant, l-użu ta' linji sussegwenti ta' terapija, li ħafna drabi kienu jinkludu bevacizumab, seta' fixkel ir-riżultat. L-applikant ikkonkluda li minkejja d-

difetti u l-preġudizzji ovvji tal-analiżi esploratorja tas-sopravivenza dawn l-analiżijiet indikaw effett benefiċċjali ta' bevacizumab.

Konklużjoni ġenerali u raġunijiet għall-eżami mill-ġdid

Is-CHMP evalwa r-raġunijiet dettaljati kollha għal eżami mill-ġdid u l-argumenti pprezentati mill-applikant.

Fir-rigward tal-valutazzjoni bl-MRI tal-progressjoni tal-marda, is-CHMP żamm l-opinjoni li l-impatt tal-użu ta' kriterji adattati fl-Istudju BO21990 għadu mhuwiex ċar. L-għadd ta' avvenimenti PD seta' kien sopralutat fil-fergħa tal-plaċebo u sottovalutat fil-fergħa ta' bevacizumab. L-applikant ma weriex b'mod konvinċenti li l-analiżijiet ta' sensitività mwettqa kienu kapaċi jtaffu r-riskju tal-preġudizzji sistematiċi fil-valutazzjoni tal-PFS u kienu adegwati biex jipprovdi riassigurazzjoni suffiċjenti li bevacizumab jipproduċi żieda fil-PFS ta' kobor klinikament importanti. B'mod partikolari, l-applikant ma ġustifikax b'mod ċar kif il-kriterji magħżula biex jiġu esklużi pazjenti jew avvenimenti speċifiċi fid-diversi analiżi ta' sensitività kienu kapaċi jindirizzaw il-preġudizzji/incertezzi fir-rigward tal-valutazzjoni tal-progressjoni.

Ir-riżultati tal-analiżi *post hoc* skont il-kriterji RANO ma tqisux robusti biżżejjed biex isolvu l-incertezzi fir-rigward tar-riżultati tal-PFS. Din l-analiżi wasslet għal benefiċċju stmat ta' daqs iżgħar, abbażi tal-analiżi li, neċessarjament iżda problematikament, tintroduċi xi ċensura informattiva. L-analiżijiet addizzjonali kollha ma jistgħux jeskludu l-possibbiltà ta' preġudizzju importanti u l-effett stmat ma jittqiesx bħala affidabbli biżżejjed biex jiġi konkluż li għet stabbilita effikaċja terapewtika klinikament rilevanti.

Għalhekk, is-CHMP żamm l-opinjoni li ma kienx possibbli li jiġi stmat b'kunfidenza suffiċjenti d-daqs tal-benefiċċju fil-kontroll tat-tumur pprovdut minn bevacizumab meta jiddied ma' standard ta' kura.

Fir-rigward tar-riżultati kliniċi, l-applikant ippropona li tista' tiġi mistennija biss iż-żamma tal-QoL sal-ħin tal-progressjoni tal-marda, u din tista' tiġi aċċettata. Madankollu, is-CHMP ikkonkluda li l-effetti pożittivi ddikjarati mill-applikant huma prinċipalment ikkawżati mill-inklużjoni ta' PD bħala avveniment f'dawn l-analiżijiet, u għalhekk, ma jistgħux jipprovdu appoġġ jew għarfien indipendenti fir-rigward tal-benefiċċji kliniċi tad-dewmien tal-progressjoni. Nominalment, riżultati statistikament sinifikanti kienu miżmuma għal xi parametri meta l-PD ma ġiex magħdud bħala avveniment ta' deterjorazzjoni. Dawn l-analiżijiet għandhom jiġu interpretati b'kawtela peress li d-dejta rilevanti ma ngabritx b'mod sistematiku wara progressjoni tal-marda u l-impatt konsegwenti ta' ċensura (potenzjalment informattiva) fuq ir-riżultati mhuwiex ċar. Barra minn hekk, xi valutazzjonijiet setgħu ġew influwenzati mill-għarfien tal-istejtus tal-progressjoni.

Fir-rigward tas-sopravivenza globali, is-CHMP irrikonoxxa li fl-Istudju BO21990 ma kien ġie osservat l-ebda benefiċċju ta' OS, sejba konsistenti mar-riżultat tal-prova RTOG 0825. Ma ġiex stabbilit li l-aktar kawża probabbli għan-nuqqas li jintwera benefiċċju ta' OS għet imfikkla minn kuri wara l-progressjoni (inkluż il-qlib għal bevacizumab) aktar milli nuqqas ta' effett.

Bħala konklużjoni, peress li r-relevanza klinika tar-riżultati tal-effikaċja hija waħda incerta, il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' bevacizumab bħala terapija miżjuda ma' standard ta' kura għal glijblastoma li tkun għadha kif għet dijanjostikata huwa meqjus negattiv.

Rakkomandazzjonijiet wara l-eżami mill-ġdid

Abbażi tal-argumenti tal-applikant u d-dejta kollha ta' sostenn dwar is-sigurtà u l-effikaċja, is-CHMP eżamina mill-ġdid l-opinjoni inizjali tiegħu u fl-opinjoni finali tiegħu ikkonkluda b'deċiżjoni tal-maġġoranza li l-effikaċja tal-prodott mediċinali msemmi hawn fuq ma ntwerietx biżżejjed, u, għalhekk iżomm ir-rakkomandazzjoni tiegħu għar-rifjut tal-varjazzjoni tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għall-prodott mediċinali msemmi hawn fuq. Is-CHMP iqis li:

- L-effikaċja ta' bevacizumab f'kombinazzjoni ma' radjoterapija u temozolomide għall-kura ta' pazjenti adulti b'glijoblastoma li tkun għadha kif ġiet djanjostikata ma ntwerietx biżżejjed;
- Fin-nuqqas tal-effikaċja stabbilita, ma ġiex stabbilit bilanċ pożittiv tal-benefiċċju-riskju.

Għalhekk, is-CHMP irrakkomanda r-rifjut tal-varjazzjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Avastin fil-kura ta' pazjenti adulti b'glijoblastoma li tkun għadha kif ġiet djanjostikata f'kombinazzjoni ma' radjoterapija u temozolomide.