

## **Anexo**

*Conclusões científicas e fundamentos para recusa da alteração apresentados pela  
Agência Europeia de Medicamentos*

## Conclusões científicas

### **Resumo da avaliação científica**

O titular da AIM do Avastin solicitou uma extensão da indicação por forma a incluir o Avastin em associação com radioterapia e temozolomida no tratamento de doentes adultos com glioblastoma recentemente diagnosticado.

- **Questões de eficácia**

A demonstração da eficácia baseou-se num ensaio de fase III aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e multicêntrico (estudo BO21990, «AVAglio») de bevacizumab, temozolomida e radioterapia (fase concomitante), seguido por bevacizumab e temozolomida (fase de manutenção), seguido por bevacizumab (fase de monoterapia) versus placebo, temozolomida (TMZ) e radioterapia, seguido por placebo e temozolomida, seguido por placebo em doentes com glioblastoma recentemente diagnosticado (GRD).

O bevacizumab foi administrado numa dose de 10 mg/kg a cada duas semanas na fase concomitante e na fase de manutenção, e numa dose de 15 mg/kg a cada três semanas na fase de monoterapia. A radioterapia e a TMZ foram administradas em consonância com os regimes padrão utilizados no cenário do glioblastoma recentemente diagnosticado (Stupp *et al.*, 2005).

A sobrevivência global (SG) e a sobrevivência livre de progressão (SLP), conforme avaliadas pelo investigador, foram parâmetros de avaliação final primários concomitantes do ensaio. A progressão da doença foi avaliada com base nos critérios adaptados de Macdonald (Chinot *et al.*, 2013). A análise principal da SLP demonstrou uma diferença estatisticamente significativa a favor do bevacizumab (RR: 0,64, IC 95 %: 0,55-0,74;  $p < 0,0001$ ). Estimou-se que a SLP mediana correspondia a 10,6 meses no braço do bevacizumab e a 6,2 meses no braço do placebo. A análise da SG não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa a nível do tempo de sobrevivência entre o braço do bevacizumab e o braço do placebo (RR: 0,89, IC 95 %: 0,75-1,07,  $p = 0,2135$ ).

A principal questão de eficácia prendia-se com a relevância clínica do parâmetro de avaliação final radiológico SLP na ausência de um efeito clinicamente relevante na SG. Os agentes antiangiogénicos, sobretudo os que têm por alvo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), como o bevacizumab, podem gerar uma diminuição marcada da melhoria do contraste, o que resulta habitualmente em taxas altas de resposta radiológica. Estas respostas aparentes nem sempre são necessariamente indicadoras de um genuíno efeito antiglioma. Embora os critérios padrão de avaliação da resposta tenham sido adicionalmente desenvolvidos (critérios RANO) com o propósito de minimizar este problema e informar as decisões de tratamento, está ainda em curso a validação destes critérios como parâmetros de avaliação do benefício clínico (Wen *et al.*, 2010). Por estes motivos, desconhece-se a relevância clínica da diferença observada na análise principal da SLP. Tal está em conformidade com as conclusões do Grupo de Aconselhamento Científico (SAG) consultado. O SAG comentou ainda a longa sobrevivência observada em inúmeros doentes com progressão precoce e concluiu que este achado era contraintuitivo e, possivelmente, uma indicação adicional da falta de significado clínico dos critérios de adjudicação do SLP utilizados no estudo.

A análise da SG não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa a nível do tempo de sobrevivência entre o braço do bevacizumab e o braço do placebo. Possivelmente, o cruzamento de uma via após a progressão pode dificultar a deteção de uma diferença a nível da SG. No entanto, não existem métodos de análise estabelecidos que solucionem este problema após este cruzamento.

As análises do parâmetro de avaliação final secundário qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL - *health-related quality of life*) não demonstraram qualquer vantagem com a adição do bevacizumab ao tratamento padrão. Foi reivindicado um efeito com base na análise do parâmetro de avaliação final secundário até à deterioração significativa observada no HRQoL. No entanto, nesta análise, a doença progressiva (sujeita às limitações acima descritas) foi incluída como um acontecimento de deterioração. Além disso, não foi claro até que ponto a recolha de dados relativos à HRQoL poderia ter sido influenciada pelo conhecimento do estado da resposta. Aplicam-se limitações semelhantes à determinação do estado do desempenho.

À luz da natureza do mecanismo do bevacizumab, outros parâmetros de avaliação final, incluindo o uso de corticosteroides e sinais e sintomas de GRD, implicam também uma consideração especial. Alterações no uso de corticosteroides, habitualmente consideradas indicadoras de progressão da doença, são confundidas devido à sobreposição dos efeitos fisiológicos dos corticosteroides e do bevacizumab.

Os resultados de eficácia observados no estudo BO21990 foram, de um modo geral, consistentes com os resultados comunicados num outro ensaio que analisa o efeito do bevacizumab no glioblastoma (RTOG0825), ou seja, ausência de efeito na SG, ausência de benefício em termos de HRQoL, e possivelmente até um detrimento no funcionamento neurocognitivo (conforme sugerido no estudo RTOG0825).

Globalmente, a conclusão relativa à eficácia do bevacizumab neste cenário foi de que não é possível determinar a relevância clínica do efeito observado na SLP e que não foi estabelecido um efeito relevante tendo por base qualquer outro parâmetro de avaliação final clínico relevante. Assim, com base nas evidências fornecidas, a eficácia do bevacizumab não foi demonstrada de forma convincente.

- **Questões de segurança**

As toxicidades mais frequentes associadas ao grupo de tratamento com o bevacizumab incluíram efeitos gastrointestinais (náuseas, obstipação e vômitos), alopecia, fadiga, trombocitopenia, dor de cabeça e hipertensão. Não se observaram novos sinais de segurança com o bevacizumab no estudo BO21990, mas verificou-se uma incidência mais alta de AA de Grau 3 e 4, AAG, mortes sem progressão e descontinuações do tratamento no grupo do bevacizumab. Os acontecimentos tromboembólicos arteriais, sobretudo AVC isquémicos, foram observados com uma taxa de incidência ligeiramente mais alta neste ensaio (5,0 %) do que nos ensaios anteriores com o bevacizumab (até 3,8 % em associação com diferentes quimioterapias), e mais alta do que no grupo do placebo (1,6 %). Globalmente, a toxicidade do bevacizumab neste regime e na associação não gerou, em si mesma, preocupações de maior. No entanto, na ausência de eficácia estabelecida, a toxicidade deste regime não pode ser considerada aceitável.

Por conseguinte, a 22 de maio de 2014, o CHMP concluiu que a relação risco/benefício do

bevacizumab em associação com radioterapia e temozolomida no tratamento de doentes adultos com glioblastoma recentemente diagnosticado era negativa.

Na sequência das conclusões científicas do CHMP adotadas a 22 de maio de 2014 de que o Avastin não era aprovável em associação com radioterapia e temozolomida no tratamento de doentes adultos com glioblastoma recentemente diagnosticado, com base nos seguintes fundamentos para a recusa da Autorização de Introdução no Mercado:

- a eficácia do bevacizumab em associação com radioterapia e temozolomida no tratamento de doentes adultos com glioblastoma recentemente diagnosticado não foi demonstrada de forma suficiente,
- na ausência de eficácia estabelecida, não foi possível determinar um perfil benefício-risco positivo.

Na sequência do supraindicado parecer do CHMP, o requerente solicitou um reexame e apresentou, em 22 de julho de 2014, os seus fundamentos detalhados para o pedido de reexame do parecer do CHMP que recomendava a recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado.

O requerente apresentou a sua fundamentação por escrito e no decorrer de uma explicação oral.

*Resumo da resposta do requerente aos fundamentos para o reexame:*

Metodologia de estudo, incluindo imagiologia e critérios de avaliação da doença: o requerente considerou que o estudo essencial (Avaglio) foi concebido utilizando a metodologia padrão no GRD para a avaliação do crescimento tumoral e seguiu a prática clínica atual. Embora tenha reconhecido uma evolução em curso dos critérios utilizados para avaliar a progressão da doença nos tumores cerebrais, o requerente defendeu que os critérios empregues no estudo Avaglio representam a tecnologia mais avançada e aceite, em consonância com as recomendações dos peritos. Diversas estratégias foram aplicadas de forma prospetiva no Avaglio para minimizar a possibilidade de interpretar incorretamente o exame de IRM, incluindo a implementação de um algoritmo para a determinação da pseudo-progressão.

Fiabilidade da SLP: o requerente considerou que a solidez e a fiabilidade da análise principal da SLP foram confirmadas numa série de análises de sensibilidade predefinidas e pós-hoc. As principais análises de sensibilidade pós-hoc que tomaram em linha de conta as preocupações apresentadas pelo CHMP relativamente à fiabilidade da técnica imagiológica para a deteção da progressão da doença excluíram doentes 1) com pseudo-progressão potencial ou confirmada, 2) com pseudo-progressão possível no braço PI+RT/T e pseudo-resposta possível no braço Bv+RT/T e 3) com SLP < Dia 93 para evitar qualquer potencial impacto da pseudo-progressão e alterações imagiológicas pós-irradiação na primeira avaliação da doença. O requerente solicitou uma análise pós-hoc adicional da SLP, na qual todas as progressões baseadas exclusivamente em lesões não índice não foram encaradas como um acontecimento da SLP.

Por último, o requerente forneceu uma análise pós-hoc em conformidade com os critérios RANO (Wen *et al.*, 2010), ou seja, a norma atual utilizada nos ensaios clínicos. Segundo esta análise, 84 % dos acontecimentos da SLP podem ser considerados inequívocos.

Relevância clínica da SLP: o requerente considerou que o estudo Avaglio utilizou uma diversidade de medidas validadas e fiáveis para avaliar o estado clínico que englobaram a perspetiva do doente (qualidade de vida relacionada com a saúde [HRQoL - *health-related quality of life*]), a função neurocognitiva (Mini Exame do Estado Mental [MMSE - *Mini Mental Status Examination*]) e o estado funcional (Estado de Desempenho de Karnofsky [KPS - *Karnofsky Performance Status*]). De acordo com o requerente, os resultados do KPS demonstraram um adiamento temporal até à deterioração definitiva do KPS a favor do bevacizumab, independentemente de a DP ser incluída (pré-especificada) ou excluída (exploratória) como acontecimento. No momento da progressão da doença, os dados apontaram para uma tendência de deterioração do estado funcional e da HRQoL, em comparação com as avaliações anteriores à progressão, o que sublinha a importância clínica do adiamento temporal até à progressão da doença para os doentes. Embora tenha reconhecido que foram obtidos dados limitados depois do tempo da progressão, o requerente defendeu que tal não diminui o valor dos dados obtidos no estudo.

Ausência de benefício da SG: segundo o requerente, o uso de subseqüentes linhas de terapêutica, que incluem frequentemente o bevacizumab, poderá ter confundido o resultado. O requerente concluiu que, apesar das evidentes falhas e enviesamentos das análises exploratórias de sobrevivências, essas análises apontavam para um efeito benéfico do bevacizumab.

## **Conclusão global sobre os fundamentos para o reexame**

O CHMP avaliou todos os fundamentos detalhados para o reexame e a argumentação apresentada pelo requerente.

Relativamente à avaliação da progressão da doença por IRM, o CHMP manteve o parecer de que continua por esclarecer o impacto do uso dos critérios adaptados no Estudo BO21990. O número de acontecimentos DP poderá ter sido sobrestimado no braço do placebo e subestimado no braço do bevacizumab. O requerente não demonstrou de forma convincente que as análises de sensibilidade conseguiram mitigar o risco de enviesamentos sistemáticos na avaliação da SLP e que eram adequadas para garantir de forma suficiente que o bevacizumab gera um aumento da SLP de amplitude clinicamente importante. Mais especificamente, o requerente não justificou claramente como é que os critérios escolhidos para excluir doentes ou acontecimentos específicos nas diversas análises de sensibilidade abordaram os enviesamentos/incertezas que rodeiam a avaliação da progressão.

De acordo com os critérios RANO, os resultados da análise pós-hoc não foram considerados suficientemente sólidos para esclarecer as incertezas que rodeiam os resultados da SLP. Esta análise resultou num benefício estimado de amplitude mais pequena, com base numa análise que, necessária mas problemáticamente, introduz alguma censura informativa. Todas as análises adicionais não conseguem excluir a possibilidade de importantes enviesamentos, e o efeito estimado não é encarado como suficientemente fiável para se concluir que foi estabelecida uma eficácia terapêutica clinicamente relevante.

Assim, o CHMP manteve o parecer de que não era possível estimar com confiança suficiente a amplitude do ganho a nível do controlo tumoral proporcionado pelo bevacizumab quando adicionado ao tratamento padrão.

Em termos de resultados clínicos, o requerente propôs só ser possível esperar a manutenção da QoL até ao momento da progressão da doença, e isto pode ser aceite. No entanto, o CHMP concluiu que os efeitos positivos reivindicados pelo requerente são essencialmente impulsionados pela inclusão da DP como um acontecimento nestas análises e, por conseguinte, não podem proporcionar suporte independente ou informações sobre os benefícios clínicos inerentes ao adiamento da progressão. Em termos nominais, foram retidos resultados significativos em termos estatísticos para alguns parâmetros quando a DP não foi considerada como um acontecimento de deterioração. Estas análises devem ser interpretadas com cuidado, porque não foram recolhidos dados relevantes de forma sistemática após a progressão da doença e não é claro o conseqüente impacto da censura (potencialmente informativa) nos resultados. Além disso, algumas avaliações poderão ser influenciadas pelo conhecimento do estado de progressão.

Relativamente à sobrevivência global, o CHMP reconheceu não ter sido observado qualquer benefício SG no Estudo BO21990, achado este consistente com o resultado do ensaio RTOG 0825. Não foi estabelecido que a causa mais provável para a incapacidade em demonstrar um benefício para a SG seja confundida por tratamentos pós-progressão (incluindo cruzamento para bevacizumab) ao invés da ausência de um efeito.

Em conclusão, considerando a incerteza da relevância clínica dos resultados da eficácia, o perfil benefício-risco do bevacizumab como terapêutica adjuvante do tratamento padrão para o glioblastoma recentemente diagnosticado é considerado negativo.

## **Recomendações após o reexame**

Com base nos argumentos do requerente e em todos os dados de suporte relativos à segurança e eficácia, o CHMP reexaminou o parecer inicial e, no seu parecer final, concluiu por decisão maioritária que a eficácia do medicamento supramencionado não é demonstrada de forma suficiente e, por conseguinte, mantém a recomendação de recusa da alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para o medicamento supraindicado. O CHMP considera que:

- a eficácia do bevacizumab em associação com radioterapia e temozolomida no tratamento de doentes adultos com glioblastoma recentemente diagnosticado não foi demonstrada de forma suficiente,
- na ausência de eficácia estabelecida, não foi possível determinar um perfil benefício-risco positivo.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a recusa da alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado relativamente ao Avastin no tratamento de doentes adultos com glioblastoma recentemente diagnosticado em associação com radioterapia e temozolomida.