

Anexă

Concluzii științifice și motive ale refuzului modificării prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice

Titularul autorizației de introducere pe piață pentru Avastin a solicitat o extindere a indicației pentru a include Avastin în asociere cu radioterapie și temozolomidă pentru tratamentul pacienților adulți recent diagnosticați cu glioblastom.

- **Aspecte de eficacitate**

Demonstrarea eficacității s-a bazat pe un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III (studiul BO21990, „AVAglio”) pentru asocierea bevacizumab, temozolomidă și radioterapie (faza de administrare concomitentă), urmată de asocierea bevacizumab și temozolomidă (faza de întreținere), urmată de bevacizumab (faza de monoterapie) în comparație cu asocierea placebo, temozolomidă (TMZ) și radioterapie, urmată de asocierea placebo și temozolomidă, urmată de placebo la pacienți recent diagnosticați cu glioblastom (GBM).

Bevacizumabul a fost administrat la o doză de 10 mg/kg la intervale de două săptămâni în faza de administrare concomitentă și în faza de întreținere și la o doză de 15 mg/kg la intervale de trei săptămâni în faza de monoterapie. Radioterapia și TMZ au fost administrate în conformitate cu schemele terapeutice standard utilizate în cazul glioblastomului recent diagnosticat (Stupp *et al.*, 2005).

Criteriile finale primare asociate ale studiului au fost supraviețuirea globală (SG) și supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP), astfel cum au fost evaluate de investigator. Progresia bolii a fost evaluată folosind criteriile Macdonald adaptate (Chinot *et al.*, 2013). Analiza primară a SFP a indicat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în favoarea bevacizumabului (RR 0,64, IÎ 95 % 0,55-0,74; $p < 0,0001$). SFP mediană a fost estimată la 10,6 luni în brațul tratat cu bevacizumab și la 6,2 luni în brațul placebo. Analiza SG nu a indicat o diferență semnificativă statistic a timpului de supraviețuire între brațul tratat cu bevacizumab și brațul placebo (RR 0,89, IÎ 95 % 0,75-1,07, $p = 0,2135$).

Principala problemă de eficacitate a fost în legătură cu relevanța clinică a criteriului final de evaluare radiologic al SFP în lipsa unui efect relevant din punct de vedere clinic pentru SG. Agenții antiangiogenici, în special cei care țintesc factorul de creștere endotelial vascular (FCEV), cum este bevacizumabul, pot produce o scădere marcată a contrastului și, în general, au ca rezultat rate de răspuns radiologic ridicate. Aceste răspunsuri aparente nu indică neapărat întotdeauna un efect anti-gliom real. Deși criteriile standard de evaluare a răspunsului au continuat să fie dezvoltate (criteriile RANO) în scopul reducerii la minimum a acestei probleme și al luării unor decizii de tratament informate, validarea lor drept criterii finale de evaluare a beneficiului clinic nu este încă finalizată (Wen *et al.*, 2010). Din aceste motive, relevanța clinică a diferenței observate în analiza primară a SFP nu este cunoscută. Aceasta este în concordanță cu concluziile grupului consultativ științific (SAG) care a fost consultat. De asemenea, SAG a comentat cu privire la supraviețuirea îndelungată observată la mai mulți pacienți cu progresie precoce și a concluzionat că aceste rezultate au fost neașteptate și că este posibil să reprezinte o indicație suplimentară a lipsei semnificației clinice a criteriilor de atribuire SFP utilizate în studiu.

Analiza SG nu a indicat o diferență semnificativă statistic a timpului de supraviețuire între brațul tratat cu bevacizumab și brațul placebo. Nu se poate afirma categoric că încrucișarea cu o singură permutare după progresie poate împiedica detectarea unei diferențe în SG. Cu toate acestea, nu există metode stabilite de analiză care să poată remedia acest lucru după s-a produs încrucișarea.

Analizele criteriului secundar final de evaluare, calitatea vieții asociată cu sănătatea (HRQoL), nu au indicat un avantaj al adăugării bevacizumab la tratamentul standard. A fost revendicat un efect pe baza analizei criteriului secundar final de evaluare, timpul până la deteriorarea definitivă a HRQoL. În această analiză însă boala progresivă (care prezintă limitările descrise mai sus) a fost inclusă ca eveniment de deteriorare. În plus, nu a fost clar în ce măsură colectarea datelor HRQoL a putut fi influențată de cunoașterea statusului răspunsului. Limitări similare se aplică determinării statusului de performanță.

Și alte criterii finale de evaluare, inclusiv utilizarea corticosteroizilor și semnele și simptomele glioblastomului multiform, necesită o atenție specială având în vedere natura mecanismului bevacizumabului. Modificările în utilizarea corticosteroizilor, considerate în mod normal drept o indicație pentru progresia bolii, sunt confundate prin suprapunerea efectelor fiziologice ale corticosteroizilor și bevacizumabului.

Rezultatele privind eficacitatea observate în studiul BO21990 au corespuns în general cu rezultatele raportate din alt studiu care a investigat efectul bevacizumabului în glioblastom (RTOG0825), adică niciun efect asupra SG, niciun beneficiu din punct de vedere al HRQoL și având chiar un efect dăunător asupra funcționării neurocognitive (astfel cum s-a sugerat în studiul RTOG0825).

Concluzia generală privind eficacitatea bevacizumabului în acest context a fost că relevanța clinică a efectului observat asupra SFP nu poate fi determinată și că efectul relevant nu a fost stabilit pe baza niciunui din criteriile finale de evaluare relevante din punct de vedere clinic. Astfel, având în vedere dovezile prezentate, eficacitatea bevacizumabului nu a fost demonstrată în mod convingător.

- **Aspecte de siguranță**

Cele mai frecvente efecte toxice asociate tratamentului în grupul tratat cu bevacizumab au fost gastrointestinale (greață, constipație, vărsături), alopecie, oboseală, trombocitopenie, cefalee și hipertensiune arterială. Nu au fost observate semnale noi privind siguranța în asociere cu bevacizumab în studiul BO21990, însă a existat o incidență mai mare a evenimentelor adverse de gradul 3 și 4, a evenimentelor adverse grave, a deceselor fără documentarea progresiei și a întreruperilor tratamentului în grupul tratat cu bevacizumab. Evenimentele tromboembolice arteriale, în special accidente vasculare cerebrale ischemice, au fost observate cu o rată de incidență ceva mai mare în acest studiu (5,0 %) față de studiile anterioare cu bevacizumab (până la 3,8 % în asociere cu diferite chimioterapii) și mult mai mare în comparație cu grupul placebo (1,6 %). În general, toxicitatea bevacizumabului în această schemă de tratament și asociere nu a ridicat, în sine, motive serioase de îngrijorare. În lipsa unei eficacități stabilite, toxicitatea acestei scheme de tratament nu poate fi însă considerată acceptabilă.

Prin urmare, CHMP a concluzionat la 22 mai 2014 că raportul beneficiu-risc pentru bevacizumab în asociere cu radioterapie și temozolomidă pentru tratamentul pacienților adulți

cu glioblastom recent diagnosticat este negativ.

Ca urmare a concluziilor științifice ale CHMP, adoptate la 22 mai 2014, conform cărora Avastin nu a putut fi aprobat în asociere cu radioterapie și temozolomidă pentru tratamentul pacienților adulți cu glioblastom recent diagnosticat pe baza următoarelor motive de refuz al autorizației de introducere pe piață:

- eficacitatea bevacizumabului în asociere cu radioterapie și temozolomidă pentru tratamentul pacienților adulți cu glioblastom recent diagnosticat nu a fost suficient demonstrată;
- în lipsa unei eficacități stabilite, nu a fost stabilit un raport beneficiu-risc pozitiv.

Ca urmare a avizului CHMP de mai sus, solicitantul a cerut reexaminarea și, la 22 iulie 2014, a prezentat motive detaliate pentru cererea de reexaminare a avizului CHMP care recomandă refuzul acordării autorizației de introducere pe piață.

Solicitantul a prezentat justificarea în scris și în cursul unei explicații verbale.

Rezumatul răspunsului prezentat de solicitant la motivele pentru reexaminare:

Metodologia studiului, inclusiv evaluarea imagistică și criteriile de evaluare a bolii: Solicitantul a considerat că studiul pivot (Avaglio) a fost proiectat utilizând metodologia standard în GBM pentru evaluarea dezvoltării tumorii și a urmărit practica clinică actuală. Deși a recunoscut existența unei evoluții continue a criteriilor utilizate pentru evaluarea progresiei bolii în tumorile cerebrale, solicitantul a susținut că, în conformitate cu recomandările experților, criteriile utilizate în studiul Avaglio reprezintă tehnologia cea mai avansată și recunoscută. În studiul Avaglio au fost aplicate prospectiv mai multe strategii pentru a reduce la minimum posibilitatea de interpretare incorectă a scanării IRM, inclusiv implementarea unui algoritm pentru determinarea pseudoprogresiei.

Fiabilitatea SFP: Solicitantul a considerat că robustețea și siguranța analizei primare a SFP au fost confirmate într-o serie de analize de sensibilitate, predefinite și *post-hoc*. Analizele de sensibilitate *post-hoc* principale care au ținut cont de motivele de îngrijorare ridicate de CHMP cu privire la fiabilitatea tehnicii imagistice pentru detectarea progresiei bolii a exclus pacienții 1) cu pseudo-progresie potențială sau confirmată, 2) cu pseudo-progresie posibilă din brațul PI+RT/T și cu pseudo-progresie posibilă din brațul Bv+RT/T și 3) cu SFP < ziua 93 pentru a preveni orice impact potențial al pseudo-progresiei și modificărilor imagistice post-iradiere la prima evaluare a bolii. Solicitantul a prezentat o analiză *post-hoc* SFP suplimentară în care toate progresiile bazate în exclusivitate pe leziuni non-index nu au fost considerate evenimente SFP.

În final, solicitantul a prezentat o analiză *post-hoc* în conformitate cu criteriile RANO (Wen *et al.*, 2010), care reprezintă standardul actual folosit în studiile clinice. În conformitate cu această analiză, 84 % din evenimentele SFP au putut fi considerate fără echivoc.

Relevanța clinică a SFP: Solicitantul a considerat că studiul Avaglio a utilizat o varietate de măsuri validate și sigure pentru evaluarea stării clinice, care au surprins perspectiva pacientului [calitatea vieții asociată cu sănătatea (HRQOL)], funcția neurocognitivă [Mini Mental Status Examination – examinarea stării psihice minimale (MMSE)] și statusul funcțional

[Karnofsky Performance Status – statusul de performanță Karnofsky (KPS)]. Conform solicitantului, rezultatele KPS au indicat o încetinire a deteriorării definitive a KPS în favoarea bevacizumabului, indiferent dacă progresia bolii a fost inclusă (predefinit) sau exclusă (explorator) ca eveniment. La momentul progresiei bolii, datele au indicat o tendință de deteriorare a statusului funcțional și al HRQoL în comparație cu evaluările anterioare progresiei, ceea ce subliniază importanța clinică pentru pacienți ca urmare a întârzierii momentului până la progresia bolii. Deși solicitantul a recunoscut că au fost colectate date limitate după momentul progresiei, acesta a susținut că acest lucru nu reduce valoarea datelor colectate în studiu.

Lipsa beneficiului SG: Conform solicitantului, este posibil ca utilizarea liniilor de tratament ulterioare, care deseori includ bevacizumab, să fi creat confuzie în privința rezultatului. Solicitantul a concluzionat că, în pofida deficiențelor și a erorilor sistematice evidente ale analizelor exploratorii privind supraviețuirea, aceste analize au indicat un efect benefic al bevacizumabului.

Concluzie generală privind motivele pentru reexaminare

CHMP a evaluat toate motivele detaliate pentru reexaminare și argumentele prezentate de solicitant.

Referitor la evaluarea IRM a progresiei bolii, CHMP și-a menținut opinia conform căreia impactul utilizării criteriilor adaptate în studiul BO21990 rămâne neclar. Este posibil ca numărul de evenimente de progresie a bolii să fi fost supraestimat în brațul placebo și subestimat în brațul bevacizumab. Solicitantul nu a demonstrat în mod convingător că analizele de sensibilitate realizate au putut reduce riscul de erori sistematice în evaluarea SFP și că au fost adecvate pentru a furniza asigurări suficiente că bevacizumabul produce o creștere a SFP cu o magnitudine importantă din punct de vedere clinic. În special, solicitantul nu a justificat clar modul în care criteriile alese pentru excluderea anumitor pacienți sau evenimente din diferitele analize de sensibilitate au putut să abordeze erorile/incertitudinile existente cu privire la evaluarea progresiei.

Rezultatele analizei *post-hoc* în conformitate cu criteriile RANO nu au fost considerate suficient de robuste pentru a înlătura incertitudinile existente cu privire la rezultatele SFP. Analiza a avut ca rezultat un beneficiu estimat de mică amploare, bazat pe o analiză care introduce, în mod necesar dar problematic, o cenzură a anumitor informații. Niciuna din analizele suplimentare nu poate exclude posibilitatea unei erori importante, iar efectul estimat nu este considerat suficient de sigur pentru a concluziona că a fost stabilită o eficacitate terapeutică relevantă din punct de vedere clinic.

Astfel, CHMP și-a menținut opinia conform căreia nu a fost posibil să se estimeze cu suficientă încredere amploarea câștigului în controlul tumorii oferit de bevacizumab atunci când este adăugat la tratamentul standard.

Referitor la rezultatele clinice, propunerea făcută de solicitant a propus a fost că la momentul progresiei bolii poate fi așteptată numai menținerea calității vieții, iar acest lucru poate fi acceptat. Totuși, CHMP a concluzionat că efectele pozitive revendicate de solicitant sunt determinate, în principal, de includerea progresiei bolii ca eveniment în aceste analize și, prin urmare, acestea nu pot furniza o susținere independentă sau o mai bună înțelegere a

beneficiilor clinice ale întârzierii progresiei. Au fost reținute, nominal, rezultate semnificative statistic pentru unii parametri atunci când progresia bolii nu a fost considerată drept eveniment de deteriorare. Aceste analize trebuie interpretate cu atenție, deoarece nu au fost colectate sistematic date relevante după progresia bolii, iar impactul ulterior al cenzurării (cu potențial informativ) asupra rezultatelor nu este clar. În plus, este posibil ca mai multe evaluări să fi fost influențate de cunoașterea stadiului progresiei.

În ceea ce privește supraviețuirea globală, CHMP a remarcat că nu s-a observat niciun beneficiu SG în studiul BO21990, un rezultat în concordanță cu cel obținut din studiul RTOG 0825. Nu s-a stabilit dacă cea mai probabilă cauză a nereușitei demonstrării unui beneficiu SG este distorsionată de tratamentele ulterioare progresiei (inclusiv trecerea încrucișată la bevacizumab) sau de lipsa unui efect.

În concluzie, deoarece relevanța clinică a rezultatelor privind eficacitatea este incertă, raportul beneficiu-risc pentru bevacizumab ca terapie adjuvantă la tratamentul standard pentru glioblastomul recent diagnosticat se consideră a fi negativ.

Recomandări în urma reexaminării

Pe baza argumentelor solicitantului și a tuturor datelor de susținere privind siguranța și eficacitatea, CHMP a reexaminat avizul inițial și în avizul final a concluzionat, printr-o decizie adoptată în majoritate, că eficacitatea medicamentului mai sus menționat nu este demonstrată suficient și, prin urmare, își menține recomandarea de refuzare a modificării autorizației de introducere pe piață pentru medicamentul menționat anterior. CHMP consideră că:

- eficacitatea bevacizumabului în asociere cu radioterapie și temozolomidă pentru tratamentul pacienților adulți cu glioblastom recent diagnosticat nu a fost suficient demonstrată;
- în lipsa unei eficacități stabilite, nu a fost stabilit un raport beneficiu-risc pozitiv.

Prin urmare, CHMP a recomandat refuzarea modificării autorizației de introducere pe piață pentru Avastin în tratamentul pacienților adulți cu glioblastom recent diagnosticat în asociere cu radioterapie și temozolomidă.