

Allegato

Conclusioni scientifiche e motivi del rifiuto della variazione presentati dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica

Il titolare dell'AIC per Avastin ha chiesto l'estensione dell'indicazione al fine di includerne l'uso in combinazione con radioterapia e temozolomide per il trattamento dei pazienti adulti con glioblastoma di nuova diagnosi.

- **Efficacia**

La dimostrazione dell'efficacia si basava su uno studio multicentrico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (studio BO21990, "AVAglio") di bevacizumab, temozolomide e radioterapia (fase di somministrazione concomitante), seguiti da bevacizumab e temozolomide (fase di mantenimento), seguiti da bevacizumab (fase di monoterapia) confrontato con placebo, temozolomide (TMZ) e radioterapia seguiti da placebo e temozolomide seguito da placebo in soggetti con glioblastoma di nuova diagnosi (GBM).

Bevacizumab è stato somministrato alla dose di 10 mg/kg ogni due settimane nella fase di somministrazione concomitante e nella fase di mantenimento, e alla dose di 15 mg/kg ogni tre settimane nella fase di monoterapia. La radioterapia e TMZ sono stati somministrati in linea con i regimi standard usati nella cura del glioblastoma di nuova diagnosi (Stupp *et al.*, 2005).

Gli endpoint co-primari dello studio valutati dal ricercatore erano la sopravvivenza generale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS). La progressione della malattia è stata esaminata utilizzando i parametri di Macdonald adattati (Chinot *et al.*, 2013). L'analisi primaria della PFS ha mostrato una differenza statisticamente significativa in favore di bevacizumab ($HR = 0,64$, CI 95 % = 0,55-0,74, $p < 0,0001$). La PFS media è stata stimata in 10,6 mesi nel braccio trattato con bevacizumab e in 6,2 mesi nel braccio trattato con placebo. Dall'analisi della OS non sono emerse differenze statisticamente significative nel tempo di sopravvivenza tra il braccio trattato con bevacizumab e il braccio trattato con placebo ($HR = 0,89$, CI 95 % = 0,75-1,07, $p = 0,2135$).

Il principale problema relativo all'efficacia riguardava la rilevanza clinica dell'endpoint radiologico PFS in assenza di un effetto clinicamente rilevante sulla OS. Gli agenti antiangiogenici, in particolare quelli attivi nei confronti del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), come bevacizumab, possono indurre una marcata diminuzione del mezzo di contrasto e solitamente determinano elevati tassi di risposta radiologica. Queste risposte apparenti non sono sempre necessariamente indicative di un reale effetto antiglioma. Benché siano stati ulteriormente elaborati criteri standard di valutazione della risposta (criteri RANO), allo scopo di ridurre al minimo il problema e di facilitare le decisioni terapeutiche, la convalida di tali criteri come endpoint del beneficio clinico è ancora in corso (Wen *et al.*, 2010). Per questi motivi, la rilevanza clinica della differenza osservata nell'analisi primaria della PFS non è nota, il che risulta in linea con le conclusioni del gruppo di consulenza scientifica (SAG) consultato. Il SAG ha altresì formulato osservazioni sulla sopravvivenza nel lungo termine osservata in numerosi pazienti con progressione precoce, concludendo che tale risultanza è controiduitiva e, probabilmente, rappresenta un'ulteriore indicazione dell'assenza di rilevanza clinica dei criteri di attribuzione della PFS usati nell'ambito dello studio.

Dall'analisi della OS non sono emerse differenze statisticamente significative nel periodo di sopravvivenza tra il braccio trattato con bevacizumab e il braccio trattato con placebo. Presumibilmente, il passaggio unidirezionale all'altro braccio di trattamento dopo la progressione potrebbe compromettere l'individuazione di una differenza a livello di OS. Tuttavia, non esistono metodi di analisi consolidati che possono rimediare alla situazione una volta effettuato il cross-over all'altro gruppo di trattamento.

Dalle analisi dell'endpoint secondario "qualità di vita correlata alla salute" (HRQoL) non è emerso che l'aggiunta di bevacizumab alla terapia standard determini un vantaggio per il paziente. L'effetto rivendicato si basava sull'analisi dell'endpoint secondario "periodo di tempo fino al deterioramento definitivo della HRQoL". Tuttavia, in questa analisi, la malattia in progressione (che soffre dei limiti sopra descritti) è stata inclusa come evento di deterioramento. Inoltre, non è chiaro fino a che punto la raccolta dei dati sulla HRQoL possa essere stata influenzata dalla conoscenza dello stato della risposta. Limitazioni analoghe possono essere individuate per la determinazione delle condizioni generali ("performance status").

Altri endpoint comprendono l'uso di corticosteroidi, mentre anche i segni e sintomi del GMB meritano una considerazione speciale alla luce della natura del meccanismo di bevacizumab. Le variazioni nell'uso di corticosteroidi, che solitamente sono considerate come indicative della progressione della malattia, sono distorte dagli effetti fisiologici concomitanti dei corticosteroidi e di bevacizumab.

Nel complesso, i risultati sull'efficacia osservati nello studio BO21990 appaiono coerenti con i risultati riferiti da un altro studio, che esaminava l'effetto di bevacizumab nel glioblastoma (RTOG0825), ossia nessun effetto sull'OS, nessun beneficio in termini di HRQoL e, possibilmente, persino un deterioramento della funzione neurocognitiva (come suggerito nello studio RTOG0825).

In generale, le conclusioni raggiunte in merito all'efficacia di bevacizumab in questo contesto sono state che la rilevanza clinica dell'effetto osservato sulla PFS non può essere determinata e che non è stato stabilito un effetto rilevante sulla base di nessun altro endpoint clinicamente rilevante. Pertanto, in base alle prove fornite, l'efficacia di bevacizumab non è stata dimostrata in maniera convincente.

- **Sicurezza**

La tossicità associata più frequentemente al gruppo di trattamento con bevacizumab si è manifestata a livello gastrointestinale (nausea, costipazione, vomito), oltre che sotto forma di alopecia, affaticamento, trombocitopenia, cefalea e ipertensione. Nello studio BO21990 non sono stati osservati nuovi elementi relativi alla sicurezza, ma si è registrata un'incidenza più elevata di eventi avversi (AE) di grado 3 e 4, di eventi avversi gravi (SAE), di decessi non correlati alla progressione della malattia e di interruzioni della terapia nel braccio trattato con bevacizumab. In questo studio sono stati osservati eventi tromboembolici arteriosi, perlopiù ictus, in percentuale leggermente più elevata (5,0 %) rispetto ai precedenti studi condotti con bevacizumab (fino al 3,8 % in combinazione con varie chemioterapie) e superiori rispetto al gruppo trattato con placebo (1,6 %). Nel complesso, la tossicità di bevacizumab in questo regime e in questa combinazione non dà adito, di per sé, a grosse preoccupazioni. Tuttavia, non essendo stata accertata l'efficacia del medicinale, la tossicità di tale regime terapeutico non può essere considerata accettabile.

Pertanto, il 22 maggio 2014 il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di bevacizumab in associazione a radioterapia e temozolamide nel trattamento dei pazienti adulti con glioblastoma di nuova diagnosi è negativo.

Dopo le conclusioni scientifiche adottate dal CHMP il 22 maggio 2014, in base alle quali l'impiego di Avastin non poteva essere approvato in combinazione con radioterapia e temozolamide nel trattamento di pazienti adulti con glioblastoma di nuova diagnosi, il CHMP ha raccomandato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i seguenti motivi:

- l'efficacia di bevacizumab in combinazione con radioterapia e temozolamide nel trattamento di pazienti adulti con glioblastoma di nuova diagnosi non è stata adeguatamente dimostrata;
- non essendo dimostrata l'efficacia, non è stato accertato un rapporto rischi/benefici positivo.

Alla luce del suddetto parere del CHMP che raccomanda il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il richiedente ha presentato una domanda di riesame e il 22 luglio 2014 ha trasmesso i motivi dettagliati a sostegno della sua domanda.

Il richiedente ha esposto le sue motivazioni per iscritto e nell'ambito di una spiegazione orale.

Sintesi dei motivi presentati dal richiedente a sostegno della domanda di riesame:

Metodologia dello studio, compresi i parametri di interpretazione delle scansioni e i criteri di valutazione della malattia: il richiedente ha ritenuto che lo studio cardine (Avaglio) fosse stato pianificato attenendosi a una metodologia standard per la valutazione della crescita tumorale nel GBM e fosse rispettoso dell'attuale pratica clinica. Pur riconoscendo che i criteri usati per valutare la progressione della malattia nei tumori cerebrali sono in fase di sviluppo, il richiedente ha affermato che i criteri usati nello studio Avaglio rappresentano la tecnologia più avanzata e riconosciuta, conforme alle raccomandazioni degli esperti. Nello studio Avaglio sono state applicate in modo prospettico varie strategie al fine di ridurre al minimo la possibilità di interpretazione erronea delle scansioni RM, compresa l'applicazione di un algoritmo per la determinazione della pseudo-progressione.

Affidabilità della PFS: il richiedente è del parere che la robustezza e l'affidabilità dell'analisi primaria della PFS siano state confermate in una serie di analisi della sensibilità predefinite e post-hoc. Le principali analisi post-hoc della sensibilità che tenevano conto delle criticità individuate dal CHMP in relazione all'affidabilità della tecnica di imaging per la rilevazione della progressione della malattia escludevano i pazienti 1) con pseudo-progressione potenziale o confermata, 2) con possibile pseudo-progressione nel braccio PI+RT/T e con possibile pseudo-riposta nel braccio Bv+RT/T e 3) con PFS < Giorno 93, onde evitare un eventuale impatto delle variazioni delle scansioni dovute a pseudo-progressione e post-radiazione alla prima valutazione della malattia. Il richiedente ha fornito un'ulteriore analisi post-hoc della PFS in cui tutte le progressioni basate esclusivamente su lesioni non-index non erano considerate un evento PFS.

Infine, il richiedente ha fornito un'analisi post-hoc in linea con i criteri RANO (Wen *et al.*, 2010), che rappresentano lo standard attualmente usato negli studi clinici. Conformemente a questa analisi, l'84 % degli eventi PFS potrebbe essere considerato inequivocabile.

Importanza clinica della PFS: il richiedente era del parere che lo studio Avaglio utilizzasse una varietà di misure validate e affidabili per valutare la condizione clinica che rispecchiavano la prospettiva del paziente (qualità di vita correlata alla salute [HRQOL]), la sua funzione neurocognitiva (mini-esame dello stato mentale [MMSE]) e il suo stato funzionale (scala di valutazione di Karnofsky [KPS]). Secondo il richiedente, i risultati della scala KPS mostravano un dilazionamento del tempo fino al deterioramento definitivo della KPS in favore di bevacizumab, indipendentemente dall'inclusione (evento pre-specificato) o dell'esclusione (evento esplorativo) della PD. Alla progressione della malattia, i dati indicavano una tendenza al deterioramento dello stato funzionale e della HRQoL rispetto alle valutazioni precedenti la progressione, il che evidenzia l'importanza clinica per i pazienti del dilazionamento del tempo fino alla progressione della malattia. Il richiedente, pur riconoscendo l'esiguità dei dati raccolti dopo la progressione della malattia, sosteneva che tale esiguità non ne diminuisce la valenza.

Assenza di beneficio sulla OS: a detta del richiedente, l'uso di linee terapeutiche successive, che spesso comprendevano bevacizumab, potrebbe aver distorto il risultato. Il richiedente ha concluso che, nonostante gli errori e le distorsioni evidenti nelle analisi esplorative della sopravvivenza, tali analisi indicavano un effetto benefico di bevacizumab.

Conclusione generale del CHMP sui motivi del riesame

Il CHMP ha valutato tutti i motivi dettagliati del riesame e tutte le argomentazioni presentate dal richiedente.

In merito alla valutazione con RM della progressione della malattia, il CHMP rimane del parere che l'impatto dei criteri adottati nello studio BO21990 rimanga poco chiaro. Il numero di eventi PD può essere stato sovrastimato nel braccio trattato con placebo e sottostimato nel braccio trattato con bevacizumab. Il richiedente non ha dimostrato in maniera convincente che le analisi della sensibilità effettuate erano in grado di ridurre il rischio di errori sistematici nella valutazione della PFS ed erano adeguate a fornire una garanzia sufficiente che bevacizumab produce un aumento della PFS di portata clinicamente significativa. In particolare, il richiedente non ha dimostrato chiaramente in che modo i criteri scelti per escludere pazienti o eventi specifici nelle varie analisi della sensibilità potessero ovviare alle distorsioni/incertezze correlate alla valutazione della progressione.

I risultati dell'analisi post-hoc in base ai criteri RANO non sono stati considerati sufficientemente robusti per risolvere le incertezze dei risultati relativi alla PFS. Quest'analisi ha evidenziato un beneficio di portata più limitata, in base a un esame che, di necessità ma in maniera problematica, prevede la censura di alcune informazioni. Tutte le altre analisi non possono escludere la possibilità di importanti distorsioni e l'effetto stimato non è considerato sufficientemente affidabile per concludere che è stata stabilita un'efficacia terapeutica clinicamente rilevante.

Pertanto, il CHMP rimane del parere che non sia possibile calcolare con sufficiente certezza la portata del beneficio fornito da bevacizumab in termini di controllo tumorale in aggiunta alla terapia standard.

Quanto ai risultati clinici, la proposta avanzata dal richiedente è che ci si può attendere soltanto il mantenimento della QoL fino alla progressione della malattia, una proposta questa che può essere accolta. Tuttavia, il CHMP ha concluso che gli effetti positivi rivendicati dal richiedente sono perlopiù riconducibili all'inclusione della PD come evento in queste analisi e che pertanto non

possono fornire un supporto o un approfondimento indipendente dei benefici clinici di un dilazionamento della progressione. A livello nominale, alcuni risultati statisticamente significativi per taluni parametri sono stati accettati quando la PD non è stata considerata come un evento deteriorante. Queste analisi devono essere interpretate con cautela, poiché i dati ad esse correlati non sono stati raccolti in maniera sistematica dopo la progressione della malattia e il conseguente impatto della censura (di elementi potenzialmente informativi) sui risultati rimane da chiarire. Inoltre, alcune valutazioni possono essere state influenzate dalla conoscenza dello stato di progressione.

Per quanto riguarda la sopravvivenza generale, il CHMP ha riconosciuto che nello studio BO21990 non era stato osservato alcun beneficio sulla OS, un dato questo che risulta coerente con l'esito dello studio RTOG 0825. Non è stato dimostrato che la causa più probabile della mancata rilevazione di un beneficio per la OS è distorta dai trattamenti post-progressione (compreso il cross-over al trattamento con bevacizumab) anziché dall'assenza di un effetto.

In conclusione, poiché la rilevanza clinica dei risultati concernenti l'efficacia rimane incerta, il rapporto rischi/benefici di bevacizumab come terapia aggiuntiva alla terapia standard del glioblastoma di nuova diagnosi è considerato negativo.

Raccomandazioni successive al riesame

In base alle argomentazioni del richiedente e a tutti i dati forniti a sostegno della sicurezza e dell'efficacia, il CHMP ha riesaminato il suo parere iniziale e, nel parere definitivo, ha concluso a maggioranza che l'efficacia del summenzionato medicinale non è stata adeguatamente dimostrata. Pertanto, il CHMP riconferma la sua precedente raccomandazione con cui suggeriva il rifiuto della variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il suddetto medicinale. Il CHMP considera che:

- l'efficacia di bevacizumab in combinazione con radioterapia e temozolomide nel trattamento di pazienti adulti con glioblastoma di nuova diagnosi non è stata adeguatamente dimostrata;
- non essendo dimostrata l'efficacia, non è stato accertato un rapporto rischi/benefici positivo.

Di conseguenza, il CHMP raccomanda il rifiuto della variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Avastin nel trattamento dei pazienti adulti con glioblastoma di nuova diagnosi, in combinazione con radioterapia e temozolomide.