

Παράρτημα

*Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την απόρριψη της τροποποίησης που
παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων*

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) του Avastin υπέβαλε αίτηση επέκτασης της ένδειξης ώστε να συμπεριληφθεί το Avastin σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και τεμοζολομίδη στη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν γλοιοβλάστωμα.

- **Ζητήματα αποτελεσματικότητας**

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας βασίστηκε σε τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρική μελέτη φάσης III (μελέτη BO21990, «AVAGlio») με το ακόλουθο σχήμα: φάση χορήγησης μπεβασιζουμάμπης, τεμοζολομίδης και ακτινοθεραπείας (φάση ταυτόχρονης χορήγησης), ακολουθούμενη από φάση χορήγησης μπεβασιζουμάμπης και τεμοζολομίδης (φάση συντήρησης), ακολουθούμενη από φάση χορήγησης μπεβασιζουμάμπης (φάση μονοθεραπείας) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, τεμοζολομίδη (TMZ) και ακτινοθεραπεία, ακολουθούμενη από φάση χορήγησης εικονικού φαρμάκου και τεμοζολομίδης, ακολουθούμενη από φάση χορήγησης εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν γλοιοβλάστωμα.

Η μπεβασιζουμάμπη χορηγήθηκε σε δόση 10 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες κατά τις φάσεις ταυτόχρονης χορήγησης και συντήρησης και σε δόση 15 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες κατά τη φάση της μονοθεραπείας. Η ακτινοθεραπεία και η τεμοζολομίδη χορηγήθηκαν σύμφωνα με τα δοσολογικά σχήματα που χρησιμοποιούνται συνήθως για το νεοδιαγνωσθέν γλοιοβλάστωμα (Stupp *et al.*, 2005).

Συμπρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου όπως αυτά αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή. Η εξέλιξη της νόσου αξιολογήθηκε βάσει των προσαρμοσμένων κριτηρίων Macdonald (Chinot *et al.*, 2013). Η αρχική ανάλυση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της μπεβασιζουμάμπης (αναλογία κινδύνου 0,64, με ΔΕ 95% της τάξης του 0,55-0,74 και $p < 0,0001$). Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου υπολογίστηκε ότι είναι 10,6 μήνες στο σκέλος της μπεβασιζουμάμπης και 6,2 μήνες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Από την ανάλυση της συνολικής επιβίωσης δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο επιβίωσης μεταξύ του σκέλους της μπεβασιζουμάμπης και του σκέλους του εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου 0,89, με ΔΕ 95% της τάξης του 0,75-1,07 και $p = 0,2135$).

Το βασικό ζήτημα αποτελεσματικότητας αφορούσε την κλινική σημασία του ακτινολογικού τελικού σημείου ως προς τη διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ελλείψει κλινικής συνάφειας προς τη συνολική επιβίωση. Η χρήση αντιαγγειογενετικών παραγόντων, ιδίως όσων στοχεύουν κατά του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), όπως η μπεβασιζουμάμπη, μπορεί να ευθύνεται για σημαντική μείωση της σκιαγραφικής αντίθεσης και, συνήθως, έχει ως αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά ακτινολογικής απόκρισης. Η φαινομενική αυτή απόκριση δεν είναι κατ' ανάγκη ενδεικτική της πραγματικής επίδρασης κατά του γλοιοβλαστώματος. Αν και έχουν αναπτυχθεί περαιτέρω τυπικά κριτήρια αξιολόγησης της απόκρισης (κριτήρια RANO) με σκοπό την ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων λαμβανομένων υπόψη αυτών των παραγόντων, η επικύρωση αυτών των κριτηρίων ως τελικών σημείων κλινικού οφέλους βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη (Wen *et al.*,

2010). Για τους λόγους αυτούς, η κλινική σημασία της διαφοράς που προέκυψε από την αρχική ανάλυση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου δεν είναι γνωστή. Η διαπίστωση αυτή συνάδει με τα συμπεράσματα της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας (SAG) της οποίας ζητήθηκε η γνώμη. Η SAG σχολίασε επίσης τη μακροχρόνια επιβίωση που παρατηρήθηκε σε πλήθος ασθενών με πρώιμη εξέλιξη και κατέληξε ότι το εύρημα αυτό είναι παράδοξο και ότι ενδεχομένως συνιστά ακόμη μία ένδειξη του ότι τα κριτήρια επικύρωσης της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη στερούνται κλινικής σημασίας.

Από την ανάλυση της συνολικής επιβίωσης δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο επιβίωσης μεταξύ του σκέλους της μπεβασιζουμάμπης και του σκέλους του εικονικού φαρμάκου. Ομολογουμένως, η μονόδρομη μετάβαση σε άλλο θεραπευτικό σχήμα μετά την εξέλιξη της νόσου μπορεί να εμποδίζει τον εντοπισμό διαφοράς στη συνολική επιβίωση. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν καθιερωμένες μέθοδοι ανάλυσης για τη διευθέτηση αυτού του ζητήματος μετά τη μετάβαση σε άλλο θεραπευτικό σχήμα.

Από την ανάλυση του δευτερεύοντος τελικού σημείου της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής (HRQOL) δεν φάνηκε να προκύπτει κάποιο όφελος από την προσθήκη της μπεβασιζουμάμπης στη συνήθη θεραπεία. Ο ισχυρισμός περί επίδρασης βασίστηκε στην ανάλυση του δευτερεύοντος τελικού σημείου που αφορά τον χρόνο έως την οριστική υποβάθμιση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής. Στη συγκεκριμένη ωστόσο ανάλυση, η εξέλιξη της νόσου (με τους περιορισμούς που προαναφέρθηκαν) συμπεριλήφθηκε ως συμβάν υποβάθμισης. Επιπλέον, δεν ήταν σαφής ο βαθμός στον οποίο η συγκέντρωση δεδομένων σχετικά με τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής επηρεάστηκε από το γεγονός ότι η κατάσταση της απόκρισης ήταν γνωστή. Παρόμοιοι περιορισμοί ισχύουν και για τον προσδιορισμό της γενικής κατάστασης του ασθενούς.

Δεδομένου του μηχανισμού δράσης της μπεβασιζουμάμπης, ιδιαίτερης προσοχής χρήζουν και άλλα τελικά σημεία, όπως η χρήση κορτικοστεροειδών και οι ενδείξεις και τα συμπτώματα του γλοιοβλαστώματος. Οι αλλαγές στη χρήση των κορτικοστεροειδών, οι οποίες συνήθως θεωρούνται ενδεικτικές της προόδου της νόσου, είναι συγκεχυμένες λόγω της αλληλεπικάλυψης με τις φυσιολογικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών και της μπεβασιζουμάμπης.

Τα παρατηρηθέντα αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα στη μελέτη BO21990 συνάδουν εν γένει με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από άλλη μελέτη διερεύνησης της επίδρασης της μπεβασιζουμάμπης στο γλοιοβλάστωμα (RTOG0825), δηλαδή καμία επίδραση στη συνολική επιβίωση, κανένα όφελος για τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και, πιθανώς, βλάβη στη νευρογνωστική λειτουργία (όπως υποδεικνύεται στη μελέτη RTOG0825).

Το γενικό συμπέρασμα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μπεβασιζουμάμπης στο συγκεκριμένο πλαίσιο ήταν ότι δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί η κλινική σημασία της παρατηρηθείσας επίδρασης στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και ότι δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια επίδραση σε κάποιο άλλο συναφές κλινικό τελικό σημείο. Κατά συνέπεια, η αποτελεσματικότητα της μπεβασιζουμάμπης δεν καταδείχθηκε επαρκώς βάσει των αποδεικτικών στοιχείων που υποβλήθηκαν.

- **Ζητήματα ασφάλειας**

Οι πιο συχνές αντιδράσεις τοξικότητας που εμφανίστηκαν στην ομάδα της μπεβασιζουμάμπης ήταν γαστρεντερικές αντιδράσεις (ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος), αλωπεκία, κόπωση,

θρομβοκυτταροπενία, κεφαλαλγία και υπέρταση. Στη μελέτη BO21990 δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα σχετικά με την ασφάλεια της μπεβασιζουμάμπης, όμως αυξήθηκε η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 και 4, σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, θανάτων μη σχετιζόμενων με την εξέλιξη της νόσου και περιπτώσεων διακοπής της θεραπείας στην ομάδα της μπεβασιζουμάμπης. Η συχνότητα αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, κυρίως ισχαιμικών επεισοδίων, ήταν ελαφρώς αυξημένη στη συγκεκριμένη μελέτη (5,0%) σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες της μπεβασιζουμάμπης (έως και 3,8% σε συνδυασμό με διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα), και υψηλότερη από αυτήν της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (1,6%). Σε γενικές γραμμές, η τοξικότητα της μπεβασιζουμάμπης στο συγκεκριμένο σχήμα αλλά και σε συνδυασμό με άλλες ουσίες δεν προκαλεί από μόνη της σοβαρές ανησυχίες. Ωστόσο, ελλείπει τεκμηριωμένης αποτελεσματικότητας, η τοξικότητα του συγκεκριμένου σχήματος δεν μπορεί να κριθεί αποδεκτή.

Κατά συνέπεια, η CHMP κατέληξε στις 22 Μαΐου 2014 στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου της μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και τεμοζολομίδη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν γλοιοβλάστωμα είναι αρνητική.

Σύμφωνα με τα επιστημονικά πορίσματα που διατύπωσε η CHMP στις 22 Μαΐου 2014, κρίθηκε ότι το Avastin δεν μπορεί να εγκριθεί σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και τεμοζολομίδη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν γλοιοβλάστωμα. Οι λόγοι απόρριψης της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας είναι οι ακόλουθοι:

- Η αποτελεσματικότητα της μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και τεμοζολομίδη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν γλοιοβλάστωμα δεν έχει αποδειχθεί επαρκώς
- Ελλείπει τεκμηρίωσης της αποτελεσματικότητας, δεν τεκμηριώνεται θετική σχέση οφέλους-κινδύνου.

Μετά τη διατύπωση της ανωτέρω γνώμης της CHMP, στις 22 Ιουλίου 2014 ο αιτών υπέβαλε τους αναλυτικούς λόγους για τους οποίους ζητούσε επανεξέταση της γνώμης με την οποία η CHMP είχε εισηγηθεί την απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Ο αιτών υπέβαλε τα επιχειρήματά του γραπτώς και κατά τη διάρκεια προφορικών εξηγήσεων.

Περίληψη της απάντησης του αιτούντος σε σχέση με τους λόγους επανεξέτασης:

Μεθοδολογία της μελέτης περιλαμβανομένων κριτηρίων απεικόνισης και αξιολόγησης της νόσου: Κατά την άποψη του αιτούντος, η βασική μελέτη (Avaglio) σχεδιάστηκε βάσει της συνήθους μεθοδολογίας που χρησιμοποιείται στο γλοιοβλάστωμα για την αξιολόγηση της ανάπτυξης του όγκου και διενεργήθηκε βάσει της ισχύουσας κλινικής πρακτικής. Αν και αναγνωρίζει ότι τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της εξέλιξης όγκων στον εγκέφαλο τελούν υπό διαμόρφωση, ο αιτών ισχυρίστηκε ότι τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη Avaglio αντιπροσωπεύουν, σύμφωνα με τις συστάσεις των εμπειρογνομόνων, την πλέον προηγμένη και αποδεκτή μεθοδολογία. Στο πλαίσιο της μελέτης Avaglio εφαρμόστηκαν προοπτικά αρκετές στρατηγικές με σκοπό την ελαχιστοποίηση των πιθανοτήτων εσφαλμένης ερμηνείας της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), μεταξύ των οποίων η εφαρμογή ενός αλγόριθμου για τον προσδιορισμό της ψευδοεξέλιξης του όγκου.

Αξιοπιστία της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου: Ο αιτών θεωρεί ότι η αξιοπιστία της πρωτογενούς ανάλυσης της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου επιβεβαιώθηκε από μια σειρά προκαθορισμένων και εκ των υστέρων αναλύσεων ευαισθησίας. Από τις βασικές εκ των υστέρων αναλύσεις ευαισθησίας, στις οποίες λήφθηκαν υπόψη οι ανησυχίες της CHMP σχετικά με την αξιοπιστία της χρησιμοποιούμενης τεχνικής απεικόνισης ως προς τον εντοπισμό εξέλιξης της νόσου, αποκλείστηκαν ασθενείς 1) με πιθανή ή επιβεβαιωμένη ψευδο-εξέλιξη, 2) με πιθανή ψευδο-εξέλιξη στο σκέλος εικονικού φαρμάκου + ακτινοθεραπεία/τεμοζολομίδη και πιθανή ψευδο-απόκριση στο σκέλος μπεβασιζουμάμπης + ακτινοθεραπεία/τεμοζολομίδη και 3) με επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου < Ημέρα 93, ώστε να αποφευχθεί ενδεχόμενος αντίκτυπος της ψευδο-εξέλιξης και των απεικονιστικών αλλαγών μετά την ακτινοθεραπεία στην πρώτη αξιολόγηση της νόσου. Ο αιτών υπέβαλε μια συμπληρωματική εκ των υστέρων ανάλυση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, στο πλαίσιο της οποίας οι μη μετρήσιμες βάσει δεικτική βλάβες δεν συμπεριλήφθηκαν στις περιπτώσεις επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου.

Τέλος, ο αιτών υπέβαλε μια *εκ των υστέρων* ανάλυση σύμφωνα με τα κριτήρια RANO (Wen *et al.*, 2010), τα οποία αποτελούν τα συνήθη κριτήρια που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος στις κλινικές δοκιμές. Σύμφωνα με αυτήν την ανάλυση, οι περιπτώσεις επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου μπορούν να θεωρηθούν βέβαιες σε ποσοστό 84%.

Κλινική συνάφεια της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου: Ο αιτών εκτιμά ότι στη μελέτη Avaglio χρησιμοποιήθηκε πλήθος επικυρωμένων και αξιόπιστων δεικτών μέτρησης για την αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης στην οποία βασίστηκε η πρόγνωση των ασθενών [σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQOL)], η νευρογνωστική λειτουργία [σύντομη εξέταση νοητικής κατάστασης (MMSE)] και η λειτουργικότητα [γενική κατάσταση του ασθενούς κατά Karnofsky (KPS)]. Σύμφωνα με τον αιτούντα, από τα αποτελέσματα των μετρήσεων βάσει της KPS προκύπτει αύξηση του χρόνου έως την οριστική υποβάθμιση της KPS με τη χρήση της μπεβασιζουμάμπης, ανεξαρτήτως του εάν η εξέλιξη της νόσου συμπεριλήφθηκε ως συμβάν (προκαθορισμένος δείκτης) ή αποκλείστηκε (διερευνητικός δείκτης). Κατή την εξέλιξη της νόσου, τα δεδομένα υποδεικνύουν τάση υποβάθμισης της λειτουργικότητας και της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής, σε σύγκριση με τις αξιολογήσεις πριν από την εξέλιξη, γεγονός το οποίο υποδεικνύει την κλινική σημασία που έχει για τους ασθενείς η παράταση του χρονικού διαστήματος έως την εξέλιξη της νόσου. Ο αιτών, μολονότι αναγνωρίζει ότι τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν μετά την εξέλιξη της νόσου ήταν περιορισμένα, ισχυρίζεται ότι το γεγονός αυτό δεν μειώνει την αξία των δεδομένων που καταγράφηκαν στο πλαίσιο της μελέτης.

Απουσία οφέλους ως προς τη συνολική επιβίωση: Σύμφωνα με τον αιτούντα, η χρήση επακόλουθων γραμμών θεραπείας, στις οποίες συμπεριλήφθηκε πολλάκις η μπεβασιζουμάμπη, είναι πιθανόν να έχει αλλοιώσει τα αποτελέσματα. Ο αιτών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι διερευνητικές αναλύσεις της επιβίωσης, παρά τα προφανή ελαττώματα και τα σφάλματά τους, υποδεικνύουν όφελος της μπεβασιζουμάμπης.

Γενικό πόρισμα για τους λόγους επανεξέτασης

Η CHMP αξιολόγησε τη λεπτομερή αιτιολόγηση για την επανεξέταση καθώς και την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε από τον αιτούντα.

Όσον αφορά την αξιολόγηση της εξέλιξης της νόσου βάσει της μαγνητικής τομογραφίας, η CHMP εμμένει στην άποψη ότι ο αντίκτυπος της χρήσης προσαρμοσμένων κριτηρίων στο πλαίσιο της μελέτης BO21990 παραμένει ασαφής. Είναι πιθανό ο αριθμός περιπτώσεων εξέλιξης της νόσου να έχει υπερεκτιμηθεί στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου και να έχει υποτιμηθεί στο σκέλος της μπεβασιζουμάμπης. Ο αιτών δεν απέδειξε με πειστικό τρόπο ότι οι αναλύσεις ευαισθησίας που διενεργήθηκαν μετρίασαν τον κίνδυνο συστηματικών σφαλμάτων στην αξιολόγηση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου ούτε ότι επαρκούν για την τεκμηρίωση της συμβολής της μπεβασιζουμάμπης σε μια κλινικά σημαντική αύξηση του χρόνου επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου. Ειδικότερα, ο αιτών δεν αιτιολόγησε με σαφήνεια τον τρόπο με τον οποίο τα κριτήρια που επέλεξε για τον αποκλεισμό συγκεκριμένων ασθενών ή συμβάντων από τις διάφορες αναλύσεις ευαισθησίας διευθετούν τυχόν σφάλματα/αβεβαιότητες ως προς την αξιολόγηση της εξέλιξης.

Τα αποτελέσματα της *εκ των υστέρων* ανάλυσης βάσει των κριτηρίων RANO δεν θεωρούνται επαρκώς αξιόπιστα για τη διευθέτηση των αβεβαιοτήτων ως προς τα αποτελέσματα που αφορούν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου. Το εκτιμώμενο όφελος που προέκυψε από τη συγκεκριμένη ανάλυση ήταν μικρότερο, καθώς η χρησιμοποιούμενη προσέγγιση προϋπέθετε, εσφαλμένα, τον αποκλεισμό ορισμένων πληροφοριών. Από καμία συμπληρωματική ανάλυση δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο σοβαρών σφαλμάτων, η δε εκτιμώμενη επίδραση δεν θεωρείται επαρκώς αξιόπιστη για την τεκμηρίωση κλινικά συναφούς θεραπευτικής αποτελεσματικότητας.

Κατά συνέπεια, η CHMP ενέμεινε στην άποψη ότι δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί με επαρκή βεβαιότητα το μέγεθος του οφέλους που προκύπτει ως προς τον έλεγχο του όγκου από την προσθήκη της μπεβασιζουμάμπης στη συνήθη θεραπεία.

Όσον αφορά τα κλινικά αποτελέσματα, γίνεται αποδεκτός ο ισχυρισμός του αιτούντος ότι αναμένεται μόνο η διατήρηση της ποιότητας ζωής έως τον χρόνο εξέλιξης της νόσου. Ωστόσο, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ισχυρισμοί του αιτούντος περί θετικών επιδράσεων βασίζονται κυρίως στη συμπερίληψη της εξέλιξης της νόσου μεταξύ των συμβάντων στο πλαίσιο αυτών των αναλύσεων και ότι, ως εκ τούτου, οι θετικές αυτές επιδράσεις δεν αρκούν από μόνες τους για την τεκμηρίωση ή την περιγραφή των κλινικών οφελών της επιβράδυνσης της εξέλιξης. Για ορισμένες παραμέτρους προέκυψαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όταν η εξέλιξη της νόσου δεν συμπεριλήφθηκε στα συμβάντα υποβάθμισης. Οι αναλύσεις αυτές πρέπει να ερμηνεύονται προσεκτικά καθώς αφενός τα συναφή δεδομένα δεν συλλέχθηκαν συστηματικά μετά την εξέλιξη της νόσου και, αφετέρου, δεν είναι σαφής ο αντίκτυπος που έχει στα αποτελέσματα ο αποκλεισμός πληροφοριών. Επιπλέον, ορισμένες αξιολογήσεις επηρεάστηκαν ενδεχομένως από το γεγονός ότι η εξέλιξη της νόσου ήταν γνωστή.

Όσον αφορά τη συνολική επιβίωση, η CHMP αναγνώρισε ότι η μελέτη BO21990 δεν έδειξε ότι υπάρχει όφελος ως προς τη συνολική επιβίωση, πόρισμα το οποίο συνάδει με τα αποτελέσματα της δοκιμής RTOG 0825. Επίσης, δεν αποδείχθηκε ότι η αδυναμία τεκμηρίωσης οφέλους ως προς τη συνολική επιβίωση οφείλεται κατά πάσα πιθανότητα στη σύγχυση που προκαλείται στα αποτελέσματα λόγω των θεραπειών οι οποίες χορηγήθηκαν μετά την εξέλιξη (περιλαμβανομένης της μετάβασης στο σχήμα της μπεβασιζουμάμπης) και όχι στην έλλειψη επίδρασης.

Εν κατακλείδι, δεδομένης της αβεβαιότητας ως προς την κλινική συνάφεια των αποτελεσμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα, η σχέση οφέλους-κινδύνου της μπεβασιζουμάμπης ως

συμπληρωματικής θεραπείας στη συνήθη θεραπεία του νεοδιαγνωσθέντος γλοιοβλαστώματος θεωρείται αρνητική.

Συστάσεις μετά την επανεξέταση

Λαμβάνοντας υπόψη τα επιχειρήματα του αιτούντος και όλα τα υποστηρικτικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, η CHMP επανεξέτασε την αρχική της γνώμη και, στην οριστική της γνώμη, κατέληξε κατά πλειοψηφία στο συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα του ως άνω φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αποδειχθεί επαρκώς και, ως εκ τούτου, εμμένει στην εισήγησή της περί απόρριψης της τροποποίησης της άδειας κυκλοφορίας για το ως άνω φαρμακευτικό προϊόν. Η CHMP κρίνει ότι:

- Η αποτελεσματικότητα της μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και τεμοζολομίδη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν γλοιοβλάστωμα δεν έχει αποδειχθεί επαρκώς
- Ελλείπει τεκμηρίωσης της αποτελεσματικότητας, δεν τεκμηριώνεται θετική σχέση οφέλους-κινδύνου.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγείται την απόρριψη της τροποποίησης της άδειας κυκλοφορίας για το Avastin σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και τεμοζολομίδη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν γλοιοβλάστωμα.