



EMA ed esercizio di comparabilità: il punto di vista clinico

Valter Torri
IRCCS Istituto 'Mario Negri' Milano

EMA 2012: i punti essenziali

- 1. The guiding principle is to demonstrate similar clinical efficacy and safety compared to the reference medicinal product, not patient benefit per se, which has already been shown for the reference medicinal product.**
 - In principle, the most sensitive model and study condition (pharmacodynamic or clinical) should be used in a homogeneous patient population.**
- 2. Extrapolation of clinical efficacy and safety data to other indications of the reference mAb, not specifically studied during the clinical development of the biosimilar mAb, is possible based on the results of the overall evidence provided from the comparability exercise and with adequate justification.**
- 3. As regards post-authorisation follow-up, the concept to be proposed by applicants may have to exceed routine pharmacovigilance, and may have to involve post-authorisation safety studies (PASS).**

Prescrivibilità

A chi prescrive preferenzialmente i farmaci biosimilari?

	N.195 Clinici
Nessuno, prescrivo solo originatori	24%
Solo a pazienti naive	51%
Sia a pazienti naive sia già in trattamento	25%

Esercizio di comparabilità

Quali sono le sue maggiori perplessità sull'uso dei biosimilari nella pratica clinica?

	N.202 Clinici	N.27 Farmacisti
Sono qualitativamente inferiori	4%	-
Sono meno efficaci e sicuri	5%	-
Hanno una maggiore immunogenicità	25%	25%
Non ci sono sufficienti studi a supporto del loro impiego clinico	67%	75%

Estrapolazione delle indicazioni

Qual è il suo giudizio sulla possibilità di estrapolazione delle indicazioni del biosimilare ad altre condizioni cliniche per cui l'originatore è utilizzabile nella pratica clinica in assenza di studi specifici?

	N.203 Clinici	N.33 Farmacisti
Pienamente d'accordo	30%	65%
Poco d'accordo	29%	26%
Non d'accordo	28%	4%
Lo ritengo un rischio per il paziente	13%	4%

Intercambiabilità e Sostituibilità

Qual è il suo giudizio sulla intercambiabilità e/o sostituibilità tra biosimilare e originatore?

	N.206 Clinici	N.33 Farmacisti
Pienamente d'accordo	44%	71%
Poco d'accordo	34%	17%
Non d'accordo	14%	4%
Lo ritengo un rischio per il paziente	8%	8%

Quali evidenze cliniche sono da ritenersi sufficienti?

Requisiti per valutare i risultati

- Validità interna studio
- Validità esterna studio
- Coerenza studio e contesto
- Plausibilità contesto

Validità e coerenza interna

EMA: esercizio di comparabilità

- Quesito: Equivalenza/Non Inferiorità
- Setting: Popolazione omogenea clinicamente e con indicatori facilmente misurabili
- Indicatori primari: Attività (endpoint 'correlati')
- Livello di precisione: Da concordare con enti regolatori

Che endpoints per mAbs: EMA

- In oncologia, può variare in base al tipo di tumore.
- In generale
 - Overall Response Rate
 - ORR misurata a timepoint predefiniti (es.:ORR a 3 mesi)
 - % Δ rispetto al baseline



Carcinoma mammario, Ema approva trastuzumab di Amgen e Allergan

Una nuova approvazione per un biosimilare contro il tumore al seno. Adesso si aspetta la decisione della Commissione europea per l'ufficialità dell'immissione in commercio

di Redazione Aboutpharma Online

27 marzo 2018



Ema approva trastuzumab di Amgen e Allergan. Il via libera è arrivato dal Comitato per i medicinali a uso umano (Chmp). Le indicazioni terapeutiche riguardano il carcinoma mammario metastatico, precoce in fase iniziale e adenocarcinoma metastatico dello stomaco.

I test

La richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio per trastuzumab è stata supportata da dati analitici, farmacocinetici e clinici. Nonché da dati di farmacologia e tossicologia. Lo studio comparativo di Fase III è stato condotto in pazienti adulti donne con carcinoma mammario in fase iniziale. "Il parere positivo del Chmp è un'ottima notizia per i pazienti, i clinici e i sistemi sanitari". Lo ha affermato Michelino de Laurentiis, dell'Istituto nazionale tumori Pascale di Napoli. "Il dibattito sull'accesso ai farmaci innovativi per patologie invalidanti come quelle oncologiche è all'ordine del giorno. In questo i biosimilari sono una grande promessa".

Trastuzumab biosimilare: analisi primaria

- The primary efficacy end point was ORR based on central imaging evaluation.
 - To compare the primary efficacy end point for the 2 treatment groups, the ratio of the ORRs at week 24 was assessed for statistical significance.
- Per US Food and Drug Administration (FDA) recommendation, the equivalence analysis was based on the ratio of ORRs with a 90% confidence interval (2012).
 - A 2-sided 90% confidence interval for the ratio of ORRs at week 24 was calculated based on the method of logarithmic transformation with no adjustment for covariates. The 2-sided 90% confidence interval was equivalent to 2 one sided tests at the 5% level.
 - Equivalence was declared if the confidence interval was completely within the equivalence range of 0.81 to 1.24.
 - A 2-sided 95% confidence interval was also calculated for exploratory purposes.
- The European Medicines Agency (EMA) requested that the difference in ORRs be used as the primary efficacy analysis, using a 95% confidence interval (2013).
 - A 2-sided 95% confidence interval for the difference of the ORRs at week 24 was calculated.
 - Equivalence was declared if the confidence interval was completely within the equivalence range of -15% to 15%.

Determinazione del Δ

IHC3+ and/or Fish Positive Patients from 3 Randomized Trials

	TX+TZ		TZ		95% CI for Risk Ratio (RR^1)			
Study	Events	Subjects	Events	Subjects	RR^1	Lower	Upper	Weight
Gasparini	33	39	20	42	1.777	1.259	2.507	0.3991
Marty	56	92	32	94	1.788	1.291	2.476	0.4461
Slamon	33	68	13	77	2.874	1.654	4.996	0.1548
Overall								
Estimate of RR^1					95% CI for Overall RR^1			
1.92					(1.544 , 2.386)			

Note: 1. RR^1 = ORR of (TX+TZ) divided by ORR of TX.

Equivalence margin selection

The results from the meta-analysis were used to statistically justify the equivalence margin in study MYL-HER3001. From the meta-analysis, the estimated treatment effect and its 95% CI was 1.92 (1.544, 2.386). A retention of 50% of the treatment effect is a typical basis for an equivalence margin.

Thus, if the lower bound of the 95% CI (ie, 1.544) is used to conservatively estimate the treatment effect, then a retention of 50% of that effect is 1.24*. This value will be the upper bound of the equivalence region in MYL-HER3001. The lower bound of the equivalence region is 0.81 (ie, $1/1.24=0.81$). The equivalence region (0.81, 1.24) is symmetrical on the natural log scale.

* The value 1.24 is derived as follows. Firstly, 1.544 is transformed to the natural log scale. This value is 0.43438. Half of that value is 0.21719. This equates to a 50% retention of the effect size. Exponentiating that value gives 1.24.

Risultati: risposta a 24 settimane

Table 2. Primary Outcome: Ratio and Difference of Overall Response Rate at Week 24 in the Intention-to-Treat Population

Response ^a	Proposed Biosimilar + Taxane (n = 230)	Trastuzumab + Taxane (n = 228)	Difference, %	Rate Ratio
Response type, No. (%)				
Complete	3 (1.3)	0		
Partial	157 (68.3)	146 (64.0)		
Stable disease	48 (20.9)	49 (21.5)		
Progressive disease	9 (3.9)	20 (8.8)		
Not evaluable	13 (5.7)	13 (5.7)		
Overall response rate				
Overall response, No. (%) ^b	160 (69.6)	146 (64.0)	5.53 ^c	1.09 ^d
90% CI, %	64.57 to 74.56	58.81 to 69.26	-1.70 to 12.69	0.974 to 1.211
95% CI, %	63.62 to 75.51	57.81 to 70.26	-3.08 to 14.04	0.954 to 1.237

^a Response criteria were based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 criteria. Complete response indicates disappearance of all target lesions; partial response, at least a 30% decrease in the sum of the longest diameter of target lesions, taking as reference the baseline sum longest diameter; stable disease, neither sufficient shrinkage to qualify for partial response nor sufficient increase to qualify for progressive disease, taking as reference the smallest sum longest diameter since the treatment started; and

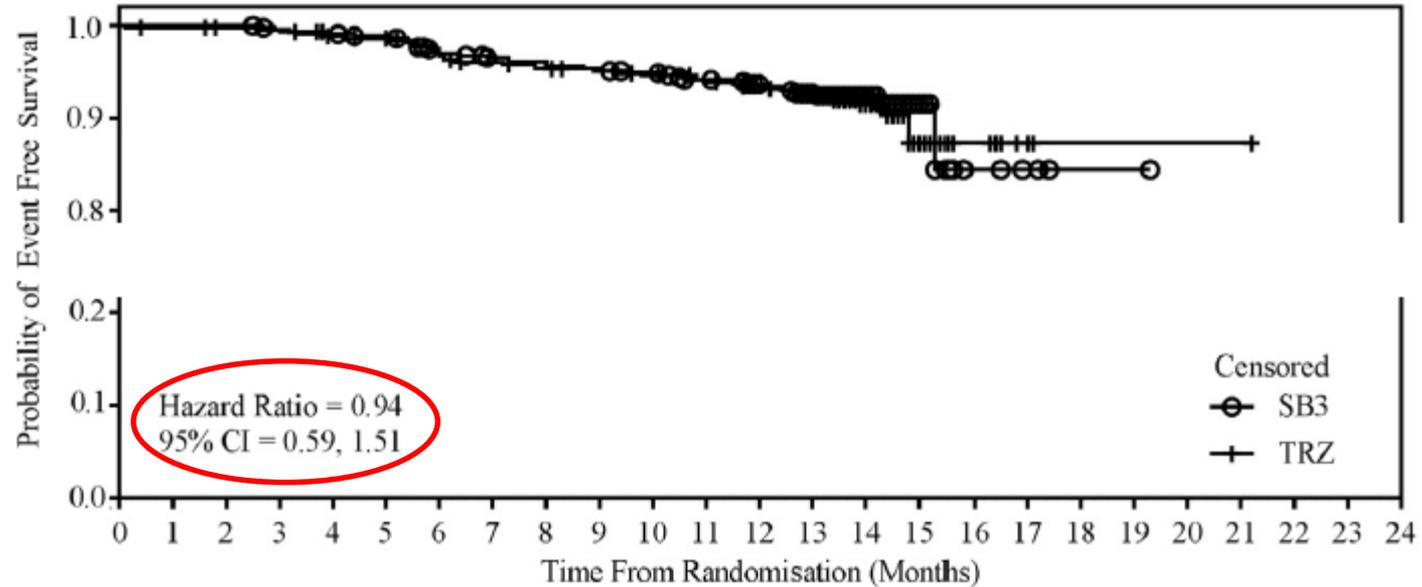
progressive disease, at least a 20% increase in the sum of the longest diameter of target lesions, taking as reference the smallest sum longest diameter recorded since the treatment started or the appearance of 1 or more new lesions.

^b Overall response includes complete and partial response.

^c European Medicines Agency-recommended analysis.

^d US Food and Drug Administration-recommended analysis. $P_{\text{non inf}} < 0.001$

Risultati: PFS



Number of patients at risk

SB3	437	437	437	432	431	429	417	411	407	404	401	394	385	371	185	20	5	3	1	1	0	0	0	0	
TRZ	438	436	432	431	426	421	413	407	404	400	397	391	388	377	187	19	10	2	1	1	1	1	0	0	0

Plausibilità

Requisiti di biosimilarità



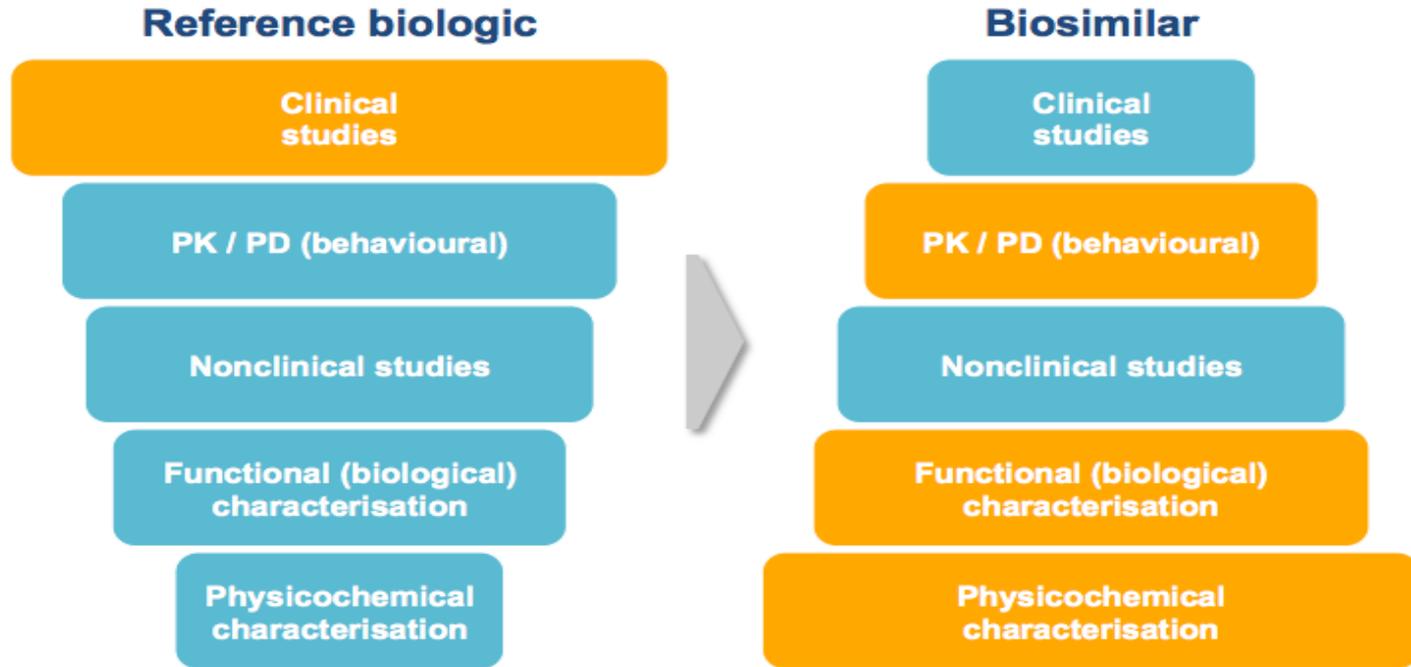
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Il prodotto di riferimento deve essere approvato in EU
- Il principio attivo deve essere simile, come molecola e attività biologica al prodotto di riferimento:
 - Per le Proteine: stessa sequenza amminoacidica
- Forma farmaceutica, dose e via di somministrazione devono essere le stesse
 - Eventuali differenze devono essere giustificate
 - Variazioni per migliorare l'efficacia (es. glico-ottimizzazione) NON sono ammesse, ma,
 - variazioni per migliorare la sicurezza possono essere accettabili
- I dati qualitativi devono rispettare gli standard previsti per tutti i prodotti nell'uomo.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf

Autorizzazione dei biosimilari: enfasi sulla fase preclinica



Considerazioni sui farmaci biologici

1. I farmaci biologici sono **estremamente sensibili ai cambiamenti** del processo di produzione.
2. Le principali modifiche delle caratteristiche del prodotto possono verificarsi a seguito di **cambiamenti del processo produttivo**.
3. Tutti gli **anticorpi monoclonali e proteine di fusione commerciali** hanno avuto modifiche dei loro processi di produzione dopo la loro approvazione.
4. Si può affermare che **i farmaci biologici più impiegati oggi non siano più identici alla versione originale valutata negli studi pre-autorizzativi, in seguito alle variazioni del processo produttivo “originale”**.
5. Da un punto di vista scientifico e regolatorio **il biosimilare è equiparabile a un'altra versione del principio attivo del prodotto originale**.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf

Considerazioni sui farmaci biologici

Molti dei farmaci biologici “originator” disponibili oggi in commercio potrebbero essere considerati biosimilari dei loro stessi lotti originariamente prodotti

L' esercizio di comparabilità richiesto per un biosimilare è sovrapponibile in termini qualitativi all'esercizio di comparabilità richiesto per dimostrare la similarità tra diverse versioni dell'originatore introdotte nel corso del processo produttivo

(struttura molecolare, glicosilazione, legami recettoriali, attività biologica, etc.)

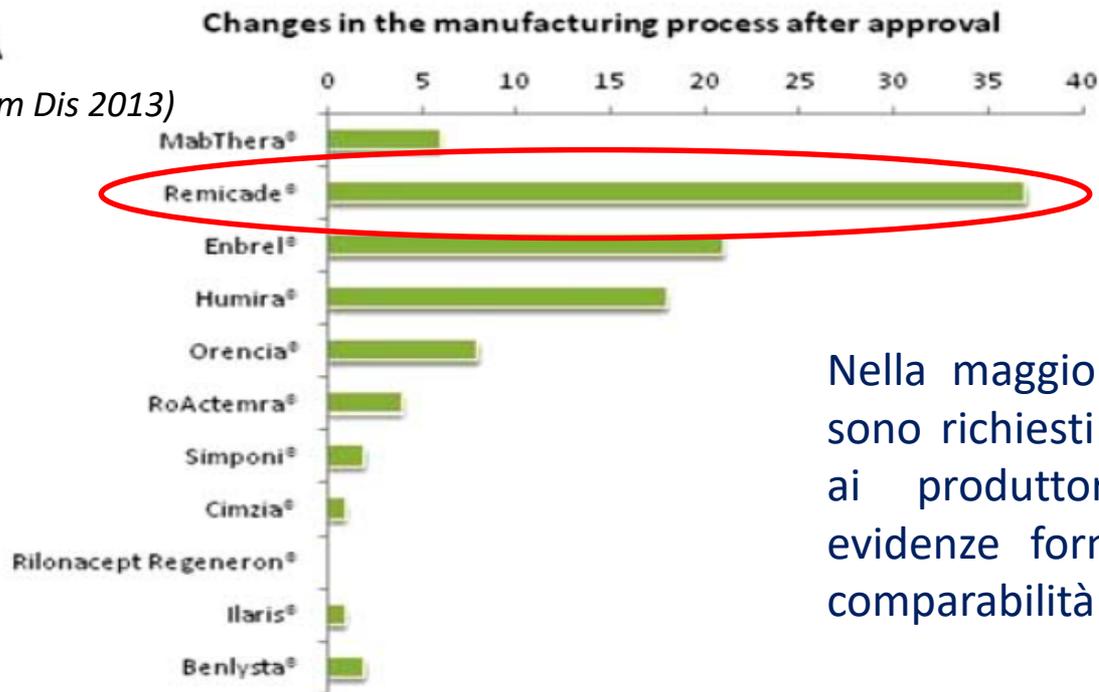
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf

Produzione = processo dinamico

A

(Schneider, Ann Reum Dis 2013)



Nella maggior parte dei casi non sono richiesti dati clinici aggiuntivi ai produttori a fronte delle evidenze fornite degli esercizi di comparabilità

(Weise, Blood 2014)

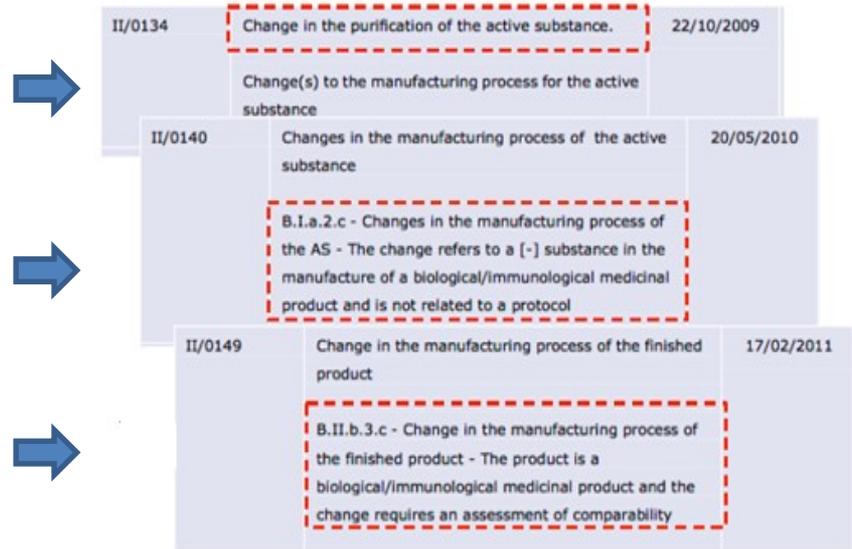
Analisi sistematica dei cambiamenti autorizzati da EMA per mAbs originatori (documentati su 29 EPAR tra 1998 e settembre 2014): **404 cambiamenti produttivi di cui 22 ad alto rischio, 286 medio rischio, 96 basso rischio**

(Zrubka, Ann Reum Dis 2015)

Produzione = processo dinamico

- Type IA Variation
 - Minimal or no impact on the quality, safety, or efficacy of the medicinal product concerned
 - Notification procedure
- Type IB Variation
 - Variation which is neither Type IA nor Type II
 - Notification procedure
- Type II Variation
 - A significant impact on the quality, safety, or efficacy of a medicinal product
 - Prior approval procedure

Farmaco REMICADE (Infliximab)



Trastuzumab sottocute: 2012

- (EMA/CHMP/751770/2012/corr1)

Esercizio di comparabilità (analitica e clinica) richiesto per valutare efficacia e sicurezza della formulazione sc (con maggior rischio immunogenicità) e contenente ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20) per aumentare assorbimento del farmaco.

- Efficacia, sicurezza e immunogenicità:

- Studio randomizzato in aperto in pazienti con carcinoma mammario NON metastatico. 235 trastuzumab IV vs 234 trastuzumab SC in PP population (primary analysis population).
- Endpoint principale: pCR, pathological complete response.
- Non inferiorità dimostrata se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% 2 code per la differenza in pCR % (SC-IV) non oltrepassava -12.5%.

- Risultati

- La differenza tra i due gruppi (SC-IV) = 4.7% (95% CI -4.0 to 13.4); il valore inferiore dell'IC era maggiore di -12.5%, il margine di non inferiorità pre-specificato.
- Analisi a 20 mesi ritenute soddisfacenti per l'immissione in commercio nonostante la richiesta di dati aggiuntivi a supporto di efficacia e sicurezza a 60 mesi

- Estrapolazione:

- **indicazione nei pazienti con carcinoma mammario metastatico**

Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial

Gustavo Ismael, Roberto Hegg, Susanne Muehlbauer, Dominik Heinzmann, Bert Lum, Sung-Bae Kim, Tadeusz Pienkowski, Mikhail Lichitser, Vladimir Semiglazov, Bohuslav Melichar, Christian Jackisch
Lancet Oncol 2012; 13: 869-78

Coerenza esterna

The safety of switching between therapeutic proteins

Hans C Ebbers, Michael Muenzberg & Huub Schellekens[†]

[†] *Utrecht University, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Department of Pharmaceutics, TB Utrecht, The Netherlands*



- Effettuata una **revisione di dati provenienti da studi clinici** per identificare i rischi potenziali connessi quando si effettua lo switch tra farmaci biologici all'interno delle classi di prodotti per i quali biosimilari sono attualmente autorizzati nell'UE
- Analizzato **case reports di eventi avversi** per i biosimilari autorizzati nell'UE possibilmente correlati allo switch.
- Esaminati **58 studi clinici, inclusi 12.039 pazienti e 193 report di eventi avversi**

Non è stata rilevata alcuna evidenza dai dati degli studi clinici o dati di sorveglianza post-marketing che lo switch tra diversi prodotti biofarmaceutici determini problemi di sicurezza.

NICE e Infliximab biosimilare

NICE technology appraisal adoption support for introducing biosimilar versions of infliximab: Inflectra and Remsima

- Il NICE, *National Institute for Health and Care Excellence*, ha pubblicato una valutazione preliminare sull'impiego di mAb nell'artrite reumatoide non precedentemente trattata o dopo fallimento della terapia con DMARD.
- La “novità” consiste **nell'inserimento nell'elenco dei farmaci raccomandati dei biosimilari di infliximab**, accompagnata **dall'invito a iniziare il trattamento con il farmaco meno costoso**.
- L'inserimento dei biosimilari è una diretta **conseguenza della loro piena comparabilità** con l'originatore.
- **Il NICE sta operando a favore dell'introduzione dei biosimilari di infliximab.**

Requisiti per valutare i risultati

- Validità interna 
- Validità esterna 
- Coerenza 
- Plausibilità 

Prior e valore predittivo di un risultato statisticamente significativo

PROBABLE CAUSE

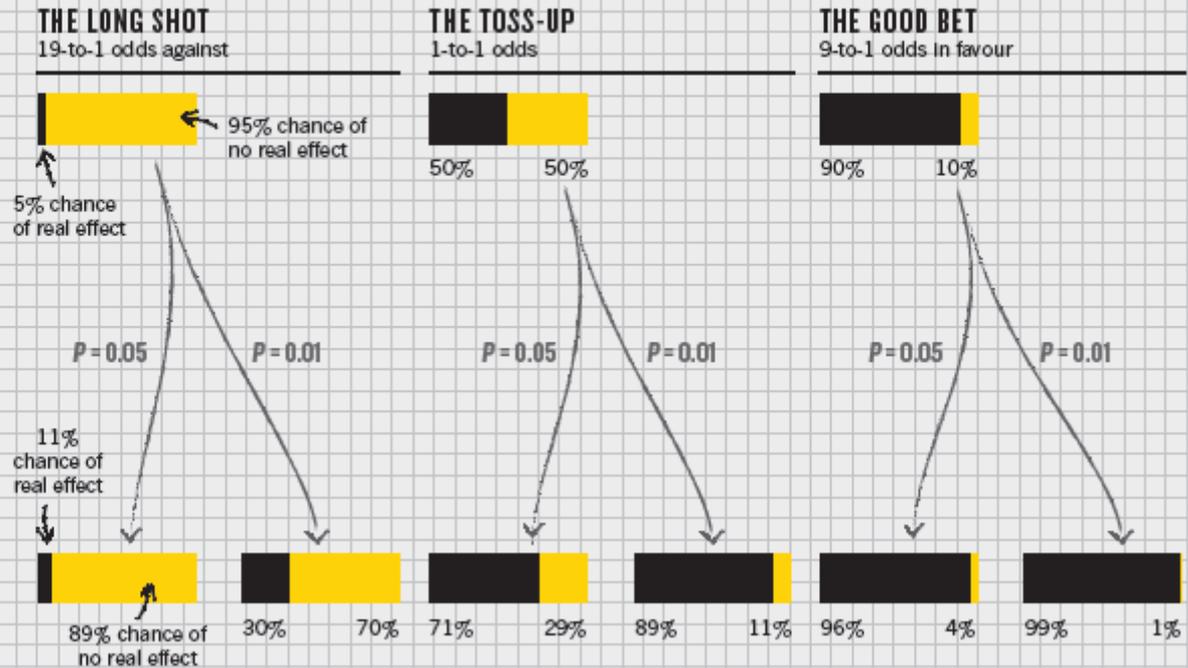
A P value measures whether an observed result can be attributed to chance. But it cannot answer a researcher's real question: what are the odds that a hypothesis is correct? Those odds depend on how strong the result was and, most importantly, on how plausible the hypothesis is in the first place.

■ Chance of real effect
 ■ Chance of no real effect

Before the experiment
 The plausibility of the hypothesis — the odds of it being true — can be estimated from previous experiments, conjectured mechanisms and other expert knowledge. Three examples are shown here.

The measured P value
 A value of 0.05 is conventionally deemed 'statistically significant'; a value of 0.01 is considered 'very significant'.

After the experiment
 A small P value can make a hypothesis more plausible, but the difference may not be dramatic.



Le evidenze sono sufficienti?

- Su MoAb esercizio di comparabilità applicato
 - dopo attenta verifica del processo di produzione
 - su outcome intermedi correlati con outcome clinici, applicando criteri di definizione del Δ in base alla proporzione di effetto preservato
 - aumento 'prior' riguardo all'equivalenza di effetto con minor rischio di falsi positivi
- Evidenze rassicuranti
 - da consolidare con dati confermativi in fase IV