

Sicurezza ed efficacia: approccio metodologico ai fini registrati

Claudia Gramiccioni
AIFA – Ufficio Valutazioni Medicinali Biologici

18 ottobre 2017



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Claudia Gramiccioni**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy EMA /626261/2014 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso



Scenario italiano



Presentazione del modulo 5

- *ICH Topic M 4 E Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Efficacy (CPMP/ICH/2887/99 – Efficacy)*

Valutazione della documentazione sulla base delle vigenti
LG:

- *Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases (CHMP/EWP/18504/2006)*
- *Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma (CHMP/EWP/2922/01 Rev.1)*
- *EMA/PDCO Standard Paediatric Investigation Plan for allergen products for specific immunotherapy*



CHMP/EWP/18504/2006

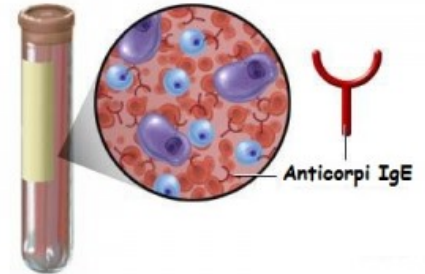
- Diagnosi
- Selezione dei pazienti
 - Co-morbidity
- Farmaci concomitanti
 - Tipologie di studio
 - Disegno dello studio
 - Durata dello studio
- Endpoints primari e secondari



Guidelines



DETERMINAZIONE IgE SPECIFICHE (Rast)



Diagnosi

Definizione dei requisiti per l'arruolamento nello studio
Anamnesi di rinite/rinocongiuntivite allergica (ARC) o
asma allergico IgE mediati

- per almeno 2 anni consecutivi in caso di allergeni stagionali
- per almeno 1 anno in caso di allergeni perenni.



Agenzia Italiana del Farmaco

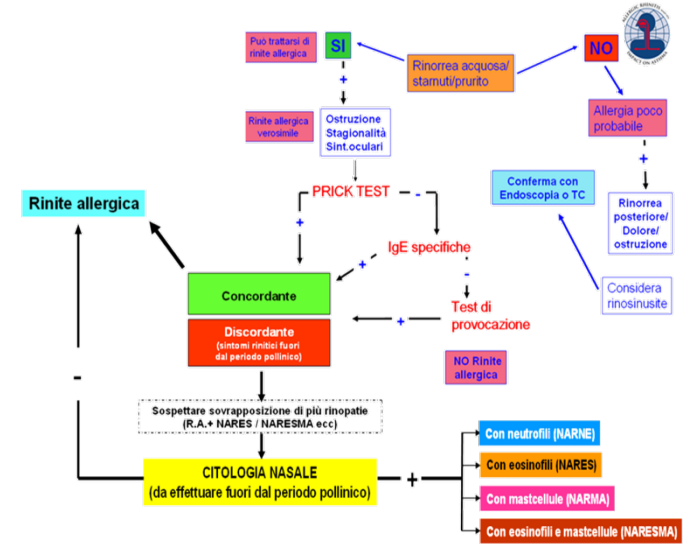
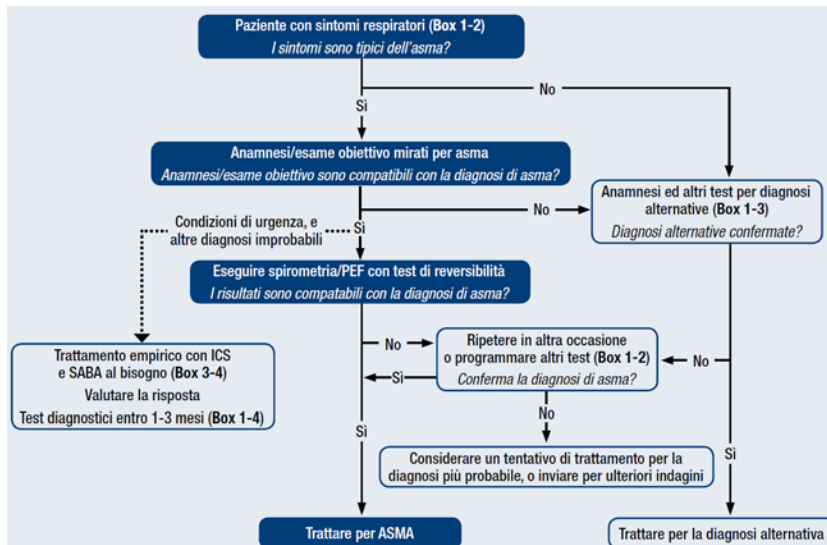
AIFA

Diagnosi

Diagnosi eseguita secondo LG vigenti:

- *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) WORKSHOP REPORT.*

<http://www.progetto-aria.it/aim>



- *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017.*
www.ginasthma.org



Selezione dei pazienti

Gold standard: soggetti mono-sensibilizzati.

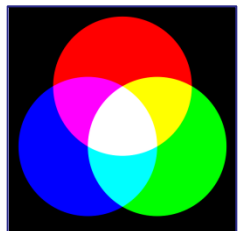
Trials su ITS per allergeni stagionali: esclusione di soggetti con sensibilizzazioni rilevanti ad altri allergeni con medesima stagionalità o ad allergeni perenni se rilevanti nel periodo di raccolta dei dati.

Trials su ITS per allergeni perenni: esclusione di soggetti con sensibilizzazioni rilevanti ad altri allergeni perenni o ad allergeni stagionali se rilevanti nel periodo di raccolta dei dati.

Monitoraggio del livello dei sintomi in un periodo di baseline di durata sufficiente (non dati retrospettivi)

Esclusione di soggetti con ITS per allergeni cross-reagenti nei 5 anni precedenti





Co-morbidità



L'arruolamento di soggetti con co-morbidità asmatica è consentito, al fine di ottenere dati di sicurezza e dati esploratori sull'asma.

Per la dimostrazione di efficacia nell'asma, sono richiesti studi separati.

Co-medicazioni

Devono essere esclusi i farmaci con potenziale interazione sui risultati.

I farmaci "di salvataggio" (*rescue medications*) sono consentiti ma i criteri per la loro assunzione devono essere predefiniti.
Preferire *rescue medications* a breve effetto farmacodinamico per evitare effetti *carry-over*.



Disegno dei Clinical Trials

Studi di fase I

In individui sani valutazione del potenziale irritativo del medicinale. Identificazione di massima dose tollerata e di schema appropriato di aumento della dose.

Studi di fase II
(*dose-finding*)

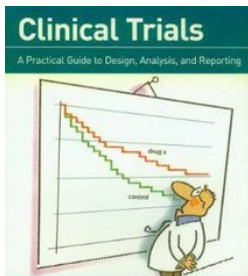
Correlazioni dose-risposta. Trattamento a breve termine (2-4 mesi) con diversi dosaggi in diversi bracci.

Studi di PK/PD

Non richiesti.

Dimostrazione dell'effetto su sistema immunitario e organo bersaglio → IgG, linfociti T, CK, test di provocazione.





Studi Pivotal



Raccomandazioni delle LG:

Disegno: randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco (RDBPC), di superiorità vs *plb* o *comparator*.

Allergeni stagionali: Documentazione dell'esposizione all'allergene e definizione della conta pollinica minima da raggiungere nella fase di valutazione e nel periodo di baseline.

Allergeni perenni: minimizzare le variazioni dei livelli di allergeni indoor.



Durata dello studio

La dimostrazione di diversi livelli di efficacia è supportata da studi di diversa durata

1. Trattamento dei sintomi: studi a breve termine (1 stagione pollinica o alcuni mesi di trattamento per gli allergeni perenni)
2. Effetto clinico sostenuto: due o tre anni di trattamento
3. Efficacia a lungo termine e modifica del decorso della malattia: significativa efficacia clinica mantenuta negli anni post-trattamento
4. Cura della patologia: assenza di sintomi negli anni successivi al trattamento.

In linea di principio studi separati per diverse dimostrazioni di efficacia.



Endpoints primari

- in tutte le stagioni allergeniche nel corso dello studio;
- diverse volte nel caso di allergeni perenni.

AR/ARC

- punteggio della gravità dei sintomi riportati dal paziente
- punteggio dell'assunzione di *rescue medicines* (diverse scale di valutazione, non validate)
 - Combinazione dei due punteggi in un unico endpoint.

Asma

- Funzionalità polmonare;
 - punteggi compositi;
- numero di esacerbazioni;
 - riduzione dell'uso di medicinali controller;
- riduzione del rischio futuro (riduzione di esacerbazioni e di effetti collaterali dei farmaci, perdita di funzionalità polmonare).



Endpoints secondari



AR/ARC

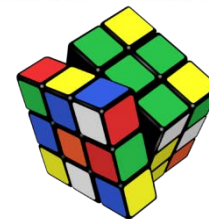
- punteggio totale dei sintomi
- punteggio totale dei farmaci
- punteggi di sintomi individuali
- Health Related Quality of Life
- VAS
- giorni liberi da sintomi
- valutazione del miglioramento globale da parte del medico o del paziente.

Asma

- funzionalità polmonare
- punteggi dei sintomi diurni e notturni
- uso di *rescue medications*
- biomarkers
- iperreattività delle vie aeree
- qualità della vita.



Combinazione dei punteggi



Poiché l'assunzione di *rescue medications* interferisce con la valutazione dei sintomi, le LG raccomandano la combinazione dei due punteggi, con un metodo giustificato e prespecificato.

- "*allergy control score*" (standardizzato e validato)

Häfner D et al. Allergy 2011 ; 66:629–636

- "*adjusted symptom score*"

Grouin J.-M. et al. Clin Exp Allergy. 2011, 41: 1282-1288

Nessun metodo di combinazione è universalmente
accettato





Valutazione in un periodo ristretto di tempo

Il livello di esposizione al polline deve essere tenuto in considerazione nell'interpretazione dei punteggi dei sintomi

Possibili approcci:

- definizione della stagione di picco in base ai punteggi di sintomi/medicazioni nel gruppo placebo → non validato;
- fenologia e identificazione biomolecolare degli allergeni;
- misurazione mediante ELISA degli allergeni maggiori nei reservoir di polvere domestica (allergeni indoor).

Le LG richiedono di pre-specificare e giustificare il criterio utilizzato.





Significatività dell'efficacia clinica

La significatività statistica non sempre correla con la capacità dei pazienti di discriminare l'efficacia di un trattamento

- WAO: cut-off di miglioramento del 20% rispetto al placebo

Canonica G.W. et al. Allergy. 2007, 62: 317-324

- "*modified responder analysis*": un cut-off di miglioramento del 30% discriminerebbe tra trattamento e placebo durante l'intera stagione

Pfaar O et al. Allergy. 2010, 65: 1614-1621



EMA/PDCO Standard Paediatric Investigation Plan for Allergen Products for Specific Immunotherapy

Revision 4*



L'entità dell'effetto e il profilo di sicurezza possono differire rispetto agli adulti: necessari studi dedicati.

Studi clinici sono richiesti esclusivamente per un allergene di ciascun gruppo omologo; i dati possono essere utilizzati per gli altri allergeni appartenenti allo stesso gruppo omologo.

Per ciascun prodotto deve essere presentato un PIP; è tuttavia possibile fare riferimento agli studi presenti nel PIP dell'allergene rappresentativo del gruppo.



Gli studi clinici pediatrici per un prodotto selezionato devono essere iniziati appena sono disponibili i seguenti dati derivanti da studi negli adulti:

- range di dose tollerata;
- relazione dose/risposta in termini di efficacia clinica;
- dimostrazione di efficacia a breve termine;
- dati di sicurezza che dimostrino l'assenza di un aumentato rischio di reazioni anafilattiche.



Studi randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco a gruppi paralleli, della durata di 3 anni di trattamento e due anni di follow-up per la valutazione dell'efficacia a lungo termine



Bambini ed adolescenti di età compresa tra 5 e 18 aa.



In studi condotti su bambini ed adolescenti, almeno il 45% dei soggetti arruolati deve essere di età tra 5 e 12 aa.

I bambini di età 5-12 aa devono essere valutati separatamente.

Gli adolescenti (12-18 aa) possono essere inclusi sia nel trial pediatrico che in quello degli adulti (lo studio deve essere incluso nel PIP).

Waiver
bambini di età <5aa
(consentito l'arruolamento dai 3 aa).



Approccio a step

Valutazione di efficacia a lungo termine e di capacità di modificare il decorso di malattia di un allergene selezionato in adulti e bambini (3 anni di trattamento e 2 di follow-up)



Si applicano le LG CHMP/EWP/18504/2006

Fino alla dimostrazione di efficacia a lungo termine per l'allergene selezionato in adulti e bambini, gli studi a lungo termine per altri allergeni devono essere proposti nel PIP con una richiesta di *deferral*.

I trials differiti possono essere iniziati anche prima del completamento dello studio con l'allergene selezionato.



La tipologia di studi clinici condotti determina le indicazioni terapeutiche approvate e riportate nel RCP:

- studi in popolazione pediatrica/adolescenti: indicazione terapeutica a partire dai 5/12 anni di età.
- Studi in pazienti asmatici: indicazione terapeutica al trattamento dell'asma.
- Studi a lungo termine (2 anni di follow-up): indicazione "trattamento modificante il decorso della malattia."

Possibili procedure di estensione di indicazione terapeutica al completamento di ulteriori studi condotti in popolazioni specifiche



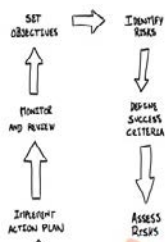
Farmacovigilanza

Risk management plan (RMP):

- identificazione e caratterizzazione del profilo di sicurezza;
- pianificazione delle attività di farmacovigilanza (*pharmacovigilance plan*).

EMA/838713/2011 Rev 2*

Active substances and combinations of active substances	European Union reference date (EURD)	PSUR Submission Frequency	DLP	Submission date (According to the timelines defined in GVP Module VII, Section A)
allergen for diagnostic: skin prick test containing only Phleum Pratense (product authorised via mutually recognition procedure)	26/06/1983	10 years	31/10/2026	29/01/2027
allergen for therapy: Dactylis Glomerata L., Phleum Pratense L., Anthoxanthum Odoratum L., Lolium Perenne L., Poa Pratensis L. (sublingual tablet)	23/06/2008	3 years	24/12/2016	24/03/2017
allergen for therapy: Dermatophagoides pteronyssinus / Dermatophagoides farina (oromucosal use, products authorised via mutually recognition procedure)	23/09/2015	6 months	22/09/2017	01/12/2017
allergen for therapy: Phleum Pratense (oromucosal use, product authorised via mutually recognition procedure)	14/03/2006	3 years	24/07/2019	22/10/2019



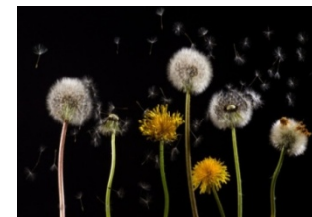
Periodic Safety Update Report (PSUR):

Analisi comprensiva, concisa e critica del rapporto rischio/beneficio sulla base delle informazioni nuove o emergenti, a scadenze predefinite (EURD list).

EMA/816292/2011 Rev 1*



Prodotti autorizzati (MR) Studi registrativi



Art.8(3) RDBPC	Fase I n(n pz.)	Fase II n(n pz.)	Fase II/III n(n pz.)
GRAZAX*	3(179A)	1(114A)	2(1489A)
ORALAIR	2(119A)	3(935A)	5(1580A;278B)
ACCARIZAX**	3(119A;72B)	2(728A)	2(1826A)
RAGWIZAX (in valutazione)	1(53A)	1(203A)	3(2261A)

A:adulti B:bambini

* Est. Ind. Ter. bambini

** Est. Ind. Ter. adolescenti

Repeat Use	n(n pz.)
TRUE TEST	24(3443A)





The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement applied to allergen-specific immunotherapy with inhalant allergens: A Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN) article

46 studi RDBPC sulla SCIT e 48 sulla SLIT pubblicati tra il 1996 e il 2009.

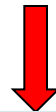
1 studio sulla SCIT (2.2%) e 3 sulla SLIT (6.6%) rispettavano i criteri del CONSORT Statement.

Complessivamente solo il 4,2% degli studi analizzati sulla SLIT rispettavano tutti i criteri del CONSORT Statement



Criticità

- Variabilità della risposta clinica individuale
- Variabilità e non prevedibilità dell'esposizione all'allergene
 - Soggettività nella valutazione dei sintomi
 - Difficoltà nell'utilizzo del placebo
- Mancanza di biomarkers validati predittivi della risposta clinica alla ITS.



La valutazione dell'efficacia dell'ITS nei trials clinici può essere facilitata dalla definizione di biomarkers predittivi



Endpoint Ideale



- obiettivo
- clinicamente rilevante
- riproducibile
- semplice da misurare
- sensibile
- specifico
- esente da bias
- scelto a priori
- economico
- veloce da rilevare
- comparabile con altri studi
- accettato a livello internazionale



CHMP/EWP/18504/2006




Tra i biomarkers:

- I test di provocazione possono essere supportivi, specialmente in stagioni con bassi livelli di carica pollinica, ma non sono validati come marcatori surrogati.
- I parametri di laboratorio (IgE specifiche, IgG specifiche, citochine, markers infiammatori) non sono validati come marcatori surrogati.



POSITION PAPER

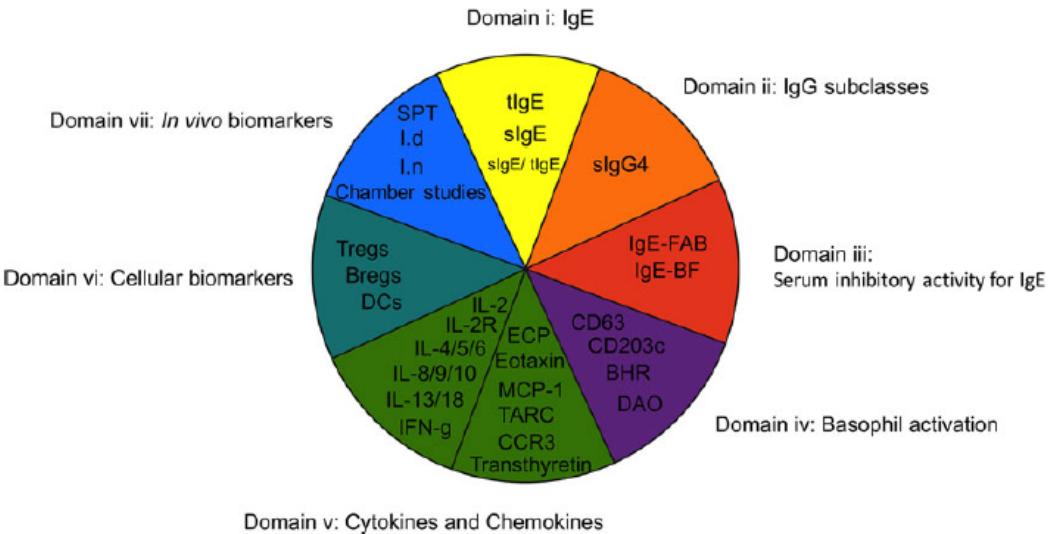
Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper

M. H. Shamji^{1,2,3} , J. H. Kappen^{1,2,3,4}, M. Akdis²⁰, E. Jensen-Jarolim^{5,6} , E. F. Knol⁷, J. Kleine-Tebbe⁸, B. Bohle⁹, A. M. Chaker^{10,11}, S. J. Till^{12,13}, R. Valenta¹⁴, L. K. Poulsen¹⁵, M. A. Calderon^{1,2,3}, P. Demoly¹⁶, O. Pfaar^{17,18} , L. Jacobsen¹⁹, S. R. Durham^{1,2,3} & C. B. Schmidt-Weber¹⁰

Identificare markers immunologici e clinici surrogati:

- predittivi di efficacia nella AR con o senza asma
- correlati all'effetto clinico e immunologico dell'ITS
- idonei a monitorare l'efficacia sistemica e a livello degli organi bersaglio nelle fasi precoci e tardive di esposizione all'allergene
- idonei a monitorare il mantenimento l'efficacia dopo interruzione del trattamento





sIgG4, IgE-FAB, sIgE/tIgE, risposte cellulari locali sono biomarkers candidati ad essere investigati ed implementati nelle future LG, per la registrazione di nuovi vaccini.

Test di provocazione



Strumento riconosciuto dall'EMA negli studi *dose-finding* (fase II); negli studi di fase III non sostituiscono la valutazione dei sintomi e dell'utilizzo di *rescue medicines*.

Qualora standardizzati e validati clinicamente, i test in *Environmental Exposure Chambers* (EEC) potranno essere considerati endpoint aggiuntivi negli studi di fase III in corso di esposizione naturale.

CHMP/EWP/18504/2006

GUIDELINE ON THE CLINICAL DEVELOPMENT OF PRODUCTS FOR SPECIFIC
IMMUNOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES



Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation—a WAO statement

Bachert *et al.* *World Allergy Organization Journal* (2015) 8:29

Table 2 Criteria for a recommendable product for SIT

Minimum expectations for a SIT product to be used in adults:

At least one successful state-of-the-art DBPCR trial in adults for the first year of treatment, best preceded by a dose–response study (nasal provocation testing or allergen exposure chambers may be used for the dose finding)

Additional claims can be justified as follows:

Claims on sustained effects of a product should be based on a successful DBPCR study, based on appropriate sample size calculation, over 3 years of treatment

Claims on disease modifying effects: such studies need be followed up blindly for at least two consecutive years without treatment while maintaining monitoring symptoms

Claims for efficacy in asthmatics should be based on an appropriate successful DBPCR study in the appropriate patient group. For claims on tolerability in asthmatics only, the study can also be performed in allergic rhinitis subjects with comorbid asthma.

Dimostrazione di qualità,
efficacia e sicurezza, secondo
LG EMA.
Regolare farmacovigilanza.

Minimum expectations for a SIT product to be used in children:

At least one state-of-the-art DBPCR confirmatory trial in children for the first year of treatment

Additional claims can be justified as follows:

Claims on sustained effects of a product should be based on a successful DBPCR study, based on appropriate sample size calculation, over 3 years of treatment

Claims on disease modifying effects: such studies have to be followed up at least two consecutive years without treatment while maintaining monitoring symptoms



Studi pediatrici: Criticità

SLIT: Dal 2006, 1 solo studio clinico condotto secondo criteri PDCO su 812 bambini → necessari 7 mesi di screening in 101 centri in 11 Paesi.



SCIT: Non vi sono studi pubblicati, condotti secondo i criteri PDCO.

- Sono realmente necessari studi di 5 anni nei bambini?
 - E' etico privare i bambini di benefici noti per 5 anni?
 - E' sempre necessario ottenere il livello di evidenza più elevato?
- E' possibile estrapolare dati da uno studio ad un altro?
 - Quali endpoint devono essere valutati?
- Quale modello statistico deve essere applicato?





Studi pediatrici Proposte



- Approccio parallelo in adulti e bambini iniziando uno studio di 5 anni di durata negli adulti e di 1 anno nei bambini, nello stesso anno, ed estrapolazione dei dati a 5 anni ai bambini.
- Switch annuale dei soggetti dal braccio placebo a quello di trattamento attivo e parallelo reclutamento di nuovi soggetti nel braccio placebo.



Conclusioni

Presentazione e valutazione di regolari domande di AIC

Linee Guida

Regolamento pediatrico

Unmet needs





CONTATTI

+39.0659784282

c.gramiccioni@aifa.gov.it

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/>



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA