



ASSOCIAZIONE ITALIANA GAUCHER – ONLUS

Posizione dell'IGA Uso di farmaci non comparabili nella MdG

La presente dichiarazione delinea la posizione dell'Alleanza Internazionale Gaucher (IGA) in relazione all'uso di "copie mirate" di farmaci per la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) come trattamento per la MdG. Tali "copie" sono note anche come "farmaci non comparabili" (termine utilizzato nella presente dichiarazione), in quanto non sono stati direttamente comparati con il farmaco originale nell'ambito di una sperimentazione clinica.

Si tratta di un argomento importante da affrontare, viste le attuali preoccupazioni dei pazienti Gaucher in merito all'approvazione normativa e all'uso di tali farmaci. Le nostre raccomandazioni sono state elaborate allo scopo di aiutare i pazienti Gaucher ed i loro caregiver a livello locale a prepararsi ed a rispondere alle opportunità e alle sfide presentate da tali farmaci non comparabili.

Premessa

La Malattia di Gaucher è una rara patologia ereditaria (genetica) da deficit enzimatico. È il risultato di un accumulo di sostanze lipidiche in alcuni organi, in particolare la milza e il fegato, che provoca l'ingrossamento di tali organi e ne può compromettere la funzionalità. Le sostanze lipidiche possono accumularsi anche nel tessuto osseo, indebolendolo e aumentando il rischio di fratture.¹

La forma più comune della Malattia di Gaucher (tipo 1) colpisce 1 persona su 100.000 nella popolazione generale, ma 1 su 850 tra le persone di origine ebraica (Ashkenazi).² Nella forma neuronopatica della MdG (tipi 2 e 3), si manifestano sintomi neurologici che includono disturbi dei movimenti oculari (aprassia oculomotoria), instabilità (atassia), attacchi epilettici (convulsioni), alcuni disturbi del pensiero (cognitivi) e della gestione dei suoni da parte del cervello (disturbo del processo uditivo centrale). I bambini affetti dalla MdG di tipo 2 di solito non superano i primi anni di vita.²

Al momento non esiste una cura per la MdG, ma sono disponibili diversi farmaci che gestiscono i sintomi non neurologici. Le opzioni terapeutiche di prima linea sono:

- terapia enzimatica sostitutiva (ERT),
- terapia di riduzione del substrato (SRT).³

La presente dichiarazione interessa esclusivamente la terapia enzimatica sostitutiva (ERT). Questo perché in alcuni Paesi sono stati approvati farmaci non comparabili per la terapia enzimatica sostitutiva. Tali farmaci non comparabili non seguono le linee guida di valutazione raccomandate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per lo sviluppo di farmaci biosimilari.⁴

L'Alleanza Internazionale Gaucher (IGA) accoglie con favore la disponibilità di nuovi farmaci, in quanto ciò offre un migliore accesso e una maggiore scelta terapeutica per i pazienti e i curanti. Tuttavia, l'IGA è consapevole delle sfide derivanti da come i farmaci non comparabili potrebbero essere utilizzati o scambiati con altri farmaci approvati. In particolare, di seguito sono riportati i motivi di preoccupazione:

- la mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia



ASSOCIAZIONE ITALIANA GAUCHER – ONLUS

- la mancanza di informazioni accurate sul prodotto
- la mancanza di chiarezza sulle modalità di approvazione dei farmaci a livello nazionale; e il modo in cui i pazienti vengono informati su queste opzioni terapeutiche, in quanto ciò può potenzialmente essere fonte di ansia nei pazienti e creare false aspettative.

Pertanto, è necessario chiarire la situazione creatasi rispetto all'uso di farmaci non comparabili nella MdG. Il presente documento evidenzia alcuni potenziali problemi associati a tali farmaci e presenta raccomandazioni per il futuro.

Il nostro obiettivo è informare e dare strumenti alla comunità Gaucher in modo che possa rivendicare l'accesso a trattamenti sicuri ed efficaci.

La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) nella MdG

I farmaci approvati per l'ERT nei Paesi ad elevata normazione (ad esempio, UE e USA) sono:

- Cerezyme® (imiglucerasi),
- VPRIV® (velaglucerasi alfa),
- Elelyso® (taliglucerasi alfa).

Nota: Elelyso® non è autorizzato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e pertanto non è disponibile nell'UE.³

Ognuno reagisce in modo diverso alle diverse Terapie enzimatiche sostitutive (ERT). Qualunque variazione nella terapia enzimatica sostitutiva utilizzata deve essere basata sulle esigenze mediche del singolo individuo e sulle evidenze scientifiche. L'IGA ha elaborato una guida sulle migliori pratiche per la cosiddetta "sostituzione o switch terapeutico", disponibile sul sito dell'IGA stessa.

Definizioni di farmaci biologici, biosimilari e non comparabili

Farmaci biologici

I farmaci biologici, in breve i biologici (noti anche come bioterapeutici⁷), sono farmaci ottenuti da organismi viventi o da loro componenti, quali cellule, proteine o DNA.⁵ I farmaci per la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) sono biologici. I farmaci a piccole molecole possono essere copiati. Ciò significa che è possibile produrre una replica esatta di un farmaco con una struttura chimica nota e un numero fisso di atomi, nota anche come farmaco generico (in breve "generico").⁶ I farmaci biologici non possono essere copiati.

Biosimilari

I farmaci biosimilari, in breve biosimilari, sono farmaci biologici che imitano la struttura del farmaco biologico originale (chiamato anche "prodotto di riferimento").⁵ I biosimilari dovrebbero funzionare in modo molto simile al prodotto di riferimento, ma non sono identici al 100% e non possono essere tecnicamente classificati come generici.^{4,6}



ASSOCIAZIONE ITALIANA GAUCHER – ONLUS

Lo sviluppo dei biosimilari è strettamente normato dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA), dall'Agenzia statunitense del farmaco (FDA) e dall'Agenzia giapponese per i prodotti farmaceutici e i dispositivi medici (PDMA), per garantirne sicurezza ed efficacia al pari del prodotto di riferimento.⁴ I produttori devono dimostrare la somiglianza biologica con il prodotto di riferimento e fornire dati su qualità, attività biologica, sicurezza ed efficacia. Anche l'OMS ha fornito indicazioni sulla valutazione dei biosimilari.^{7,8}

Non comparabili

I non comparabili, noti anche come "biocopie", "biomimetici", "copie mirate" e "biologici non regolamentati", sono copie di farmaci biologici autorizzati, ma non hanno seguito i rigorosi percorsi normativi richiesti per i biosimilari.^{4,8} Pertanto, è difficile stabilirne il comportamento in termini di efficacia, sicurezza e qualità.

Sebbene lo sviluppo di prodotti non comparabili richieda meno tempo rispetto ai biosimilari e tali prodotti siano spesso disponibili a un prezzo significativamente inferiore rispetto al prodotto di riferimento, possono esserci dei costi nascosti. Ad esempio, se il prodotto non funziona come previsto o se provoca eventi avversi, con conseguente pressione sul sistema sanitario.^{4,9}

Farmaci non comparabili nella MdG

Attualmente, non è stato approvato alcun biosimilare per la MdG dall'Agenzia statunitense del farmaco (FDA) né dall'Agenzia Europea per i medicinali (EMA). Tuttavia, alcune terapie enzimatiche sostitutive che dichiarano la bioequivalenza (dette anche non comparabili) sono state approvate localmente in alcuni Paesi aventi probabilmente procedure normative meno rigorose. Infatti, dal 2012, sono state approvate due terapie enzimatiche sostitutive in alcuni Paesi al di fuori degli Stati Uniti e dell'Unione Europea⁴, quali:

- Abcertin®, disponibile in: Corea del Sud, Iran, Bolivia, Perù, Ecuador e Kazakistan; registrato e commercializzato anche sotto il nome di Asbroder® in Messico, dove è stato approvato come farmaco orfano.
- Glurazyme®, disponibile in Russia.

Problemi relativi all'uso di farmaci non comparabili per il trattamento della MdG

In un mondo ideale, tutti i pazienti Gaucher dovrebbero avere accesso a farmaci efficaci, indipendentemente dal luogo in cui vivono e dalle loro condizioni sociali nonché dalle disposizioni sanitarie locali. L'IGA è consapevole che nel mondo esistono grandi differenze nelle infrastrutture sanitarie e nella normazione e nella disponibilità dei farmaci. In alcuni casi, anche i fattori politici hanno un ruolo importante.

L'IGA riconosce che i farmaci non comparabili sono spesso disponibili ad un costo inferiore rispetto ai biosimilari e ai prodotti di riferimento in generale e possono essere l'unica opzione disponibile per i pazienti Gaucher in alcuni Paesi. L'IGA riconosce inoltre che alcuni farmaci non comparabili possono essere sicuri ed efficaci, anche se al momento non ci sono dati sufficienti a sostegno di tale affermazione.

Pur comprendendo un tale contesto, le preoccupazioni nutrite rispetto all'uso di prodotti non comparabili nella MdG si basano sui seguenti aspetti.



ASSOCIAZIONE ITALIANA GAUCHER – ONLUS

Efficacia e sicurezza

I farmaci non comparabili utilizzati nella MdG non sono stati sottoposti alle rigorose analisi di efficacia, sicurezza e farmacocinetica-farmacodinamica (PK-PD) a cui sono sottoposti i biosimilari. Pertanto, i farmaci potrebbero non essere efficaci come prodotto di riferimento o causare effetti avversi.

Etichettatura e informazioni al paziente inaccurate

Alcuni farmaci non comparabili includono informazioni sulla prescrizione e dati sugli studi clinici copiati direttamente dal prodotto di riferimento originale, senza chiarire che non si riferiscono direttamente al non comparabile. Ciò crea confusione nei pazienti, curanti e nelle autorità locali, che non sempre sono consapevoli che si tratta di un prodotto diverso, potenzialmente pericoloso.

Classificazione inaccurata

Per evitare confusione, l'OMS ha stabilito linee guida rigorose sulle modalità di denominazione dei nuovi farmaci. Ogni sostanza deve avere un nome unico e designato, la propria denominazione comune internazionale (INN), che deve essere utilizzato a livello universale ^{4,10,11}. Abcertin®, Asbroder® e Glurazyme® hanno lo stesso INN, ovvero imiglucerasi, del prodotto di riferimento Cerezyme®, senza essere stati però sottoposti ai test richiesti per un biosimilare. Ciò potrebbe indurre i pazienti a credere di assumere un biosimilare, mentre in realtà stanno assumendo un prodotto non comparabile.

Anche in questo caso, si presenta la possibilità di un switch o di una sostituzione involontaria.

Mancanza di trasparenza

Ad oggi, i produttori di farmaci non comparabili per la MdG si sono dimostrati riluttanti a condividere i dati o ad avviare un dialogo, nonostante i ripetuti tentativi da parte dell'IGA.

Mancanza di dati a lungo termine

La raccolta dei dati sugli effetti positivi e avversi nei pazienti che assumono farmaci non comparabili per la MdG è scarsa o, in alcuni casi, inesistente. Il problema è aggravato dall'imprecisione dell'etichettatura, che rende difficile per medici e pazienti il confronto tra farmaci simili.

Incertezza

Le attuali informazioni sui farmaci non comparabili sono incoerenti e possono creare confusione, a causa della scarsa o inesistente disponibilità di informazioni pubbliche accurate. Ciò può essere fonte di preoccupazione per i pazienti Gaucher, in quanto può portare all'incertezza sul farmaco che stanno assumendo e non dà la certezza che il farmaco sia sicuro ed efficace.

Raccomandazioni dell'IGA

L'utilizzo di farmaci non comparabili per il trattamento della Malattia di Gaucher è una realtà in molti paesi. La situazione presente non è soddisfacente, ma l'IGA ritiene che molti dei



ASSOCIAZIONE ITALIANA GAUCHER – ONLUS

problemi esistenti possano essere affrontati con un'azione mirata. Pertanto, le raccomandazioni sono le seguenti:

La denominazione e l'etichettatura dei farmaci devono indicare chiaramente che si tratta di un farmaco non comparabile: è necessario un approccio chiaro e coerente alla nomenclatura in tutti i Paesi, in modo che sia evidente se un farmaco per la MdG è un biosimilare o un non comparabile. Tale responsabilità ricade sulle aziende produttrici. L'INN deve indicare che si tratta di una copia mirata del prodotto di riferimento, con un codice di quattro lettere alla fine.

I produttori che non seguono le linee guida devono essere ritenuti responsabili dagli enti normatori farmaceutici della propria regione e dalle autorità sanitarie locali.

Tutte le confezioni devono contenere informazioni accurate sul prodotto: i pazienti e i medici devono potersi fidare della correttezza delle informazioni fornite su un farmaco. Il bugiardinio e l'etichettatura all'esterno e all'interno delle confezioni in tutti i Paesi devono essere direttamente attinenti il prodotto e gli studi clinici di cui è stato oggetto. Ciò ricade sotto la responsabilità dell'azienda produttrice che deve essere ritenuta responsabile dalle autorità normative locali.

Devono essere riportati e raccolti solidi dati di sicurezza ed efficacia: i produttori hanno il dovere di fornire informazioni accurate e devono essere tenuti a presentarle. I produttori devono raccogliere sistematicamente dati a lungo termine sui pazienti che assumono farmaci non comparabili (tracciabilità, segnalazione e valutazione degli eventi avversi) (come minimo). Ciò può essere realizzato attraverso un registro che tenga conto di fattori quali le differenze etniche, l'età, i test molecolari se disponibili, ecc. I moduli per la segnalazione degli eventi avversi dovrebbero essere riformulati per agevolarne l'uso da parte dei pazienti e dei curanti e garantire che le informazioni arrivino ai produttori e siano registrate correttamente.

Dovrebbe essere promossa una migliore educazione sui non comparabili, con informazioni chiare e mirate per gli operatori sanitari, i pazienti e i soggetti che prendono le decisioni. Le informazioni dovrebbero essere adattate alle circostanze locali, in modo che tutte le parti possano prendere decisioni informate in base alla propria situazione. L'IGA è disposta a collaborare allo sviluppo di tali materiali con le altre parti interessate, quali organizzazioni locali di pazienti, gruppi clinici, società professionali, aziende farmaceutiche e produttori di farmaci non comparabili.

I gruppi locali dovrebbero impegnarsi direttamente con i produttori di farmaci non comparabili: l'IGA cerca di stabilire un dialogo positivo con i produttori di farmaci non comparabili per la Malattia di Gaucher e di esplorare opportunità di collaborazione reciproca a vantaggio di tutti, incluso incoraggiare i produttori di farmaci non comparabili a esplorare la via normativa prevista per i biosimilari.

Dovrebbero essere raccolti dati di economia sanitaria più ampi sull'uso di farmaci non comparabili: l'IGA ha la responsabilità di sensibilizzare l'opinione pubblica sulla scarsità di dati relativi agli effetti economici a lungo termine dell'uso di farmaci meno rigorosamente testati in termini di risultati terapeutici, eventi avversi, ricoveri ospedalieri, ecc. Anche se è improbabile che i gruppi di locali di pazienti siano in grado di guidare o finanziare da soli la raccolta di tali dati, l'IGA può segnalarne la necessità alle parti interessate. I dati raccolti da accademici, ricercatori e gruppi industriali nel corso del tempo



ASSOCIAZIONE ITALIANA GAUCHER – ONLUS

potrebbero essere utilizzati per sostenere e informare altri territori che prendono in considerazione la strada della non comparabilità.

Dovrebbe essere incoraggiata una più ampia discussione tra le aziende farmaceutiche sul costo dei farmaci biologici: l'IGA intende coinvolgere i produttori di farmaci per esplorare la possibilità di fissare i prezzi dei farmaci biologici in modo più competitivo e trasparente, al fine di migliorare la scelta dei pazienti e aumentare l'accesso ai farmaci, limitando al contempo il rischio di compromettere la salute dei pazienti con farmaci "più economici".

I gruppi di portatori d'interesse dovrebbero riunirsi per raggiungere un consenso sulla strada da seguire: l'IGA cercherà di coinvolgere tutti gli interessati allo scopo di sensibilizzarli sulle problematiche dei non comparabili nella MdG e promuovere una riflessione positiva su come procedere.

Bibliografia

1. Mayo Clinic. Gaucher Disease. Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/gauchers-disease/symptoms-causes/syc-20355546>. Last accessed May 2023.
2. International Gaucher Alliance. What is Gaucher Disease. Available at: <https://gaucheralliance.org/what-is-gaucher-disease-2/>. Last accessed May 2023.
3. International Gaucher Alliance. Treatments available. Available at: <https://gaucheralliance.org/treatments-available/>. Last accessed May 2023.
4. Drelichman G, Castaneda-Hernandez G, Cem Ar M, et al. The road to biosimilars in



ASSOCIAZIONE ITALIANA GAUCHER – ONLUS

- rare diseases
– ongoing lessons from Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2020;95:233-237.
5. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA). Biotherapeutic Medicines - Putting Patients First infographic. 2014. Available at: <https://www.ifpma.org/resource-centre/biotherapeutics-medicines-putting-patients-first-infographic/>. Last accessed May 2023.
 6. FDA. What are Biologics Questions and Answers. Available at: <https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/what-are-biologics-questions-and-answers>. Last accessed May 2023.
 7. World Health Organization (WHO). Guideline on Evaluation of Biosimilars. 2022. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologics/who_trsr_1043_annex-3_biosimilars_tk.pdf?sfvrsn=998a85d_1&download=true. Last accessed May 2023.
 8. Rugo H, Rifkin R, Declerck P, et al. Demystifying biosimilars: development, regulation and clinical use. *Future Oncology.* 2019;15(7),777-790.
 9. International Alliance of Patients' Organizations (IAPO). Factsheet: Biosimilars and the Importance of Adherence to International Regulatory Standards. 2017. Available at: <https://www.iapo.org.uk/sites/default/files/files/factsheet4.pdf>. Last accessed May 2023.
 10. Mysler E, Pineda C, Horiuchi T, et al. Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. *Rheumatol Int.* 2016;36,613–625.
 11. Tsang S, Pandya S, Barakov, K. et al. Use of Identical INN “Imiglucerase” for Different Drug Products: Impact Analysis of Adverse Events in a Proprietary Global Safety Database. *Drug Saf.* 2022;45,127– 136.

Pubblicato il 15 giugno 2023.

Approvato dall'Amministratore Delegato e dal Consiglio di Amministrazione dell'IGA (i cui nomi sono di seguito elencati).

Biljana Jovanovic
Irena Znidar
Kristijan Dimitrov
Suyog Sathe
Aimee-Kate Bosch
Aviva Rosenberg
Francisco Carreiro
Sara Khan
Paulina Pena Aragon Tanya
Collin-Histed
(Amministratore Delegato)