

Déclaration de position de l'IGA

Utilisation de médicaments non comparables pour la maladie de Gaucher

Cette déclaration décrit la position de l'International Gaucher Alliance (IGA) concernant l'utilisation d'"Intended copies" de médicaments utilisés dans le cadre de l'enzymothérapie de substitution (ERT) pour le traitement de la maladie de Gaucher. Ces « copies » sont également appelées **non comparables** (le terme utilisé dans cette déclaration), car ils n'ont pas été directement comparés au médicament original dans le cadre d'un essai clinique.

Il s'agit d'un sujet important, compte tenu des inquiétudes actuelles parmi les patients atteints de la maladie de Gaucher concernant l'autorisation réglementaire et l'utilisation de ces médicaments. Nos recommandations ont été établies afin d'aider les associations locales de patients et les soignants à se préparer et à répondre aux opportunités et aux défis que présentent les non comparables.

Contexte

La maladie de Gaucher est un trouble déficitaire enzymatique héréditaire (génétique) rare. Elle est le résultat d'une accumulation de corps gras dans certains organes, notamment la rate et le foie. Cela provoque une hypertrophie de ces organes pouvant affecter leur fonctionnement. Les corps gras peuvent également s'accumuler dans le tissu osseux, affaiblissant les os et augmentant le risque de fractures.¹

La forme la plus courante de la maladie de Gaucher (type 1) touche 1 personne sur 100,000 dans la population générale, mais 1 personne sur 850 d'origine juive (ashkénaze).² Dans la maladie neuropathique de Gaucher (types 2 et 3), des symptômes neurologiques apparaissent, notamment un trouble du mouvement oculaire (apraxie oculomotrice), des troubles de l'équilibre (ataxie), des crises de convulsions, une certaine altération de la pensée (cognition) et de la façon dont le cerveau gère les sons (trouble du processus auditif central). Les enfants atteints de la maladie de Gaucher de type 2 ne vivent généralement pas au-delà des premières années de leur vie.²

Il n'existe à l'heure actuelle aucun remède contre la maladie de Gaucher, mais un certain nombre de médicaments sont disponibles pour traiter les symptômes non neurologiques. Les options de traitement de première intention sont :

- ☐ l'enzymothérapie substitutive (ERT),
- ☐ le traitement par réduction de substrat (SRT).³

Cette déclaration se concentre uniquement sur l'ERT. Ceci car les non comparables d'un traitement ERT ont été approuvés dans certains pays. Ces produits non comparables n'ont pas suivi les lignes directrices d'évaluation recommandées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour le développement de médicaments biosimilaires.⁴

L'IGA se félicite de la disponibilité de nouveaux médicaments, ils offrent en effet un meilleur accès et un plus grand choix de traitements aux patients et aux soignants. L'IGA est cependant consciente des difficultés liées à la manière dont des médicaments non comparables pourraient être utilisés ou venir remplacer d'autres médicaments approuvés. L'IGA se préoccupe notamment :

- ☐ du manque de données sur l'innocuité et l'efficacité,
- ☐ du manque d'informations précises sur les produits,
- ☐ du manque de clarté quant à la manière dont les médicaments ont été approuvés dans les pays, et
- ☐ de la manière dont les patients sont informés de ces options de traitement, cette situation pouvant susciter de l'anxiété parmi les patients et créer de faux espoirs.

Il est donc nécessaire de clarifier la situation actuelle en termes d'utilisation des non comparables dans la maladie de Gaucher. Ce document met en évidence certains des problèmes potentiels associés à ces médicaments et présente des recommandations à

Notre objectif est d'informer et de mandater les associations de patients atteints de la maladie de Gaucher pour qu'elles puissent plaider pour un accès à des traitements sûrs et efficaces

L'ERT pour la maladie de Gaucher

Les traitements ERT approuvés dans les pays hautement réglementés (tels que dans l'UE et aux États-Unis) sont :

- ☐ Cérézyme[®] (imiglucérase),
- ☐ VPRIV[®] (vélaglucérase alfa),
- ☐ Elelyso[®] (taliglucérase alfa).

*Remarque : L'utilisation de l'Elelyso[®] n'est pas autorisée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et n'est donc pas disponible dans l'UE.*³

Les patients réagissent différemment aux différents ERT. La justification d'un changement d'ERT doit être basée sur les besoins médicaux de l'individu et les preuves scientifiques. L'IGA a élaboré des lignes directrices distinctes sur les meilleures pratiques concernant ce que l'on appelle le « switch » de traitement, celles-ci sont disponibles sur le site Web de l'IGA.

Définitions des produits biologiques, des biosimilaires et des non comparables

Produits biologiques

Les médicaments biologiques (également appelés produits biothérapeutiques⁷), sont des médicaments fabriqués à partir d'organismes vivants ou de leurs composants, tels que des cellules, des protéines ou de l'ADN.⁵ Les médicaments ERT sont des produits biologiques. Les médicaments à petites molécules peuvent être copiés. Cela signifie qu'il est possible de fabriquer une réplique exacte d'un médicament avec une structure chimique connue et un nombre fixe d'atomes. Ils sont également appelés médicaments génériques (en abrégé génériques).⁶ Les produits biologiques ne peuvent pas être copiés.

Biosimilaires

Les médicaments biosimilaires, plus simplement les biosimilaires, sont des produits biologiques qui imitent la structure du médicament biologique d'origine (également appelé « produit de référence »).⁵ Les biosimilaires doivent fonctionner de manière très similaire à leur produit de référence, mais ils ne sont pas identiques à 100 % et ne peuvent techniquement pas être classés comme génériques.^{4,6}

Le développement de biosimilaires est strictement réglementé par l'EMA, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et l'Agence japonaise des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (PDMA), afin de garantir qu'ils sont aussi sûrs et efficaces que le produit de référence.⁴ Les fabricants doivent démontrer une biosimilarité avec le produit de référence et fournir des données sur la qualité, l'activité biologique, l'innocuité et l'efficacité. L'OMS a également fourni des lignes directrices sur l'évaluation des biosimilaires.^{7,8}

Non comparables

Les produits non comparables, également appelés « biocopies », « Intended copies » et « produits biologiques non réglementés », sont des copies de médicaments biologiques autorisés, mais n'ont pas suivi les voies réglementaires rigoureuses requises pour les biosimilaires.^{4,8} Il est donc difficile de savoir quelles seront les résultats d'un médicament non comparable en termes d'efficacité, d'innocuité et de qualité.

Même si le développement des non comparables est plus rapide que pour les biosimilaires et qu'ils sont souvent disponibles à un prix nettement inférieur à celui du produit de référence, il peut y avoir des coûts cachés. On parle ici des cas où les produits ne fonctionnent pas comme prévu ou s'ils

entraînent des événements indésirables, ajoutant de la pression sur les systèmes de santé.^{4,9}

Les non comparables dans la maladie de Gaucher

Aucun biosimilaire destiné au traitement de la maladie de Gaucher n'a été à ce jour approuvé par la FDA ou l'EMA. Toutefois, certains ERT déclarés comme bioéquivalents (c.-à-d. non comparables) ont été approuvés localement dans un certain nombre de pays dans lesquels les procédures réglementaires sont sans doute moins rigoureuses. Depuis 2012, deux ERT ont été approuvés dans certains pays en dehors des États-Unis et de l'UE.⁴, à savoir :

- ☐ Abcertin®, disponible en : Corée du Sud, Iran, Bolivie, Pérou, Équateur et Kazakhstan, également enregistré et commercialisé sous le nom d'Asbroder® au Mexique, où il a été approuvé comme médicament orphelin.
- ☐ Glurazyme®, disponible en Russie.

Problèmes entourant l'utilisation de produits non comparables pour le traitement de la maladie de Gaucher.

Dans un monde idéal, toute personne vivant avec la maladie de Gaucher aurait accès à des médicaments efficaces, quels que soient le lieu, le contexte social et les systèmes de santé locaux. L'IGA comprend qu'il existe de grandes disparités dans le monde en termes d'infrastructures de soins de santé et d'attitudes à l'égard de la réglementation et de la disponibilité des médicaments. Dans certains cas, des facteurs politiques peuvent jouer un rôle.

L'IGA reconnaît que les non comparables sont souvent disponibles à un coût inférieur à celui des biosimilaires et des produits de référence en général et peuvent constituer la seule option disponible pour les personnes vivant avec la maladie de Gaucher dans certains pays. L'IGA reconnaît également que certains non comparables peuvent être sûrs et efficaces, et ce même si les données sont actuellement insuffisantes pour étayer cette affirmation.

Restant conscients de ce contexte, les inquiétudes concernant l'utilisation de non comparables dans la maladie de Gaucher reposent sur les questions suivantes :

Efficacité et innocuité

Les non comparables utilisés dans la maladie de Gaucher n'ont pas fait l'objet d'une analyse rigoureuse d'efficacité, d'innocuité et d'analyse de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD) comme pour les biosimilaires. Les médicaments peuvent par conséquent ne pas être aussi efficaces que le produit de référence ou provoquer des effets indésirables.

Étiquetage et informations patient inexacts

Certains non comparables incluent des informations de prescription et des données d'essais cliniques directement copiées du produit de référence original, sans préciser clairement que ces données ne sont pas directement applicables au produit non comparable. Cette situation est source de confusion pour les patients, les professionnels de santé et les autorités locales, car ils n'ont pas toujours conscience qu'il s'agit d'un produit différent, qui peut être potentiellement dangereux.

Classement inexact

Pour éviter toute confusion, l'OMS a établi des directives strictes sur la manière dont les nouveaux médicaments doivent être nommés. Chaque substance doit avoir un nom désigné unique, sa Dénomination commune internationale (DCI), qui doit être utilisée universellement.^{4,10,11} L'Abcertin[®], l'Asbroder[®] et le Glurazyme[®] ont la même DCI, Imiglucérase, que le produit de référence Cerezyme[®], sans avoir subi les tests requis pour un biosimilaire. Cela peut induire les patients en erreur en leur faisant croire qu'ils prennent un biosimilaire, alors qu'ils prennent en fait un non comparable. Encore une fois, cela soulève la possibilité d'un changement ou d'une substitution involontaire.

Manque de transparence

Jusqu'à présent, malgré les démarches répétées de l'IGA, les fabricants de produits non comparables pour la maladie de Gaucher ont été réticents à partager des données ou à engager un dialogue.

Manque de données à long terme

La collecte de données sur les effets positifs et indésirables chez les patients prenant des médicaments non comparables pour la maladie de Gaucher est faible, voire inexistante dans certains cas. Ce problème est aggravé par un étiquetage inexact, rendant difficile toute comparaison pour les cliniciens et les patients.

Incertitude

Les informations actuelles sur les non comparables sont incohérentes et peuvent prêter à confusion, ceci en raison du peu ou de l'absence d'informations publiques précises disponibles. Cela encore peut être éprouvant pour les personnes atteintes de la maladie de Gaucher, car cela peut conduire à une incertitude quant au médicament qu'elles prennent et ne donnent aucune garantie d'innocuité et d'efficacité de leur médicament.

Recommandations de l'IGA

L'utilisation de produits non comparables pour le traitement de la maladie de Gaucher est une réalité dans de nombreux pays. La situation actuelle n'est pas satisfaisante, mais l'IGA estime que bon nombre des problèmes actuels peuvent être résolus par la prise de mesures ciblées. Nos recommandations sont donc les suivantes :

Le nom et l'étiquetage du médicament doivent clairement indiquer s'il s'agit d'un médicament non comparable : une approche claire et cohérente de la nomenclature doit être adoptée dans tous les pays de sorte qu'il soit très simple de savoir si un médicament contre la maladie de Gaucher est un biosimilaire ou un non comparable. C'est là la responsabilité des laboratoires pharmaceutiques. La DCI doit indiquer qu'il s'agit d'une copie du produit de référence par l'ajout d'un code adéquat à quatre lettres à la fin. Les laboratoires ne respectant pas les directives doivent être tenus pour responsables par les organismes de réglementation pharmaceutique de leur zone de compétence et les autorités sanitaires locales.

Des informations précises sur le produit doivent être incluses dans tous les emballages : patients et cliniciens doivent pouvoir être sûrs que les informations qui leur sont fournies sur un médicament sont exactes. La notice d'information sur le produit et l'étiquetage à l'extérieur et à l'intérieur d'un emballage dans tous les pays doivent être directement liés au produit et aux essais cliniques qu'il a subis. C'est là la responsabilité du laboratoire pharmaceutique et les autorités de réglementation locales doivent le lui confirmer.

Des données d'innocuité et d'efficacité solides doivent être rapportées et collectées : les fabricants ont le devoir de fournir des informations exactes et doivent être tenus de les apporter. Les laboratoires (au minimum) doivent collecter systématiquement des données à long terme sur les patients prenant des non comparables (traçabilité, déclaration et évaluation des événements indésirables). Cette collecte peut être effectuée par le biais de la mise en place d'un registre prenant en compte des facteurs tels que les différences ethniques, l'âge, les tests moléculaires si disponibles, etc. Les formulaires de déclaration des événements indésirables doivent être repensés pour être plus faciles à utiliser par les patients et les cliniciens et garantir que les informations parviennent aux laboratoires et qu'elles soient correctement enregistrées.

De meilleures informations sur les non comparables doivent être mises à disposition : des informations claires et ciblées sur les non-comparables doivent être accessibles pour les professionnels de santé, les patients et les décideurs. Les informations doivent être adaptées aux contextes locaux afin que toutes les parties puissent prendre des décisions éclairées en fonction de leur propre situation. L'IGA est disposée à collaborer au développement de tels documents avec les autres parties prenantes, telles que les associations locales de patients, les groupes cliniques, les associations professionnelles, les laboratoires pharmaceutiques/fabricants de non comparables.

Les associations de patients doivent s'engager dans un dialogue direct avec les fabricants de non comparables : l'IGA cherche à établir un dialogue positif avec les fabricants de produits non comparables pour la maladie de Gaucher et à explorer les possibilités de collaboration à même de profiter à toutes les parties. Ce dialogue peut inclure d'encourager les fabricants de non comparables à explorer la voie réglementaire des biosimilaires.

Des données plus larges en économie de la santé sur l'utilisation des non comparables doivent être rassemblées : l'IGA partage la responsabilité de faire prendre conscience des manques en matière de données et des effets économiques à long terme de l'utilisation de médicaments testés de manière moins rigoureuse en termes de résultats thérapeutiques, d'événements indésirables, d'hospitalisations, etc. Bien qu'il soit peu probable que les associations de patients soient en mesure de piloter ou de financer elles-mêmes une telle collecte de données, l'IGA peut soulever cette question auprès des parties prenantes concernées. Les données collectées par les universitaires, les chercheurs et les groupes industriels au fil du temps peuvent être utilisées pour aider et apporter des informations à d'autres territoires envisageant la voie des non comparables.

Un débat plus large entre les laboratoires pharmaceutiques sur le coût des produits biologiques doit être encouragé : l'IGA souhaite collaborer avec les fabricants de médicaments pour explorer la possibilité d'une fixation des prix des produits biologiques de manière plus concurrentielle et transparente, afin d'améliorer les possibilités de choix des patients et d'accroître l'accès aux médicaments, tout en limitant le risque de compromettre la santé de ces derniers en essayant d'obtenir des médicaments « moins chers ».

Les groupes de parties prenantes concernés doivent se réunir pour parvenir à un consensus sur la voie à suivre : l'IGA cherchera à collaborer avec toutes les parties prenantes pour les sensibiliser aux enjeux entourant les non comparables dans la maladie de Gaucher et susciter une discussion positive sur la marche à suivre.

Notre mission est de garantir que toutes les personnes vivant avec la maladie de Gaucher aient un même accès à des traitements sûrs et efficaces, où qu'elles vivent. Nous nous engageons à explorer les opportunités présentées par les non-comparables dans la maladie de Gaucher, tout en abordant les problèmes importants qui existent actuellement. Nous travaillerons sans relâche pour soutenir les organisations membres de l'IGA afin qu'ensemble nous puissions mettre en œuvre un réel changement.

Pour plus d'informations sur l'IGA et notre travail, nous vous invitons à visiter notre site : www.gaucheralliance.org

Références

1. Mayo Clinic. Maladie de Gaucher. Disponible à l'adresse : <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/gauchers-disease/symptoms-causes/syc-20355546>. Dernière consultation en mai 2023.
2. International Gaucher Alliance. What is Gaucher Disease. Disponible à l'adresse : <https://gaucheralliance.org/what-is-gaucher-disease-2/>. Dernière consultation en mai 2023.
3. International Gaucher Alliance. Treatments available. Disponible à l'adresse : <https://gaucheralliance.org/treatments-available/>. Dernière consultation en mai 2023.
4. Drelichman G, Castaneda-Hernandez G, Cem Ar M, et al. The road to biosimilars in rare diseases – ongoing lessons from Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2020;95:233-237.
5. Fédération internationale des associations et fabricants de produits pharmaceutiques (IFPMA). Biotherapeutic Medicines - Putting Patients First infographic. 2014. Disponible à l'adresse : <https://www.ifpma.org/resource-centre/biotherapeutics-medicines-putting-patients-first-infographic/>. Dernière consultation en mai 2023.
6. FDA. What are Biologics Questions and Answers. Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/what-are-biologics-questions-and-answers>. Dernière consultation en mai 2023.
7. Organisation mondiale de la santé (OMS). Guideline on Evaluation of Biosimilars. 2022. Disponible à l'adresse : https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/who_trs_1043_annex-3_biosimilars_tk.pdf?sfvrsn=998a85d_1&download=true. Dernière consultation en mai 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. Disponible à l'adresse : <https://www.iapo.org.uk/sites/default/files/files/factsheet4.pdf>. Dernière consultation en mai 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

Date de publication : 15 juin 2023.

Approuvé par la directrice générale et le conseil d'administration de l'IGA (liste des noms ci-dessous).

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