

מסמך עמדה של IGA

שימוש בתרופות שאינן בנוות השוואה (Non-comparable) עבור מחלת גושה (Gaucher)

מסמך עמדה זה מפרט את עמדת איגוד גושה הבינלאומי (IGA) בנושא שימוש ב"העתקים מתוכננים" (intended copies) של תרופות טיפול החלפת אנזימים (ERT) לצרכי טיפול במחלת גושה. ה"העתקים" האלה ידועים גם כ"תרופות שאינן בנוות השוואה" (המונח שבו מסמך זה משתמש), מכיוון שלא הושוּוּ באופן ישיר לתרופה המקורית בניסוי קליני.

זה נושא שחשוב להתייחס אליו, עקב החששות הקיימים בקרב אוכלוסיית החולים במחלת גושה בקשר לאישור רגולטורי ושימוש בתרופות האלה. ההמלצות שלנו פותחו כדי לתמוך בקהילות מקומיות של מטופלים ומטפלים כאשר הן מתכוננות ומגיבות להזדמנויות ולאתגרים שתורפות שאינן בנוות השוואה מציבים בפניהם.

רקע

מחלת גושה היא מחלה תורשתית נדירה (גנטית) שמתבטאת במחסור באנזים. זו תוצאה של הצטברות חומרים שומניים באיברים מסוימים, במיוחד בטחול ובכבד, שגורמת להם לגדול ועלולה לפגוע בתפקודם. החומרים השומניים יכולים להצטבר גם ברקמות עצם, להחליש את העצם ולהגדיל את הסיכון לשברים.¹

הצורה השכיחה ביותר של מחלת גושה (סוג 1) משפיעה על 1 מ-100,000 אנשים באוכלוסייה הכללית, אבל 1 מ-850 יהודים ממוצא אשכנזי.² במחלת גושה נירונופאתית (סוג 2 וסוג 3), קיימים תסמינים נירולוגיים שכוללים הפרעה בתנועת העין (אפרקסיה אוקולומוטורית), אי יציבות (אטקסיה), פרכוסים, פגיעה מסוימת בחשיבה (הפרעה קוגניטיבית) ובאופן שבו המוח מעבד צלילים (הפרעה לתהליך השמיעה המרכזי). ילדים עם מחלת גושה מסוג 2 בדרך כלל חיים מעט מאוד שנים.²

כרגע, אין תרופה למחלת גושה, אולם קיימות מספר תרופות לניהול התסמינים הלא נירולוגיים. אפשרויות הטיפול המועדפות הן:

- טיפול החלפת אנזימים (ERT)
- טיפול להפחתת מצע (SRT)³

מסמך עמדה זה עוסק אך ורק בטיפול ERT מכיוון שתורפות לא ניתנות להשוואה מסוימות עבור טיפול החלפת אנזימים כבר אושרו במספר מדינות. התרופות שאינן בנוות השוואה האלה לא עקבו אחר הנחיות ההערכה המומלצות של ארגון הבריאות העולמי (WHO) עבור פיתוח תרופות ביוסימילאר.⁴

ה-IGA מקדם בברכה את הזמינות של תרופות חדשות, מכיוון שהיא מציעה גישה טובה יותר ומבחר גדול יותר של טיפולים למטופלים ולספקי טיפול רפואי. אולם, ה-IGA מודע לאתגרים עקב האופן שבו תרופות שאינן בנוות השוואה עשויות לשמש או להחליף תרופות מאושרות אחרות. באופן מיוחד, ה-IGA מודאג מהדברים הבאים:

- היעדר נתונים על בטיחות ויעילות;
- היעדר מידע מדויק על המוצר;
- חוסר בהירות לגבי האופן שבו ניתן אישור במדינה מסוימת; וכן
- כיצד מטופלים מקבלים מידע אודות אפשרויות הטיפול האלה, מכיוון שזה עלול לגרום לחרדה בקהילת המטופלים וגם ליצור ציפיות לא נכונות.

לכן, יש צורך להבהיר את המצב הנוכחי בנושא של שימוש בתרופות שאינן בנוות השוואה במחלת גושה. מסמך זה מפרט כמה מהסוגיות הפוטנציאליות הקשורות בתרופות האלה ומציג המלצות לגבי ההתמודדות איתן.

מטרתנו היא ליידע ולהעצים את קהילת מחלת גושה כדי שחבריה יוכלו לקדם את הגישה לטיפולים בטוחים ואפקטיביים.

ERT עבור מחלת גושה

תרופות ERT שאושרו במדינות עם רגולציה קפדנית (למשל, האיחוד האירופי וארה"ב) הן:

- Cerezyme® (imiglucerase)
- VPRIV® (velaglucerase alfa)
- Elelyso® (taliglucerase alfa)

שימו לב: Elelyso® לא קיבלה רישיון לשימוש מסוכנות התרופות האירופית (EMA), ולכן אינה זמינה באיחוד האירופי.³

יש אנשים שמגיבים באופן שונה לתרופות ERT שונות. הרציונל של החלפת ERT צריך להתבסס על הצרכים הרפואיים של המטופל ועל הראיות המדעיות. ה-IGA פיתח הנחיה נפרדת בנושא נוהגים מומלצים ל"החלפת" טיפולים, שזמינה באתר האינטרנט של IGA.

הגדרות של תרופות ביולוגיות, ביוסימילארים ותרופות שאינן בנוות השוואה

תרופות ביולוגיות

תרופות ביולוגיות (נקראות גם ביותרפיוטיקס⁷) הן תרופות שמיוצרות מאורגניזמים חיים או מרכיביהם, כגון תאים, חלבונים או DNA.⁵ תרופות ERT הן תרופות ביולוגיות. תרופות שהמולקולה שלהן הן קטנה ניתנות להעתקה. זה אומר, שניתן לייצר העתק מדויק של תרופה עם הרכב כימי ידוע ומספר קבוע של אטומים – זה ידוע גם כתרופה גנרית.⁶ תרופות ביולוגיות אינן ניתנות להעתקה.

ביוסימילארים

ביוסימילארים הן תרופות ביולוגיות שמחקות את המבנה של התרופה הביולוגית המקורית (נקראת גם "מוצר הייחוס").⁵ ביוסימילארים אמורים לפעול באופן מאוד דומה למוצר הייחוס שלהם, אבל אינם זהים ב-100% ולכן אי אפשר לסווג אותם כתרופות גנריות.^{4,6}

פיתוח ביוסימילארים כפוף לרגולציה קפדנית של ה-EMA, מינהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) וסוכנות התרופות וההתקנים הרפואיים של יפן (PDMA), כדי לוודא שהם בטוחים ויעילים כמו מוצר הייחוס.⁴ גם ארגון הבריאות העולמי קבע הנחיות להערכת ביוסימילארים.^{7,8}

תרופות שאינן בנוות השוואה

תרופות שאינן בנוות השוואה, שנקראות גם biocopies, biomimica, "העתקים מתוכננים" ו"תרופות ביולוגיות ללא רגולציה", הן העתקים של תרופות ביולוגיות שקיבלו רישיון, אך לא עברו את התהליך הרגולטורי הקפדני שנדרש מביוסימילארים.^{4,8} לכן, קשה לדעת איך תרופה שאינה בת השוואה תתפקד מבחינת יעילות, בטיחות ואיכות.

למרות שזמן הפיתוח של תרופות שאינן בנוות השוואה הוא קצר יותר, ולעתים קרובות הן זמינות במחיר נמוך משמעותית ממחיר מוצר הייחוס, עלולות להיות להן עלויות סמויות. עלויות אלה כוללות את מה שקורה כאשר המוצר אינו עובד כמתוכנן, או אם הוא גורם לאירועים לא רצויים, שמגדילים את העומס על מערכות הבריאות.^{4,9}

תרופות שאינן בנוות השוואה למחלת גושה

עד היום, לא אושר אף ביוסימילאר למחלת גושה על ידי ה-FDA או ה-EMA. אולם, מספר תרופות ERT שמתבססות על זהות ביולוגית (כלומר, תרופות שאינן בנוות השוואה) אושרו באופן מקומי במספר מדינות, שנראה שבהן התהליכים הרגולטוריים הם פחות קפדניים. מאז 2021, אושרו שתי תרופות ERT במספר מדינות מחוץ לארה"ב ואיחוד האירופי⁴, כדלקמן:

- Abcertin®: זמינה בדרום קוריאה, איראן, בוליביה, פרו, אקוודור וקזחסטן; היא גם רשומה ומשווקת תחת השם Asbroder® במקסיקו, שבה היא אושרה כתרופה יתומה.
- Glurazyme®: זמינה ברוסיה.

סוגיות הכרוכות בשימוש בתרופות שאינן בנוות השוואה לטיפול במחלת גושה

בעולם אידיאלי, לכל מי שחי עם מחלת גושה צריכה להיות גישה לתרופות אפקטיביות ללא תלות במקום המגורים, הנסיבות החברתיות והכללים של מערכת הבריאות המקומית. ה-IGA מבין שקיימים הבדלים גדולים במונחים של תשתית מערכת הבריאות, גישות לרגולציה וזמינות תרופות ברחבי העולם. במקרים מסוימים, גם גורמים פוליטיים עשויים להשפיע.

ה-IGA מכיר בעובדה שלעיתים קרובות העלות של תרופות שאינן בנוות השוואה נמוכה מהעלות של ביוסימילארים ומוצרי הייחוס, והן עשויות להיות האופציה היחידה עבור חולי גושה במדינות מסוימות. ה-IGA גם יודע שחלק מהתרופות שאינן בנוות השוואה עשויות להיות בטוחות ויעילות, למרות שאין מספיק נתונים כדי לתמוך בטענה זו.

על בסיס ההקשר הזה, החששות בקשר לשימוש בתרופות שאינן בנוות השוואה עבור מחלת גושה מתבססים על הסוגיות הבאות:

יעילות ובטיחות

התרופות שאינן בנוות השוואה שמשמשות לטיפול במחלת גושה לא עברו ניתוח קפדני של יעילות ובטיחות וחקר פרמקוקינטי ופרמקודינמי כפי שעברו ביוסימילארים. לכן, ייתכן שהתרופות אינן אפקטיביות כמו מוצר הייחוס, או עלולות לגרום להשפעות לא רצויות.

תוויות ומידע לא מדויקים למטופל

תרופות שאינן בנוות השוואה מסוימות כוללות מידע לצרכי רישום התרופה ונתונים על ניסויים קליניים שהועתקו ישירות ממוצר הייחוס המקורי, בלי להבהיר שהמידע אינו מתייחס באופן ישיר לתרופה שאינה בת השוואה. זה מבלבל מטופלים, אנשי צוות רפואי ורשויות מקומיות, שלא תמיד יודעים שמדובר במוצר שונה, שעלול להיות מסוכן.

סיווג לא מדויק

כדי למנוע בלבול, ארגון הבריאות העולמי פרסם הנחיות קפדניות על מתן שמות לתרופות חדשות. לכל חומר חייב להיות שם ייחודי, השם הבינלאומי הלא קנייני (INN) שלו, שצריך לשמש אותו בכל העולם.^{4,10,11} ל- Abcertin®, Glurazyme® ו-Asbroder® יש את אותה imiglucerase – INN, כמו למוצר הייחוס, Cerezyme®, מבלי שעברו את הבדיקות הנדרשות מביוסימילאר. זה עלול להטעות מטופלים להאמין שהם נוטלים ביוסימילאר, בזמן



שלמעשה, הם נוטלים תרופה שאינה בת השוואה. שוב, זה מגדיל את האפשרות של מעבר לתרופה חדשה או החלפת תרופה בלי כוונה.

חוסר שקיפות

עד היום, היצרנים של תרופות שאינן בנות השוואה למחלת גושה נמנעו מלשתף נתונים או לקיים דו-שיח, למרות פניות חוזרות ונשנות מצד IGA.

חוסר נתונים על פני זמן ארוך

איסוף הנתונים על השפעות חיוביות ושליטיות במטופלים שנוטלים תרופות שאינן בנות השוואה למחלת גושה הוא גרוע, או במקרים מסוימים, אינו קיים. הבעיה הזו קשה עוד יותר עקב התוויות הלא מדויקות, שמקשות על קלינאים ומטופלים לבצע השוואות נכונות.

אי ודאות

המידע הנוכחי על תרופות שאינן בנות השוואה אינו עקבי ועלול לבלבל, בגלל שקיימים מעט מאוד נתונים ציבוריים מדויקים, אם בכלל. מידע זה עלול להלחיץ אנשים שחיים עם מחלת גושה, מכיוון שהוא עשוי לגרום אי ודאות לגבי איזו תרופה הם נוטלים, והאם התרופה שלהם היא בטוחה ואפקטיבית.

המלצות IGA

שימוש בתרופות שאינן בנות השוואה לטיפול במחלת גושה הוא המצב הקיים במדינות רבות. מצב זה אינו משביע רצון, אבל ה-IGA מאמין שאפשר לטפל ברבות מהבעיות הקיימות על ידי נקיטת צעדים ממוקדים. לכן, הוא ממליצה כדלקמן:

השם והתווית של התרופה צריכים לומר בבירור האם זו תרופה שאינה ניתנת להשוואה: יש צורך בגישה ברורה ועקבית למתן שמות בכל המדינות כך שיהיה ברור אם תרופה למחלת גושה היא ביוסימילאר או תרופה שאינה בת השוואה. זו היא האחריות של יצרניות התרופות. ה-INN צריך להראות שזה העתק מתוכנן של מוצר הייחוס על שימוש בקוד רלוונטי של ארבע אותיות בסוף השם. יצרניות שאינן עוקבות אחר ההנחיות צריכות להיקרא לסדר על ידי רשויות אסדרת התרופות באזור שלהן ורשויות הבריאות המקומיות.

כל אריזה חייבת לכלול מידע מדויק על המוצר: מטופלים וקלינאים צריכים להיות מסוגלים לסמוך על כך שהמידע שהם מקבלים על התרופה הוא נכון. עלון המידע של המוצר והתווית בתוך ומחוץ לכל אריזה בכל המדינות חייבים להתייחס באופן ישיר למוצר ולניסויים הקליניים שהוא עבר. זו היא האחריות של יצרניות התרופות, ורשויות האסדרה המקומיות צריכות לעמוד על כך.

יש לדווח ולאסוף נתוני בטיחות ויעילות אמינים: ליצרניות יש חובה לספק מידע מדויק וצריך לדרוש מהן להציג אותו. כמינימום, על היצרניות לבצע איסוף שיטתי של נתונים לאורך זמן על מטופלים שנוטלים תרופות שאינן בנות השוואה (יכולת עקיבה, דיווח והערכה של אירועים לא רצויים). זה יכול להתבצע באמצעות מאגר נתונים שמתחשב בגורמים כגון מוצא אתני, גיל, בדיקות מולקולריות זמינות, וכד'. יש לתכנן מחדש טפסים לדיווח אירועים לא רצויים כדי להקל על השימוש בהם בידי מטופלים וקלינאים, ולוודא שהמידע מגיע ליצרניות ומתועד כראוי.

יש לאפשר גישה למידע אודות תרופות שאינן בנות השוואה: נדרש מידע ברור וממוקד על תרופות שאינן בנות השוואה עבור אנשי צוות רפואי, מטופלים ומקבלי החלטות. המידע צריך להיות מותאם לנסיבות המקומיות כך

שכל הצדדים יוכלו לקבל החלטות מושכלות על בסיס מצבם. ה-IGA מוכן לשתף פעולה עם בעלי עניין אחרים בפיתוח חומרים כאלה, כגון ארגוני מטופלים מקומיים, קבוצות קליניות, איגודים מקצועיים, חברות תרופות, ויצרניות של תרופות שאינן בנוות השוואה.

קבוצות קהילתיות צריכות לקיים קשר ישיר עם יצרניות תרופות שאינן בנוות השוואה: ה-IGA שואפת לקיים דו-שיח חיובי עם יצרניות של תרופות שאינן בנוות השוואה למחלות גושה ולבחון הזדמנויות לשיתוף פעולה שיועילו לכל הצדדים. זה יכול לכלול עידוד יצרניות של תרופות שאינן בנוות השוואה לבחון את התהליך הרגולטורי של ביוסימילרים.

יש לאסוף מידע רחב יותר על ההיבטים הכלכליים של שימוש בתרופות שאינן בנוות השוואה: ל-IGA יש אחריות משותפת להעלות את המודעות לפערי נתונים בקשר לאפקטים הכלכליים ארוכי הטווח של שימוש בתרופות שנבדקו באופן פחות קפדני במונחים של תוצאות רפואיות, אירועים לא רצויים, אשפוז, וכד'. בעוד זה לא סביר שקבוצות קהילתיות יוכלו להוביל או לממן איסוף נתונים כזה בעצמן, ה-IGA יכול להעלות את הצורך בפני בעלי עניין רלוונטיים. נתונים שנאספים על ידי אנשי אקדמיה, חוקרים וקבוצות בתעשייה לאורך זמן יכולים לשמש לתמיכה ויידוע של טריטוריות אחרות ששוקלות את הנתבי של תרופות שאינן בנוות השוואה.

יש לעודד דיון נרחב יותר בין חברות תרופות על העלויות של תרופות ביולוגיות: ה-IGA שואפת לתקשר עם יצרניות תרופות כדי לבדוק את האפשרות של תמחור תרופות ביולוגיות באופן יותר תחרותי ויותר שקוף, כדי לשפר את יכולת הבחירה של מטופלים ולהגדיל את הגישה לתרופות, תוך כדי הגבלת הסיכון של פגיעה בבריאות המטופל על ידי ניסיון להשיג תרופות "זולות יותר".

קבוצות בעלי עניין רלוונטיות צריכות להתאגד כדי להגיע לקונצנזוס על המשך הדרך: ה-IGA שואף ליצור קשרים עם כל בעלי העניין כדי להגדיל את המודעות לסוגיות הכרוכות בתרופות שאינן בנוות השוואה למחלת גושה, ולחולל דיון חיובי על המשך הדרך.

הייעוד שלנו הוא לוודא שלכל האנשים שחיים עם מחלת גושה תהיה גישה שווה לתרופות בטוחות ואפקטיביות, בכל מקום שבו הם חיים. אנו מחויבים לבחינת ההזדמנויות שמוצעות על ידי תרופות שאינן בנוות השוואה למחלת גושה, תוך כדי התייחסות לסוגיות המשמעותיות שקיימות כיום. אנו נעבוד ללא לאות כדי לתמוך בארגונים שחברים ב-IGA כדי שביחד נוכל להביא לשינוי אמיתי.

למידע נוסף על IGA ועל העבודה שלנו, נא בקרו ב- www.gaucheralliance.org

מקורות

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 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_trs_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.

תאריך פרסום: 15 ביוני 2023.

אושר על ידי המנכ"ל ומועצת המנהלים של IGA (רשימת שמות להלן).

Biljana Jovanovic
Irena Znidar
Kristiyan Dimitrov
Suyog Sathe
Aimee-Kate Bosch
Aviva Rosenberg
Francisco Carreiro
Sara Khan
Paulina Pena Aragon
Tanya Collin-Histed (מנכ"ל)