

GENERIQUES DE L'ABIRATERONE

Date de l'évaluation: décembre 2021

L'acétate d'abiratérone est un inhibiteur sélectif de la biosynthèse des androgènes utilisé dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration. Le Zytiga® (acétate d'abiratérone), commercialisé par Janssen-Cilag, est enregistré dans les indications suivantes :

«En association avec les agonistes de la LH-RH et la prednisone ou la prednisolone pour le traitement du cancer métastatique avancé de la prostate en progression chez des patients déjà traités par docétaxel. »

« Pour le traitement en association avec des agonistes de la LH-RH et avec de la prednisone ou de la prednisolone pour le traitement du carcinome métastatique de la prostate résistant à la castration (mCRPC), sans métastases viscérales et sans métastases hépatiques, chez des patients asymptomatiques ou ne présentant que des symptômes légers, après échec d'un traitement par suppression androgénique et chez lesquels une chimiothérapie n'est pas indiquée cliniquement. »

« Pour le traitement en association avec de la prednisone ou de la prednisolone et un traitement par suppression androgénique (ADT) chez des patients présentant un carcinome métastatique de la prostate hormonosensible à haut risque nouvellement diagnostiqué (mHSPC)»

En Suisse, 2 génériques du Zytiga® ont été commercialisés en 2021:

- Abiratérone Sandoz®

- Abiratérone Spirig HC®

Ces génériques ont la même indication et la même posologie que Zytiga®. Ils sont disponibles sous forme de comprimés pelliculés de 250 mg et de 500 mg. Aux Etats-Unis, la FDA a approuvé 3 génériques du Zytiga® : celui de Mylan Pharmaceuticals (approuvé 12/2020), celui d'Amneal Pharmaceuticals (approuvé 12/2020), et celui de Qilu Pharmaceutical (approuvé 06/2021). L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a également approuvé 3 génériques Abiraterone Mylan (approuvé 08/2021), correspondant à Abiratérone Sandoz®, Abiraterone Accord (approuvé 04/2021), et Abiraterone Krka (approuvé 06/2021).

Etudes de bioéquivalence

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a publié des recommandations concernant les études de bioéquivalence pour l'acétate d'abiratérone. Ces études, qui sont des études de pharmacocinétique, doivent avoir les caractéristiques suivantes : Dose unique, étude cross-over, volontaires sains, à jeûn, dose 500 mg, mesure plasmatique du métabolite abiratérone, variables pharmacocinétiques principales à mesurer: AUC_{0-t} et C_{max}, intervalle de confiance 90% : 80%-125% du produit de référence. L'EMA n'exige pas d'études cliniques de pharmacodynamie pour ce composé. Les résultats disponibles des études de bioéquivalence pour les deux génériques commercialisés en Suisse sont détaillés ci-dessous.

Abiratérone Sandoz®

Etude de bioéquivalence effectuée sur 28 volontaires sains selon les critères de l'EMA. Valeurs moyennes pharmacocinétiques après une dose unique de 500 mg d'Abiratérone Sandoz® ou de Zytiga® (produit de référence).

	Abirateron Sandoz® 500 mg	Referenzpräparat
C_{max} [ng/mL]	71.338 ± 44.3545 (62.18%)	74.125 ± 51.9487 (70.08%)
T_{max} [h]	1.500 (0.67 - 5.00)	2.000 (0.67 - 5.00)
AUC_{0-4} [ng*h/mL]	358.820 ± 240.9315 (67.15%)	355.220 ± 258.1216 (72.67%)
$AUC_{0-\infty}$ [ng*h/mL]	373.482 ± 245.5084 (65.73%)	369.844 ± 260.7150 (70.49%)

Angabe der Werte als arithmetische Mittel und Standardabweichung (%CV), t_{max} ist als Median (Min-Max) aufgeführt.

Effets indésirables : 10 effets indésirables ont été rapportés au cours de l'étude. Aucun effet indésirable cliniquement significatif et aucun effet indésirable grave n'a été signalé au cours de l'étude. Cette étude confirme la bioéquivalence d'Abiratérone Sandoz® par rapport au produit de référence. Aucune étude clinique de pharmacodynamie n'a été effectuée pour ce produit.

Ce produit correspond à Abiratérone Mylan® approuvé par l'EMA.

Abiratérone Spirig HC®

Deux études de bioéquivalence ont été effectuées pour Abiratérone Spirig HC® (produit de référence Zytiga®) selon les critères de l'EMA. Les résultats pour un dosage de 500 mg sont indiqués ci-dessous:

An open label, balanced, randomized, four-treatment, four-sequence, fourperiod, single-dose, crossover oral bioequivalence study in healthy, adult, male subjects under fasting conditions

Pharmacokinetic Parameter	Arithmetic Means (± SD) ¹⁰	
	Test Product	Reference Product
AUC_{0-4} ¹¹ (ng hr/mL)	288.643 ± 195.9188	280.370 ± 197.4993
$AUC_{0-\infty}$ ¹² (ng hr/mL)	302.085 ± 197.8089	292.771 ± 198.1761
C_{max} (ng/mL)	68.182 ± 53.0527	64.812 ± 47.9974
t_{max} ¹³ (hr)	2.000 (0.67 - 5.00)	1.500 (0.67 - 5.00)

An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-sequence, fourperiod, single-dose, crossover fully replicate oral bioequivalence study in healthy, adult, male subjects under fasting conditions

Pharmacokinetic Parameter	Arithmetic Means ($\pm$ SD) ²⁴	
	Test Product	Reference Product
AUC _(0-∞) ²⁵ (ng.hr/mL)	358.820 $\pm$ 240.9315	355.220 $\pm$ 258.1216
AUC _(0-∞) ²⁶ (ng.hr/mL)	373.482 $\pm$ 245.5084	369.844 $\pm$ 260.7150
C _{max} (ng/mL)	71.338 $\pm$ 44.3545	74.125 $\pm$ 51.9487
t _{max} ²⁷ (hr)	1.500 (0.67 - 5.00)	2.000 (0.67 - 5.00)

Effets indésirables: pas d'information disponible. Aucune étude de pharmacodynamie n'est disponible pour ce produit.

En conclusion, en Suisse, 2 génériques du Zytiga ® (acétate d'abiratéronne) ont été commercialisés en 2021: Abiratéronne Sandoz® et Abiratéronne Spirig HC®. Ces génériques ont la même indication et la même posologie que Zytiga ®. L'autorisation de mise sur le marché se base sur leur comparabilité chimique et pharmaceutique avec le produit de référence ainsi que sur des études pharmacocinétiques de bioéquivalence

Références :

Human Medicine European Public Assessment Report (EPAR): Abiraterone Mylan.
www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abiraterone-mylan

Human Medicine European Public Assessment Report (EPAR): Abiraterone Accord.
www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abiraterone-accord

Human Medicine European Public Assessment Report (EPAR): Abiraterone Krka.
www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abiraterone-krka

Abiraterone Acetate Tablets 250 Mg and 500 Mg Product-Specific Bioequivalence Guidance, EMA/CHMP/474712/2016 Rev. 1* Corr. 1**. www.ema.europa.eu/en/abiraterone-acetate-product-specific-bioequivalence-guidance