

LENALIDOMIDE, GENERIQUES

Date de l'évaluation: mars 2022

Le lénalidomide est un dérivé de la thalidomide. Il possède aussi bien des propriétés immunomodulatrices que des propriétés anti-angiogéniques. Il inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires et stimule la prolifération des cellules T ainsi que l'activité cytotoxique des cellules NK. Par ailleurs, il inhibe la prolifération de différentes lignées de cellules cancéreuses hématopoïétiques. (1) Le Revlimid® (lénalidomide), commercialisé par Celgene, une entreprise de Bristol-Myers Squibb (BMS), est enregistré dans les indications suivantes (1):

1. Revlimid en association avec le bortézomib et la dexaméthasone est indiqué chez les patients adultes pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité.
2. Revlimid est indiqué pour le traitement d'entretien du myélome multiple chez les patients adultes après une autogreffe de cellules souches.
3. Revlimid en association avec la dexaméthasone ou Revlimid en association avec le melphalan et la prednisone, respectivement suivi d'un traitement d'entretien par Revlimid, est indiqué pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe.
4. Revlimid, en association avec la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients souffrant d'un myélome multiple qui ont déjà reçu au moins un traitement médicamenteux antérieurement.
5. Revlimid est indiqué pour le traitement des patients qui présentent une anémie dépendante de transfusion à la suite d'un syndrome myélodysplasique avec un risque faible ou intermédiaire 1, en relation avec une anomalie cytogénétique comportant une délétion 5q, accompagnée ou non d'autres anomalies cytogénétiques.
6. Revlimid est indiqué pour le traitement des patients qui présentent un lymphome des cellules du manteau (LCM) récidivant ou réfractaire après un traitement précédent par le bortézomib et une association chimiothérapie/rituximab.
7. Revlimid est indiqué, en association avec le rituximab (anticorps anti-CD20), pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire (de grade 1 à 3a) en rechute ou réfractaire

En Suisse, 8 génériques du Revlimid® sont autorisés par Swissmedic depuis 2020: Lenalidomid Accord®, Levimid Acino®, Lenalidomid BMS®, Lénalidomide Devatis®, Lénalidomide Sandoz®, Lénalidomide Spirig HC®, Lenalidomid Teva®, Lenalidomid Zentiva®, Lénalidomide Sandoz®, Lenalidomid Accord®, Lenalidomid Teva®, Lénalidomide Devatis®, et Lenalidomid BMS® ont les mêmes indications et les mêmes schémas posologiques que Revlimid®. Levimid Acino® et Lenalidomid Spirig HC® ont les mêmes indications que le Revlimid® sauf les indications suivantes 1 et 7 ci-dessus.

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a publié des recommandations spécifiques concernant les études de bioéquivalence pour le lénalidomide (2). Les résultats disponibles des études de bioéquivalence sont détaillés ci-dessous.

Lénalidomide Accord®

Lors d'une étude de bioéquivalence comparative effectuée selon les critères de l'EMA (single-dose, open label, randomized, 2-treatment, 2-sequence, 2-period, cross-over) menée en 2016

sur 52 sujets (volontaires sains, à jeûn), les résultats suivants ont été mesurés après une prise unique d'une gélule de Lénalidomide Accord® 25 mg par rapport à la préparation de référence (Revlimid®) (3, 4) : Cette étude confirme la bioéquivalence de Lénalidomide Accord® 25 mg par rapport au produit de référence selon les critères de l'EMA (pour AUC et Cmax, intervalle de confiance 90% se situant dans les limites prescrites de 80%-125% du produit de référence). Effets indésirables: Deux sujets dans le groupe Revlimid® ont présenté un total de deux événements indésirables légers (AEs) au cours de l'étude. Aucun événement indésirable grave (SAE) n'est survenu.

Lénalidomide Sandoz®

Lors d'une étude de bioéquivalence comparative effectuée selon les critères de l'EMA (single-dose, open label, randomized, 2-treatment, 2-period, cross-over) menée en 2016 sur 26 sujets volontaires sains. Cette étude confirme la bioéquivalence de Lénalidomide Sandoz® 25 mg par rapport au produit de référence selon les critères de l'EMA (pour AUC et Cmax, intervalle de confiance 90% se situant dans les limites prescrites de 80%-125% du produit de référence) (5). Effets indésirables: Deux sujets ont présenté un total de deux événements indésirables légers (AEs) au cours de l'étude. Aucun événement indésirable n'a été considéré comme étant lié à l'administration orale de Lénalidomide Sandoz® 25mg gélules et aucun événement indésirable lié à l'administration orale de Revlimid® 25mg gélules. Aucun événement indésirable grave (SAE) n'est survenu.

Génériques sans études de bioéquivalence

D'après le guideline M9 (biopharmaceutics classification system –BCS- based biowaivers) de l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) entré en vigueur en 2020, un générique peut être exempté des études cliniques de bioéquivalence si une assomption d'équivalence peut être suffisamment justifiée par des données in vitro. Ces exemptions s'appliquent à des substances présentant une haute solubilité et une perméabilité soit haute soit basse. Par ailleurs, la substance doit répondre à tous les critères définis dans le guideline ICH M9 pour bénéficier de l'exemption. (6)

Lenalidomid Devatis® et Levimid Acino®

Il n'y a pas d'étude de bioéquivalence pour ces produits – « en raison de certaines propriétés de l'ingrédient actif et du produit fini, la comparabilité avec le produit de référence a pu être démontrée à l'aide d'un BCS Biowaiver. » (communications des firmes pharmaceutiques).

Lénalidomid BMS®

Lenalidomid BMS® est enregistré auprès de Swissmedic comme produit de co-marketing (auto-générique) de Revlimid®, qui est commercialisé par Celgene, une entreprise de Bristol-Myers Squibb (BMS). Il s'agit du même produit que le Revlimid® original en ce qui concerne le principe actif et l'emballage primaire (capsule), mais l'emballage secondaire est différent. Une étude de bioéquivalence n'est pas nécessaire pour un produit en co-marketing (autogénérique). (communication des firmes pharmaceutiques)

Conclusion

Lénalidomide Sandoz®, Lenalidomid Accord®, Lenalidomid Teva®, Lénalidomide Devatis®, et Lenalidomid BMS® ont les mêmes indications, les mêmes formes galéniques et les mêmes

schémas posologiques que Revlimid®. Levimid Acino® et Lenalidomid Spirig HC® ont les mêmes indications que le Revlimid® sauf deux indications pour lesquels ils ne sont pas autorisés. L'autorisation de mise sur le marché de Lénalidomide Accord® et Lénalidomide Sandoz® se base sur leur comparabilité chimique et pharmaceutique avec le produit de référence ainsi que sur une étude pharmacocinétique de bioéquivalence. Lenalidomid Devatis® et Levimid Acino® ont bénéficié d'un BCS Biowaiver selon l'ICH guideline M9. Lenalidomid BMS® est un produit de co-marketing (autogénérique) de Revlimid® autorisé par Swissmedic sans études complémentaires. Il s'agit du même produit que le Revlimid® original. Nous n'avons pas obtenu de données du fabricant concernant la démonstration de bioéquivalence de Lénalidomide Spirig HC®, Lenalidomid Teva®, et Lenalidomid Zentiva® ni trouvé d'informations spécifiques concernant ces génériques dans la littérature.

Références

1. Swissmedicinfo. <https://www.swissmedicinfo.ch/>
2. Lenalidomide hard gelatine capsules 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg and 25 mg product specific bioequivalence guidance*, EMA/CHMP/177335/2016/Corr. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/lenalidomide-hard-gelatine-capsules-25-5-75-10-15-25mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf
3. Human Medicine European Public Assessment Report (EPAR): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lenalidomide-accord-epar-public-assessment-report_en.pdf
4. Lenalidomide Accord, product documentation, (informations envoyées par courriel le 16.2.2022 par Brigitte Muffat, Key Account Manager, Accord Healthcare)
5. Karin Weyermann, Medical Scientific Liaison Oncology Sandoz Pharmaceuticals (Informations envoyées par courriel le 10.12.2021)
6. ICH guideline M9 on biopharmaceutics classification 5 system based biowaivers, EMA, 6. August 2018 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-2b-first-version_en.pdf