

GENERIQUES DU LENALIDOMIDE

Date de l'évaluation: décembre 2021

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) est enregistré dans les indications suivantes (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.

Revlimid est indiqué pour le traitement d'entretien du myélome multiple chez les patients adultes après une autogreffe de cellules souches.

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.

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.

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, en relation avec une anomalie cytogénétique comportant une délétion 5q, accompagnée ou non d'autres anomalies cytogénétiques.

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.

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, 4 génériques du Revlimid ® ont été autorisés par Swissmedic en 2020: Lénalidomide Sandoz®, Lenalidomid BMS®, Levimid Acino®, Lenalidomid Teva®

Lénalidomide Sandoz® et Lenalidomid BMS® ont les mêmes indications et les mêmes schémas posologiques que Revlimid ®. Levimid Acino® et Lenalidomid Teva® ont les mêmes indications que le Revlimid® sauf les deux indications suivantes, pour lesquels ils ne sont pas autorisés:

En association avec le bortézomib et la dexaméthasone chez les patients adultes pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité.

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

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a approuvé 3 génériques : Lenalidomid Accord (approuvé 09/2018), Lenalidomid Mylan (approuvé 12/2020), et Lenalidomid Krka (approuvé 02/2021). (2), (3), (4)

Etudes de bioéquivalence

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a publié des recommandations concernant les études de bioéquivalence pour le lénalidomide. Ces études, qui sont des études de pharmacocinétique, doivent avoir les caractéristiques suivantes (5): Dose unique, étude cross-over, volontaires sains, à jeûn, dose de 25 mg, mesure plasmatique de la molécule mère, 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 génériques commercialisés en Suisse ayant les mêmes indications que le Revlimid® sont détaillés ci-dessous.

Lénalidomide Sandoz®

Lors d'une étude de bioéquivalence comparative effectuée selon les critères de l'EMA (singledose, open label, randomized, 2-treatment, 2-period, cross-over) menée en 2016 sur 26 sujets (hommes volontaires sains, à jeûn), les résultats suivants ont été mesurés après une prise unique d'une gélule de Lénalidomide Sandoz® 25 mg par rapport à la préparation de référence :

	Lenalidomid Sandoz® 25mg	Referenzpräparat
C _{max} [ng/ml]	418.2 ± 115.2	417.2 ± 130.6
t _{max} [h]	0.82 (0.50 – 2.00)	0.76 (0.50 – 2.33)
AUC _{0-t} [ng*h/ml]	1339.8 ± 231.7	1360.2 ± 248.1
AUC _{0-∞} [ng*h/ml]	1358.7 ± 229.4	1379.6 ± 248.0

Indication des valeurs en tant que moyenne arithmétique et écart-type, t_{max} est indiqué en tant que médiane (min-max).

Rapports relatifs et intervalles de confiance à 90 % pour Lénalidomide Sandoz®

Lenalidomid Sandoz®– Referenzpräparat Parameter	Verhältnis	lower limit	upper limit
AUC _{0-t}	98.63%	96.16%	101.16%
C _{max}	100.88%	94.55%	107.63%

Cette étude confirme la bioéquivalence de Lénalidomide Sandoz® 25 mg par rapport au produit de référence selon les critères de l'EMA (intervalle de confiance 90% se situant dans les limites prescrites de 80%-125% du produit de référence).

Effets indésirables: Deux sujets ont présenté un total de deux événements indésirables légers (AEs) au cours de l'étude. Au total, 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. Aucune nouvelle étude de pharmacodynamie n'a été signalée pour ce produit.

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. Ce produit n'est pas encore commercialisé en Suisse. Une étude de bioéquivalence n'est pas nécessaire pour un produit en co-marketing (autogénérique).

CONCLUSION

En Suisse, 4 génériques du Revlimid® (lénalidomide) ont été autorisés par Swissmedic : Lénalidomide Sandoz®, Lenalidomid BMS®, Levimid Acino®, Lenalidomid Teva®.

Seuls Lénalidomide Sandoz® et Lenalidomid BMS® ont les mêmes indications et la même posologie que Revlimid®. L'autorisation de mise sur le marché de Lénalidomide Sandoz® se base sur sa comparabilité chimique et pharmaceutique avec le produit de référence ainsi que sur une étude pharmacocinétique de bioéquivalence après l'administration d'une dose unique de 25 mg chez des volontaires sains. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé au cours de cette étude de bioéquivalence. Il n'y a pas d'études cliniques disponibles concernant la pharmacodynamie de ce générique ni d'études évaluant son efficacité par rapport au produit de référence.

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. Il n'est pas encore commercialisé en Suisse.

Références :

1. Swissmedicinfo. <https://www.swissmedicinfo.ch/>
2. Human Medicine European Public Assessment Report (EPAR): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lenalidomide-accord-eparpublic-assessment-report_en.pdf
3. Human Medicine European Public Assessment Report (EPAR): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lenalidomide-mylan-eparpublic-assessment-report_en.pdf
4. Human Medicine European Public Assessment Report (EPAR): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lenalidomide-krka-ddepar-public-assessment-report_en.pdf
5. 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-hardgelatine-capsules-25-5-75-10-15-25mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf