

GLEEVEC^{MC} – Toutes indications

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Gleevec

Dénomination commune : Imatinib (mésylate d')

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

Teneurs : 100 mg et 400 mg

Exemption de l'application de la méthode du prix le plus bas – Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le mésylate d'imatinib est un inhibiteur sélectif de la protéine tyrosine kinase KIT. Il est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique, des tumeurs stromales gastro-intestinales avec présence du récepteur c-kit (CD117) et de la leucémie lymphoblastique aiguë avec chromosome de Philadelphie positif, selon certaines conditions.

VOLET ADMINISTRATIF

Comme deux demandes d'inscription de versions génériques d'imatinib sont à l'étude pour la mise à jour des listes d'octobre 2013, la méthode du prix le plus bas (PPB) est susceptible d'être appliquée à cette dénomination commune. Le fabricant en demande l'exemption et soumet des données à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin de justifier l'ajout de l'imatinib à l'annexe de la *Liste de médicaments* (RAMQ 2013) intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas pour des raisons thérapeutiques ou autres ».

ÉVALUATION DE LA DEMANDE

Dans sa demande d'exemption, le fabricant présente un argumentaire dans lequel notamment, il met en doute l'équivalence thérapeutique et l'innocuité des versions génériques par rapport au médicament novateur. Il importe de rappeler qu'une telle exemption doit reposer principalement sur des considérations pharmaceutiques, pharmacologiques, thérapeutiques ou cliniques qui feraient en sorte que des produits de même dénomination commune ne procureraient pas les mêmes bénéfices pour les patients. C'est donc dans cette optique que l'INESSS a retenu les arguments qui suivent parmi ceux avancés par le fabricant.

Formulations (formes polymorphiques et excipients)

Le fabricant souligne d'abord que Gleevec^{MC} se compose d'une forme polymorphique d'imatinib différente (forme cristalline bêta) de celle des versions génériques (forme cristalline alpha-2). Il rappelle que, de façon générale, des polymorphes différents d'une même molécule active peuvent conférer des propriétés physico-chimiques distinctes qui pourraient affecter la stabilité, la biodisponibilité, l'efficacité et l'innocuité d'un médicament. Il mentionne aussi que les données cliniques qui justifient l'usage de l'imatinib pour ses différentes indications ont été obtenues avec le polymorphe bêta. Le fabricant stipule également que les formulations génériques d'imatinib contiennent des excipients différents de ceux présents dans Gleevec^{MC}. Finalement, il énonce que

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

[REDACTED]

L'INESSS constate que, dans le cas des deux génériques d'imatinib à l'étude, Santé Canada a reconnu leur bioéquivalence par rapport au produit de référence Gleevec^{MC} selon ses exigences usuelles. Ainsi, les différences observées à l'égard de la forme cristalline et des excipients n'affectent pas la biodisponibilité des versions génériques de façon significative. Dans sa politique *Interprétation de l'expression « ingrédient médicinal identique »*, Santé Canada stipule que des produits pharmaceutiques qui sont des équivalents pharmaceutiques devraient contenir des ingrédients médicinaux identiques sur le plan chimique, mais pas nécessairement sur le plan physique (polymorphisme). Si une différence dans les propriétés physiques est susceptible d'entraîner des différences dans les profils d'innocuité et d'efficacité d'un principe actif, il faut mener des études *in vivo* ou *in vitro* pertinentes pour le démontrer et en soumettre les résultats au moment de la présentation du médicament (Santé Canada 2003). De plus, une fois solubilisée, une substance active provenant de deux polymorphes différents demeure la même (Saurabh 2011). Ainsi, compte tenu de la démonstration de leur bioéquivalence, rien ne porte à croire qu'un effet thérapeutique différent peut être anticipé avec la forme bêta de Gleevec^{MC} et la forme cristalline alpha-2 des versions génériques. Par ailleurs, toujours selon la même politique de Santé Canada, la reconnaissance de l'équivalence entre deux ingrédients médicinaux est assujettie à des exigences règlementaires quant à la présence d'impuretés. [REDACTED]

[REDACTED], l'INESSS remarque qu'il ne s'agit pas des formulations génériques en cours d'évaluation. Considérant que les exigences relatives au processus de fabrication sont différentes d'un pays à l'autre, ces données ne peuvent être extrapolées au contexte canadien.

Équivalence thérapeutique basée sur la bioéquivalence

Le fabricant est d'avis qu'une confirmation de la bioéquivalence de deux produits n'est pas toujours garante de leur équivalence thérapeutique. Il note qu'une documentation scientifique croissante porte à croire que les études de bioéquivalence seules peuvent être insuffisantes pour évaluer le profil clinique de certains produits génériques.

Il est reconnu que des études de bioéquivalence peuvent se substituer à des données sur l'efficacité et l'innocuité cliniques. C'est pourquoi il n'est normalement pas nécessaire de refaire des essais cliniques sur les produits génériques. Pour les médicaments pris par voie orale, on s'entend pour dire que si la concentration sérique de l'ingrédient actif du médicament générique et du médicament de marque déposée est la même, leur concentration au site d'action et, par ricochet, leur innocuité et leur efficacité, sont jugées semblables (ACMTS 2012). Santé Canada a reconnu la bioéquivalence entre chacune des formulations génériques et Gleevec^{MC} en s'appuyant sur des résultats d'études qui correspondent à ses exigences et en retenant Gleevec^{MC} comme produit de référence. De plus, en comparant les variations moyennes des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et de l'aire sous la courbe (ASC) obtenues avec la teneur de 400 mg de chacun des médicaments génériques et celle de Gleevec^{MC}, on constate que :

- l'un des médicaments génériques à l'étude entraîne une baisse de la C_{max} de 4,6 % et de l'ASC de 1,7 % à 1,9 %;
- l'autre entraîne une augmentation de la C_{max} de 2,5 % et de l'ASC de 3,5 %.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ces changements moyens sont considérés comme étant de faible ampleur, cliniquement négligeables et en conformité avec les standards reconnus pour reconnaître la bioéquivalence.

Rapport de cas de perte de réponse attribuable à la substitution

Le fabricant soumet des rapports de cas publiés où une perte de la réponse hématologique complète est observée à la suite d'une substitution de Gleevec^{MC} par une formulation générique chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (Asfour 2009, Chouffai 2010, Goubran 2009, Mattar 2010). Il présente également une étude monocentrique iraquienne, prospective et non comparative, publiée sous forme d'abrégé qui rapporte que le changement de traitement pour une copie d'imatinib a entraîné une perte de réponse chez une certaine proportion de patients atteints de leucémie myéloïde chronique (Alwan 2011).

L'INESSS estime que ces publications sont de faible niveau de preuve et qu'elles ne permettent pas d'établir une relation de cause à effet. De plus, la plupart de celles-ci impliquent l'utilisation d'une version d'imatinib non disponible au Canada [REDACTED].

[REDACTED]. Quant aux formulations génériques canadiennes, elles doivent répondre à des exigences de bioéquivalence afin d'obtenir leur approbation réglementaire. [REDACTED].

[REDACTED], les cas de perte de réponse rapportés ne peuvent être extrapolés au contexte canadien.

Suivi clinique des patients

Le fabricant est préoccupé par la plus faible fréquence de suivi appliquée chez certains patients qui présentent une réponse stable, ce qui ne permettrait pas la détection rapide d'un changement dans la réponse à la suite de la substitution de Gleevec^{MC} par une formulation générique. De plus, il avance que la substitution du produit innovateur par les versions génériques nécessiterait donc un suivi accru.

L'INESSS considère qu'il n'y a pas lieu de croire à un changement de la réponse lorsqu'un produit générique répond aux exigences de bioéquivalence de Santé Canada.

En conclusion, l'INESSS juge que les données sont actuellement insuffisantes pour justifier l'ajout de l'imatinib à l'annexe intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas pour des raisons thérapeutiques ou autres ».

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre d'appliquer la méthode du PPB aux formulations d'imatinib inscrites sur la *Liste de médicaments* du régime général.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la Santé (ACMTS)**. Biodisponibilité et bioéquivalence. 2012. [En ligne. Page consultée le 17 juillet 2013] : http://www.cadth.ca/media/pdf/generics_prof_supplement_f.pdf
- **Alwan F, Alshami A, Hatim A et coll.** Impact of switching therapy from imatinib on hematologic response in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: single center study. The 16th Congress of EHA (2011). Abstract #1215.
- **Asfour IA, Elshazly SA.** Changing therapy from Glivec to a "copy" imatinib results in a worsening of chronic myeloid leukemia disease status: two case reports. *Cases J* 2009;2:9342.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Chouffai Z.** Hematologic Relapse after 2 Years on a Non-Authorized Copy Version of Imatinib in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: A Case Report. *Case Rep Oncol* 2010;3(2):272-276.
- **Goubran HA.** Failure of a non-authorized copy product to maintain response achieved with imatinib in a patient with chronic phase chronic myeloid leukemia: a case report. *J Med Case Rep* 2009;3:7112.
- **Mattar M.** Failure of copy Imatib (CIPLA, India) to maintain hematologic and cytogenetic responses in chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Int J Hematol* 2010;91(1):104-6.
- **Régie de l'assurance maladie du Québec,** Liste de médicaments, Édition 44, Juillet 2013. [En ligne. Page consultée le 31 juillet 2013] : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/liste-medicaments.pdf>
- **Santé Canada.** Interprétation de l'expression «ingrédient médicinal identique». Juillet 2003. [En ligne. Page consultée le 17 juillet 2013] : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/medingred_pol-fra.php
- **Saurabh G, Kaushal C.** Pharmaceutical Solid Polymorphism in Abbreviated New Drug Application (ANDA) – A Regulatory Perspective. *J Chem Pharm Res* 2011;3(3):6-17.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).