

ORIGINAL ARTICAL

OPEN ACCESS

Generic Imatinib Mesylate as first line treatment of chronic myeloid leukemia.

Brahim Benzineb¹, Naima Melsi¹, Mohamed Amine Bekadja², Badra Entasoltan², Nawel Siali³, Zahia Zouaoui³, Karima Taibi⁴, Djamel Saidi⁴, Hadj Touhami⁴, Toufik Yachekour⁵, Aissa Bachiri⁵, Nemra Mehalhal⁶.

1Centre Hospitalo-universitaire Dr T DAMERDJI, Tlemcen, Algérie

² Etablissement hospitalière et universitaire 1er Novembre, Oran, Algérie

3Centre Hospitalo-universitaire H Abdlkader, Sidi Belabess, Algérie

⁴Centre Hospitalo-universitaire B BENZERDJE, Oran, Algérie

⁵Hôpital Militaire régional Universitaire, Oran, Algérie

⁶Etablissement public hospitalier, Mascara, Algérie

ABSTRACT

Background. In order to reduce the cost of treating diseases, governments tend to use generic drugs, as in the case of chronic myeloid leukemia (CML). The aim of this study is to evaluate the therapeutic efficacy of an Imatinib Mesylate (IM) generic drug as first line treatment of CML. **Patients and methods.** A retrospective (01-01-2017 to 31-12-2018) multicenter study, related to patients with CML in the chronic phase and treated with the IM generic as a first line therapy. **Results.** We collected data of 392 patients. Median age was 48 (16-85) years. In 43% of cases, treatment was stopped following resistance or intolerance, of which 2.8% of cases progressed to an advanced phase. 2.6% of patients lost their molecular and hematological response. Overall survival (OS) was 76.4%. OS was poor in the high Sokal-score group (69%) compared to the low (73%) and intermediate (81.4%) risk groups (p: 0.01). **Conclusion.** The choice of the a generic IM as first-line treatment of CML makes it possible to obtain a satisfactory response rate and a good safety profile.

ARTICLE HISTORY

Received 25 Dec 2021

Accepted 30 Jan 2023

KEYWORDS

chronic myeloid leukemia;
Imatinib Mesylate; Generic drug.

CORRESPONDING AUTHOR

Brahim Benzineb
Benzineb.brahim@yahoo.fr, Centre
Hospitalo-universitaire Dr T
DAMERDJI, Tlemcen, Algérie

1. INTRODUCTION

L'Imatinib Mesylate (IM) est le premier inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) approuvé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) où il a prouvé son efficacité et sa tolérance [1]. L'IM a été commercialisé par le laboratoire Novartis sous le nom commercial Gleevec®. En raison du coût élevé de ce dernier, la prise en charge thérapeutique de la LMC est devenue très chère et une grande partie des patients n'ont pas pu bénéficier de cette molécule. Quelques années plus tard, des génériques de l'IM ont été commercialisés [2]. L'Imatib®, Cipla Limited, Inde est l'un de ces génériques, il a été enregistré en Algérie le 12/07/2009. Dans

cet article, nous évaluerons l'efficacité de ce générique de l'IM dans le traitement de la LMC.

2. PATIENTS ET METHODES

Cette étude est rétrospective descriptive et multicentrique s'étalant entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2018, incluant les services d'hématologie du CHU de Tlemcen, l'EHU d'Oran, le CHU de Sidi Bel Abbes, le CHU d'Oran, l'HMRUO d'Oran et l'EPH de Mascara, portant sur des malades ayant une LMC en phase chronique et traités par L'IM générique en première ligne (Imatib®, Cipla Limited, Inde). Les patients ayant reçu une

chimiothérapie cyto-réductrice à base de l'Hydroxyurée avant d'être mis sous Imatib® ont été inclus dans ce travail. Alors que ceux qui ont bénéficié d'un traitement de fond par le Gleevec® ou l'interféron 2 alpha ont été exclus. Nous avons procédé au départ par une analyse descriptive des caractéristiques cliniques, biologiques, les groupes pronostiques et les réponses au traitement. Nous avons appliqué le score pronostique de Sokal afin de stratifier nos patients en utilisant les 4 variables cliniques : l'âge, la taille de la rate, le taux de plaquettes et le pourcentage des blastes sanguins. Le score est calculé selon l'équation suivante : $\text{Exp} [0,116 (\text{âge} - 43,4)] + 0,0345 (\text{taille de la rate} - 7,51) + 0,188 [(\text{taux de plaquettes} / 700) - 2] - 0,563 + 0,0887 (\% \text{ blaste} - 2,10)$. Cette classification permet de définir 3 groupes de risque : le groupe faible risque (score de Sokal < 0,8), le groupe de risque intermédiaire (score de Sokal entre 0,8 et 1,2) et le groupe de risque élevé (Score de Sokal > 1,2) [3]. La méthode du Kaplan-Meyer a été utilisée pour calculer les courbes de survies. La différence entre les courbes de survie des patients en fonction des groupes pronostiques a été évaluée par le test Log-Rank. Pour donner plus de précisions à nos résultats, nous avons utilisés un intervalle de confiance à 95 %.

3. RESULTATS

Sur une période de 12 ans, nous avons colligé 392 patients. L'âge médian de nos patients a été de 48 (16-85) ans, avec une discrète prédominance féminine ; le sex ratio a été de 0,8. Le débord splénique moyen a été de 9 cm, dans 83 des cas, soit 1,2 % qui n'ont pas eu une splénomégalie au diagnostic ; le taux de globules blancs moyen a été de 185 G/L (Tableau 1).

L'Imatib®, Cipla Limited, Inde a été enregistré en juillet 2009. Dans notre échantillon, 47 patients ont été diagnostiqués avant cette date. Ces patients ont reçu d'abord de l'Hydroxyurée pendant une durée moyenne de 20 mois (7 - 38 mois) avant d'avoir reçu de l'Imatib®.

Nous avons constaté que 43 % (113) des cas ont arrêté le médicament, soit suite à une résistance au traitement dans 21 % (82) des cas, ou une intolérance dans 8 % (31) des patients. 2,8 % (11) des cas ont évolué en phases avancées de la maladie, 0,5 % (2) en phase d'accélération (0,5 %) et 2,3 % (9 patients) en phase d'acutisation.

La réponse moléculaire a été obtenue chez 57 % (279) des patients. Parmi eux, 2,6 % soit 10 patients ont perdu leur réponse. La SG a été de 76,4 % (Figure 1). La SG a été significativement mauvaise dans le groupe de Sokal élevé (69 %) par rapport aux groupes de risque faible (73 %) et intermédiaire (81,4 %) (P : 0,01) (Figure 2).

4. DISCUSSION

Depuis l'introduction du Gleevec® (molécule mère de l'IM) en 1998, le pronostic de la LMC a été complètement bouleversé. La survie globale à 10 ans est estimée de plus de 80 % versus moins de 20 % avant l'aire de l'IM [4-5]. De l'autre côté, le coût très élevé de cette molécule a constitué une contrainte à son utilisation, celui-ci a encouragé les institutions de se tourner vers les molécules génériques. L'efficacité et la tolérance de ces derniers reste contradictoire. La majorité des études ont constaté la supériorité de la molécule d'origine contre le générique [6-8]. Par contre, Purvish [9] et Gamelli M [10] n'ont pas trouvé une différence entre les deux molécules.

Tableau 1. Caractéristiques de la population et la réponse au traitement.

Variable	Nombre (%)	Moyen (min-max)
Age (an)		48 (12-85)
Sexe (Homme)	179 (45,7)	
Débord splénique (cm)		9 (0-27)
Globules blancs (G/L)		185 (22-989)
Hémoglobine (g/dL)		10,9 (4-19)
Plaquette (G/L)		439 (89-2889)
Myélémie (%)		45 (5-92)
Basophile (%)		2 (0-24)
Blastes (%)		2 (0-10)
Score de Sokal	Faible Intermédiaire Élevé	91 (24) 169 (45) 116 (31)
Résistance à l'Imatinib		82 (21)
Intolérance à l'Imatinib		31 (8)
Perte de réponse		10 (2,6)

Dans notre travail, chez 57% des patients, l'IM générique a prouvé son efficacité. Les auteurs de l'étude IRIS [11] ont constaté que chez 55 % des patients, l'IM a été efficace et bien toléré, et 45 % ont dû changer le médicament dont 16 % suite à une résistance au traitement. Dans notre série, 21 % des cas ont été résistants au générique de l'IM.

Les effets secondaires nous ont obligé d'arrêter l'IM générique chez 8 % des patients. Ce pourcentage est similaire de celui du médicament d'origine [11]. De même, Dou X et al. [6] et Danthala M et al. [7] n'ont pas constaté une différence dans le profil de tolérance entre les deux produits. Alors que ce profil a été en faveur du générique dans le travail de Gemelli M et al. [10].

Uyanik MS et al. [12], Klil-Drori AJ et al. [13] ont montré une aggravation des effets secondaires après le passage de la molécule d'origine au générique. Chez les patients initialement mis sous générique, Abdalla Awidi et al. ont montré que 89 % ont eu des effets secondaires dont 13,5 % sont de grade 3 et 4 [14].

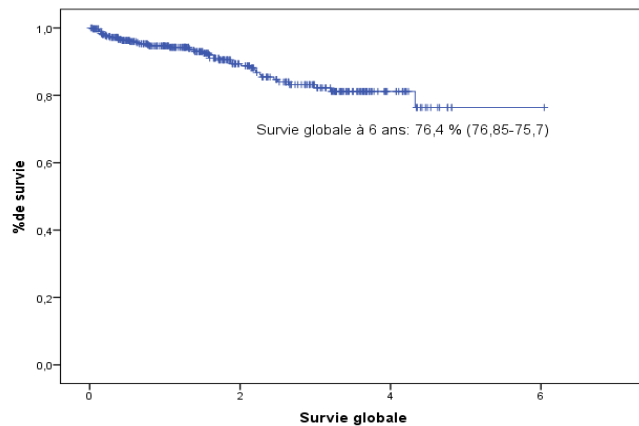


Figure 1. la survie globale des patients.

La survie globale (SG) à 6 ans de nos patients a été de 76,4 %. Par contre, dans la mise à jour de l'étude IRIS après 11 ans de suivi, les auteurs ont constaté un taux SG meilleur sous la molécule d'origine.

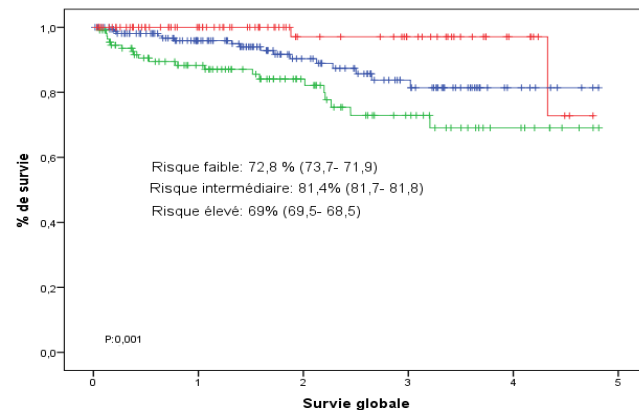


Figure 2. La survie globale des patients en fonction des groupes de risque selon le score de Sokal.

Elle a été estimée à 83,3% [5]. Après un suivi à long terme, des LMC ayant reçu initialement le médicament générique, Čojbašić I et al. ont rapporté que la SG à 10 ans a été estimée à 86,1 % [15]. Le score de Sokal est un outil pronostique intéressant ; il permet d'évaluer la réponse au traitement et la survie en fonction des différents groupes de risque [16]. Dans notre série, nous avons eu un taux des patients en score de Sokal élevé supérieur à celui de la littérature [15, 17]. Ce qui peut expliquer une SG plus faible dans notre série. Par ailleurs, dans notre travail

comme dans la littérature, le score de Sokal a influencé la SG des patients [17].

Tableau 2. Survie globale des patients traités par l'Imatinib.

	N	Durée de suivi (an)	SG (%)
Notre série	392	12	76,4
Hochhaus A [1]	551	11	83,3
Čojbašić I [15]	43	10	86,1
Ylescás-Soria J [17]	251	12,5	82,02
Islamagic [18]	27	3	85

N : Nombre de patients, SG : Survie globale

5. CONCLUSION

La molécule d'origine de l'IM a amélioré le pronostic de la LMC et l'usage de son générique a réduit le coût du traitement. Dans ce travail nous avons observé un taux de réponse et profil de tolérance satisfaisants. La SG de nos patients a été basse. Probablement elle est secondaire à un taux élevé de patients ayant un score de Sokal haut risque.

6. CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

7. REFERENCES

- O'Brien S, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348: 994-1004. doi: 10.1056/NEJMoa022457.
- A Erçalışkan, DS Erdoğan et AE Eşkazan. Current evidence on the efficacy and safety of generic imatinib in CML and the impact of generics on health care costs. *Blood advances*. 2021, 5(17): 3344-3353.DOI 10.1182/blood advances.20210041 94.
- JE Sokal, EB Cox, M Baccarani et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63:789- 99
- S. Lejniece, I. Udre, A. Rivkina. Generic imatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia: two years' experience in Latvia. *Exp Oncol* 2017,39 (2) : 151–154.

5. A Hochhaus, RA Larson, F Guilhot et al. Long- term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376:917-927. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324
6. X Dou, Y Qin, Y Lai et al. Comparable efficacy and safety of generic imatinib and branded imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukaemia with a consideration of socio-economic characteristics: a retrospective study from a single centre. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 21(1):E84. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(6):e304-e315. doi: 10.1016/j.clml.2020.01.009.
7. M Danthala, S Gundeti, SP Kuruva et al. Generic imatinib in chronic myeloid leukemia: survival of the cheapest. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(7):457-462. doi: 10.1016/j.clml.2017.05.006.
8. AE Eskazan, S Sadri, D Keskin et al. Outcomes of chronic myeloid leukemia patients with early molecular response at 3 and 6 months: a comparative analysis of generic imatinib and glivec. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(12):804-811. doi: 10.1016/j.clml.2017 .07.255.
9. Purvish Parikh. Report of chronic myeloid leukemia in chronic phase from Tata Memorial Hospital, Mumbai,2002-2008. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2013, 34 (3) : 164-167. doi: 10.4103/0971-5851.123716.
10. M Gemelli, EM Elli, C Elena et al, Use of generic imatinib as first-line treatment in patients with chronic myeloid leukemia (CML): the GIMS (Glivec to Imatinib Switch) study. *Blood res*, 2020, 55 (3): 139-145. doi: 10.5045/br.2020 .2020130.
11. M Deininger, S O'Brien, F Guilhot, et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8- Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood*. 2009, 114 (22): 1126. doi.org/10.1182/blood.V114.22.1126.1126
12. MS Uyanik, GE Pamuk, M Maden et al. The impact of new generic formulations of imatinib mesylate on general quality of life in chronic phase chronic myeloid leukaemia patients. *Eur J Cancer Care*. 2017;26(2): e12423. doi: 10.1111/ecc.12423.
13. AJ Klil-Drori, H Yin, L Azoulay et al. Persistence with generic imatinib for chronic myeloid leukemia: a matched cohort study. *Haematologica*. 2019; 104(7):e293-e295. doi: 10.3324/haematol.2018.211235.
14. A Awidi, S Abbasi, K Alrabi, KA. Kheiralla. Generic Imatinib Therapy Among Jordanians: An Observational Assessment of Efficacy and Safety in Routine Clinical Practice. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2017; 17 (11): e55-61. doi: 10.1016/j.clml.2017.08.001.
15. I Čojbašić, L Mačukanović-Golubović, M Vučić, Ž Čojbašić. Generic Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia Treatment: Long-Term Follow-up. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2019, 19 (9): e526-31. doi: 10.1016/j.clml. 2019.05.006
16. A. Hochhaus, M. Baccarani, RT. Silver et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020, 34: 966–984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
17. J Ylescas-Soria, AH de la Torre-Lujan, LA Herrera et al. Prognostic factors for overall survival in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib at the National Cancer Institute – Mexico, from 2000 to 2016. *Cancer Medicine*. 2019; 8: 2942–2949. doi: 10.1002/cam 4.2201
18. E Islamagic, A Hasic, S Kurtovic et al. The Efficacy of Generic Imatinib as First- and Second-line Therapy: 3-Year Follow-up of Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2017, 17 (4): 238-40. doi:10.1016/j.clml.2017.02.001