

Recommandation de la SFT sur l'utilisation des génériques des immunosuppresseurs

Introduction :

La SFT a tenu à se positionner dans le débat sur l'utilisation des immunosuppresseurs génériques actuels et à venir en transplantation. La réflexion a été menée en plusieurs étapes. D'abord au sein de la commission « médicament et pharmacologie » de la SFT qui a élaboré le texte actuel avant soumission et acceptation par le conseil d'administration de la SFT. Ensuite au cours des Assises de la Transplantation 2011, journées annuelles professionnelles de la SFT durant lesquelles nous avons pu débattre avec les représentants de l'AFSSAPS et des pharmaciens d'officine. A cette occasion, une enquête réalisée chez les transplantateurs a également été présentée décrivant leurs interrogations et leurs craintes. Enfin, au sein de l'Advisory Board de l'ESOT, qui vient d'éditer ses recommandations et dont certains membres de la SFT faisaient partie. Afin de clarifier la situation, les liens d'intérêts des membres de la commission du médicament signataires de ce texte sont présentés en annexe.

Contexte Général en France:

En Novembre 2010, le premier immunosuppresseur générique a été mis sur le marché en France. Il s'agit du mycophénolate mofetil (nom de marque du princeps, Cellcept®) et à ce jour au moins 17 génériques de cette molécule ont été référencés. De l'avis de la SFT, la procédure a été inappropriée et a manqué de transparence. En effet, aucun médecin spécialiste de la transplantation n'a été sollicité, aucune société savante consultée, aucun avis demandé avant la mise sur le marché. Le résultat est que rien n'était préparé. Ceci a conduit à la surprise et la perplexité des médecins transplantateurs, découvrant par hasard que leur patient était sous générique. Ceci a conduit à l'embarras des pharmaciens d'officine tiraillés entre les contraintes administratives et les incitations financières de substitution d'une part, et la crainte de faire courir un risque au patient d'autre part. Cela a conduit enfin à des craintes et de la confusion chez les patients. En fait tout a été mis en place comme si les médicaments immunosuppresseurs et les patients transplantés étaient des médicaments et des patients comme les autres.

Définition :

L'article L. 5121-1 du code de la Santé publique français modifié par l'Ordonnance n°2010-177 du 23 février 2010 - art. 26 (1), stipule qu'une spécialité générique est celle « qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ». Toutefois, l'article précise que « les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique », ce qui signifie concrètement qu'une solution buvable peut être proposée comme forme générique d'une gélule ou d'un comprimé, par exemple (ou inversement). De plus, « les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité ». Enfin, la composition en excipients peut également être très différente de celle du médicament princeps puisqu'ils sont supposés être totalement neutres.

La qualité des génériques :

Il existe une crainte sur la qualité de fabrication des génériques. Plusieurs dysfonctionnements ont été révélés dans la presse et plus récemment l'Académie Nationale de Médecine a mis en garde sur les déviations possibles par rapport aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments génériques, dont la fabrication est, plus fréquemment encore que pour les princeps, sous-traitée dans les pays émergents (2). Il existe clairement un risque d'insuffisance des contrôles de fabrication dans ces pays émergents (contrôles qui seraient en partie sous-traités par les Agences Occidentales à des officines locales).

La bioéquivalence.

Les essais de bioéquivalence sont menés chez un petit nombre de volontaires sains (souvent $n = 12$ à 36), jeunes, en dose unique et en conditions très standardisées. Les paramètres de biodisponibilité considérés sont l' $AUC_{0-\infty}$ (à défaut, l' AUC_{0-t} , jusqu'à la dernière concentration mesurable) estimée par la méthode des trapèzes, la C_{max} mesurée (non interpolée) et, plus accessoirement, le T_{max} . Les règles de bioéquivalence imposent que l' $AUC_{0-\infty}$ ou à défaut, l' AUC_{0-t} , ainsi que la C_{max} obtenues avec le générique soient dans l'intervalle 80%-125% des valeurs obtenues avec le princeps, et ce chez au moins 90% des volontaires sains (c'est en fait l'intervalle de confiance à 90% des valeurs individuelles qui doit être compris entre 80% et 125%) (3). De plus, pour les médicaments qu'elles considèrent comme présentant une marge thérapeutique étroite, l'AFSSAPS et l'EMA demandent que la marge de tolérance soit comprise entre 90% et 111% (tolérance de 10% et non de 20%) et cela depuis janvier 2010 (1,4). En pratique cela signifie que pour les médicaments standards, on admet une variation de 5 % autour de la valeur moyenne et pour les médicaments à marge thérapeutique étroites, une variation de 3 %.

De nombreuses discussions ont eu lieu sur ces critères de bioéquivalence et en particulier sur les points suivants :

- Il ne s'agit pas d'une bioéquivalence en situation réelle chez des patients greffés, sous traitement au long cours et dans un contexte d'interactions médicamenteuses multiples. Les avantages et inconvénients respectifs des essais en doses répétées chez des volontaires sains et des essais en doses répétées chez des patients à l'état stable doivent être discutés, probablement au cas par cas. En effet, le concept d'essai très standardisé chez des patients avec un minimum de facteurs de variations a été établi pour permettre de détecter de « faibles » différences de biodisponibilité. Il fait abstraction en revanche des interactions médicamenteuses ou des particularités pharmacocinétiques des patients, qui peuvent être polyopathologiques, avec des défaillances d'organe et recevant très souvent des polythérapies. Des essais de bioéquivalence dans ces situations de plus forte variabilité intra-individuelle ont d'ailleurs été proposés par des experts de la FDA, nécessitant deux alternances princeps-génériques successives, à l'état stable (5).

- La bioéquivalence ne prend pas en compte les indices d'exposition utilisés pour le suivi thérapeutique (C_0 , C_2 ou AUC inter-dose à l'état stable des concentrations). De toute façon, ces derniers ne peuvent pas être mesurés dans les essais de bioéquivalence usuels, en dose unique. Par conséquent, rien ne garantit que des valeurs d' $AUC_{0-\infty}$ (ou d' AUC_{0-t}) et de C_{max} « bioéquivalentes » correspondent à des valeurs équivalentes d'indice d'exposition à l'équilibre et donc que la même dose de princeps et de génériques aboutira à la même exposition, ou que l'ajustement de posologie sur la concentration sanguine résiduelle C_0 aboutira à la même exposition globale (AUC) pour le générique et le princeps.

- Que cachent les règles de bioéquivalence dans la vraie vie ? Peu d'études se sont intéressées à des comparaisons d'exposition après substitution par un générique. On peut noter que pour la ciclosporine certaines ont fait état de différences significatives, telle qu'une baisse significative ($p < 0,05$) du C_{max} et de l'AUC motivant des adaptations

de posologie (6). Il existe bien sur une variabilité individuelle à ces variations d'exposition. Ainsi, il est clair que la substitution justifie au minimum des contrôles supplémentaires et souvent des visites supplémentaires pour adapter les doses ... à condition de disposer de cibles thérapeutiques adaptées aux (ou compatibles avec les) différentes formes génériques.

Marge thérapeutique étroite.

Pour la FDA (Code of Federal Regulation, Title 21) (7), les médicaments à marge thérapeutique étroite sont définis comme des médicaments dont la concentration minimale toxique est inférieure à 2 fois la concentration minimale efficace chez l'homme, ou nécessitant un ajustement de posologie et une surveillance précautionneuse (careful) du patient. De plus, les immunosuppresseurs sont des médicaments nécessitant un suivi thérapeutique pharmacologique, c'est-à-dire l'ajustement individuel de la dose sur la base d'un marqueur d'exposition systémique (concentration résiduelle ou C0, concentration 2h après l'administration ou C2, aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps ou AUC ...). La valeur cible de ce ou de ces marqueurs d'exposition est alors définie comme la concentration pour laquelle le meilleur rapport bénéfice / risque est obtenu dans la population (ou dans un groupe défini de patients). L'agence européenne n'a pas donné de définition précise ni de liste de médicaments ou de classe thérapeutique « à marge thérapeutique étroite » et préfère statuer au cas par cas (4). Elle a retenu pour l'instant la ciclosporine et le tacrolimus. Pour le mycophénolate mofétil la situation est plus compliquée. De l'avis de la commission « médicament et pharmacologie » de la SFT, en accord avec les recommandations de l'ESOT, le mycophénolate mofétil devrait être classé dans cette catégorie. En effet, son efficacité est corrélée à son exposition, il existe une large variabilité interindividuelle de l'exposition, de nombreux centres contrôlent et adaptent cette exposition, enfin son activité immunosuppressive est au premier plan dans le cadre des stratégies de minimisation des inhibiteurs de la calcineurine, situation dans laquelle la nécessité d'une exposition optimale à l'acide mycophénolique, métabolite actif du mycophénolate mofétil, est fondamentale.

La sécurité clinique :

Il y a eu à ce jour peu d'études de substitution bien menées. Pour les génériques de la ciclosporine une étude rétrospective a fait état de plus de rejets dans le groupe générique (8). Deux études prospectives plus récentes, dont une seule randomisée, concluent à l'interchangeabilité du princeps (même efficacité et effets secondaires) et des génériques testés mais elles ont été menées sur de petits effectifs de patients stables sélectionnés (9,10). Des résultats équivalents en termes de sécurité clinique ont été rapportés pour les génériques du tacrolimus avec deux études non randomisées sur un petit nombre de patients stables (11,12). La majorité des études mettent en évidence des modifications des taux résiduels après substitution, nécessitant un monitoring rapproché et des modifications de doses. Il y a eu par exemple 3 fois plus de modifications thérapeutiques dans le groupe tacrolimus générique que dans le groupe princeps (11). Il n'y a pas d'études équivalentes à ce jour pour les génériques du mycophénolate mofétil.

La substitution.

D'une manière générale il paraît dangereux que la substitution soit faite par le pharmacien sans en informer le médecin transplantateur. Aujourd'hui, le médecin prescripteur conserve la possibilité de préciser la motion « non substituable » sur l'ordonnance. Néanmoins, l'absence de cette motion ne garantit pas que le médecin recommande la substitution et la vérification par un simple contact téléphonique paraît

recommandable. En effet, le pharmacien n'a pas la connaissance précise à un instant donné de l'état clinique du patient et des stratégies thérapeutiques en place. Le patient peut sortir d'un rejet aigu, bénéficier de traitements associés responsables d'interactions médicamenteuses majeures, avoir un équilibre thérapeutique précaire en particulier avec des difficultés d'équilibration des taux sanguins d'immunosuppresseurs, être en phase de minimisation des anticalcineurines ou de remplacement par une autre classe thérapeutique comme les inhibiteurs de la mTor etc. Dans toutes ces situations, la substitution peut rompre l'équilibre difficilement obtenu et impose des contrôles biologiques et éventuellement des adaptations de posologie ainsi qu'un renforcement de la surveillance clinique. Il faut noter que pour le mycophénolate mofetil, certains centres pratiquent un monitoring sur la base de la mini-AUC, soit régulièrement soit lors d'évènements intercurrents ou de modification de stratégie immunosuppressive. La substitution par un générique modifie alors complètement la prise en charge des patients puisque dans ce cas le monitoring est impossible, faute d'outils appropriés pour les génériques. En conséquence, il ne saurait y avoir de « substitution sauvage », découverte plusieurs semaines plus tard et dont les conséquences potentiellement graves, s'il y en a, devront être assumées par le pharmacien.

Le deuxième risque principal est celui de la substitution entre génériques, dont la bioéquivalence entre eux n'a pas été vérifiée. En effet, si chaque générique doit prouver sa bioéquivalence avec le princeps il n'est pas tenu de le faire avec les autres génériques référencés. Ce risque est bien réel puisque, en septembre 2011 en France, 17 laboratoires avaient obtenu l'AMM pour 36 formes différentes de mycophénolate mofetil (MMF) et 17 formes provenant de 10 laboratoires étaient effectivement disponibles sur le marché. Pour éviter des variations répétées d'exposition au médicament, et des surcoûts liés au suivi thérapeutique pharmacologique, il serait souhaitable qu'un seul et même générique soit délivré chez un patient donné. Pour cette raison, la SFT recommande que les génériques soient prescrits sous leur nom commercial afin que le patient, le médecin transplantateur et le pharmacien parlent tous de la même formulation.

L'éducation thérapeutique :

L'éducation thérapeutique est une des priorités nationales de la prise en charge des patients, mise en place ces dernières années et relayée par les ARS. Les services de transplantation en France ont pour la plupart développé des activités d'éducation thérapeutique, parfois de façon très structurée. Des nombreux échanges menés au cours des « Assises de la transplantation », il ressort que l'avènement des génériques complique singulièrement cette démarche. Les patients sont perdus entre les princeps et les génériques de leurs traitements associés (antihypertenseur, statine, protecteur gastrique, etc.) avec de multiples erreurs de prise et parfois même la prise concomitante du princeps et du générique. La diversité des appellations, des boîtes, des couleurs, des formes des comprimés ajoutent à la confusion. Dans ce contexte, l'arrivée des génériques des immunosuppresseurs est vécue avec beaucoup d'appréhension par les responsables de l'éducation thérapeutique.

Le rapport bénéfice risque : pharmaco-économie :

La mise en place des génériques n'a qu'un intérêt économique. Encore faut-il prouver que leur utilisation conduit réellement à des économies de santé. Cette question est compliquée et nous n'en aurons probablement jamais la réponse. A grande échelle, sur des médicaments n'appartenant pas à la classe « marge thérapeutique étroite », sur des pathologies aiguës (infections), ou des classes de médicaments moins sensibles (hypocholestérolémiants, protecteurs gastriques, hypnotiques, etc.) la conservation du rapport bénéfice / risque paraît probable. Sur nos patients fragiles ou chaque complication ou hospitalisation, ou même renforcement du monitoring et de la surveillance coutent cher, la question reste posée. Une seule étude pharmaco-économique a été publiée sur le sujet, concernant la ciclosporine. Elle montrait, avec une méthodologie probablement critiquable, que le coût de la substitution (ciclosporine) était

supérieur à celui du princeps : la mise en place du générique nécessitait des augmentations de dose pour obtenir des taux résiduels équivalents et un monitoring plus rapproché (13).

L'avis des praticiens et des patients :

La majorité des médecins transplantateurs réclame plus d'information concernant les règles d'AMM, de prescription et de substitution des médicaments génériques en général et des immunosuppresseurs en particulier. A défaut d'espérer que les fournisseurs de médicaments génériques jouent ce rôle d'information de manière objective, les Assises de la Transplantation 2011 ont essayé d'apporter l'information la plus complète et la plus contradictoire possible sur le sujet.

Pour sa part, le groupe de travail « médicaments et pharmacologie » de la SFT, à l'aide d'un questionnaire proposé aux membres de l'association, a pu mettre en évidence que seule une minorité était prête à prescrire des génériques d'immunosuppresseurs, dans l'état actuel de leur information. Certaines craintes exprimées sont clairement infondées, mais d'autres semblent tout à fait légitimes, concernant en particulier la bioéquivalence entre génériques, l'impact de la substitution sur les indices d'exposition utilisés pour le suivi thérapeutique pharmacologique et surtout l'éducation thérapeutique et la compréhension de leur traitement par les patients.

La position des sociétés savantes :

De nombreuses sociétés savantes en Europe ont pris position sur les génériques des médicaments immunosuppresseurs (Allemagne, Hollande, Espagne, Angleterre, etc.). Certaines sont plus concernées, puisque des génériques de ciclosporine sont autorisés dans leur pays depuis quelques années, ainsi que plus récemment des génériques du tacrolimus. Toutes les sociétés savantes semblent inquiètes du développement systématique et incontrôlé des génériques et se posent des questions identiques aux nôtres. Plus récemment, un advisory board a été mis en place au sein de l'ESOT qui a publié ses propres recommandations (cf. en annexe). La SFT se reconnaît dans ces recommandations mais a tenu à publier les siennes, adaptées à la spécificité de la situation française.

Recommandations de la SFT :

- 1) La SFT ne s'oppose pas à l'utilisation des génériques en général mais s'interroge sur la politique mise en place et à venir concernant les médicaments immunosuppresseurs dans la population transplantée. Dans ce groupe spécifique de patients fragiles où l'équilibre thérapeutique est difficile à obtenir, la plus grande prudence doit être de mise.
- 2) Tous les immunosuppresseurs actuels doivent être considérés comme des médicaments à marge thérapeutique étroite (anticalcineurines, inhibiteurs de l'IMPDH, inhibiteur de mTor).
- 3) Des règles de bioéquivalences renforcées sont nécessaires pour des médicaments faisant l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique comme les immunosuppresseurs. En particulier, un critère de bioéquivalence supplémentaire doit être pris en compte : celui utilisé pour l'adaptation de posologie (C₀, C₂, ou AUC inter-dose à l'état stable).
- 4) La substitution par un générique ne peut se faire que par le médecin transplantateur ou à défaut en plein accord avec lui et le patient.

- 5) Le médecin transplanteur doit pouvoir continuer à prescrire le princeps s'il le juge opportun, dans l'intérêt du patient.
- 6) Les génériques doivent être prescrits sous leur nom commercial et la mention « non substituable » doit être notée sur l'ordonnance pour éviter les substitutions successives d'un générique par un autre.
- 7) La substitution par un générique nécessite des contrôles biologiques et un suivi clinique rapproché pour s'assurer de la bonne exposition au produit et effectuer les adaptations de posologie si nécessaire.
- 8) Les patients doivent être informés et éduqués à l'utilisation des génériques.
- 9) Une surveillance doit être mise en place chez les patients sous générique d'immunosuppresseur permettant de colliger des informations sur l'efficacité et la tolérance.

Références

1. Code de la Santé Publique, Article L5121-1 Modifié par Ordonnance n°2010-177 du 23 février 2010 - art. 26. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichC...65&dateTexte=20111128> (site consulté le 28 novembre 2011)
2. Rapport académie de Médecine du 14 Février 2012
3. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations. Revision 1. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). March 2003. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Gu...n/Guidances/ucm070124.pdf> (site consulté le 28 novembre 2011)
4. European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence, January 2010. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/...e/2010/01/WC500070039.pdf (site consulté le 28 novembre 2011)
5. Chen ML, Lesko LJ. Individual bioequivalence revisited. Clin Pharmacokinet. 2001;40(10):701-6.
6. Pollard S, Nashan B, Johnston A, Hoyer P, Belitsky P, Keown P, Helderman H; CONSENT: Consensus on Substitution in European Transplantation. A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporin A. Clin Ther. 2003 Jun;25(6):1654-69.
7. U.S. Food and Drug Administration. CFR Code of Federal Regulations Title 21 Food and drugs. Chapter I-- Food And Drug Administration Department Of Health And Human Services subchapter D--drugs for human use. Part 320 Bioavailability and bioequivalence requirements. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts...cfrsearch.cfm?cfrpart=320> (site consulté le 28 novembre 2011)
8. Taber DJ, Baillie GM, Ashcraft EE, Rogers J, Lin A, Afzal F, Baliga P, Rajagopalan PR, Chavin KD. Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes? Transplantation. 2005 Dec 15;80(11):1633-5.
9. Diarra DA, Riegersperger M, Säemann MD, Sunder-Plassmann G. Maintenance immunosuppressive therapy and generic cyclosporine A use in adult renal transplantation: a single center analysis. Kidney Int Suppl. 2010 Mar;(115):S8-11.
10. Vítko S, Ferkl M. Interchangeability of ciclosporin formulations in stable adult renal transplant recipients: comparison of Equoral and Neoral capsules in an international, multicenter, randomized, open-label trial. Kidney Int Suppl. 2010 Mar;(115):S12-6.
11. McDevitt-Potter LM, Sadaka B, Tichy EM, Rogers CC, Gabardi S. A multicenter experience with generic tacrolimus conversion. Transplantation. 2011 Sep 27;92(6):653-7.

12. Momper JD, Ridenour TA, Schonder KS, Shapiro R, Humar A, Venkataramanan R. The impact of conversion from prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *Am J Transplant*. 2011 Sep;11(9):1861-7. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03615.x. Epub 2011 Jun 30.

13. Helderman JH, Kang N, Legorreta AP, Chen JY. Healthcare costs in renal transplant recipients using branded versus generic ciclosporin. *Appl Health Econ Health Policy*. 2010;8(1):61-8.

Conflits d'intérêt:

Yannick le Meur : a reçu des honoraires en tant que consultant, ou orateur à des symposium, ou formateur, ou a été invité dans des congrès ou des séminaires ou a reçu des subventions pour la recherche par les laboratoires suivants : Astellas, BMS, Genzyme (Sanofi), Novartis, Wyeth (Pfizer), Roche.

Laurent Sebbag : a reçu des honoraires en tant que consultant, ou orateur à des symposiums, ou formateur, ou a été invité dans des congrès ou des séminaires ou a reçu des subventions pour la recherche par les laboratoires suivants : Astellas, Novartis, Roche, Biopharma.

Dany Anglicheau : a reçu des honoraires en tant que consultant, ou orateur à des symposiums, ou formateur, ou a été invité dans des congrès ou des séminaires ou a reçu des subventions pour la recherche par les laboratoires suivants : Amgen, Astellas, Novartis, Roche, Wyeth (Pfizer).

Nassim Kamar : a reçu des honoraires en tant que consultant, ou orateur à des symposiums, ou formateur, ou a été invité dans des congrès ou des séminaires ou a reçu des subventions pour la recherche par les laboratoires suivants : Amgen, Astellas, BMS, Fresenius, Genzyme (Sanofi), Novartis, Wyeth (Pfizer), Roche.

Eliane Belaud : a reçu des honoraires en tant que consultant, ou orateur à des symposiums, ou formateur, ou a été invité dans des congrès ou des séminaires ou a reçu des subventions pour la recherche par les laboratoires suivants : Astellas, Genzyme (Sanofi), Novartis.

Anne Hulin : a reçu des honoraires en tant que consultant, ou orateur à des symposiums, ou formateur, ou a été invité dans des congrès ou des séminaires ou a reçu des subventions pour la recherche par les laboratoires suivants : Astellas, Novartis, Roche, Wyeth (Pfizer).

P. Marquet : a reçu des honoraires en tant que consultant, ou orateur à des symposiums, ou formateur, ou a été invité dans des congrès ou des séminaires ou a reçu des subventions pour la recherche par les laboratoires suivants : Astellas, Novartis, Roche.