

Les génériques en immunosuppression

8^{ème} réunion néphrologique
de la région Rhône-Alpes
Champéry, février 2012

Karine Hadaya

Service de Néphrologie

Service de Transplantation

Génériques

- ❑ 30% moins chers
- ❑ Seule raison d'homologation:

Diminuer les coûts de la santé

-
- Compétition entre les compagnies d'assurance et les groupes pharmaceutiques
 - Réduction des prix
 - Médecins et pharmaciens
 - obligés de prescrire et de délivrer le moins cher
 - donc substitutions variables dictées par le contexte économique
 - antibiotiques, statines, inhibiteurs de la pompe à protons, AINS...
-

□ Mesurer un end point clinique

- anti HTA → tension artérielle
- statine → cholestérol

□ Enjeux moindres

- modification possible sans risque vital mis en jeu

□ Pas de soupçon du patient envers son médecin

- favoriser les économies au dépend de la qualité de sa prise en charge
-

Immunosuppresseurs

Coûts financiers

■ variables:

- 15-25% au cours de la première année

- 90% par la suite; 15'000.-/an

■ élevés:

- transplantés

- rôle dans la non-adhésion au traitement de 15-25% des patients aux Etats-Unis

- système de santé

- société

Licences expirées

□ Néoral[®] 1996

□ Prograf[®] 2009

■ Sandoz

■ Watson

■ Dr.Reddy's Labs

■ Mylan

□ Cellcept[®] 2010

■ Mepha

■ Teva

■ Sandoz

■ Orion

Immunosuppresseurs génériques

- Médicaments comme les autres:
 - Efficacité et innocuité en transplantation?
 - Patients comme les autres:
 - Transplantés :
 - pronostic vital
 - pas d'endpoint clinique
-

Homologation d'une substance

- Phase I: volontaires sains
 - Tolérance et absence d'effets secondaires
 - Cinétique et métabolisme
 - Phase II: malades
 - Dose optimale
 - Effets indésirables
 - Phase III: malades
 - Comparaison avec placebo ou ttt de référence
 - Phase IV: malades
 - Suivi à long terme du ttt mis sur le marchés
 - effets secondaires rares et complications tardives
-

Mise sur le marché d'un générique

Homologation dépend:

- Equivalence pharmaceutique

- Bioéquivalence

- Tests de pharmacocinétiques

Tjs p/r princeps

Efficacité et sûreté

Pas d'études cliniques II, III, IV sur les patients

Equivalence pharmaceutique

□ Caractéristiques identiques:

- substance active
- dosage
- voie d'administration
- indications thérapeutiques
- Production selon les mêmes standards de qualité, pureté

□ Différences acceptées:

- Excipients, sels du produit actif
 - Forme, couleur, emballage, galénique
-

Bioéquivalence

- Etude de phase I
 - 24-36 volontaires sains
 - 1 dose
 - en crossover, princeps et générique
 - Tolérance et absence d'effets secondaires
 - Biodisponibilité
 - Cmax
 - AUC
-

□ Variabilité du principe actif:

- 90% de l'IC du ratio générique/princeps doit être compris entre 80-125% pour le C_{\max} et l'AUC
 - Soit l'acceptation d'une variation de max 5% autour de la valeur moyenne du princeps pour le C_{\max} et l'AUC
-

□ AUC générique p/r médicament princeps:

■ 80 → 125%

□ ↑50% exposition → néphrotoxicité

■ 125 → 80%

□ ↓50% exposition → rejet

Index thérapeutique étroit

- CsA, Tac, mTOR, +/- mycophénolates
 - Courbe effet-dose raide
 - Suivi des taux sanguins-plasmatisques
 - Grande variabilité pharmacocinétique
 - intra et inter individuelle
 - absorption intestinale variable
 - Surdosage ou sous-dosage
 - conséquences graves
-

FDA, EMA, AFSSAPS

- Rajouts de caractéristiques avant l'homologation des immunosuppresseurs génériques:
 - AUC 90-110%
 - Taux résiduel (C0) et $\frac{1}{2}$ vie
 - À jeun et post prandial
-

Loi de la vraie vie des transplantés...

- ❑ Pas de co-médications
 - ❑ Pas d'insuffisance rénale, hépatique
 - ❑ Pas d'enfants, pas de diabétiques

 - ❑ Pharmacocinétique différente:
 - entre individus sains et transplantés
 - chez le même transplanté
 - à des temps variables post transplantation
-

Données scientifiques à l'utilisation des génériques immunosuppresseurs

2011

Transplantations rénales adultes

□ CsA:

- **Conversion** 1:1 chez patients stables

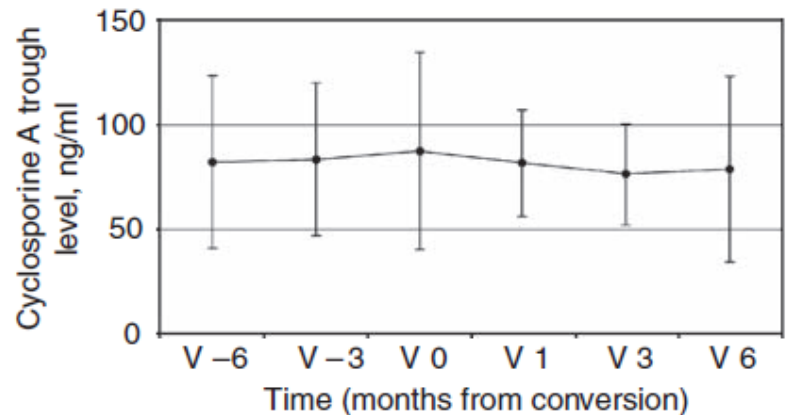
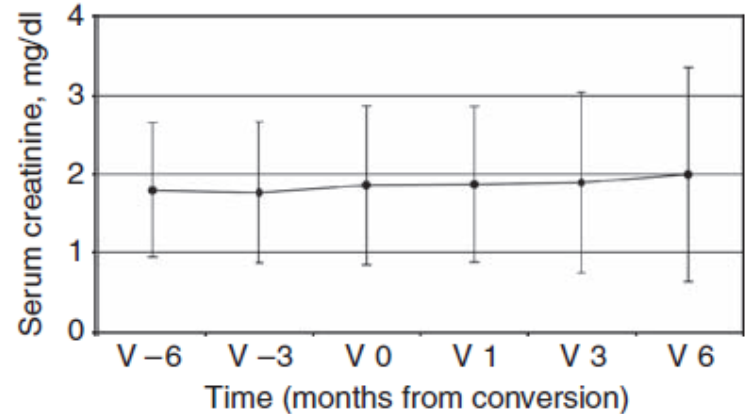
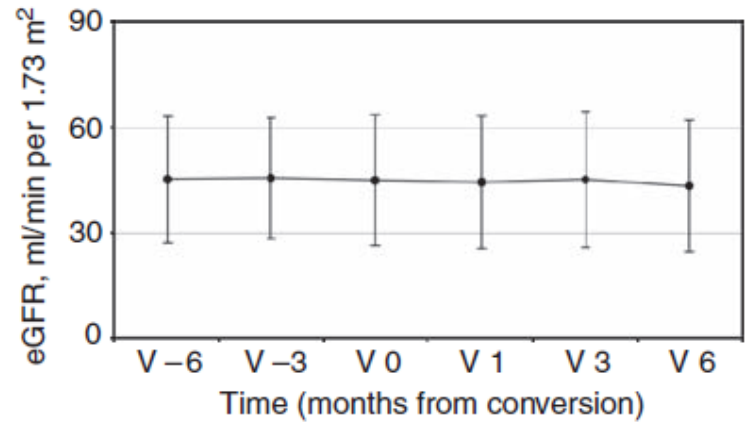
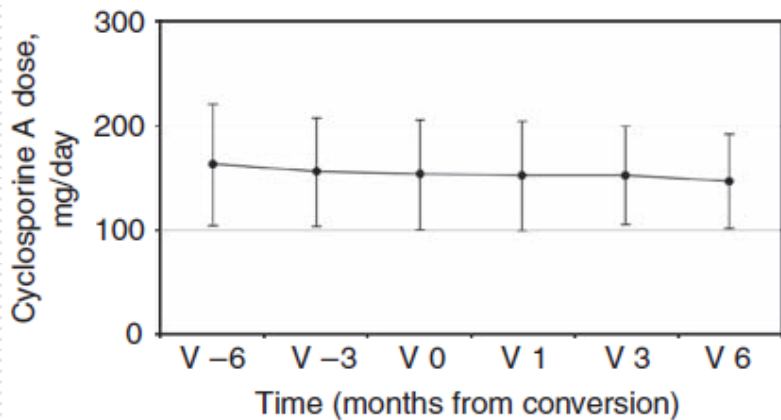
- Etudes non randomisées:

- fonction idem, pas d'effets indésirables

□ N=59

■ 10 ans post transplant

■ Follow up 6 mois



Transplantations rénales adultes

□ CsA:

■ Conversion 1:1 chez patients stables

□ 3 études prospectives randomisées contrôlées

■ N=33 , follow up 35 jours

- AUC et C_{max} générique significativement inférieurs
- Bioéquivalence car 90% CI Cysporin/Neoral de l'AUC et du C_{max} compris entre 0.80-1.25

■ N=73

- 20% des patients sous générique ont nécessité ↑ des doses journalières pour atteindre le C_0 pré conversion

Hibberd et al Transplantation 2006

Qazi et al Clin Transplant 2006

Interchangeability of ciclosporin formulations in stable adult renal transplant recipients: comparison of Equoral and Neoral capsules in an international, multicenter, randomized, open-label trial

Štefan Vítko¹ and Marek Ferkl²

¹Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic and ²Teva Pharmaceuticals Europe, Harlow, UK

Kidney International, 2010

□ N=99

■ Multicentrique, 3.85 ans post transplantation

■ follow up 6 mois

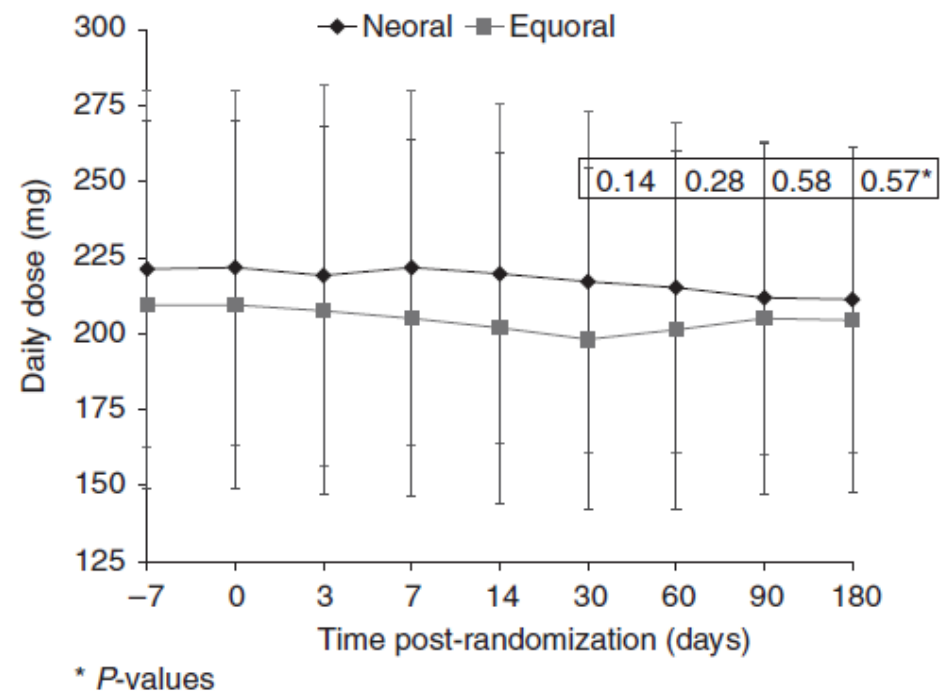


Figure 1 | Efficacy results. Mean daily dose of ciclosporin (per-protocol population; $n = 78$).

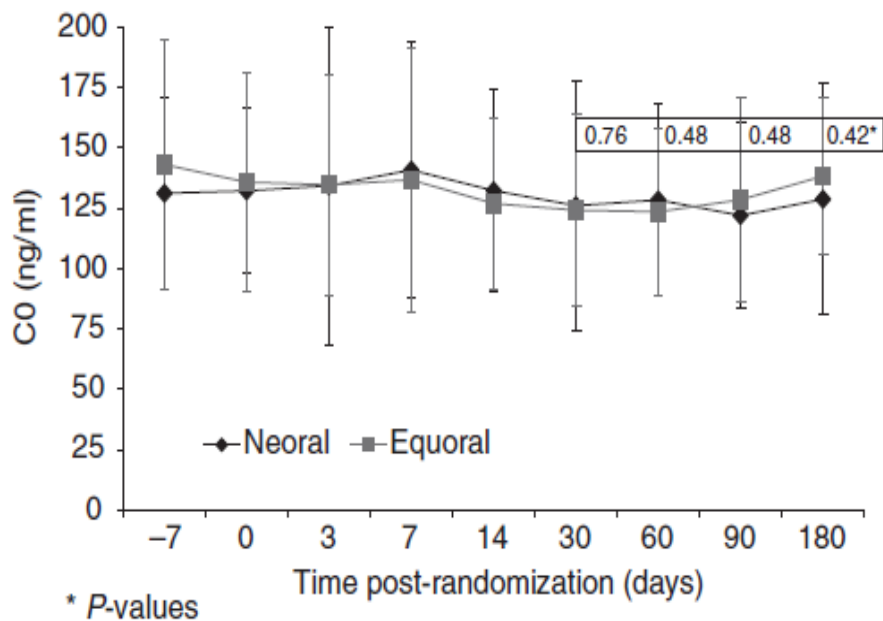


Figure 2 | Efficacy results. Mean trough ciclosporin levels (C0) (per-protocol population; $n = 78$).

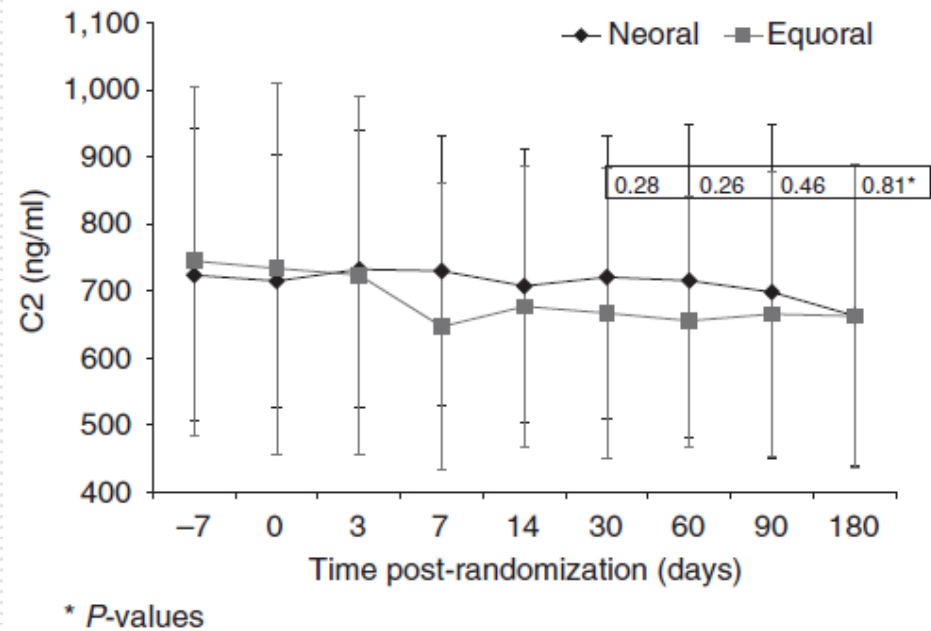


Figure 3 | Efficacy results. Mean ciclosporin levels 2 h after administration of ciclosporin (C2) (per-protocol population; $n = 78$).

Pas de rejet aigue, effets indésirables idem

Efficacité et sureté du générique

Transplantations rénales adultes

□ CsA:

■ *De novo*

□ Rétrospectif

□ N=188

■ C0 identique

■ incidence augmentée de rejets aigus

- 39% vs 25%

■ incidence augmentée de rejets corticorésistants

- 19% vs 8%

Transplantations rénales adultes

□ Tacrolimus:

■ *De novo*

□ 3 études non randomisées

- Pas de différence de survie du greffon à court terme

□ 1 étude randomisée contrôlée

- ↓C0 à 6 mois et 2x plus de rejet aigu
-

Transplantations rénales et hépatiques adultes

□ Tacrolimus:

■ Conversion

- Rétrospective, non-randomisée, monocentrique
- 48 foie et 55 reins
- >3 mois post transplantation, fonction stable
- Dose de conversion 1:1
- Suivi selon C0
- Follow up 14-90 jours

□ Modification de la dose journalière N=43

■ ↑ 51.2%

■ ↓ 48.8%

} jusqu'à 50%

□ ↓ significative C0/dose journalière ajustée au poids

■ 15.9% foie et 11.9% rein

■ Pas de rejet aigue

■ Monitoring plus fréquent

A Multicenter Experience With Generic Tacrolimus Conversion

Lisa M. McDevitt-Potter,^{1,6} Basma Sadaka,² Eric M. Tichy,³ Christin C. Rogers,² and Steven Gabardi^{4,5}

- Prospective, observationnelle, 4 centres
- 70 transplantés stables
 - Reins N=37
 - Foie N=28
 - Combinés N=5
- Conversion
 - 70+/-50 mois post greffe
 - 1:1

□ Résultats:

- Dose journalière et C0 idem pré-post conversion
 - Pas de rejet aigue
 - Coût mensuel:
 - 645\$ princeps vs 593\$ générique !
-

Transplantations rénales adultes

□ Mycophénolate mofétil:

■ Etudes observationnelles

□ N=24, *conversion*

- AUC identique, fonction greffon stable à 1 an

□ N=17, *de novo*, génériques Tac et MMF

- Pas de RA, perte greffon, ni décès à 7.6mois suivi

■ Etude prospective, randomisée

□ N=18, *de novo*

- Créatinine, rejet aigue, survies patient et greffon identiques à 2 ans
-

Transplantations cardiaques

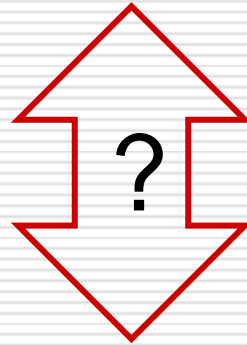
□ Conversion:

- Etude randomisée, crossover, générique CsA, follow up 2 semaines
- N=16 greffés stables
 - $\downarrow C_{\max}$ et AUC
 - C_{\max} générique en dehors de l'IC
 - 90% IC 1.2-1.42
 - Non bioéquivalent

En résumé

- Faible qualité des évidences à disposition
 - Études non-randomisées, rétrospectives ou observationnelles, centre unique
 - 1 étude randomisée avec CsA
 - Résultats d'un générique ne peuvent être interchangeés avec un autre générique
 - Pas de follow up long terme
-

Bioéquivalence entre un
IS générique et l'IS princeps



Équivalence thérapeutique

-
- Nécessité d'études randomisées contrôlées afin de prouver
 - l'efficacité et la sureté des génériques immunosuppresseurs
 - *de novo* ou conversion de patients stables
 - transplantés rénaux uniquement
 - risque vital pour foie, cœur et poumons
-

□ Pharmacovigilance post enregistrement

- nécessité d'un contrôle post marketing par les autorités de santé de chaque pays
- publications des résultats
- acquisition d'une confiance en leur utilisation

□ Analyse pharmaco-économique

-
- CsA greffés rénaux *de novo* aux Etats-Unis
 - Entre 1996-2004
 - N=183 princeps vs N=44 générique
 - Coût total significativement plus haut si générique au cours de la première année: **+12%**
 - Suivi plus fréquent
 - Augmentation des autres immunosuppresseurs

+12%

	Branded CsA (n = 183)	Generic CsA (n = 44)	p-Value
Mean healthcare costs^a			
Immunosuppressants	8 567 (4886)	10 353 (4424)	0.02*
CsA	5 034 (3352)	5 403 (3076)	0.40
other	3 533 (2449)	4 950 (3113)	0.01*
Other medications	5 431 (3795)	6 285 (3955)	0.06
Outpatient	8 035 (9259)	9 610 (8225)	0.06
Inpatient	10 138 (29 066)	10 234 (18 711)	0.70
Total mean healthcare costs	32 171 (35 017)	36 482 (25 973)	0.07
Clinical outcomes			
Inpatient length of stay [mean days (SD)]	2.0 (8.0)	4.5 (6.1)	0.75
1-year dialysis	19.1%	18.4%	0.93

a Costs are presented as \$US, year 2004 values [mean (SD)].
* p < 0.05.

Économies?

Prix du traitement: 25-30% moins cher

versus

Monitoring traitement

Suivi en milieu spécialisé

} Pour ajustement
du traitement

■ Prix: ~350.-

Taux résiduels du tacrolimus, MPA

Urée, créatinine...sang et urines

Prélèvements et consultation

Concurrence

□ Génériques Cellcept

■ Mepha

■ Teva

■ Sandoz

■ Orion

-39%

□ Princeps:

■ 2011: -12%

■ 2012: -20%

European Society Of Transplantation

- Advisory Committee
 - 17 médecins, chirurgiens, pharmaciens
 - 10 pays
 - Recommendations sur l'emploi des generiques immunosuppresseurs en transplantation d'organe solide
 - Mars 2011
-

-
- ❑ Ne s'oppose pas aux génériques
 - ❑ Les économies liées aux génériques peuvent bénéficier au système de santé dès lors que leur utilisation n'engendre pas de coûts supplémentaires pour le suivi du patient
 - ❑ Seuls les médecins transplantateurs sont habilités à les prescrire (*de novo* ou conversion)
-

-
- ❑ Ne doivent être prescrits que les génériques à critères de bioéquivalence plus stricts
 - ❑ Le suivi du transplanté sous génériques doit être plus rapproché
 - ❑ Le générique doit être prescrit sous son nom commercial, pas de conversion d'un générique vers un autre
 - ❑ Implication des pharmaciens
-

-
- Information et éducation du patient:
 - différentes formulations de la même molécule, apparence, informer son médecin de toute substitution non programmée
 - Médecin doit pouvoir prescrire l'immunosuppresseur princeps s'il le désire
 - Nécessité de collecter les données d'efficacité, de tolérance, de sûreté et de coûts des génériques immunosuppresseurs
-

Danish Medical Agency July 2011

- « Monitoring at more frequent intervals typically involves the taking of extra blood samples to measure the concentration of the medicine in the blood. Such intervention is not considered compatible with generic substitution »
 - Must have a drug supply that we rely on. Today with IS generic we do not have that
-

Enfants

- ❑ 2003, American Society of Transplantation
 - Pas de data
 - ❑ jamais testés pour les génériques
 - Métabolisme accéléré des immunosuppresseurs
 - ❑ Dose supérieure de 50%
 - Pas d'utilisation
-

En Suisse

- ❑ Pas de prescription d'IS génériques
 - ❑ Ordonnance:
 - « ne pas remplacer pour des raisons médicales »
 - Pharmaciens délivrent l'original
 - Patients paient 10% (au lieu des 20%)
 - ❑ Si nécessaire:
 - Justificatif envoyé par le médecin transplantateur à l'assurance du receveur
-

« It may be true, but it is not necessarily true »

« The absence of evidence of
differences is not equal of no differences »
