

CHOIX DES IMMUNOSUPPRESSEURS : GENERIQUES OU PRINCEPS ? EXPERIENCE DE L' HOPITAL CHARLES NICOLLE A TUNIS

**Pr. Taieb BEN ABDALLAH
Pr. Ag. Kaies HARZALLAH
Tunis**

Introduction

- Les IS génériques pourrait constituer une alternative pour abaisser ce coût tout en assurant la même efficacité et la même sécurité d'utilisation.
- L'utilisation des IS génériques reste débattue
- Les IS utilisés chez les greffés rénaux sont nécessaires pour assurer la survie des greffés mais leur coût est très élevé (3000 à 5000 Euros par an à partir de la deuxième année).

Définitions (1)

- Un médicament générique est identifié par son nom chimique officiel plutôt que par son nom commercial.
- Il a la même composition quantitative et qualitative en substances actives que le princeps, ainsi que la même forme pharmaceutique.
- Il doit exercer les mêmes effets pharmacologiques sur le même site d'action, aux mêmes posologies, avec la même voie d'administration et avec la même sécurité.
- Il doit être bio-équivalent :

Définitions (2)

- les essais cliniques ne sont pas exigés avant sa commercialisation
- Les données pharmaco toxiques ne sont pas exigées
- La substitution d'un produit par un autre ne requiert pas l'accord :
 - du médecin prescripteur
 - du pharmacien
 - du patient
- Il nécessite une AMM

Bioéquivalence



☞ Deux médicaments sont dits bioéquivalents s'ils ont la **même biodisponibilité**.

☞ Il faut donc que la quantité de principe actif qui atteint le site d'action et la vitesse à laquelle ce phénomène a lieu soient identiques.

Equivalence thérapeutique

☞ La bioéquivalence d'une nouvelle forme pharmaceutique (T=test) doit être démontrée par rapport à une forme pharmaceutique de référence (R) dont les effets thérapeutiques et indésirables ont été documentés selon la méthodologie des essais cliniques classiques

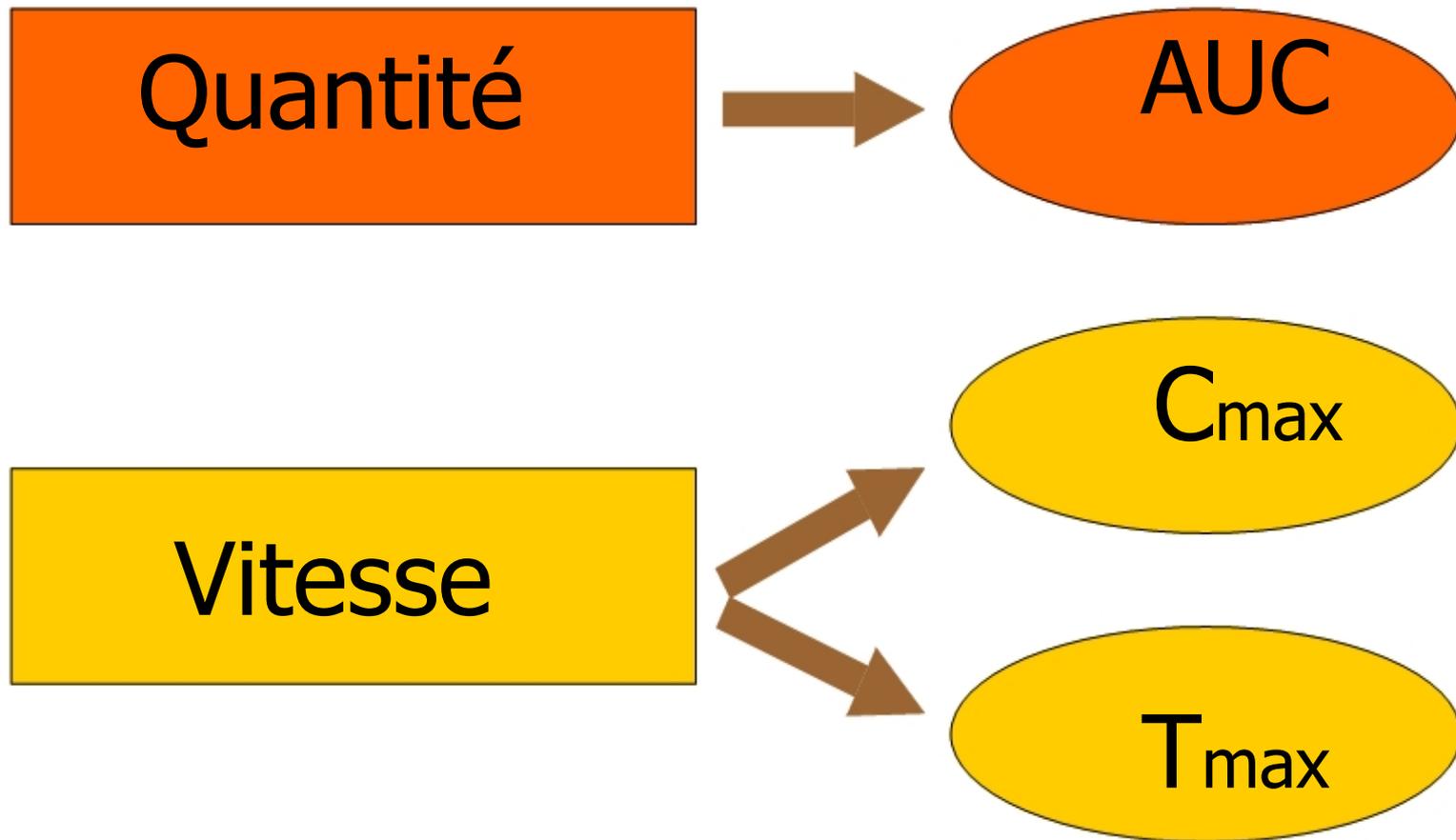
☞ Ce n'est que dans ces conditions que la bioéquivalence peut être considérée comme un substitut légitime de l'équivalence thérapeutique

Biodisponibilité

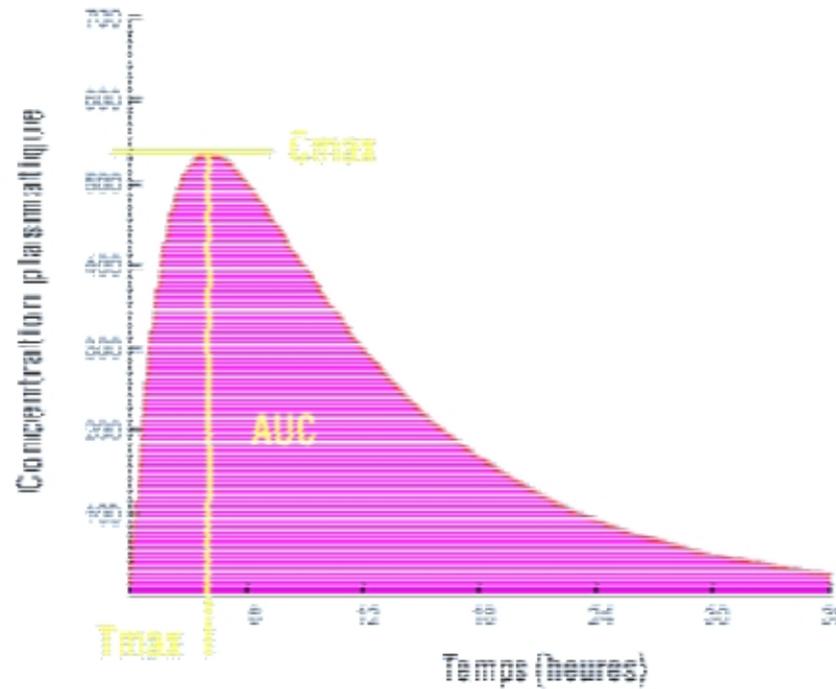
Pourcentage de la dose d'un principe actif qui atteint la circulation sous forme inchangée.

La biodisponibilité est propre à un médicament, à une forme galénique spécifique et à une voie d'administration donnée

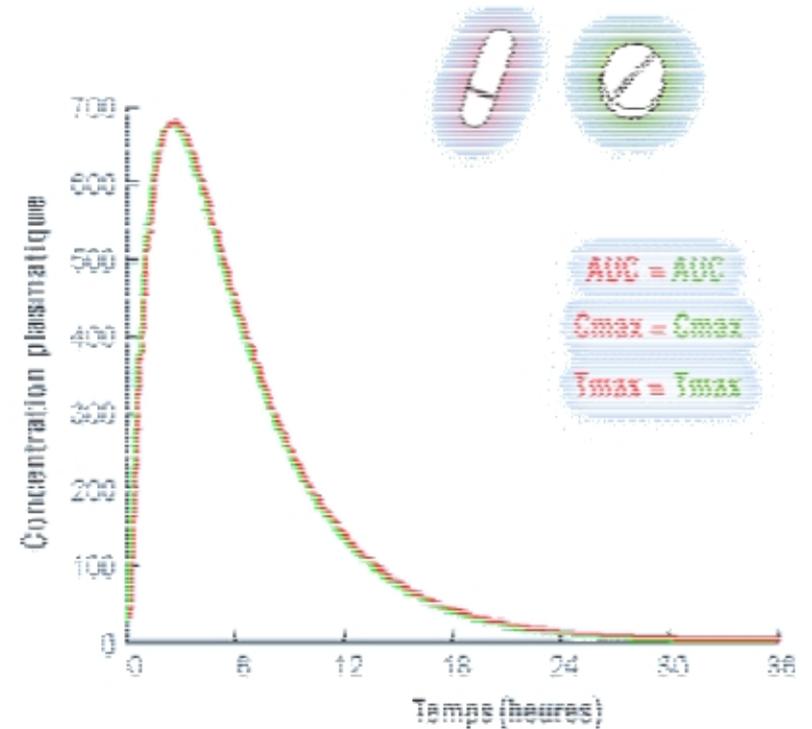
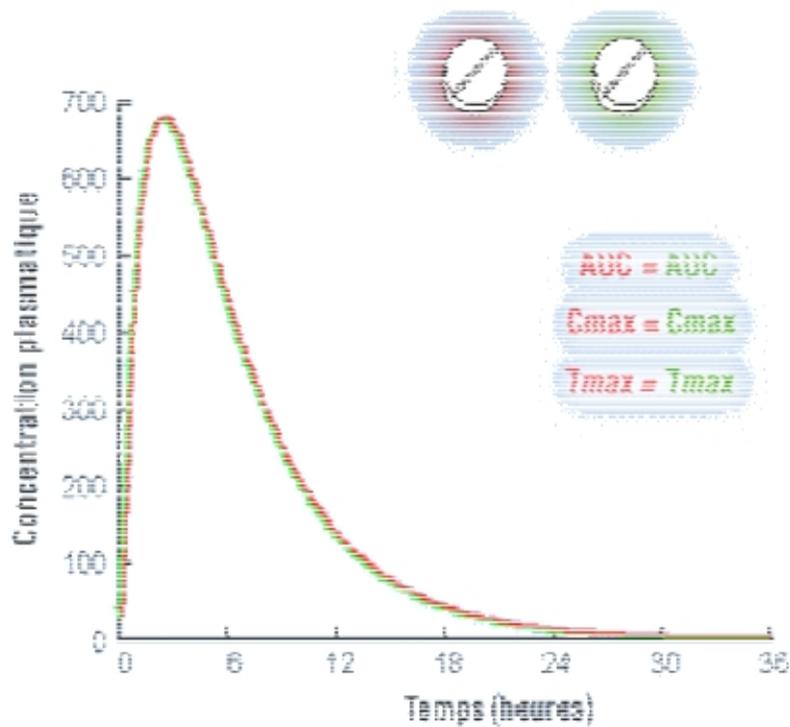
Mesure de la biodisponibilité



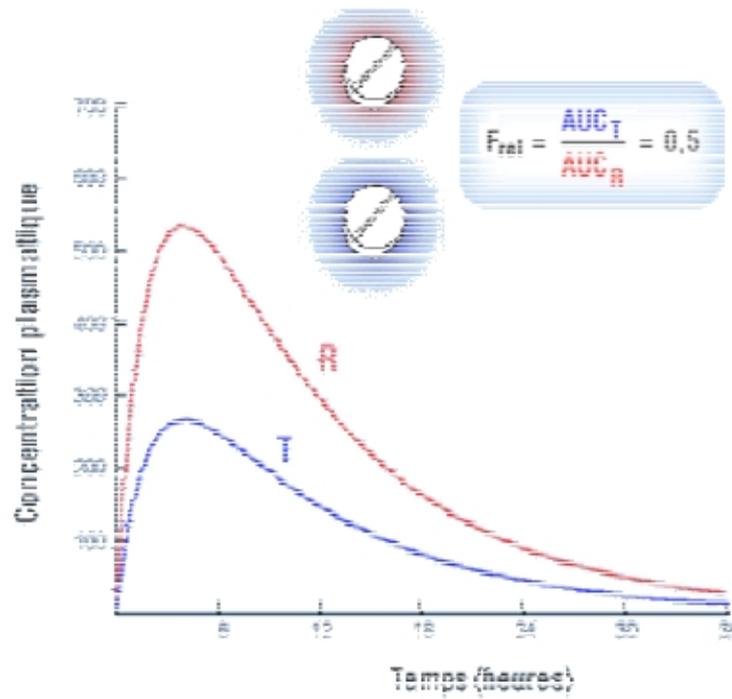
Mesure de la biodisponibilité



Bioéquivalence



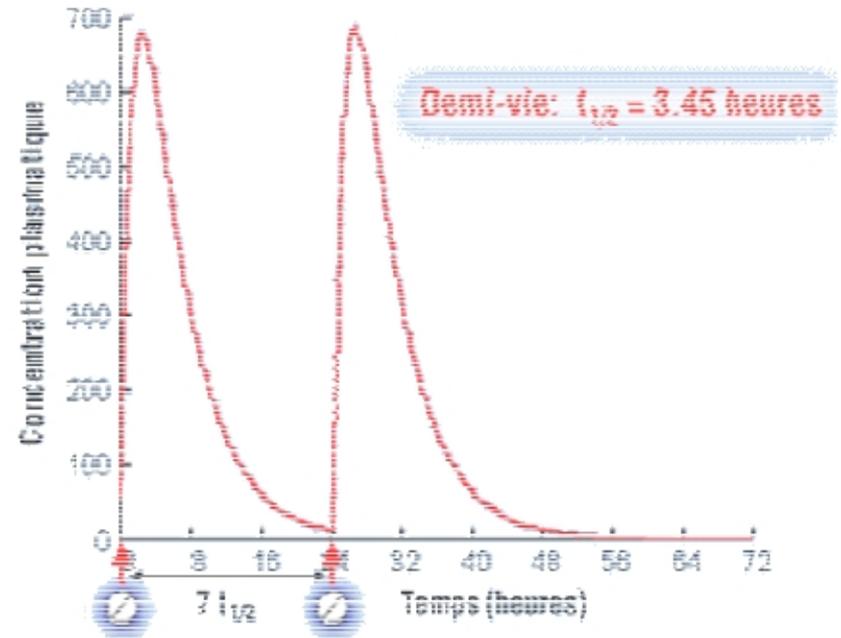
Non-bioéquivalence



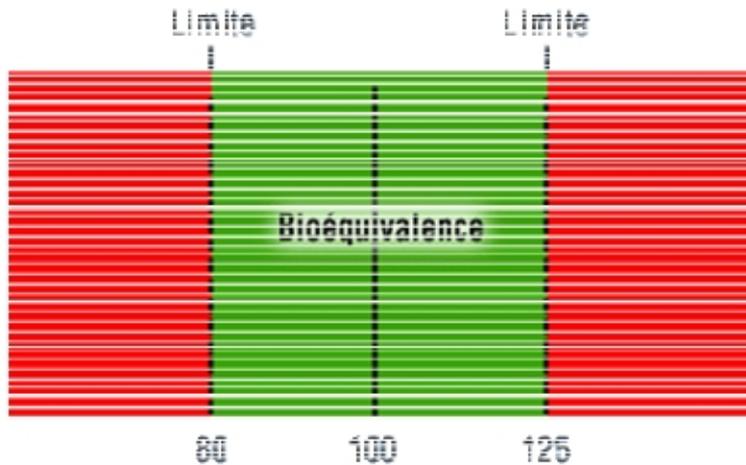
Les études de bioéquivalence

☞ Même volontaire à qui on administre successivement les deux préparations

= réduction de la variabilité Intra individuelle



Statistiques: intervalle de confiance



Méthode actuelle

24-48 volontaires

Moyenne \pm intervalle de confiance à 90%

AUC et Cmax

Limites de bioéquivalence 80-125%
(IS = 90-111%)

Comparaison entre un produit original et un générique

☿ Identique

- II Principe actif
- II Dose unitaire
- II Voie d'administration
- II Schéma posologique
- II Effets thérapeutiques, indications
- II Effets secondaires
- II Bioéquivalence

☿ Semblable

- II Forme pharmaceutique
- II Stabilité

☿ Différent

- II Nom
- II Autorisation de mise sur le marché
- II Emballage
- II Prix

Immunosuppresseurs en Tunisie

- 1986 : Sandimmun
 - 1994 : Néoral
 - 1996 : Cellcept
 - 2000 : Consupren (Ivax , R. tchéque)
 - 2004 : Equoral (Ivax , E U)
 - 2006 : MMF500 (Médis Tunisie)
- Pour les 3 derniers produits l'utilisation a démarré à l' Hôpital Charles Nicolle

EQUORAL

Etudes de bio-équivalence de l' EQUORAL

- M A Masri, T Andrysek, and V Matha

Transplantation Proceeding, 35, 2745-2747 (2003)

- 44 volontaires sains : 18 – 45 ans

**- comparaison de 3 cyclosporines à la dose
unique de 200 mg per os**

Néoral (Novartis – USA)

Néoral (Sandoz – UK)

Equoral (Ivax – USA)

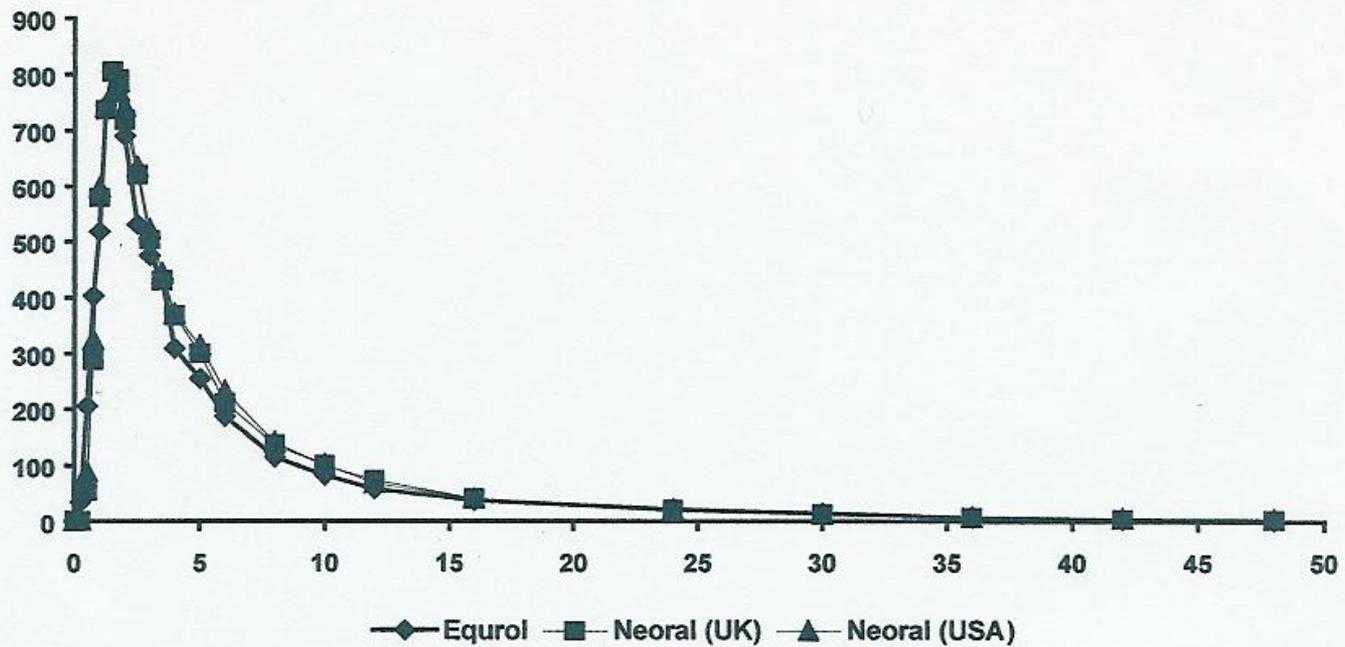


Fig 1. The pharmacokinetics profile of the three formulations.

Table 1. The Comparative Results of Equoral and Neoral

Condition	Drug	AUC o-t	AUC inf	Cmax	Tmax	T1/2
Fasting	Equoral (SGC)	3730	3922	912	1.6	9.97
Fasting	Neoral (SGC)	3870	4074	1026	1.46	10.6
Fasting	Equoral (O.S)	4109	4329	1083	1.25	12.67
Fasting	Neoral (O.S)	4173	4403	1079	1.28	12.40
Fed	Equoral (SGC)	3989	4262	942	2.3	14.87
Fed	Neoral (SGC)	3819	4026	889	1.79	11.2
Fed	Equoral (O.S)	3165	3355	613	1.53	10.37
Fed	Neoral (O.S)	3099	3273	591	1.57	10.63
LSM	Equoral Vs Neoral	99.1	99.9	97.8		

Activité de greffe rénale à l'hôpital Charles Nicolle

**Juin 86 – Décembre 2008 : 406 TR
adultes**

Age moyen : 32,6 ±9,6 ans

Sexe : M : 274 (67,5 %) - F : 132 (32,5 %)

DV : 327 (80,5 %) DEME : 79 (19,5 %)

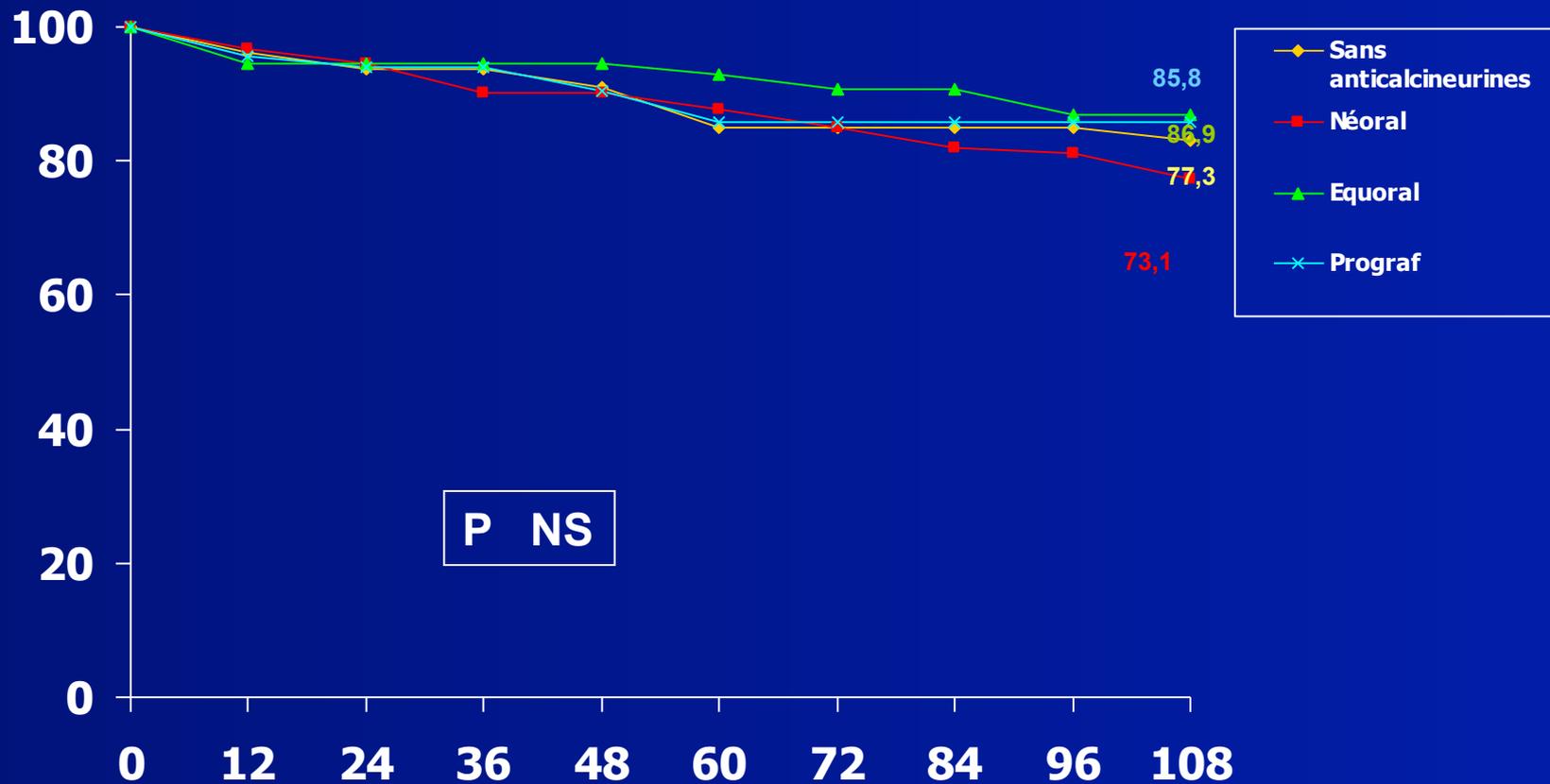
Traitement Immunosuppresseur

Antimétabolites: AZA : 176 (43,4 %)
 Cellcept : 177 (42,1 %)
 MMF : 59 (15,5 %)
 Total : 406

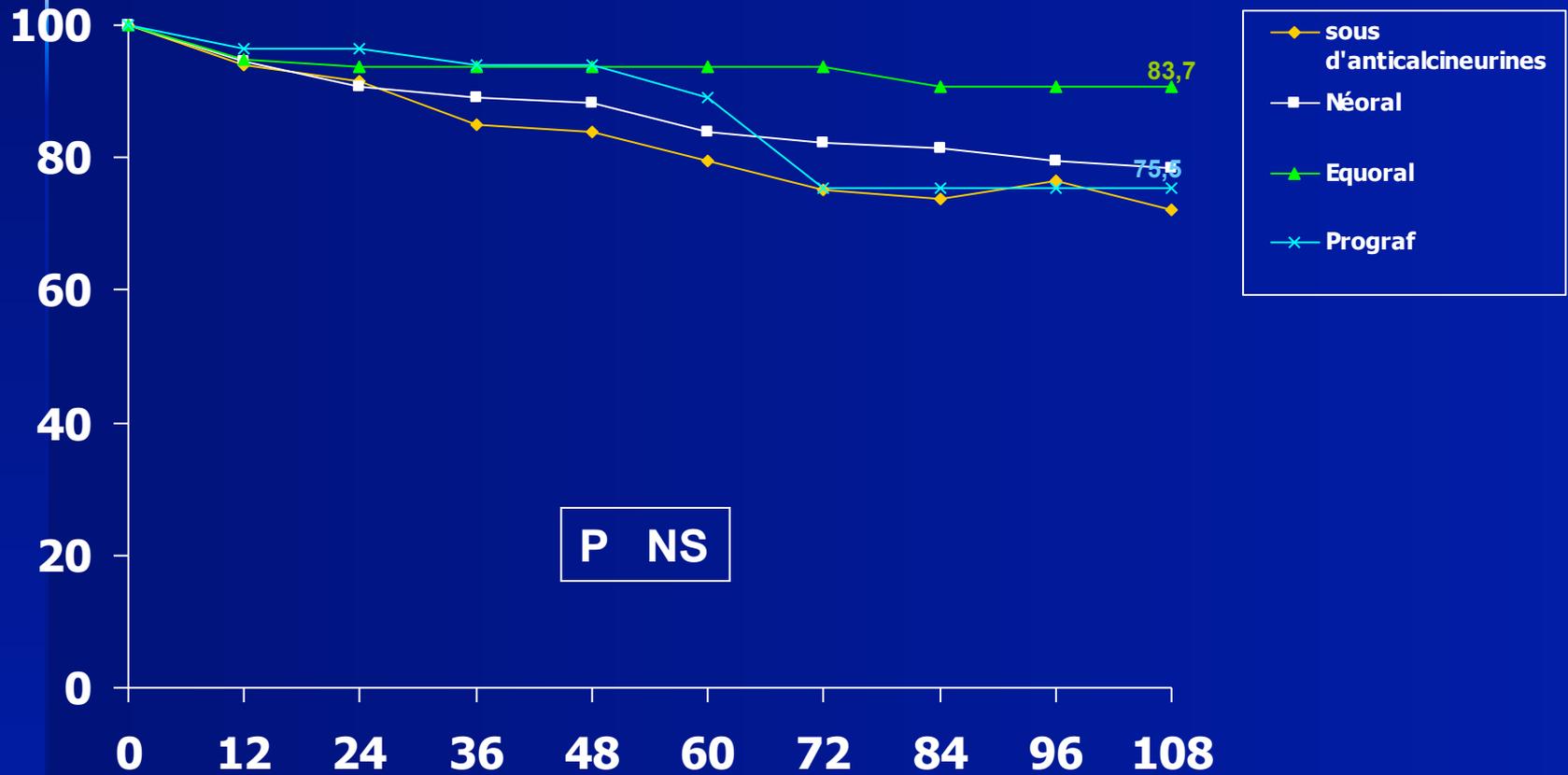
Anticalcineurines

	Total (%)	Avant 2000 (%)	Après 2000 (%)
Pas d' anticalc	85 (20,9)	69 (41,8)	16 (6,6)
Néoral	132 (32,5)	89 (54)	43 (17,8)
Equoral	101 (24,9)	0 (0)	101 (42)
Prograf	88 (21,7)	7 (4,2)	81 (33,6)
Total	406	165 (40,6)	243 (59,4)

Survie du patient sans anticalcin./ Néoral/Equoral/Prograf



Survie du greffon sans anticalcin./ Néoral/Equoral/Prograf



MMF

Etudes de bioéquivalence du MMF

- **M A Masri, T Andrysek, S Rizk and V Matha** Transplantation Proceeding, 36, 84-85 (2004)
- **Volontaires âgés de 18 à 45 ans**
- **Comparant le Cellcept (Roche - Suisse) au MMF (Medis - Tunisie)**
- **Prise de 500 mg pour chaque médicament**

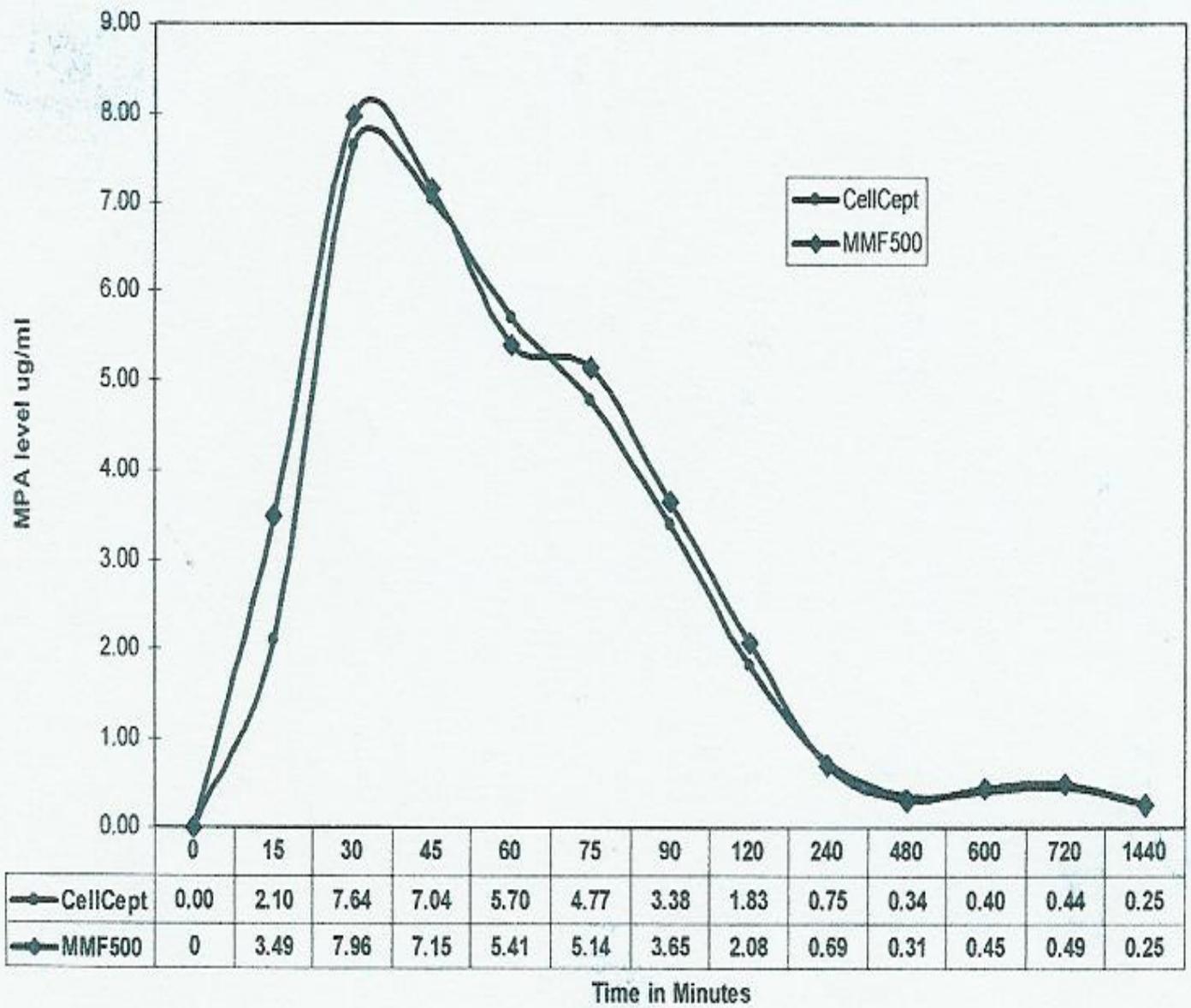


Fig 1. Pharmacokinetic profiles of MMF 500 and CellCept.

ROLE OF GENERICS IN TRANSPLANTATION

Table 1. Pharmacokinetic Profiles of TM-MMF and Cellcept

Parameter	Cellcept (500 mg)	TM-MMF (500 mg)	Ratio of least square
AUC _{0-t} (ug · h/mL)	24.35	23.68	97.3
C _{max} (ug/mL)	18.91	19.83	102.3
T _{max} (h)	0.626	0.569	

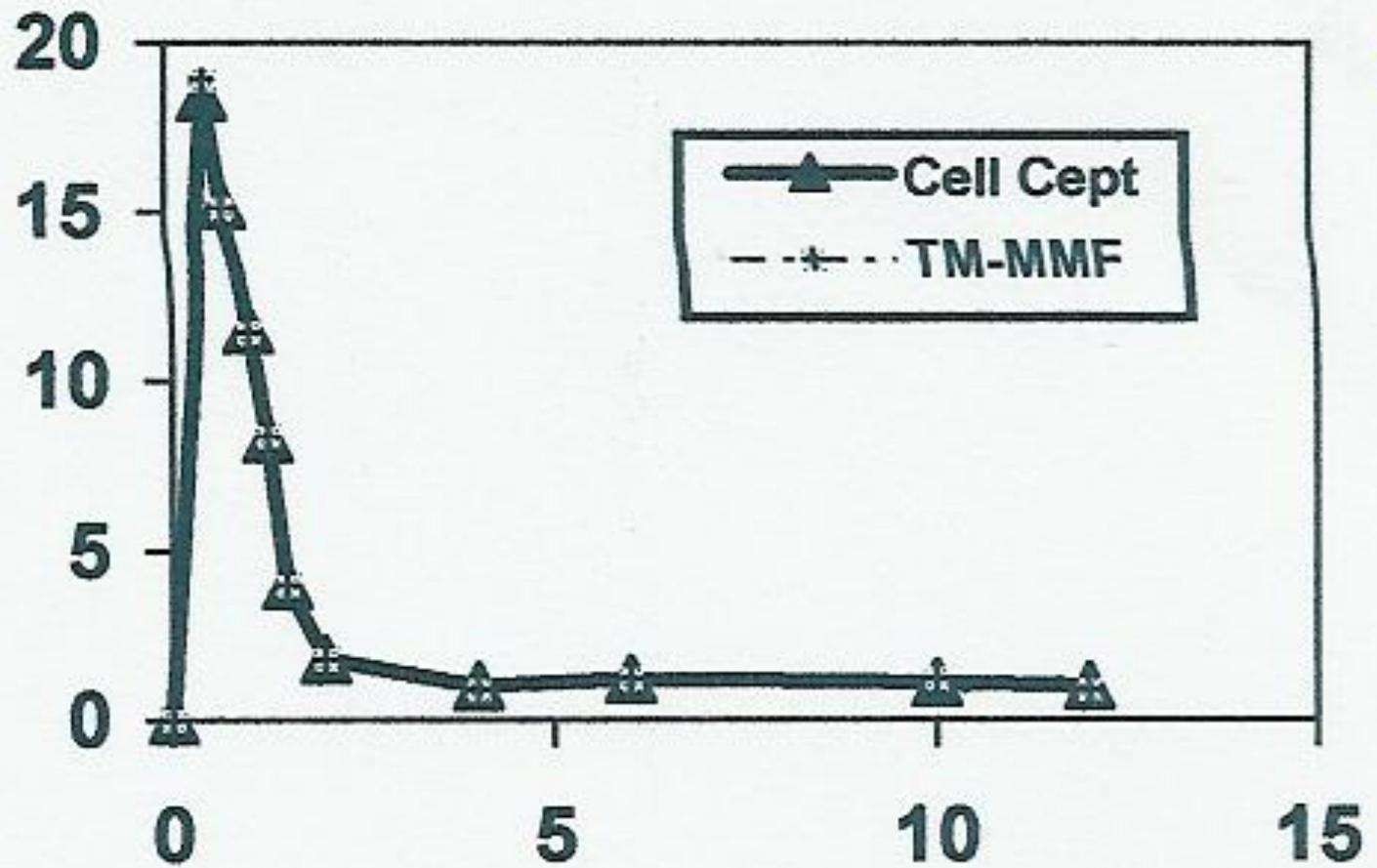


Fig 1. The pharmacokinetic profiles of TM-MMF and Cellcept.

**UTILISATION D' UN GENERIQUE
DU MMF EN TRANSPLANTATION
RENALE. RESULTATS A DEUX ANS
Hôpital Charles Nicolle - Tunis**

MATERIEL ET METHODE

**Etude prospective, monocentrique et randomisée.
18 patients : première transplantation rénale
entre Février et Août 2007.**

2 groupes:

G1 : 10 patients traités par Cellcept

G2 : 8 patients traités par MMF500

**Traitement IS d'induction : solumedrol et Acps mono
ou polyclonaux.**

Traitement IS d'entretien :

Prednisone à 10mg/j ,

Prograf à 0.15 mg/ Kg/ jour) ,

Cellcept ou MMF à la dose initiale de 2 g par jour.

CRITÈRE PRINCIPAL : rejet aigu jusqu'à 2 ans

CRITÈRES SECONDAIRES : créatinémie sérique,
la survie actuarielle et les effets secondaires.

Détermination de l'AUC à j0, j7, j30 puis à 3 et 6 mois.
Une AUC du MMF cible à 40 microgr/ml.h a été retenue

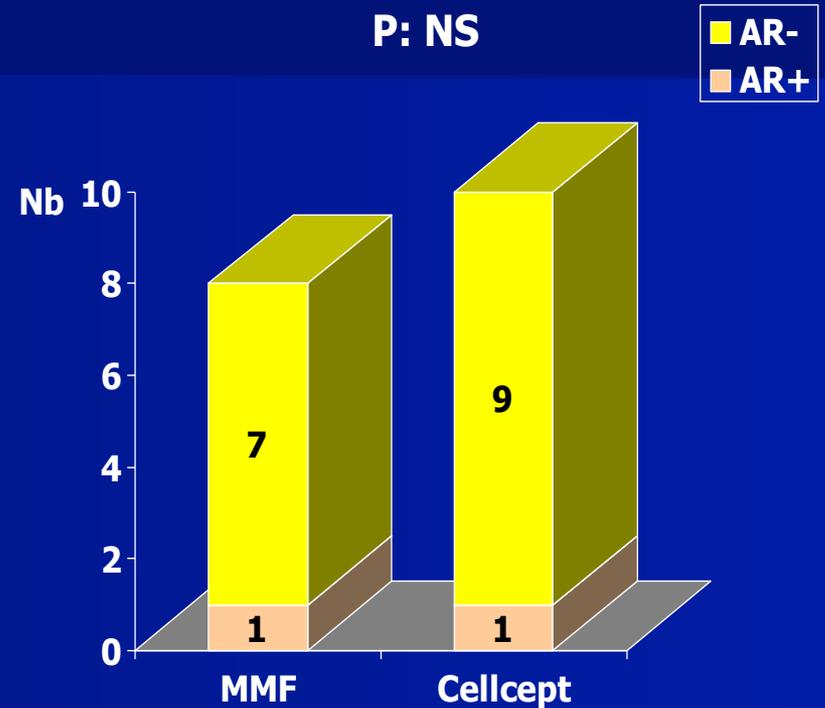
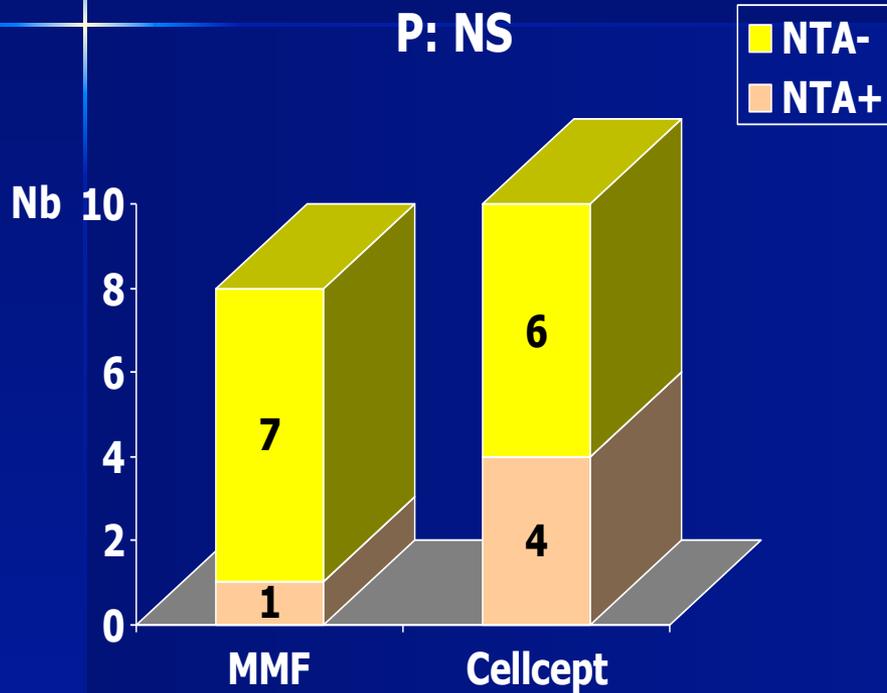
Concentration sérique du Tacrolimus à T0 :

Avant 3 mois : 10 - 15 ng/ml

Après 3 mois : 8 - 10 ng/ml

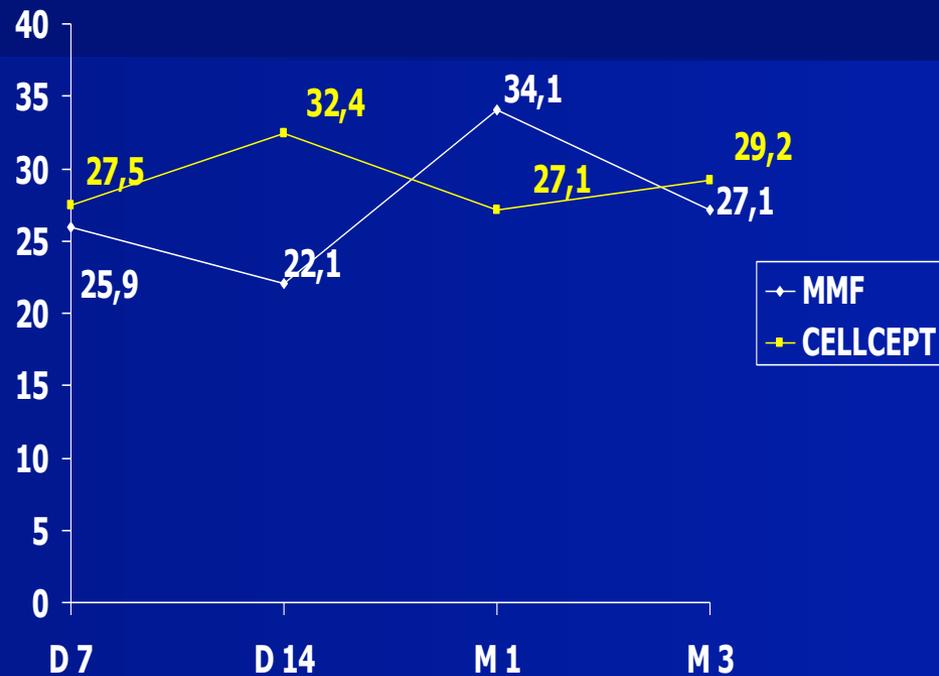
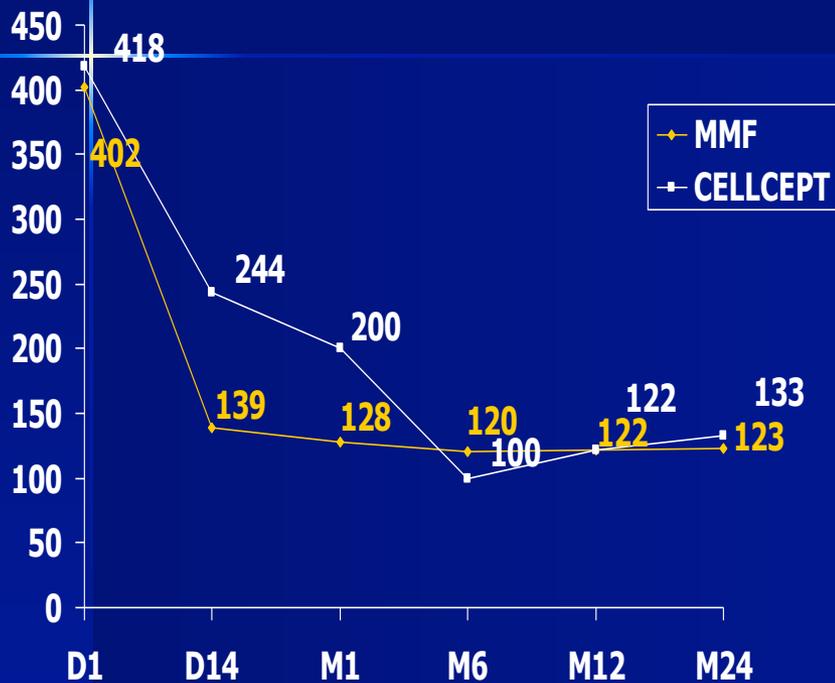
RESULTATS

	MMF500	Cellcept	P
Nombre des patients	8	10	NS
Age moyen \pm DS (ans)	34.7 \pm 9.7	34.7 \pm 9.7	NS
Femme/homme	2/6	5/5	NS
Age moyen donneurs \pm DS (ans)	43.1 \pm 12.7	43.1 \pm 12.7	NS
Ischémie chaude (min)	39.3 \pm 10.8	39.3 \pm 10.85	NS
Moyenne des identités HLA	3 \pm 1.1	3 \pm 1.3	NS
DP/HD	3/5	3/7	NS
Délai rejet aigu	18.5 \pm 16.2	18.5 \pm 16.2	NS



Nécrose tubulaire aigue

Rejet aigue



**Créatinémie moyenne
(µmol/l)**

Aire sous la courbe (nannogr/ml/h)

	G1	G2	P
Leucocyte/ mm³ à j7	6390±1822	4850±1062	NS
Épisodes infectieux	14	9	NS
Diarrhée	4/10	5/8	NS
Douleur abdominale	2/10	0/8	NS

	MMF	Cellcept
0	100 %	100 %
M6	100 %	100 %
1 an	100 %	100 %
2 ans	100 %	100 %

Survie actuarielle du greffon et des patients

Effets indésirables

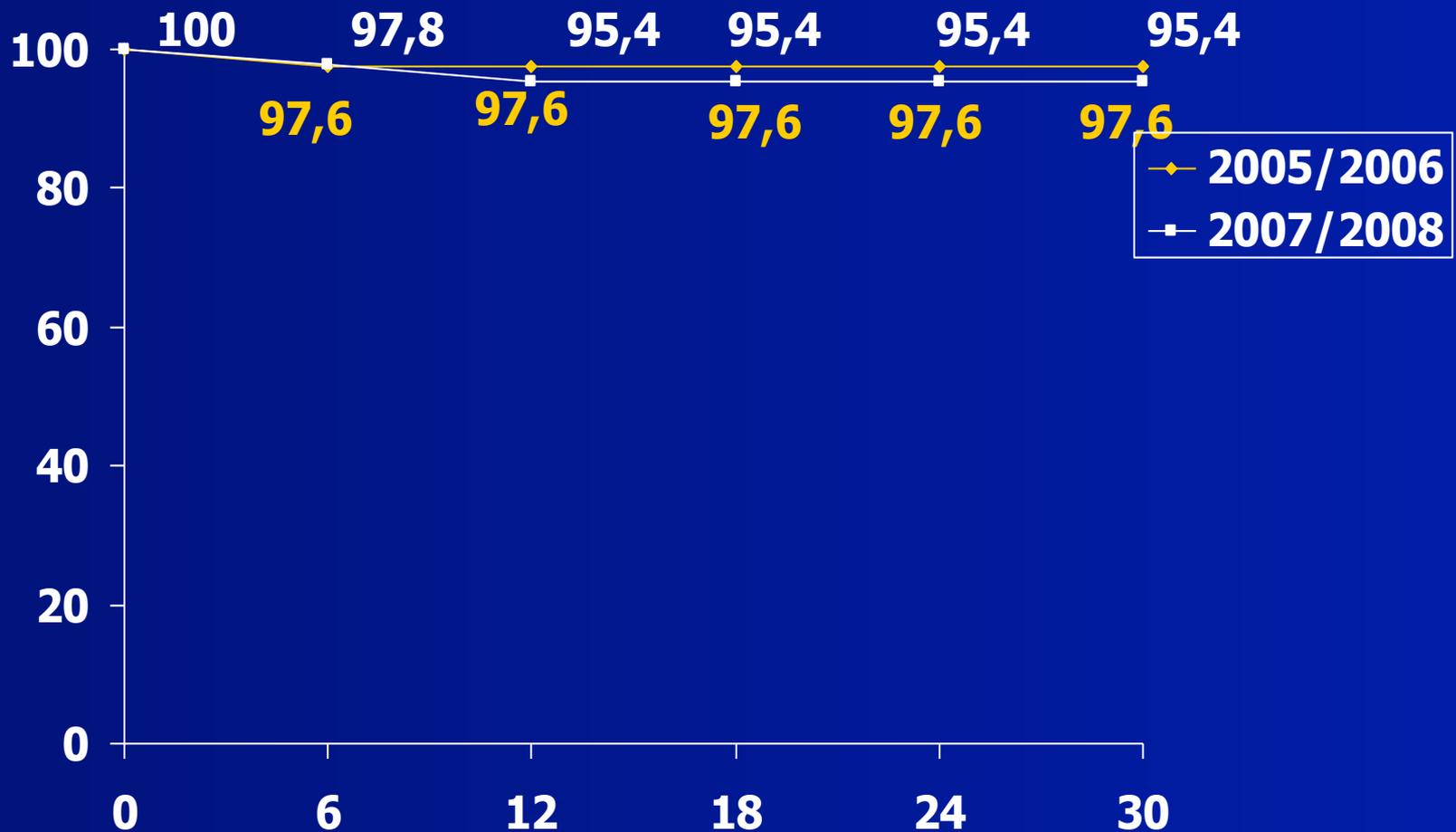
CONCLUSION DE L' ETUDE

L'utilisation d'une formulation générique du MMF est encore très peu rapportée. Nôtre étude portant sur l'utilisation du MMF 500 De novo en transplantation rénale montre bien son efficacité en terme de protection contre le rejet aigu et l'absence d'effets secondaires majeurs. Sa pharmacocinétique est comparable au princeps.

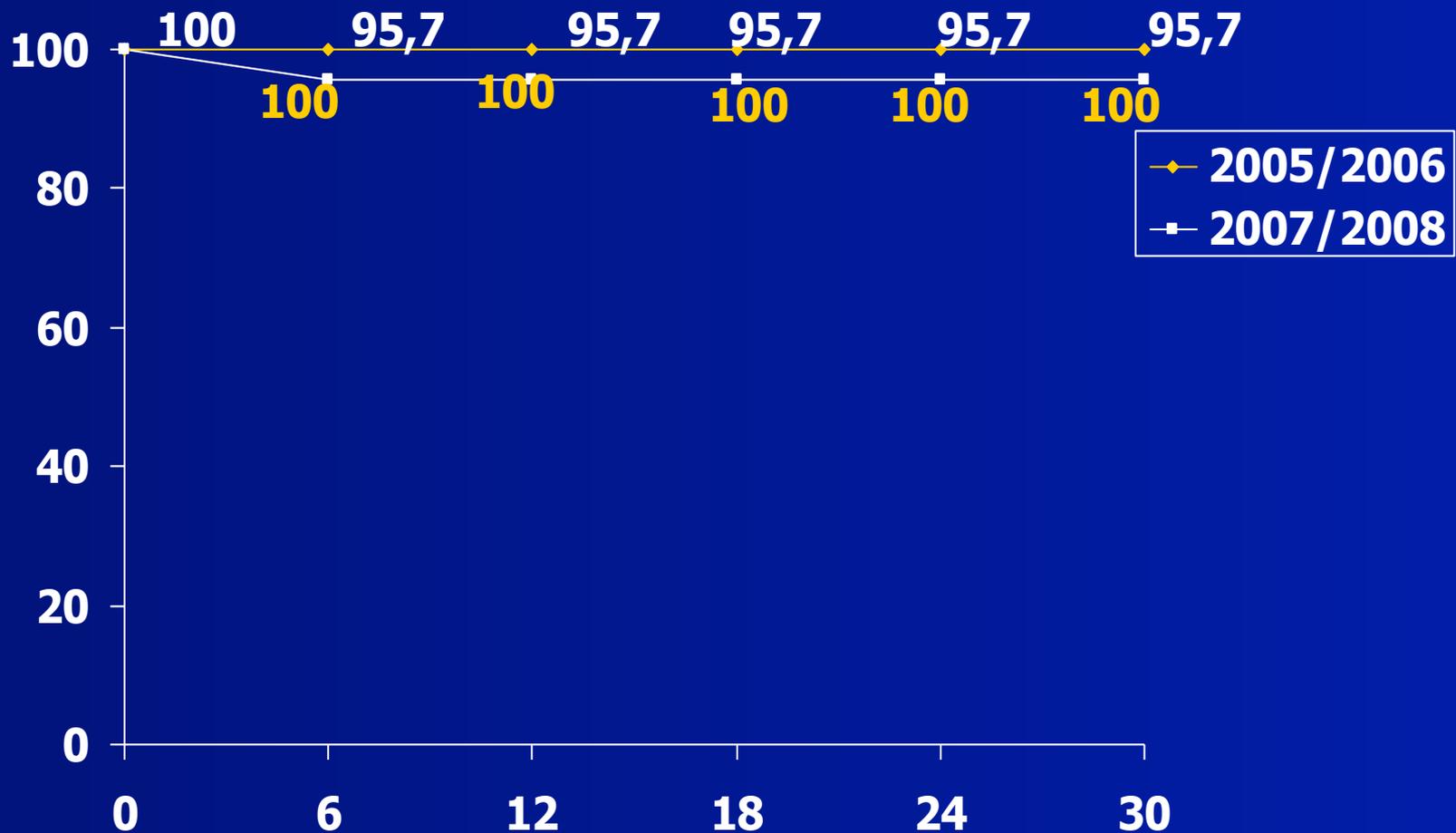
REJET AIGU AVANT ET APRES UTILISATION DU MMF 500

	Nb TR	Nb Rejet (%) 1^{ier} Semestre
Année 2005 et 2006	41	4 (9,8%)
Année 2007 et 2008	70	5 (7,1 %)

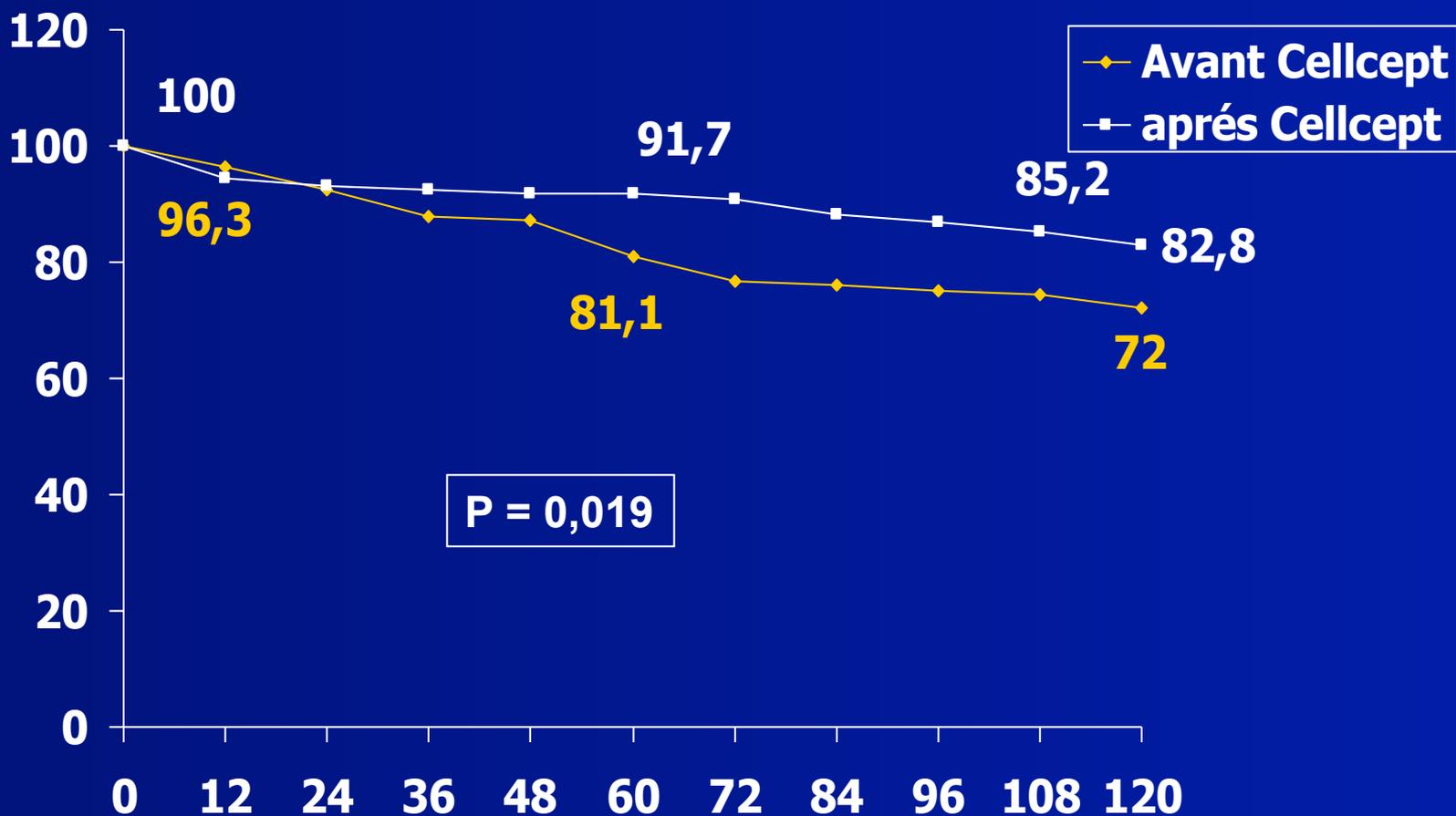
Survie actuarielle du patient Cellcept / MMF



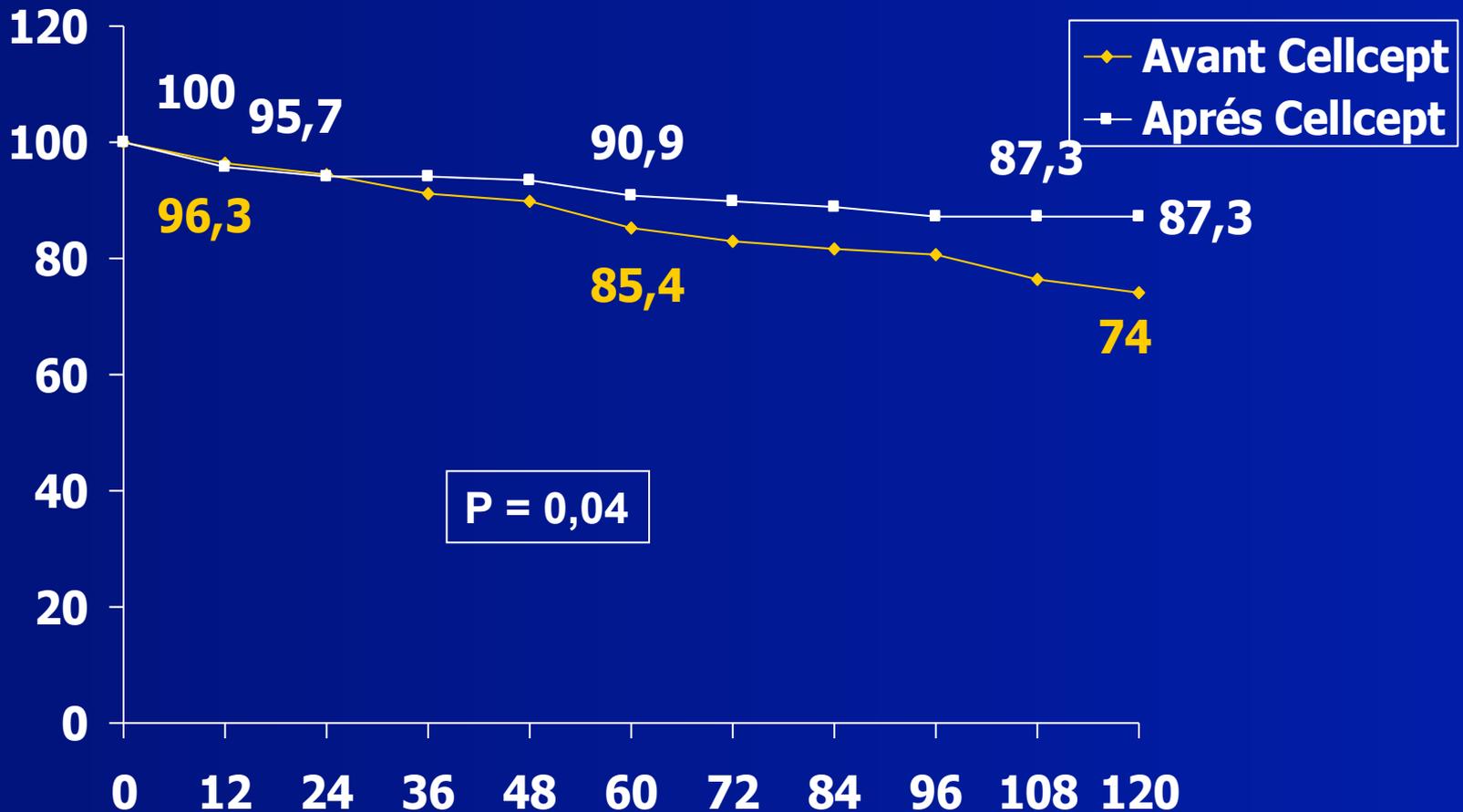
Survie actuarielle du greffon Cellcept / MMF



Survie actuarielle du greffon avant et après Cellcept



Survie actuarielle du patient avant et après cellcept



Les mythes à oublier...



« ... les génériques sont moins efficaces... » « ... les génériques sont moins sûrs... »

« ... les génériques mettent plus longtemps à agir... »

« ... les fabricants de génériques ne sont pas soumis aux mêmes standards de qualité... »

La réalité



- 🌀 Les autorités d'enregistrement sont le garant de la qualité mais ceci doit se faire en concertation avec les prescripteurs.
- 🌀 Un générique peut être moins bon, aussi bon ou meilleur, pour des raisons
 - II de prix
 - II de confort (goût, volume des comprimés,...)
 - II de présentation

CONCLUSION

- L' utilisation des IS génériques ne s' est pas accompagnée d' une augmentation des rejets aigus.
- Les survies actuarielles des greffons et des patients sont identiques
- Il n' y a pas eu plus d' effets secondaires
- Le recours aux IS génériques doit démarrer progressivement après la réalisation :
 - des études de bioéquivalences
 - des essais cliniques comparatifs
- Les autorités de réglementation doivent travailler en collaboration avec les médecins prescripteurs et les pharmaciens

CONCLUSION

L' introduction des IS génériques devrait tenir compte non seulement de la réduction des coûts (qui ne devrait pas être une obsession) mais aussi et essentiellement du devenir des greffés :

- *fréquence des rejets aigus
- *survie du greffon et du greffé
- *confort des greffés
- *effets secondaires

Elle doit se faire progressivement et moyennant un suivi rapproché en cas de substitution

REMERCIEMENTS

- Equipe de Néphrologie :
M. Ounissi, M. Cherif, I. Helal, E. Abderrahim,
M. A. Kheder
- Equipe d' Immunologie :
R. Bardi, I. Sfar. Y. Gorgy
- Equipe d' Urologie :
R. Slama, A. Derouich, M. Sfaxi, M. Chebil