

Prise de position de la Société Suisse de Transplantation

Utilisation de médicaments génériques pour l'immunosuppression après greffe d'organes

Pierre-Alain Clavien^a,
Thomas Fehr^b

- a Prof., président de la Société Suisse de Transplantation (STS)
b Prof., membre du Advisory Committee de la Société européenne de Transplantation (ESOT)

L'année dernière des préparations génériques pour plusieurs médicaments immunosuppresseurs ont été enregistrées sur le marché suisse comme en Europe. Les médicaments immunosuppresseurs sont classés comme «*narrow therapeutic index drugs*» (NTIDs), c'est-à-dire qu'il s'agit de substances possédant une très étroite marge thérapeutique entre un dosage optimal, une toxicité (en cas de surdosage) et une perte d'efficacité (en cas de sous-dosage). Les nouveaux génériques des médicaments immunosuppresseurs remplissent les contraintes strictes des NTIDs telles qu'elles ont été exigées par les instances officielles européennes et suisses. Ces contraintes stipulent que l'exposition à la substance active mesurée par le «soudage sous la courbe» (*area under the curve* AUC) doit se situer dans un intervalle de 90-111% par rapport à la préparation originale.

Si des recommandations doivent être faites pour l'utilisation d'immunosuppresseurs génériques chez les patients après greffe d'organes, il est important de comprendre que des études d'efficacité clinique ne sont pas exigées pour l'autorisation de mise sur le marché de ces génériques. Seule est demandée la bioéquivalence dans un intervalle de 90-111% chez des volontaires sains après administration d'une dose unique du générique testé. La mise sur le marché du générique n'exige pas d'étude avec administration de doses multiples, ni d'étude chez des patients avec polymédication, ni d'étude chez des patients présentant une fonction hépatique ou rénale réduite. Pour cette raison le passage d'un immunosuppresseur original à un générique doit être sujet à une grande circonspection. Néanmoins le passage au générique offre une économie significative chez des patients qui doivent prendre des médicaments immunosuppresseurs à vie.

La Société européenne de Transplantation (ESOT) a formé un *ESOT Advisory Committee on Generic Substitution* sous la direction de Teun van Gelder et a récemment formulé des recommandations quant à l'utilisation d'immunosuppresseurs génériques en transplantation [1]. La Société Suisse de Transplantation (STS) soutient ces recommandations et les complète. Les points importants sont résumés ci-dessous:

- La substitution d'un immunosuppresseur original par un générique ne doit être effectuée que par le médecin du centre de transplantation, respectivement par un médecin expérimenté dans la prise

en charge de patients transplantés (dans la suite du texte ci-nommé «expert en transplantation»)

- Chaque utilisation d'un immunosuppresseur générique doit être accompagnée par des contrôles cliniques et de laboratoire accrus dans le contexte de la consultation de l'expert en transplantation.
- De multiples substitutions chez un patient donné doivent être absolument évitées, en particulier le changement d'une préparation générique à une autre. Les raisons en sont l'absence d'étude d'équivalence d'un générique à l'autre lors de l'autorisation de la mise sur le marché ainsi que le grand danger de méprise pour le patient.
- Les patients doivent être dûment informés de l'introduction d'un immunosuppresseur générique et doivent être éduqués quant à la prise correcte des nouveaux comprimés. Ils doivent absolument informer leur expert en transplantation au préalable, avant que le changement soit effectif, afin que les consultations supplémentaires soient prévues.
- Les immunosuppresseurs génériques qui ne remplissent pas les nouveaux critères de bioéquivalence des NTIDs ne doivent pas être introduits même s'ils sont depuis longtemps sur le marché.
- Si des immunosuppresseurs génériques sont utilisés, ils devraient l'être préférentiellement *de novo* depuis la date de la transplantation. Un changement ultérieur est actuellement déconseillé (recommandation de la STS; n'est pas l'objet de recommandation de l'ESOT).

Des études scientifiques dans le sens d'analyses post-marketing sont nécessaires afin de pouvoir juger de l'efficacité et de la sûreté des immunosuppresseurs génériques chez des patients gravement malades, prenant de multiples médicaments ainsi que chez les patients avec insuffisance hépatique ou rénale. De telles études ne sont actuellement pas disponibles. La Société Suisse de Transplantation a néanmoins fait un premier pas dans ce sens en s'assurant que l'utilisation d'immunosuppresseurs génériques soit systématiquement saisie dans la banque de données de la Cohorte Suisse de Transplantation afin de pouvoir être analysée ultérieurement.

- 1 van Gelder T. ESOT Advisory Committee Recommendations on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs. *Transpl Int.* 2011;24:1135-41.

Correspondance:
Prof. Pierre-Alain Clavien
UniversitätsSpital Zürich
CH-8091 Zurich
Tél. 044 255 33 00
Fax 044 225 44 49