

Accès au traitement immunosuppresseur et médicaments génériques

Traitement immunosuppresseur
Quelles sont les pistes d'économie ?

Christian Hiesse
France

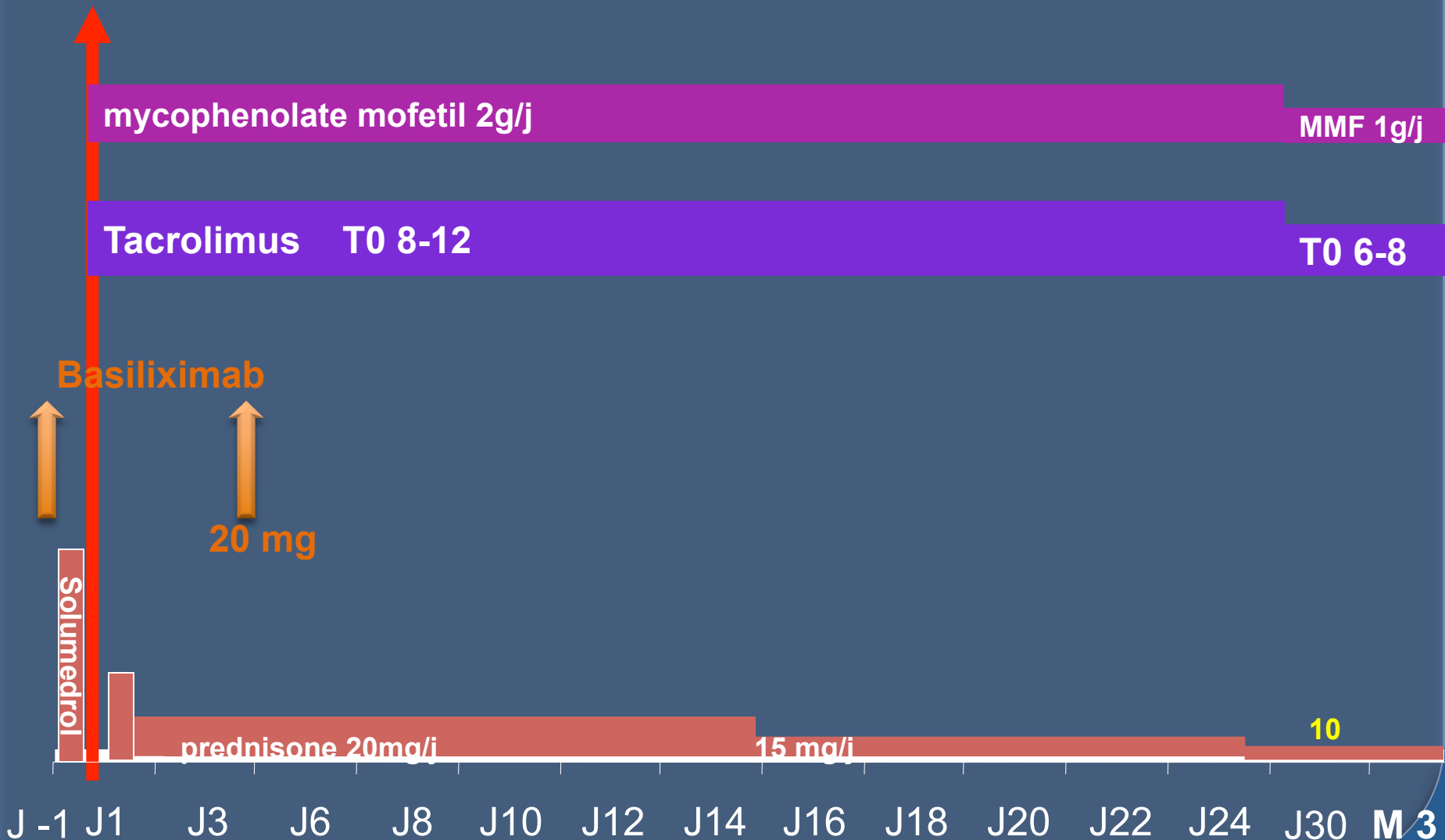
*Transplantation d'organes, de tissus et de cellules.
Développement et pérennisation de programmes nationaux
4e colloque France-Maghreb janv 2010 Alger*

Immunosuppression

Elaborer des schémas (protocoles) selon les meilleurs standards

- Choix limité de médicaments
- Peu de recommandations stables "Evidence-based"
- Eviter les schémas anciens ou "rustiques" (corticoïdes à forte doses – azathioprine)
- Protocoles adaptés aux risques du patient
- Expérience individuelle dans un certain contexte
- Accommodation aux contraintes économiques et financières

Protocole "Standard International"



Protocole "Standard International"

Coût

- Phase initiale J0 – J10

- Basiliximab (2 x20 mg): 3088 €
- MMF (2g/j): 114 €
- Tacrolimus (10 mg/j): 237 €

3439 €

- Phase ultérieure J10 – 1 an

- MMF (1g/j): 2023 €
- Tacrolimus (6 mg/j): 5772 €
- Prednisone 29 €

7824 €

22 € par jour

661 € par mois

Protocole "haut risque immunologique"

Dérivé du protocole "Marrakech"

● Echanges plasmatiques 5 à 10

● IVIg:

- 2g/kg J-1
- 4 cures ?

● Rituximab: 375 mg/m²

● Autres tt:

- Tacrolimus 0,1 x 2 (T0 8-12)
- MMF: 2g/j
- Thymoglobuline 75 mg J0 –J5



Protocole "HRI"

Coût

- Rituximab: 1319 €
- Immunoglobulines: 10800 €
- ATG: 1890 € **24000 €**
- Tacrolimus: 6000 €
- MMF: 4000 €

Quelles sont les pistes d'économie ?

- Détermination et minimisation du risque immunologique
- Choix médico-économique des protocoles immunosuppresseurs
- Artifices pharmacologiques
- Médicaments génériques

Risque immunologique

Identification

Minimisation

Greffe rénale

Survie du greffon selon le type de donneur

Vivant haplo- ID: 16,1

Vivant non-apparenté: 16,7

8000 €

Vivant HLA-identique:

39,7

250 €

Années

10

20

30

40

Risque immunologique: continuum

Greffe plus "sûre"

- Risque diminué de RHA, RC, échec
- Non garanti

Greffe plus "risquée"

- Haut risque de RHA, RC, échec
- Immunosuppression et monitoring



XM CDCs -T et - B

+ B/-T

+T

PRA et DSA LCT - CI I et II

+ CI II

+ CI I

XM cyt flux -T et - B

+ B/-T

+T

DSA HD -

+ Faible MFI

2+ fMFI 3 4 5

+ Forte MFI

2++

Choix "éclairé" du protocole et des médicaments

- Induction ?
- MMF vs AZA
- Minimisation des ACN
- Etc.



ATG Thymoglobuline®

126 € x 15 fl = 1890 €



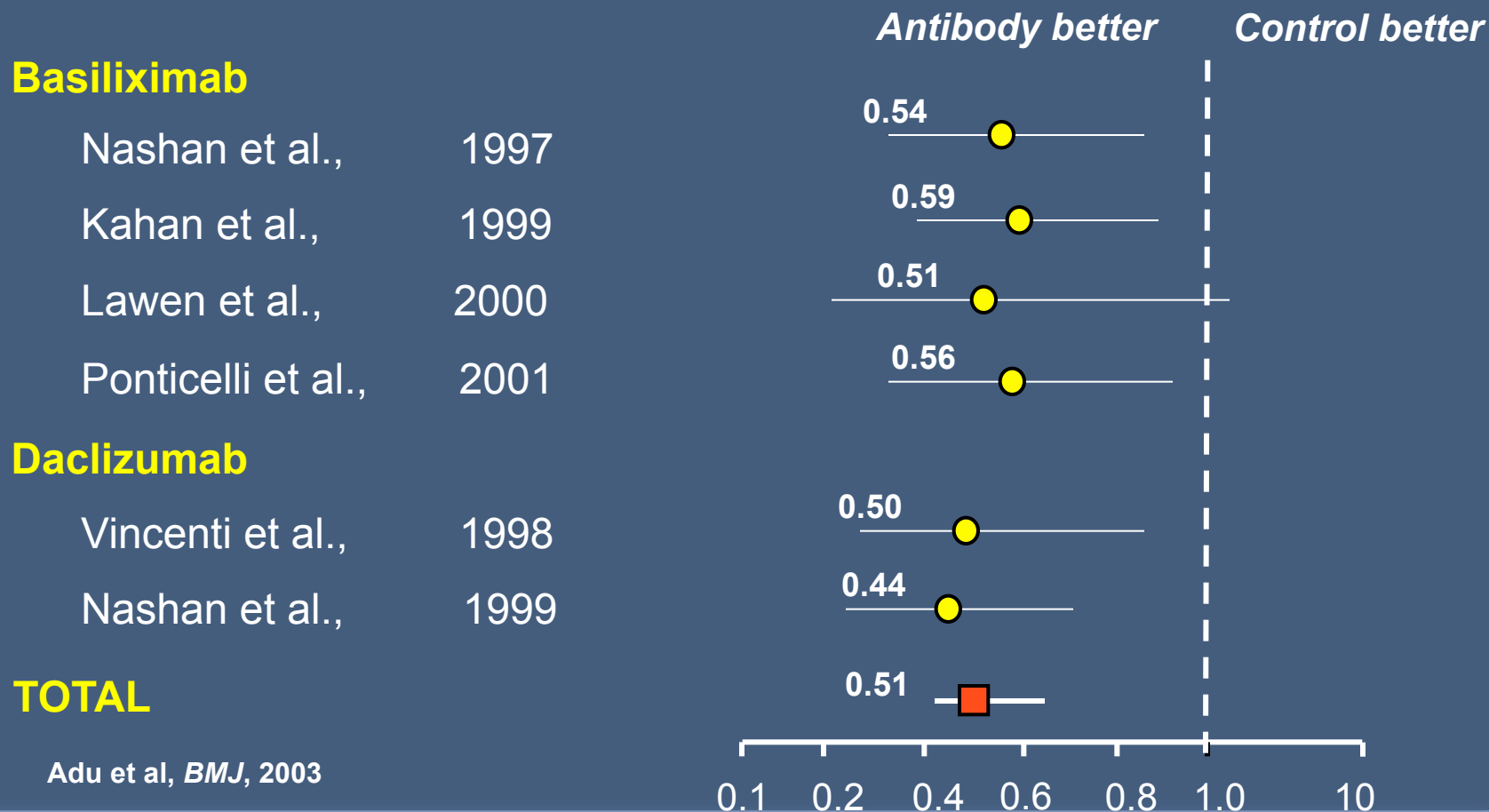
Basiliximab Simulect®

1544 € x 2 fl = 3088 €

ADDING INTERLEUKIN-2 RECEPTOR ANTIBODIES TO CsA-BASED IMMUNOSUPPRESSION REDUCES EPISODES OF ACUTE REJECTION

- 8 randomized controlled trials: 1871 kidney Tx recipients
- Years 1996-2003

Incidence of acute rejection
(Odd ratio - 95 % CI)

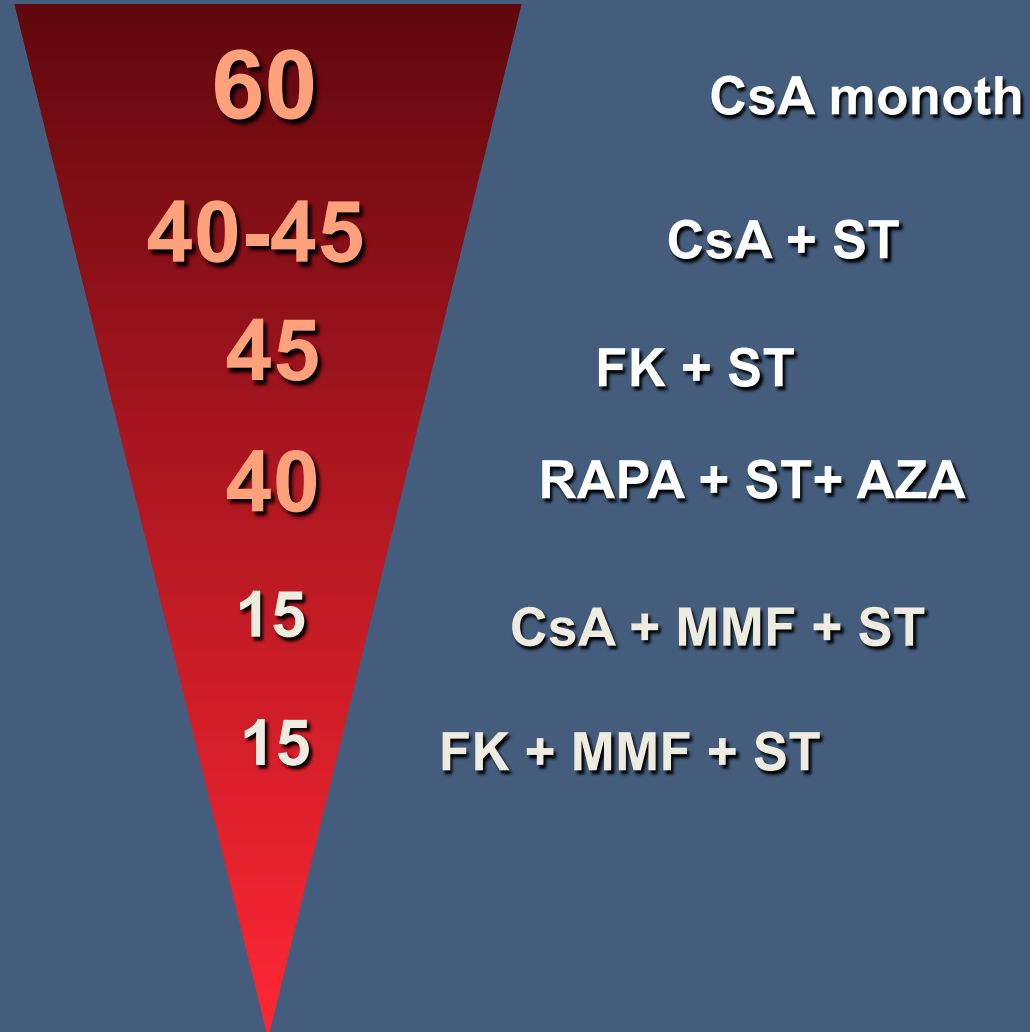


Induction par A-IL2R and ATG

1. Chez les malades à faible risque immunologique, les Ac anti-IL2R **réduisent les taux de rejet aigu de 30 à 40%**, quelque soit le protocole de base. Ceci entraîne une **amélioration minime de la survie du greffon et de la survie du patient (1 à 2%)**
2. A-IL2Rs et ATG sont équivalents chez les patients à faible risque immunologique

Rejet aigu (%)

x
e
n
o
b
i
o
t
i
c
s



mycophenolate mofetil vs
azathioprine ?

Mycophenolate mofetil



2,8 € le cp à 500 mg

4032 € par an (dose maxi)

2184 € par an (dose réduite)

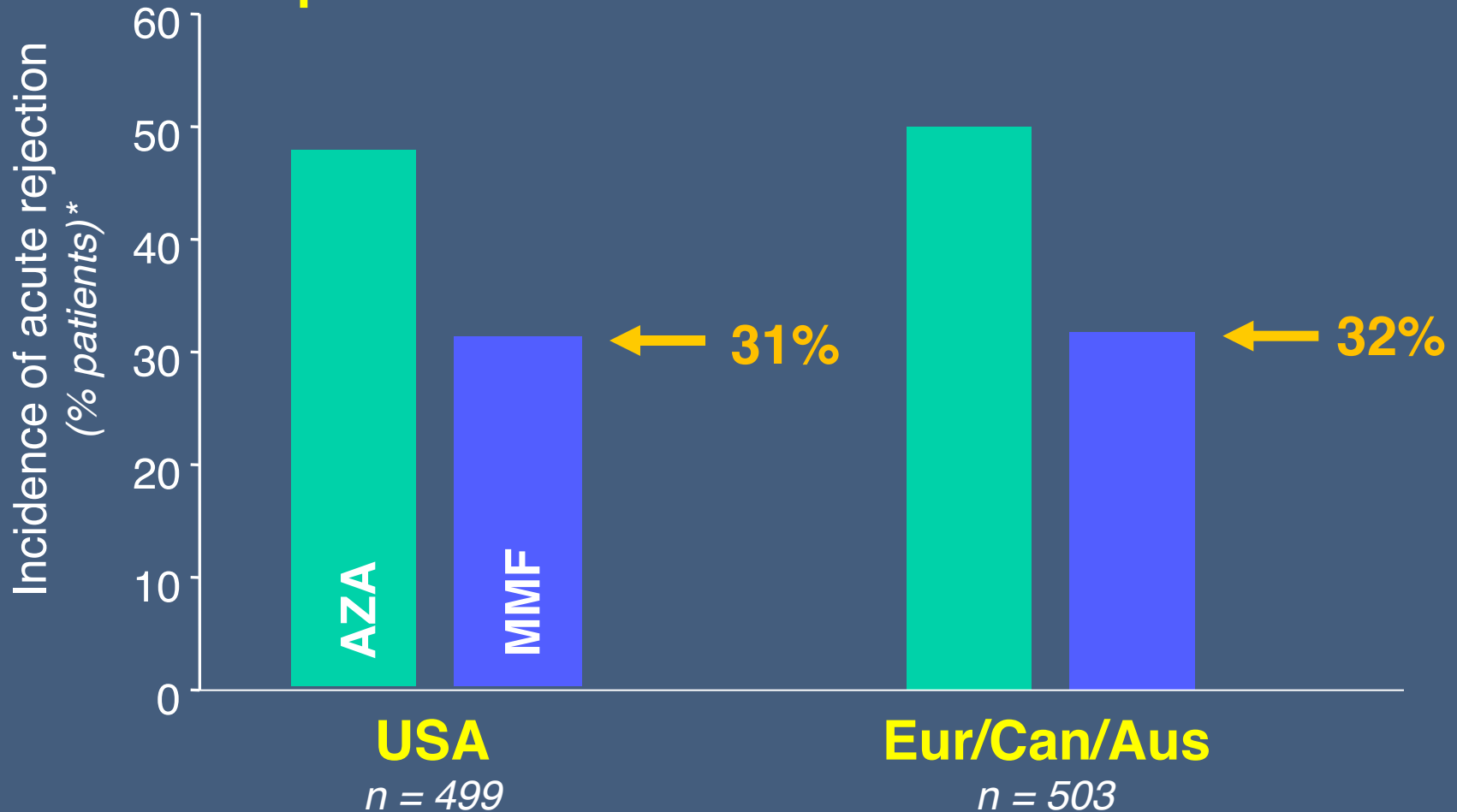
Azathioprine



0,3 € le cp à 50 mg

222 € par an (100 mg/j)

Diminution drastique de l'incidence des rejets aigus avec le MMF comparé à l'AZA dans les grands essais multicentriques



* at 6 months post-transplant

Sollinger et al., *Transplantation*, 1995
Keown et al., *Transplantation*, 1996

Effet confondant du temps et des médicaments concomitants

E S S A I S
d'ENREGISTREMENT

CsA Neoral

AZA therapy

48,436 patients

MMF therapy

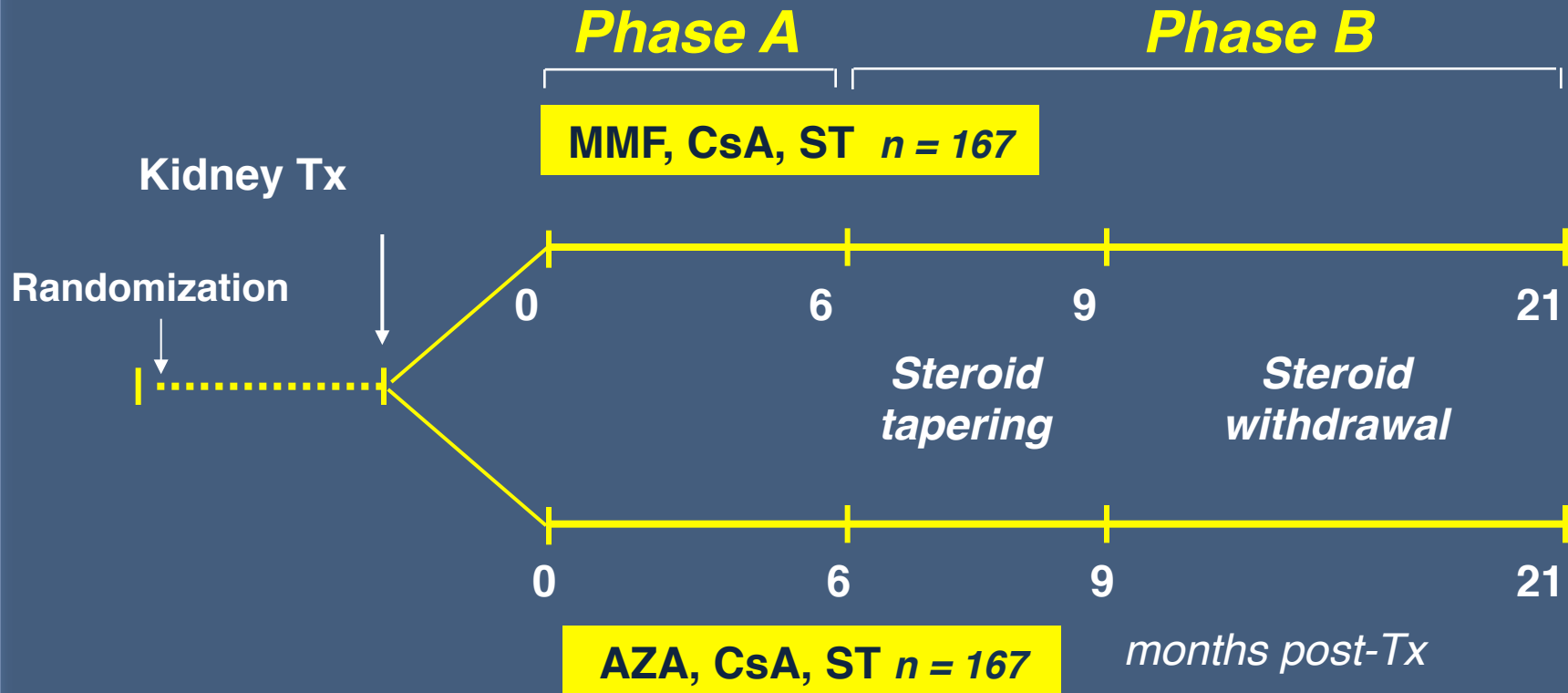
8,435 patients

1988 1990 1992 1994 1996 1998 2000 2002 2004

Year

THE MYCOPHENOLATE-STEROID SPARING STUDY (MY.S.S.):

A prospective, multicenter, randomized trial in kidney transplant recipients



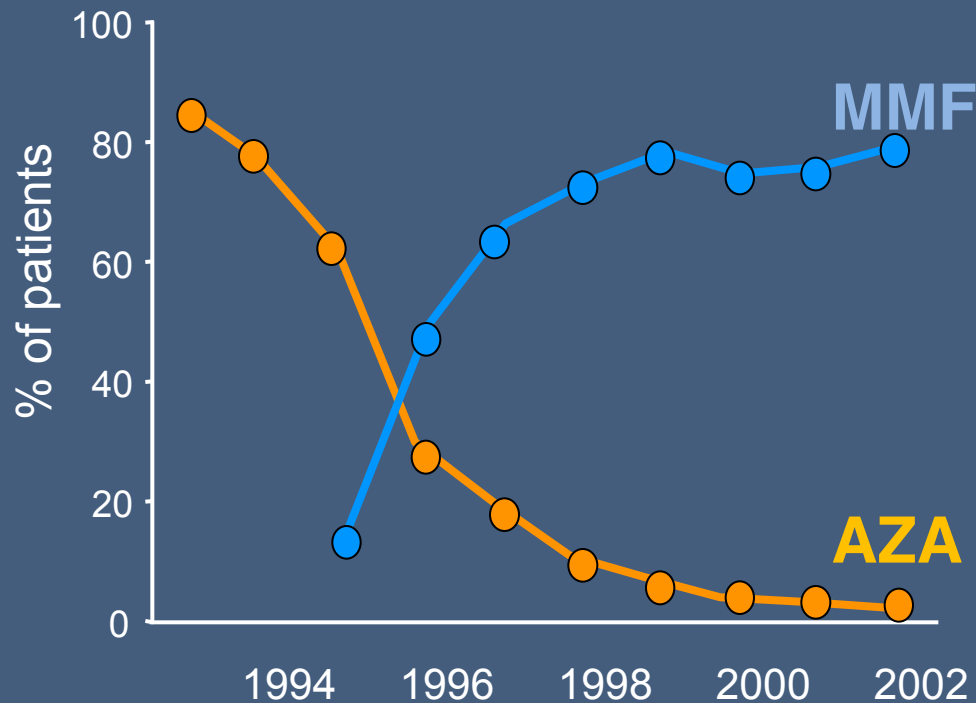
Centri partecipanti= Bergamo, Brescia, Varese, Padova, Torino, Genova, Firenze, Napoli, Palermo, Antwerp, Montpellier

Phase A: Acute graft rejection

	Overall	Mycophenolate mofetil	Azathioprine	p
Acute rejection episodes				
Clinical diagnosis	114 (34%)	56 (34%)	58 (35%)	0.91
Biopsy proven	68 (20%)	30 (18%)	38 (23%)	0.34
Steroid resistant	27 (8%)	9 (5%)	18 (11%)	0.11
Refractory*	4 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	0.99
Banff score ≥ 2	66 (20%)	28 (17%)	38 (23%)	0.22

REMUZZI ET AL., *LANCET*, 2004

In 2004 MMF (CellCept®) was in the 5 top-selling products worldwide



850,000,000 \$ saved if all patients were on AZA

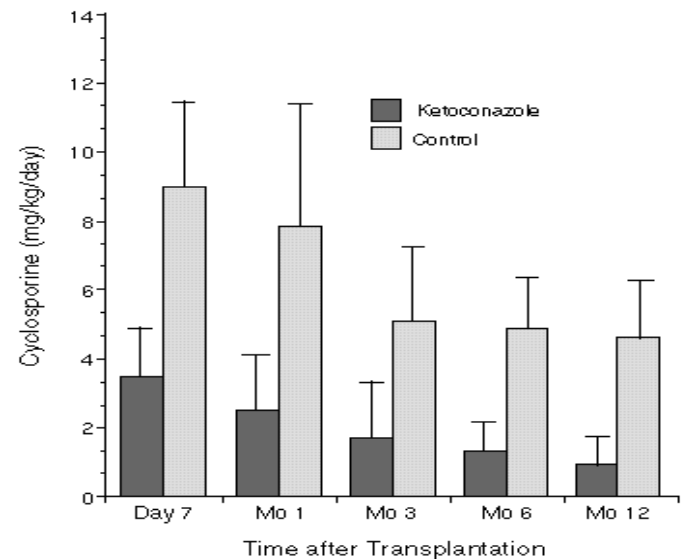
Cost containment strategies after kidney transplantation including use of metabolic inhibitors

Vivekanand Jha, MD
Chandigarh
INDIA

- Ketoconazole
- Diltiazem

Combination with Ketoconazole

- 85% reduction in CsA dose with 200 mg/d of ketoconazole, 79% reduction in cost.*
- Reduction in the incidence of fungal infections.**



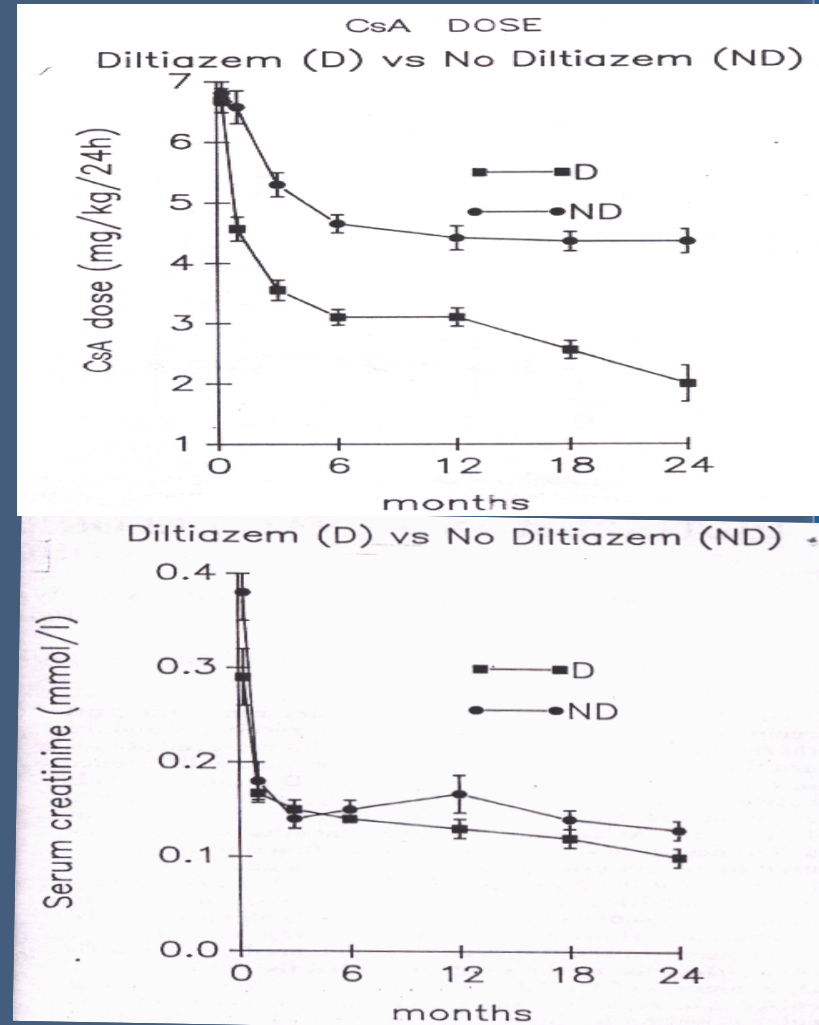
Mean (\pm SD) Dosages of Cyclosporine in the Two Study Groups. When the ketoconazole group was compared with the control group, the dosage of cyclosporine required to maintain the target level was reduced by 62 percent at day 7, by 68 percent at month 1, by 67 percent at month 3, by 74 percent at month 6, and by 80 percent at month 12 ($P < 0.001$ for the difference between groups at each point).

*Retrospect., >1 mth post kidney tx. Gerntholtz T, Eur J Clin Pharmacol 60: 143-8, 2004.

***De novo* cardiac transplants. C0 monitoring Keogh A et al. NEJM 333 (10): 628-634, 1995

CsA and Diltiazem

- 30-35% reduction in CsA dose
- No difference in graft survivals at 2 yrs.
- Fewer severe rejections.



Chrysostomon A et al. *Transplantation* 56 (2), 300-4, 1993

ANZDATA *Kidney Int* 61:2259-65, 2002

Quelles sont les pistes d'économie ?

- Détermination et minimisation du risque immunologique
- Choix médico-économique des protocoles immunosuppresseurs
- Artifices pharmacologiques
- **Médicaments génériques**