

**Objet : Génériques du Mycophénolate
Mofetil (MMF) et transplantation rénale**

Monsieur Frédéric Van Rookeghem
Caisse Nationale d'Assurance Maladie
50, avenue Pr André LEMIERRE
75986 PARIS CEDEX 20

Paris, le 26 juillet 2012,

Monsieur le Directeur Général,

Notre association est alertée par des patients ayant reçu une transplantation rénale au sujet de la prise en charge de leur traitement immunosuppresseur.

En effet, depuis le 1^{er} juillet, les pharmacies ont été informées qu'elles devaient appliquer de manière stricte le dispositif « tiers payant contre générique ».

Nous sommes bien entendu favorables aux génériques, mais nous avons des réserves importantes en ce qui concerne l'application de ce dispositif aux immunosuppresseurs. Il s'agit en effet de médicaments à marge thérapeutique étroite, nécessitant la recherche permanente de la posologie minimale efficace tout en maintenant le patient à l'abri d'un épisode de rejet. Leurs concentrations sanguines doivent notamment demeurer les plus stables possibles. Outre les risques relatifs à l'observance, liés au changement d'aspect du médicament, la modification de l'excipient peut être à l'origine de variations aux conséquences potentiellement graves.

La Société Francophone de Transplantation (SFT) s'est penchée récemment sur le problème des génériques des médicaments immunosuppresseurs et a proposé des recommandations, que vous trouverez en annexe de ce courrier.

Il ne s'agit bien entendu pas d'une opposition à l'usage des génériques, mais d'un ensemble de précautions et de règles destinées à éviter tout risque pour le greffon rénal, qui est précieux. Qu'il soit issu du don d'une personne vivante ou décédée, il évite aux patients la dialyse, traitement sensiblement moins efficace, dont le coût, quelle qu'en soit la modalité, est bien plus élevé que celui de la greffe pour le système de santé.

Le dispositif « tiers payant contre générique » nous semble à l'heure actuelle incompatible avec ces recommandations.

On peut dans ce contexte s'étonner que le Mycophénolate Mofetil (MMF), commercialisé depuis 1992 sous le nom de Cellcept, génériqué depuis l'automne 2010, fasse partie de la liste des 30 molécules retenues pour le suivi spécifique national et individuel de la délivrance de médicaments génériques en 2012, avec un taux de substitution cible de 65%¹. Dans la mesure où le taux de substitution actuellement observé se situe autour de 10%, l'atteinte de cet objectif se fera obligatoirement à marche forcée.

¹ Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de l'avenant n°6 à l'accord national relatif à la fixation d'objectifs de délivrance de spécialités génériques

Il ne serait pas raisonnable qu'une application particulièrement rigide des textes conduise à des rejets et à la perte de greffons.

Au delà de ces aspects purement médicaux, nous sommes préoccupés par les conditions hétérogènes d'application du dispositif. Certaines CPAM semblent en effet avoir fait le choix d'un durcissement de la réglementation nationale, par exemple :

- En permettant la délivrance du princeps en cas de mention « non substituable » manuscrite sur l'ordonnance, mais sans application du tiers payant.
- En exigeant l'avance des frais sur l'ensemble de l'ordonnance, même si le refus de substitution ne concerne qu'un seul médicament.

Vous n'ignorez pas les coûts importants des molécules immunosuppressives. L'avance de frais pour les patients représente pour ce type de traitement une somme très élevée (une boîte de CellCept 500, par exemple, coûte 109,91 euros). Il s'agit d'une pression financière difficile, voire impossible à supporter pour la plupart des personnes greffées, déjà fortement touchées au plan social par la maladie.

Enfin, nous souhaitons attirer votre attention sur le fait que les patients que nous représentons ont une conscience aigüe de l'importance de leur traitement antirejet et de son statut bien spécifique. Le dispositif « tiers payant contre générique » représente à ce titre une source d'angoisse considérable pour cette population déjà fragilisée.

La substitution imposée sans aucune précaution du MMF chez les patients greffés nous paraît dangereuse et injuste pour les malades à qui elle s'adresse. La question de la responsabilité (des CPAM, du pharmacien responsable de la substitution), dans l'éventualité de la détérioration ou de la perte de greffons liées à une substitution forcée nous semble en outre engagée.

Pour ces raisons, nous souhaitons instamment que le MMF et d'une manière plus générale tous les immunosuppresseurs rejoignent de toute urgence la liste des molécules exclues du dispositif, en attendant que des modalités de substitution encadrées par les médecins transplantateurs prescripteurs puissent être mises en œuvre.

Sur des sujets aussi sensibles que celui-ci, nous souhaiterions que dans l'avenir, des conciliations puissent être systématiquement mises en places avec les représentants des usagers et les sociétés savantes concernées. Ces questions seront, sans nul doute, abordées lors des Etats Généraux du Rein, que nous organisons en partenariat avec la totalité des associations, des professionnels et établissements concernés par les maladies rénales dans les prochains mois et au sujet desquels nous avons déjà rencontré vos services.

Nous sommes à votre disposition pour vous rencontrer, afin d'évoquer nos demandes, qui vont dans le sens de la qualité et de la sécurité de la prise en charge des malades atteints d'insuffisance rénale terminale traités par transplantation rénale.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Directeur, en l'assurance de notre haute considération.

Dr Sylvie Mercier
Présidente



Annexe

Recommandation de la Société Francophone de Transplantation sur l'utilisation des génériques des immunosuppresseurs.

Yann le Meur, Laurent Sebbag, Dany Anglicheau, Nassim Kamar, Eliane Billaud, Anne Hulin, P Marquet

- 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 transplanteur 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.