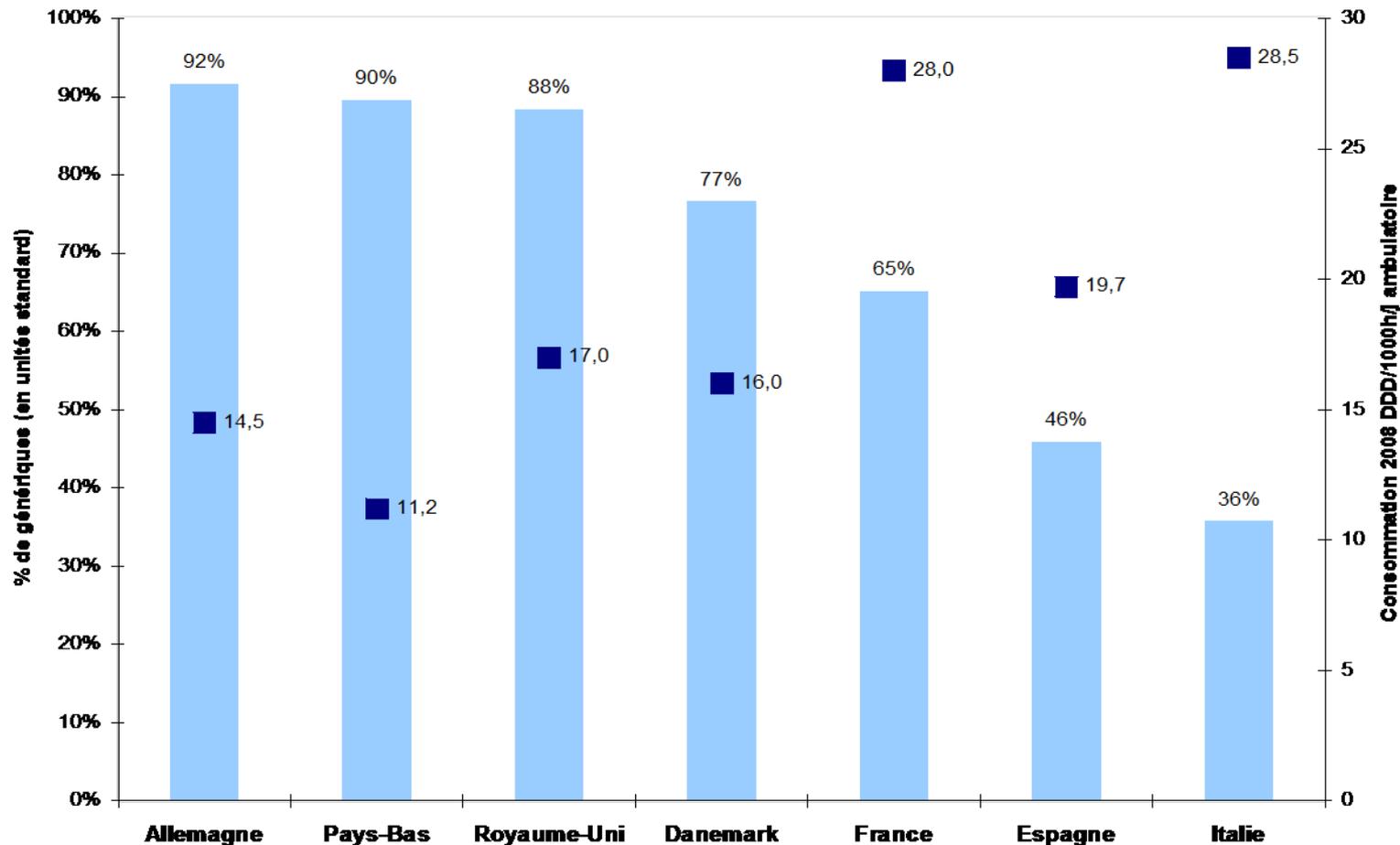




Génériques d'antibiotiques : quelle garantie d'efficacité ?

Rémy Gauzit
Unité de réanimation Ste Marthe
Hôtel Dieu - Paris V

70 à 80 % des ATB consommés dans le monde sont des génériques... pour des raisons économiques



Médicament générique

Pour OMS, générique :

- Même composition qualitative et quantitative en **substances actives**
- Même forme pharmaceutique
- Les ≠ sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères... complexes ou dérivés d'une substance active



considérés comme la même substance active



SAUF si propriétés sensiblement différentes en termes de sécurité et/ou d'efficacité

Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers

- **Italie**
4 génériques amoxicilline (cp à 1 g)

Amoxicillin formulations	Active Ingredient	Excipients
Branded	Amoxicillin tetrahydrate	Natrium carboxymethyl amide Colloidal silica Magnesium stearate Microcrystalline cellulose
Generic A	Amoxicillin tetrahydrate	Natrium carboxymethyl amide Colloidal anhydrous silica Magnesium stearate Mais amide Povidone
Generic B	Amoxicillin tetrahydrate	Natrium croscamellose Magnesium stearate Microcrystalline cellulose
Generic C	Amoxicillin tetrahydrate	Natrium carboxymethyl amide Magnesium stearate Microcrystalline cellulose Talc Precipitated silica
Generic D	Amoxicillin tetrahydrate	Natrium carboxymethyl amide Magnesium stearate Microcrystalline cellulose

Bioéquivalence

- **Bioéquivalence** démontrée par études de biodisponibilité (AUC et AUC_{infini})
- Si pas la même forme galénique : nécessité de prendre en considération le Pic et T pic
- Per os : étude des interactions avec les aliments
palatabilité en pédiatrie
- **Comparaison au princeps obligatoire**
[IC 0.8 - 1.25 (cad -20 % et + 25 %)]
- Gamme de dose : pas d'étude de bioéquivalence si cinétique linéaire

Les formes IV sont dispensées d'études de bioéquivalence

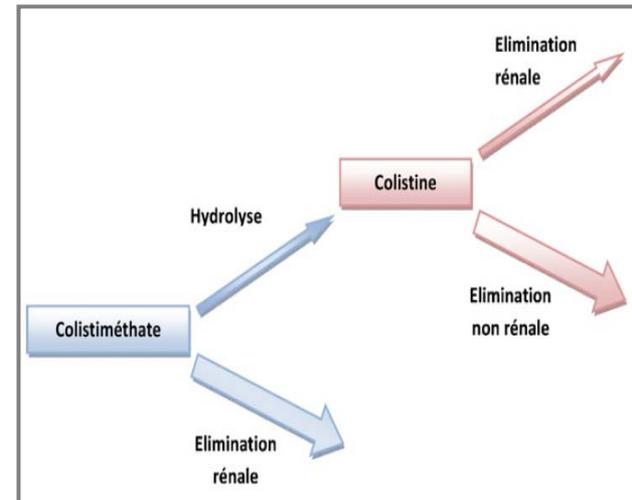
Garantie d'efficacité pour les antibiotiques...?

Pharmacocinétique

Colimycine

- Pharmacocinétique...difficile
- Nombreuses données erronées
- Provenant de **dosages microbiologiques non fiables**
 - pb de diffusion
 - dégradation en milieu aqueux du CMS
- Peu d'études avec dosage par HPLC

- Colistimethate (CMS) :
hydrolyse
 - 32 dérivés potentiels
 - colistine base (forme active)



Li et al, Lancet ID 2006

Pharmacokinetics (PK) of Different Brands of Colistin Methanesulfonate (CMS) in Rats

H. HE, J. C. LI, J. JACOB, G. CHEN, H. J. LEE, B. T. TSUJI, R. L. NATION, J. LI

A1-662 ICAAC 2010

- 4 présentations différentes de CMS
Contenance en CMS \approx identique
- Pharmacocinétique : 4 rats/bras, CMS = 28,1 mg/kg IV bolus

- CMS
 - clearance : $8.30 \pm 1.50 \rightarrow 9.13 \pm 0.49$ ml/min/kg
 - VD : $0.29 \pm 0.01 \rightarrow 0.36 \pm 0.11$ l/kg
 - 1/2 vie terminale : $21.9 \pm 1.02 \rightarrow 29.2 \pm 4.24$ min
 - AUC_(0-180 min) : pas de \neq significative ($p=0.58$)

Pharmacokinetics (PK) of Different Brands of Colistin Methanesulfonate (CMS) in Rats

H. HE, J. C. LI, J. JACOB, G. CHEN, H. J. LEE, B. T. TSUJI, R. L. NATION, J. LI

A1-662 ICAAC 2010

- 4 présentations différentes de CMS
Contenance en CMS \approx identique
- Pharmacocinétique (HPLC) : 4 rats/bras, CMS = 28,1 mg/kg

• CMS

- clearance : $8.30 \pm 1.50 \rightarrow 9.13 \pm 0.49$ ml/min/kg
- VD : $0.29 \pm 0.01 \rightarrow 0.36 \pm 0.11$ l/kg
- 1/2 vie terminale : $21.9 \pm 1.02 \rightarrow 29.2 \pm 4.24$ min
- AUC_(0-180 min) : pas de \neq significative ($p=0.58$)

• Colimycine

- AUC_(0-180min) : $40 \pm 10.6 \rightarrow 77.8 \pm 9.54$ mg/min ($p=0.0004$)
- Ratio AUC coli/AUC CMS : $1.68 \pm 0.35 \rightarrow 3.29 \pm 0.43$ %

**Rendement en colistine variable (> 2 fois))
Nécessité +++ d'une harmonisation internationale**

Garantie d'efficacité...?

Efficacité *in vitro*

Expanded studies of piperacillin/tazobactam formulations: variations among branded product lots and assessment of 46 generic lots.

Moets GJ Diagn Microbiol Infect Dis 2009; 65: 319

- **Pipéracilline/tazobactam**
(46 lots , 29 génériqueurs, 17 pays)
- 4 souches *E. coli* (x 2), *P.aeruginosa*, *S. aureus*
- Détermination des CMI par microdilution
- Variations d'efficacité des générique/princeps
+ 10 → - 42 % (moyenne - 16 %)
Variations entre les lots provenant du même génériqueur
- Seuls 3/46 génériques montrent une activité au moins égale à celle du princeps
- 1 générique : efficacité sur *P.aeruginosa* ↘ 60 % !!!
-  Pb : pour les lots de princeps, variation d'efficacité
+ 7 → - 19 % (moyenne - 6 %)

Antibacterial effects of brand-name teicoplanin and generic products against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Fujimara J Infect Chemother 2011; 17: 33

- **Princeps teicoplanine (TEIC-1) vs 7 génériques**

Table 2 Potency equivalent in brand-name teicoplanin and seven generic drugs

	Mass in each vial (mg, mean \pm SD) ^a	TEIC potency equivalent (mg) per vial ^a	Ratio (%) of TEIC potency equivalent per mass ^a	Ratio (%) of TEIC potency equivalent per 200 mg
TEIC-1	246.7 \pm 1.4	224.6	91.0	112.3
TEIC-2	232.1 \pm 0.6	197.0	84.8	98.5
TEIC-3	240.2 \pm 0.8	200.6	83.5	100.3
TEIC-4	241.3 \pm 1.8	197.5	81.8	98.8
TEIC-5	234.3 \pm 0.5	190.3	81.2	95.2
TEIC-6	246.1 \pm 2.9	199.6	81.1	99.8
TEIC-7	231.1 \pm 1.0	189.0	81.8	94.5
TEIC-8	241.0 \pm 1.0	203.3	84.4	101.7

^a Average for five vials with the same lot number

Simulation Pk (400 mg x 2 puis 400 mg/j)

Table 3 Comparison of AUC₀₋₇₂ predicted set to creatinine clearance at 80 or 20 ml/min

	TEIC-1	TEIC-2	TEIC-3	TEIC-4	TEIC-5	TEIC-6	TEIC-7	TEIC-8
Ccr80-AUC ₀₋₇₂ (μg h/ml)	987.6	866.3	882.1	867.3	835.7	876.5	831.1	892.8
Difference (%) on AUC ₀₋₇₂ to TEIC-1		12.3	10.7	12.2	15.4	11.2	15.8	9.6
Ccr20-AUC ₀₋₇₂ (μg h/ml)	1136.9	996.6	1015.4	999.7	963.3	1010.4	956.7	1029.1
Difference (%) on AUC ₀₋₇₂ to TEIC-1		12.3	10.7	12.1	15.3	11.1	15.9	9.5

Ccr creatinine clearance

Pas de différence « significative »

Antibacterial effects of brand-name teicoplanin and generic products against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

- **Princeps teicoplanine (TEIC-1) vs 7 génériques**
- **147 souches SARM**

Table 1 Susceptibility of 147 clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to brand-name teicoplanin and seven generic products

	Minimal inhibitory concentration (MIC) range (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₈₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
TEIC-1	0.25–8	1	2	4
TEIC-2	0.5–8	1	2	4
TEIC-3	0.5–8	1	2	4
TEIC-4	0.5–8	1	2	4
TEIC-5	0.5–8	1	2	8
TEIC-6	0.5–8	1	2	4
TEIC-7	0.5–8	1	2	8
TEIC-8	0.5–8	1	2	4

TEIC-1 is brand-name teicoplanin; TEIC-2 to TEIC-8 are generic products

Garantie d'efficacité...?

Modèles animaux

In vitro and in vivo comparison of the anti-staphylococcal efficacy of generic products and the innovator of oxacillin

- **11 génériques d'oxacilline vs princeps**

- **4 génériques : pas d'équivalence pharmacologique**
Activité relative variable de 85,6 à 95 %
- **1 générique : pb de dissolution majeur**

- **Activité *in vitro* sur 2 souches *S. aureus***
9 présentations testées

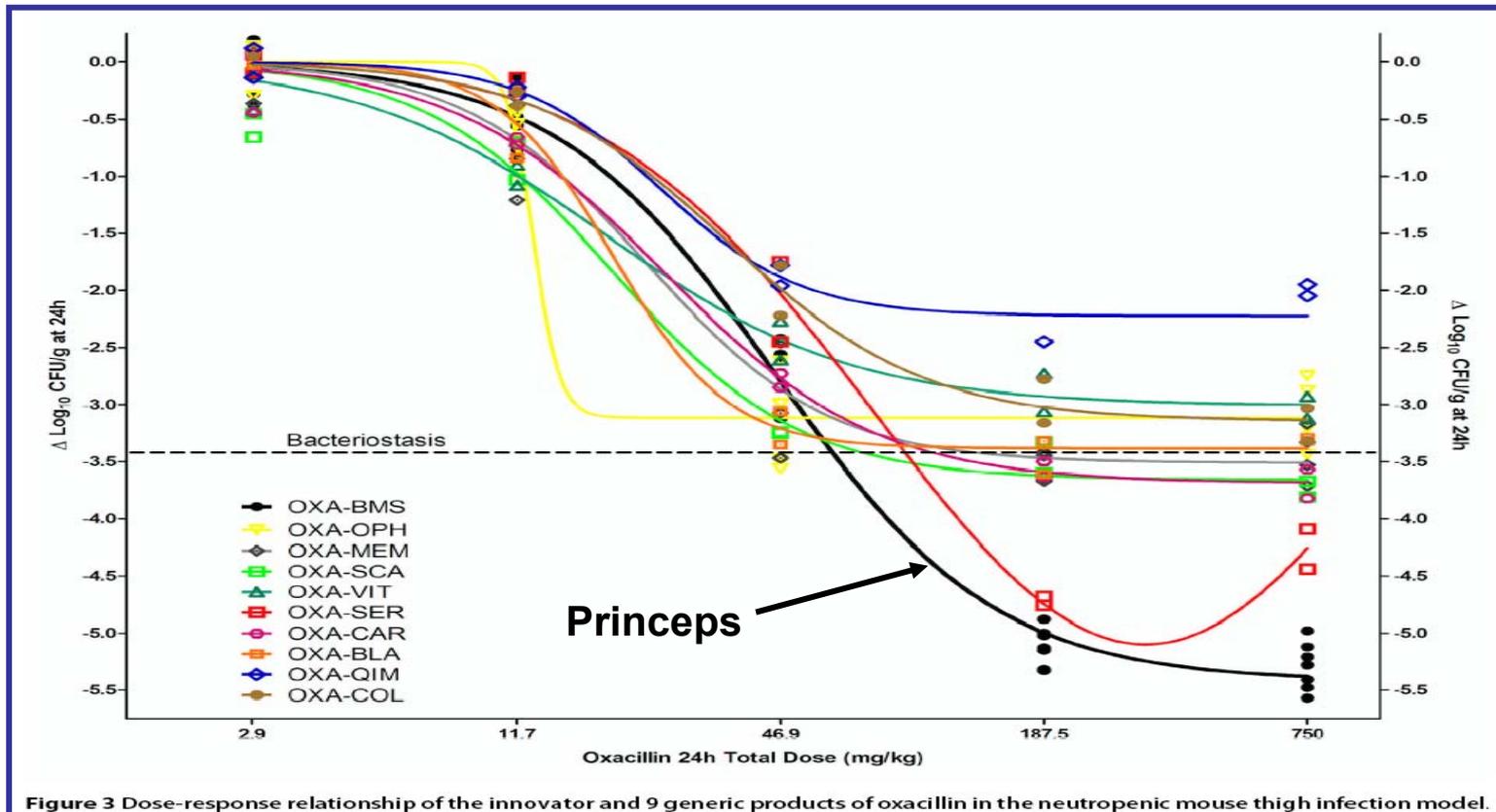


pas de \neq CMI, CMB et CMB/CMI
(y compris pour les 4 sans équivalence pharmaco)

Indépendamment de leur équivalence PK et de leur activité *in vitro*



Infection de la cuisse de souris neutropénique:
absence d'équivalence thérapeutique
in vivo pour tous les génériques

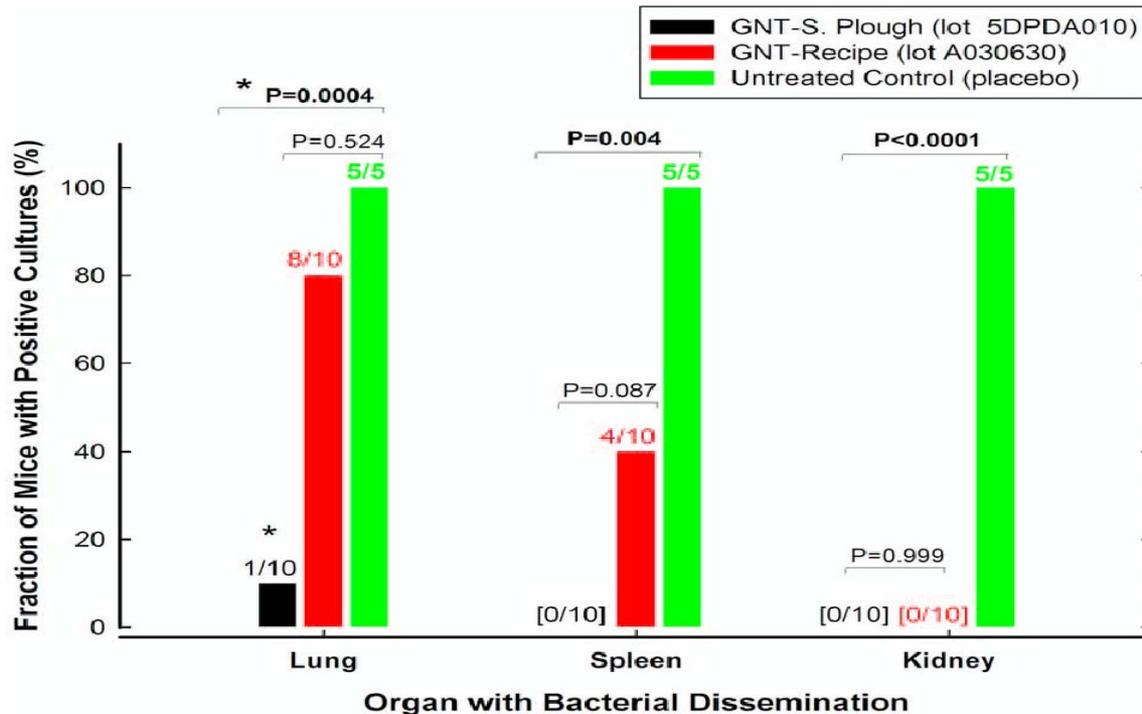


Determination of Therapeutic Equivalence of Generic Products of Gentamicin in the Neutropenic Mouse Thigh Infection Model

- 20 génériques de genta vs princeps
- 1 souche *E. coli* et 1 souche *P. aeruginosa*
- Résultats similaires mais moins marqués et surtout variabilité +++
- 1 générique : CMI ↗↗ (45,3 vs 0,7 mg/l)
- Efficacité thérapeutique
 - certains génériques font mieux que le princeps
 - absence de ≠ de mortalité que le traitement soit précoce (2 h) ou tardif (6 h)
 - MAIS..

Determination of Therapeutic Equivalence of Generic Products of Gentamicin in the Neutropenic Mouse Thigh Infection Model

Dans le groupe de souris infectées à *P. aeruginosa*, euthanasie des survivants à J4



Generic Vancomycin Products Fail *In Vivo* despite Being
Pharmaceutical Equivalents of the Innovator[∇]

Omar Vesga,^{1,2*} Maria Agudelo,^{1,3} Beatriz E. Salazar,^{1,4}
Carlos A. Rodriguez,^{1,5} and Andres F. Zuluaga^{1,5}

Génériques commercialisés avant 2005

- 3 génériques de vanco vs princeps
- Infection cuisse de souris neutropénique
- 2 souches de *S. aureus*

- Pas de différence PK significative
- Efficacité *in vitro*
 - CMI, CMB et CMB/CMI identiques
 - courbes de bactéricidie identiques

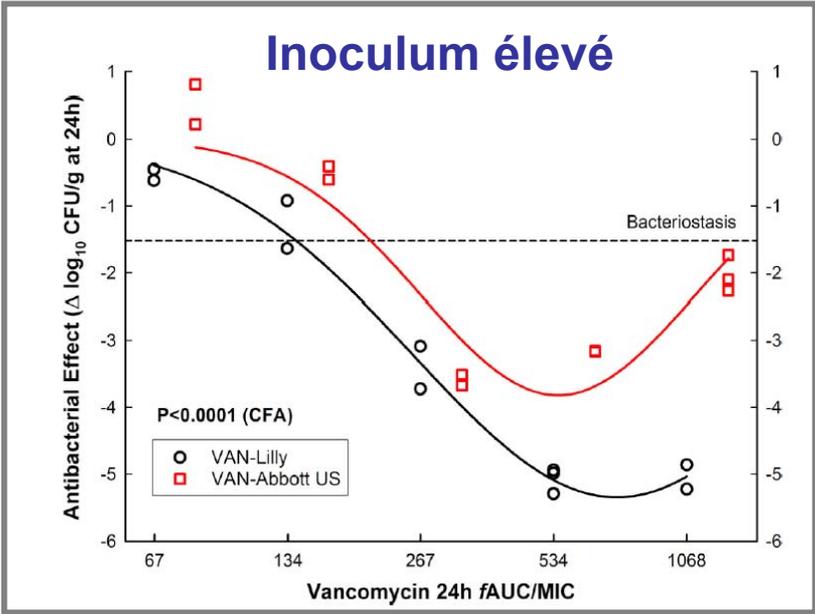
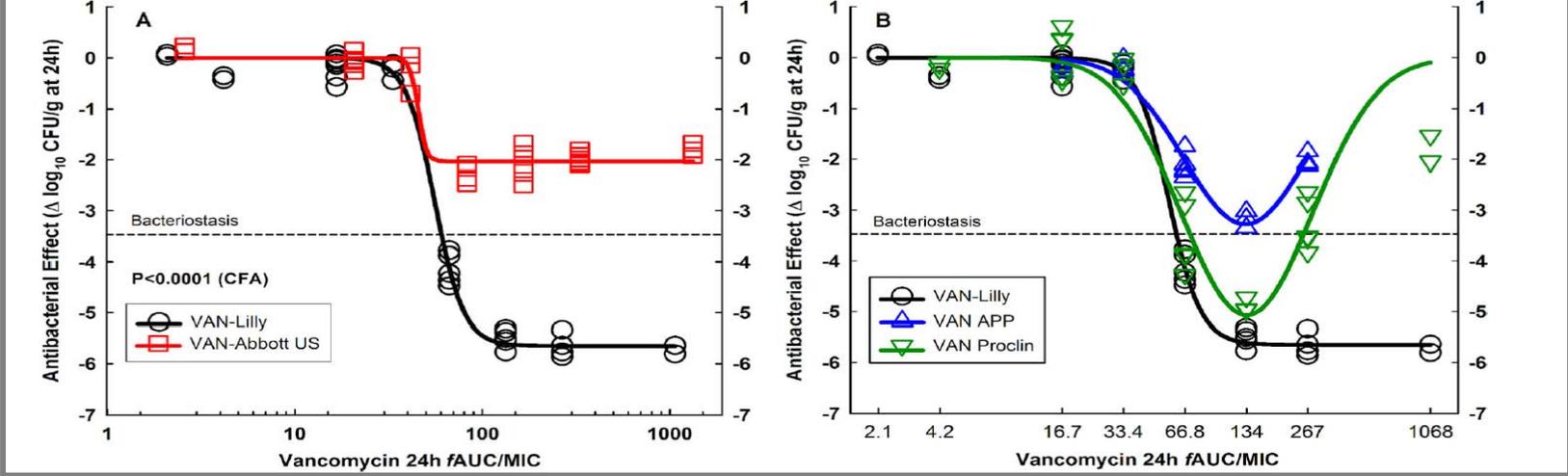
Efficacité *in vivo*

	Lilly	Abbott	APP	Proclin	<i>p</i> *
E_{\max} (log ₁₀ CFU/g)	5.65 ± 0.07	2.04 ± 0.07	2.59 ± 0.18	3.48 ± 0.27	< 0.0001

p* = Lilly vs génériques

Efficacité *in vivo*

Inoculum faible



Génériques commercialisés après 2005

- 3 nouveaux génériques de vanco vs princeps
- Application de la même méthodologie

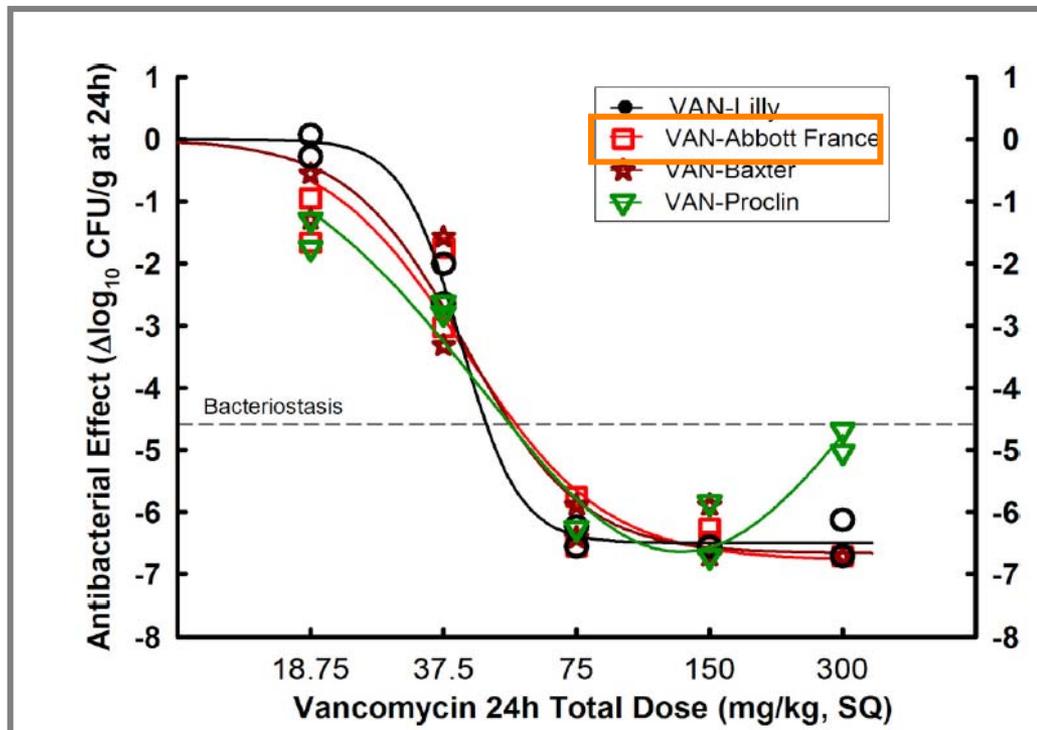
- Pas de différence PK significative
- Efficacité *in vitro*
 - CMI, CMB et CMB/CMI identiques
 - courbes de bactéricidie identiques

Efficacité *in vivo*

	Lilly	Baxter	Abbott FR	Proclin*
E_{\max} (log ₁₀ CFU/g)	5.65 ±	5.60 ±	5.43 ± 0.18	2.73 ± 0.10
Proclin vs les autres : $p^* = < 0.0001$	0.07	0.15		

Efficacité *in vivo*

Inoculum faible



- **Dans ces 3 études : équivalence pharmaco n'implique pas équivalence thérapeutique...**
- **A chaque fois hypothèse : impuretés**

Bien « documenté » pour la vanco :

- **élément porteur de l'activité (Facteur B) :**

Lilly : 92 % Génériques 84 % max

- **produit de dégradation CDP-1 se fixe sur récepteurs bactériens (déplaçant facteur B et pouvant expliquer effet Eagle)**

Lilly 4 % Génériques 8 à 12 %

- **Baxter : activité superposable au princeps**

MAIS achat des brevets de fabrication à Lilly

- **Limites :**

- **travaux provenant d'une même équipe colombienne**
- **dosage microbiologique**
- **absence d'aveugle, faible nb de souris/bras**
- **absence de données PK aux doses élevées**

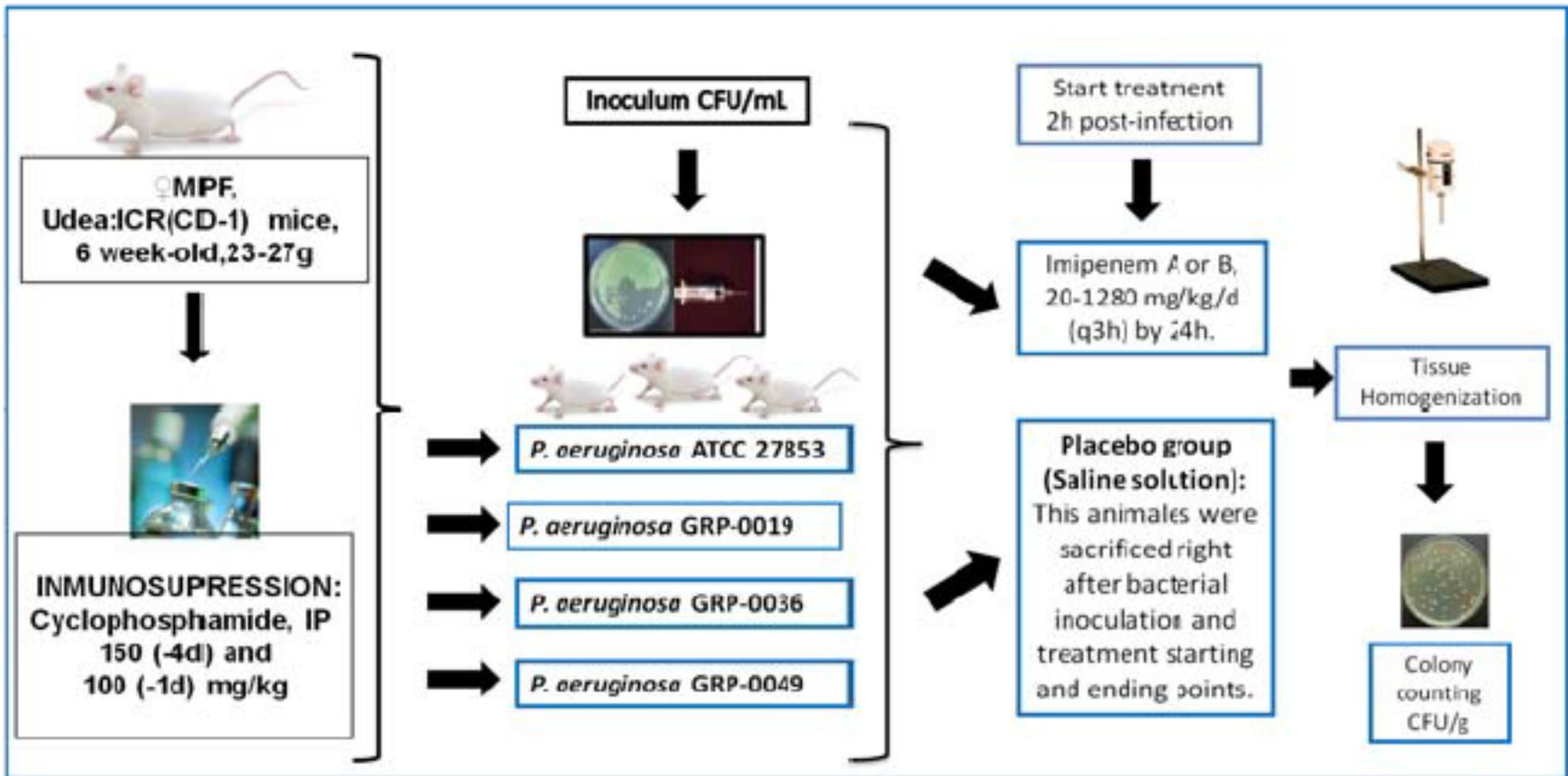
A1-1385 - Therapeutic Failure of a Bioequivalent Generic Product of Imipenem (IMI) against *Pseudomonas aeruginosa* in a Murine Meningoencephalitis Model

Agudelo M, Franco S, Cardeño JJ, Roncancio G, Robledo JM, Alvarez MF, Pérez JA, Rodríguez CA, Vesga O.

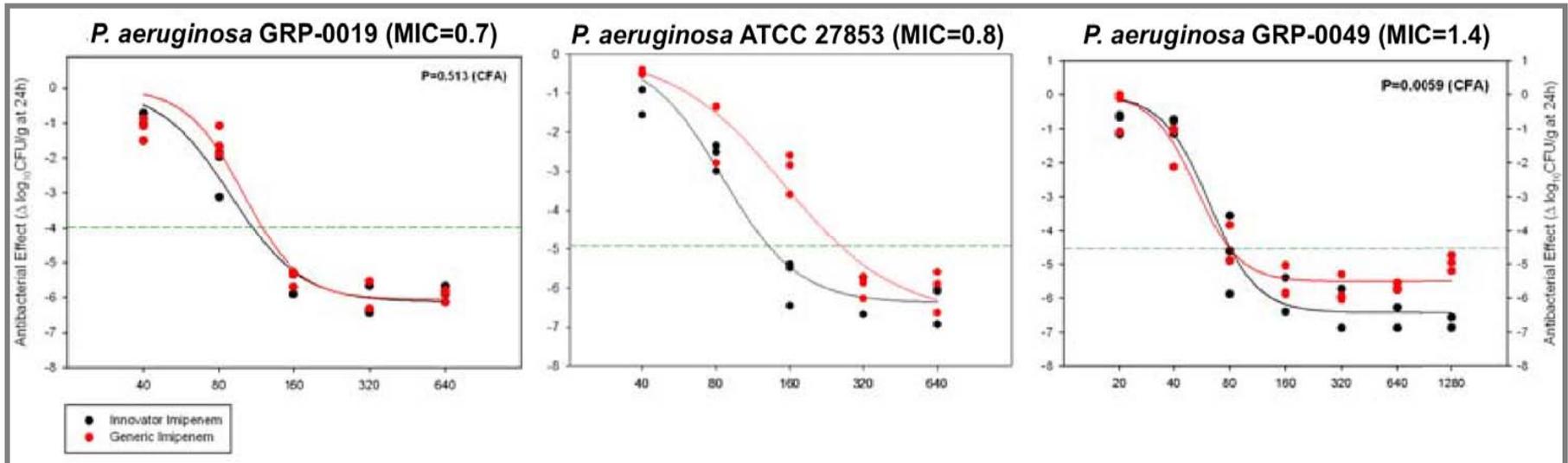
A1-662 ICAAC 2010

1 générique imipénème vs princeps

Figure 1. NEUTROPENIC MOUSE MENINGOENCEPHALITIS MODEL



- Efficacité *in vitro* : CMI et CMB idem
- Pas de différence PK significative
- Dégradation générique *in vitro* + rapide



**Sur souche avec CMI à 4 mg/l
 absence d'efficacité des 2 molécules !!!
 (breakpoint EUCAST avril 2010 : S \leq 4 R > 8)**

Garantie d'efficacité...?

**Efficacité clinique
...très peu de données**

Therapeutic Equivalence of Generic Imipenem/Cilastatin for Therapy of Infections at Siriraj Hospital

Sukij Piyasirisilp MD*,
Wanna Premprawat MD*, Visanu Thamlikitkul MD*

J Med Assoc Thai 2010; 93: S117

- **Limites méthodologique ++++**
- **Résultats \approx inexploitable**
(tendance en défaveur du générique d'imipénème)

Incidence of postoperative infections in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery receiving antimicrobial prophylaxis with original and generic cefuroxime[☆]

- ↗ **SIRS postop précoces semblant concomitant au passage du o-CFX à g-CFX**

- **Audit de l'asepsie periopératoire : RAS**
- **Retour au o-CFX pdt 4 sem :**
Comparaison rétrospective avec les pts des 4 dernières semaines de g-CFX
 - ↘ **significative des SIRS postop précoces**
 - ↘ **NS des ISO profondes et superficielles**

- **2^{ème} phase : étude prospective**
 - **g-CFX pendant 4 semaines**
puis
 - **o-CFX pendant 4 semaines**

**Analyse poolée
des résultats
des 2 phases**

Incidence of postoperative infections in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery receiving antimicrobial prophylaxis with original and generic cefuroxime[☆]

Absence de différence entre les 2 groupes

Table 1 Demographics and variables related with increased risk for nosocomial acquired infection in patients undergoing CABG surgery

Demographics – risk factors	Patients who received oCFX (n = 313)	Patients who received gCFX (n = 305)	p value
Gender (males/females)	266/47 (85/15)	259/46 (84.9/15.1)	0.92
Age (years)	64.3 ± 7.1	63.8 ± 7.7	0.40
Preoperative LVEF (%)	0.44 ± 0.10	0.45 ± 0.09	0.19
New York Heart Association class III or IV	106 (33.9)	109 (35.7)	0.68
Insulin dependent diabetes mellitus	38 (12.1)	33 (10.8)	0.69
Smoking	143 (45.7)	137 (44.9)	0.91
COPD	56 (17.9)	49 (16)	0.61
Obesity (BMI >30 kg/m ²)	12 (3.8)	11 (3.6)	0.95
Chronic renal failure	5 (1.6)	4 (1.3)	0.96
Swan-Ganz catheter	206 (65.8)	183 (60)	0.15
Blood units transfused (n)	2.4 ± 1.8	2.6 ± 2.1	0.20
Intra-aortic balloon pump (IABP)	26 (8.3)	21 (6.9)	0.60
Re-exploration	12 (3.8)	10 (3.3)	0.87

LVEF: left ventricular ejection fraction; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; oCFX: original cefuroxime, gCFX: generic cefuroxime.

Data are presented as mean ± SD or n (%).

Même team chirurgicale

CFX 3 g préop (+ 750 mg à 12 h, pour saignement chez 3 et 2 pts)

Protocoles anesthésique et cardioplégie identiques

Management en ICU identiques

Incidence of postoperative infections in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery receiving antimicrobial prophylaxis with original and generic cefuroxime[☆]

Résultats suivi des patients à 3 mois

Table 2 Postoperative infections in the compared groups of patients

Postoperative infections	Patients who received oCFX (n = 313)		Patients who received gCFX (n = 305)		p value
	n	%	n	%	
Surgical site infections	6	1.9	31	10.1	<0.0001
Bacteremia	2	0.6	8	2.6	0.10
Septic shock	0	0	6	2.0	0.04
Total postoperative infections	8	2.5	39	12.8	<0.001

oCFX: original cefuroxime, gCFX: generic cefuroxime.

p < 0.05 statistically significant.

Table 3 Pathogens isolated in the compared groups of patients

Infecting pathogens	Patients who received oCFX	Patients who received gCFX
<i>Staph. coag. negative</i>	4	17
<i>Staph. aureus</i>	2	3
<i>Staph. hominis</i>	1	3
<i>Enterococcus</i>	—	2
<i>Bacillus species</i>	—	4
<i>Klebsiella</i>	—	3
<i>E. coli</i>	—	3
Others	1	4

oCFX: original cefuroxime, gCFX: generic cefuroxime.

Effets « collatéraux »

Pipéracilline-tazobactam et faux positifs en antigène galactomannane

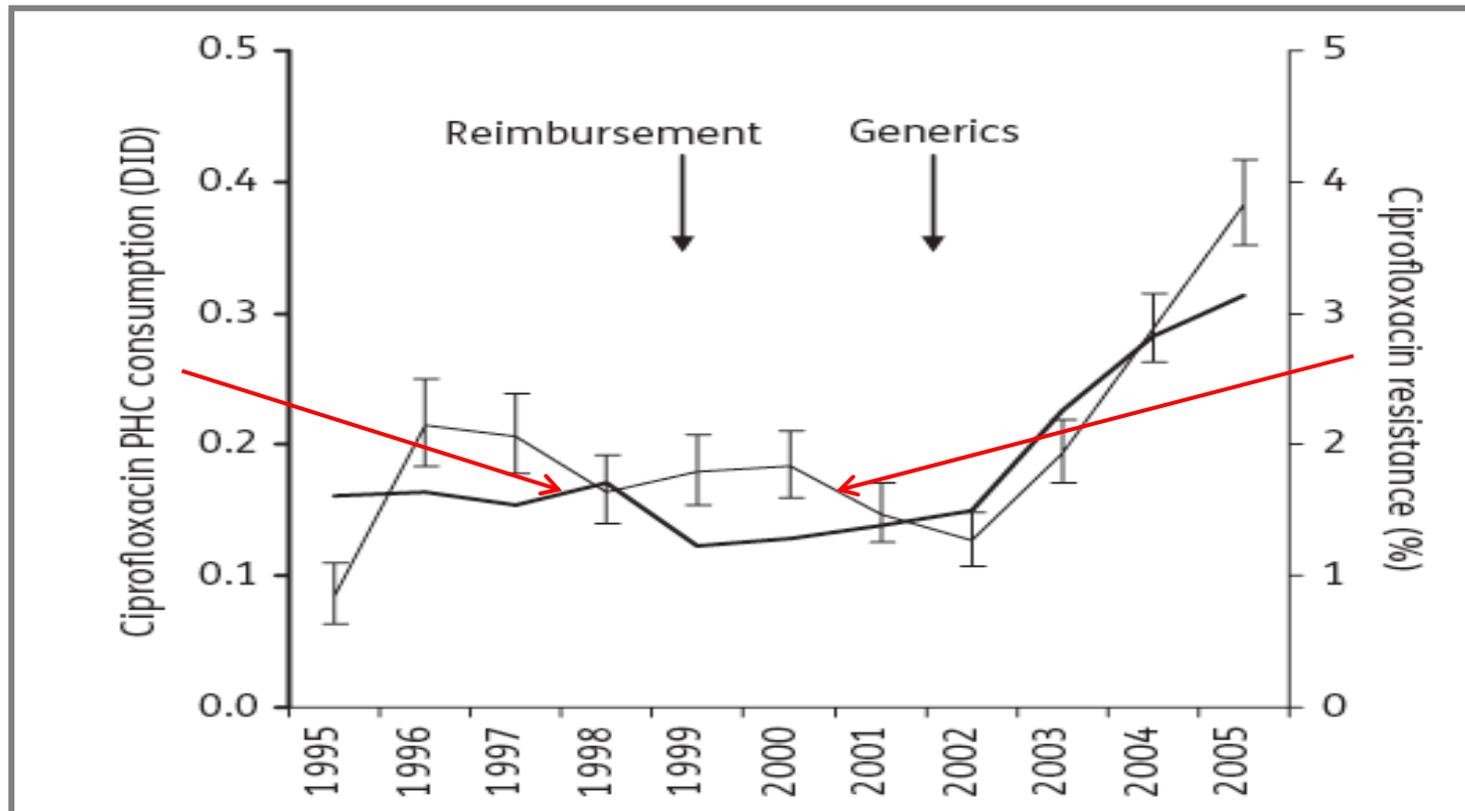
JNI juin 2011

- **Hôpital de Versailles**
- **3 génériques de pipéracilline/tazobactam**
- **Association significative entre faux positifs d'antigénémie galactomannane et un des génériques**

Effect of generics on price and consumption of ciprofloxacin in primary healthcare: the relationship to increasing resistance

Danemark

- **2000** : instauration d'un système de remboursement des médicaments
- **2001** : 1^{er} générique de ciprofloxacine
- **2002-2003** : 10 génériques sur le marché
prix médian ciprofloxacine ↘ de 53 %



En analyse multivariée :



Existence d'une corrélation significative entre ↗ consommation cipro et ↗ *E. coli* cipro-R dans les urines

Cubist Pharmaceuticals has submitted a citizen petition (CP) to FDA asking the agency to refrain from approving any ANDA for generic daptomycin until the following conditions are satisfied:

- *the ANDA applicant demonstrates the comparability of its product using appropriate microbiological potency, chemical and in vivo testing;*
- *the ANDA applicant demonstrates that it monitors and controls for impurities that may be present in its daptomycin product and that may not be detectable using conventional methods;*
- *and the ANDA applicant demonstrates the compatibility of its product with commonly used infusion systems and plastic syringes to prevent leaching of potentially dangerous extractables, including 2-mercaptobenzothiazole.*

Conclusions

- **Fausse idée de sécurité ?**
Conséquences écologique ?
- **Existence d'incertitudes sur une «vraie» bioéquivalence**
Question de l'insuffisance de la seule bioéquivalence pharmacocinétique se pose
Nécessité +++ de vérifier ces données
- **Problème de l'origine des matières premières**
Niveau d'impureté généré par les procédés de fabrication (synthèse/production/extraction/purification)
- **Amélioration de la qualité par un dossier analytique (recherche des intermédiaires de synthèse, des produits de dégradation et recherche d'isomère) et galénique (forme de cristallisation...)?**
- **Evaluation PK/PD faite dans les règles de l'art ?**
- **Evolution de la législation/pb économique ????**