



# Les 'vieux' antibiotiques

**Prof. Pierre Tattevin**

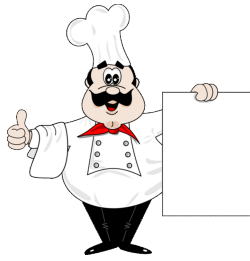
**Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale**

**Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes**



# Au menu

---

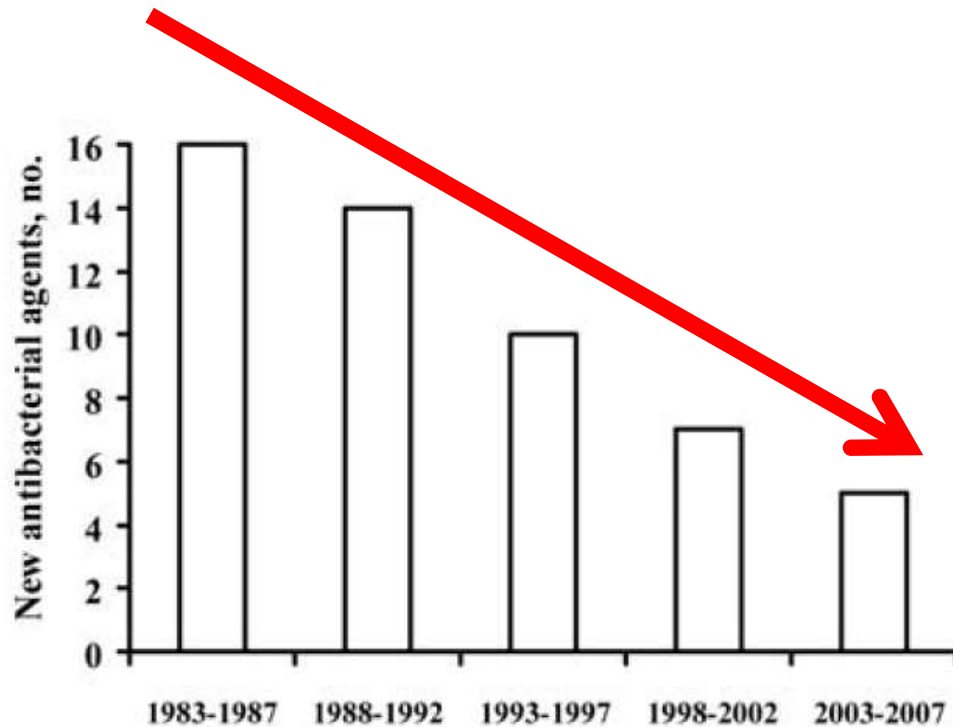


**1. Disponibilité et perspectives internationales**

**2. Les génériques antibiotiques sont-ils aussi efficaces ?**

**3. Pourquoi des ruptures de stock, et comment les gérer ?**

# Pourquoi les vieux ATB sont importants ?



**Figure 1.** New antibacterial agents approved in the United States

*Boucher HW et al. Clin Infect Dis 2009*

**Table 6. New molecular entities (NMEs) publicly disclosed in the research and development programs of the world's 7 largest biotechnology companies.**

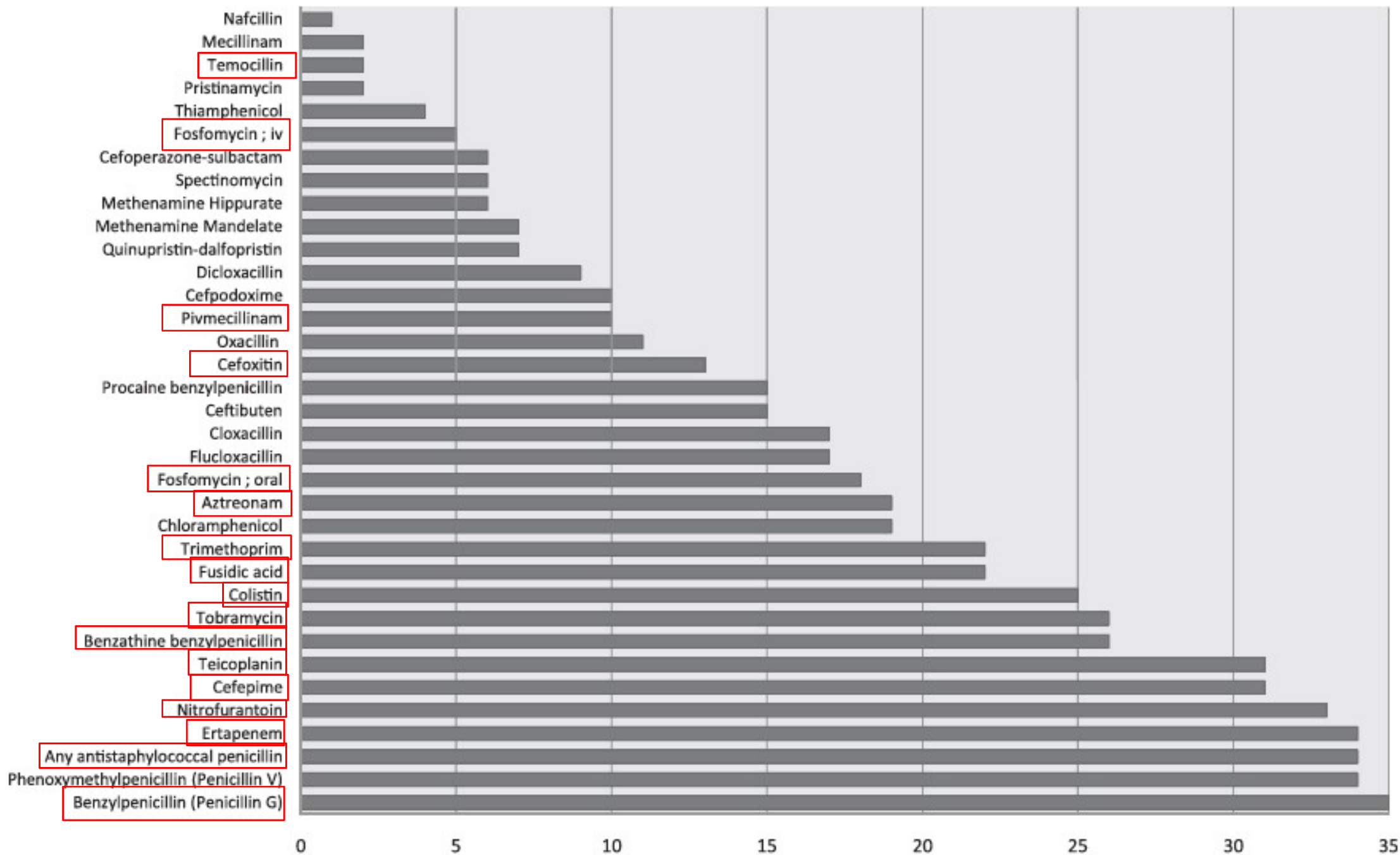
Indication or type of agent	No. of NMEs
Inflammation/immunodulator	24
Metabolic/endocrine	15
Cancer	13
Inherited enzyme deficiencies	9
Cardiovascular condition	6
Hematologic condition	3
Dermatologic condition	3
Renal condition	3
Neurology	2
COPD/asthma	2
Antibacterial agent	1

**NOTE.** COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

# Forgotten Antibiotics: An Inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia

Céline Pulcini,<sup>1</sup> Karen Bush,<sup>2</sup> William A. Craig,<sup>3</sup> Niels Frimodt-Møller,<sup>4</sup> M. Lindsay Grayson,<sup>5</sup> Johan W. Mouton,<sup>6</sup> John Turnidge,<sup>7</sup> Stephan Harbarth,<sup>8</sup> Inge C. Gyssens,<sup>9,10</sup> and the ESCMID Study Group for Antibiotic Policies

- **Sélection de ‘vieux ATB’ potentiellement intéressants (n=33)**
  - Actifs sur BMR
  - Et/ou ‘niche’
  
- **Enquête sur la disponibilité de ces 33 ATB dans 38 pays**
  
- **Conclusions**
  - 22/33 vieux ATB d’intérêt sont disponibles dans  $\leq$  20/38 pays
  - *‘Urgent measures are needed to ensure availability of these ATB on a global scale’*



# Forgotten antibiotics: a follow-up inventory study in Europe, the USA, Canada and Australia ☆

Céline Pulcini <sup>a,\*</sup>, Simone Mohrs <sup>b</sup>, Bojana Beovic <sup>c</sup>, Inge Gyssens <sup>d,e</sup>,  
 Ursula Theuretzbacher <sup>f</sup>, Otto Cars <sup>b</sup> on behalf of the ESCMID Study Group for Antibiotic  
 Policies (ESGAP), ReAct Working Group on Old Antibiotics <sup>1</sup>

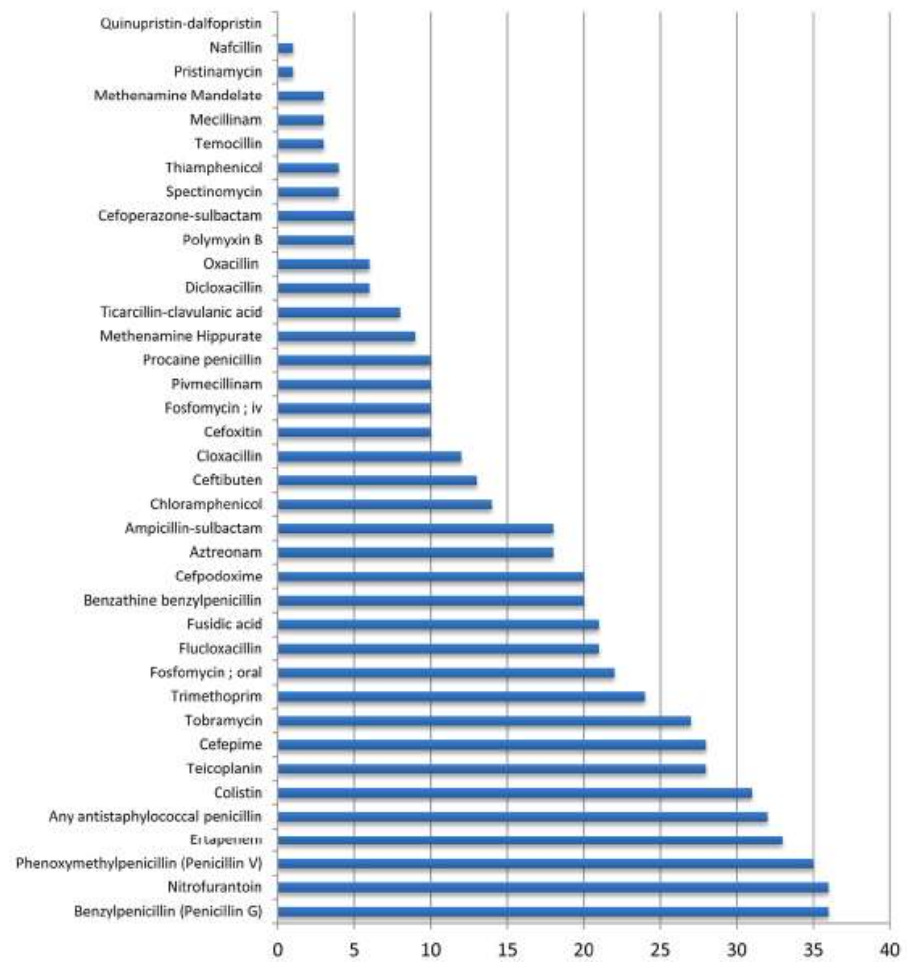
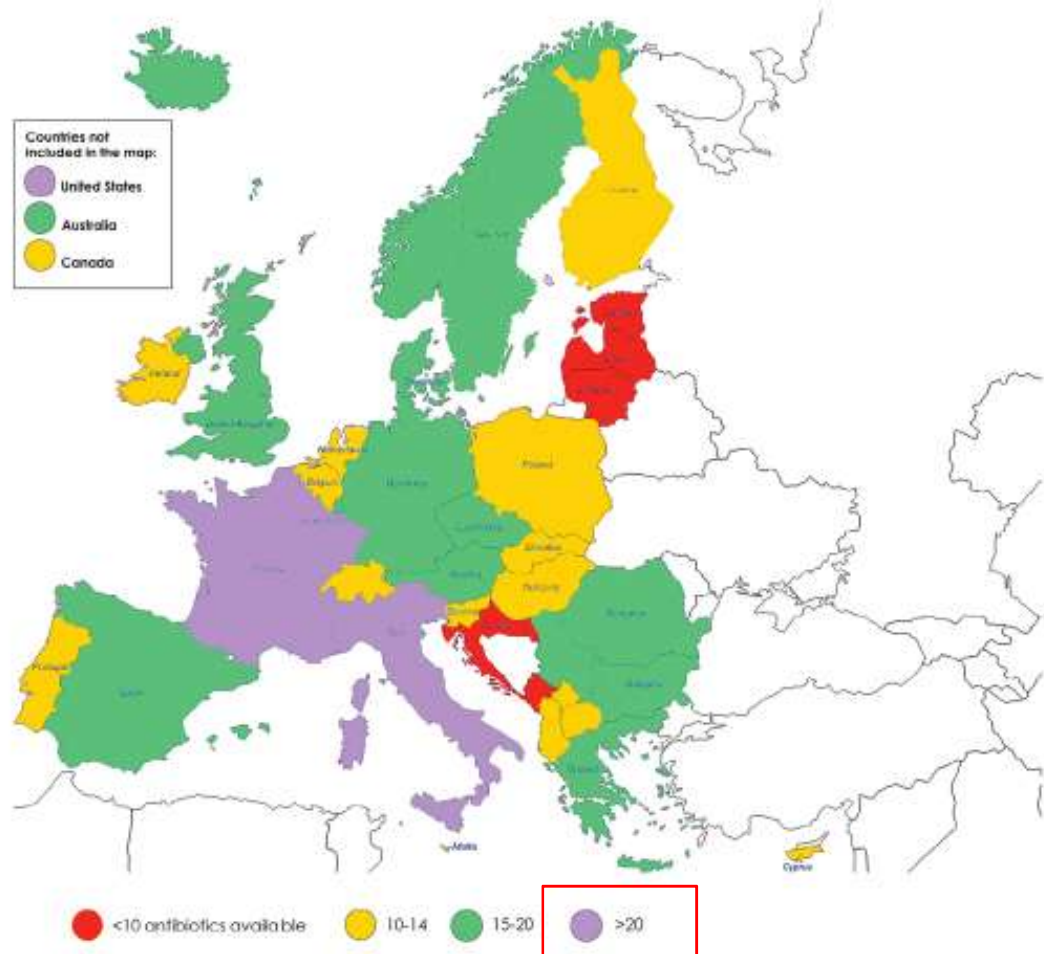


Fig. 2. Availability of 36 selected antibiotics in 39 countries (Europe, the USA, Canada and Australia), displayed by country.

*Pulcini C et al. Intern J Antimicrob Agents 2017*

# Forgotten Antibiotics: An Inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia

Céline Pulcini,<sup>1</sup> Karen Bush,<sup>2</sup> William A. Craig,<sup>3</sup> Niels Frimodt-Møller,<sup>4</sup> M. Lindsay Grayson,<sup>5</sup> Johan W. Mouton,<sup>6</sup> John Turnidge,<sup>7</sup> Stephan Harbarth,<sup>8</sup> Inge C. Gyssens,<sup>9,10</sup> and the ESCMID Study Group for Antibiotic Policies

## Les évidences ?

•Ex. de la céfoxitine

Gram-positive bacteria				Gram-negative bacteria		
MRSA	VISA/VRSA	PRSP	VRE	3rd Gen Cep. R ENB	Carb. R ENB	Carb. R NF GNB
Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Active in vitro (except group 3 ENB)	Inactive	Inactive
(data*)	(assumed)	(data)	(data)	(data)	(assumed)	(data)
References						
In vitro studies						
Kucers		Linares 1992	Kucers	Kucers		Kucers
Animal studies						
Clinical studies						
Quality of evidence**						
III	III	III	III	III	III	III

# Ce qui nous manque le +, avec les vieux ATB ?

---

**Des études de qualité, pour savoir**

1. S'ils sont vraiment efficaces

2. Comment les utiliser





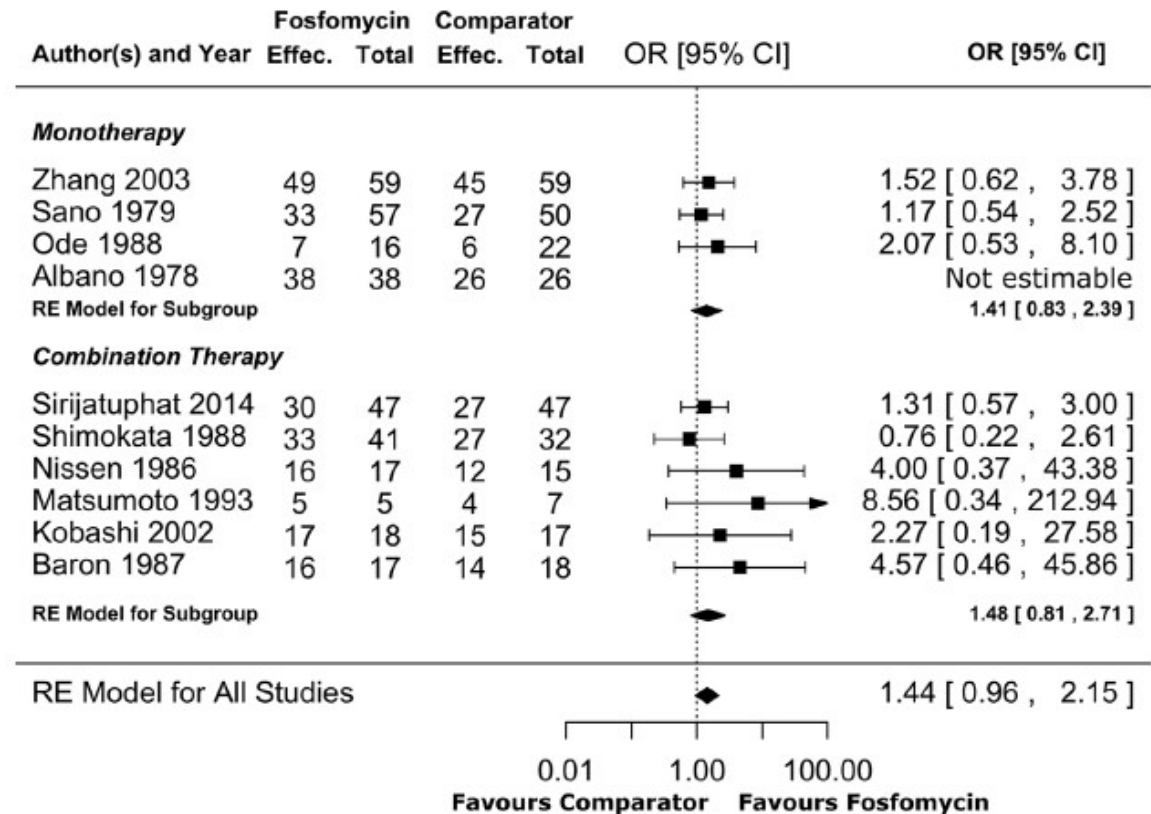
# Intravenous fosfomycin—back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature

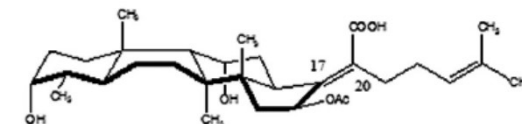
B. Grabein <sup>1</sup>, W. Graninger <sup>2</sup>, J. Rodríguez Baño <sup>3,4</sup>, A. Dinh <sup>5</sup>, D.B. Liesenfeld <sup>6,\*</sup>

## Presque 50 ans d'existence

- France, Allemagne, Espagne, Japon
- Bonne réputation, mais...
- **Données cliniques 'molles'**

Studies included in systematic review  
(Total: n = 128, comparative: n = 17, non-comparative: n = 111)





# acide fusidique: back to the future

- **Large expérience extra-USA**

- Traitement infections *S. aureus* ou streptocoque A, 500 mg x 3/j PO
- **Toujours en association (risque sélection résistances)**
- Emergence résistances si **utilisation intensive en topique**

- **Offensive commercialisation US, 2011-2016**

- Nouveau concept: **monothérapie avec dose de charge**, (1 500 mg X 2 à J1, puis 600 mg x 2/j, 10 à 14 j)
  - **Rationnel**: risque sélection résistance  $10^{-6}$  si cc = 2 x CMI;  $10^{-11}$  si 15-30 mg/L
- **Etude double aveugle phase II (198 patients) vs. linézolide** dans infections aiguës bactériennes peau et structures cutanées (ABSSI)<sup>2</sup>
- **Non-infériorité non démontrée...**



<sup>1</sup> Fernandes P, Clin Infect Dis 2011

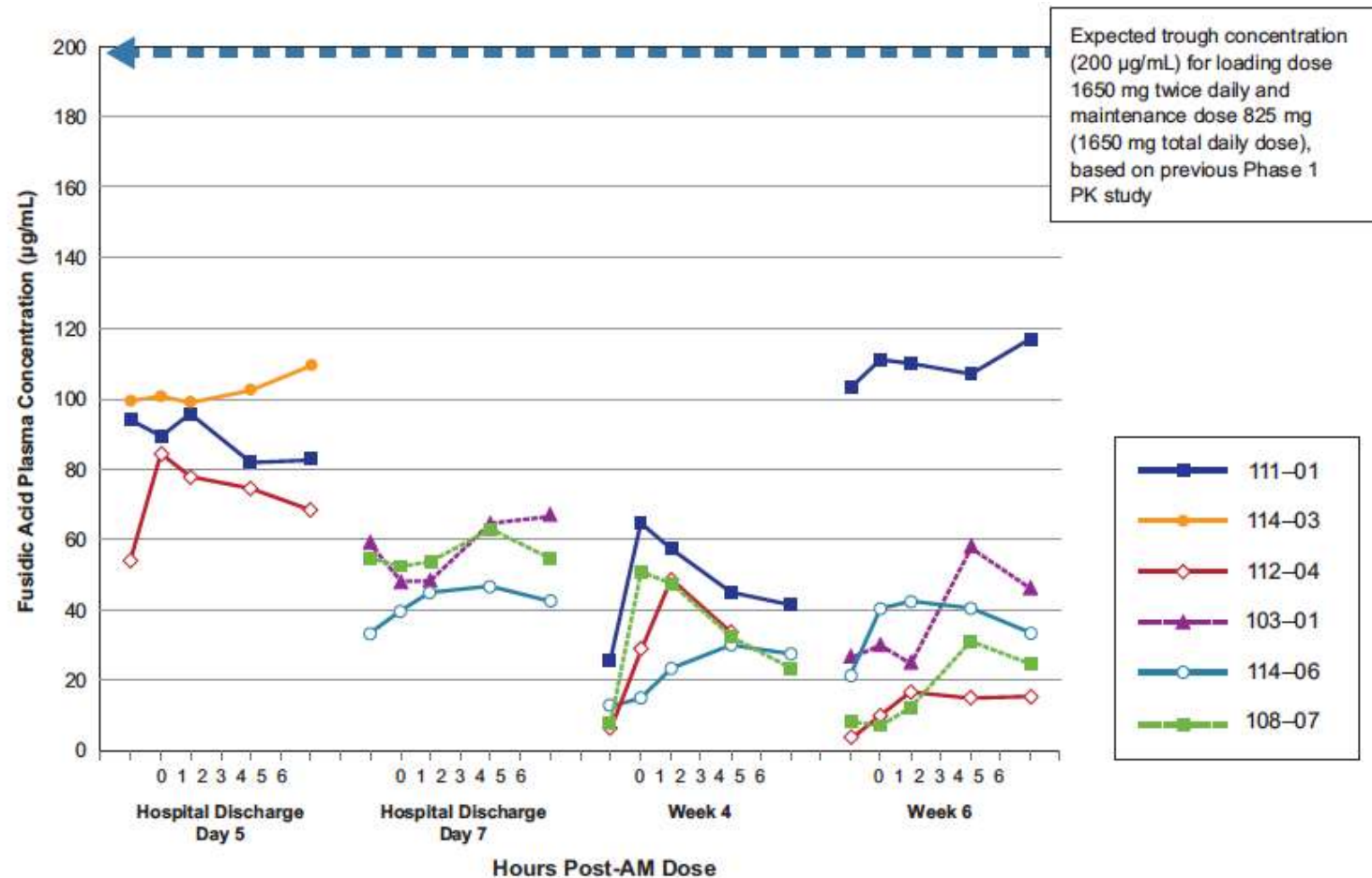
<sup>2</sup> Carl Craft J, Clin Infect Dis 2011

# A Randomized Study Evaluating Oral Fusidic Acid (CEM-102) in Combination With Oral Rifampin Compared With Standard-of-Care Antibiotics for Treatment of Prosthetic Joint Infections: A Newly Identified Drug-Drug Interaction

Richard Pushkin,<sup>1</sup> Maria D. Iglesias-Ussel,<sup>1,2</sup> Kara Keedy,<sup>1</sup> Chris MacLauchlin,<sup>1</sup> Diane R. Mould,<sup>3</sup> Richard Berkowitz,<sup>4</sup> Stephan Kreuzer,<sup>5</sup> Rabih Darouiche,<sup>6</sup> David Oldach,<sup>1</sup> and Prabha Fernandes<sup>1</sup>

## Etude randomisée ouverte

- Objectif, 100 patients
- Infections PTH
- Relais PO RMP/Fuci vs SOC
- Monitoring PK + bactério
- Etude stoppée après 14 patients



# Vieux ATB: le cas de la vancomycine

- **Découverte 1955, 'Mississippi mud'**
- **Approuvé FDA 1958 en 'fast track'**
  - dossiers ATU (n~12)
  - indication = *S. aureus* résistant à la pénicilline G
  - détrôné en 1960 par la pénicilline M
- **Usage massif depuis 1975 (SARM)**
  - 'impuretés' éliminées => Meilleure tolérance
  - autorisation FDA 1958 => Pas de ré-évaluation rigoureuse
- **Perte d'efficacité depuis 1995 ?**
  - hVISA, VISA, quelques VRSA (n~10), 'MIC creep' ?
  - très attaqué, peu défendu, mais tient bon !



# Vancomycine – les ‘faits’

## ■ *In vitro*: bactéricidie lente

## ■ Etudes cliniques

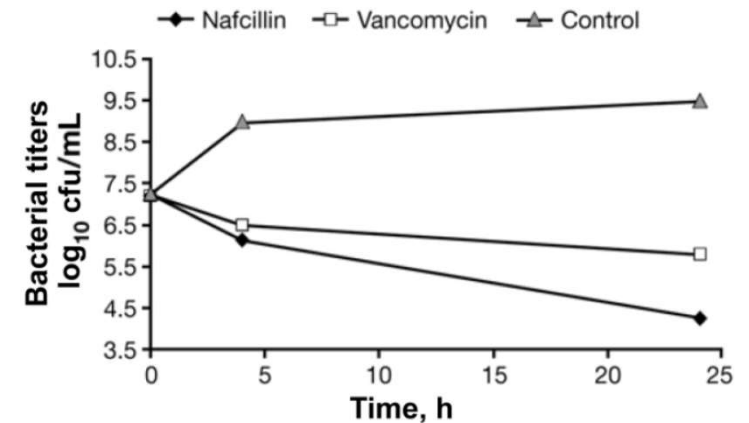
- Vanco <  $\beta$ -lactamines sur SAMS
- Durée médiane bactériémies
  - 2 j si SAMS/oxacilline
  - 5 j si SAMS/vanco, 7 j si SARM/vanco, 9 j si SARM/vanco+RMP

*Stryjewski et al. Clin Infect Dis 2007; Chang et al. Medicine 2003*

## ■ Indice thérapeutique étroit

- Concentrations à l'équilibre ou résiduelles ‘cible’ 15-20 mg/L
- Si plus, risque toxicité; si moins, risque inefficacité

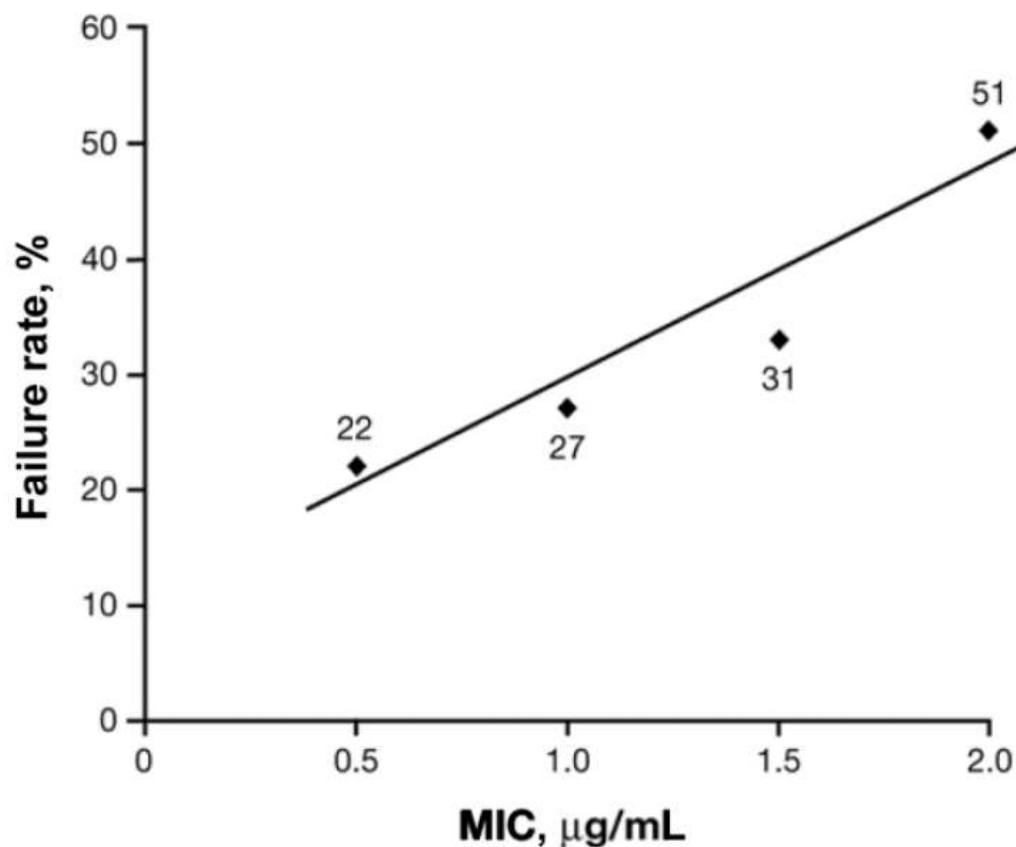
## ■ Reste anti-SARM n° 1 *Liu et al. Clin Infect Dis 2011*



**Figure 1.** Time-kill curves for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, comparing nafcillin with vancomycin at 4 times the MIC. cfu, colony-forming units. Adapted from Small and Chambers [5].

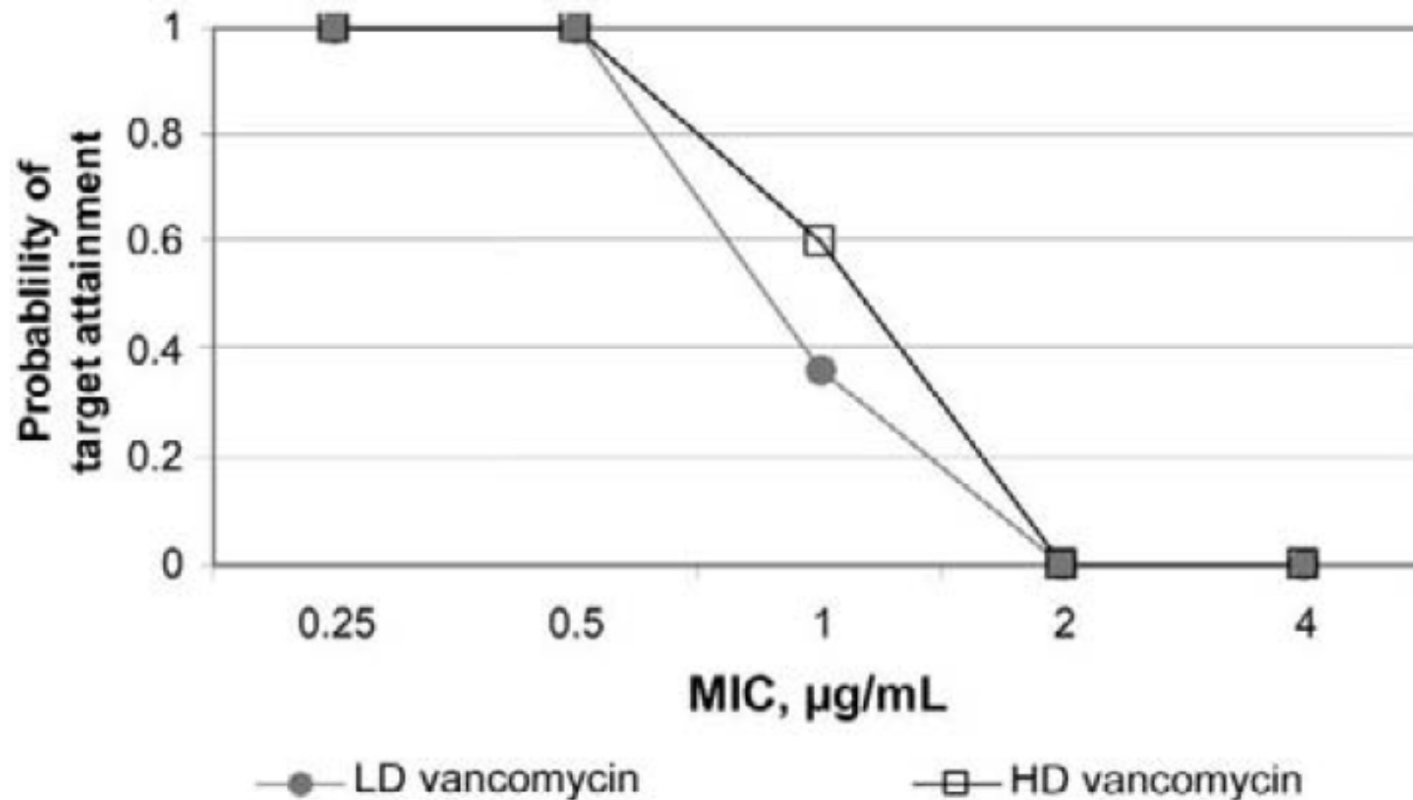


# Vancomycine – corrélations CMI/efficacité



**Figure 2.** Relationship of MIC to vancomycin treatment failure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Data points denote the percentage of patients for whom treatment failed. Adapted from Moise-Broder et al. [13].

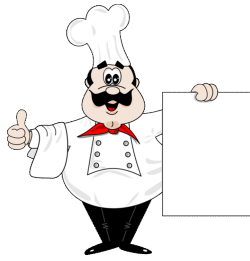
# Vancomycine – cibles PK/PD Monte Carlo



**Figure 2.** Probability of achieving a ratio of the area under the curve to the MIC of  $>400$  for high-dose (HD) vancomycin treatment (trough concentration,  $>15 \mu\text{g/mL}$ ) and low-dose (LD) vancomycin treatment (trough concentration,  $\leq 15 \mu\text{g/mL}$ ). Adapted from Jeffres et al. [23].

# Au menu

---



1. Disponibilité et perspectives internationales

**2. Les génériques antibiotiques sont-ils aussi efficaces ?**

3. Pourquoi des ruptures de stock, et comment les gérer ?



# Le cycle de vie du princeps et du générique

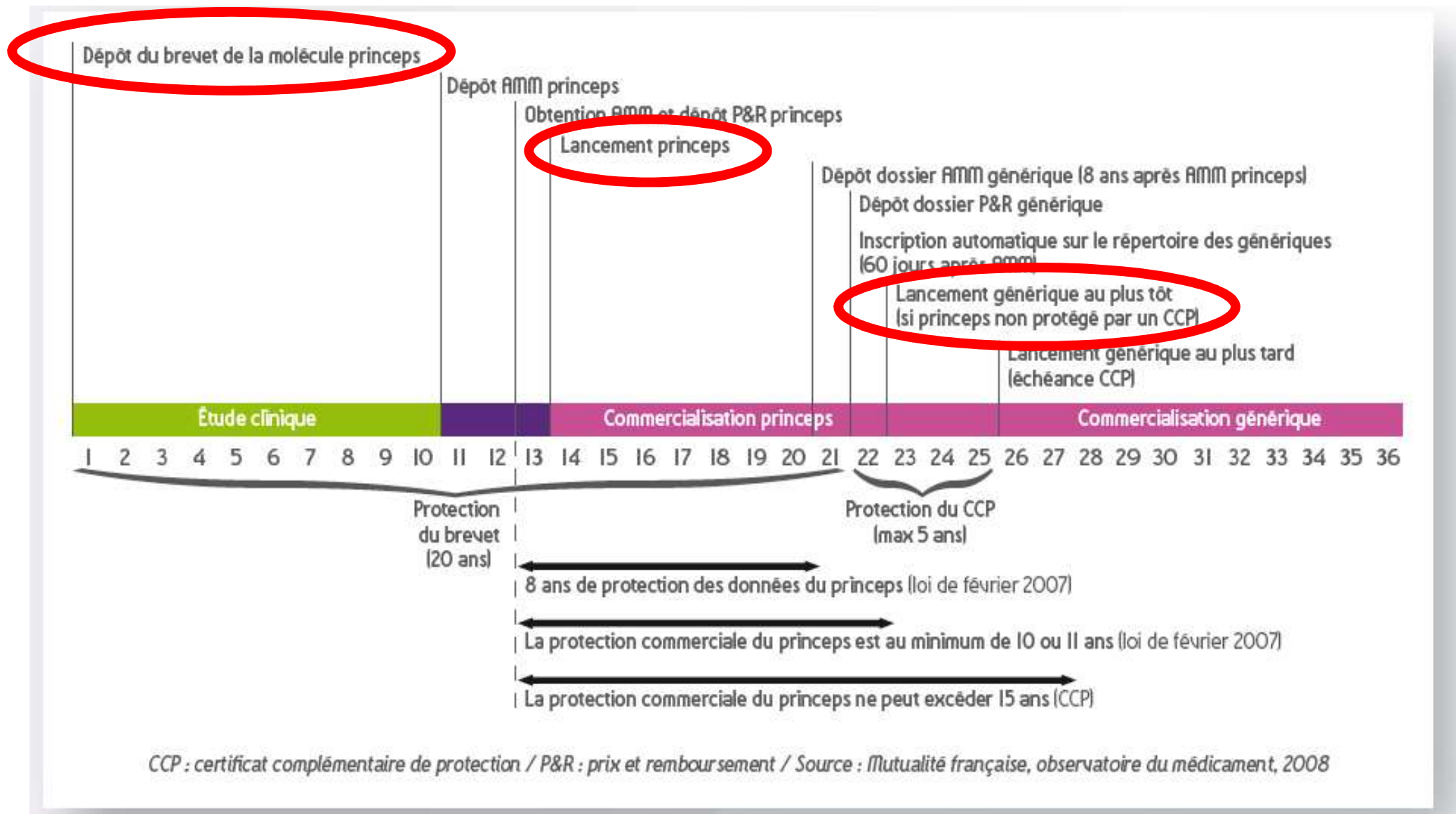
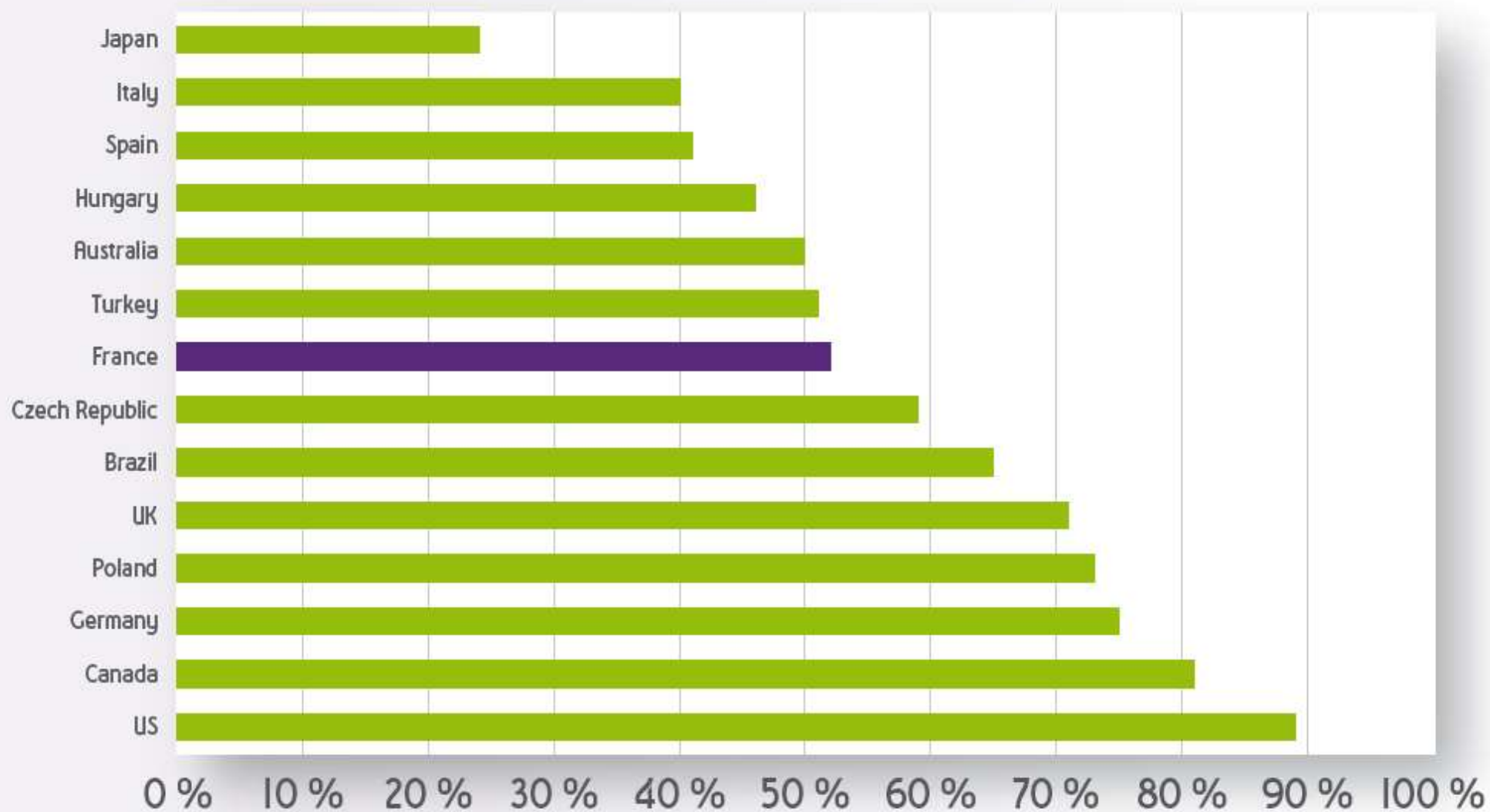


Figure 3 : pourcentage en volume du marché des médicaments génériques dans le marché des médicaments non protégés



Source: IMS Health, MIDAS.

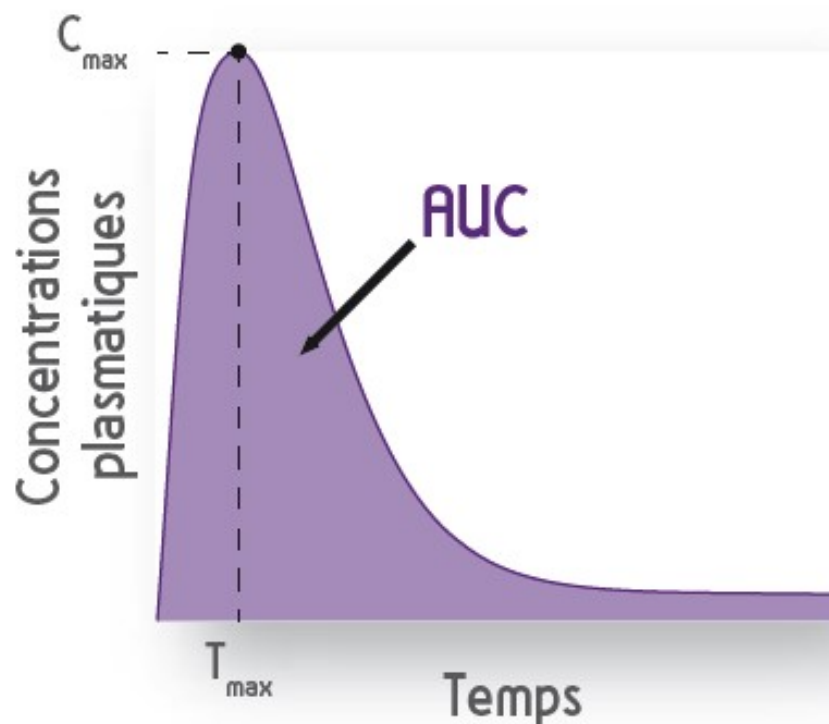
# Exigences en matières de qualité, sécurité et efficacité / contenu du dossier d'AMM du médicament générique

En résumé, le dossier pharmaceutique doit réunir tous les éléments permettant de justifier de la qualité du médicament (origine et spécifications des matières premières, méthodes de fabrication et de contrôle du produit fini), la reproductibilité de cette qualité d'un lot à l'autre (validation des méthodes de fabrication et de contrôle) et le maintien de cette qualité (études de stabilité). En outre, le développement pharmaceutique du médicament générique doit justifier de la similarité du médicament générique à la spécialité de référence. Aussi, les dossiers pharmaceutiques des spécialités génériques sont-ils soumis aux mêmes degrés d'exigence et de précisions que ceux des spécialités de référence.

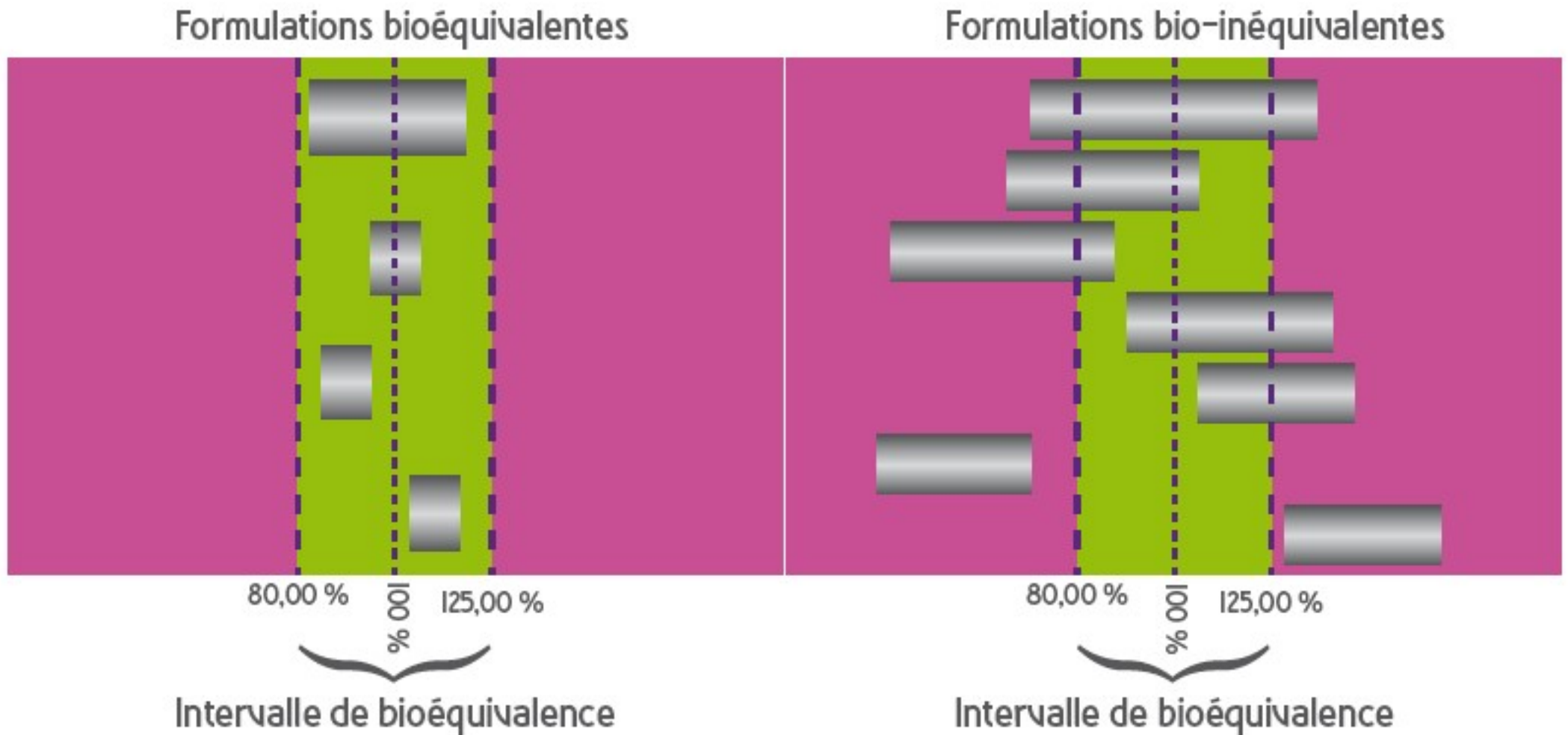
La comparaison des biodisponibilités de deux formulations repose principalement sur deux paramètres pharmacocinétiques qui sont la concentration maximale en principe actif (notée  $C_{max}$ ) observée dans le plasma après administration orale et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en principe actif au cours du temps (notée **AUC**) (Figure 6).

## Figure 6 : courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps

*L'AUC pour 'area under the curve' en anglais représente l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps.  $C_{max}$  représente la concentration plasmatique maximale et  $T_{max}$  le temps correspondant au  $C_{max}$ .*

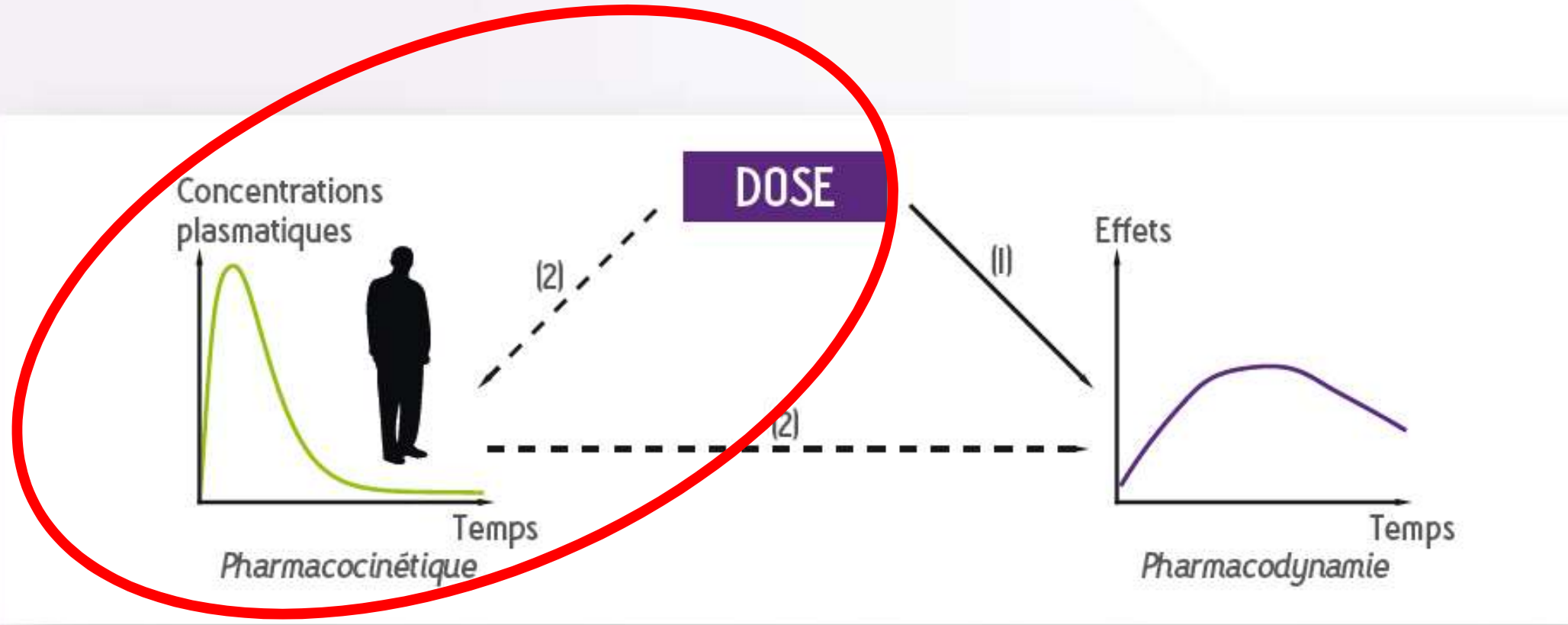


# Conditions de bioéquivalence (IC90%)



# Figure 8 : relation entre équivalence biopharmaceutique établie *in vivo* et équivalence thérapeutique

Une dose de médicament administrée produit un effet au cours du temps (voie 1). Cette même dose de médicament donne un profil de concentration induisant un certain effet au cours du temps (voie 2). Par conséquent, lorsque pour une même dose de substance active administrée, deux formulations conduisent à des profils pharmacocinétiques 'similaires' au cours du temps (équivalence biopharmaceutique), on peut conclure à une équivalence au niveau pharmacodynamique (équivalence thérapeutique).

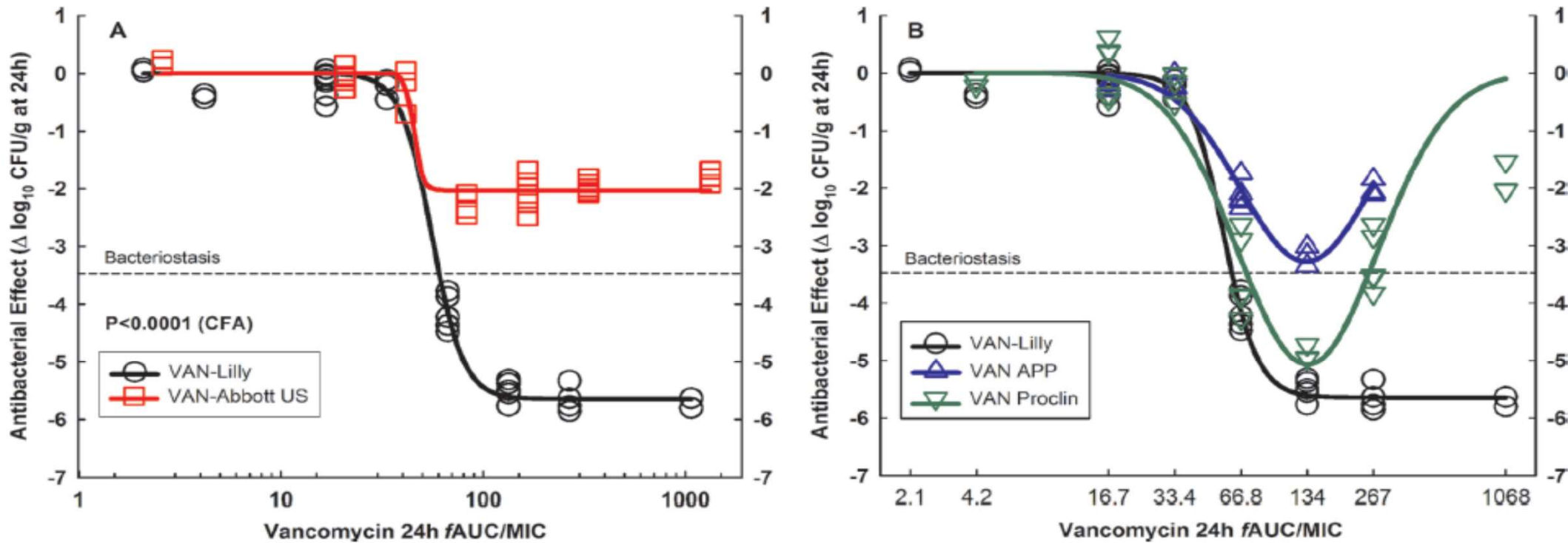


# Generic Vancomycin Products Fail *In Vivo* despite Being Pharmaceutical Equivalents of the Innovator<sup>∇</sup>

Omar Vesga,<sup>1,2\*</sup> Maria Agudelo,<sup>1,3</sup> Beatriz E. Salazar,<sup>1,4</sup>  
Carlos A. Rodriguez,<sup>1,5</sup> and Andres F. Zuluaga<sup>1,5</sup>

## Etude Colombienne, 2000-2008

- Comparaison du produit princeps 'Lilly' à 3 génériques de vanco
  - Hospira
  - APP
  - Proclinet
- Etudes *in vitro*
- Etudes *in vivo*: Infection de la cuisse de souris neutropénique



## Résultats

- Malgré des caractéristiques similaires *in vitro* (concentrations, CMI, courbes de bactéricidie), certains génériques semblent moins bactéricides *in vivo* que le produit princeps 'Lilly' (+/- effet 'Eagle')
- Explication proposée = impuretés



# Les limites de l' étude Colombienne

---

## Durée des expérimentations (2000-2008)

- Hétérogénéité probable (protocoles, expérimentateurs)

## Nombre limité de souris testées

- 2 par dose et par générique

## Explication proposée (impuretés) réfutée par tests FDA des génériques US

- Crystalline Degradation Product (CDP-1) < 2%

*Nambiar S et al. AAC 2012; Hadwiger ME et al. AAC 2012*

## Modèle peu validé pour études de bactéricidie in vivo

- Souris neutropénique = 'tube à essais sur pattes'

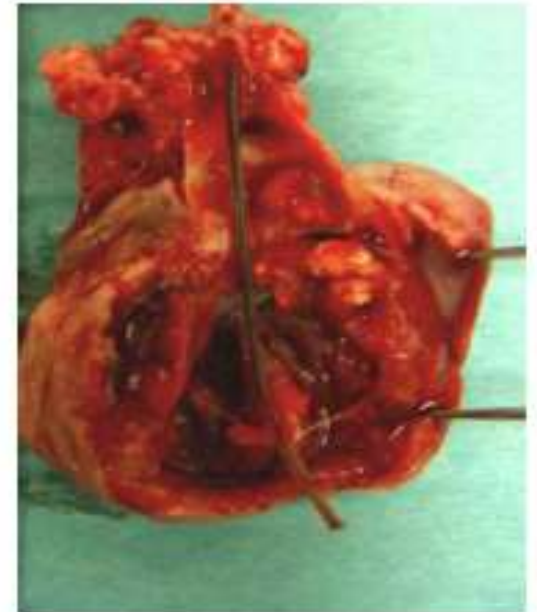
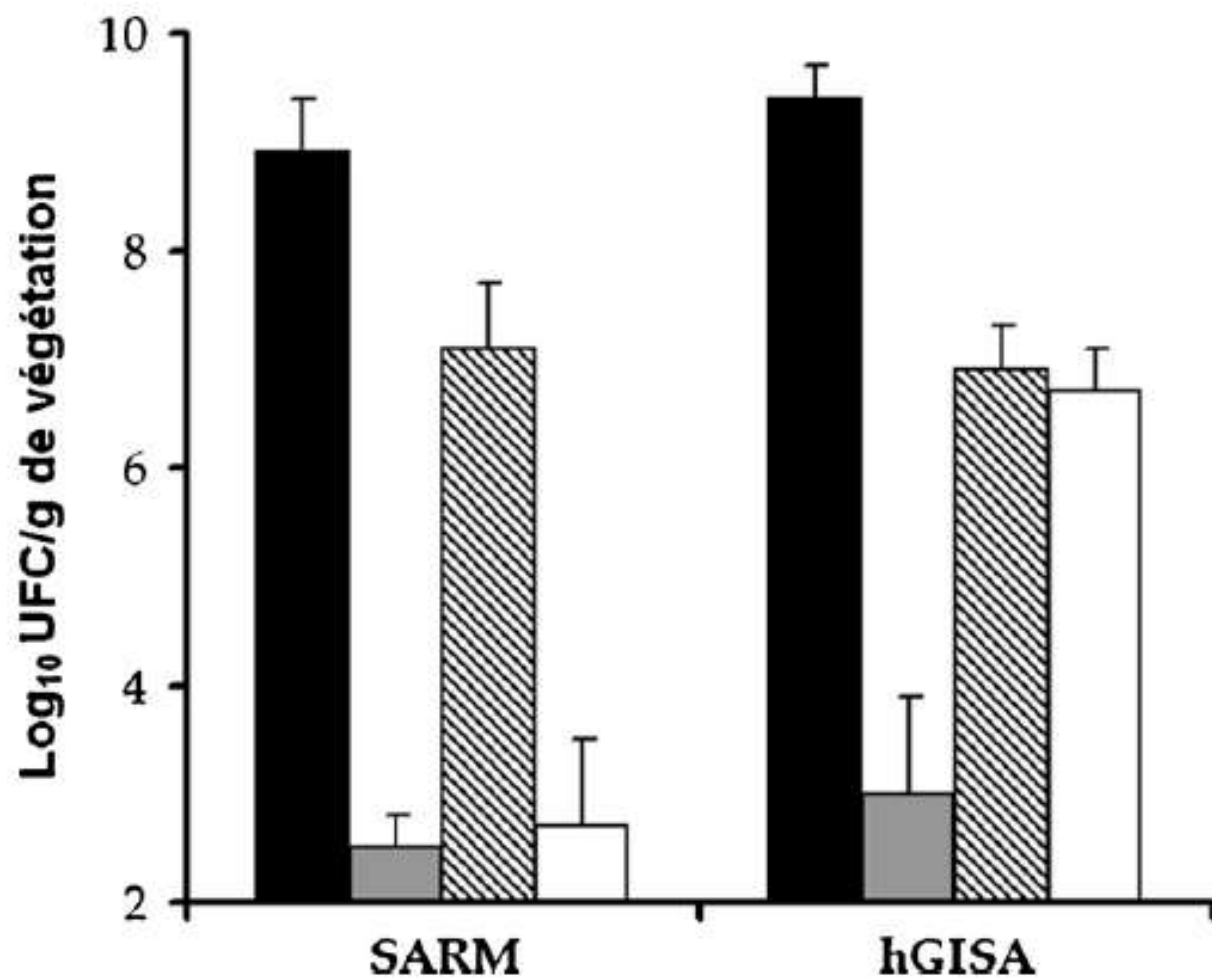
# Comparison of Six Generic Vancomycin Products for Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Experimental Endocarditis in Rabbits

P. Tattevin,<sup>a,b</sup> A. Saleh-Mghir,<sup>c,d</sup> B. Davido,<sup>c</sup> I. Ghout,<sup>e</sup> L. Massias,<sup>f</sup> C. Garcia de la Maria,<sup>g</sup> J. M. Miró,<sup>g</sup> C. Perronne,<sup>c,d</sup> F. Laurent,<sup>h</sup>  
A. C. Crémeux<sup>c,d</sup>

## Pourquoi l'endocardite du lapin ?

- Maladie sévère, très **proche de l'endocardite de l'Homme**
- Modèle '**éprouvé**' pour tester la **bactéricidie** d'un ATB
- **Reproductibilité** (peu de variabilité inter- et intra-observateurs)
- Très **discriminant, prédictif** de ce qu'on peut attendre d'un nouveau ATB





**Figure 3** Activité in vivo après quatre jours de traitement de la ceftaroline (600 mg/12 heures), du linézolide (600 mg/12 heures) et de la vancomycine (perfusion continue ciblant une concentration sérique à l'état d'équilibre de 25 mg/L) sur deux souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (dont une souche présentait une hétérorésistance à la vancomycine [hGISA]). Animaux témoins (noir) ; ceftaroline (gris), linézolide (hachuré), vancomycine (blanc). D'après [25].

# Comparaison de 6 génériques de vanco dans un modèle d'endocardite à SARM

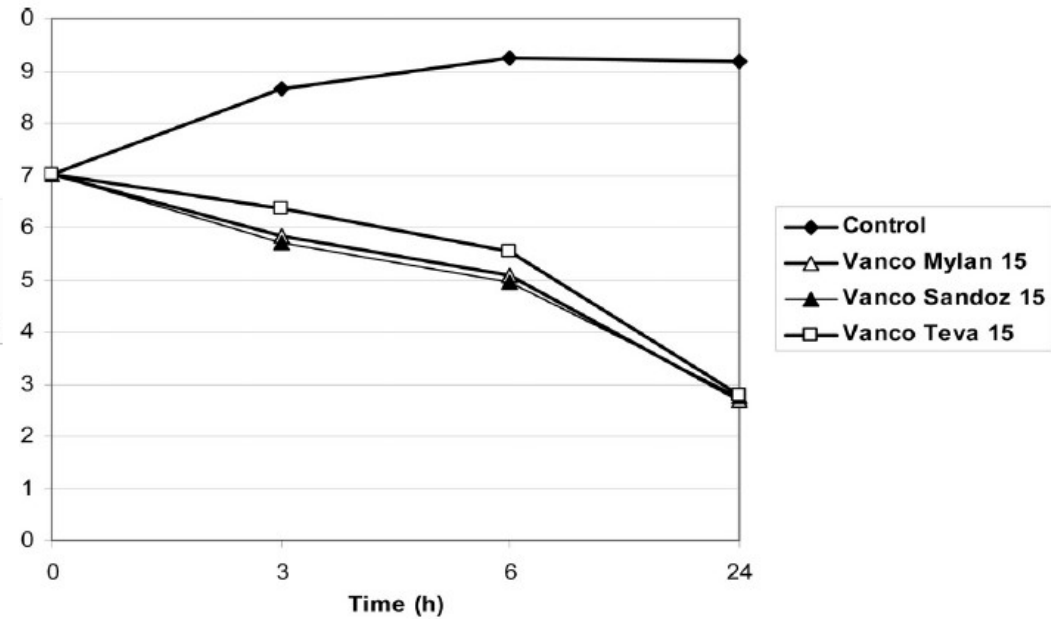
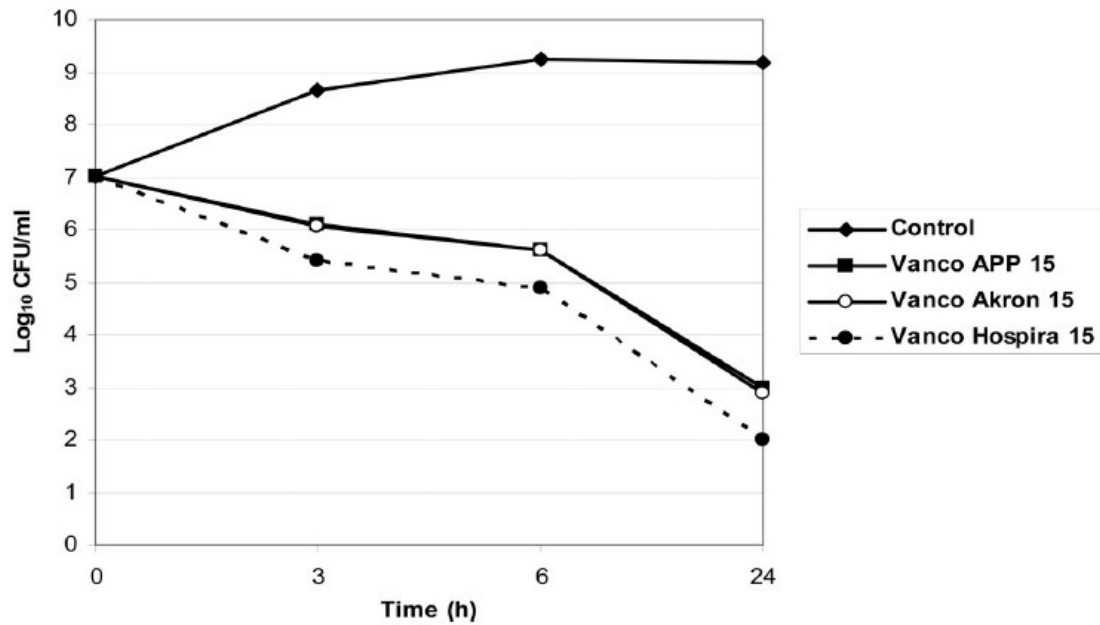
TABLE 1 Characteristics of generic vancomycin products

Manufacturer	Country of purchase	Form <sup>a</sup>	Treatment group
Mylan S.A.S.	France	1 g powder for i.v. injection	T1
Sandoz	France	1 g powder for i.v. injection	T2
Teva Pharma	Switzerland	1 g powder for i.v. injection	T3
American Pharmaceutical Products (APP)	USA	1 g powder for i.v. injection	T4
Akorn-Strides	USA	1 g powder for i.v. injection	T5
Hospira	Spain	1 g powder for i.v. injection	T6

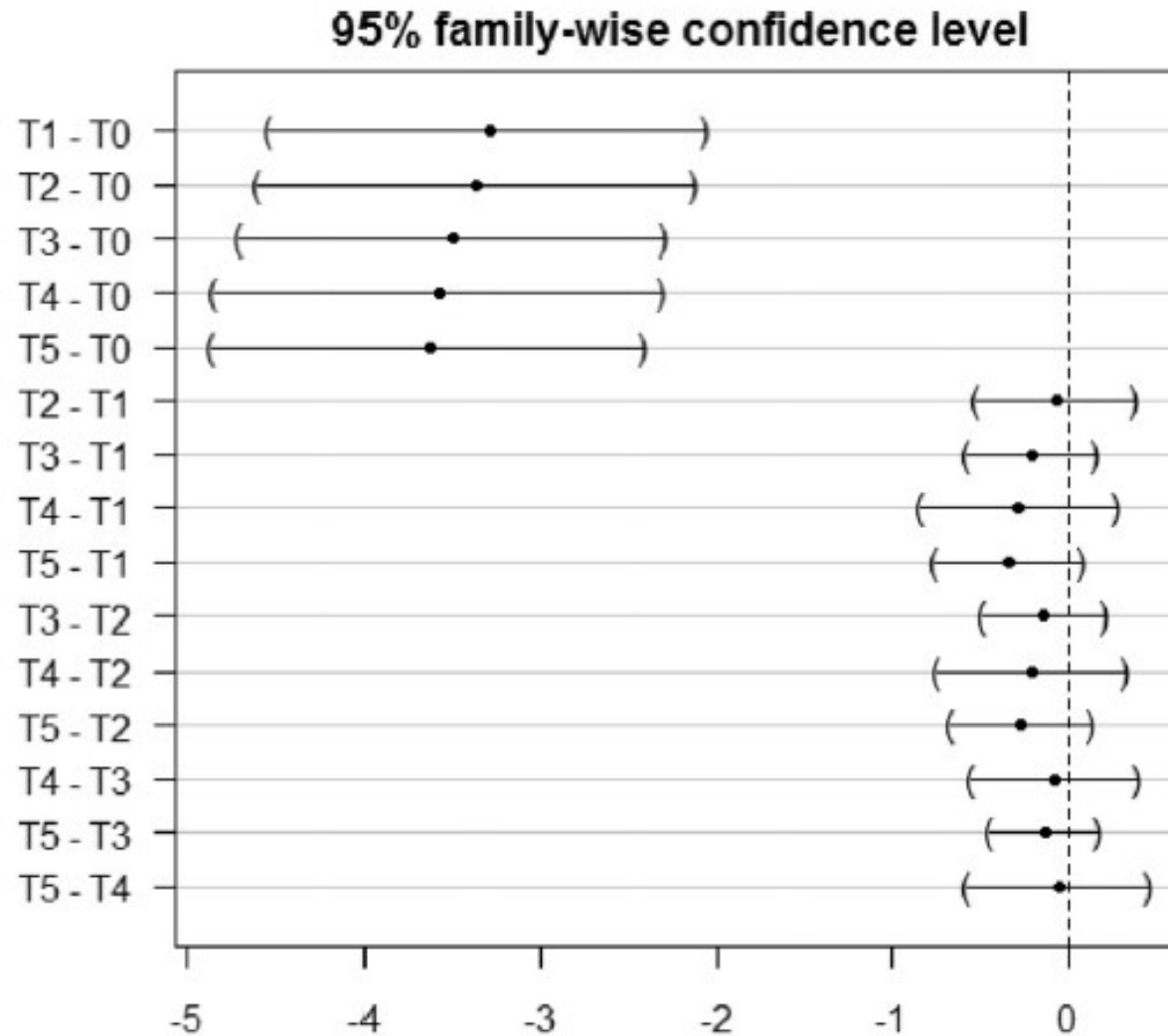
<sup>a</sup> i.v., intravenous.



# Courbes de bactéricidie (*in vitro*)



# Comparaison de la bactéricidie *in vivo*



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

Carlos A Rodriguez<sup>1,3</sup>, Maria Agudelo<sup>1,3</sup>, Andres F Zuluaga<sup>1,3</sup> and Omar Vesga<sup>\*1,2,3</sup>

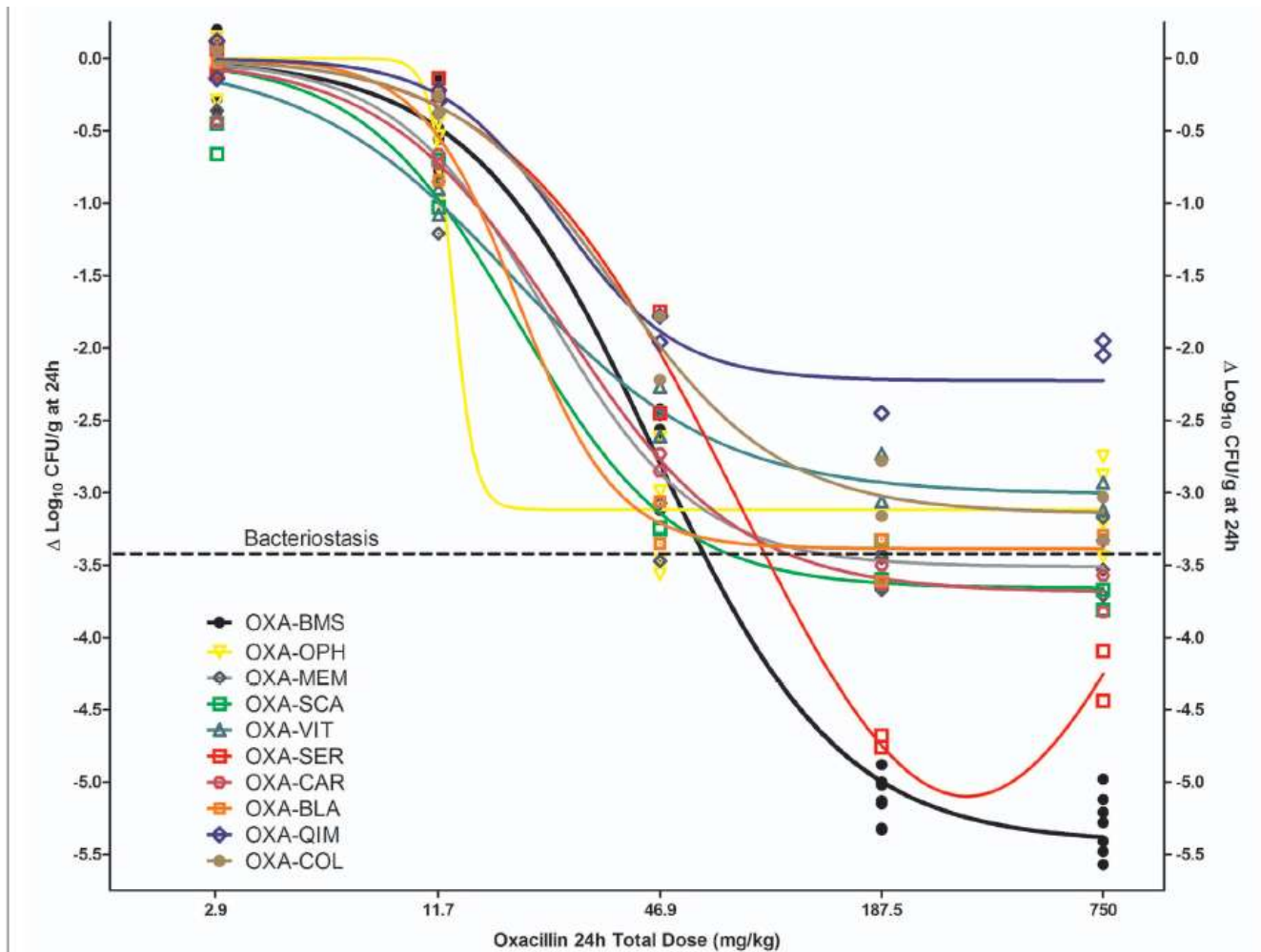


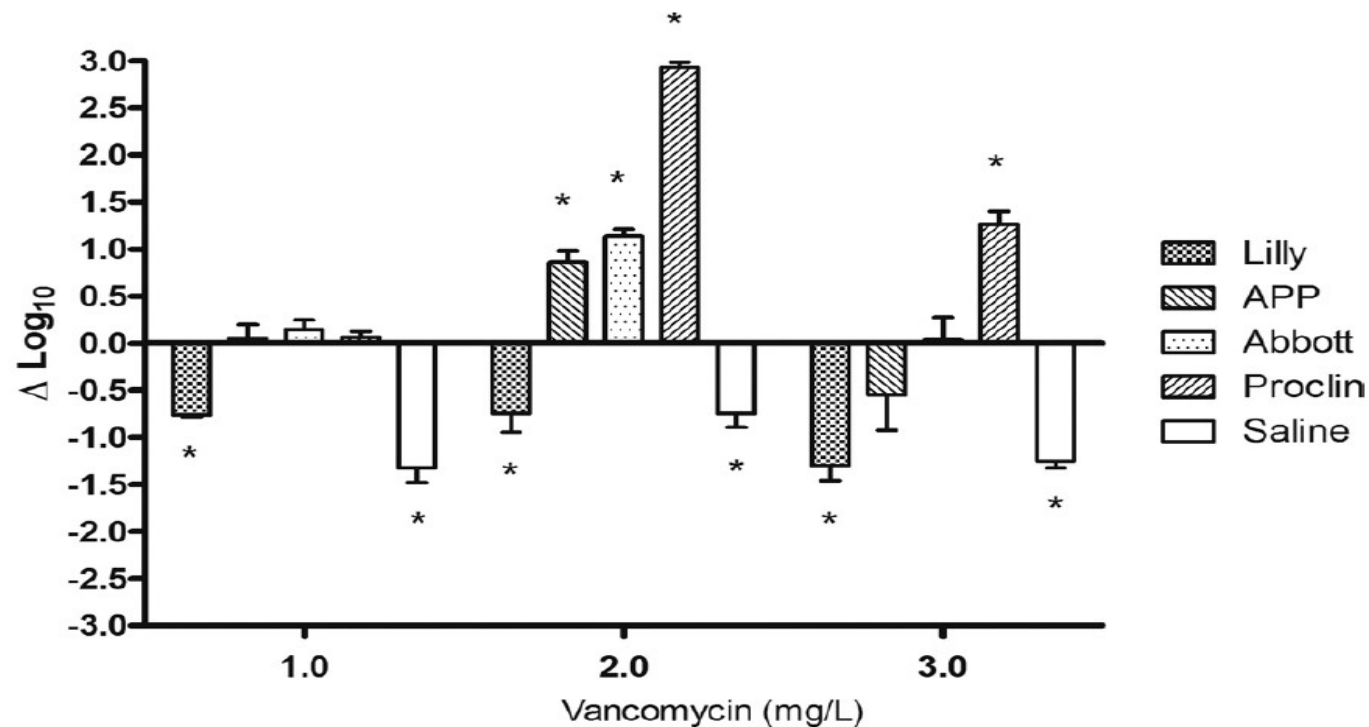
Figure 3 Dose-response relationship of the innovator and 9 generic products of oxacillin in the neutropenic mouse thigh infection model.

# Generic Vancomycin Enriches Resistant Subpopulations of *Staphylococcus aureus* after Exposure in a Neutropenic Mouse Thigh Infection Model

Carlos A. Rodriguez,<sup>a,b</sup> Maria Agudelo,<sup>a,b</sup> Andres F. Zuluaga,<sup>a,b</sup> and Omar Vesga<sup>a,b,c</sup>

GRIPE (Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas),<sup>a</sup> Department of Pharmacology and Toxicology,<sup>b</sup> and Section of Infectious Diseases at the Department of Internal Medicine,<sup>c</sup> University of Antioquia Medical School, Medellin, Colombia

## 12 cycles d'inoculation à la souris !





# Incidence of postoperative infections in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery receiving antimicrobial prophylaxis with original and generic cefuroxime<sup>☆</sup>

Ekaterini Mastoraki, Argyris Michalopoulos\*, Ioannis Kriaras, Ero Mouchtouri, Matthew Falagas, Dimitra Karatza, Stefanos Geroulanos

*E. Mastoraki et al. J Infect 2008*

---

## CASE REPORT

### Potential therapeutic failure of generic vancomycin in a liver transplant patient with MRSA peritonitis and bacteremia

Carlos A. Rodriguez<sup>a,b</sup>, Maria Agudelo<sup>a</sup>, Juan C. Cataño<sup>c</sup>, Andres F. Zuluaga<sup>a,b</sup>, Omar Vesga<sup>a,c,\*</sup>

*C. Rodriguez et al. J Infect 2009*

# L'acharnement contre les génériques

---

- Modèles animaux 'torturés'
- Effet pervers des baisses de prix
- Le goût 'banane'
- Des case-report
- Amalgames avec les médicaments 'contre-façons'
- Des études avant/après

# A qui profite le crime ?

---

⇒ **Encourager la communication sur les 'casseroles' de l'ennemi n° 1 (vancomycine) est une bonne stratégie**



**...en passant sous silence le fait que tous les 'nouveaux' n'ont montré que leur non-infériorité par rapport aux génériques de vancomycine !**

ÇA VOUS DÉRANGE PAS, SI  
JE VOUS METS DES  
GÉNÉRIQUES ???

ÇA VOUS  
DÉRANGE PAS,  
SI JE VOUS  
PAYE EN  
BILLETS DE  
MONOPOLY ???

GOURIL →

# Efficacy and Quality of Antibacterial Generic Products Approved for Human Use: A Systematic Review

Pierre Tattevin,<sup>1,2</sup> Anne-Claude Crémieux,<sup>3,4</sup> Christian Rabaud,<sup>5</sup> and Rémy Gauzit<sup>6</sup>

*Conclusions.* Published data on antibacterial generic products are limited and heterogeneous, thus precluding any attempt to generalize the study results. This systematic review suggests that additional evidence would be needed before considering a revision of the marketing authorization process for antibacterial generic products.

# Les principes pas toujours irréprochables

---

## L' affaire 'viracept' (1)

Le Viracept® (nelfinavir) est un antirétroviral, inhibiteur de la protéase, produit depuis 1997 par le laboratoire Roche, sous forme de comprimés à 250 mg et de suspensions buvables. Le **5 juin 2007**, Roche informait l'EMA\* que certains lots de comprimés, produits depuis mars 2007, étaient contaminés par du Méthane Sulfonate d'Éthyl (EMS). Cette substance a été découverte après que plusieurs personnes se sont plaintes d'une « *odeur bizarre* ». La seule chose alors connue est que l'EMS est une substance cancérigène chez le rat, mais on ne sait pas s'il s'agit d'une toxicité déclenchante ou d'une toxicité seuil, et il n'y a aucune information sur la toxicité chez l'homme.

# Les principes pas toujours irréprochables

---

## L'affaire 'viracept' (2)

### **La contamination elle-même**

Il aura fallu plusieurs semaines pour comprendre l'origine de l'accident. Lorsque le principe actif du Viracept® est fabriqué, il subit une batterie de tests, dont une spectrométrie de masse\*, pour chercher d'éventuels contaminants, puis est ensuite stocké dans une cuve. Or, dans le cas des lots incriminés, cette cuve contenait des restes de méthyl sulfonate acide, c'est la réaction par oxydoréduction avec la base du principe actif, qui va donner l'EMS. Pour terminer la fabrication du Viracept et le transformer en produit fini (comprimé ou suspension buvable), on reprend le principe actif sans refaire de vérification puisqu'on pense avoir déjà tout vérifié auparavant !

## Questions/Réponses

### Levothyrox : changement de formule et de couleurs des boîtes et blisters

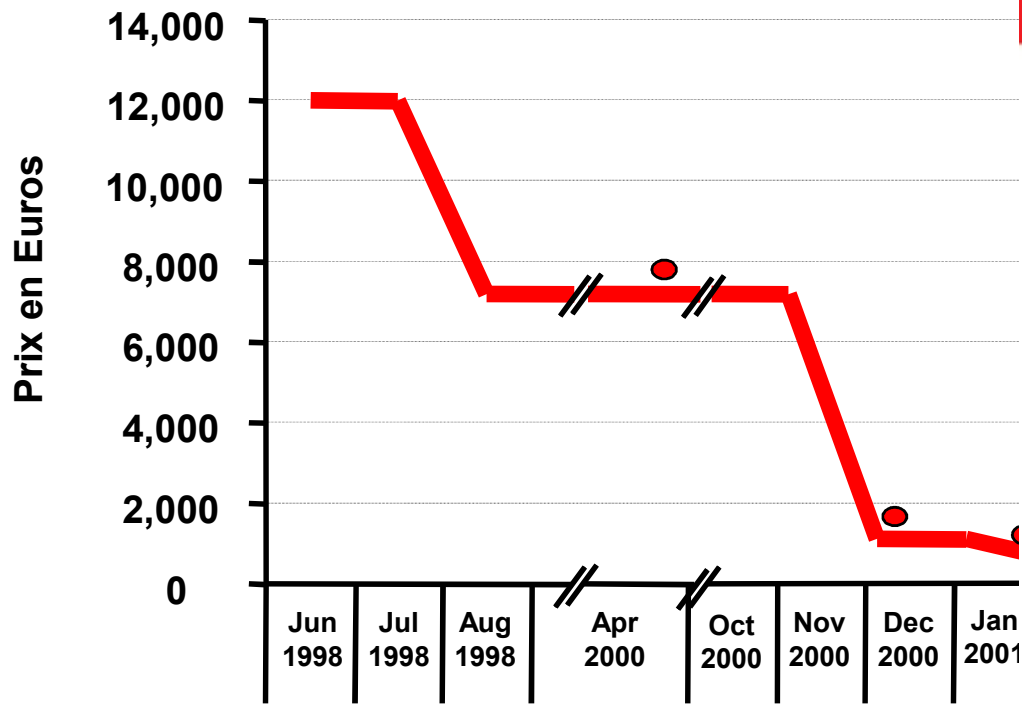
Version 2 - Mise à jour de Août 2017

UNE GAMME IDENTIQUE  
AVEC DE **NOUVELLES COULEURS**





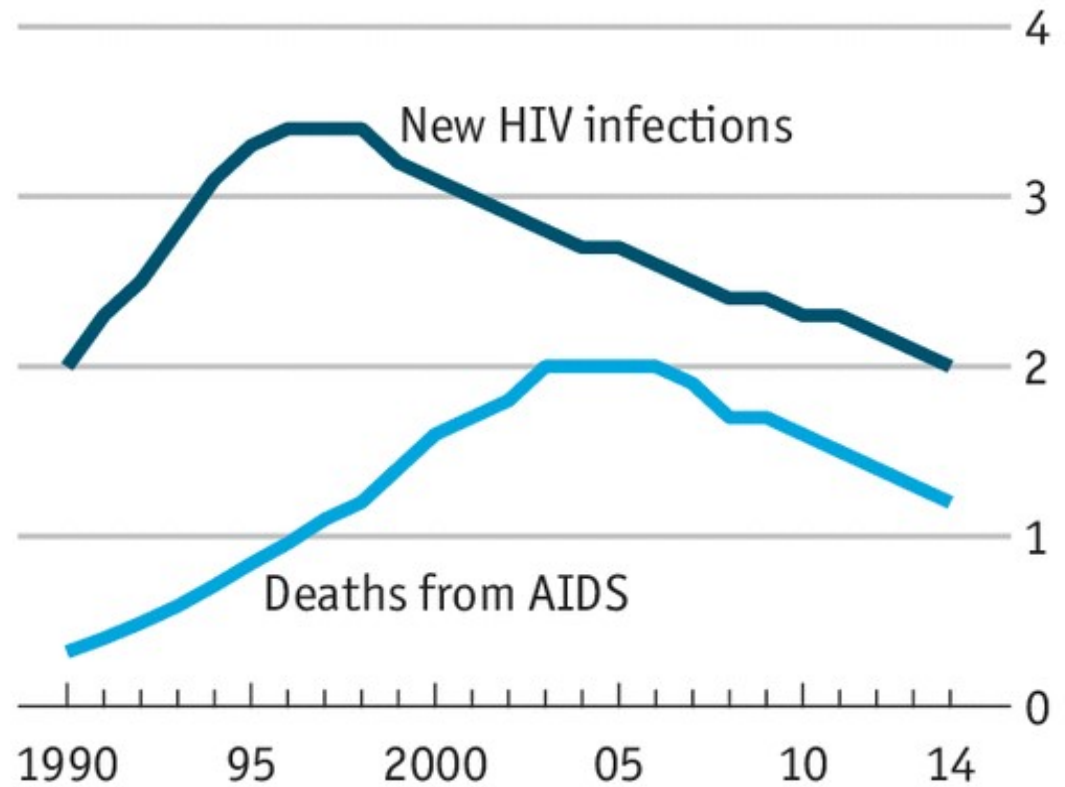
# Prix d'une année de traitement du VIH en Afrique : 1998-2001



Source: WHO/UNAIDS, 2002

## What's going down

AIDS worldwide, m



Source: UNAIDS Global Report 2015

[www.msf.org](http://www.msf.org)

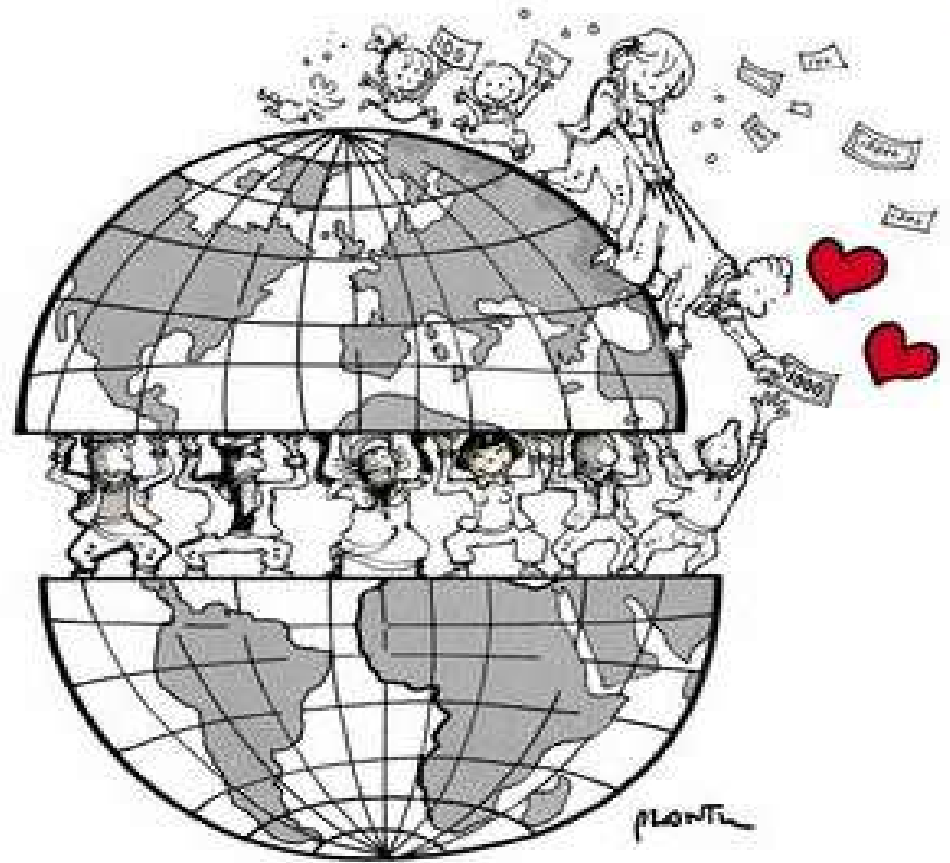


**STOP AUX ATTAQUES**

CONTRE LES MEDICAMENTS

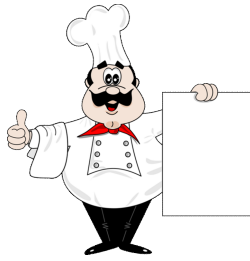
**GENERIQUES**

‘Si les génériques sont bons pour les pays du Sud, pourquoi pas pour ceux du Nord ?’



# Au menu

---

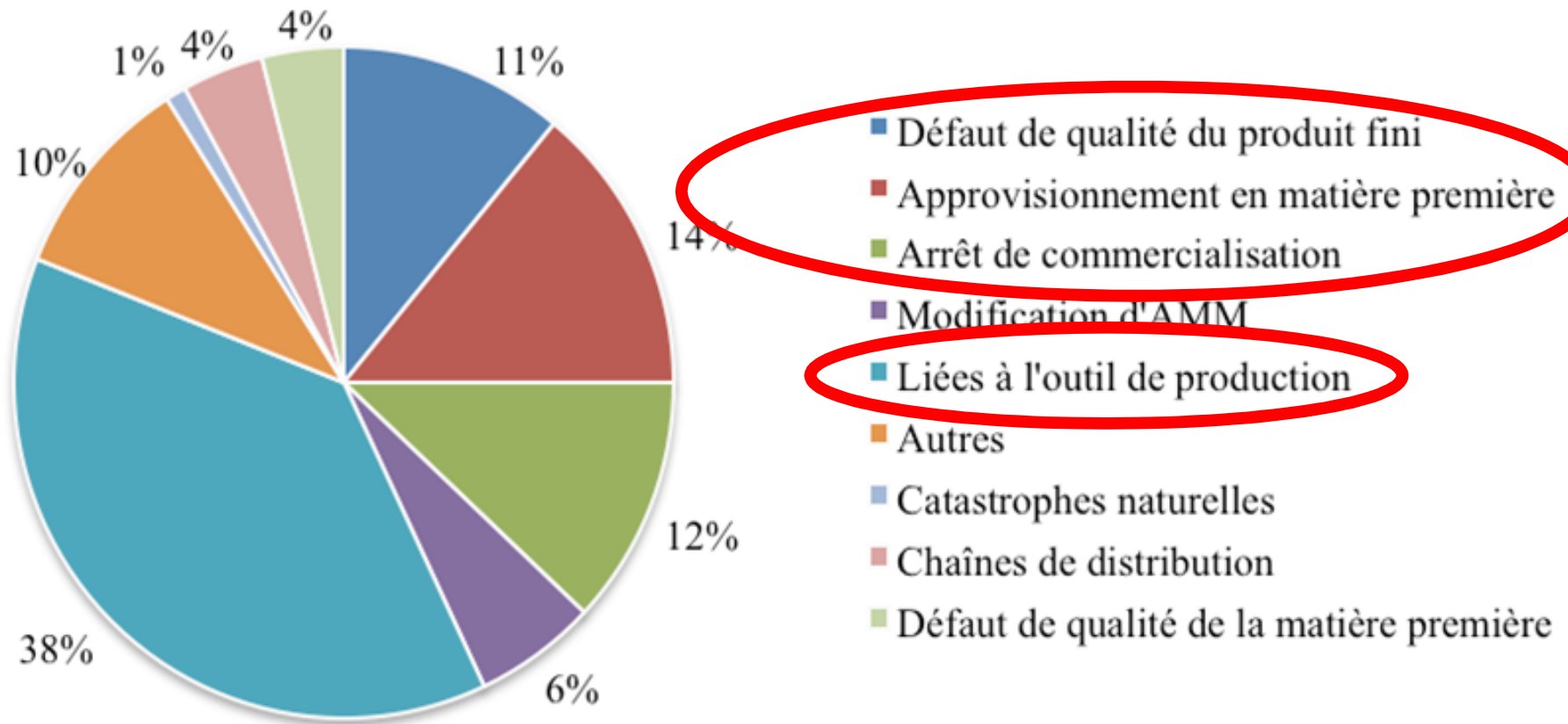


1. Disponibilité et perspectives internationales

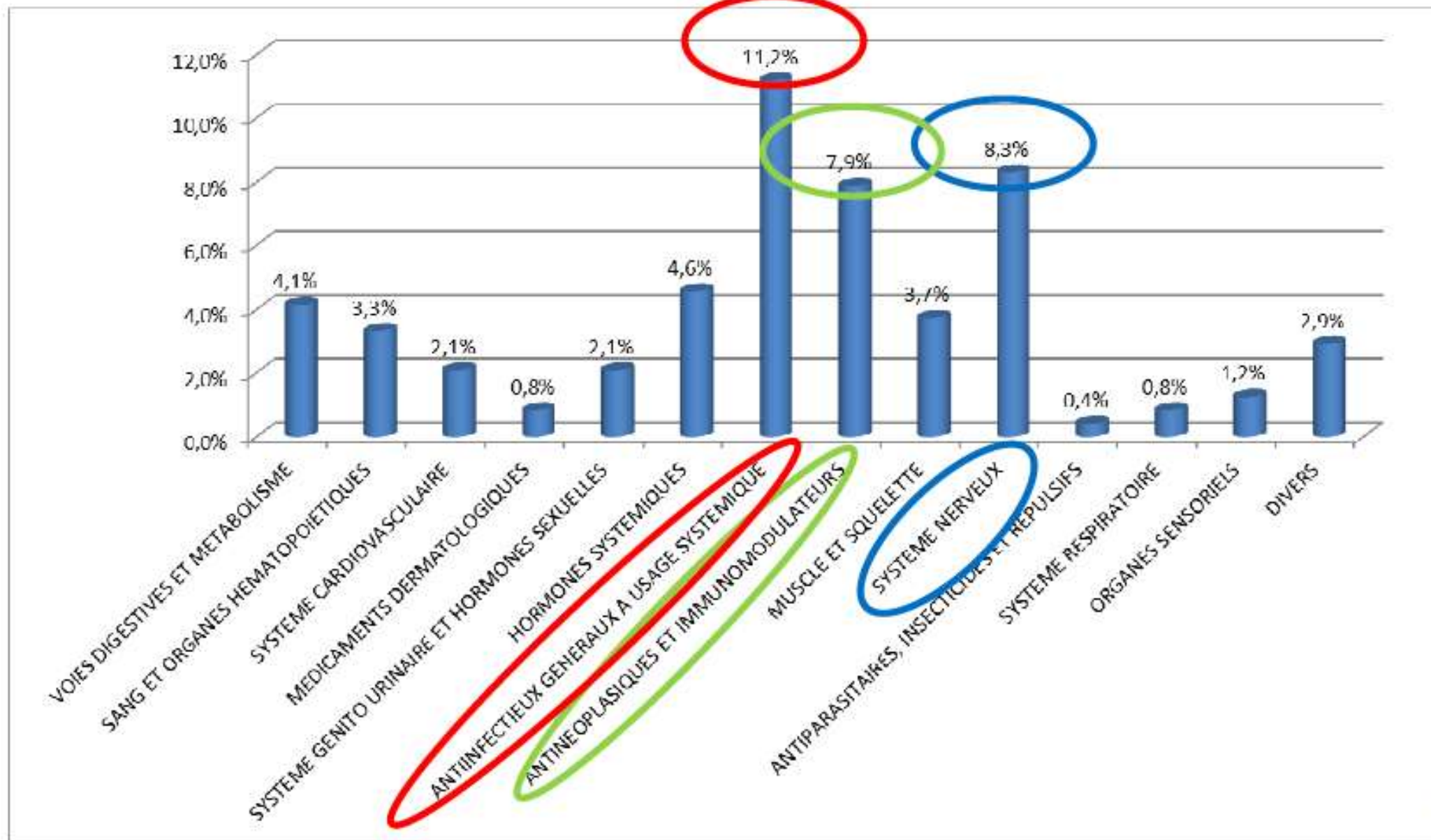
2. Les génériques antibiotiques sont-ils aussi efficaces ?

**3. Pourquoi des ruptures de stock, et comment les gérer ?**

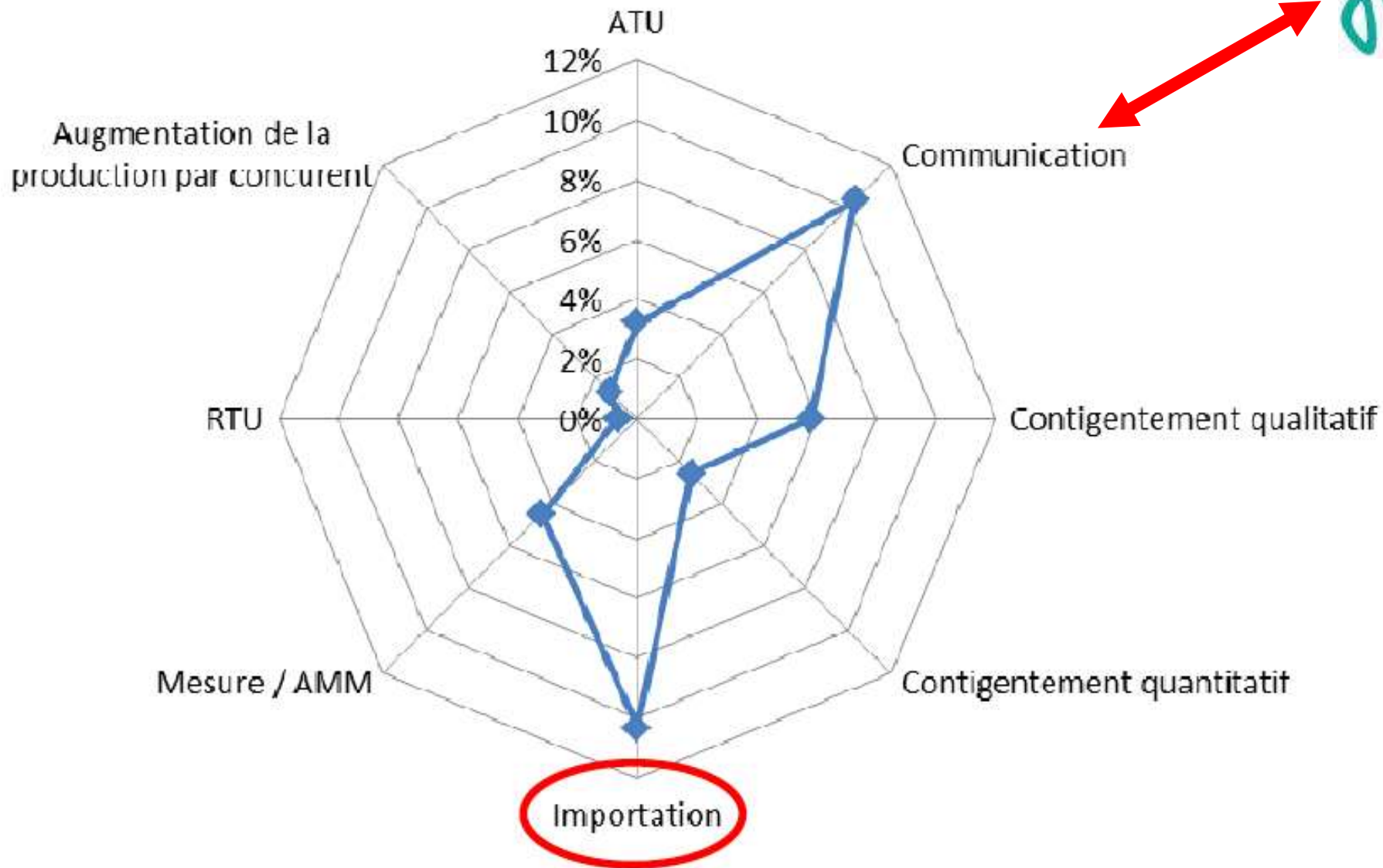
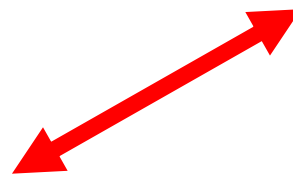
# Causes de rupture d'approvisionnement en France



# Principales classes thérapeutiques concernées



# Les réponses



# Gestion ruptures de stock: exemples

---

- **Extencilline**

=> Recos 'alternatives' (SPILF) + importation (Sigmacillina, 1.2 M UI)

- **Vaccin hépatite A**

=> Priorisation indications + contingentement (HCSP)

- **Vaccin hépatite B**

=> Priorisation indications + contingentement (HCSP)

- **Pénicillines M**

=> Recos 'alternative' (céfazoline, SPILF)

- **Amox-acide clavulanique injectable (2 g/125 mg)**

=> Recos 'alternative' (combinaison 1 g amox + 1 g amox/acide clav, SPILF)

- **Fosfomycine injectable**

=> Contingement + importation + filtration produit défectueux



# The Effect of a Piperacillin/Tazobactam Shortage on Antimicrobial Prescribing and *Clostridium difficile* Risk in 88 US Medical Centers

Alan E. Gross,<sup>1,2</sup> Richard S. Johannes,<sup>3,4</sup> Vikas Gupta,<sup>3</sup> Ying P. Tabak,<sup>3</sup> Arjun Srinivasan,<sup>5</sup> and Susan C. Bleasdale<sup>6</sup>

Antibiotic	Pre-Shortage Period		Shortage Period		P Value
	Pooled	Median (1st, 3rd Quartiles)	Pooled	Median (1st, 3rd Quartiles)	
<b>β-lactams</b>					
Ampicillin/sulbactam	8.22	6.46 (2.96, 10.95)	10.65	8.75 (4.28, 14.80)	.0008
Aztreonam	5.12	3.68 (1.62, 7.87)	5.19	4.20 (1.80, 7.35)	.7727
Carbapenems	29.50	27.73 (17.53, 39.25)	43.64	42.82 (19.41, 57.53)	<.0001
2nd/3rd/4th-generation Cephalosporins	103.34	95.79 (73.32, 119.27)	134.60	128.67 (94.91, 165.65)	<.0001
Clindamycin	18.98	18.17 (13.15, 21.84)	20.41	18.86 (14.03, 24.87)	.0073
Fluoroquinolones	104.80	103.74 (74.42, 128.36)	104.38	101.32 (75.38, 131.30)	.7956

Data are presented as days of therapy per 1000 days at risk.

# Prévention ruptures de stock

---

- **Pas simple**

- Mondialisation
- Escalade des contraintes réglementaires
- Exigences de rentabilité
- Désengagement de l'industrie pharmaceutique en infectiologie
- L'infectiologie est imprévisible (épidémies, résistances, politiques)
- Effet 'domino'

- **Des pistes**

- Anticipation (ANSM / sociétés savantes)
- Sécurisation de production/distribution des médicaments essentiels
- Partenariats public/privé (incitation / sanction)

# Conclusion 1.

## Disponibilité des 'vieux' antibiotiques

- **Pas un problème majeur, en France, en 2017**
  - On a accès à tout ce dont on a besoin (parmi ce qui existe)
- **La principale carence porte sur les données disponibles au sujet de ces antibiotiques**
  - Pistes de recherche prometteuses
  - Données expérimentales
  - Données cliniques (études de cohorte, case report)
- **Soyez critiques !**

# **Conclusion 2. Trop peu de données pour 'attaquer' les génériques**

- **Réglementation actuelle pas si permissive**

**Enfin, mêmes exigences vis-à-vis des génériques que des principes, une fois la commercialisation obtenue**

- **Etudes 'contre' sujettes à caution (conflits d'intérêt ?)**
- **Données lapins + hommes plutôt rassurantes**
- **Besoin de renforcement des exigences réglementaires ?**  
**=> rapport bénéfices-risques à évaluer sérieusement**
- **Le principal risque: démotiver l'investissement**

# Conclusion 3. Le difficile problème des ruptures de stock d'anti-infectieux

- **Pas de solution simple**
  - Un phénomène de société ?
  - Un mot-clé = anticipation
- **Les réponses concertées sont les + efficaces**
  - ANSM
  - SPILF
  - HCSP (vaccins)
  - Pharmacie des hôpitaux
  - Référents ATB
- **Nécessité d'inventer un nouveau modèle**
  - Partenariat public/privé
  - Réglementation

**Merci de votre attention !**

