



Que penser des génériques d'antibiotiques?

Rémy Gauzit
Unité de réanimation thoracique
CHU Cochin - Paris V

Pas de plaidoyer contre les génériques

- **Aucun conflit d'intérêts sur le sujet**
- **Les génériques ont des bons côtés**

Médicaments génériques

■ *“Pricing studies have shown unequivocally that generic competition is the most effective way to ensure lasting price reductions”*

WHO 55th Assembly

May 2002

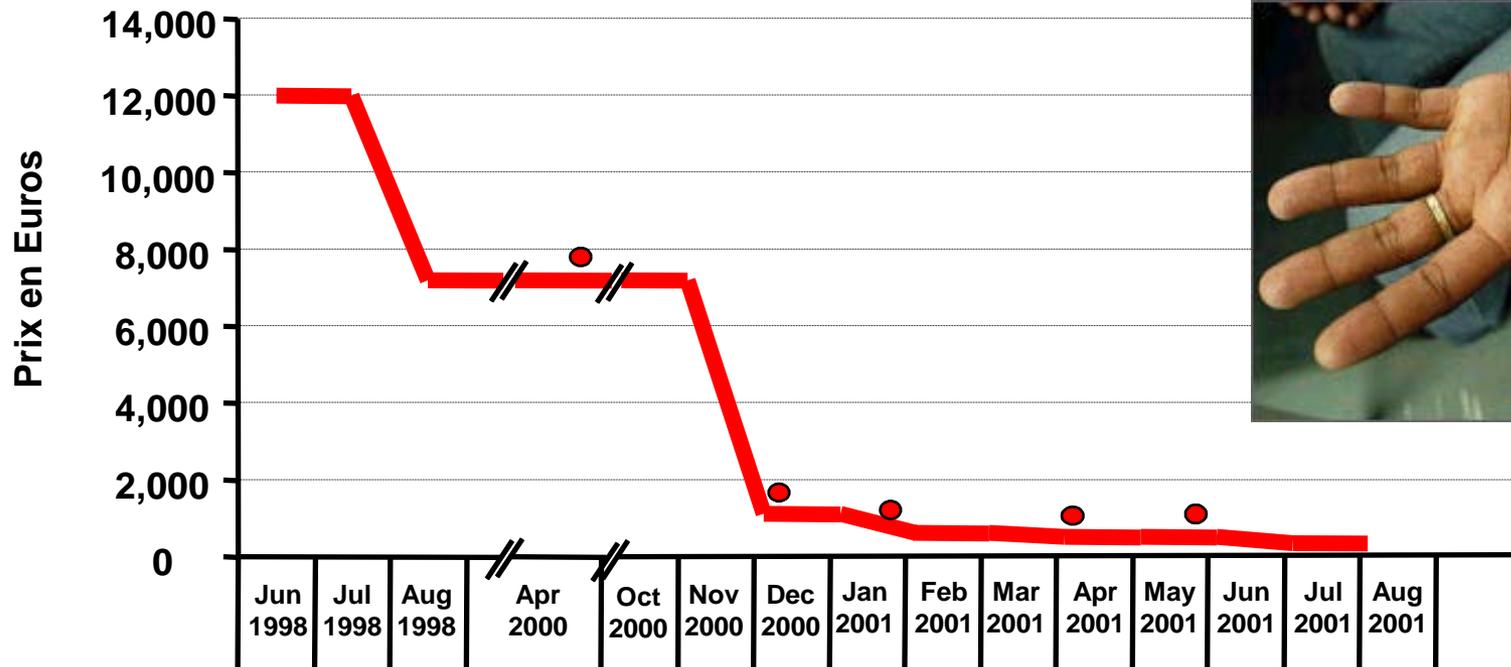
■ *“The promotion of generics can have important impact in reducing costs and creates headroom to help pay for new innovative products”*

EU Council of Ministers

June 2000

- **Accès aux soins dans les pays émergents**
- **Maîtrise des coûts dans les pays développés**
- **2011 : 2 milliards € économisés par la Sécurité Sociale**
(GemME : association de 13 industriels du générique)

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



Source: WHO/UNAIDS, 2002

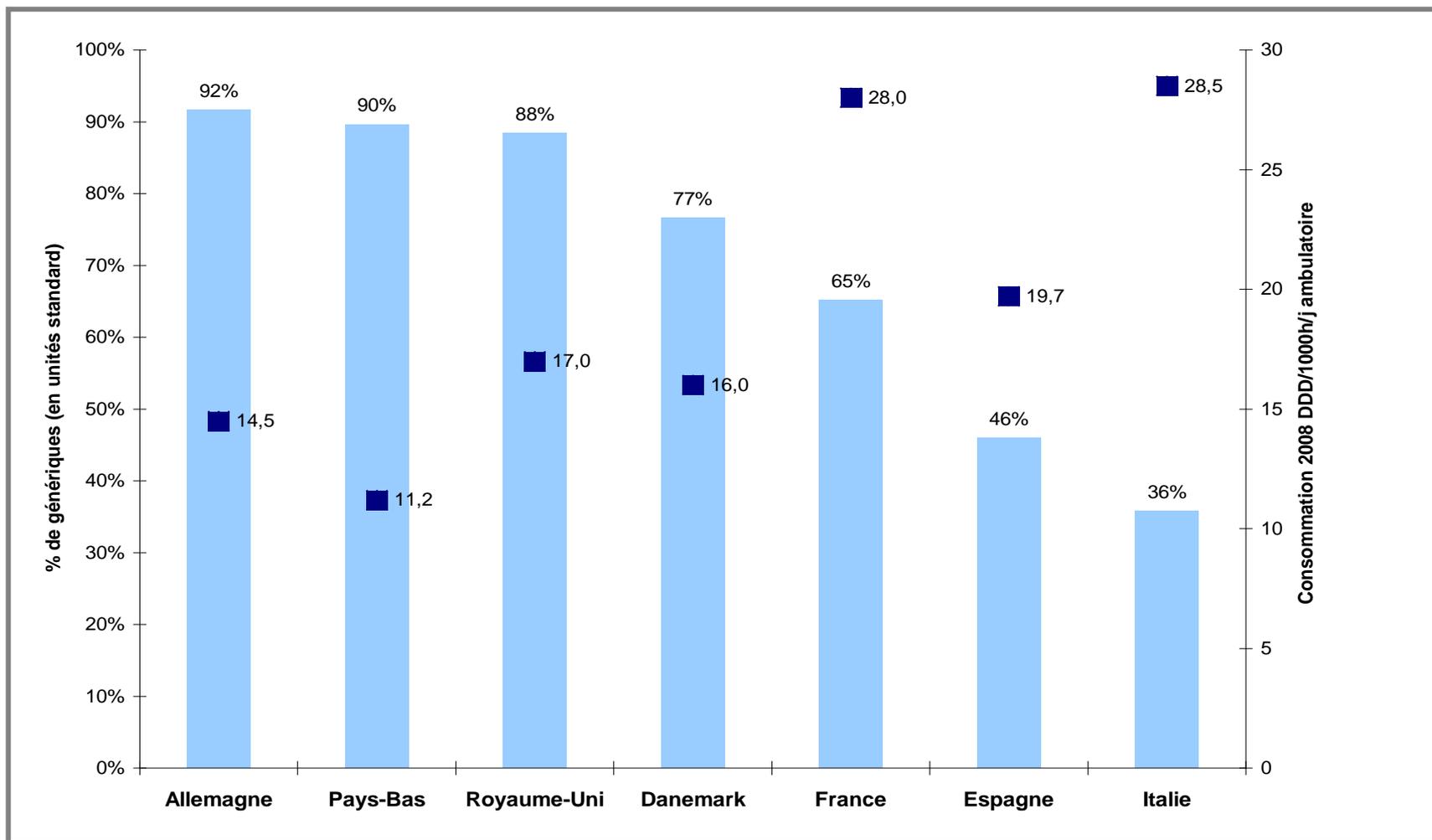
Stavudine, lamivudine, névirapine : 27\$/mois

2014

AMM France : génériques = 90% des dossiers

AMM EMA : génériques = 65% des dossiers

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



1998
Révision 2008



Série Réglementation Pharmaceutique

Cette série est produite par l'unité DMS en charge du soutien réglementaire aux pays dans le but d'offrir des matériaux de référence et de formation dans le domaine de la réglementation des produits pharmaceutiques.

Les matériaux publiés visent en priorité le travail des autorités des pays en voie de développement.

Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource (génériques)

Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique

Organisation mondiale de la Santé
Département Médicaments essentiels et
politique pharmaceutiques (DESS/DEMP)
Section de la réglementation pharmaceutique
20, avenue Appia
1211 Genève 27
Suisse
Téléphone : +41 22 791 3834
Télécopie : +41 22 791 4743
Courriel : msmail@who.int



Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13



European Medicines Agency

2010

London, 20 January 2010

Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

Médicament générique

- **Même composition qualitative et quantitative en substances actives**

ATB Substance Manufacturing

- **By chemistry C**

In case of simple molecules

Eg : ciprofloxacin

- **By fermentation (biosynthesis) F**

More complex molecules difficult to synthesize; especially with several asymmetric carbons

These products are usually complex as purification is difficult

Eg : penicillin G, teicoplanin, vancomycin...

- **Hemisynthetic HS**

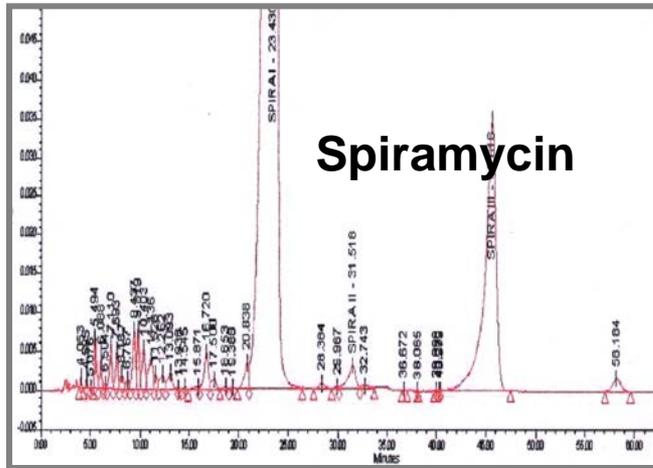
Combines the power of biosynthesis with that of chemistry

Allows preparation of many derivatives

Eg amoxicillin (simple example)

Antibiotics manufacturing

Fermentation



Teicoplanin

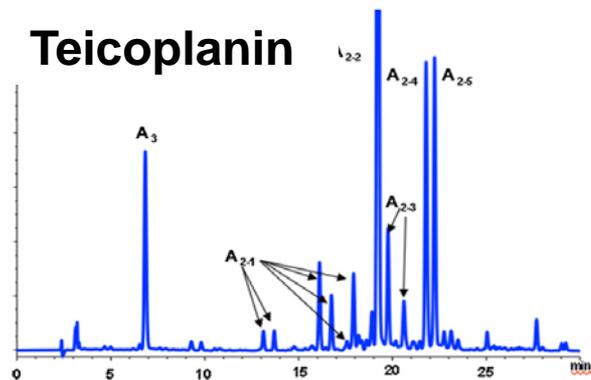


Fig. 2. HPLC chromatogram obtained from the analysis of the teicoplanin originator product A5537.

Chemistry

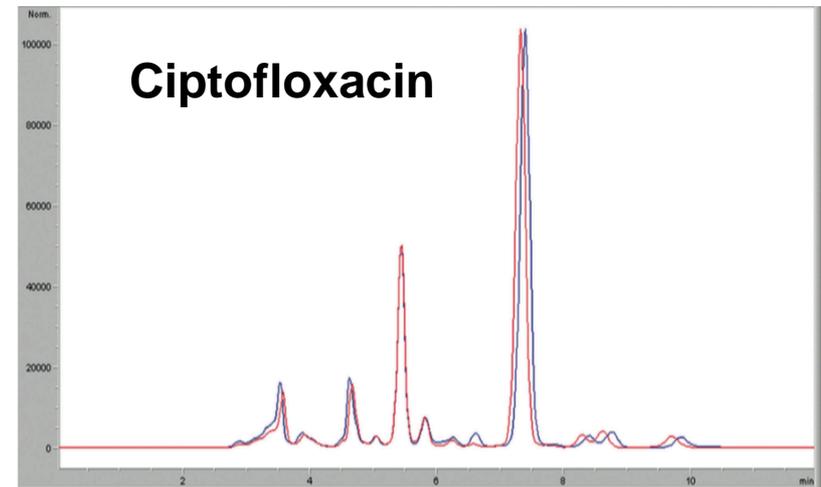


FIG 2 LC-MS/MS analysis. The innovator (blue spectrum) and the generic (red spectrum) displayed the same major peaks at almost identical times. The peak corresponding to ciprofloxacin appeared between 7 and 8 min, with equal abundances for the two products.

Difficile à reproduire, sans le brevet de fabrication...

Example of Teicoplanin Hospira: European Commission refusal - 29 January 2010

- **The CHMP noted that although complying with the European Pharmacopoeia monograph, the quality of Teicoplanin Hospira is different from the innovator**
- **The composition of the teicoplanin in Teicoplanin Hospira was different to that in Targocid, with a potential impact on the effectiveness**
- **CHMP conclusion : the benefits of Teicoplanin Hospira do not outweigh its risks. Marketing authorisation cannot be granted in Germany and in other Member States of the EU**

Médicament générique

- **Même composition qualitative et quantitative en substances actives**
- **Même forme pharmaceutique**
- **Bioéquivalence démontrée/princeps**
- **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

Bioéquivalence démontrée par :

- Test de dissolution à pH variable
 - Etudes de biodisponibilité (AUC et AUC_{infini})
 Comparaison au princeps obligatoire
 [IC 90% 0.80 - 1.25 (cad - 20 % et + 25 %)]
- Si pas la même forme galénique : nécessité de prendre en considération le Pic et T pic

Biodisponibilité (AUC et AUC_{infini})

- A vs princeps : - 15 %
 - B vs princeps : + 20 %
- } → bioéquivalence



Garantie bioéquivalence A et B ?
... pas forcément

Bioéquivalence démontrée par :

- Test de dissolution à pH variable
- Etudes de biodisponibilité (AUC et AUC_{infini})
Comparaison au princeps obligatoire
[IC 90% 0.80 - 1.25 (cad - 20 % et + 25 %)]
Si pas la même forme galénique : nécessité de
prendre en considération le Pic et T pic
- Paramètres Pk évalués sur : dose unique
≈ 12 sujets sains
- *Per os* : étude des interactions avec les aliments
de palatabilité en pédiatrie

Acceptability, compliance and schedule of administration of oral antibiotics in outpatient children

Wollner A Arch Ped 2001 March 18

- **Pas de différence entre les génériques et le princeps d'amoxicilline qui sont tous bien acceptés**

Study of the acceptability of antibiotic syrups, suspensions, and oral solutions prescribed to pediatric outpatients

Cohen R Eur J Pediatr 2009; 168: 851

- **Goût de l'ac.clavulanique difficile à masquer**
- **Différences +++ de l'acceptabilité des génériques d'amox/ac. clavulanique**



Risque important de sous dosage

**Depuis 2010 : obligation d'étude
de palatabilité si indications pédiatriques
(valable pour princeps et génériques)**

**Mais le problème reste entier pour les
génériques mis sur le marché avant 2010**

Bioéquivalence démontrée par :

- Test de dissolution à pH variable
- Etudes de biodisponibilité (AUC et AUC_{infini})
Comparaison au princeps obligatoire
[IC 90% 0.80 - 1.25 (cad - 20 % et + 25 %)]
Si pas la même forme galénique : nécessité de prendre en considération le Pic et T pic
- Paramètres Pk évalués sur : dose unique
≈ 12 sujets sains
- *Per os* : étude des interactions avec les aliments de palatabilité en pédiatrie
- **Gamme de dose : pas d'étude de bioéquivalence si cinétique linéaire**

Dossier AMM des génériques

- **AMM des génériques : dossier « light »**
 - **partie administrative**
 - **contrôle de la qualité pharmaceutique**
 - **études de bioéquivalence**
- **Pas d'étude de toxicité ni d'efficacité**
- **RCP identique à celui du princeps**

Les formes IV sont dispensées d'études de bioéquivalence

Dossier AMM des génériques

- **Pour les ATB absence :**
 - de prérequis d'efficacité clinique
 - d'exigence microbiologique sur les bactéries cibles, alors que évolution rapide et majeure des résistances
- **RCP identique à celui du princeps**

Les formes IV sont dispensées d'études de bioéquivalence

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

CID 2014; 58: 458

Pierre Tattevin,^{1,2} Anne-Claude Crémieux,^{3,4} Christian Rabaud,⁵ and Rémy Gauzit⁶

- **37 études (73 % ≥ 2008)**
 B-lactamines 15 Gycopeptides 10 Autres 12
- **Normes de qualité n = 7**
 Activité *in vitro* n = 14
 Modèles animaux n = 6
 Etudes cliniques n = 15
- **38 % suggèrent que certains génériques pourraient être inférieurs au princeps**

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

CID 2014; 58: 458

Pierre Tattevin,^{1,2} Anne-Claude Crémieux,^{3,4} Christian Rabaud,⁵ and Rémy Gauzit⁶

- **Pureté** n = 2
 - **Activité *in vitro*** n = 3
 - **Modèles animaux** n = 4
 - **Efficacité clinique** n = 2
 - **Gût, acceptabilité enfants** n = 3
- **11/13 des études *in vitro*, pas de différence significative**
 - **5/6 modèles animaux faits avec 1 modèle non validé pour efficacité des ATB**
 - **Etudes clinique : pertinence très faible**

Quelques exemples « troublants »

**Garantie d'efficacité pour
les antibiotiques *per os*...?**

Peu de données publiées

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

A Survey of the Quality of Generic Clarithromycin Products from 18 Countries

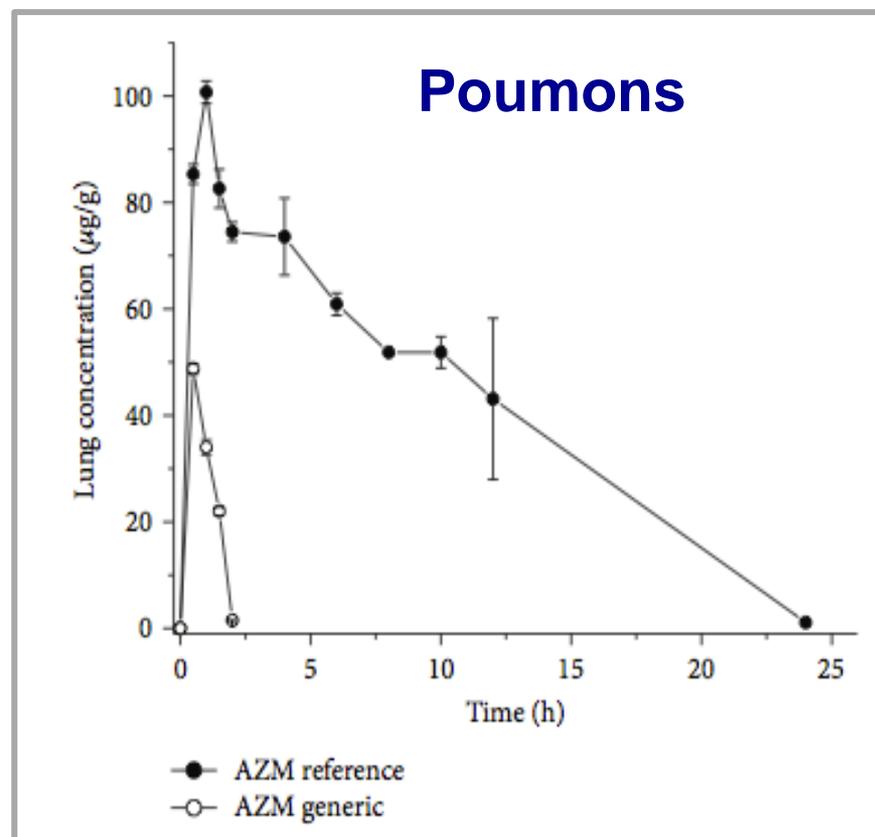
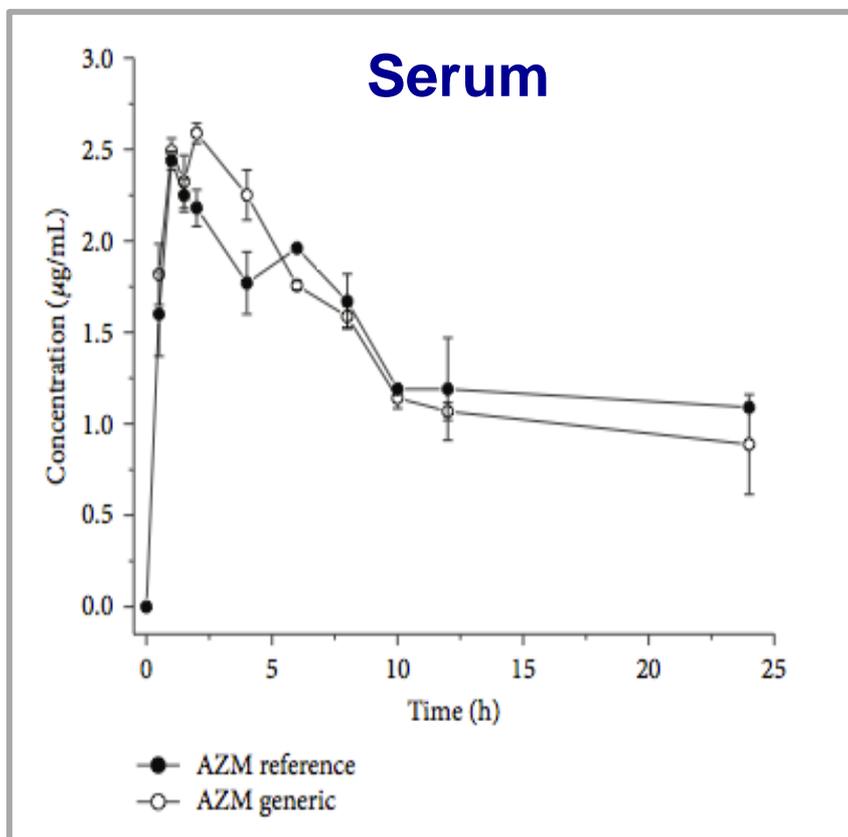
65 génériques, fabriqués dans 18 pays

Spécifications AMM du princeps

- **Teneur en clarithromycine des cp : 95 à 105 %**
6 génériques/ 65 n'atteignent pas la barre des 95 %
- **Libération de 80 % du principe actif en 30 min**
3 génériques restent sous l'objectif
1 génériques n'atteint pas 70 %
- **Seuil d'impuretés fixé à 3 %**
20 % des présentations seuil > 3 %
- **Taux de 6,11 di-O-méthyl érythromycine A fixé à 0,8 %**
20 génériques /65 taux > 0,8 %

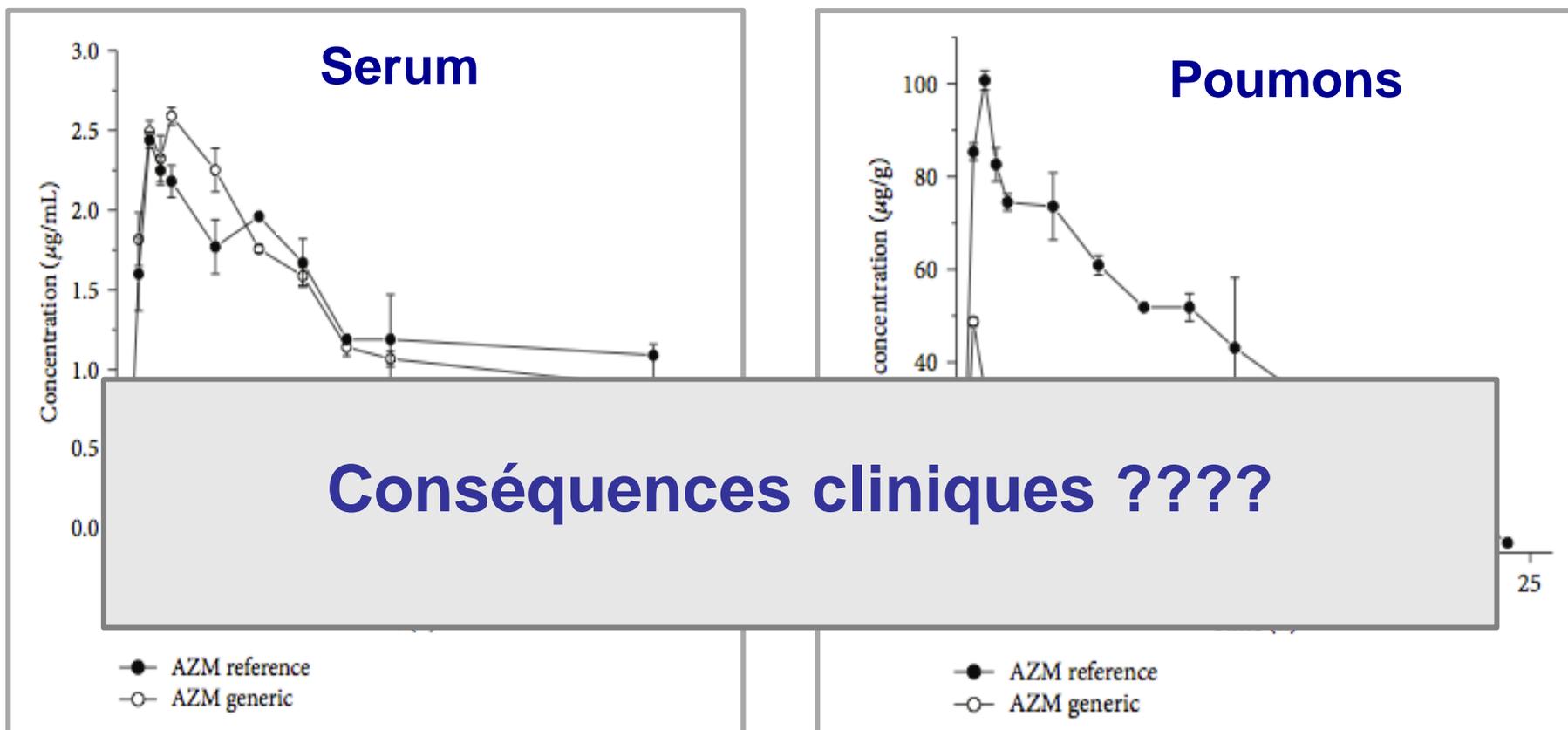
Comparative Plasma Exposure and Lung Distribution of Two Human Use Commercial Azithromycin Formulations Assessed in Murine Model: A Preclinical Study

- Souris : azithromycine 10 mg/kg per os



Comparative Plasma Exposure and Lung Distribution of Two Human Use Commercial Azithromycin Formulations Assessed in Murine Model: A Preclinical Study

- Souris : azithromycine 10 mg/kg per os



Generic substitution of itraconazole resulting in sub-therapeutic levels and resistance

- **3 patients traités au long cours par itraconazole**
Relai princeps → générique
- **Chez 2 patients :**
 - **↘ de 44 et 66 % des C. plasmatiques**
 - **retour au niveau cible, après retour au princeps**
- **Chez 1 patient :**
 - **concentrations initialement indétectable**
 - **niveau cible non atteint en 5 mois**
 - **7 mois après le relai : *A.fumigatus* itraco-R dans LBA**
- **Aucune interaction médicamenteuse retrouvée**
Absence de mauvaise compliance au traitement

Garantie d'efficacité pour les antibiotiques intraveineux...?

**Aucune étude de bioéquivalence
n'est nécessaire**

**(sauf si les contrôles de qualité montrent
une interaction excipient/substance active)**

Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocephin.

- 34 génériques de ceftriaxone
- Dans 18 cas : standards de la FDA non respectés
 - stérilité de la solution : n = 4
 - impuretés : n = 5
- **Aucun des génériques n'atteint l'ensemble des spécificités du dossier d'AMM de ROCHE**
 - aspect trouble de la solution : n = 33
 - présence d'un intermédiaire CFX : n = 34
- **Une étude de bioéquivalence n'aurait probablement rien montré (si titre de CFX correct)**

Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocephin.

- 34 génériques de ceftriaxone
- Dans 18 cas : standards de la FDA non respectés

- Résultats confirmés pour 8 génériques de ceftriaxone du marché du Sud-Est Asiatique

Arnet I J Chemother 2014

- aspect trouble de la solution : n = 33
- présence d'un intermédiaire CFX : n = 34
- Une étude de bioéquivalence n'aurait probablement rien montré (si titre de CFX correct)

Generic antibiotics in Japan

Shigeru Fujimura · Akira Watanabe

J Infect Chemother 2012 ; 18 : 421

Brand name meropenem

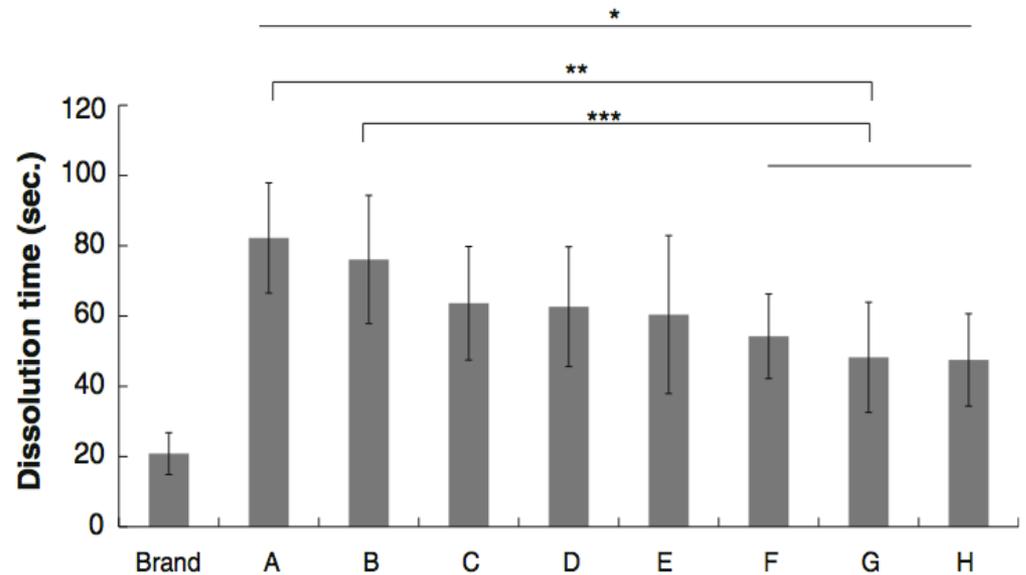
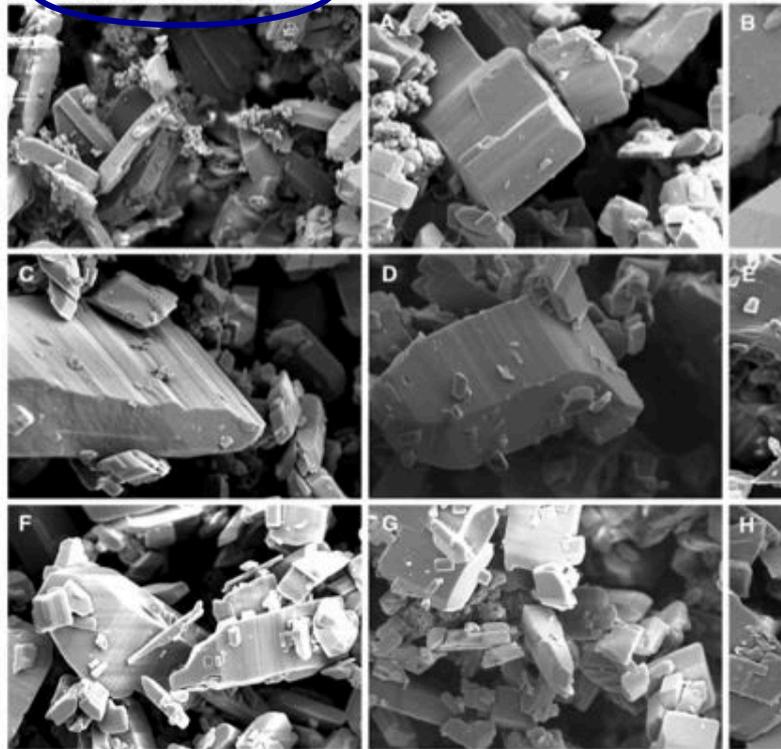
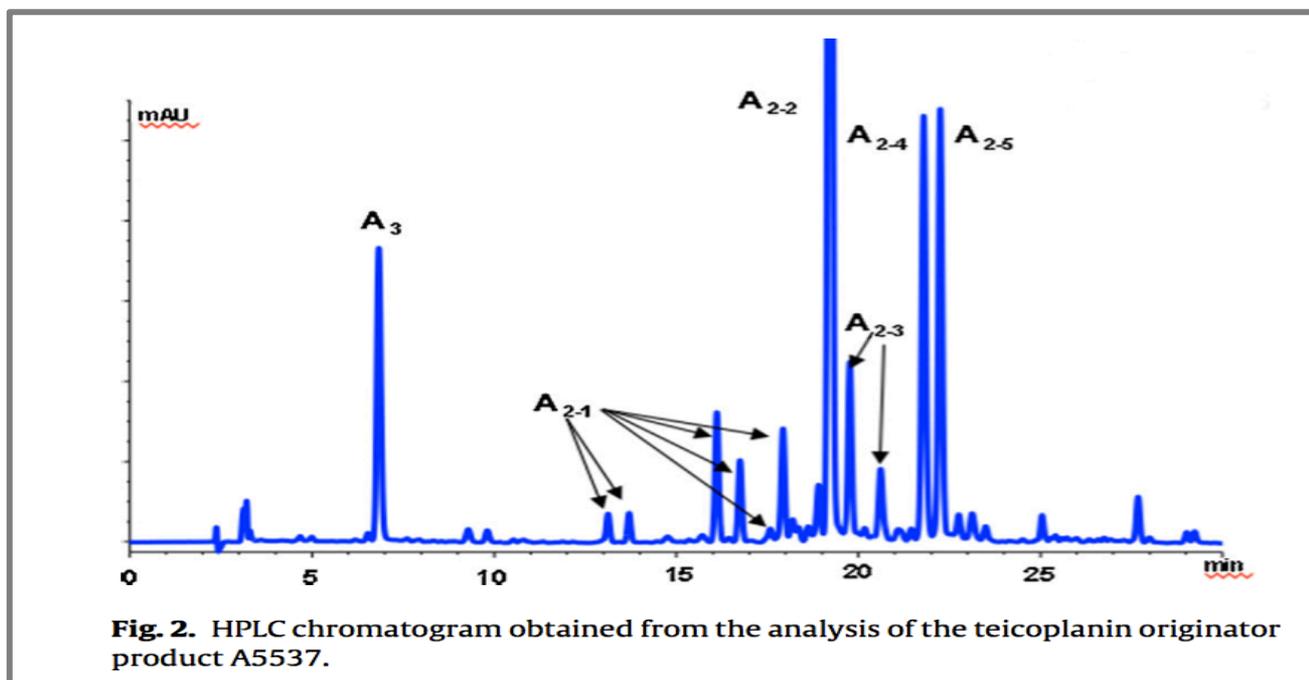


Fig. 3 Comparison of dissolution time between brand name meropenem and eight generics. A-H Generic products of meropenem. * $P < 0.001$ versus brand name drug; ** $P < 0.001$ versus generic A drug; *** $P < 0.001$ versus generic B drug

Fig. 4 Electron micrographs of drug particles of brand name meropenem and eight generics. a-h Gen

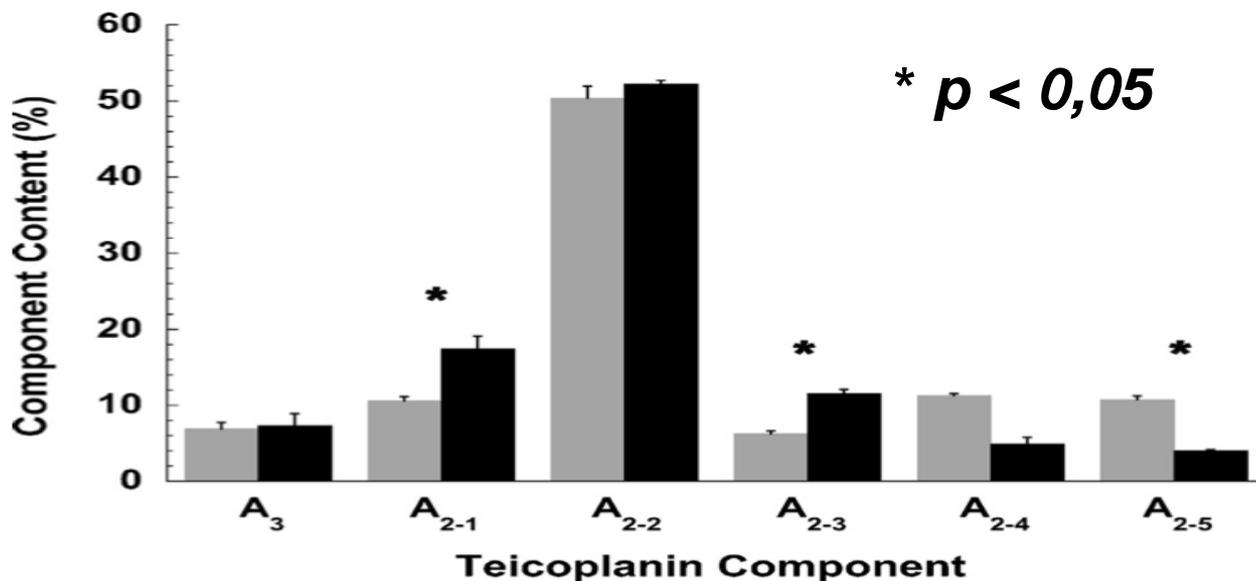
Complex product composition generates risks for generic substitution also with dosage forms for intravenous administration

- **Teicoplanine : obtenu par fermentation d'*Actinoplasmes sp***
- **Activité portée par composants A**



Complex product composition generates risks for generic substitution also with dosage forms for intravenous administration

- **Composition finale variable suivant :**
 - **la souche d'*Actinoplanes sp* utilisée**
 - **la composition du milieu de culture**
 - présence et/ou quantité d'ac.oleique
 - addition de valine, de leucine ou d'isoleucine



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

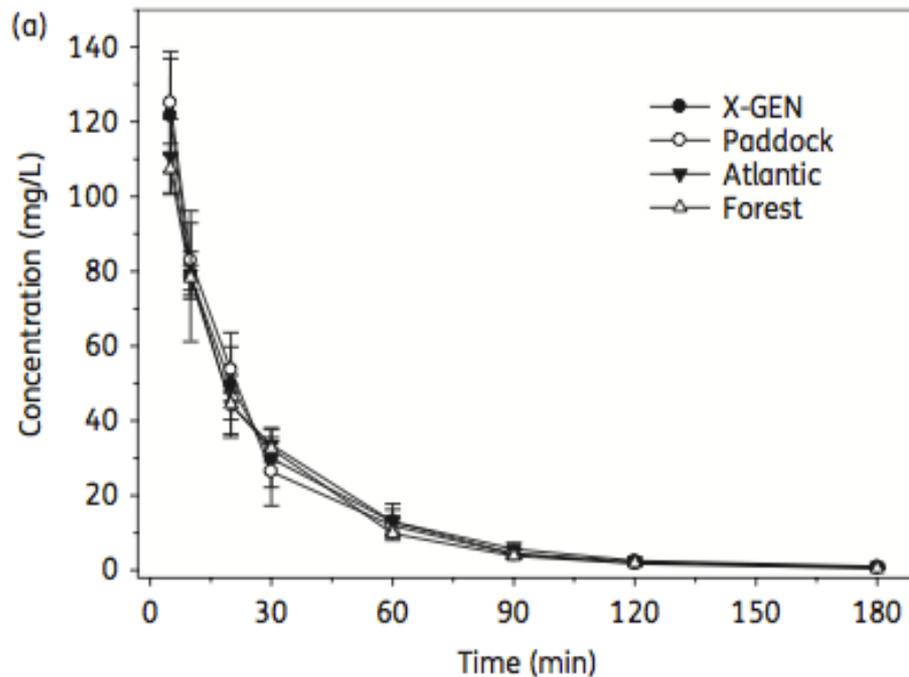
- AUC_(0-180min) : $40 \pm 10.6 \rightarrow 77.8 \pm 9.54$ mg/min ($p=0.0004$)
- Ratio AUC coli/AUC CMS : $1.68 \pm 0.35 \rightarrow 3.29 \pm 0.43$ %



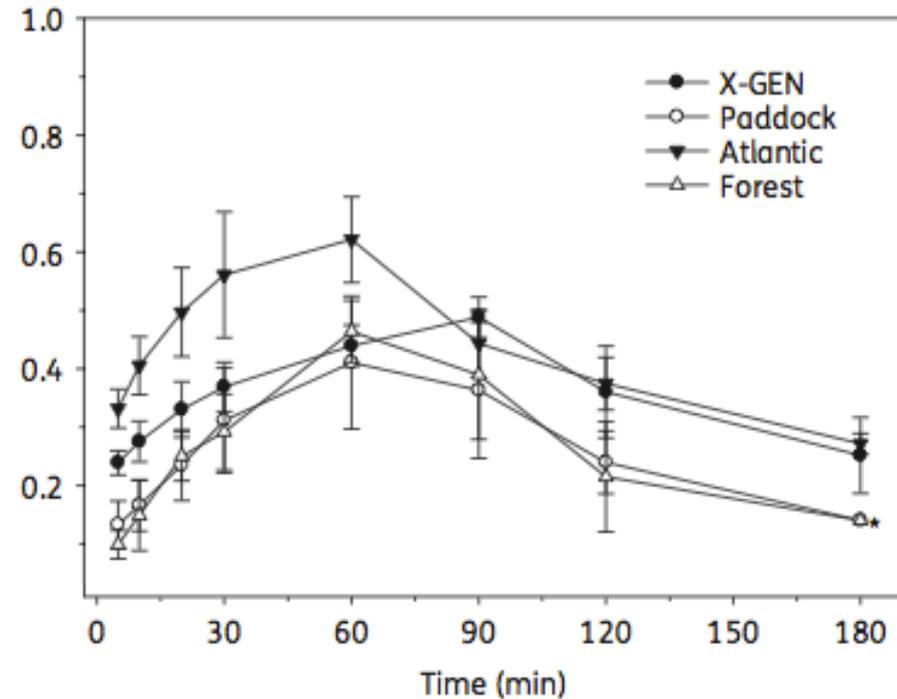
Rendement en colistine variable du simple au double

Pharmacokinetics of four different brands of colistimethate and formed colistin in rats

CMS



Colistine



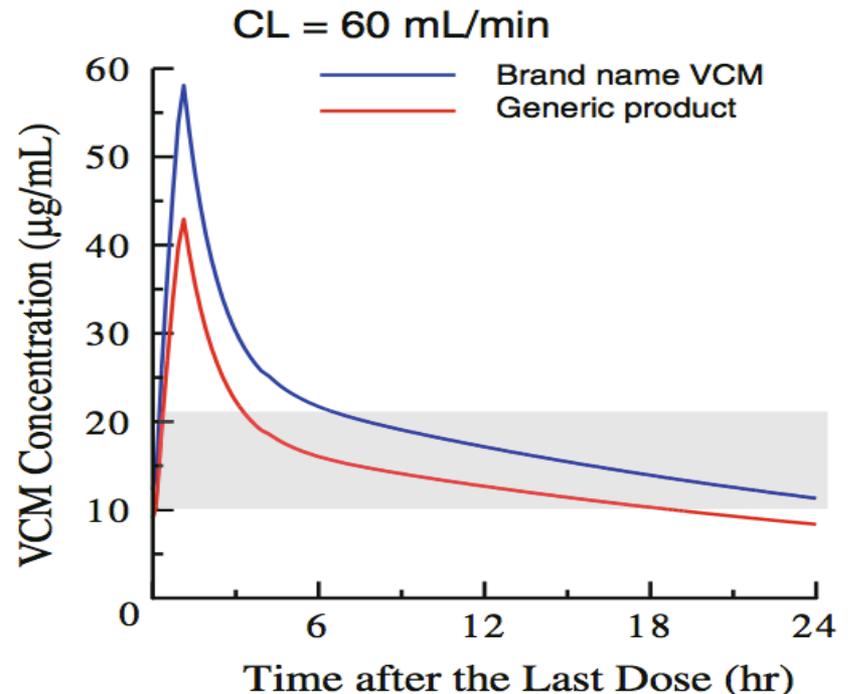
Generic antibiotics in Japan

Shigeru Fujimura · Akira Watanabe

J Infect Chemother 2012 ; 18 : 421

- **Princeps vancomycine vs 1 des génériques disponibles au japon**

Concentration plasmatique après administrations répétées en 1 h de 1 g



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**

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*

- **Princeps teicoplanine (TEIC-1) vs 7 génériques**
- **Cinétique de population (400 mg x 2 puis 400 mg/j) :
Pas de différence Pk « 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

Predicting the clinical efficacy of generic formulations of ceftriaxone

- 34 génériques de ceftriaxone
- Evaluation Pk/Pd par simulation de Monte Carlo

Objectif à atteindre (AB temps-dépendant) :

*concentration CFX > 4 mg/l (breakpoint sup de Sp)
pdt 50 % du temps entre 2 injections*

**11 génériques sont incapables
d'atteindre l'objectif Pk/Pd**



**Risque d'échec clinique
Risque de sélection de mutants-R**

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**

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 pharmaceutique**
Activité relative variable de 85,6 à 95 %

- **1 générique : pb de dissolution majeur**

- **Activité *in vitro* sur 2 souches *S. aureus***



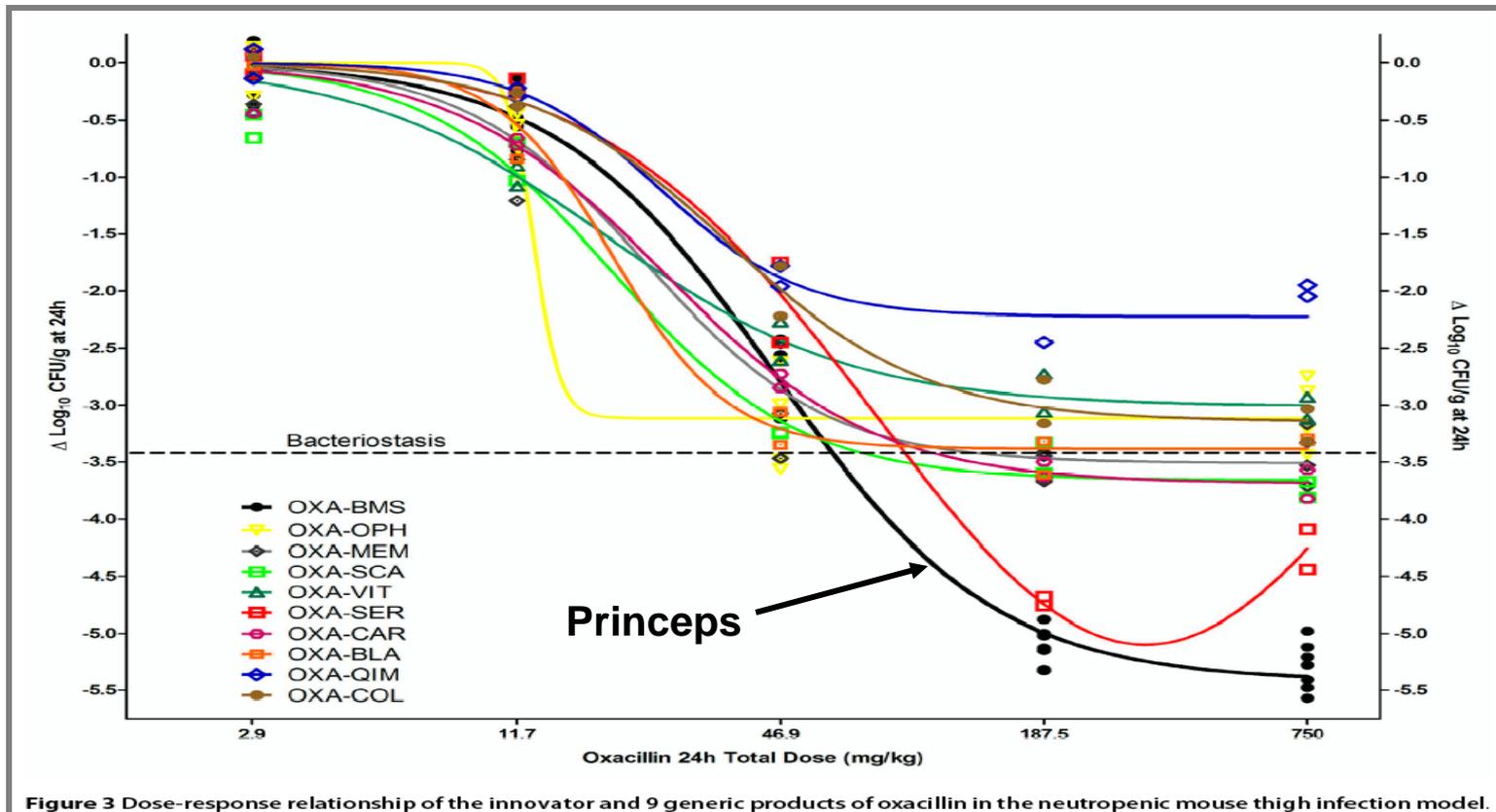
pas de \neq CMI, CMB et CMB/CMI

- **Pas de différence PK significative**

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



- **Résultats similaires avec génériques de gentamicine, AMK, vancomycine, imipénème, méropénème : équivalence pharmacologique n'implique pas équivalence thérapeutique**
- **Pour certains génériques de gentamicine : possibilités d'extension de l'infection rate et poumons**

Zuluaga AF PLoS ONE 2010; 5: e10744

Vesga AAC 2010 ;54: 3271

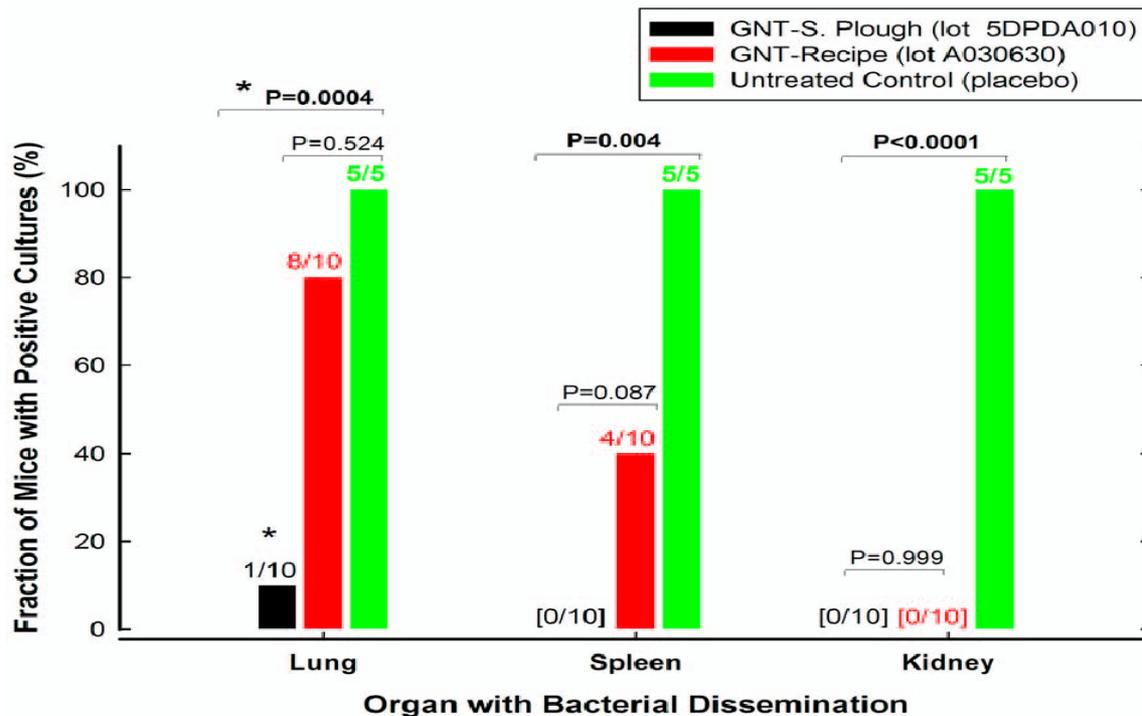
Agudelo A1-662 ICAAC 2010

Agudelo M AAC 2014

Zulaga AF BMC Res notes 2015

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



- **Résultats similaires avec génériques de gentamicine, AMK, vancomycine, imipénème, méropénème : équivalence pharmacologique n'implique pas équivalence thérapeutique**
- **Pour certains génériques de gentamicine : possibilités d'extension de l'infection rate et poumons**

Zuluaga AF PLoS ONE 2010; 5: e10744

Vesga AAC 2010 ;54: 3271

Agudelo A1-662 ICAAC 2010

Agudelo M AAC 2014

Zulaga AF BMC Res notes 2015

- **A chaque fois hypothèse : impuretés**
Bien « documentée » pour la vancomycine :
 - **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

FDA Statement about Product Quality of Parenteral Vancomycin Products

- **6 génériques de vancomycine disponibles aux USA**

Manufacturer
Baxter Health Care Corporation
Sandoz Incorporated
Hospira Incorporated
APP Pharmaceuticals LLC
Bioniche Pharma USA LLC
Pfizer (formerly Akorn Strides LLC)

- **Evaluation de la qualité pharmaceutique
(HPLC et ultra-HPLC + spectrométrie de masse à haute résolution)**



**Contenance en Facteur B : supérieure
Niveaux impuretés et CDP-1 : inférieurs
Activité *in vitro* : identique** } **aux standards FDA**

*Nambiar S AAC online February 6 2012
Hadwiger ME AAC online February 27 2012
Jones RN Diagn Microbiol Infect Dis 2013*

Limites des études Colombienne

- **Nombre limité de souris testées**
- **Explication proposée (impuretés) réfutée par tests FDA des génériques US**
- **Modèle peu validé pour études de bactéricidie *in vivo***
Souris neutropénique : “tube à essais sur pattes”

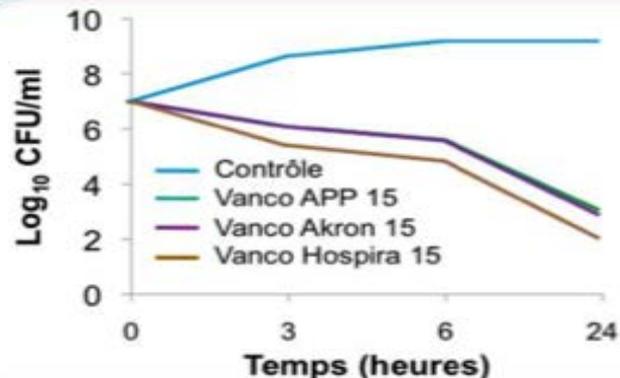
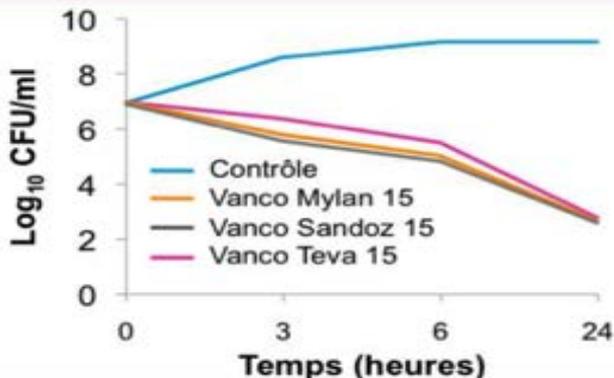
Comparison of Six Generic Vancomycin Products for Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Experimental Endocarditis in Rabbits

- **Endocardite du lapin : modèle de référence pour évaluation in vitro de la bactéricidie**
- **6 génériques de vancomycine; 10 lapins/groupe**
 - les 2 utilisés en France (Mylan , Sandoz)
 - Hospira (Espagne), Teva (Suisse), APP et Akorn (USA)

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

- Endocardite du lapin : modèle de référence pour évaluation in vitro de la bactéricidie
- 6 génériques de vancomycine; 10 lapins/groupe
 - les 2 utilisés en France (Mylan , Sandoz)
 - Hospira (Espagne), Teva (Suisse), APP et Akorn (USA)

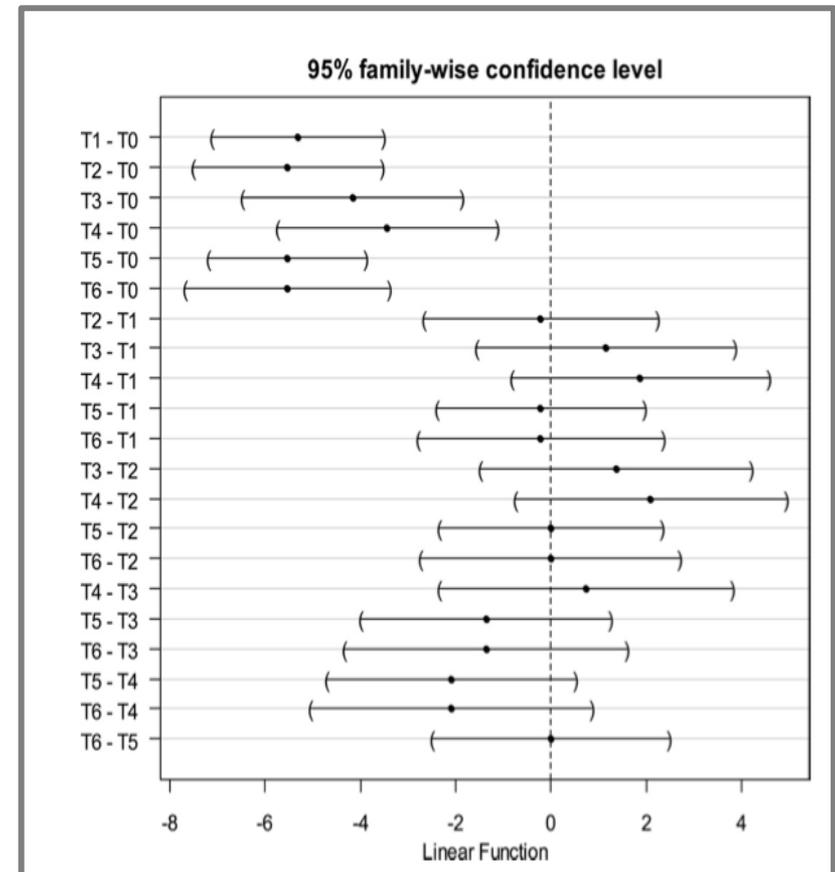
Bactéricidie in vitro comparable



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

- Kt au contact de la valve aortique
- Injection IV : 10^8 CFU SARM
- Critère principal : compte bactérien dans les végétations à J4

→ Résultats ne confirmant pas les données colombiennes



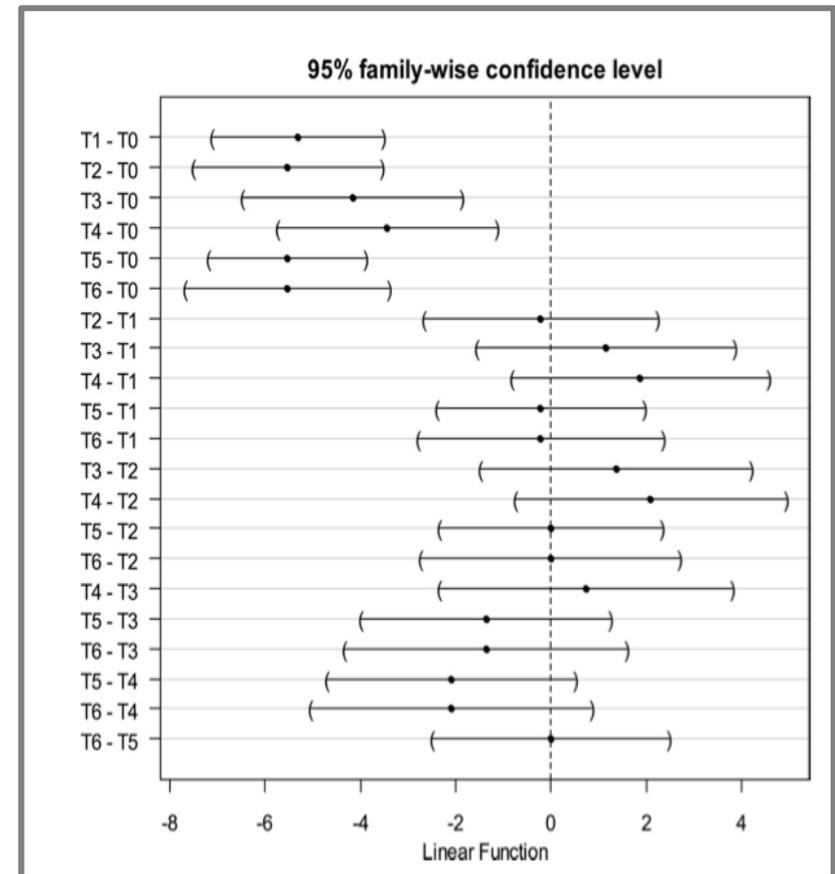
Comparison of Six Generic Vancomycin Products for Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Experimental Endocarditis in Rabbits

- Kt au contact de la valve aortique

MAIS :

- Pour certains génériques, écarts type +++ (limite significativité)
- Résultats identiques si on rajoute quelques lapins /bras ?

les données colombiennes



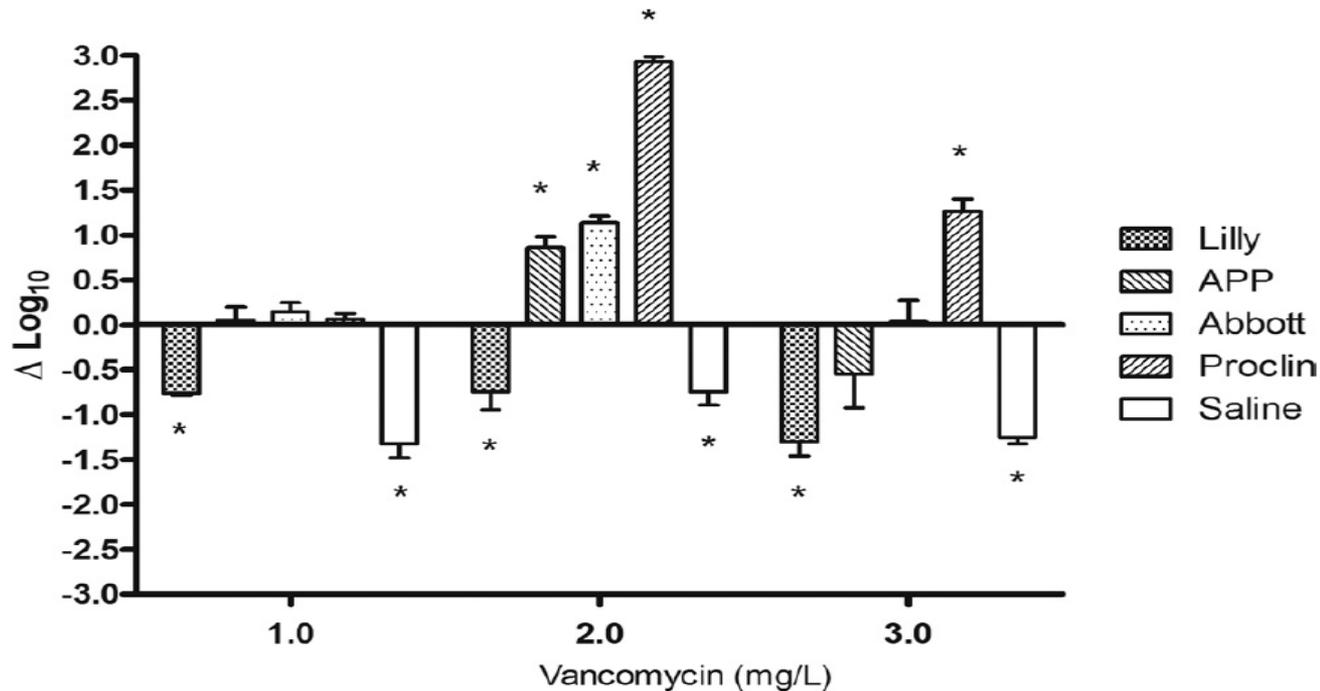
Generic Vancomycin Enriches Resistant Subpopulations of *Staphylococcus aureus* after Exposure in a Neutropenic Mouse Thigh Infection Model

AAC 2012 doi: 10.1128

Carlos A. Rodriguez,^{a,b} Maria Agudelo,^{a,b} Andres F. Zuluaga,^{a,b} and Omar Vesga^{a,b,c}

- **Infection de la cuisse, souris neutropénique**
SARM GRP 0109 (CMI de la vancomycine : 1 mg/l)
8 log₁₀ CFU/ml
- **Vancomycine à H 2 : 6 souris/bras**
 - princeps Lilly
 - génériques : APP-USA, Abbott-USA, Proclin-Argentine
 - 1 groupe placebo
- **H 24 : sacrifice des souris**
Homogénéisation de la cuisse dans sérum physio
- **Colonies survivantes → 8 log₁₀ CFU/ml nouvelles souris**
- **Opération répétée 12 fois**
- **A chaque cycle : CMI et CM bactéricide des colonies survivantes et analyse du profil de population**

Evolution de la fréquence de la résistance au princeps après les 12 cycles

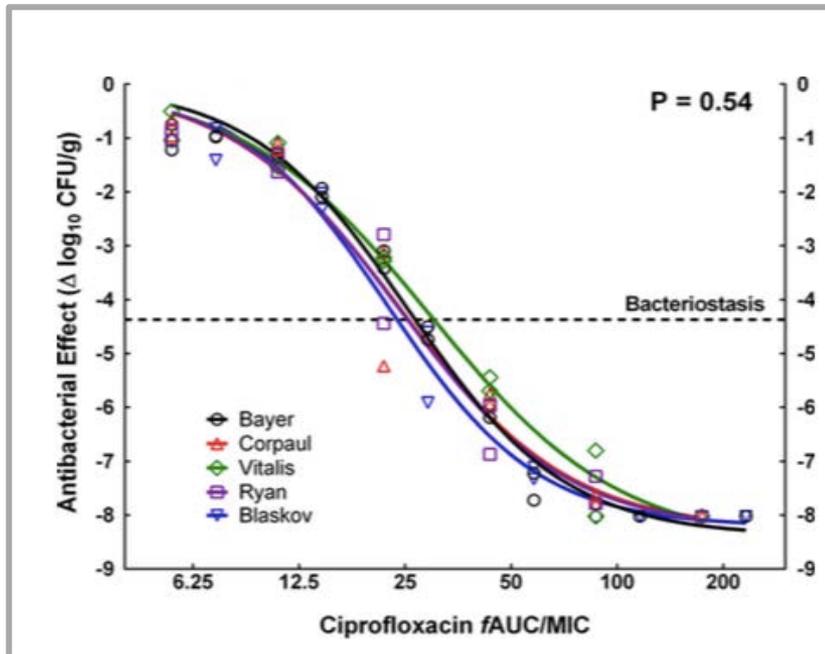


Sous populations-R

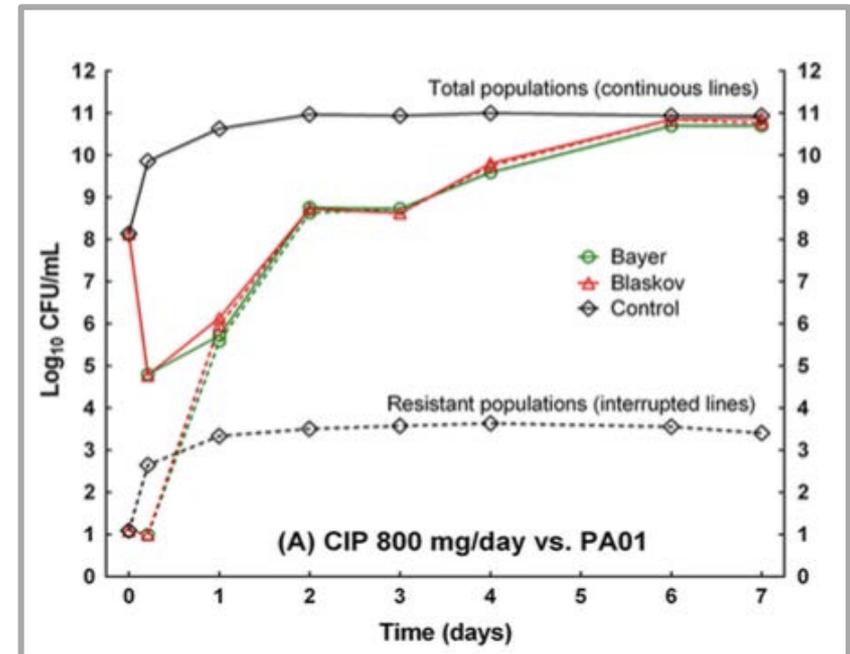
- Princeps : ↘ significative
- Génériques → enrichissement progressif
 - pour tous : colonies poussant en présence de 2 mg/l
 - Proclin : colonies poussant en présence de 3 mg/l :

Impact on Resistance of the Use of Therapeutically Equivalent Generics: the Case of Ciprofloxacin

- Toujours les colombiens
- Infection cuisse souris neutropénique
- 1 souche de *P. aeruginosa*



Générique : même efficacité



Générique : pas plus de mutants-R

Garantie d'efficacité pour les antibiotiques intraveineux...?

**Efficacité clinique... quasi absence
de données fiables**

Effets « collatéraux » des généralistes d'antibiotiques...

Pipéracilline-tazobactam et faux positifs en antigène galactomannane

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

Prix des médicaments génériques

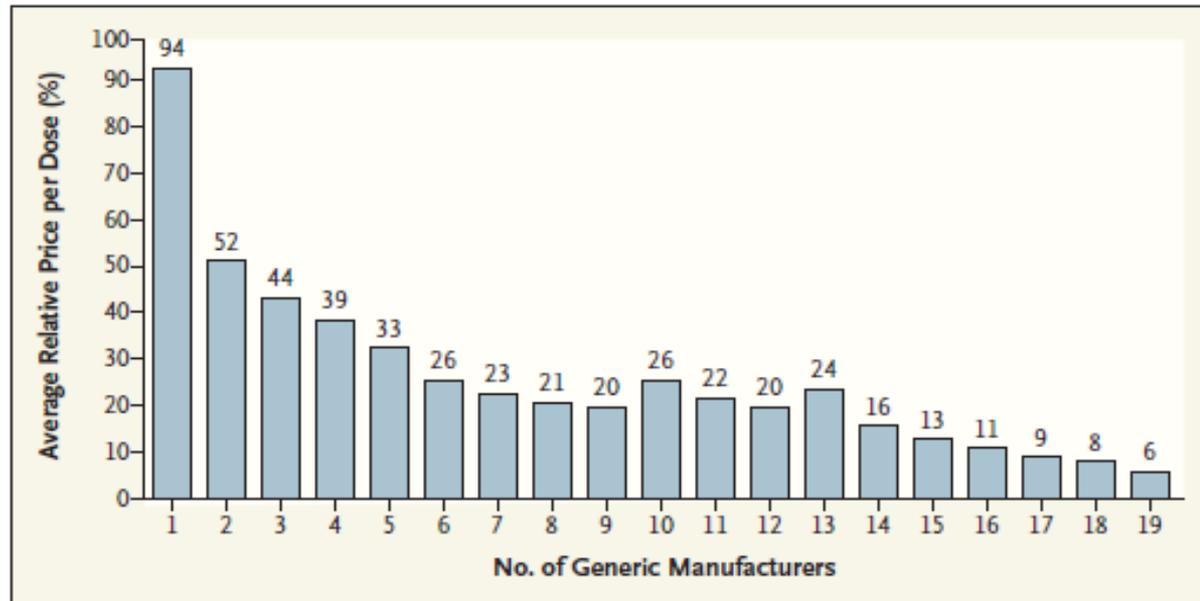


Figure 2. Change in the Average Relative Price of a Drug as the Number of Generic Versions Increases.

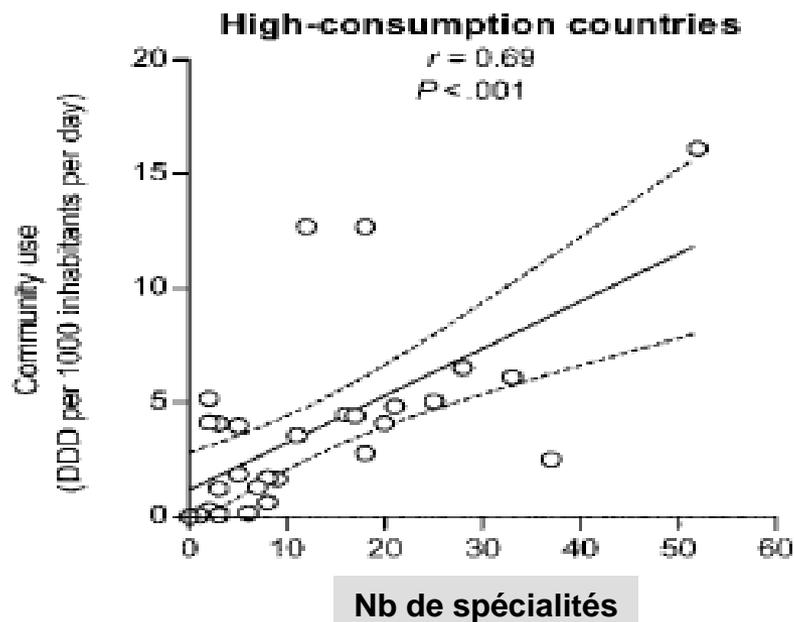
The average relative price is the average price of a generic version divided by the price of the brand-name drug. Data are from an FDA analysis of retail sales data from IMS Health.

Bonne nouvelle dans le cas des antibiotiques ?

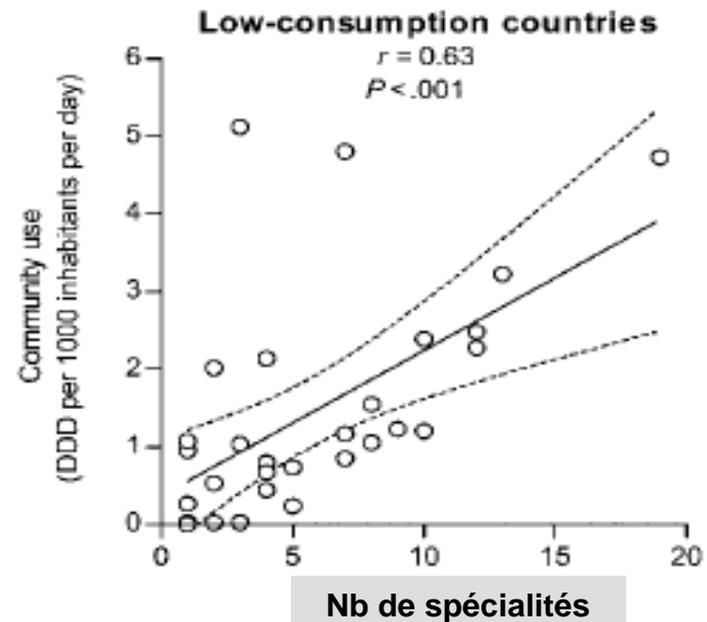
The More Antibacterial Trade Names, The More Consumption of Antibacterials: A European Study

En ville : relation statistiquement significative entre le nombre de génériques disponibles et la consommation ATB

Pays à consommation élevée



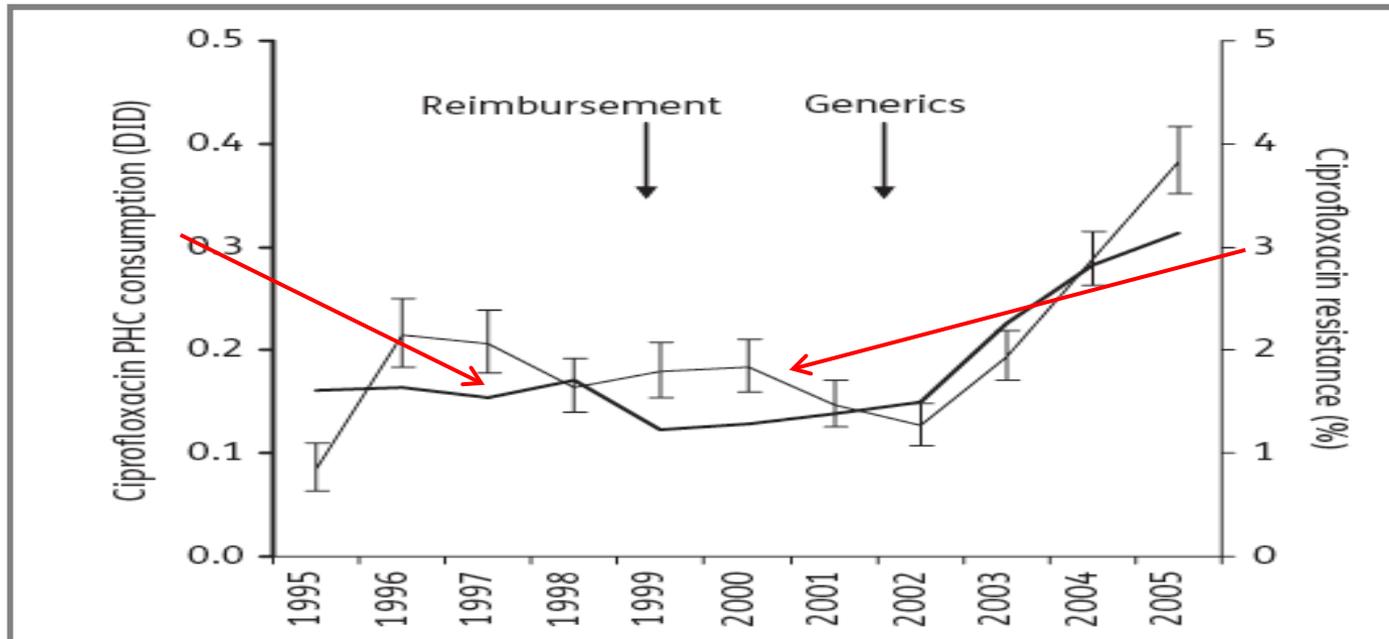
Pays à consommation faible



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

Danemark

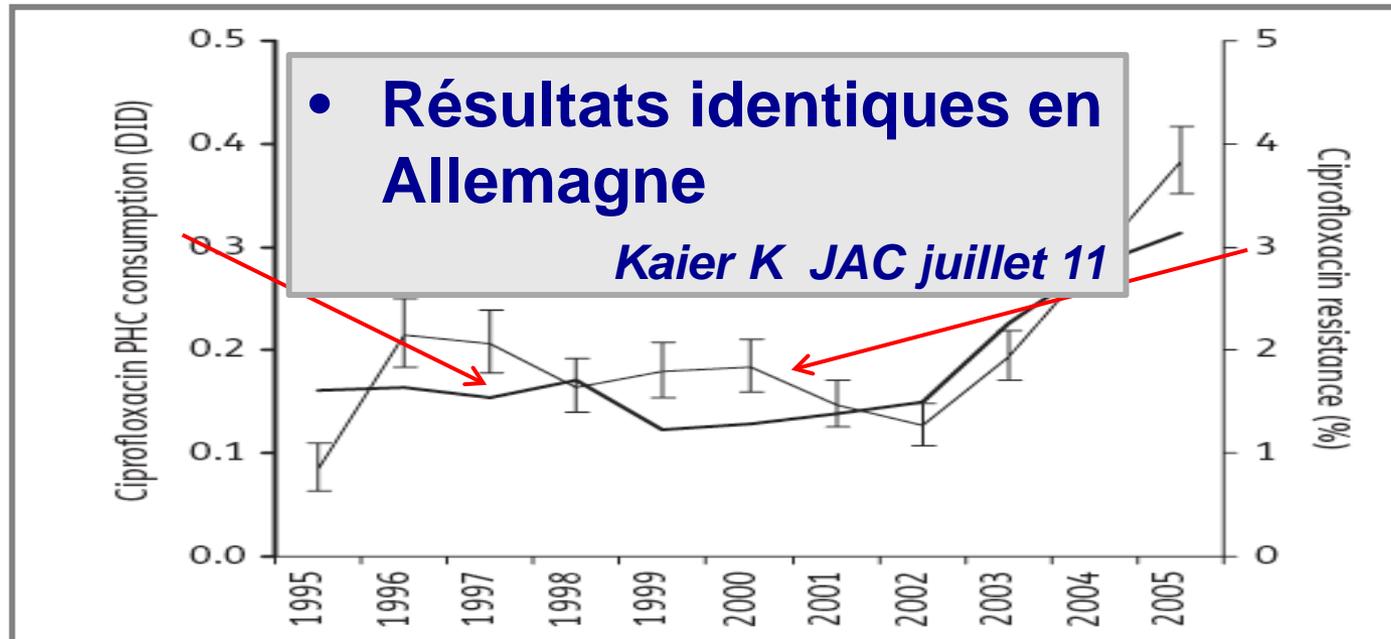
- 2000 : ↗ du remboursement des médicaments
- 2001 : 1^{er} générique de ciprofloxacine
- 2002-2003 : 10 génériques sur le marché
prix médian ciprofloxacine ↘ de 53 %



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

Danemark

- 2000 : ↗ du remboursement des médicaments
- 2001 : 1^{er} générique de ciprofloxacine
- 2002-2003 : 10 génériques sur le marché
prix médian ciprofloxacine ↘ de 53 %



ATB génériques vétérinaires : facteur d'accroissement de la consommation

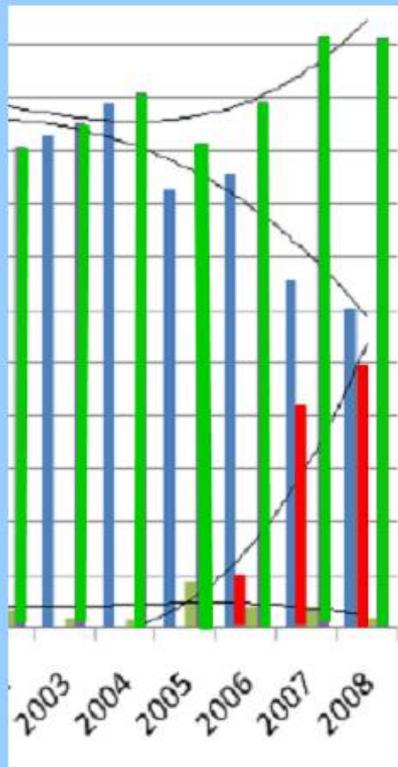
- **Mesure de l'exposition ATB de lots de poulets et dindes de 2003 à 2008**
- **Introduction de génériques de FQ en 2007**
- **↗ significative de l'usage des FQ à partir de 2007 :**
 - **+30% pour les dindes**
 - **+50% pour les poulets**
 - **alors que tendances stable (dinde) ou à la baisse (poulet) de 2004 à 2006**

Impact of generic introduction on antimicrobial usages – a time-series analysis

C. CHAUVIN

AFSSA French Agency for Food Safety, Pig and Poultry Research Laboratory, Epidemiology Unit, Ploufragan, France

ATB génériques vétérinaires : facteur d'accroissement de la consommation



Total
Generics
Pioneers



Rapport ANMV sur la
consommation des
Antibiotiques vétérinaires
en 2008



1999- 2008: ↗ 35.2%

Consommation ATB génériques

- **Economie des productions animales :**
 - frais vétérinaires : 4 à 6 % des coûts de production
 - mdc vétérinaires : 50% des coûts vétérinaires
 - prix de revient matière première (viande, lait, œuf) représente 5 à 50% du prix consommateur (M = 20%)



Médicament vétérinaire : < 1% prix final !

**Justification des ATB génériques ?
Coûts en terme de santé publique ?**

Augmenter les prix des antibiotiques !



Offre promotionnelle BAYTRIL®

- ▶ 2 boîtes de Baytril® S 250 96 cp
= 1 boîte de Baytril® S 250 96 cp gratuite
- ▶ 1 boîte de Baytril® S 250 96 cp
= 2 flacons de Baytril® 5 % injectable 50 ml gratuits

Retournez dès maintenant votre bon de commande*

▶ Par fax au 01 49 06 54 78

ou

▶ Par courrier : Bayer Santé, division Santé Animale,
à l'attention de Stella Barna - 13, rue Jean Jaurès - 92807 - Puteaux cedex

Bon de commande (offre valable jusqu'au 15 juillet 2011)

Cocher l'option choisie	Présentations achetées	Unités gratuites
<input type="radio"/>	2 boîtes de Baytril® S 250 mg 96 cp	1 boîte de Baytril® S 250 mg 96 cp
<input type="radio"/>	1 boîte de Baytril® S 250 mg 96 cp	2 flacons de Baytril® 5 % solution injectable 50 ml

Nom de la centrale d'achat :

Code client centrale :

Nom de la clinique :

Adresse :

Ville :

Code postal :

Tél. :

Commande faite par :

Nom :

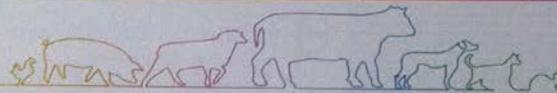
Fait à : le / /

Cad

Interdit depuis 2012

* Nous prenons totalement en charge votre commande :

Les produits commandés vous seront envoyés par votre centrale et les unités gratuites vous seront envoyées ultérieurement par le laboratoire Bayer.



l'expérience pour bayer



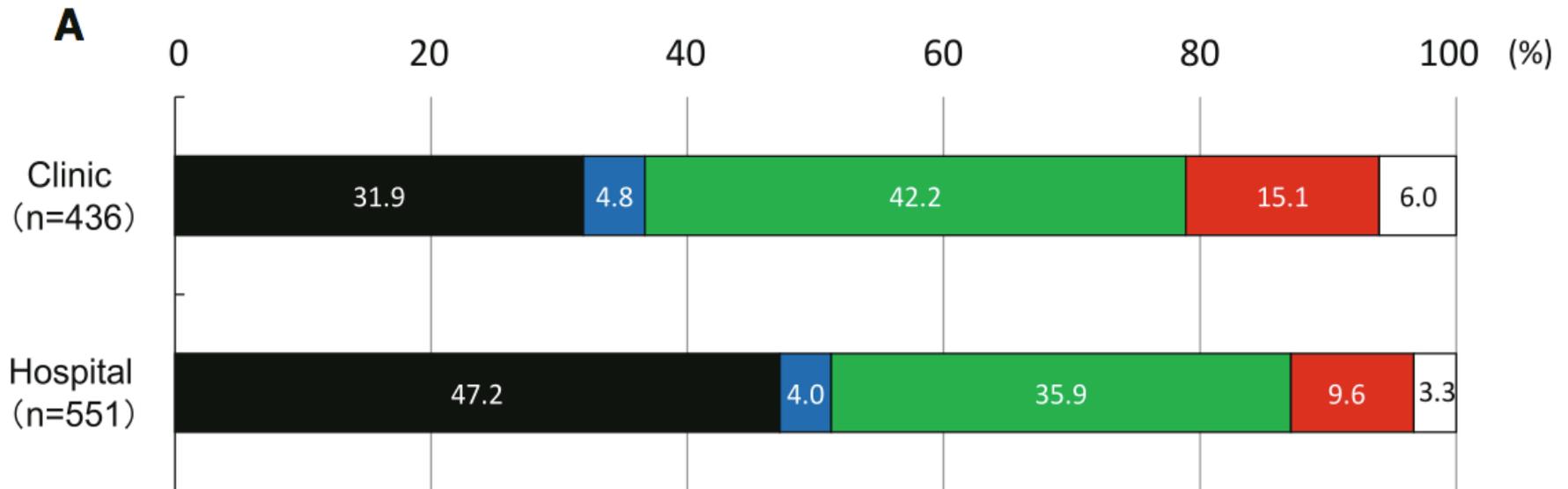
Bayer HealthCare
Santé Animale

www.bayer-sante-animale.fr

Generic antibiotics in Japan

Shigeru Fujimura · Akira Watanabe

J Infect Chemother 2012 ; 18 : 421



- Ne prête aucune attention à la «marque»
- Prescription systématique de génériques
- Génériques selon le cas
- Aucune prescription de génériques

Conflits d'intérêts ?

Fort investissement pour le développement des anti-Gram positif depuis 20 ans (SARM, VRE)

- dalfopristine-quinupristine
- télithromycine
- daptomycine
- linézolide
- tigécycline
- ceftaroline
- télavancine



Conflits d'intérêts ?

- **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 !

Nouveau procès en Inde (www.msf.org)



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

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

+ PHARMACIE +

ONÉOPATHE
PLOMBERIE

TOURTEL

Conclusions

- **Littérature > 2005 : plus de 40 articles (hétérogénéité +++)**
Nombreux biais méthodologiques
Absence de données cliniques. Fausse idée de sécurité ?
- **Incertitudes sur le prérequis d'équivalence ?**
Différences plus marquées hors Europe et Amériques
- **Conséquences écologique ?**
- **Problème de l'origine des matières premières**
Niveau d'impureté généré par les procédés de fabrication (synthèse/production/extraction/purification)
Contrôles de qualité insuffisants/contournables ?
- **Nécessité +++ de vérifier ces données, avant de réviser les exigences réglementaires des dossiers d'AMM**
- **Intérêts économiques divergents : laboratoire vs autorité de régulation ?**