

Les génériques

Pierre Tattevin

Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Rennes

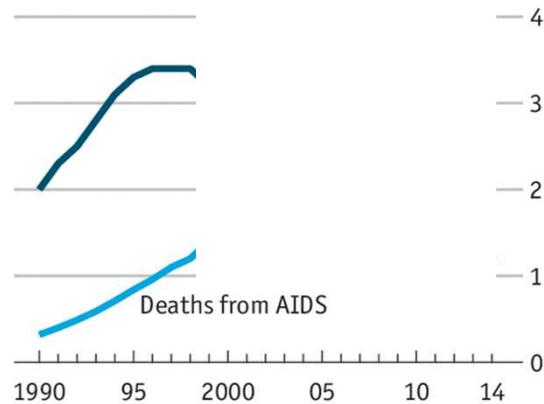


1. The good



What's going down

AIDS worldwide, m



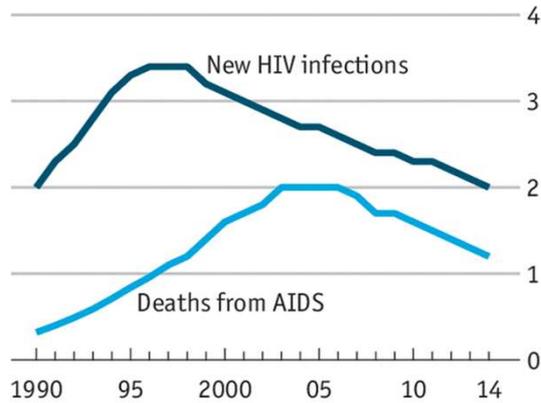
Source: UNAIDS Global Report 2015

1. The good



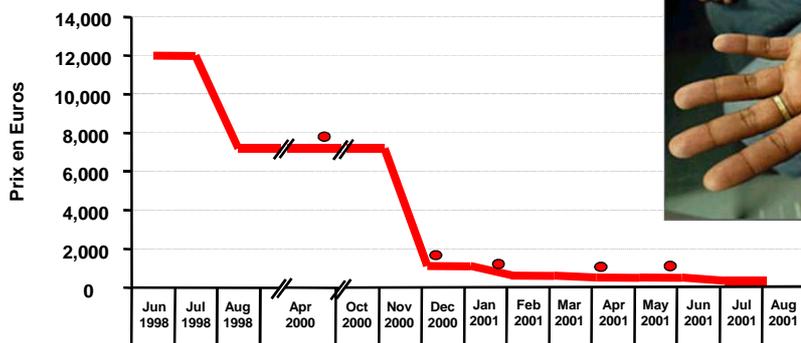
What's going down

AIDS worldwide, m



Source: UNAIDS Global Report 2015

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



Source: WHO/UNAIDS, 2002





Les bénéfices concrets des génériques

- Le modèle Haïtien
 - 1004 patients
 - Médiane CD4 = 131/mm³; 52% stade SIDA
 - Génériques AZT/3 TC + EFV (62%) ou NVP (23%)
 - M0 => M12
 - +6 kg, + 170 CD4
 - **Survie à 1 an**
 - **87% (adultes); 98% (enfants)**
 - **Contre 30% l'année précédente**, sans ARV dans cette population

*P. Severe et al. New Engl J Med 2005*⁵



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



Le cycle de vie du princeps et du générique

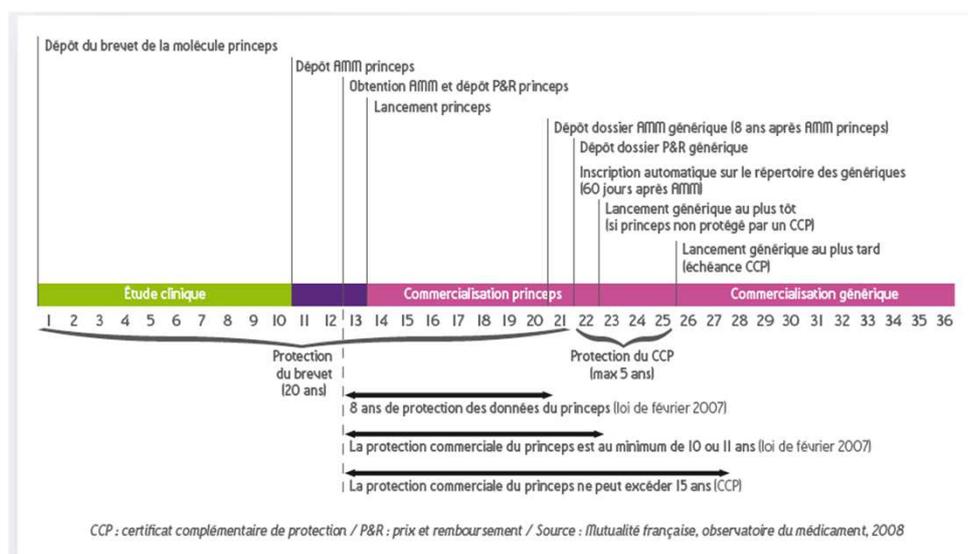
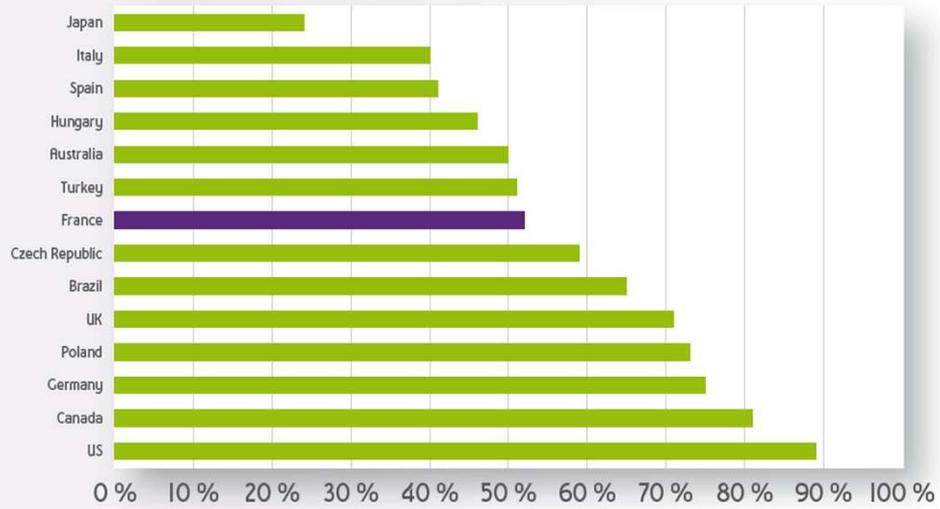


Figure 3 : pourcentage en volume du marché des médicaments génériques dans le marché des médicaments non protégés



Source: IMS Health, MIDAS.

Date : 21/04/2012
 Pays : FRANCE
 Page(s) : 24
 Référence : 1184312
 Référence : 1184312

LE FIGARO
économie



La guerre s'intensifie entre médicaments originaux et génériques

D'ici à 2015, 154 milliards de dollars de chiffre d'affaires des laboratoires sont menacés par les copies des médicaments originaux.

**1,4 milliards
 d'économie
 CNAM 2011**

LE FIGARO - santé

Faut-il avoir peur des médicaments génériques ?

Depuis le 1er juillet, les assureurs sociaux ont réduit nettement le montant de leur cotisation. Les pharmaciens ont pu profiter de cette baisse pour augmenter leurs marges. Mais la concurrence des médicaments génériques est-elle la cause de cette hausse ?

ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE
 56, RUE BONAPARTE - 75172 PARIS CEDEX 06
 TEL. : 01 42 34 57 70 - FAX : 01 40 46 87 55

RAPPORT

PLACE DES GÉNÉRIQUES DANS LA PRESCRIPTION
Cher les Jours Médicins (au sein de la Commission II')

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

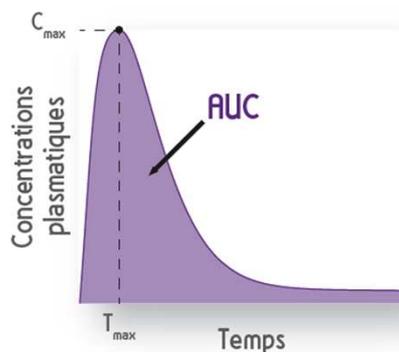
En résumé, le dossier pharmaceutique doit réunir tous les éléments permettant de justifier de la qualité du médicament (origine et spécifications des matières premières, méthodes de fabrication et de contrôle du produit fini), la reproductibilité de cette qualité d'un lot à l'autre (validation des méthodes 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.

ANSM. Rapports génériques 2012

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).

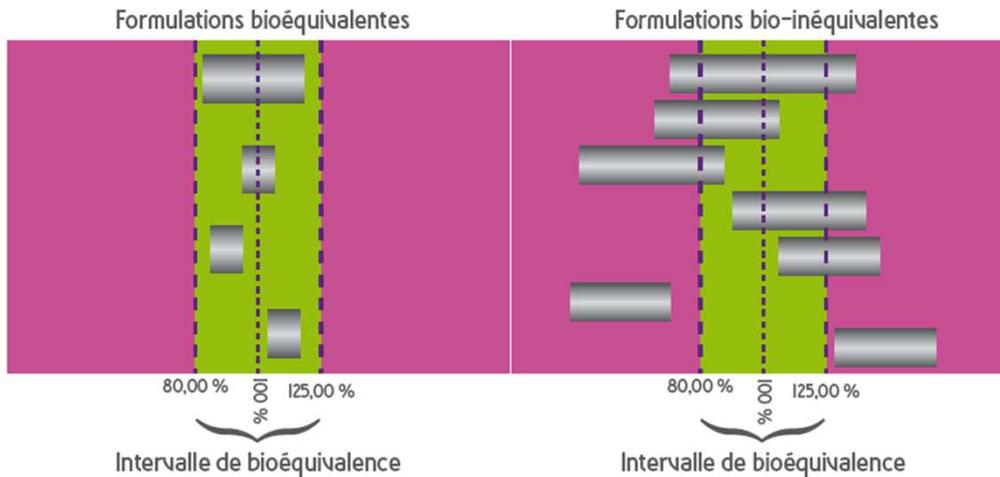
Figure 6 : courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps

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} .



ANSM. Rapports génériques 2012

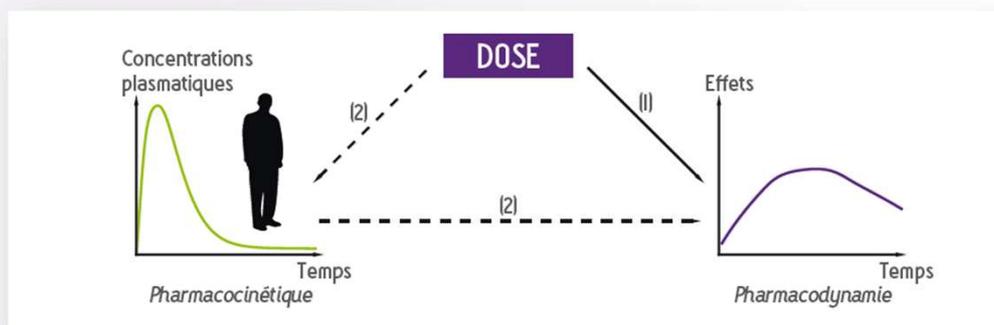
Conditions de bioéquivalence (IC90%)



ANSM. Rapports génériques 2012

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).



2. The bad



ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 2010, p. 3271–3279
0066-4804/10/\$12.00 doi:10.1128/AAC.01044-09
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 54, No. 8

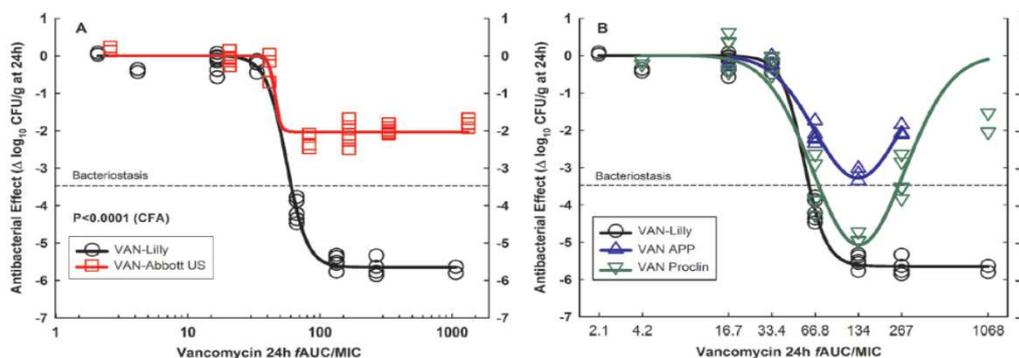
Generic Vancomycin Products Fail *In Vivo* despite Being Pharmaceutical Equivalents of the Innovator[∇]

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

GRIPE (Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas),¹ Section of Infectious Diseases, Departments of Internal Medicine and Pharmacology,² Biomedical Sciences Corporation,³ Department of Microbiology and Parasitology,⁴ and Department of Pharmacology and Toxicology,⁵ University of Antioquia Medical School, Medellin, Colombia

Etude Colombienne (Vesga et al.), 2000-2008

- Comparaison de 3 génériques de vancomycine (Hospira, APP, Proclin) et du produit princeps 'Lilly'
- 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

Vesga O et al. Antimicrob Agents Chemother 2010

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'

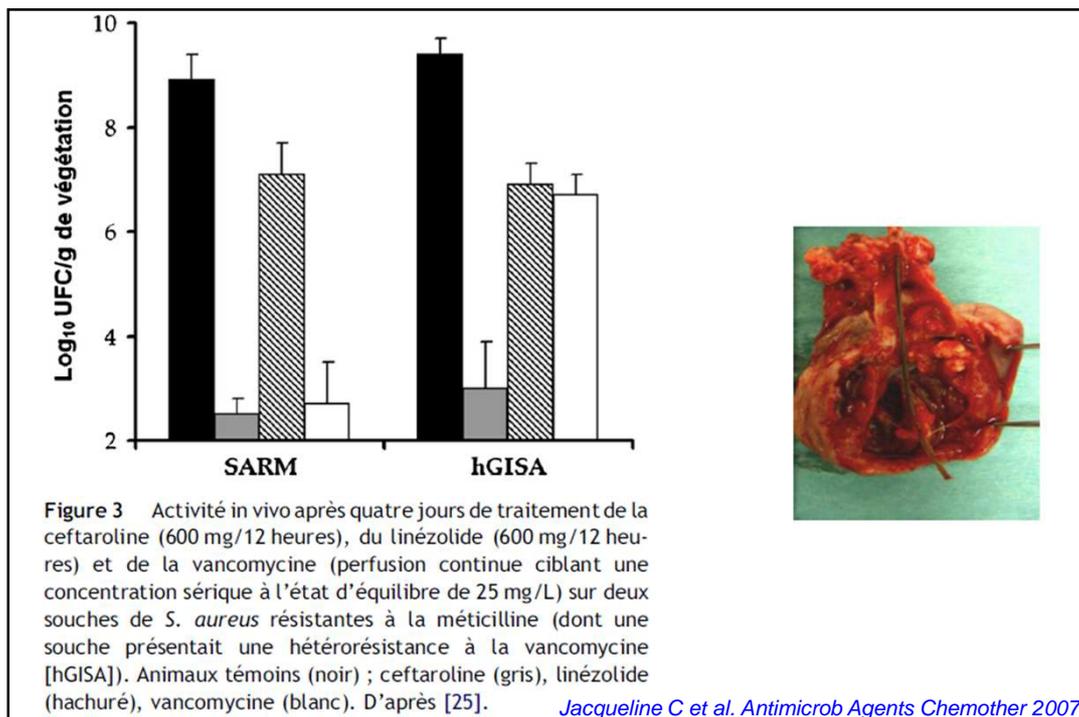
Comparison of Six Generic Vancomycin Products for Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Experimental Endocarditis in Rabbits

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

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





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

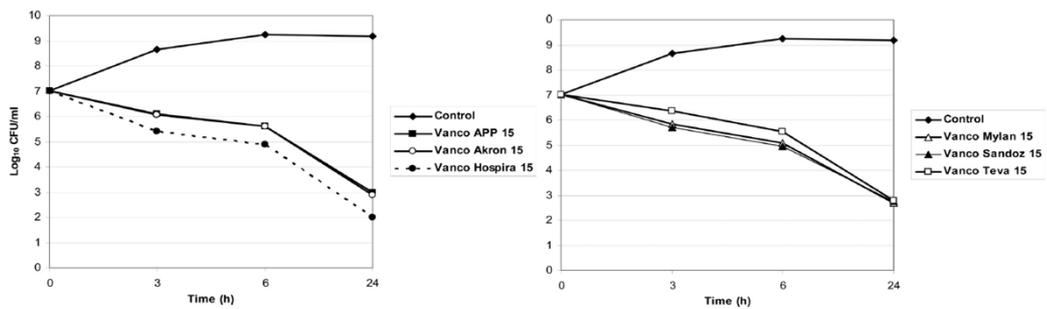
TABLE 1 Characteristics of generic vancomycin products

Manufacturer	Country of purchase	Form ^a	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

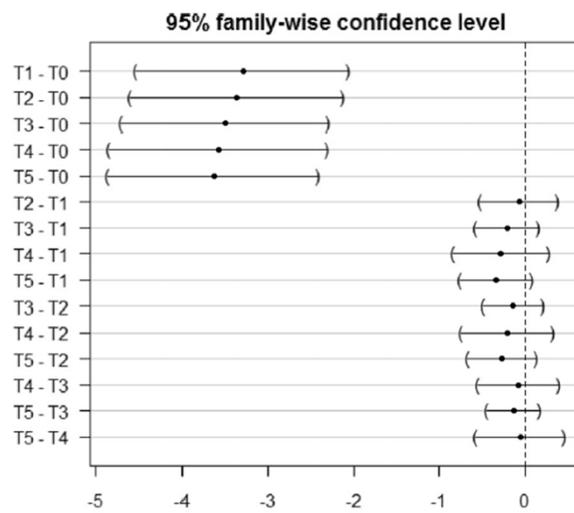
^a i.v., intravenous.



Courbes de bactéricidie (*in vitro*)



Comparaison de la bactéricidie *in vivo*



3. The ugly



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

RESEARCH ARTICLE Open Access

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

Carlos A Rodriguez^{1,3}, Maria Agudelo^{1,3}, Andres F Zuluaga^{1,3} and Omar Vesga^{*1,2,3}

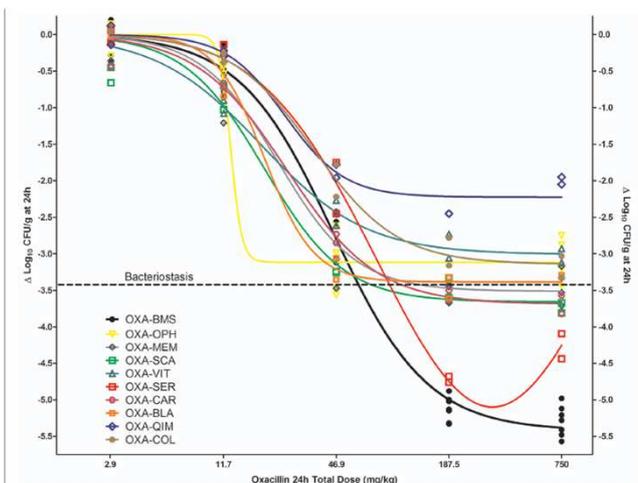


Figure 3 Dose-response relationship of the innovator and 9 generic products of oxacillin in the neutropenic mouse thigh infection model

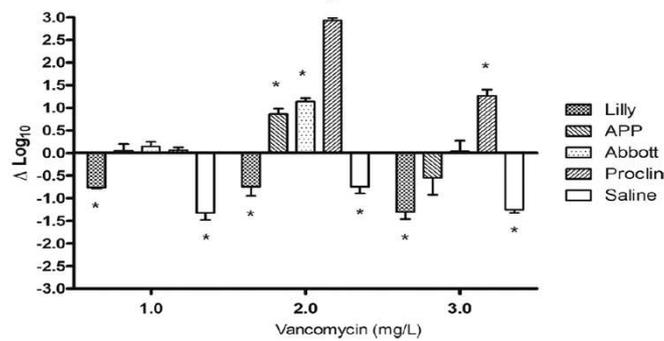
C. Rodriguez et al. BMC Infect Dis 2010

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

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

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

12 cycles d'inoculation à la souris !



C. Rodriguez et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2012

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

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^{a,b}, Maria Agudelo^a, Juan C. Cataño^c, Andres F. Zuluaga^{a,b}, Omar Vesga^{a,c,*}

C. Rodriguez et al. *J Infect* 2009



Les génériques, traitements 'de 2^{nde} zone' ?



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

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

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.

P. Tattevin *et al. Clin Infect Dis* 2014

Les princeps 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 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.

Protocoles 48, 2007 <http://www.actupparis.org>

Les princeps 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 !

Protocoles 48, 2007 <http://www.actupparis.org>

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 !

www.msf.org



Conclusions: Trop peu de données pour 'attaquer' les génériques

•Réglementation actuelle pas si permissive

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

•Etudes 'contre' sujettes à caution (conflits d'intérêt ?)

•Données lapins + hommes plutôt rassurantes

•Besoin d'un renforcement des exigences réglementaires ?

=> rapport bénéfices-risques à évaluer sérieusement

•Leur principal risque: démotiver l'investissement ?

Merci de votre attention !

