

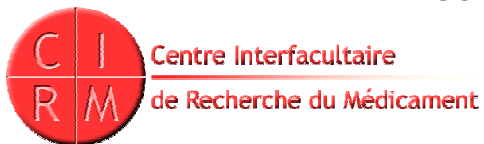


Les génériques d'antibiotiques : une fausse bonne idée ?


Formation régionale AFPHB Hainaut Sud - 10 mars 2015

Pr Thierry Van Hees

Service de Pharmacie Clinique, CHU de Liège, Université de Liège



Déclaration d'intérêts

- ▶ Pas de conflits  d'intérêts à déclarer
- ▶ Formation sponsorisée par un firme de génériques, mais aucune intervention dans la préparation de cet exposé
- ▶ Diverses participations à des congrès, invitation à des conférences, soutien du service ... par des firmes pharmaceutiques innovatrices ou génériques
- ▶ Intérêt pour une utilisation raisonnée des ressources en santé
- ▶ Intérêt pour le soutien de l'innovation médicale





Disponible en ligne sur

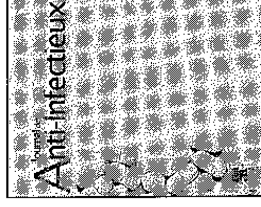
ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM consulte

www.em-consulte.com



ÉDITORIAL

Les génériques d'antibiotiques : comment éviter la fausse bonne idée ?

Antibiotic generics: How to avoid a wrong good idea?

G. Potel*, E. Batard, J. Caillon, C. Jacqueline
EA 3826 « thérapeutiques cliniques et expérimentales des
infections », laboratoire de thérapeutique, faculté de médecine,
université de Nantes, 1, rue Gaston-Veil, 44035 Nantes, France

*Auteur correspondant
Adresse e-mail : gilles.potel@chu-nantes.fr (G. Potel)

Sujet démodé à l'heure des marchés publics ?

- ▶ Nous avons rencontré quelques cas de patients pour lesquels les infectiologues doivent prescrire des doses de **vancomycine** anormalement hautes depuis que nous sommes passées à un générique. Les pratiques n'ont pas changé et l'état et les caractéristiques du patients n'ont pas permis d'expliquer pourquoi des doses aussi importantes doivent être employées.
Forum AFPHB 24/4/2014

Effacité ?

- ▶ Suite à la rupture de **Tazocin**, nous envisageons le passage à l'un des génériques. Avez-vous déjà eu l'occasion d'en « tester » certains ? Avez-vous rencontré des problèmes ?
Forum AFPHB 8/12/2014

Qualité ?

- ▶ Le corps médical semble nous signaler une augmentation du nombre de réactions paradoxales sous **midazolam** depuis que nous utilisons la spécialité de la firme X. (...) Ces réactions paradoxales sont décrites dans les notices, mais la fréquence n'est pas déterminée, ni pour la spécialité, ni pour le générique.
Forum AFPHB 10/02/2015

Sécurité ?



Objectifs de la formation

- ▶ Permettre au pharmacien de comprendre l'origine de la polémique et ses enjeux
- ▶ Partager une mise à jour des publications les plus récentes sur le sujet
- ▶ Aider le pharmacien à décortiquer les différents articles, avec une analyse critique des études
- ▶ Aider le pharmacien à se faire une opinion sur le sujet

- ▶ ⇒ pas d'opinion toute faite
- ▶ ⇒ conclusions sous forme de questions !



Qualité pharmaceutique

- Agence : AFMPS, EMA, FDA sur base du dossier d'enregistrement
- Industrie : libération des lots, QC, QA
- SCM
- Pharmacien est le responsable en dernier ressort

Anti-
infectieux

Micro-
organisme

Hôte

Pharmacodynamique

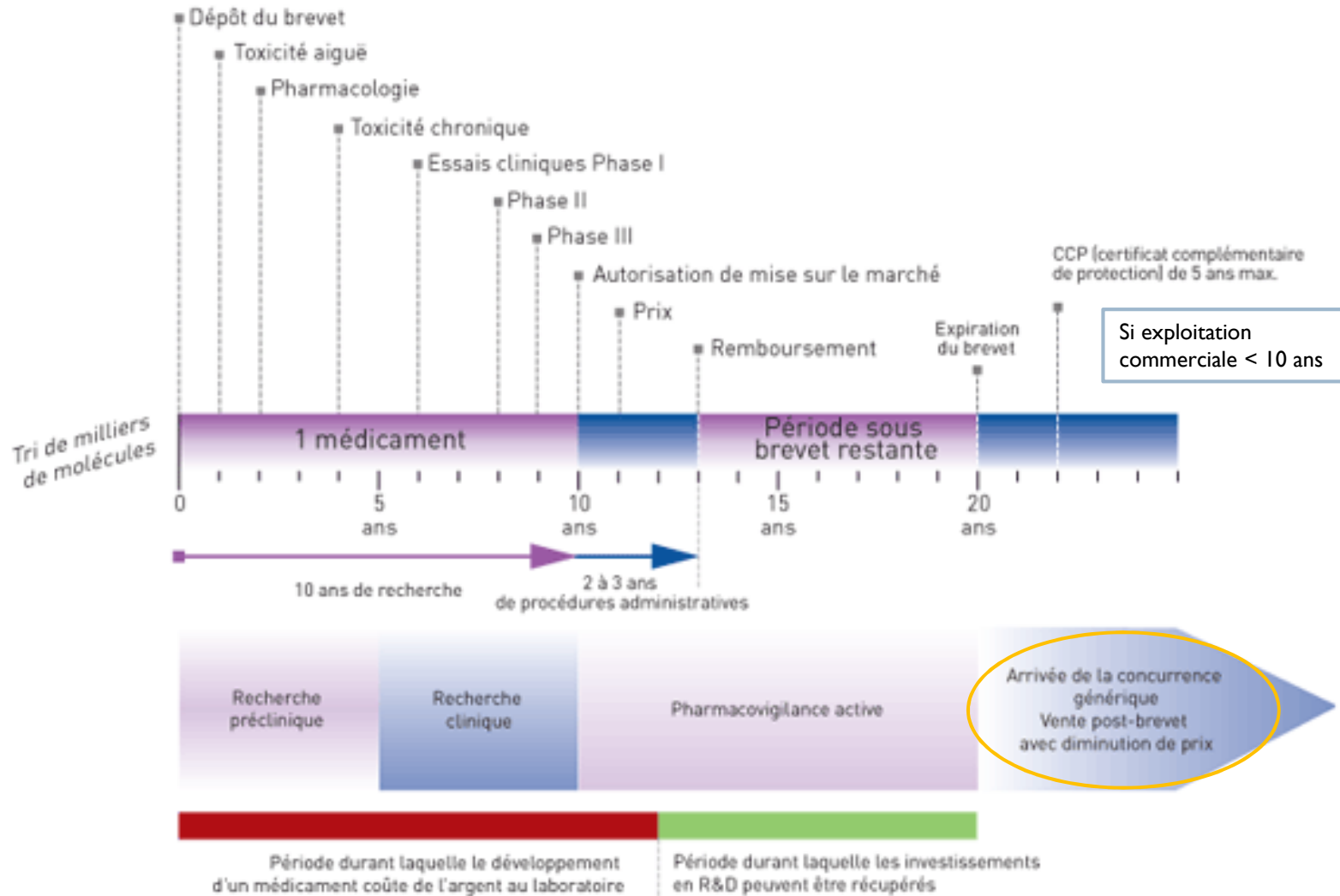
Activité in vitro, CMI

Pharmacocinétique

ADME, V_d , $T_{1/2}$, ...

TDM

Cycle de vie d'un médicament



Définition générale d'un médicament générique

- ▶ Copie d'un médicament original qui n'est plus sous brevet
- ▶ Essentiellement similaire
 - ▶ Même principe actif, même dosage
 - ▶ Même usage, même forme, même posologie, même mode d'administration
 - ▶ Même biodisponibilité ⇔ mêmes concentrations dans l'organisme
- ▶ Pas d'améliorations thérapeutiques démontrées par rapport à l'original
- ▶ Prix inférieur (-31%, -41% pour la catégorie A)
- ▶ Mêmes exigences en terme de production (AFMPS)



Définition générale d'un médicament générique

- ▶ En contrepartie : **dossier d'AMM simplifié**
 - ▶ Le **demandeur n'est pas tenu** de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques dans les cas suivants :
 - ▶ ...
 - ▶ Médicament essentiellement similaire à un médicament autorisé depuis au moins 10 ans en UE et commercialisé en Belgique (= générique)

8. Résultats des tests

- ▶ Pharmaceutiques (*physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques*)
- ▶ ~~Précliniques (*pharmacologiques et toxicologiques*)~~
- ▶ ~~Cliniques~~

Génériques d'antibiotiques ?

Pour

- ▶ Baisse des prix
- ▶ Accessibilité au plus grand nombre

Contre

- ▶ Encouragement à la (sur)utilisation
- ▶ Diminution des investissements en recherche
- ▶ Doutes sur l'équivalence thérapeutique



Sources de controverse

- ▶ Problèmes d'impuretés
- ▶ Problèmes de solubilité
- ▶ Problèmes de stabilité
- ▶ Problèmes d'activité in vitro
- ▶ Problèmes d'activité in vivo
- ▶ Problèmes d'efficacité thérapeutique
- ▶ Problèmes de bioéquivalence



Problèmes d'impureté

Produit synthétique	Produit de fermentation ou obtenu par tout autre moyen	Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation	Mélange de produits de fermentation
Sulfaméthoxazole (99-101)	Benzylpénicilline sodique ¹	Flucloxacilline sodique (95-102)	Gentamicine ⁴ gentamicines C1, C1a, C2, C2a et C2b : au minimum 590 UI/mg
Triméthoprim (98,5-101)	Phénoxy méthylpénicilline ¹	Amoxicilline sodique (89-102)	Erythromycine ⁵ érythromycine A, B et C
Métronidazole (99-101)	Clavulanate de potassium ²	Ampicilline sodique (91-102)	Colistine ⁶ somme des polymyxines E1, E2, E3, E1-1 et E1-7MOA : au minimum 77,0 pour cent
Pentamidine (98,5-101-5)	Tobramycine ³ (97-102)	Pipéracilline sodique	Teicoplanine ⁹ Mélange de glycopeptides dont les 6 principaux composants sont la téicoplanine A ₂₋₁ à A ₂₋₅ et la téicoplanine A ₃₋₁ .
Sulfadiazine (99-101)	Fosfomycine sodique ⁷ (95-101)	Céphalosporine (céfazoline, céfuroxime, céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, céfépime) (95-102)	Vancomycine ¹⁰ Mélange de glycopeptides apparentés dont le constituant principal est la vancomycine B
Moxifloxacine (98-102)	Rifamycine sodique (rifamycine SV) ⁸ au minimum 900 UI/mg	Carbapénems (méropénem, imipénem) (97,5-102)	
Ciprofloxacine (99-101)		Amikacine (96,5-102)	
Nitrofurantoïne (98-102)		Clarithromycine (96-102)	
		Clindamycine (91-102)	
		Rifamycine sodique (rifamycine SV) ⁸ au minimum 900 UI/mg	

Ex : Teicoplanine

- ▶ Produit de fermentation
- ▶ Mélange de glycopeptides élaborés par certaines souches d'Actinoplanes teichomyceticus sp., dont les 6 principaux composants sont la téicoplanine A_{2-1} à A_{2-5} et la téicoplanine A_{3-1}
 - ▶ Limites :
 - ▶ complexe téicoplanine A_2 : au minimum 80,0 %
 - téicoplanine A_{2-2} : 35,0 % à 55,0 %
 - téicoplanine A_{2-1} : au maximum 20,0 %
 - téicoplanine A_{2-3} : au maximum 20,0 %
 - téicoplanine A_{2-4} : au maximum 20,0 %
 - téicoplanine A_{2-5} : au maximum 20,0 %
 - ▶ complexe téicoplanine A_3 : au maximum 15,0 %

Problèmes d'impuretés

- ▶ Grande disparité possible dans les formulations
 - ▶ Quel composant est le plus actif ?
 - ▶ Effets synergiques ?
 - ▶ Effets antagonistes ?
- ▶ Rôle des impuretés dans la compatibilité de la ceftriaxone avec le calcium ¹
 - ▶ Moins d'impuretés mais plus de microparticules dans certaines formulations génériques
 - ▶ Les impuretés bloqueraient la croissance des cristaux ?

Compatibilités à retester en changeant de fabricant ?

Données de stabilité, compatibilité et pureté à demander dans un cahier des charges ?

▶ ¹Comparison between original and generic versions of ceftriaxone sodium preparation for injection: compatibility with calcium-containing product. Tange M, Yoshida M, Nakai Y, Uchida T. ; Chem Pharm Bull (Tokyo). 2012;60(4):429-34.

Pipéracilline + tazobactam: risque d'incompatibilité lors de la reconstitution avec certains solvants

- ▶ L'association pipéracilline + tazobactam est disponible sous forme de poudre pour perfusion ou injection intraveineuse lente (Piperacilline/Tazobactam EG®, Piperacilline/Tazobactam Fresenius Kabi®, Piperacilline/Tazobactam Mylan®, Piperacilline/Tazobactam Orchid Europe LTD®, Piperacilline/Tazobactam Sandoz®, Tazocin®).
- ▶ Selon la spécialité concernée, il existe des différences de propriétés physico-chimiques et de compatibilité avec les solvants utilisés pour reconstituer la solution. Il existe aussi des différences de compatibilité avec les antibiotiques de la classe des aminoglycosides (avec risque de perte de l'activité de l'aminoglycoside). Avant d'utiliser une spécialité à base de pipéracilline + tazobactam, il est donc important de bien vérifier dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) quels sont les solvants pouvant être utilisés pour reconstituer la poudre spécifique et si d'autres antibiotiques peuvent être administrés concomitamment.



Pas de références, sources, ...

Le CBIP m'a renvoyé vers le Centre de Pharmacovigilance

Pas de réponse ...

Problèmes de solubilité

Problèmes de solubilité

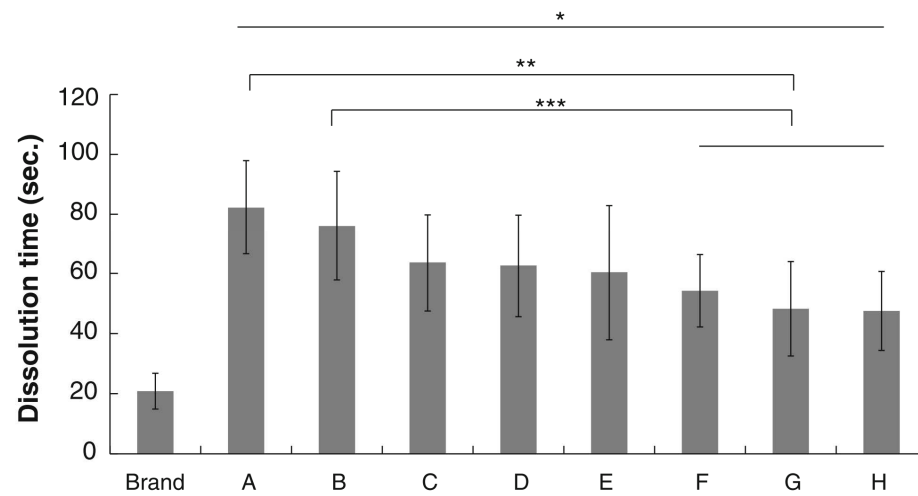


Fig. 3 Comparison of dissolution time between brand name meropenem and eight generics. A–H Generic products of meropenem. * $P < 0.001$ versus brand name drug; ** $P < 0.001$ versus generic A drug; *** $P < 0.001$ versus generic B drug

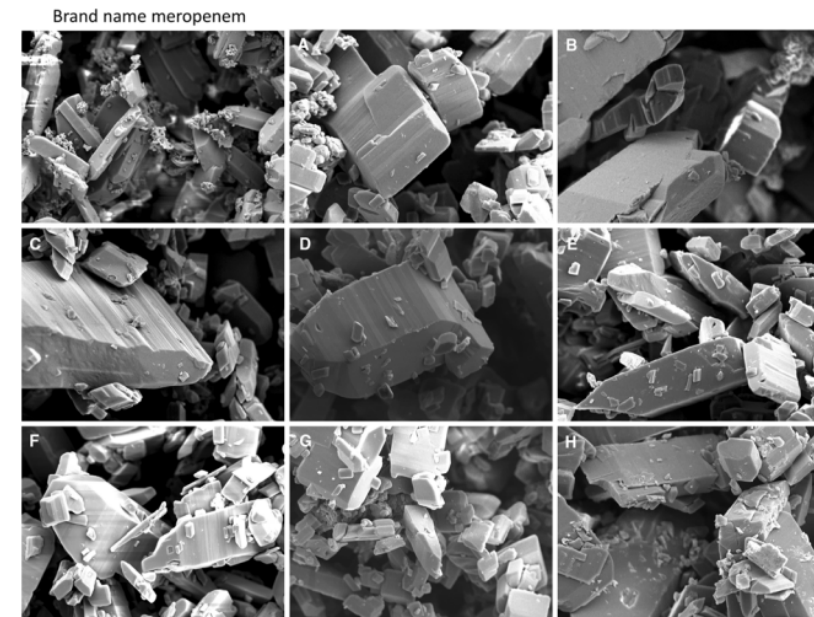
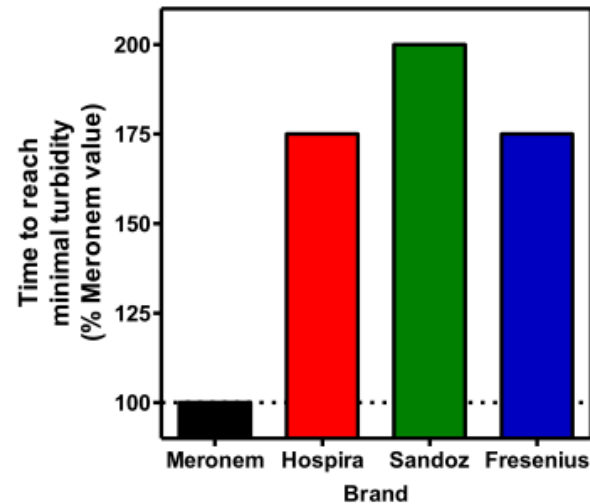
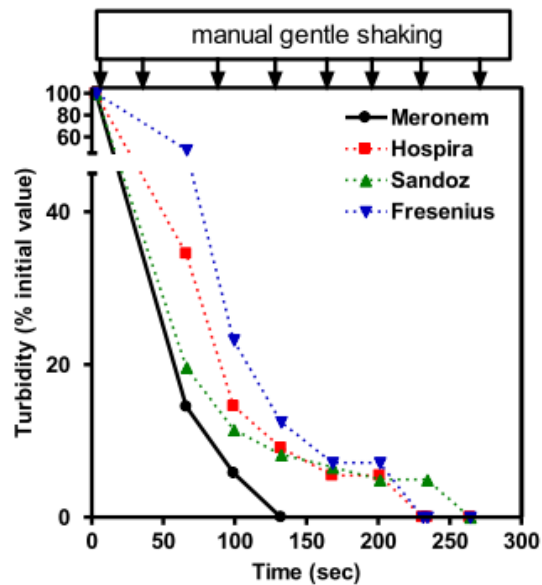


Fig. 4 Electron micrographs of drug particles of brand name meropenem and eight generics. a–h Generic products of meropenem. $\times 1,000$

Ten medical staff members (eight nurses, one doctor, and one pharmacist) working for more than 3 years at general hospitals including university hospitals **examined** the drugs for solubility. Using the branded drug and seven generic drugs (0.5 g/vial) and saline 10 ml, the **dissolution (solubility) was macroscopically assessed** and the time to solution was recorded.

Dissolution in Belgium (meropenem)...

Drug concentration : 50 mg/mL (~ solution used for infusion)
gentle manual shaking followed by turbidity measures;
room temperature



Item à insérer dans un cahier des charges ?
Méthodologie valide ?
Méthodologie comparable ?
Tests internes ?

Problèmes de stabilité

Stabilité de la ceftazidime selon les RCP

Ceftazidime 2g	GSK	Fresenius Kabi	Mylan
Flacon	< 25°C : 4 ans <u>Monovial</u> : < 30°C : 2 ans abri lumière	< 25°C : 3 ans abri lumière	2 ans abri lumière
Solution 2g/50 ml NaCl (40 mg/ml)	<u>Conserve son activité</u> 24h temp. amb. 7 j frigo (2-8°C)	<u>Stabilité physico- chimique</u> 6h 25°C 12h 5°C	<u>Stabilité chimique et physique</u> 4h < 25°C 24h entre 2 et 8°C
Légère coloration possible sans altération de l'activité			

Facteurs influençant la stabilité en solution

- Température
- Lumière
- pH (! pH NaCl selon RCP : 4,5-7,0 ; G5 : 3,5-6,5)
- Excipients
- Procédé de synthèse et présence d'impuretés

? Solution 6g/50 ml NaCl en 24h ?
 ? Unité des grands brûlés ?
 ? Ruptures & Substitutions ?

Données de la littérature

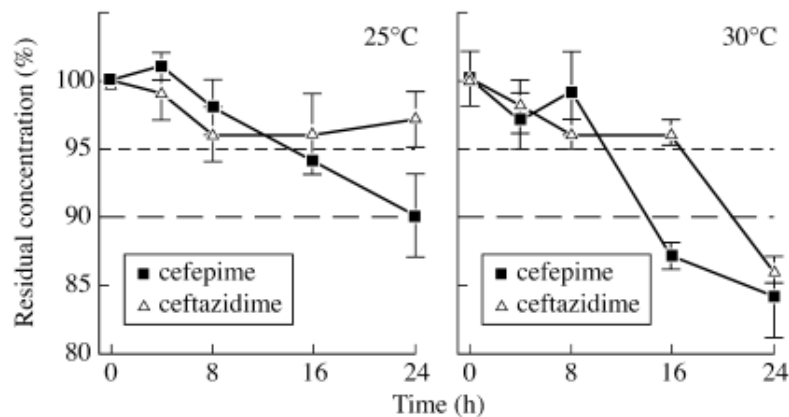
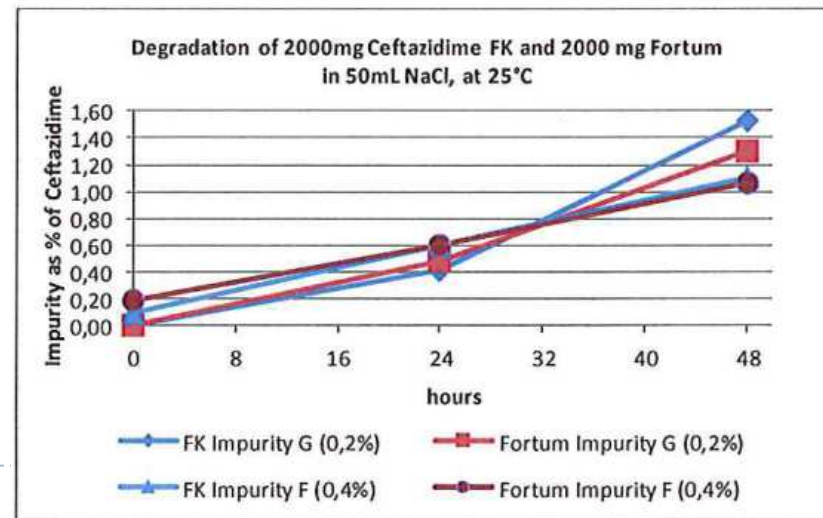
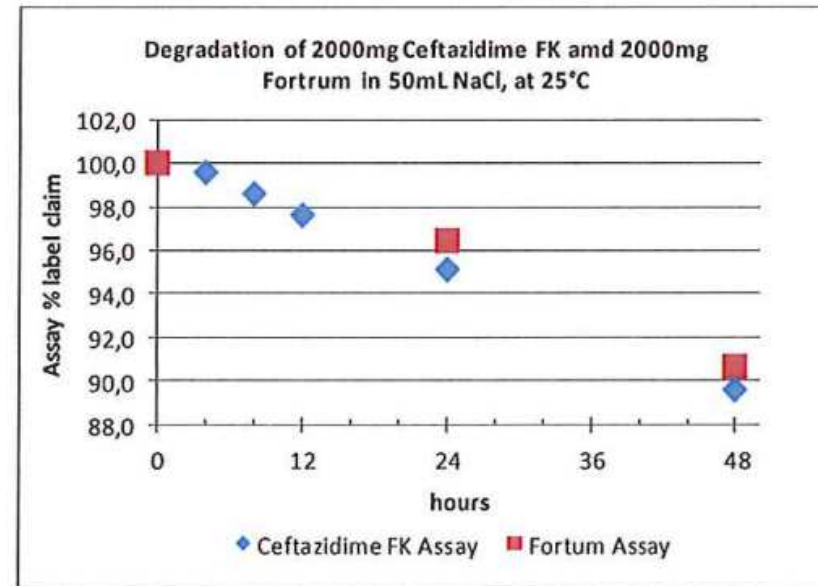
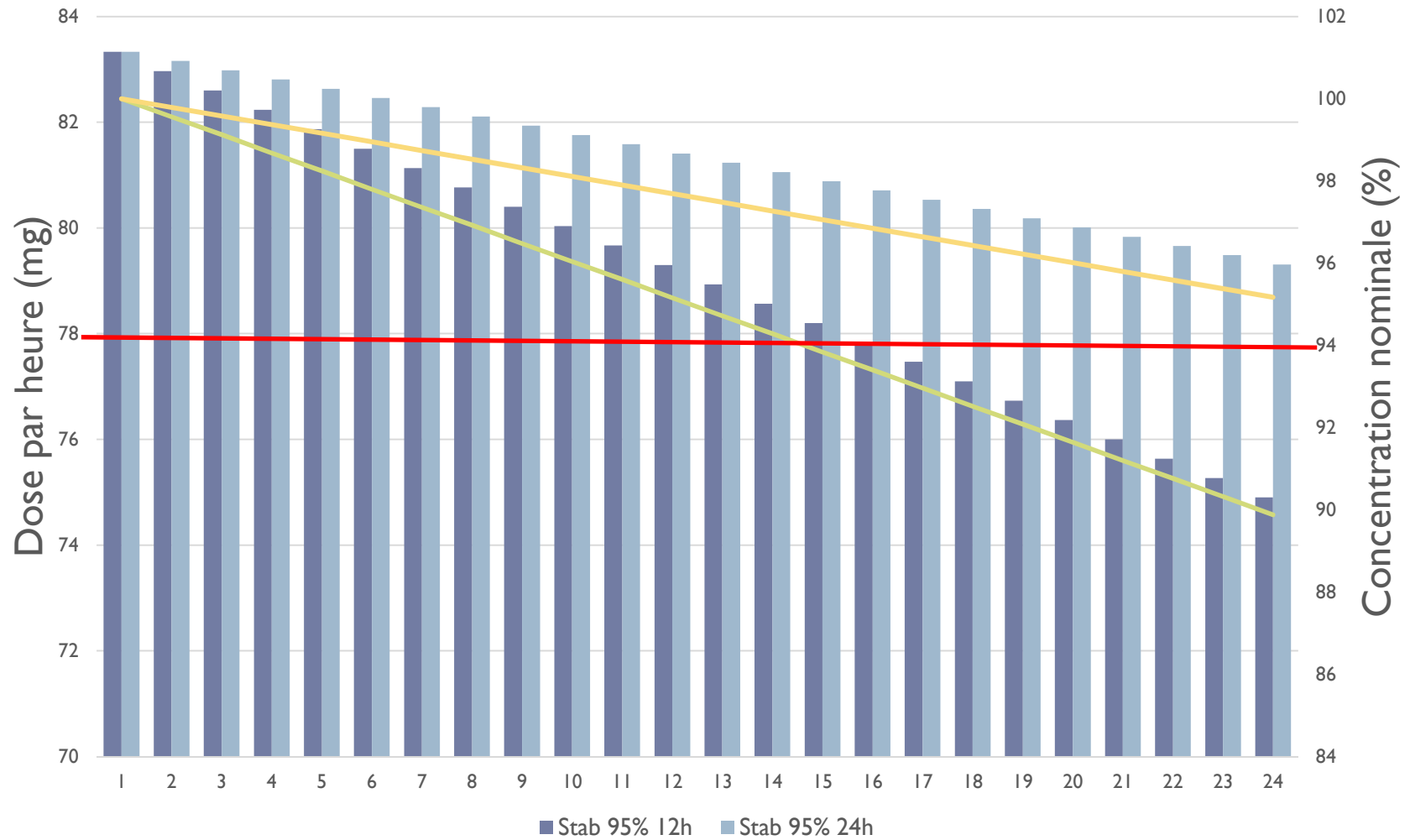


Figure 1. Stability of cefepime and ceftazidime (12% w/v) at 25 and 30°C. Each value is the mean \pm S.D. of three independent determinations. The fine dotted line corresponds to the lowest limit of drug content for drug powders, based on the specifications of the 2000 edition of the *Pharmacopée Européenne*³⁸ and the corresponding recommendations of the European Agency for Evaluation of the Medicinal Products.³⁹ The thick dotted line corresponds to the lowest limits of drug content for ceftazidime solutions based on the 1995 edition of the United States Pharmacopeia.²⁰



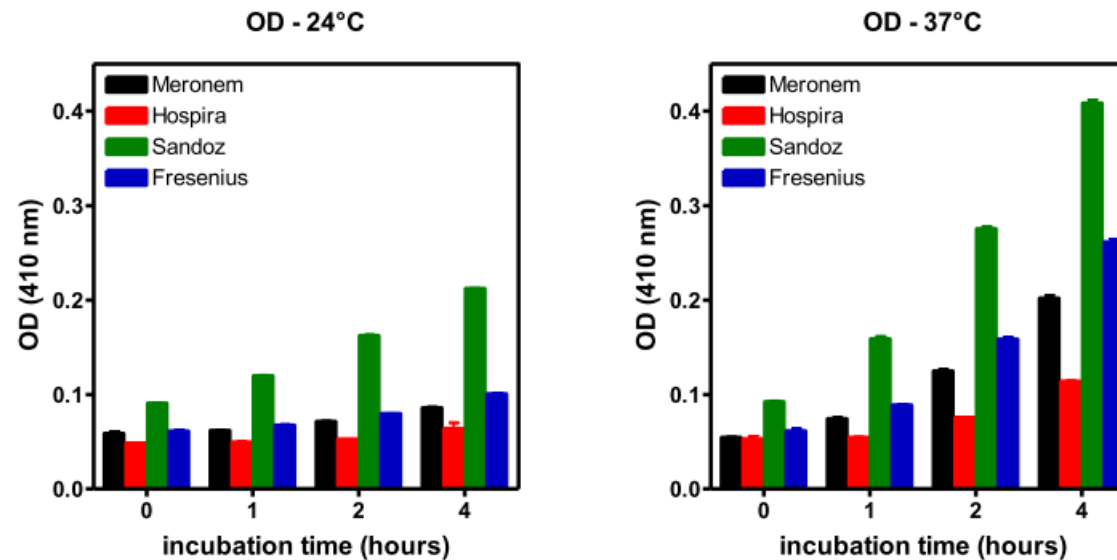
Solution de Ceftriaxone 2g/50ml en 24h (40 mg/ml)



Dose cumulée sur 24h : 1899 mg vs 1952 mg (-2,65%)

Données de la littérature

Impurities in meropenem: coloured compounds



Coloration +/- prononcée >< stabilité +/- grande
Absence de coloration >< stabilité

Van Bambeke *et al.*, in preparation

Données de la littérature

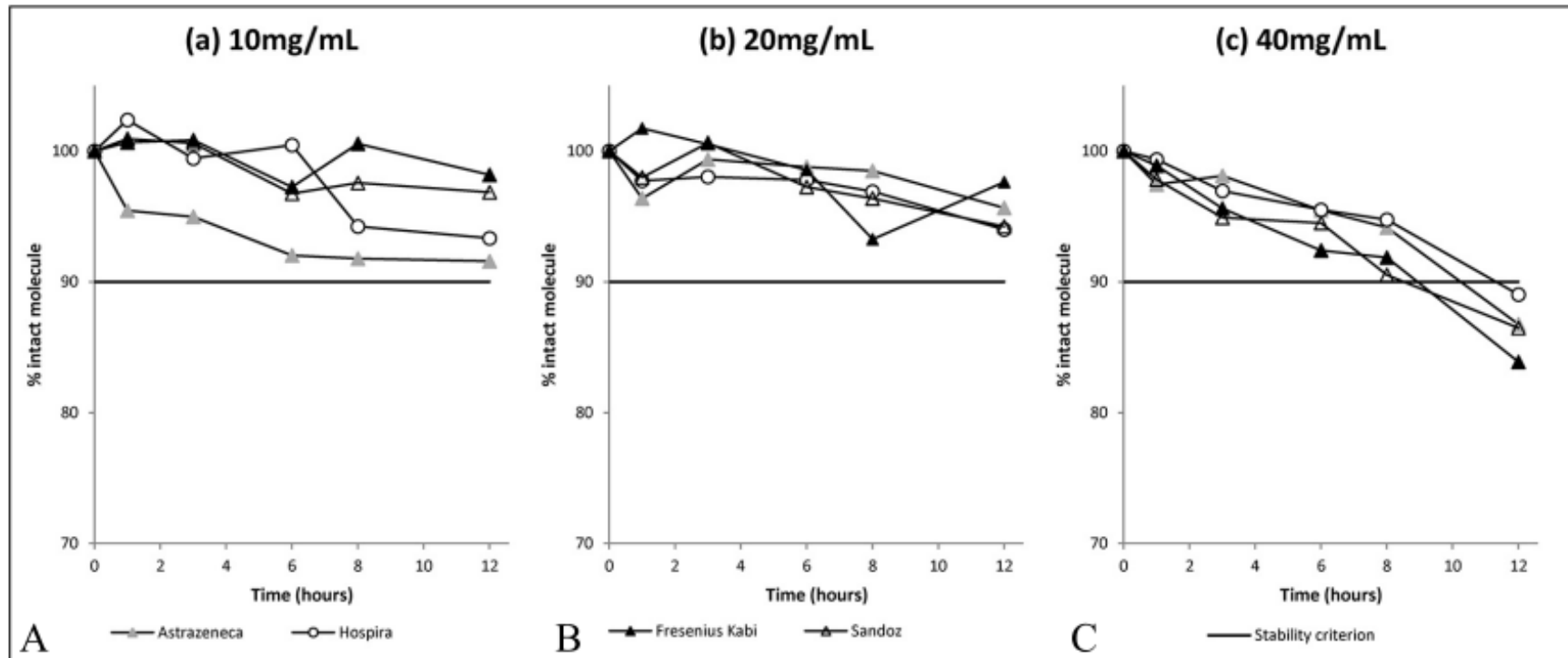


Figure 1.—Stability over time for the 4 tested brands of meropenem in 3 different concentrations. (a) Percentage of intact molecule over time for the 4 commercially available vials of meropenem in a concentration of 10 mg/mL. (b) Percentage of intact molecule over time for the 4 commercially available vials of meropenem in a concentration of 20 mg/mL. (c) Percentage of intact molecule over time for the 4 commercially available vials of meropenem in a concentration of 40 mg/mL.

ETUDE DE LA STABILITE A LONG TERME DE PERFUSIONS DE VANCOMYCINE : GENERIQUE VERSUS PRINCEPS



Hecq JD^{1,4}, Huvelle S^{2,4}, Godet M^{2,4}, Gillet P^{1,4}, Jamart J^{3,4}, Galanti L^{2,4}

¹Pharmacie hospitalière, ²Laboratoire médical, ³Unité de Support Scientifique

⁴Drug Stability Research Group, CHU Dinant Godinne UCL | Namur, Yvoir, Belgique



**Table 2. Stability of vancomycin hydrochloride in infusion :
the brand name versus the generic**

Initial concentration (100%) Storage time 4 ±3°C (days)	Vancocin ®(GSK) 1032.78 ± 25.53 mg/dl		Vancomycin® (Mylan) 998.10 ± 29.43mg/dl	
	Mean percentage of initial concentration ±SD	95% lower and upper confidence limit of mean percentage	Mean percentage of initial concentration ±SD	95% lower and upper confidence limit of mean percentage
1	101,63 ± 1,19	100,97 - 102,29	103,07 ± 2,01	101,96 - 104,19
2	103,39 ± 1,87	102,35 - 104,42	105,83 ± 2,43	104,48 - 107,18
3	105,49 ± 2,04	104,36 - 106,62	105,51 ± 1,52	104,67 - 106,35
4	103,52 ± 1,26	102,82 - 104,21	103,60 ± 2,34	102,30 - 104,90
7	107,90 ± 1,79	106,91 - 108,89	105,35 ± 2,06	104,21 - 106,49
9	105,51 ± 1,74	104,55 - 106,48	104,64 ± 1,62	103,74 - 105,53
10	102,87 ± 2,38	101,55 - 104,19	102,59 ± 2,01	101,48 - 103,71
14	98,43 ± 2,31	97,16 - 99,71	98,03 ± 2,18	96,83 - 99,24
18	100,98 ± 1,88	99,94 - 102,03	102,02 ± 2,38	100,70 - 103,34
22	96,05 ± 2,31	94,77 - 97,33	96,56 ± 2,14	95,37 - 97,74
23	97,47 ± 4,75	96,27 - 98,68	97,15 ± 2,80	95,60 - 98,70
25	91,46 ± 2,08	90,30 - 92,61	93,61 ± 2,42	92,27 - 94,96
28	98,44 ± 2,47	97,07 - 99,80	97,90 ± 2,59	96,46 - 99,33
30	94,34 ± 2,09	93,18 - 95,50	94,17 ± 1,76	93,19 - 95,15
36	93,3 ± 2,36	91,99 - 94,60	92,57 ± 1,56	91,74 - 93,40
43	96,42 ± 2,73	94,91 - 97,94	95,47 ± 2,77	93,93 - 97,00
50	89,63 ± 2,91	88,02 - 91,24	89,53 ± 2,54	88,13 - 90,94
57	88,92 ± 2,51	87,53 - 90,31	94,99 ± 3,50	93,05 - 96,93

Long-term stability of acyclovir in 0.9 % NaCl infusion polyolefin bags at 5°C ± 3°C after freeze-thaw treatment : a generic product versus the brand name



J. Dewulf, L. Galanti , M. Godet, P. Gillet, J. Jamart, J-D. Hecq
 CHU Dinant Godinne | UCL Namur, 1, avenue Therasse , 5530 Yvoir, Belgium
 jean-daniel.hecq@uclouvain.be



Table 2
Stability of acyclovir solutions

Days	Acyclovir® Hospira				Zovirax® (Acyclovir brand name)			
	Storage at 4°C after 3 months at -20°C		Storage at 4°C		Storage at 4°C after 3 months at -20°C		Storage at 4°C	
	Estimated Mean (%)	Unilateral 95 % Lower CI	Estimated Mean (%)	Unilateral 95 % Lower CI	Estimated Mean (%)	Unilateral 95 % Lower CI	Estimated Mean (%)	Unilateral 95 % Lower CI
1	99.61	96.35	99.61	97.54	99.59	97.35	99.59	97.07
2	99.23	96.10	99.21	97.23	99.19	97.04	99.18	96.76
3	98.84	95.84	98.82	96.92	99.78	97.72	99.77	96.45
10	96.13	93.84	96.07	94.60	95.94	94.34	95.89	94.10
14	94.59	92.43	94.49	93.10	94.31	92.78	94.24	92.54
15	94.20	92.05	94.10	92.70	93.90	92.37	93.83	92.13
21	91.88	89.41	91.74	90.11	91.47	89.67	91.37	89.38
23	91.11	88.44	90.95	89.20	90.65	88.71	90.54	88.40
28	89.18	85.88	88.99	86.82	88.62	86.22	88.49	85.85
30	88.40	84.82	88.20	85.85	87.61	85.20	87.67	84.40

Données de la littérature

- ▶ Firme dépendant ou molécule dépendant ?
- ▶ Adapter les pratiques cliniques selon la firme ?
- ▶ Fabricant du solvant ?
- ▶ Limite appliquée ? 95% ? 90% ?
- ▶ Données contradictoires ?



Position de l'EMA

Stability - Generics versus the innovator product (Published 22/04/2014)

[Back to top ▲](#)

▶ Expand all items in this list

■ 1. Is it allowed that the in-use stability of one product deviates from other authorised products (e.g regarding storage time, storage conditions)? H+V March 2014

In principle, each product will be assessed on its own merits and differences may exist. However, when the difference in in-use stability and/or compatibility potentially leads to detrimental medication errors in daily practice, such a difference cannot be accepted. Each difference will be assessed in relation to the products at issue and the context in which the products are used, in line with the CHMP position paper on potential medication errors in the context of benefit-risk balance and risk minimisation measures, EMA/CHMP/277591/2013. Although the CHMP position paper relates only to medicinal products for human use, the same principles can be applied if necessary to veterinary medicinal products when there is a known or demonstrated potential for medication errors.

■ 2. Is it allowed that the storage condition of one product deviates from other authorised products (e.g. storage in refrigerator versus storage at temperatures not exceeding 25°C)? H+V March 2014

In principle, each product will be assessed on its own merits and differences may exist. However, when the difference in storage temperature potentially leads to detrimental medication errors in daily practice, such a difference cannot be accepted. This will be assessed on a case by case basis in relation to the products at issue and the context in which the products are used, in line with the CHMP position paper on potential medication errors in the context of benefit-risk balance and risk minimisation measures, EMA/CHMP/277591/2013. Although the CHMP position paper relates only to medicinal products for human use, the same principles can be applied if necessary to veterinary medicinal products when there is a known or demonstrated potential for medication errors.

Valorisation des firmes qui fournissent des données pour le cahier des charges
Compétence et Responsabilité du Pharmacien Hospitalier

Problèmes d'activité in vitro

Pip/tazo

In vitro potency evaluations of various piperacillin/tazobactam generic products compared with the contemporary branded (Zosyn[®], Wyeth) formulation

Ronald N. Jones^{a,b,*}, Thomas R. Fritsche^a, Gary J. Moet^a

^aJMI Laboratories, North Liberty, IA 52317, USA

^bTufts University School of Medicine, Boston, MA 02111, USA

Received 10 December 2007; accepted 11 December 2007

Table 2

Lowest reproducible replicate MIC derived from the generic product vial (23 product lots, 15 manufacturers) compared with a randomly selected contemporary lot of Wyeth-produced piperacillin/tazobactam (Zosyn[®] [B75011])

Product (lot no.)	Assay organism MIC (µg/mL):				Variation (%) ^a
	<i>E. coli</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	
	ATCC 25922	ATCC 35218	ATCC 27853	ATCC 29213	
Zosyn [®] control	1.75–2.0 ^b	3.5 ^c	2.0 ^d	1.0–1.25 ^e	NA
PIPTAZ (AUPM-601)	2.0–2.5	4.0–5.0	2.5	1.25	-22 ^f
PIPTAZ (A013)	1.75–2.0	4.0	2.5	1.25	-13 ^f
PIPTAZ (A011-701)	2.0	4.0	2.5	1.25	-20
Vigocid (8002C)	2.0–2.5	3.5–5.0	2.0–2.5	1.25	-13 ^f
Vigocid (8003C)	2.0	3.5	2.5	1.25	-10
Vigocid (8004C)	1.75	3.5	2.5	1.25	-6
Vigocid (8501C)	2.5	5.0	3.0	1.5	-35
Tazidron (07076)	1.75	3.5	2.5	1.25	-13
Tazidron (07077)	2.0	5.0	2.5	1.25	-27
STADA (A0001)	2.5	5.0	2.5	1.25	-23
STADA (A013)	2.5	5.0	3.5	1.5	-15
Tazotum (7003)	2.5	5.0	3.0	1.25	-11
Tazotum (7001)	2.5	5.0	3.0	1.5	-16
Pip/Tazo (7080401)	2.5	5.0	2.5	1.25	-13
Pip/Tazo (70703)	2.0	4.0	3.0	1.25	-5
Tazorex(0701172)	2.5	5.0	2.5	1.25	-23
FARMA-APS (A005)	2.0	3.5	2.5	1.25	-10
Zobactin (ZBNPB7048)	2.5	5.0	3.0	1.25	-11
Zopercin (151018)	2.5	5.0	3.5	1.5	-21
Tapimycin (TY12T039)	2.5	5.0	3.0	1.25	-18
Pisutam (58P713)	2.5	4.0	3.0	1.5	-16
Prizma (A001)	2.5	6.0	3.0	1.25	-24
Piptamate (1517004)	1.75	3.5	2.0	1.25	EQ

NA = not applicable (control); EQ = equivalent.

^a Overall % change (4 assay organisms) compared with control potency.

Mesures en triplicate.
« Lowest reproducible MIC value »

En moyenne
-16% (-35% -5%)

Pip/tazo

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

Gary J. Moet^a, Amy A. Watters^a, Helio S. Sader^{a,b}, Ronald N. Jones^{a,c,*}

^aJMI Laboratories, North Liberty, IA 52317, USA

^bUniversidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP 04023-900, Brazil

^cTufts University School of Medicine, Boston, MA 02111, USA

Received 2 June 2009; accepted 16 June 2009

G.J. Moet et al. / Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 65 (2009) 319–322

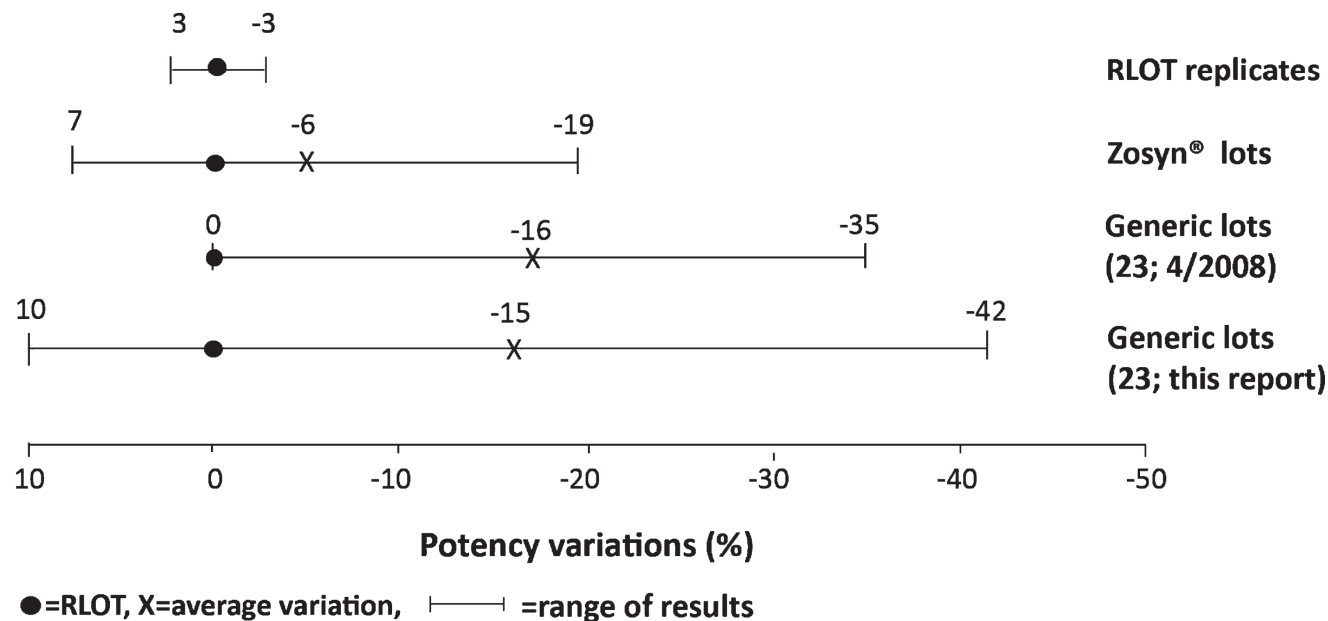


Fig. 1. Extent of potency variations among 4 groups of experiments with piperacillin/tazobactam intravenous injection lots.

Pip/tazo

- ▶ Comparaison du Tazocin (Wyeth/Pfizer) par rapport à 46 autres produits
 - ▶ Chine (2) , Inde (6), Philippines (10), Taiwan (2)
 - ▶ Brésil (8), Colombie (3), Mexique (2)
 - ▶ Allemagne (1), Espagne (2), Jordanie (1), Grèce (3), Norvège (2), Portugal (1), République Tchèque (2), Suisse (1)
 - ▶ Australie (2), Canada (1)
- ▶ 1-2 niveaux de CMI inférieurs pour certains lots/fabricants (test de dilution en milieu liquide)
- ▶ Activité in vitro diminuée en moyenne de 15% (-42% + 10%)
- ▶ Pas de différence de la mesure des diamètres d'inhibition (max 1mm pour les 4 souches) (test de diffusion)¹
- ▶ 3 lots/fabricants sont comparables ou meilleurs
- ▶ Variabilité inter-lots Tazocin : -19% +7% (moyenne -6%)
- ▶ Peu d'échantillons d'origine européenne
- ▶ Etude sponsorisée par Wyeth
- ▶ JMI laboratories : Laboratoire spécialisé dans l'optimisation des tests in vitro de pip/tazo

¹In vitro potency evaluations of various piperacillin/tazobactam generic products compared with the contemporary branded (Zosyn, Wyeth) formulation. Jones RN, Fritsche TR, Moet GJ. ; Diagn Microbiol Infect Dis. 2008 May;61(1):76-9.

▶ ²Expanded studies of piperacillin/tazobactam formulations: variations among branded product lots and assessment of 46 generic lots. Moet GJ, Watters AA, Sader HS, Jones RN. ; Diagn Microbiol Infect Dis. 2009 Nov;65(3):319-22.

More potency assay results for generic non-USA lots of piperacillin/tazobactam and initial reports for generic meropenem compounds marketed in the USA[☆]

Ronald N. Jones^{*}, Helio S. Sader, Robert K. Flamm, Amy A. Watters

JMI Laboratories, North Liberty, IA, USA

Table 1

Potencies of 15 generic lots of piperacillin/tazobactam tested against a reference branded lot (Zosyn®; Pfizer/Wyeth 066871).

Manufacturer (lot no.)	Vial strength (g)	Expiration date	Country of origin	Variation (%)
Orchid (B059003)	4.5	6/2011	India	-10
Orchid (B059004)	4.5	6/2011	India	-7
Orchid (B059005)	4.5	7/2011	India	-2 ^a
Aurobindo (AZNPB9005)	4.5	4/2011	Chile	-22
Libra (119092)	4.5	7/2011	Chile	-19
Wockhardt (C026)	4.5	4/2012	United Kingdom	-10
Wockhardt (C001)	2.25	3/2012	United Kingdom	-4
Hospira (B028009Z)	4.5	7/2010	United Kingdom	-17
Hospira (B018003W)	2.25	7/2010	United Kingdom	-7
Sandoz (AJ4598)	4.5	7/2011	United Kingdom	-23
Sandoz (AJ4542)	2.25	7/2011	United Kingdom	+3 ^b
Fresenius-Kabi (0005701)	4.5	5/2011	Sweden	-16
Fresenius-Kabi (18C0617)	4.5	7/2011	Sweden	-1
Stragen (1PT0803S)	2.25	10/2010	Sweden	-6
Stragen (1PT0909S)	4.5	12/2010	Sweden	-3

^a Average of 2 assays.

^b Only 1 lot had a potency equal to (0) or greater than (+) that of the RBL.

En moyenne
-10% (-23% +3%)



Meropenem

More potency assay results for generic non-USA lots of piperacillin/tazobactam and initial reports for generic meropenem compounds marketed in the USA[☆]

Ronald N. Jones^{*}, Helio S. Sader, Robert K. Flamm, Amy A. Watters

JMI Laboratories, North Liberty, IA, USA

Table 2

Meropenem assay (MIC) results for tested organisms using branded (Merrem®) and 5 generic lots marketed in the USA.^a

Meropenem sample (expiration date)	Replicate MIC (µg/mL) for			
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. aeruginosa</i> 4-48716A	<i>E. cloacae</i> 106-49157A	<i>S. aureus</i> 104-37827A
Merrem TM0052 (06/2012) ^b	0.313	0.156	0.045/0.038 ^c	0.045
Hospira 609A029 (06/2012)	0.313	0.156	0.045	0.045
Hospira 609A013 (12/2012)	0.313	0.156	0.038	0.045
Hospira 609A020 (12/2012)	0.313	0.156	0.038	0.045
Sandoz CA0710027A (04/2012)	0.313	0.156	0.038	0.045
Sandoz BN1589 (02/2013)	0.313	0.156	0.038	0.045
Variation (%) ^b	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)

2 fabricants
5 lots

▶ More potency assay results for generic non-USA lots of piperacillin/tazobactam and initial reports for generic meropenem compounds marketed in the USA. Jones RN, et al. ; Diagn Microbiol Infect Dis (2013 in press)

Teicoplanine

- ▶ Un médecin hospitalier, expert externe de l'AFSSAPS, remet en cause l'efficacité des génériques d'antibiotiques !
- ▶ Dans le quotidien médical « le Quotidien du Médecin » et conjointement sur internet, le **Dr Rémy Gauzit**, chef du service de Réanimation de l'hôpital Hôtel-dieu de Paris, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, dénonce le manque d'évaluation des antibiotiques génériques.
- ▶ Enfin, une quatrième étude publiée en 2011 démontre qu'en comparaison à la **téicoplanine**, certains de ses génériques, malgré des études de bioéquivalence permettant d'obtenir une mise sur le marché, **laissent en vie 2 fois plus de germes de Staphylocoque Doré Méricilline Résistant.**

Teicoplanine

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

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

Normes Pharmacopée Japonaise : -5% +20%

MIC₈₀ = MIC pour 118 souches
MIC₉₀ = MIC pour 132 souches

souche	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135
percentile	78%	79%	80%	80%	81%	82%	82%	83%	84%	84%	85%	86%	86%	87%	88%	88%	89%	90%	90%	91%	92%
Ex-1	2	2	2	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	8	8	8
Ex-5	2	2	2	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	8	8	8
Ex-6	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	4	4	4
Ex-7	2	2	2	2	4	4	4	4	4	4	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

	Mass in each vial (mg, mean ± 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 ± 1.4	224.6	91.0	112.3
TEIC-2	232.1 ± 0.6	197.0	84.8	98.5
TEIC-3	240.2 ± 0.8	200.6	83.5	100.3
TEIC-4	241.3 ± 1.8	197.5	81.8	98.8
TEIC-5	234.3 ± 0.5	190.3	81.2	95.2
TEIC-6	246.1 ± 2.9	199.6	81.1	99.8
TEIC-7	231.1 ± 1.0	189.0	81.8	94.5
TEIC-8	241.0 ± 1.0	203.3	84.4	101.7

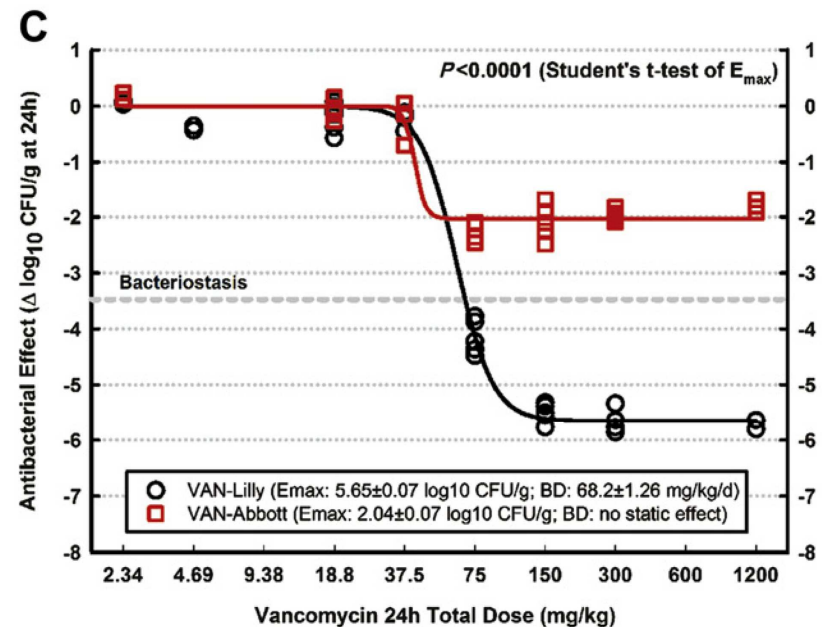
Antibacterial effects of brand-name teicoplanin and generic products against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Fujimura S, Fuse K, Takane H, Nakano Y, Gomi K, Kikuchi T, Watanabe A. ; J Infect Chemother. 2011 Feb;17(1):30-3.

Problèmes d'activité in vivo

Vancomycine

▶ Case report

- ▶ ♂ 53 ans, transplantation hépatique, hémoculture ⊕ à MRSA à J8
- ▶ Start vancomycine J8 1g 2x/J (Abbott Laboratories, approuvé par la FDA, produit aux USA)
- ▶ Hémocultures toujours ⊕ à J17, switch à Vancocin CP (Eli Lilly, Mexico) à J19
- ▶ Négativation des cultures à J20, stop ATB à J32



- ▶ Potential therapeutic failure of generic vancomycin in a liver transplant patient with MRSA peritonitis and bacteremia. Rodriguez CA, Agudelo M, Cataño JC, Zuluaga AF, Vesga O. ; J Infect. 2009 Oct;59(4):277-80.

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}

TABLE 3. Determination of MICs and MBCs of vancomycin products against two strains of *S. aureus* by broth microdilution (all products were tested simultaneously)

VAN product	Geometric mean (range) ^a					
	<i>S. aureus</i> GRP-0057			<i>S. aureus</i> ATCC 29213		
	MIC	MBC	MBC/MIC	MIC	MBC	MBC/MIC
Lilly	1.19 (1–2)	2.00 (2–2)	1.68 (1–2)	1.00 (1–1)	2.00 (1–4)	2.00 (1–4)
Abbott	1.41 (1–2)	2.38 (2–4)	1.68 (1–4)	1.19 (1–2)	1.41 (1–2)	1.19 (0.5–2)
APP	1.41 (1–2)	1.68 (1–4)	1.19 (0.5–2)	1.19 (0.5–1)	1.41 (1–2)	1.19 (1–4)
Proclin	1.19 (1–2)	1.68 (1–2)	1.41 (1–2)	1.19 (1–2)	2.00 (2–2)	1.68 (1–2)
<i>P</i> (Kruskal-Wallis)	0.81	0.35	0.35	0.35	0.49	0.80

^a Obtained after two or three duplicate assays.

Generic vancomycin products fail in vivo despite being pharmaceutical equivalents of the innovator.

Vesga O, Agudelo M, Salazar BE, Rodriguez CA, Zuluaga AF. ; Antimicrob Agents Chemother. 2010 Aug;54(8):3271-9.

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}

▶ **Modèle in vivo :**

▶ Souris neutropéniques

$$E = [(E_{\max}) \times D^N] / [ED_{50}^N + D^N] \quad (1)$$

▶ Infection de la cuisse par une souche MSSA *S. aureus* GRP-0057

$$BD = 10^{\{[\log_{10}(G/E_{\max} - G)/N] + \log_{10}ED_{50}\}} \quad (2)$$

▶ Vancomycine SC Q1h pour mimer Q12h chez l'homme

$$1LKD = 10^{\{[\log_{10}((G + 1)/E_{\max} - (G + 1))/N] + \log_{10}ED_{50}\}} \quad (3)$$

▶ Paramètres PK après une dose SC sur 2 souris

$$E = \text{Basal} + \text{Range} \times e^{-[(10^{\log[A]} - \text{midA})/\text{Slope}]^2} \quad (4)$$

▶ Comptage du nombre de bactéries / g de cuisse après 24h

where

$$\text{midA} = \log ED_{50} + \text{Slope} \sqrt{-\ln(0.5)} \quad (5)$$

$$E = E_{\max} \times e^{-[(10^{\log[A]} - \text{midA})/\text{Slope}]^2} \quad (6)$$

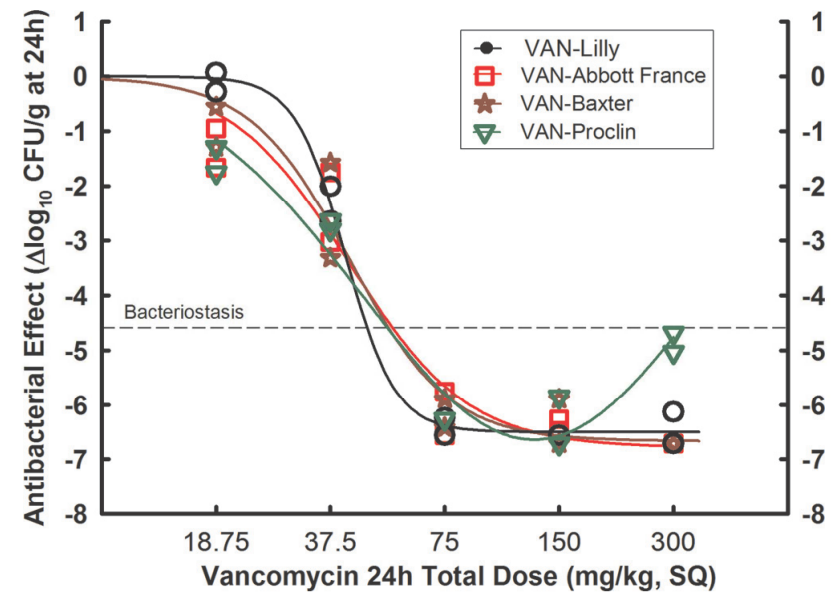
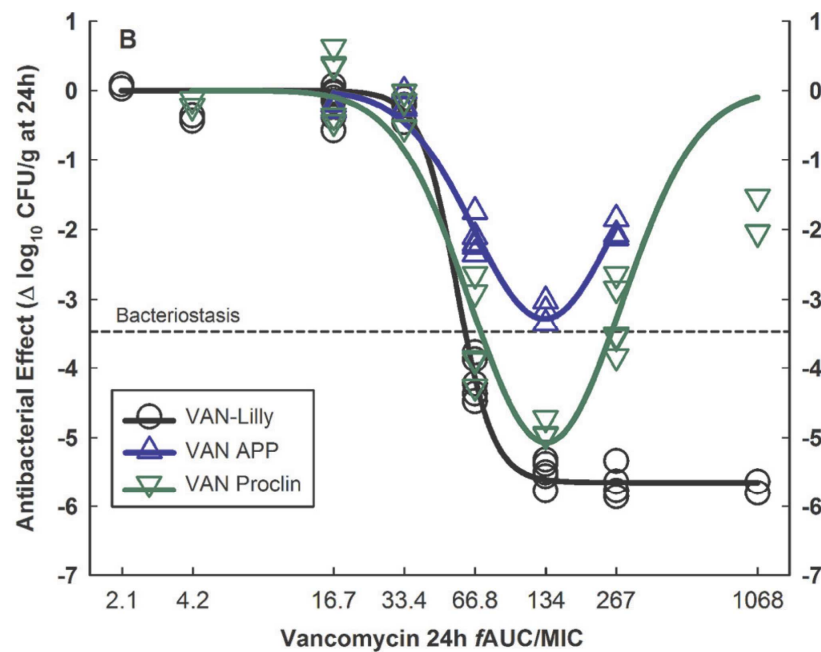
To facilitate extrapolation to the clinical setting, we used in some graphs the AUC/MIC ratio for the free, unbound fraction of vancomycin (fAUC/MIC) instead of 24-h total dose as the independent variable.

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}

2002-2003

2005



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}

- ▶ Pas de différence en concentration, activité in vitro, paramètres PK (AUC, liaison aux protéines plasmatiques, T¹/₂, C_{max}, ...)
- ▶ Inefficacité des génériques in vivo avant 2005 mais test in vivo complexe ! (et incompréhensible)
- ▶ Produits plus commercialisés => analyses et reproduction de l'étude difficile
- ▶ Remise en question des études mentionnant des échecs à la vancomycine ¹
- ▶ Procédé complexe de biosynthèse, purification et production vendu par Lilly fin 2004
 - ▶ > 92% facteur B (responsable de l'activité antibactérienne)
 - ▶ < 4% impuretés (CDP-I : crystalline degradation products)
- ▶ Génériques testés :
 - ▶ Moins de facteur B (max 84%)
 - ▶ 2-3 x plus de CDP-I
- ▶ CDP-I : antagoniste qui se fixe aux cibles D-Ala-D-Ala avec moins d'affinité et d'efficacité (7-14x)

▶ ¹Vancomycin: does it still have a role as an antistaphylococcal agent?
Deresinski S. ; Expert Rev Anti Infect Ther. 2007 Jun;5(3):393-401.

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

Andres F. Zuluaga^{1,2}, Maria Agudelo², John J. Cardenio², Carlos A. Rodriguez^{1,2}, Omar Vesga^{1,2,3,*}

¹ Department of Pharmacology and Toxicology, University of Antioquia Medical School, Medellin, Colombia, ² Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas, University of Antioquia Medical School, Medellin, Colombia, ³ Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, Hospital Universitario San Vicente de Paul and University of Antioquia Medical School, Medellin, Colombia

RESEARCH ARTICLE

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

Carlos A. Rodriguez^{1,2}, Maria Agudelo², John J. Cardenio², Andres F. Zuluaga^{1,2,3} and Omar Vesga^{1,2,3,*}

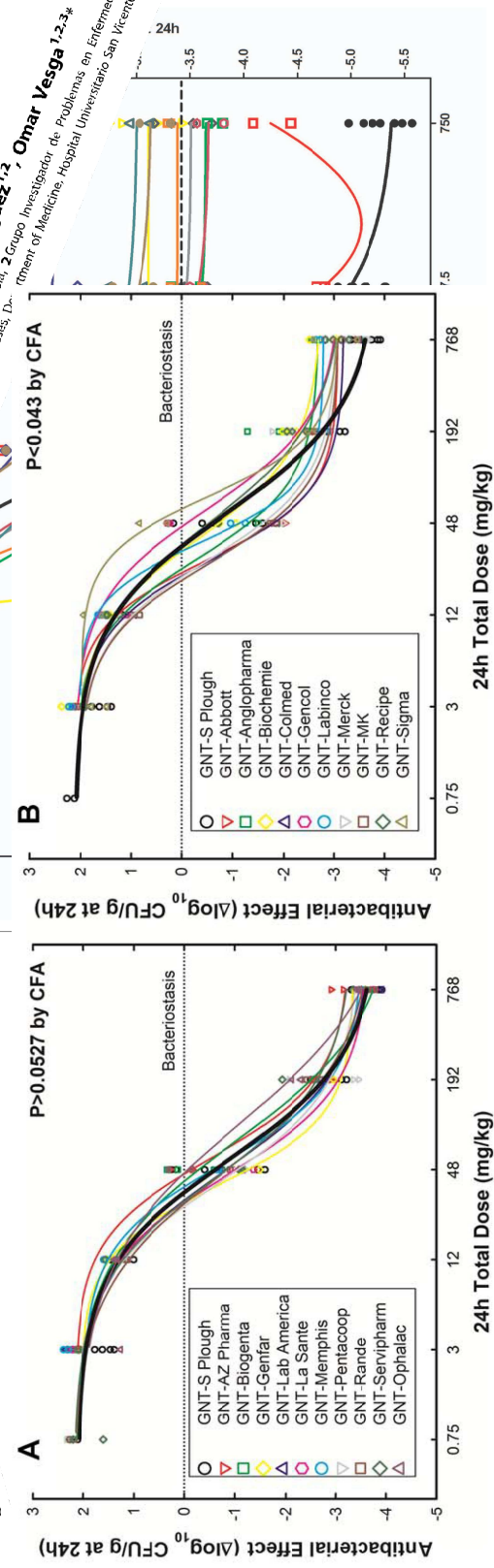


Figure 2. In vivo pharmacodynamics. Panels illustrate the dose-response curves derived from the neutropenic mouse thigh infection model of 19 generic products and the reference powder with (A) or without (B) therapeutic equivalence respect to the innovator. **neutropenic mouse thigh infection model.** A-SER fitted to the Gaussian U-shaped model of anti-inferior bactericidal efficacy ($P < 0.0001$) thus lacking therapeutic equivalence.

Réponse de la FDA

TABLE 3 Test results for U.S. vancomycin for injection suppliers

			Method (calculations based on area %)							
			BP-HPLC				OTR-UPLC			
Source	Lot no.	Sample details	% vancomycin B	% total impurities	% largest impurity	% CDP-1 (maximum amt)	% vancomycin B	% total impurities	% largest impurity	% CDP-1 (maximum amt)
Sandoz Incorporated	AY1780	1-g vial	93	7	1.4	1.8	94	6	1.5	1.1
Baxter Health Care Corporation	NC063966 2G3552	1-g intravenous bag 200-ml intravenous bag	95	5	2.0	0.6	92	8	1.7	0.3
Hospira Inc. APP	923103A 6100850	1-g vial 1-g vial	90 94	10 6	0.5 1.9	1.4 1.2	89	11	1.7	0.5
Pharmaceuticals LLC	6100475						93	7	1.5	None detected
Bioniche Pharma USA LLC	10F13112A 10H18782A	1-g vial	94	6	1.2	2.0	93	7	1.6	0.2
Akorn Strides, LLC	7004195 7004471	1-g vial	94	6	1.1	1.9	91	9	2.0	0.6

Idem Ph Eur
> USP pour
impuretés

Surestimé car
coélution avec
d'autres impuretés

Les produits lyophilisés contiennent HCl ou NaOH pour ajuster le pH

⇒ Tous les lots sont conformes à l'USP

Réponse de la FDA (bis)

- ▶ Problème de co-élution avec CDP-1 → méthode UHPLC-MS : 27 impuretés séparées

TABLE 2 Summary of results for U.S. marketplace vancomycin samples

Parameter	Vancomycin assay result						
	USP	Hospira	Bioniche	Akorn Strides	APP Pharma	Sandoz	Baxter
Vancomycin B assay value (% wt/wt) ^a	ND ^c	100.8	111.4	109.8	107.0	109.9	94.9
CDP-1 total (% wt/wt)	ND	0.48	0.20	0.25	0.15	1.21	0.06
Largest impurity	Unknown	VM B isomer	VM B isomer	VM B isomer	VM B – Me	VM B isomer	Unknown
<i>m/z</i> of largest impurity (<i>z</i> = 2)	723.71266	724.72104	724.72104	724.72104	717.71280	724.72104	723.71266
Total impurities (area %) ^b	5.43	9.37	4.79	5.15	5.03	4.68	5.53
CDP-1 total (area %) ^b	0.05	0.28	0.19	0.16	0.19	0.40	0.09
Largest impurity (area %) ^b	1.23	1.03	0.97	0.95	1.12	0.95	1.24
Area % of VM B ^b	94.6	90.6	95.2	94.9	95.0	95.3	94.5

^a When assayed quantitatively against a USP standard.

^b Normalized area percent.

^c ND, not determined.

Quality assessment of U.S. marketplace vancomycin for injection products using high-resolution liquid chromatography-mass spectrometry and potency assays. Hadwiger ME, Sommers CD, Mans DJ, Patel V, Boyne MT 2nd. ; Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jun;56(6):2824-30.



Réponse de la FDA (bis)

► Faible effet antagoniste du CDP-1

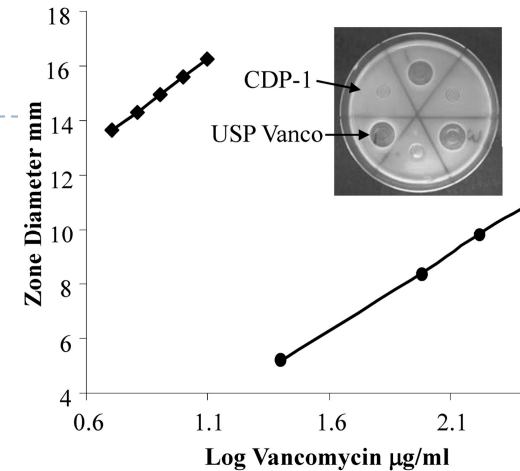


TABLE 4 Summary of antimicrobial potency results for marketplace vancomycin samples^a

Source	Potency of vancomycin product								
	Neat			Spiked with 9% (wt/wt) CDP-1			Spiked with 25% (wt/wt) CDP-1		
	Avg	SD	% RSD	Avg ^b	SD	% RSD	Avg ^b	SD	% RSD
Sandoz Incorporated	106	5.9	5.6	102	3.8	3.7	90*	2.9	3.2
Baxter Health Care Corporation	97	7.3	7.6	98	6.4	6.6	83	7.3	8.7
Hospira Inc.	106	9.5	8.9	105	11.9	11.4	89*	1.7	1.9
APP Pharmaceutical LLC	108	2.9	2.7	103	5.7	5.5	96**	1.4	1.5
Bioniche Pharma USA LLC	112	5.6	5	99	7.5	7.6	93**	6.9	7.4
Akorn Strides LLC	109	1.9	1.7	103*	2.6	2.6	92*	5.1	5.6

^a USP potency criterion, 90 to 115%.

^b Significant difference between neat and CDP-1-spiked samples (*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$).

Quality assessment of U.S. marketplace vancomycin for injection products using high-resolution liquid chromatography-mass spectrometry and potency assays. Hadwiger ME, Sommers CD, Mans DJ, Patel V, Boyne MT 2nd. ; Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jun;56(6):2824-30.



A suivre ...

- ▶ At this juncture, in collaboration with the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, the FDA is planning to evaluate the *in vivo* activity of the six parenteral vancomycin products available in the U.S. market, including testing in an appropriate animal model.

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. Crémieux^{c,d}

Pontchaillou University Hospital, Rennes, France^a; INSERM U835, Université Rennes 1, Rennes, France^b; EA 3647, Versailles Saint-Quentin University, Versailles, France^c; Raymond Poincaré University Hospital, Garches, France^d; Ambroise Paré University Hospital, Boulogne, France^e; Bichat-Claude Bernard University Hospital, Paris, France^f; Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain^g; National Reference Center for Staphylococci, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon, France^h

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.

TABLE 2 Concentrations in serum of six generic vancomycin products from blood samples obtained 45 min (peak) and 12 h (trough) after the last injection in treated rabbits

Sample	Mean serum vancomycin concn ± SD (µg/ml)					
	T1 (Mylan)	T2 (Sandoz)	T3 (TEVA)	T4 (APP)	T5 (Akorn)	T6 (Hospira)
Peak	39.2 ± 7.3	37.4 ± 5.7	45.9 ± 7.3	35.5 ± 3.2	42.4 ± 11.9	36.8 ± 11.7
Trough	3.8 ± 1.8	3.5 ± 2.9	4.8 ± 1.6	9.2 ± 3.3	6.9 ± 4.9	2.3 ± 1.8

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. Crémieux^{c,d}

Pontchaillou University Hospital, Rennes, France^a; INSERM U835, Université Rennes 1, Rennes, France^b; EA 3647, Versailles Saint-Quentin University, Versailles, France^c; Raymond Poincaré University Hospital, Garches, France^d; Ambroise Paré University Hospital, Boulogne, France^e; Bichat-Claude Bernard University Hospital, Paris, France^f; Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain^g; National Reference Center for Staphylococci, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon, France^h

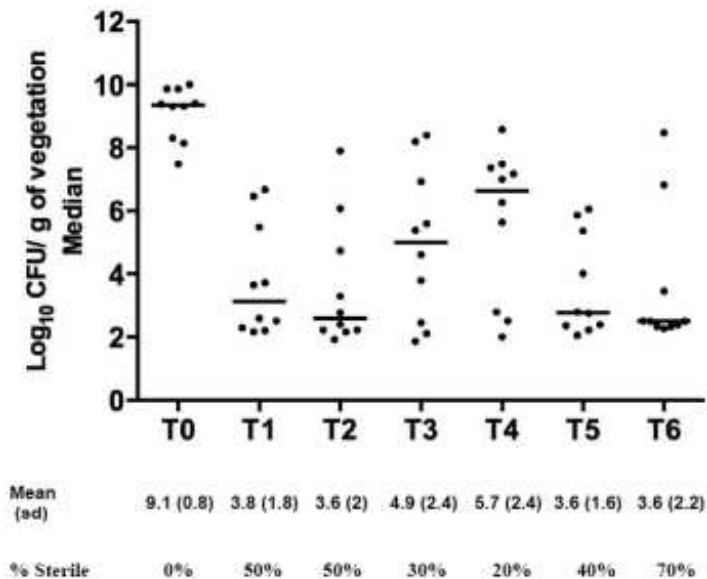


FIG 2 Organism titers (\log_{10} CFU/g) in vegetations for untreated (T0) and antibiotic-treated (T1 to T6) rabbits. For each group (T0 to T6), individual data for each rabbit are represented by a dot, and the median is represented by a horizontal bar. Means (and standard deviations [sd]) and the proportion of sterile vegetations are indicated below the diagram. T0, untreated rabbits; T1, vancomycin generic, Mylan; T2, vancomycin generic, Sandoz; T3, vancomycin generic, Teva; T4, vancomycin generic, APP; T5, vancomycin generic, Akorn Strides; T6, vancomycin generic, Hospira.

Pas de différence significative entre les paramètres PK

Pas de différence significative entre les taux de stérilisation

Modèle animal utilisé dans d'autres études

10 lapins/bras : a permis de détecter l'effet suboptimal du linezolid et de la tigécycline

Manque de puissance ? Pour démontrer la non infériorité, il faudrait 100 lapins/bras => non éthique

Comparative potencies of contemporary generic vancomycin lot: in vitro assay results from nine products and a reference reagent-grade sample

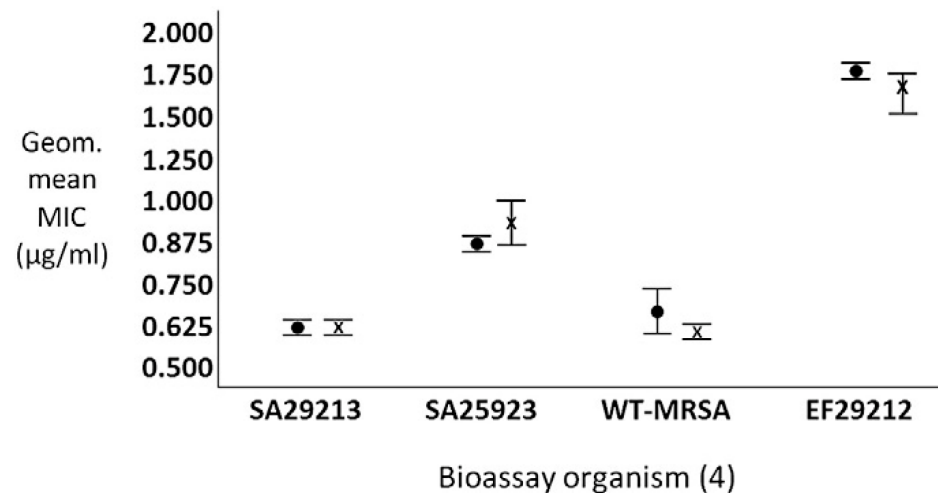
Ronald N. Jones*, Amy A. Watters, Robert K. Flamm, Helio S. Sader

JMI Laboratories, North Liberty, IA, USA

Table 2

Replicate vancomycin assay MIC results (18 h) for the reference and generic lots of vancomycin (10 total lots from 4 manufacturers).

Lots	MIC (µg/mL) by assay strain			
	SA29213	SA25923	WT-MRSA	EF29212
Generic lots MICs (occurrences)	0.625 (9)	0.875 (8), 1.000 (1)	0.625 (9)	1.500 (1), 1.750 (8)
Geometric mean	0.625	0.889	0.625	1.722
Reference MICs (occurrences)	0.625 (2)	0.875 (2)	0.625 (1), 0.750 (1)	1.750 (2)
Geometric mean	0.625	0.875	0.688	1.750



▶ Comparative potencies of contemporary generic vancomycin lot: in vitro assay results from nine products and a reference reagent-grade sample, Jones RN, et al. ; Diagn Microbiol Infect Dis (2013, in press)

Normes des pharmacopées

	USP Vancomycin Hydrochloride for Injection	USP Vancomycin	BP	PhEur (01/2008 corrigé 7.0) Vancomycine
Dosage (activité in vitro)	90-115% USP <81>	950 µg/mg USP <81>		> 1050 UI/mg
Vancomycine B	> 80%	> 92%	-	> 93%
Chaque impureté	< 9%	<3%	< 4%	< 4%
Total impuretés	-		<12%	< 7%


Les principales impuretés de la vancomycine sont identifiées et ont une activité antibactérienne nulle ou inférieure à la vancomycine B



Problèmes d'efficacité thérapeutique

-
- ▶ *“In addition, therapeutic failures were thoroughly demonstrated for generic vancomycin in a case report (15) and for generic cefuroxime in a large clinical trial (12).”*

M.Agudelo and O.Vesga ;Antimicrob Agents Chemother. 2012 May;56(5):2659-65

- ▶ *« Et alors chez l’homme ? Le **Dr Gauzit** présente quelques études édifiantes. La première est une **étude thaïlandaise jugée peu fiable méthodologiquement**, qui trouvait des résultats en défaveur des génériques. **Une seconde étude**, a évalué la survenue d’infections postopératoires chez des patients subissant un pontage coronaire : ils recevaient soit de la cefuroxime soit son générique. »*
-
- 

Cefuroxime



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.

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

Mastoraki E, Michalopoulos A, Kriaras I, Mouchtouri E, Falagas ME, Karatza D, Geroulanos S. ; J Infect. 2008 Jan;56(1):35-9



Cefuroxime

- ▶ Pas de conflits d'intérêts, pas de financement
- ▶ Même équipe, mêmes procédures, ...
- ▶ Pas de différence significative entre les patients des 2 groupes
- ▶ Réponse de l'agence grecque du médicament : quelques lacunes corrigible dans la chaîne de stérilité du fabricant (NB : n'explique pas les infections du site chirurgical)
- ▶ gCFX chimiquement identique à l'original (laboratoire indépendant suisse) mais hydrolysé en 8 minutes
- ▶ Zinacef, GSK vs Normafenac, Norma Greece, plus commercialisé actuellement
- ▶ Zinacef = céfuroxime sodique, pas d'excipients
- ▶ Mélange de résultats rétrospectifs et prospectifs
- ▶ Etude pas en aveugle
- ▶ Recommandations : cefuroxime 1,5g (ou cefazoline 2g), à répéter après 4h d'intervention ¹
- ▶ Article : cefuroxime 3g + 0,75 g après 12h (< 1% des patients)

¹Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Bratzler et al. ; Am J Health Syst Pharm. 2013 Feb 1;70(3):195-283



Hypothèse ...



Table 2 Postoperative infections in the compared groups of patients

Postoperative infections	Patients who received oCFX (<i>n</i> = 313)		Patients who received gCFX (<i>n</i> = 305)		<i>p</i> value
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
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.

Etude de cohorte en open-label sur 600 patients ...
 Concluriez-vous que le traitement A est supérieur au
 traitement B ?

Génériques

K-312

Generic Antibiotics are a Risk Factor for Mortality in Acinetobacter baumannii Infections in Colombian Intensive Care Units (ICUs)

J. A. TORRES, J. D. TAFUR, D. F. BRICEÑO, M. V. VILLEGAS, &
The Colombian Nosocomial Bacterial Resistance Study Group; CIDEIM,
Cali, Colombia.

- ▶ Etude prospective entre 2007 et 2009
- ▶ 10 hôpitaux, 5 villes de Colombie
- ▶ 114 patients ; résistance aux carbapénems > 50%
- ▶ Mortalité à 7 jours et à la sortie de l'USI
 - ▶ À 7 jours :
 - ▶ soft tissue infection (OR 13.5; CI95% 1.3-137),
 - ▶ therapy with generic antibiotics (OR 4.9; CI95% 1.5-15.7)
 - ▶ and hospitalization in a public hospital (OR 13.2; CI95% 1.7-102)
 - ▶ were associated with mortality in the univariate analysis, and only the latter was significant in the multivariate (12.8; CI95% 1.9-27.4).
 - ▶ A la sortie :
 - ▶ therapy with generics (OR 5.2; CI95% 2.1-12.9)
 - ▶ generic meropenem (OR 7.3; CI95% 1.9-27.5)
 - ▶ and hospitalization in a public hospital (OR 9.4; CI95% 2.6-33)
 - ▶ were associated with mortality but only the use of generic meropenem (OR 7.3; CI95% 1.9-27.4) was significant in the multivariate analysis.

Meropenem

K-327

Antimicrobial Therapy with Generic Meropenem (T/GM) is a Risk Factor for Mortality In ICU-acquired Infections by *P. aeruginosa* (IIPa) in Colombia

S. J. RUIZ, D. F. BRICEÑO, R. PACHECO, M. V. VILLEGAS;
Intl. Ctr. for Med. Res. and Training, CIDEIM, Cali, Colombia.

- ▶ Etude prospective entre 2007 et 2009
- ▶ 8 hôpitaux, 4 villes de Colombie
- ▶ 199 patients ; 49% sous meropenem
- ▶ Mortalité à 7 jours et à la sortie de l'USI
 - ▶ À 7 jours :
 - ▶ T/GM (RR 2.84; CI95% 1.09-7.40),
 - ▶ hospitalization in public hospital (HPH) (RR 2.98; CI95% 1.57-5.65),
 - ▶ CVC-related bacteremia (RR 2.21, CI95% 1.07-4.61)
 - ▶ were associated with mortality in the univariate analysis (UA),
 - ▶ A la sortie :
 - ▶ T/GM (RR 3.72; CI95% 2.45-5.64),
 - ▶ HPH (RR 2.07; CI95% 1.36-3.18)
 - ▶ and CVC-related bacteremia (RR 1.78; 1.08-2.95) were associated with mortality in the UA.
 - ▶ Multivariate analysis were carried out in the group of patients that had received meropenem, at discharge T/GM (OR 32.07; CI95% 3.64-282.60; p=0.002) was associated with mortality,

Etudes in vivo

- ▶ Ye Y, Lee J, Chen Y, Lin S, Chien S (2006) A comparative study of the clinical efficacy of two piperacillin/tazobactam products, **Poster 27** Annual Conference of Taiwan Society of Health System Pharmacists, Taiwan.
- ▶ Pasqualotto AC, Denning DW (2007) Generic substitution of itraconazole resulting in sub-therapeutic levels and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 30:93–94.
: **itraconazole en capsules**



Problèmes de bioéquivalence

Une étude française dénonce la mauvaise qualité des études de bio-équivalence des génériques

traitement, ce dernier étant jugé équivalent au produit original mais acheté à un coût plus faible. Pourtant, **une étude Française publiée menée par l'Unité 738 de l'Inserm à l'Hôtel-Dieu (AP-HP)-université Paris Descartes estime dans la revue PLOS One, que la qualité de ces études de bio-équivalence, véritable cesam à l'entrée sur les marchés pharmaceutiques, sont de piètre qualité et ne respectent pas les obligations scientifiques.** Ce sont cependant ces études qui permettent à ces génériques de se retrouver en pharmacie.

- Parmi les études qui concluent à une bioéquivalence du générique par rapport au comparateur, un tiers ne répondent pas aux critères demandés par la Food and Drug administration Américaine et 17% ne répondent pas aux critères exigés par l'Agence Européenne du Médicament.

Cette analyse, montre que les articles rapportant des comparaisons génériques/médicaments princeps sont de très faible qualité et ne répondent pas aux critères scientifiques exigés pour valider des médicaments.

Génériques : l'Europe recommande l'interdiction des médicaments de GVK Biosciences (PharmaPlanet 23/01/2015)

Suite à l'inspection de GVK Biosciences, Inde et à la constatation des **infractions au niveau des Bonnes Pratiques Cliniques** (GCP), l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) **recommande la suspension** des autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments concernés.

En Belgique, les médicaments commercialisés suivants sont concernés:

- Candesartan Mylan 8, 16 en 32 mg comprimés (Mylan sprl) – hypertension
- Desloratadine Teva 2,5 en 5 mg, comprimés orodispersibles (Teva Pharma Belgium), antihistaminique, allergie
- Desloratadine Apotex 5mg, comprimés (Apotex Europe BV Nederland), antihistaminique, allergie
- Esomeprazole Mylan 20 en 40mg capsules gastro-résistants (Mylan sprl), inhibiteur de la pompe à protons

Ces médicaments ont déjà été **retirés du marché en décembre** en Belgique.



Quality of Reporting of Bioequivalence Trials Comparing Generic to Brand Name Drugs: A Methodological Systematic Review

- ▶ Le **reporting** est de piètre qualité (mais aucune obligation légale de le faire)
- ▶ 10% des études échouent
- ▶ Manque de transparence
 - ▶ Sources de financement
 - ▶ Quel est l'original et le générique ? Quelle référence ?
 - ▶ Biais de publication (1 seule étude était enregistrée)
 - ▶ 1/3 des études ne mentionnent pas correctement les paramètres : mean C_{\max} , $AUC_{0 \text{ to } t}$, and $AUC_{0 \text{ to } \infty}$
- ▶ Les auteurs plaident pour un enregistrement des études de bioéquivalence



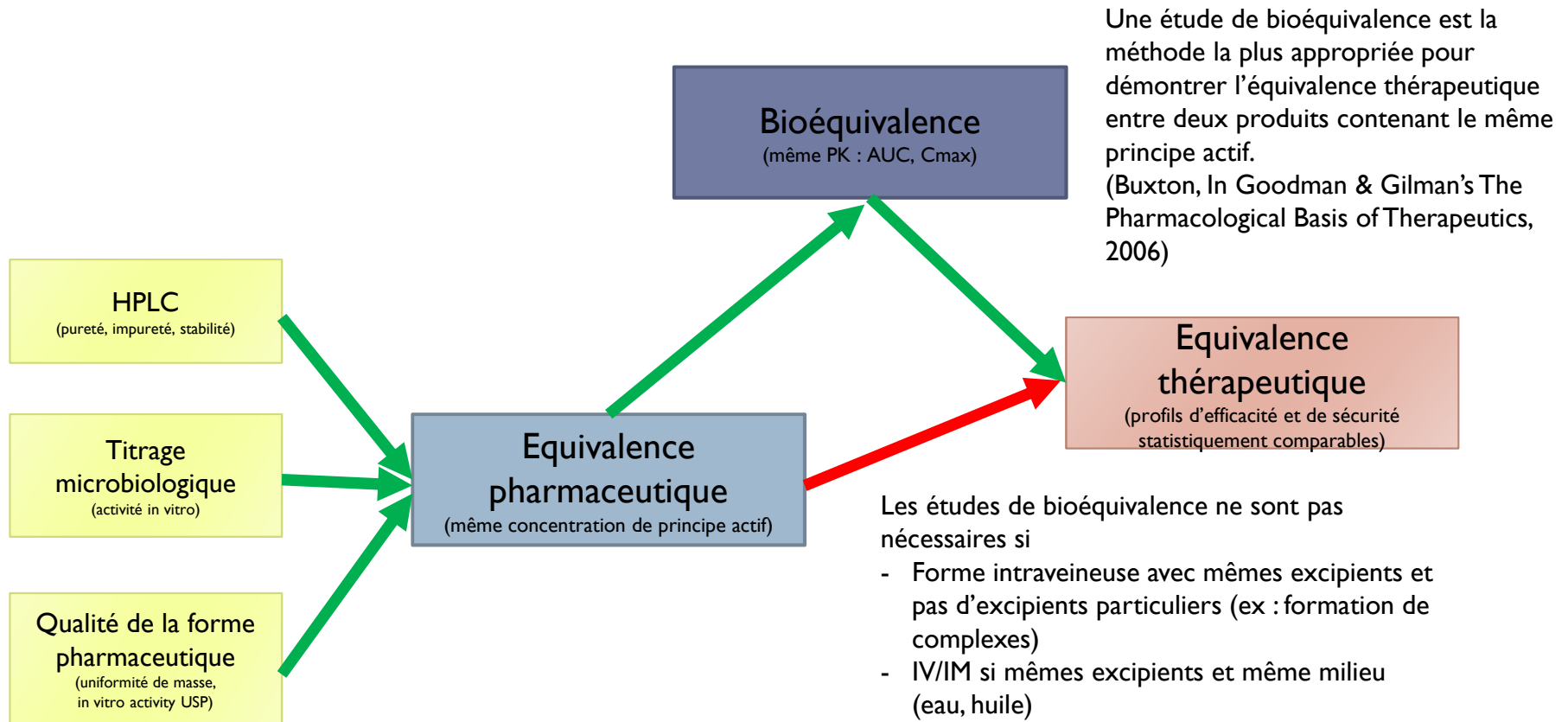
-
- ▶ Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers.

Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A, Viridis A, Massimetti G, Gori G, Versari D, Taddei S, Blandizzi C. ; Br J Clin Pharmacol. 2009 Jul;68(1):34-42.

- ▶ **Comprimés !**



Recommandations de l'EMA



Une étude de bioéquivalence est la méthode la plus appropriée pour démontrer l'équivalence thérapeutique entre deux produits contenant le même principe actif.
(Buxton, In Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2006)

Les études de bioéquivalence ne sont pas nécessaires si

- Forme intraveineuse avec mêmes excipients et pas d'excipients particuliers (ex : formation de complexes)
- IV/IM si mêmes excipients et même milieu (eau, huile)
- Perfusion si pas d'effet sur la viscosité
- Conditions particulières si liposomes, émulsions, ...

(GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE; EMEA)

Qualité pharmaceutique

Poudres pour injection ou pour perfusion

- ▶ **Essai**
 - ▶ Uniformité des préparations unidoses
 - ▶ Uniformité de teneur (si teneur en substance active > 2 mg)
 - ▶ Uniformité de masse
- ▶ **Endotoxines bactériennes - pyrogènes**



Uniformité des préparations unidoses

2.9.40. UNIFORMITÉ DES PRÉPARATIONS UNIDOSES

Pour que l'uniformité des préparations unidoses soit assurée, chaque unité d'un lot doit présenter une teneur en substance active comprise dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée sur l'étiquette. Les préparations unidoses sont définies comme des formes pharmaceutiques contenant, par unité, une dose unique ou une fraction de dose d'une substance active. Sauf indication contraire, les spécifications d'uniformité des

L'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses repose sur le dosage individuel de la (des) substance(s) active(s) dans un certain nombre d'unités, afin de déterminer si ces teneurs individuelles sont comprises dans les limites établies. Cette méthode peut être appliquée dans tous les cas.

90% des flacons compris entre 90% et 110% de la dose annoncée
100% des flacons compris entre 80% et 120% de la dose annoncée
Capacité réelle de production des firmes pharmaceutiques ? 99-101% ou 90-110% ?

2.9.5. UNIFORMITÉ DE MASSE DES PRÉPARATIONS UNIDOSES

Pesez individuellement 20 unités ou, pour les préparations unidoses présentées en récipients individuels, le contenu de 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau 2.9.5.-1, mais la masse d'aucune unité

Tableau 2.9.5.-1

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Écarts limites en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	10
	plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5
Capsules, granulés non enrobés et poudres (en unidoses)	moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5
Poudres pour administration parentérale (en unidoses)*	plus de 40 mg	10
Suppositoires et ovules	sans distinction de masse	5
Poudres pour collyres et poudres pour solutions pour lavage ophtalmique (en unidoses)	moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5

* Lorsque la masse moyenne est égale ou inférieure à 40 mg, la préparation n'est pas soumise à l'essai d'uniformité de masse, mais à l'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses (2.9.6).

Recommandations de l'EMA pour la biodisponibilité / bioéquivalence

- ▶ Paramètres primaires :
 - ▶ **AUC** : importance/ampleur de l'absorption
 - ▶ **T_{max}** : vitesse de l'absorption
 - ▶ **C_{max}** : vitesse et ampleur de l'absorption
- ▶ Paramètres secondaires :
 - ▶ **T_{1/2}**

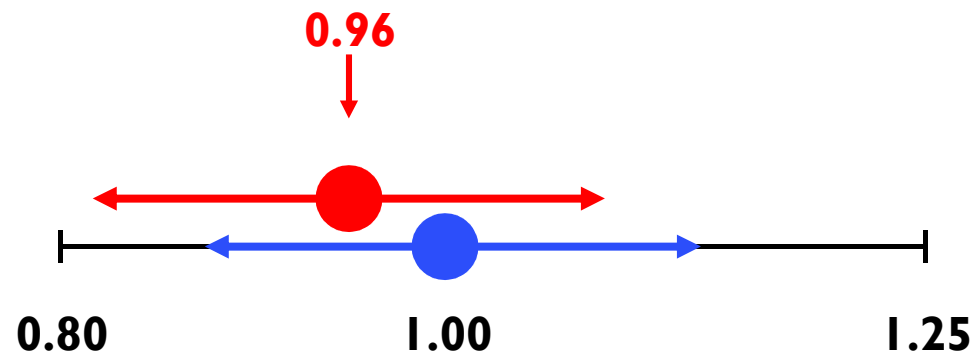
Recommandations de l'EMA pour la biodisponibilité/bioéquivalence

▶ Critères de bioéquivalence

- ▶ Basé sur l'intervalle de confiance à 90% du rapport des moyennes géométriques (AUC et Cmax)
- ▶ AUC_{0-t} : 0.80 – 1.25
- ▶ 0.90 – 1.11 pour les index thérapeutiques étroits (NTID)
- ▶ Cmax : 0.80 – 1.25
- ▶ jusqu'à 0.70 – 1.43 pour les produits à forte variabilité (HVDP)
- ▶ Tmax : pas d'analyse statistique. Si Tmax court a une importance clinique pour la rapidité d'effet ou lié aux effets indésirables, pas de différence apparente.



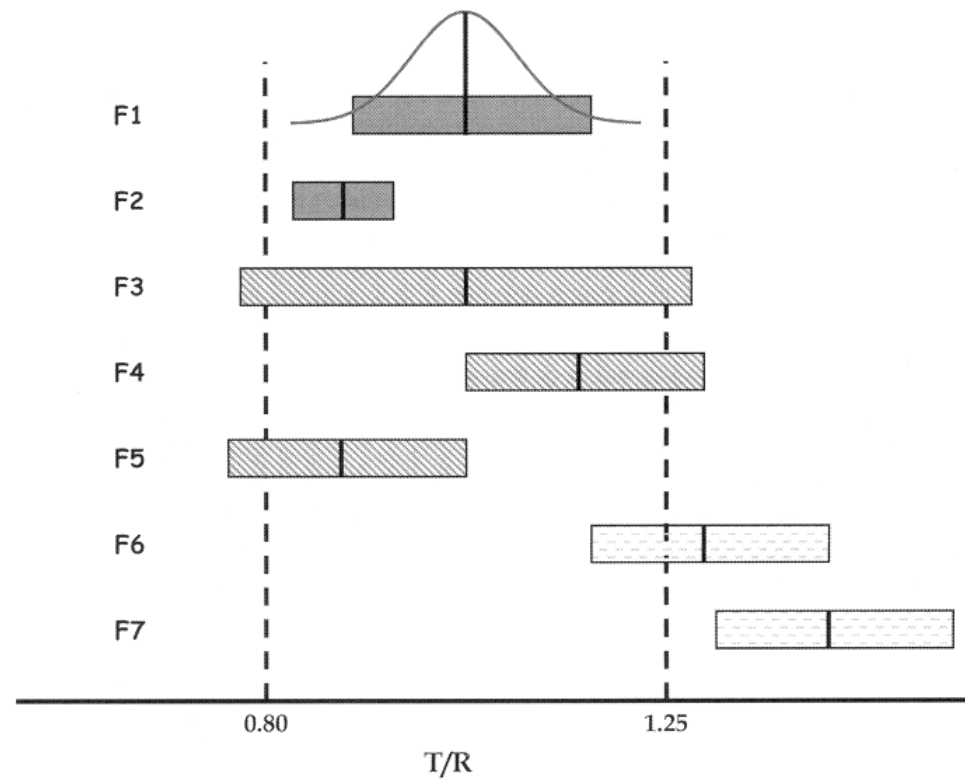
Intervalle de confiance à 90%



$$\frac{\underline{AUC}_T}{\underline{AUC}_R} = 0.96 \quad \text{IC (90\%)} : 0.96 (0.82 - 1.10)$$



Intervalle de confiance à 90%



Hypothetical bioequivalence study results for formulations F1 – F7 illustrating various scenarios of passing and failing

bioequivalence criteria

A dark blue background with a white rectangular box containing the word 'Conclusions'. The box has a thin white border and a vertical white bar on the left side. The text 'Conclusions' is centered within the box in a white serif font.

Conclusions

-
- ▶ Peu d'études cliniques chez l'homme
 - ▶ Peu d'études sur des produits européens
 - ▶ La plupart des études proviennent de 2-3 groupes de chercheurs
 - ▶ Relevance du modèle murin neutropénique ?
 - ▶ Impact clinique des variations in vitro/in vivo
 - ▶ Perfusion intermittente ou continue ?
 - ▶ 4-5-6 x la CMI ?
 - ▶ Diffusion tissulaire ?



Conclusions ?

- ▶ Faut-il tester l'efficacité clinique des génériques d'antibiotiques pour l'indication majeure ? ¹
 - ▶ N = ?
- ▶ Equivalence pharmaceutique = équivalence thérapeutique ?
 - ▶ Oui, pour les produits clairement identifiés
- ▶ Faut-il évaluer l'activité in vitro des antibiotiques sur le produit fini ? ^{2,3}
 - ▶ Oui sans doute pour les produits à grande variabilité
 - ▶ Quelles méthodes ?
 - ▶ Quel comparateur ?
 - ▶ Limites proposées : +15% -10% dans l'USP, 20% -5% au Japon
- ▶ Faut-il mettre en place des test in vivo sur modèle animal ?
 - ▶ Oui, pour couper court aux rumeurs
 - ▶ Quels modèles ? Infections et PK transposables à l'homme !
- ▶ Faut-il spécifier l'origine des produits dans les études cliniques ? ²
 - ▶ Oui, nécessité de plus de transparence

¹Mastoraki et al., J Infect. 2008

²Moet et al., Diagn Microbiol Infect Dis. 2009

³Jones et al., Diagn Microbiol Infect Dis. 2008

Sujet démodé à l'heure des marchés publics ?

- ▶ Nous avons rencontré quelques cas de patients pour lesquels les infectiologues doivent prescrire des doses de **vancomycine** anormalement hautes depuis que nous sommes passées à un générique. Les pratiques n'ont pas changé et l'état et les caractéristiques du patients n'ont pas permis d'expliquer pourquoi des doses aussi importantes doivent être employées.
Forum AFPHB 24/4/2014
- ▶ Suite à la rupture de **Tazocin**, nous envisageons le passage à l'un des génériques. Avez-vous déjà eu l'occasion d'en « tester » certains ? Avez-vous rencontré des problèmes ?
Forum AFPHB 8/12/2014
- ▶ Le corps médical semble nous signaler une augmentation du nombre de réactions paradoxales sous **midazolam** depuis que nous utilisons la spécialité de la firme X. (...) Ces réactions paradoxales sont décrites dans les notices, mais la fréquence n'est pas déterminée, ni pour la spécialité, ni pour le générique.
Forum AFPHB 10/02/2015

→ Déclaration de pharmacovigilance à l'AFMPS

▶ **Effet indésirable** : Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme

▶ **Effet indésirable grave** : a nécessité une hospitalisation ou une prolongation de celle-ci, a mis la vie en danger, a entraîné un décès, ...

Letter

Equal efficacy of a generic piperacillin/tazobactam formulation: results of a local screening protocol

matory disease. Many generic formulations containing piperacillin/tazobactam have been introduced into the

Letter / Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 69 (2011) 286–287

287

Table 1
MIC results for tested pathogens using generic and branded products of piperacillin/tazobactam

	Piperacillin/tazobactam Sandoz <i>E. coli</i> ATCC 25922 MIC (mg/L)	Piperacillin/tazobactam Sandoz <i>E. coli</i> ATCC 35218 MIC (mg/L)	Piperacillin/tazobactam Sandoz <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 MIC (mg/L)	Piperacillin/tazobactam Sandoz <i>S. aureus</i> ATCC 29213 MIC (mg/L)
Samples	16	16	16	16
Mean	1.55 ± 0.14	3 ± 0.32	2.16 ± 0.39	0.9 ± 0.18
	Piperacillin/tazobactam Wyeth <i>E. coli</i> ATCC 25922 MIC (mg/L)	Piperacillin/tazobactam Wyeth <i>E. coli</i> ATCC 35218 MIC (mg/L)	Piperacillin/tazobactam Wyeth <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 MIC (mg/L)	Piperacillin/tazobactam Wyeth <i>S. aureus</i> ATCC 29213 MIC (mg/L)
Samples	16	16	16	16
Mean	1.52 ± 0.06	3 ± 0.26	2.13 ± 0.38	0.89 ± 0.18

Pas de différence significative entre le MIC lors du test d'efficacité in vitro. Quand cela est possible, les institutions devraient évaluer la qualité des produits génériques avant introduction au formulaire.
(Tschudin Sutter & Frei, hôpital universitaire de Bâle)


Remerciements


Cette présentation s'inspire d'une présentation réalisée pour le GGA
du CHU de Liège en collaboration avec Christelle Vercheval



Questions ?

Autres références

-
- ▶ WHO defines two products as therapeutically equivalent “if they are pharmaceutically equivalent and, after administration in the same molar dose, their effects with respect to both efficacy and safety are essentially the same, as determined from appropriate bioequivalence, pharmacodynamic, clinical, or in vitro studies” (41). Parenteral formulations, however, are not required to demonstrate therapeutic equivalence because it “may be considered self-evident” (41).
 - ▶ 41. WHO/DMP/RGS. 1998. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/WHO_DMP_RGS_98_5_R.pdf.
-
- 

-
- ▶ Arzneimittelforschung. 1995 Jan;45(1):74-80.
 - ▶ Quality of cefotaxime sodium preparations.
 - ▶ Wetterich U, Mutschler E.
 - ▶ Department of Pharmacology, Johann Wolfgang Goethe-University, Biocentre Niederursel, Frankfurt/Main, Fed. Rep. of Germany.
 - ▶ Abstract
 - ▶ Cefotaxime sodium (CAS 64485-93-4) is a semisynthetic cephalosporin derivative belonging to the third-generation cephalosporins. Owing to its broad antibacterial activity and its high resistance to beta-lactamases it can be used for a large variety of infections. In the present study the quality standard of 15 different cefotaxime sodium manufacturers from 9 different countries has been examined. The best results were received for the preparation Claforan. None of the 14 other products showed comparable results especially with respect to particulate matter and by-products. The particulate contamination of the 14 foreign products showed relatively high values although they still comply with the limits set by the pharmacopoeias. In contrast, in Claforan very few particles were found in the solution. This is of importance as the drug has to be administered either i.v. as an infusion or i.m. as an injection. Also the amount of by-products measured in the 14 foreign preparations was about 1.5 times higher than the one measured for Claforan. Although these are not critical results, they do indicate that there are marked differences between the quality of the products from different countries which should be taken into account.
-
- 

-
- ▶ J Chemother. 2003 Aug;15(4):357-68.
 - ▶ Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocephin.
 - ▶ Lambert PA, Conway BR.
 - ▶ Aston Pharmacy School, Life and Health Sciences, Aston University, Aston Triangle, Birmingham B4 7ET, UK. P.A.Lambert@aston.ac.uk
 - ▶ Abstract
 - ▶ The pharmaceutical qualities of 34 ceftriaxone generic products were compared with Rocephin as the reference standard. Quality standards specified in the European and US Pharmacopoeias were violated on 18 occasions, including those for sterility (4 products) and impurities (5 products). All 34 generics tested failed to meet Roche specifications for Rocephin, with 100 contraventions of the Roche Pharmaceutical standards. The most common failures amongst generic drug products were clarity of solution (30 products) and presence of thiotriazinone (33 products).
-



-
- ▶ J Chemother. 2005 Sep;17 Suppl 2:33-40.
 - ▶ Predicting the clinical efficacy of generic formulations of ceftriaxone.
 - ▶ Schito GC, Keenan MH.
 - ▶ Institute of Microbiology, University of Genoa, Italy. giancarlo.schito@unige.it
 - ▶ Abstract
 - ▶ Time above MIC ($T > MIC$) is regarded as the best pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) parameter for predicting the clinical efficacy of cephalosporins. The concentration of non-protein-bound proprietary ceftriaxone (Rocephin, Roche) in body fluids exceeds this PK/PD criterion for the treatment of *Streptococcus pneumoniae* respiratory infections. However, the pharmaceutical quality of several generic products may be inferior to Rocephin. We have calculated the variations in fluid concentrations of 34 generic formulations of ceftriaxone and, by mathematical modelling, the implications for attainment of recommended PK/PD criteria, specifically: Treatment of *S. pneumoniae* infections based on the time that non-protein-bound ceftriaxone concentration in pleural fluid exceeds the CLSI (NCCLS) breakpoint of 4 mg/L for identification of resistant isolates. Impact upon Monte Carlo simulations in plasma for the treatment of *S. pneumoniae* infections based on $T > MIC$ for 50% dosing interval. Rocephin exceeded the required PK/PD parameters at the mean and two standard deviation levels in both investigations. In contrast, most generic products failed to achieve required PK/PD levels in both investigations. As a consequence, some generic formulations of ceftriaxone may increase risks of clinical failure and/or emergence of resistant isolates.
-
- 