

Absence de bio-équivalence d'un générique du lopinavir/ritonavir non préqualifié par l'OMS commercialisé en Afrique (Congo Brazzaville)

Lack of Bioavailability of generic lopinavir/ritonavir not prequalified by WHO marketed in Africa (Congo Brazzaville)

S. Camara · D. Zucman · M. Vasse · A. Goudjo · E. Guillard · G. Peytavin

Reçu le 13 janvier 2014; accepté le 11 juillet 2014
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2014

Résumé Les médicaments antirétroviraux génériques de seconde ligne sont d'une grande importance dans les pays en développement. Il est capital de se préoccuper de leur qualité et de leur efficacité. Nous rapportons un cas clinique et une étude pharmacologique chez des volontaires sains d'un générique du lopinavir / r. Un sujet français d'origine sub-saharienne en séjour en République du Congo a reçu une prophylaxie post-exposition à la suite d'un rapport sexuel non protégé : admis au CTA de Brazzaville, il a reçu de l'AZT +3 TC et LPV / r (200/50 mg, Arga-L[®], Inde). De retour en France, les dosages résiduels de lopinavir / r ont montré que les concentrations plasmatiques étaient indétectables chez le patient. La consultation de la liste de préqualification de l'OMS a montré que l'Arga-L[®] n'a pas été préqualifié. La composition du comprimé d'Arga-L a été déterminée montrant une composition qualitative et quantitative correcte. Nous avons réalisé une étude pharmacologique chez des volontaires sains afin d'évaluer la biodisponibilité orale du générique Arga-L[®] comparé au princeps Kaletra[®] (400/100 mg) 12 h après une dose unique à 7 jours d'intervalle. Chez quatre volontaires sains, les concentrations plasmatiques résiduelles de RTV et LPV du générique Arga-L[®] sont retrouvées à des taux très inférieurs à celles du princeps Kaletra[®] (<10%), révélant une très faible biodispo-

nibilité orale de Arga-L[®] par rapport au produit princeps. Nous avons donc constaté que Arga-L[®], malgré une composition qualitative et quantitative correcte, avait une très mauvaise biodisponibilité par rapport à Kaletra[®]. Pour éviter les échecs virologiques et l'émergence de mutations de résistances aux médicaments, la surveillance pharmacologique rigoureuse des antirétroviraux génériques qui ne sont pas pré-qualifiés par l'OMS, mais qui sont commercialisés en Afrique, doit être une priorité pour les autorités sanitaires.

Mots clés VIH · Pays en voie de développement · Médicaments génériques · OMS · lopinavir · Ritonavir · Pharmacocinétique · Bio-équivalence · Hôpital · Congo Brazzaville · Afrique intertropicale · France

Abstract Although second-line generic antiretroviral drugs are of great value in developing countries there are concerns regarding their quality and safety. This study is a case report and pharmacological study in healthy volunteers. A French subject of sub-saharan origin who visited Republic of Congo received a post-exposure treatment with AZT+3TC and LPV/r (200/50 mg, Arga-L[®], India) following unprotected sexual intercourse. Two days later, in France, tests showed that plasma concentrations of lopinavir and ritonavir were undetectable. The WHO prequalification list showed Arga-L[®] was not prequalified. A pharmacological study in healthy volunteers evaluated oral bioavailability: plasma concentrations of generic LPV/r Arga-L[®] and LPV/r Kaletra[®] (400/100 mg) were measured after one single dose at 7 days apart in four healthy volunteers. Concentrations of Arga-L[®] at 12 h after intake were considerably lower than those of Kaletra[®], revealing very low oral bioavailability of generic lopinavir and ritonavir (<10%) compared to the brand-name drug. We found that Arga-L[®], despite having adequate qualitative and quantitative drug contents, had very poor bioavailability compared to Kaletra[®]. In order to avoid the

S. Camara (✉) · D. Zucman · M. Vasse
Hôpital Foch, 40 rue Worth, 92151 Suresnes cedex
e-mail : lseydouc@yahoo.fr

A. Goudjo
France Expertise Internationale, 1, quai de Grenelle, 75015 Paris

E. Guillard
Solthis, 58A, rue du Dessous des Berges, 75013 Paris

G. Peytavin
Hôpital Bichat-Claude Bernard laboratoire pharmaco-toxicologie,
46 rue Henri Huchard, 75877 Paris cedex 18

selection and the spread of drug-resistant HIV strains, rigorous pharmacological monitoring of generic antiretroviral drugs that are not pre-qualified by WHO, but are marketed in Africa, must be a priority for health authorities.

Keywords HIV · Developing countries · Generic Drugs · WHO · lopinavir · Ritonavir · Pharmacokinetic Studies · Bio-equivalence · Hospital · Congo Brazzaville · Sub-Saharan Africa · France

Introduction

La majorité des traitements antirétroviraux commercialisés dans les pays à ressources limitées sont des produits génériques. Depuis leurs mises à disposition, ils ont permis de sauver des millions de vies en particulier en Afrique. Pour garantir leurs qualités, l'OMS a établi une liste de pré-qualification des génériques de manière à faciliter le choix des gouvernements candidats à l'achat. Les essais cliniques avec les traitements génériques de première ligne ont donné des résultats excellents (2), mais le besoin de traitements génériques de deuxième ligne se développe rapidement ces dernières années. Le lopinavir/ritonavir est le médicament essentiel des traitements de seconde ligne en Afrique (4). De nombreux génériques de cette molécule ont été fabriqués dont certains ont été utilisés avec succès dans des pays en voie de développement (3) mais une étude chez l'animal a montré que plusieurs génériques du lopinavir / ritonavir avaient une biodisponibilité très faible (1).

Le cas rapporté est celui d'un sujet français, en séjour en République du Congo, ayant reçu une prophylaxie post-exposition (PEP) à la suite d'un rapport sexuel non protégé. Admis au CTA de Brazzaville, il a reçu une trithérapie de génériques aux doses habituelles contenant zidovudine / lamivudine (AZT/3TC) (300/150 mg ZDV PLUS[®] McNeil & Argus, Inde) et du lopinavir / ritonavir (LPV/r) (200/50 mg, Arga-L[®], McNeil & Argus, Inde), non pré-qualifié par l'OMS.

De retour en France et devant l'apparence inhabituelle des comprimés (petits, plats, circulaires, blancs), son médecin hospitalier a prescrit des analyses pharmacologiques. Celles-ci visaient à évaluer d'une part la qualité des comprimés et d'autre part leur biodisponibilité par voie orale (mesure des concentrations plasmatiques résiduelles de LPV et RTV) chez le sujet, puis chez d'autres volontaires sains (qui sont présents parmi les co-signataires de l'article) en comparaison de la formulation galénique de référence Kaletra[®] (LPV/r 200/50 mg, Abbott, France).

Concernant « le cadre éthique » de notre recherche », vu l'importance cruciale de ce sujet, et vu l'absence d'alternati-

ve permettant d'obtenir une étude réglementaire, il nous est apparu en tant que médecins et pharmaciens impliqués dans la lutte contre le sida qu'il était de notre responsabilité « éthique » de recourir à l'administration sur nous-mêmes des médicaments et de faire cette étude le plus rapidement possible pour alerter la communauté médicale avec des données scientifiquement irréprochables.

Méthodes

Les analyses pharmacologiques ont été réalisées par Chromatographie Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse (LC-MS/MS) après prétraitement des comprimés (écrasement et solubilisation) et du plasma (extraction liquide-liquide). Les volontaires sains ont été prélevés 12 heures après la dose unique par voie orale de LPV/r générique (400/100 mg), puis une semaine plus tard de LPV/r princeps (400/100 mg) pris au milieu du repas du soir.

Résultats

Les dosages plasmatiques résiduels d'AZT et 3TC du sujet PEP ont révélé des concentrations correctes.

Les dosages plasmatiques résiduels de LPV et de RTV du sujet PEP (tableau 1) ont révélé des concentrations indétectables de ces molécules laissant supposer, soit des difficultés d'observance, soit des problèmes d'absorption intestinale soit encore des problèmes de qualité du générique Arga-L[®].

L'analyse qualitative du comprimé d'Arga-L[®] a permis d'identifier les bons principes actifs, lopinavir et ritonavir comme antirétroviraux. L'analyse quantitative du comprimé d'Arga-L[®] a permis de doser des masses unitaires de LPV de 215 mg et de RTV de 50,8 mg, comparables à celles du princeps Kaletra[®].

Les dosages plasmatiques résiduels de LPV et de RTV des 4 sujets sains témoins ont confirmé des concentrations insuffisantes de LPV et RTV après prise d'Arga-L[®], en comparaison de celles mesurées avec le princeps Kaletra[®], révélant des problèmes de qualité du générique Arga-L[®] (voir tableau 1).

Conclusion

Malgré une composition qualitative et quantitative correcte, les concentrations résiduelles de LPV mesurées chez les 5 sujets suggèrent une biodisponibilité par voie orale du LPV générique très faible (environ 10%) comparée à celle du princeps. Ces résultats laissent préjuger aussi la non-validation probable des tests de bioéquivalence entre les deux formes galéniques. L'utilisation d'Arga-L[®] chez des

Tableau 1 Concentrations plasmatiques de lopinavir (LPV) et ritonavir (RTV) chez le sujet PEP et sujets témoins après administration d'Arga-L[®] puis de Kaletra[®] / *Plasma concentrations of lopinavir (LPV) and ritonavir (RTV) in the patient and healthy volunteers after administration of Arga-L[®] and Kaletra[®].*

Formulation	Générique Arga-L [®]		Princeps Kaletra [®]	
	LPV (ng/mL)	RTV (ng/mL)	LPV (ng/mL)	RTV (ng/mL)
Sujet PEP	< 10	< 10	ND	ND
Sujet N° 2	108	13	3693	99
Sujet N° 3	396	14	5882	96
Sujet N° 4	158	20	4074	197
Sujet N° 5	896	30	3289	67
Médiane (IQR)	158 (108-396)	(14 (13-20))	3884 (3592-4526)	98 (89-124)

C12h : concentration résiduelle 12h après la prise du médicament ; PEP : Prophylaxie Post Exposition.

patients infectés par le VIH pourrait ainsi favoriser les échecs virologiques avec émergence de mutations de résistance. L'achat des génériques antirétroviraux dans le respect de la liste de pré-qualification de l'OMS (www.who.int/prequal) est essentiel dans les pays d'Afrique au risque de conséquences désastreuses en termes de santé publique. L'absence de réglementation adaptée des pays du Nord à une telle situation devrait justifier ce type d'évaluation des génériques non pré-qualifiés.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Garren KW, Rahim S, Marsh K, Morris JB (2010) Bioavailability of generic ritonavir and lopinavir/ritonavir tablet products in a dog model. *J Pharm Sci* 99(2):626–31
2. Laurent C, Kouanfack C, Koulla-Shiro S, et al (2004) Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. *Lancet* 364(9428):29–34
3. Ramautarsing RA, van der Lugt J, Gorowara M, et al (2012) Pharmacokinetics and 48 week safety and efficacy of generic lopinavir/ritonavir in Thai HIV-infected patients. *Antivir Ther* 18(2):249–52
4. UNAIDS (2010) report on the global AIDS epidemic 2010 (accessed July 17, 2012)