Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

# Génériques d'antibiotiques injectables - Point d'information

**L'Afssaps a été interpellée sur les résultats d'une publication scientifique colombienne, parue en août 2010, sur les génériques de vancomycine. La vancomycine est un antibiotique injectable prescrit dans le traitement d'infections sévères. Cette publication suggère une possible différence d'efficacité entre certains génériques de vancomycine. La vancomycine est commercialisée en France exclusivement sous forme de médicaments génériques depuis 2002, compte tenu de l'arrêt de la production du produit de référence.**

**Les produits cités dans cet article ne sont pas commercialisés en France. Cependant il a été décidé que des études devaient être mises en place afin d'analyser si le signal décrit dans la publication colombienne était également observé avec des génériques commercialisés en France. Deux projets d'études ont à ce titre été soumis au Conseil Scientifique de l'Afssaps du mois d'octobre 2011.**

## La consommation des antibiotiques injectables

En juin 2011, l'Afssaps a publié un rapport portant sur l'évolution de la consommation d'antibiotiques en France depuis 10 ans. Ce rapport faisait émerger deux préoccupations :

- une consommation française globalement à la baisse depuis 10 ans, mais en légère augmentation depuis 2005, notamment à l'hôpital.
- un nombre de substances actives antibiotiques disponibles en diminution régulière et peu de molécules innovantes (25 substances actives ont cessé d'être commercialisées, tandis que seules 10 nouvelles substances ou associations de substances ont été commercialisées). En revanche, le marché des génériques s'est développé. Des discussions sont actuellement en cours à l'échelle mondiale pour stimuler la recherche sur de nouvelles molécules.

A l'hôpital, 39% des antibiotiques utilisés sont des médicaments injectables, parmi lesquels 77% sont des génériques. Environ 230 présentations d'antibiotiques injectables étaient commercialisées en France en 2010, correspondant à 50 substances actives différentes. Les antibiotiques injectables les plus consommés à l'hôpital sont les médicaments à base d'amoxicilline seule (15%), d'amoxicilline et acide clavulanique (15%), de ceftriaxone (14,0%), de céfazoline (7%) et de ciprofloxacine (6%). La vancomycine représente 4% des consommations hospitalières d'antibiotiques injectables. Il existe des génériques de ces substances commercialisés en France.

En ville, l'utilisation des formes injectables est faible, ne représentant que 6,5% des antibiotiques consommés. Les antibiotiques injectables les plus consommés en ville sont les

médicaments à base de ceftriaxone (53%), d'amoxicilline et acide clavulanique (12%), de gentamicine (8%), d'oxacilline (7%) et de nétilmicine (7%). Parmi ces substances, seule la nétilmicine ne dispose pas de génériques en France.

## La problématique de l'efficacité des génériques

Une étude, publiée en août 2010 par une équipe de chercheurs colombiens (Vesga O et al, AAC 2010), a été récemment relayée par les média français. Celle-ci visait à comparer, sur modèle animal d'infection expérimentale, l'efficacité de plusieurs génériques de vancomycine à celle du médicament de référence et concluait à des différences d'activité antibactérienne entre ces spécialités. Bien qu'il ait été publié dans une revue dont la qualité scientifique est reconnue, cet article ne permet pas de conclure sur la réalité du signal soulevé par les auteurs (notamment en termes de description des aspects de qualité pharmaceutiques des génériques concernés) et d'en juger l'extrapolation aux autres génériques de vancomycine. L'Afssaps soutient et devrait financer la réalisation d'expérimentations similaires avec des génériques commercialisés en France.

A ce titre, deux équipes ont proposé des projets d'études qui seront soumis au Conseil Scientifique de l'Afssaps du 12 octobre prochain.

Enfin, des interrogations sont rapportées dans la presse au sujet de génériques d'autres antibiotiques, en particulier ceux obtenus par fermentation, notamment la colistine dont aucun générique n'est autorisé en France, et la teicoplanine dont aucun générique n'est commercialisé en France. En outre, ayant constaté que certaines procédures européennes d'autorisation de mise sur le marché de génériques de teicoplanine ont exigé des données complémentaires en sus des données de qualité pharmaceutique, l'Afssaps a lancé en septembre 2011 une demande d'avis scientifique au niveau européen, concernant l'éventuelle nécessité de resserrer les exigences actuelles. Dans cette perspective, un rapport sera rédigé par la France (Rapporteur) et le Royaume-Uni (Co-Rapporteur).

Au vu de l'ensemble de ces éléments, l'Afssaps a décidé d'engager une réflexion générale sur les génériques d'antibiotiques.

## Aspects réglementaires et surveillance des génériques

Comme pour tout médicament, un médicament générique doit faire l'objet, avant sa commercialisation, d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), délivrée par l'Afssaps au terme d'une évaluation de données permettant de garantir la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité d'emploi. Tous les pays de l'Union Européenne évaluent les médicaments génériques selon les mêmes critères et en appliquant la même réglementation.

La qualité pharmaceutique des médicaments génériques est soumise aux mêmes degrés d'exigence que celle des médicaments de référence.

En ce qui concerne l'efficacité et la sécurité d'emploi, elles sont garanties par la démonstration de la bioéquivalence du médicament générique au médicament de référence. Dans certains cas, notamment pour les médicaments injectables intravasculaires, ces garanties sont apportées par la similarité du médicament générique au médicament de référence (par des études comparatives des compositions, des caractéristiques physico-chimiques et

pharmacotechniques). En effet, les médicaments injectables intravasculaires délivrent directement leur substance active dans la circulation sanguine, contrairement aux formes orales solides (comprimé, gélule) qui subissent préalablement une dégradation. Deux médicaments, équivalents en termes de composition et de caractéristiques physico-chimiques, offriront par conséquent une mise à disposition équivalente de la substance active dans l'organisme. A cet égard, il convient de préciser que les critères d' évaluation des médicaments génériques sont les mêmes en France, dans l'Union Européenne et aux Etats-Unis.

Ces garanties sur les médicaments génériques sont exigées non seulement lors de l'octroi de leur AMM mais également au cours de la vie de ces produits. Tout changement du contenu de l'AMM (fournisseur de substance active, procédé ou lieu de fabrication ….) doit en effet être préalablement autorisé par l'Afssaps sur la base d'un dossier technique argumenté déposé par le titulaire de l'AMM.

Enfin, comme pour tout médicament, les médicaments génériques sont surveillés, contrôlés et inspectés par l'Afssaps.