

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LES DOSAGES DU
MÉDICAMENT, LES VOIES D'ADMINISTRATION ET LES DEMANDEURS DANS LES ÉTATS
MEMBRES**

<u>État membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom (de fantaisie)</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Allemagne		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Royaume-Uni	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Poudre et solvant pour solution pour injection ou perfusion	Usage intraveineux (injection ou perfusion) Usage intramusculaire	200 mg/flacon
Allemagne		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Royaume-Uni	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	Poudre et solvant pour solution pour injection ou perfusion	Usage intraveineux (injection ou perfusion) Usage intramusculaire	400 mg/flacon
Autriche		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Royaume-Uni	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Poudre et solvant pour solution pour injection ou perfusion	Usage intraveineux (injection ou perfusion) Usage intramusculaire	200 mg/flacon (66,7 mg/ml)
Autriche		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Royaume-Uni	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Poudre et solvant pour solution pour injection ou perfusion	Usage intraveineux (injection ou perfusion) Usage intramusculaire	400 mg/flacon (133,4 mg/ml)
Espagne		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Royaume-Uni	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	Poudre et solvant pour solution pour injection ou perfusion	Usage intraveineux (injection ou perfusion) Usage	200 mg/flacon

<u>État membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom (de fantaisie)</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
						intramusculaire	
Espagne		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Royaume-Uni	Teicoplanina Hospira 400 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	400 mg	Poudre et solvant pour solution pour injection ou perfusion	Usage intraveineux (injection ou perfusion) Usage intramusculaire	400 mg/flacon
Irlande		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Royaume-Uni	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Poudre et solvant pour solution pour injection ou perfusion	Usage intraveineux (injection ou perfusion) Usage intramusculaire	200 mg/flacon
Irlande		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Royaume-Uni	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Poudre et solvant pour solution pour injection ou perfusion	Usage intraveineux (injection ou perfusion) Usage intramusculaire	400 mg/flacon
Italie		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Royaume-Uni	Teicoplanina Hospira	200 mg	Poudre et solvant pour solution pour injection ou perfusion	Usage intraveineux (injection ou perfusion) Usage intramusculaire	200 mg/flacon
Italie		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Royaume-Uni	Teicoplanina Hospira	400 mg	Poudre et solvant pour solution pour injection ou perfusion	Usage intraveineux (injection ou perfusion) Usage intramusculaire	400 mg/flacon

<u>État membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom (de fantaisie)</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Portugal		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Royaume-Uni	Teicoplanina Hospira 200 mg Pó e solvante para solução injetável ou solução para perfusão	200 mg	Poudre et solvant pour solution pour injection ou perfusion	Usage intraveineux (injection ou perfusion) Usage intramusculaire	200 mg/flacon
Portugal		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Royaume-Uni	Teicoplanina Hospira 400 mg Pó e solvante para solução injetável ou solução para perfusão	400 mg	Poudre et solvant pour solution pour injection ou perfusion	Usage intraveineux (injection ou perfusion) Usage intramusculaire	400 mg/flacon
Royaume-Uni		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Royaume-Uni	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Poudre et solvant pour solution pour injection ou perfusion	Usage intraveineux	200 mg/flacon
Royaume-Uni		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Royaume-Uni	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Poudre et solvant pour solution pour injection ou perfusion	Usage intraveineux	400 mg/flacon

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DU REFUS

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE TEICOPLANIN HOSPIRA ET DENOMINATIONS ASSOCIEES (VOIR ANNEXE I)

En 2005, Hospira UK a soumis des demandes de procédure décentralisée pour Teicoplanin Hospira 200 mg et 400 mg, poudre et solvant pour solution pour injection, dans le cadre de l'article 28 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée. Le médicament de référence, Targocid 400mg, est enregistré en Allemagne depuis le 10 mars 1992. Le demandeur a revendiqué une similitude essentielle avec le médicament de référence Targocid, bien qu'il reconnaisse certaines différences dans le profil de sécurité des glycopeptides. Le demandeur a donc mené une série d'études précliniques et procédé à une revue de la littérature publiée sur l'activité biologique des sous-composants individuels de la teicoplanine. Les résultats de l'étude de phase I n'ont pas permis de démontrer l'équivalence pharmacocinétique pour l'exposition au médicament total. De plus, l'évaluation de l'aire sous la courbe (ASC) du médicament libre n'a pas non plus permis de démontrer l'équivalence. Le demandeur a mené une étude de bioéquivalence pour apporter des informations supplémentaires sur les propriétés pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et pour démontrer une sécurité et une efficacité similaires. Il a été considéré que Teicoplanin Hospira et Targocid sont comparables en termes de contenu global en médicament actif, mais différent dans la composition en sous-composants TA-2, ce qui soulève des objections majeures. La procédure a donc été transmise au CHMP. La principale question à examiner était le fait qu'il n'a pas été démontré que Teicoplanin Hospira est un médicament générique de Targocid. Le CHMP a adopté une liste de questions auxquelles le demandeur a été invité à répondre.

Question 1 - *Les différences de composition entre les deux produits et les différences qui en découlent entre les valeurs de l'ASC ne démontrent pas clairement que Teicoplanin Hospira et le médicament de référence Targocid sont essentiellement similaires. Le demandeur est donc invité à justifier pleinement si des données cliniques complémentaires sont requises ou non sous la forme d'une étude comparative de sécurité et d'efficacité menée avec le médicament de référence, préalablement à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour le produit.*

Propriétés pharmacocinétiques/pharmacodynamiques cliniques de phase 1

Le demandeur a reconnu que l'aire sous la courbe du temps 0 jusqu'à la dernière concentration quantifiée ASC(0-t) et l'ASC(0-inf) étaient en dessous des valeurs acceptées, indiquant que les deux préparations n'étaient pas équivalentes du point de vue pharmacocinétique pour l'exposition au médicament total. Les demi-vies des composants TA2 sont corrélées à leur lipophilicité et du fait que Teicoplanin Hospira présente un contenu proportionnel plus faible en sous-composants ayant une demi-vie plus longue et une plus forte proportion de sous-composants à demi-vie plus courte, l'élimination globale de la teicoplanine totale est plus rapide et l'ASC qui en résulte est plus faible. La liaison aux protéines a été évaluée, montrant que la fraction non liée de chaque sous-composant était essentiellement similaire pour Targocid et Teicoplanin Hospira et confirmant que les valeurs individuelles de liaison aux protéines pour les sous-composants ne variaient pas en fonction des différences de composition en sous-composants. Il est admis que le médicament lié n'est pas disponible pour exercer son effet thérapeutique et que pour les agents antimicrobiens, seul le médicament libre traite les infections. Par conséquent, les relations entre les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour les agents antimicrobiens sont fondées sur le médicament libre. Le demandeur a examiné à la fois le médicament actif disponible (ASC libre) et le médicament total, ainsi que le rapport ASC/CMI libre (aire sous la courbe sur concentration minimale inhibitrice), concluant que Teicoplanin Hospira est au moins aussi efficace que Targocid. L'effet de la variabilité des propriétés pharmacocinétiques sur le critère d'évaluation attendu (ASC/CMI) a été évalué et même avec des différences dans les distributions pour les sous-composants, les valeurs globales du rapport ASC/CMI sont similaires pour les deux produits. Selon le demandeur, cela indique un résultat thérapeutique essentiellement similaire. Le demandeur a discuté la conformité de Teicoplanin Hospira aux monographies, déclarant que les contrôles plus stricts sur les composants individuels proposés signifient que l'ingrédient pharmaceutique actif utilisé dans Teicoplanin Hospira répond aux critères des deux monographies et que les composants individuels sont beaucoup plus contrôlés. La variabilité observée dans la composition en sous-composants est inhérente à un produit de fermentation et les deux produits présentent une variabilité pour tous les composants individuels,

tout en respectant bien les spécifications japonaises (JP) et européennes. Sur cette base, le demandeur a conclu qu'il est improbable que de petites variations dans la composition des fractions actives influent sur la sécurité et l'efficacité du médicament *in vivo*.

Résultats d'études non cliniques

Le demandeur a entrepris un vaste programme d'essais pour caractériser l'activité de Teicoplanin Hospira versus Targocid contre une série d'espèces cliniquement pertinentes et a démontré une similitude essentielle entre Teicoplanin Hospira et Targocid pour toutes les souches et espèces individuelles. La plupart des valeurs de CMI étaient identiques pour les deux préparations et les 10,2 % de résultats restants se situaient dans une fourchette de dilution par 2. L'étude a conclu que l'activité biologique de Teicoplanin Hospira est équivalente à celle de Targocid et a donc confirmé que les différences mineures dans la composition en composants actifs individuels de la teicoplanine n'influent pas sur l'activité biologique. Le demandeur a également discuté les données de l'étude de l'infection de la cuisse de souris neutropéniques, soutenant que les résultats indiquent clairement que Teicoplanin Hospira et Targocid étaient d'une efficacité équivalente en ce qui concerne la réduction d'un nombre de bactéries, ce qui confirme que les différences de composition relative en composants individuels n'influent pas sur l'activité biologique du produit.

Données de sécurité issues de l'étude clinique et de l'étude non clinique de toxicité

Le demandeur a affirmé que la posologie de la teicoplanine est prévisible et que, par conséquent, la toxicité dose-dépendante ne pose pas de problème dans les conditions d'utilisation clinique standard. Un surdosage accidentel n'a montré ni événement indésirable ni anomalie. Les substances apparentées issues du processus de fermentation sont bien documentées et le demandeur a entrepris un programme d'étude de la toxicité pour démontrer un profil de sécurité similaire à celui du médicament de référence. Globalement, le nombre total d'événements indésirables observés était similaire pour les deux traitements. La majorité des événements indésirables observés étaient modérés et n'étaient pas considérés comme étant liés à l'administration du médicament. Le demandeur a conclu que des données cliniques supplémentaires ne sont pas nécessaires.

Le CHMP a estimé que la similitude en ce qui concerne le médicament libre est importante et qu'en ce qui concerne l'ASC libre, la somme de tous les sous-composants TA2 libres est supérieure de 13 % pour Teicoplanin Hospira. Ces différences indiquent que Teicoplanin Hospira n'est pas un médicament générique de Targocid et que l'impact potentiel sur la sécurité du médicament n'est toujours pas clair. Le CHMP a constaté que les spécifications proposées conduisent à un contrôle considérablement plus strict des sous-composants individuels que s'ils avaient été simplement conformes aux monographies; cependant, cela n'établit pas que Teicoplanin Hospira est un médicament générique de Targocid. Le CHMP a pris note de l'étude menée chez des souris neutropéniques, démontrant l'efficacité à réduire le nombre de bactéries, ainsi que l'équivalence biologique. Concernant la sécurité, les données de l'étude TEC062 n'ont montré aucune différence entre Teicoplanin Hospira et Targocid; toutefois, l'arrêt prématuré de cette étude ne permet pas de tirer des conclusions solides, bien qu'aucune différence quelconque de profil de sécurité entre les deux produits n'ait été suggérée. En conclusion, le CHMP estime que la différence de concentration en sous-composants glycopeptidiques empêche de considérer Teicoplanin Hospira comme un médicament générique de Targocid, en dépit du fait que la composition est conforme à la monographie JP et au projet de monographie de la Ph.Eur. Le CHMP a demandé au requérant de discuter plus en détails son allégation que Teicoplanin Hospira est un médicament générique de Targocid.

Question 2 - *Le demandeur est invité à justifier pleinement pourquoi l'étude de phase I soumise ne doit pas être considérée comme une étude manquée.*

Le demandeur a répondu que l'étude de phase I (TEC062) fournie à l'appui de la présente demande ne doit pas être considérée comme une étude manquée, parce qu'elle a été menée conformément aux lignes directrices applicables et qu'une inspection n'a abouti à aucune conclusion spécifiquement liée à la conduite de l'étude. Le demandeur a également présenté un document de briefing, précisant que d'autres critères d'évaluation de l'efficacité, notamment des données pharmacodynamiques, la liaison aux protéines et l'analyse des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des principaux sous-composants,

avaient été mesurés au cours de l'étude, puisqu'il est présumé que seul le médicament libre (teicoplanine non liée à des protéines) contribue à l'activité pharmacodynamique. Bien que la ligne directrice de l'EMA pour la bioéquivalence précise qu'une étude de bioéquivalence n'est pas requise pour les produits IV, cette étude a fourni des informations supplémentaires utiles. L'étude a été arrêtée prématurément pour des raisons de sécurité, mais les données pharmacocinétiques disponibles sur la teicoplanine ont néanmoins été évaluées dans toute la mesure possible. D'un point de vue de bonnes pratiques cliniques (BPC) et en termes de données générées étayant les informations de chimie, fabrication et contrôles et les données non cliniques, l'étude TEC062 ne peut être considérée comme une étude manquée. Le CHMP estime qu'en ce qui concerne les propriétés pharmacodynamiques, l'étude a démontré que l'activité bactéricide du sérum était similaire pour les deux produits, Teicoplanin Hospira et Targocid, et que la proportion de médicament libre pour chaque sous-composant était similaire pour les deux produits. Ces résultats ne sont pas considérés pour autant comme démontrant que Teicoplanin Hospira est un médicament générique de Targocid, pour ce qui concerne la similitude globale. Il a été estimé que la question n'était pas résolue et qu'il était nécessaire d'en poursuivre la discussion.

Question 3 - *Le demandeur doit discuter les bases scientifiques de l'analyse post hoc de l'ASC libre au lieu de l'ASC totale.*

Le demandeur a discuté les résultats d'une analyse *post hoc* de l'ASC libre, au lieu de l'ASC totale. En particulier, la cinétique des sous-composants de la teicoplanine non liés à des protéines, qui contribuent à son activité (TA₂₋₅), a été examinée. Les propriétés pharmacodynamiques de la teicoplanine ont été déterminées pour le complexe total comme pour les composants individuels et des analyses des sous-composants ont confirmé que les propriétés pharmacodynamiques des sous-composants individuels TA2 sont les mêmes pour Teicoplanin Hospira et Targocid. Le demandeur estime qu'il est pertinent de mesurer l'ASC du médicament libre (sous la forme de la somme des composants actifs majeurs du médicament). Le CHMP a approuvé la réponse du demandeur: d'un point de vue pharmacodynamique, l'ASC libre est le paramètre pharmacocinétique le plus important.

Question 4 - *Le demandeur déclare qu'en pratique clinique la dose de teicoplanine est ajustée en fonction de l'évolution clinique et des concentrations sériques résiduelles, en particulier dans les infections sévères. Le demandeur doit fournir des données (p. ex. des documents d'orientation) démontrant que l'ajustement de la dose en fonction de l'évolution clinique est généralement accepté et pratiqué.*

Le demandeur a affirmé que des doses de charge de teicoplanine appropriées doivent être considérées comme obligatoires pour tous les patients, indépendamment de leur fonction rénale, afin d'atteindre des concentrations pertinentes du point de vue thérapeutique dès le début de la période de traitement. Par la suite, la surveillance thérapeutique du médicament est importante pour s'assurer que les posologies sont optimisées et qu'il est recommandé de surveiller la teicoplanine et d'ajuster le dosage pour assurer des concentrations résiduelles d'au moins 20mg/l. Plusieurs lignes directrices sont en faveur de la surveillance. Le demandeur a conclu qu'il y a de nombreuses références récentes recommandant que la dose de teicoplanine soit ajustée en se basant sur la surveillance des taux sanguins et que les conseils donnés dans le RCP proposé fournissent une ligne de base solide pour la prise en charge des patients nécessitant de la teicoplanine. Le CHMP a accepté la réponse du demandeur, car les documents d'orientation fournis préconisant la surveillance de la teicoplanine ont été considérés comme pertinents.

Question 5 - *L'analyse post hoc réalisée par le demandeur en réponse aux commentaires formulés par l'État membre concerné au jour 145 était basée sur les rapports C_{max}/C_{MI} ou ASC/C_{MI} individuels, déterminés pour chaque sous-composant, puis additionnés. Le demandeur doit fournir une analyse basée sur les concentrations plasmatiques de la teicoplanine entière (totale).*

Le demandeur a considéré que les résultats pharmacocinétiques obtenus pour la teicoplanine totale démontraient que les C_{max} et T_{max} de Teicoplanin Hospira et de Targocid étaient essentiellement similaires et que l'intervalle de confiance (IC) à 90 % pour les C_{max} se situait dans les valeurs acceptables

pour la bioéquivalence. Cependant, l'ASC(0-t) et l'ASC(0-inf) étaient inférieures pour Teicoplanin Hospira, ce qui indique que l'équivalence pharmacocinétique n'était pas démontrée pour l'exposition au médicament total (lié et non lié). Le demandeur a pris en considération le rapport ASC/CMI individuellement de l'ensemble des 5 sous-composants, pour le médicament libre, car la teicoplanine est fortement liée à des protéines et l'activité biologique de la préparation est principalement due au composant médicament libre. Le demandeur pense que la valeur de la somme des rapports individuels déterminés pour chaque sous-composant est essentiellement la même que celle du rapport de la teicoplanine totale. Le CHMP a pris note des données du demandeur et a accepté le fait que le médicament libre est plus important pour l'activité biologique et qu'il constitue donc le meilleur paramètre pour démontrer l'équivalence «pharmacodynamique».

Question 6 - *L'utilisation des valeurs de CMI de chaque sous-composant dans les calculs n'a pas été approuvée par l'EUCAST. L'EUCAST a indiqué qu'il convient d'utiliser plutôt les valeurs de la teicoplanine entière (totale).*

Le demandeur a soutenu que l'activité antimicrobienne du médicament est une somme de celle de ses parties constitutives et que l'activité antibactérienne *in vitro* est établie par les déterminations des CMI. Teicoplanin Hospira est un mélange de sous-composants différent de celui du médicament de référence; le demandeur estime cependant qu'il n'est pas raisonnable d'utiliser les CMI de la teicoplanine totale pour évaluer l'impact de différentes proportions de sous-composants. Les CMI des sous-composants approuvées par l'EUCAST ne sont disponibles pour aucun antimicrobien, ce qui ne devrait pas pour autant constituer un argument contre leur utilisation. Le CHMP était d'accord avec la réponse du demandeur et a estimé que la question était résolue.

Le CHMP a reconnu que la sécurité et l'efficacité avaient été établies, tout comme l'équivalence générale. Cependant, le niveau d'activité exact, qui doit être déterminé afin de proposer les recommandations pour l'utilisation, n'a pas été établi. Le CHMP a donc adopté la liste suivante de questions en suspens, auxquelles le demandeur doit répondre: «Suite à la discussion et au vu des différences de composition et des différences pharmacocinétiques qui ont été démontrées, le CHMP était d'avis qu'il n'avait pas été suffisamment démontré que Teicoplanin Hospira est un médicament générique de Targocid. En prenant en considération la base juridique de la demande, le CHMP a clairement exprimé une tendance négative. Le demandeur est par conséquent invité à justifier plus en détails le fait que Teicoplanin Hospira est un médicament générique de Targocid, par écrit et/ou lors d'une explication orale, à la lumière de l'avis du CHMP.» Le demandeur a décidé de traiter la liste des questions en suspens au cours d'une explication orale. La société n'a présenté aucune nouvelle donnée, mais a répété les arguments précédents. Le CHMP était d'avis que la conformité aux spécifications de la pharmacopée européenne n'implique pas automatiquement que Teicoplanin Hospira est un médicament générique de Targocid et a maintenu que la démonstration de ce point est essentielle pour l'approbation.

Procédure de réexamen au titre de l'article 32, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée

Le requérant a soumis une demande de réexamen de l'avis du CHMP, répondant aux motifs sur lesquels se fonde la décision que Teicoplanin Hospira ne peut être considéré comme un médicament générique du médicament de référence Targocid et a examiné un par un les trois motifs du refus de l'octroi des autorisations de mise sur le marché.

Motif 1: Le demandeur n'a pas suffisamment justifié pourquoi les spécifications du médicament de référence n'étaient pas respectées.

Le CHMP a pris note de la réponse du demandeur et du résumé des conseils, reçus des agences nationales. Le requérant a déclaré que les demandeurs génériques n'ont pas accès aux spécifications des médicaments de référence et qu'il a donc essayé de développer un ingrédient pharmaceutique actif (IPA) contenant des sous-composants à des taux similaires à ceux présents dans Targocid. Le demandeur considère que le produit obtenu est conforme à la monographie de la teicoplanine publiée par la direction européenne de la

qualité des médicaments (DEQM), mais a déclaré que seul le TAMM du médicament de référence a été invité à commenter cette monographie et que les commentaires soumis par Hospira n'ont pas été acceptés. Le demandeur a conclu que, compte tenu des sous-composants de la teicoplanine et de leurs quantités relatives, de leur lipophilicité et des CMI, de nombreux experts pensent que dans un cadre clinique la teicoplanine devrait être traitée dans sa totalité, indépendamment des quantités relatives de sous-composants, du fait que les différences de caractéristiques pharmacocinétiques sont faibles.

Le CHMP a fait remarquer que pour pouvoir considérer Teicoplanin Hospira comme un médicament générique, il faut que la différence des quantités de sous-composants glycopeptidiques soit acceptable et que cette différence n'entraîne pas de différence de sécurité et/ou d'efficacité. Les deux produits contiennent les mêmes sous-composants et malgré des différences dans les pourcentages des sous-composants, tous deux sont conformes à la monographie de la pharmacopée européenne (Ph.Eur.). Cependant, bien que ces monographies assurent une qualité acceptable, elles n'établissent pas l'équivalence thérapeutique. Il convient, par conséquent, de démontrer que les différences dans les proportions des sous-composants n'entraînent pas de différences de sécurité et/ou d'efficacité et le CHMP estime que les données cliniques et non cliniques et les études de bioéquivalence présentées sont insuffisantes pour démontrer ce point. Le CHMP reconnaît que les spécifications du médicament de référence sont confidentielles; toutefois, l'analyse de lots de médicament de référence fournira des indications sur la variabilité des proportions des sous-composants et l'obtention d'un produit répondant à des spécifications dans l'intervalle de cette variabilité permettrait d'assurer l'équivalence. Les rapports observés pour Teicoplanin Hospira se situant en dehors de ces fourchettes, l'équivalence ne peut être présumée sur la base des seules données *in vitro*. En ce qui concerne la littérature disponible concluant que Teicoplanin devrait être traité comme un tout, indépendamment des proportions relatives des sous-composants, le CHMP estime que cela a dû être pris en considération lors de la rédaction de la monographie de la Ph.Eur. Enfin, les études *in vitro* de CMI, réalisées par le demandeur, ne sont pas assez sensibles pour détecter une quelconque différence entre les deux produits, car l'activité antibactérienne *in vitro* est indépendante de la lipophilicité, de la distribution tissulaire et de la clairance des sous-composants.

Motif 2: La bioéquivalence n'a pas été démontrée pour chaque sous-composant.

Le demandeur n'a pas discuté plus en détails les résultats des études de bioéquivalence inachevées évaluant l'ASC et la Cmax, car le CHMP a estimé qu'en raison de la nature de ce médicament, l'ASC du médicament entier (total) ne convient pas pour démontrer la bioéquivalence. Le CHMP ayant considéré que l'ASC libre constitue le paramètre pharmacocinétique le plus important et que le facteur dominant déterminant les résultats microbiologiques et cliniques est le rapport ASC/CMI, le demandeur a conclu que le paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique le plus important pour l'évaluation des résultats microbiologiques et cliniques est le rapport ASC/CMI libre. Par conséquent, le demandeur a argumenté que la somme des rapports ASC/CMI libre des sous-composants prouve une activité comparable entre le médicament générique et le médicament de référence. Le demandeur a discuté la variation observée dans les proportions de sous-composants et a affirmé que la meilleure évaluation de la bioéquivalence ou de la similitude essentielle pour Teicoplanin consiste à comparer la somme des rapports ASC/CMI libre obtenus pour les sous-composants. Le rapport ASC/CMI du médicament libre pour la somme des sous-composants TA2 se situait pour Teicoplanin Hospira dans les 2 % de la valeur de Targocid et la totalité des études de CMI précliniques, combinées avec l'étude de l'infection de la cuisse chez des souris, et les titres bactéricides sériques identiques confirment que l'activité microbiologique des deux produits est la même et que du point de vue pharmacodynamique les deux produits peuvent être considérés comme équivalents. Le demandeur estime donc que Teicoplanin Hospira est un médicament générique de Targocid.

Le CHMP a pris note des données comparant les propriétés pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et la sécurité de Teicoplanin Hospira et du médicament de référence. Les résultats montrent que le médicament libre pour chaque sous-composant de la teicoplanine était similaire. Cependant, la validité et la sensibilité de l'ASC libre et les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques dans l'évaluation d'un produit générique n'ont pas été établies et cette approche est contraire à la ligne directrice du CHMP sur l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence. La nature du principe actif et le processus de fermentation utilisés

peuvent conduire à des différences dans les sous-composants, modifiant la lipophilicité du médicament et de ce fait les propriétés pharmacocinétiques et les données pharmacocinétiques indiquent effectivement que pour l'ASC, la bioéquivalence n'a pas pu être démontrée. Une activité ASC/CMI libre comparable ne permet pas de se dispenser de l'analyse des différences pharmacocinétiques potentielles ou du résultat de l'étude de bioéquivalence. Pour les médicaments génériques, y compris la présente formulation IV de la teicoplanine, la bioéquivalence doit être démontrée, car les données cliniques présentées à l'appui ne sont pas assez sensibles pour détecter des différences entre les formulations. De plus, l'utilisation de valeurs de CMI issues de données publiées en 1984 n'est pas conforme et corréler les propriétés pharmacocinétiques/pharmacodynamiques avec des résultats cliniques et la probabilité d'atteindre certains objectifs n'est pas accepté pour des produits abrégés. Le CHMP a également fait remarquer que les paramètres pharmacocinétiques des sous-composants sont inconnus chez les enfants et que des différences de composition peuvent entraîner des différences pharmacocinétiques plus prononcées chez les enfants, car les données de la littérature indiquent des différences dans les propriétés pharmacocinétiques chez les adultes et les enfants.

Motif 3: En outre, les données non cliniques et de titres bactéricides sériques supplémentaires soumises ne sont pas considérées comme suffisantes pour démontrer de façon appropriée que Teicoplanin Hospira est un médicament générique du médicament de référence Targocid.

Le demandeur a discuté la base juridique de leur application, affirmant qu'elle était acceptée en tant que telle par l'État membre de référence et tous les autres États membres et considérant que les exigences de cette base juridique étaient remplies. En conséquence, une étude de bioéquivalence n'est pas requise, conformément au document d'orientation sur l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Sous réserve de la différence de proportions de sous-composants TA2, il n'y a pas d'inquiétude concernant le processus de fabrication utilisé, en particulier en termes d'impuretés. Le demandeur a alors défini l'ingrédient actif en se référant à la DCI et aux monographies des pharmacopées, concluant que Teicoplanin Hospira remplit tous les critères requis pour pouvoir être défini comme un produit générique du médicament de référence. Le demandeur a par ailleurs discuté en détails les données précliniques présentées à l'appui, en décrivant les études soumises (deux études de CMI utilisant plusieurs organismes, un modèle d'infection de la cuisse de souris neutropéniques et une étude de la toxicité de doses répétées menée chez le rat). Le demandeur a conclu que toutes les études étayaient l'efficacité et la sécurité de Teicoplanin Hospira et que les résultats étaient similaires à ceux obtenus avec le médicament de référence. L'étude du modèle d'infection de la cuisse de souris a été jugée représentative d'infections des tissus profonds et fournit une comparaison des caractéristiques de pénétration dans les tissus de Teicoplanin Hospira et de Targocid. En conclusion, indépendamment de la base juridique, le demandeur pense que le produit est développé conformément à toutes les spécifications appropriées pour la teicoplanine et que des études non cliniques supplémentaires ne sont pas nécessaires. Tous les sous-composants sont bien caractérisés et facilement identifiables et il n'y a aucun doute que chaque sous-composant individuel de Teicoplanin Hospira présente les mêmes caractéristiques que ceux de Targocid.

Le CHMP a évalué les études et a conclu que les résultats de CMI de Teicoplanin Hospira et ceux du médicament de référence étaient similaires et qu'aucune différence d'activité antibactérienne ni d'efficacité n'était observée. Il a cependant été constaté que les concentrations tissulaires des composants du médicament n'ont pas été mesurées et qu'en ce qui concerne la toxicologie, il est impossible de conclure quant à la comparabilité des produits, car l'histopathologie n'a été étudiée que pour Teicoplanin Hospira. Le CHMP était également d'avis que l'étude menée par le demandeur ne démontrait pas la bioéquivalence entre Teicoplanin Hospira et Targocid et que les études de CMI ne sont pas assez sensibles pour détecter des différences entre les deux produits dans le cas de la teicoplanine, puisque l'activité antibactérienne *in vitro* est indépendante de la lipophilicité, de la distribution tissulaire et de la clairance des sous-composants, c'est-à-dire des différences d'exposition systémique. Des résultats d'études animales ne remplacent pas les données pharmacocinétiques comparatives d'une étude clinique dans l'évaluation de produits abrégés.

MOTIFS DU REFUS

En conclusion, le CHMP a constaté que, bien que conforme à la monographie de la pharmacopée européenne, la qualité de Teicoplanin Hospira diffère de celle des sous-composants du médicament de référence, car Teicoplanin Hospira ne répond pas aux spécifications du médicament de référence en ce qui concerne les sous-composants glycopeptidiques individuels. En raison des différences d'exposition systémique entre Teicoplanin Hospira et Targocid et du fait que l'effet des différences des sous-composants sur les concentrations tissulaires du médicament n'a pas été mesuré, le CHMP a conclu que la bioéquivalence ne pouvait pas être démontrée. Les données non cliniques et de titres bactéricides sériques supplémentaires soumises étant insuffisantes pour démontrer de façon appropriée que Teicoplanin Hospira est un médicament générique de Targocid, le CHMP a maintenu son avis antérieur, selon lequel la demande actuelle pour ce produit ne peut être approuvée.

Considérant que

- Teicoplanin Hospira ne répond pas aux spécifications du médicament de référence en ce qui concerne les sous-composants glycopeptidiques individuels et s'est avéré être non bioéquivalent au médicament de référence;

- les données non cliniques et de titres bactéricides sériques supplémentaires soumises sont insuffisantes pour démontrer de façon appropriée que Teicoplanin Hospira est un médicament générique de Targocid,

le CHMP a recommandé le refus de l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour Teicoplanin Hospira et les dénominations associées (voir annexe I).