

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI DEI MEDICINALI,
DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DEI RICHIEDENTI NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazio ne all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome (di fantasia)</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
Austria		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Regno Unito	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione	Uso endovenoso (iniezione o infusione) Uso intramuscolare	200 mg/fiala (66,7 mg/ml)
Austria		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Regno Unito	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione	Uso endovenoso (iniezione o infusione) Uso intramuscolare	400 mg/fiala (133,4 mg/ml)
Germania		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Regno Unito	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione	Uso endovenoso (iniezione o infusione) Uso intramuscolare	200 mg/fiala
Germania		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Regno Unito	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione	Uso endovenoso (iniezione o infusione) Uso intramuscolare	400 mg/fiala
Irlanda		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa,	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or	200 mg	Polvere e solvente per soluzione	Uso endovenoso (iniezione o infusione)	200 mg/fiala

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazio ne all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome (di fantasia)</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
		Warwickshire, CV31 3RW, Regno Unito	Infusion		iniettabile o per infusione	Uso intramuscolare	
Irlanda		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Regno Unito	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione	Uso endovenoso (iniezione o infusione) Uso intramuscolare	400 mg/fiala
Italia		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Regno Unito	Teicoplanina Hospira	200 mg	Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione	Uso endovenoso (iniezione o infusione) Uso intramuscolare	200 mg/fiala
Italia		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Regno Unito	Teicoplanina Hospira	400 mg	Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione	Uso endovenoso (iniezione o infusione) Uso intramuscolare	400 mg/fiala
Portogallo		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Regno Unito	Teicoplanina Hospira 200 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	200 mg	Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione	Uso endovenoso (iniezione o infusione) Uso intramuscolare	200 mg/fiala
		Hospira UK Limited,	Teicoplanina Hospira 400	400 mg	Polvere e	Uso endovenoso	400 mg/fiala

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazio ne all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome (di fantasia)</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (concentrazione)</u>
Portogallo		Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Regno Unito	mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão		solvente per soluzione iniettabile o per infusione	(iniezione o infusione) Uso intramuscolare	
Spagna		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Regno Unito	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione	Uso endovenoso (iniezione o infusione) Uso intramuscolare	200 mg/fiala
Spagna		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Regno Unito	Teicoplanina Hospira 400 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	400 mg	Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione	Uso endovenoso (iniezione o infusione) Uso intramuscolare	400 mg/fiala
Regno Unito		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Regno Unito	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione	Uso endovenoso	200 mg/fiala
Regno Unito		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Regno Unito	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Polvere e solvente per soluzione iniettabile o per infusione	Uso endovenoso	400 mg/fiala

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER IL RIFIUTO

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI TEICOPLANINA HOSPIRA E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (VEDI ALLEGATO I)

Nel 2005 Hospira UK ha presentato domande, tramite procedura decentralizzata, per Teicoplanina Hospira 200 mg & 400 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile, nel quadro dell'articolo 28 della direttiva 2001/83/CE modificata. Il prodotto originatore Targocid 400mg è registrato in Germania dal 10 marzo 1992. Il richiedente afferma che Teicoplanina Hospira è di natura essenzialmente simile al prodotto innovatore Targocid, pur ammettendo l'esistenza di differenze nel profilo dei glicopeptidi. Il richiedente ha quindi svolto una serie di studi preclinici e ha riesaminato la letteratura pubblicata sull'attività biologica dei singoli sottocomponenti della teicoplanina. I risultati dello studio di fase 1 non hanno dimostrato l'equivalenza in termini di PK per l'esposizione totale al medicinale; inoltre, neppure la valutazione dell'AUC per il farmaco libero ha dimostrato l'equivalenza. Il richiedente ha svolto uno studio di bioequivalenza per fornire ulteriori informazioni di PK/PD e per dimostrare la similarità di sicurezza ed efficacia. Si è concluso che Teicoplanina Hospira e Targocid sono comparabili in termini di contenuto complessivo di farmaco attivo, ma differiscono nella composizione dei sottocomponenti TA-2, e ciò solleva importanti obiezioni. La procedura è stata quindi rinviata al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP). Il principale punto in discussione è stato l'impossibilità di dimostrare che Teicoplanina Hospira è un farmaco generico di Targocid. Il CHMP ha adottato un elenco di domande cui il richiedente dovrà rispondere.

Domanda 1 – *Le differenze di composizione tra i due prodotti e le conseguenti differenze tra i valori AUC non dimostrano chiaramente che Teicoplanina Hospira e il prodotto di riferimento Targocid sono di natura essenzialmente simile. Si invita quindi il richiedente a chiarire in maniera esauriente se siano necessari ulteriori dati clinici – sotto forma di uno studio comparativo di sicurezza ed efficacia rispetto al prodotto innovatore – prima di rilasciare al prodotto l'autorizzazione all'immissione sul mercato.*

Fase 1 PK/PD clinica

Il richiedente ha riconosciuto che i valori AUC 0-tlast e AUC 0-inf erano al di sotto della fascia di valori accettata, circostanza che indicava come i due preparati non fossero equivalenti in termini di PK per l'esposizione totale al medicinale. L'emivita dei componenti TA2 è correlata alla loro lipofilità, e dal momento che Teicoplanina Hospira ha un contenuto proporzionalmente minore di sottocomponenti con un'emivita più lunga e una proporzione più alta di componenti con un'emivita più breve, l'eliminazione complessiva della teicoplanina totale è più veloce, e la conseguente AUC è inferiore. E' stato valutato il legame proteico, ed è emerso che la frazione non legata per ogni sottocomponente è essenzialmente simile per Targocid e Teicoplanina Hospira; è stato anche confermato che i singoli valori di legame proteico dei sottocomponenti non variavano a seconda della diversa composizione del componente. E' assodato che il farmaco legato non può esercitare il proprio effetto terapeutico e che, per gli agenti antimicrobici, solo il farmaco libero cura le infezioni. Di conseguenza, le relazioni PK/PD per gli antimicrobici si basano sul farmaco libero. Il richiedente ha esaminato il rapporto AUC/MIC sia per il farmaco attivo disponibile (AUC libera) che per il farmaco intero e libero, concludendone che Teicoplanina Hospira è efficace almeno quanto Targocid. E' stato valutato l'effetto della variabilità nella PK sull'esito previsto (AUC/MIC) e nonostante le differenze nella distribuzione per i sottocomponenti, i valori complessivi AUC/MIC sono simili per i due prodotti. Secondo il richiedente, ciò dimostra la natura essenzialmente simile dell'esito terapeutico. Il richiedente ha analizzato la conformità di Teicoplanina Hospira alle monografie, osservando che i controlli più rigidi proposti per i singoli componenti dimostrano che l'ingrediente farmaceutico attivo utilizzato in Teicoplanina Hospira soddisfa i requisiti di entrambe le monografie, e che i singoli componenti sono controllati in misura assai maggiore. La variabilità riscontrata nella composizione dei sottocomponenti è intrinseca in un prodotto di fermentazione, ed entrambi i prodotti registrano variabilità per tutti i singoli componenti, pur rimanendo ampiamente nei limiti delle specifiche europee e della farmacopea giapponese. Su tale base, il richiedente ha concluso che le lievi variazioni nella composizione delle frazioni attive difficilmente potranno incidere sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale *in vivo*

Risultati degli studi non clinici

Il richiedente ha intrapreso un vasto programma di test per caratterizzare l'attività di Teicoplanina Hospira, rispetto a Targocid, nei confronti di una serie di specie clinicamente significative, e ha dimostrato la natura essenzialmente simile di Teicoplanina Hospira e Targocid per tutti i singoli ceppi e specie. Gran parte dei valori MIC erano identici per i due preparati, e il rimanente 10,2% dei risultati era compreso nei limiti di una diluizione doppia. Lo studio è giunto alla conclusione che l'attività biologica di Teicoplanina Hospira è equivalente a quella di Targocid, e ha quindi confermato che le lievi differenze nella composizione dei singoli componenti attivi della teicoplanina non incidono sull'attività biologica. Il richiedente ha pure analizzato i dati emersi dallo studio sull'infezione della coscia nel topo neutropenico, affermando che i risultati dimostravano chiaramente che Teicoplanina Hospira e Targocid avevano uguale efficacia nella riduzione del numero di batteri; ciò confermerebbe dunque che le differenze nella composizione relativa dei singoli componenti non incidono sull'attività biologica del prodotto.

Dati sulla sicurezza ricavati dallo studio clinico e dallo studio di tossicità non clinico

Il richiedente ha dichiarato che il regime di dosaggio della teicoplanina è prevedibile, e quindi la tossicità dose-dipendente non costituisce un problema, in condizioni di uso clinico standard. I casi di sovradosaggio accidentale non hanno dato luogo a esiti avversi o anomalie. Le sostanze correlate derivanti dal processo di fermentazione sono ben documentate e il richiedente ha svolto un programma di studi di tossicità per dimostrare che il profilo di sicurezza è simile a quello del prodotto originatore. Nel complesso, il numero di eventi avversi registrato è simile in entrambi i trattamenti; la maggioranza degli eventi avversi registrati era di lieve intensità, e si stima che non fossero correlati alla somministrazione del medicinale. Il richiedente ha concluso che non erano necessari dati clinici supplementari.

Il CHMP ha osservato che la natura simile rispetto al farmaco libero è importante e che, per quanto riguarda l'AUC libera, la somma di tutti i sottocomponenti TA2 liberi è del 13% più elevata nel caso di Teicoplanina Hospira. Tali differenze indicano che Teicoplanina Hospira non è un farmaco generico di Targocid e che l'impatto potenziale sulla sicurezza del medicinale non è ancora chiaro. Il CHMP ha notato che le specifiche proposte producono un controllo dei singoli sottocomponenti assai maggiore di quanto sarebbe avvenuto se esse avessero semplicemente seguito le monografie; ciò non dimostra però che Teicoplanina Hospira sia un farmaco generico di Targocid. Il CHMP prende atto che lo studio sul topo neutropenico dimostra l'efficacia nella riduzione del numero dei batteri e dimostra l'equivalenza biologica. Per quanto riguarda la sicurezza, i dati ricavati dallo studio TEC062 non indicano differenze tra Teicoplanina Hospira e Targocid; la prematura conclusione dello studio non consente di trarre conclusioni solide, benché nessun indizio faccia pensare a un differente profilo di sicurezza tra i due prodotti. In conclusione, il CHMP ritiene che la differente concentrazione dei sottocomponenti glicopeptidi non consenta di considerare Teicoplanina Hospira un farmaco generico di Targocid, benché la composizione sia conforme alla monografia della farmacopea giapponese e al progetto di monografia della farmacopea europea. Il CHMP ha chiesto al richiedente di analizzare in maniera più approfondita la propria affermazione, per cui Teicoplanina Hospira sarebbe un farmaco generico di Targocid.

Domanda 2 – Si invita il richiedente a chiarire in maniera esauriente i motivi per cui lo studio di fase 1 presentato non dovrebbe essere considerato uno studio negativo.

Il richiedente ha risposto che lo studio di fase 1 (TEC062) presentato a sostegno della richiesta non dev'essere considerato uno studio negativo in quanto è stato compiuto in conformità delle linee guida pertinenti; del resto, è stata effettuata un'ispezione che non ha formulato rilievi importanti in merito alle modalità di svolgimento dello studio. Il richiedente ha presentato anche un documento di lavoro in cui si affermava che nello studio erano stati misurati altri endpoint – compresi la farmacodinamica, il legame proteico e l'analisi di PK e PD dei principali sottocomponenti – in quanto si ritiene che solo il farmaco libero (la teicoplanina priva di legami proteici) contribuisca all'attività farmacodinamica. Benché la linea guida EMEA per la bioequivalenza non imponga studi di bioequivalenza per i prodotti endovenosi, questo studio offre preziose informazioni supplementari. Lo studio è stato interrotto prematuramente per motivi di sicurezza, ma i dati farmacocinetici disponibili per la teicoplanina sono stati comunque valutati, nella misura

in cui i dati stessi lo consentivano. Dal punto di vista della buona pratica clinica e in termini di dati generati a sostegno dei dati chimici, di produzione e di controllo nonché dei dati non clinici, il TEC062 non si può considerare uno studio negativo. Il CHMP ritiene che dal punto di vista della farmacodinamica, lo studio abbia dimostrato che l'attività battericida del siero era simile in Teicoplanina Hospira e Targocid e che la proporzione di farmaco libero per ogni sottocomponente era simile nei due prodotti. Non si ritiene tuttavia che tali risultati dimostrino che Teicoplanina Hospira è un farmaco generico di Targocid, in termini di somiglianza complessiva. Questo punto è stato giudicato irrisolto, e richiede un'analisi più approfondita.

Domanda 3- *Il richiedente deve discutere la base scientifica dell'analisi post hoc effettuata sull'AUC libera anziché sull'AUC totale.*

Il richiedente ha discusso i risultati di un'analisi post hoc effettuata sull'AUC libera anziché sull'AUC totale. In particolare, è stata esaminata la cinetica non legata alle proteine dei sottocomponenti della teicoplanina che contribuiscono alla sua attività (TA_{2,5}). La farmacocinetica della teicoplanina è stata determinata sia per il complesso totale che per i singoli componenti; le analisi dei sottocomponenti hanno confermato che la farmacocinetica dei singoli sottocomponenti TA₂ è la stessa in Teicoplanina Hospira e in Targocid. Il richiedente stima pertinente misurare l'AUC per il farmaco libero (in quanto somma dei principali componenti attivi del farmaco). Il CHMP aderisce all'opinione del richiedente: dal punto di vista farmacodinamico, l'AUC libera è il parametro PK più importante.

Domanda 4 – *Il richiedente afferma che, nella pratica clinica, la dose di teicoplanina viene adattata al decorso clinico e alle concentrazioni minime di siero soprattutto nelle infezioni gravi. Il richiedente deve fornire dati (per esempi documenti guida) per dimostrare che l'adattamento della dose al decorso clinico è generalmente accettato e praticato.*

Il richiedente ha dichiarato che opportune dosi di carico di teicoplanina si devono considerare obbligatorie per tutti i pazienti – indipendentemente dalle loro funzioni renali – per ottenere concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico nelle prime fasi del trattamento. Di conseguenza, il monitoraggio terapeutico del medicinale è importante per garantire l'ottimizzazione dei regimi di dosaggio; si raccomanda di monitorare la teicoplanina e di adattare i dosaggi per garantire livelli minimi di almeno 20mg/L. A sostegno del monitoraggio vi è una serie di linee guida. Il richiedente ha concluso che in molti recenti riferimenti si raccomanda di adeguare il dosaggio di teicoplanina sulla base del monitoraggio dei livelli ematici e che gli orientamenti contenuti nel SPC proposto offrono un valido riferimento per la gestione dei pazienti che necessitano di teicoplanina. Il CHMP ha accolto la risposta del richiedente, giacché i documenti guida a sostegno del monitoraggio della teicoplanina sono stati ritenuti pertinenti.

Domanda 5 – *L'analisi post hoc svolta dal richiedente in risposta ai commenti formulati dallo Stato membro interessato dopo 145 giorni si basava sui singoli rapporti C_{max}/MIC o AUC/MIC, determinati per ogni sottocomponente e quindi sommati. Il richiedente deve fornire un'analisi basata sulla concentrazione intera (concentrazione totale) di teicoplanina nel plasma.*

Il richiedente ritiene che i risultati PK per la teicoplanina intera abbiano dimostrato che il C_{max} e il T_{max} di Teicoplanina Hospira e Targocid sono essenzialmente simili, e che il 90% CI per il C_{max} rientra nei limiti di accettazione per la bioequivalenza. Tuttavia, l'AUC 0-tlast e l'AUC 0-inf erano inferiori per Teicoplanina Hospira, a dimostrazione che non si osservava equivalenza PK per l'esposizione totale (legata + non legata) al medicinale. Il richiedente ha esaminato singolarmente il rapporto AUC/MIC per tutti e 5 i sottocomponenti, per il farmaco libero, giacché la teicoplanina è ampiamente legata alla proteina, e l'attività biologica del preparato deriva soprattutto dalla componente del farmaco libero. Il richiedente è del parere che la somma dei singoli rapporti determinati per ogni sottocomponente sia essenzialmente la stessa di quella della teicoplanina totale. Il CHMP ha preso atto dei dati del richiedente e ha concordato sul fatto che il farmaco libero è più importante per l'attività biologica e rappresenta quindi un parametro migliore per dimostrare l'equivalenza "farmacodinamica".

Domanda 6 – *I valori MIC utilizzati nei calcoli per ogni sottocomponente non sono stati approvati da EUCAST. Si dovrebbero usare invece i valori comunicati da EUCAST per la teicoplanina intera (totale).*

Il richiedente ha dichiarato che il potenziale antimicrobico del medicinale è dato dalla somma delle sue componenti e che il potenziale antibatterico *in vitro* è determinato dai test MIC. Teicoplanina Hospira ha una miscela di sottocomponenti diversa rispetto all'originatore; il richiedente tuttavia non ritiene ragionevole utilizzare le MIC totali della teicoplanina per valutare l'impatto delle diverse proporzioni di sottocomponenti. Non sono disponibili per alcun antibatterico MIC dei sottocomponenti approvate da EUCAST, ma questo non dev'essere considerato un valido argomento per sconsigliarne l'utilizzo. Il CHMP concorda con la risposta del richiedente e ritiene risolta la questione.

Il CHMP ha riconosciuto che sono state accertate la sicurezza e l'efficacia, nonché l'equivalenza generale. Ma l'esatto livello di attività, che dev'essere determinato per proporre le raccomandazioni d'uso, non è stato determinato. Il CHMP quindi ha adottato il seguente elenco di questioni in sospeso da porre al richiedente: "Facendo seguito alla discussione e in considerazione delle differenze in termini di composizione e delle associate differenze di PK, il CHMP ritiene che non sia stato sufficientemente dimostrato che Teicoplanina Hospira è un farmaco generico di Targocid. Tenendo conto della base giuridica della domanda di autorizzazione, il CHMP ha osservato una chiara tendenza negativa. Alla luce del parere del CHMP, si invita quindi il richiedente a giustificare per iscritto l'asserzione che Teicoplanina Hospira è un farmaco generico di Targocid, e/o a fornire un'esplicazione orale". Il richiedente ha deciso di trattare l'elenco di questioni in sospeso nel corso di un'esplicazione orale. L'azienda non ha presentato nuovi dati ma ha ribadito le argomentazioni precedenti. Il CHMP ha ritenuto che il rispetto delle specifiche della Farmacopea europea non implichi necessariamente che Teicoplanina Hospira è un farmaco generico di Targocid e ha dichiarato che la dimostrazione di questo punto è essenziale per l'approvazione.

Procedura di riesame ai sensi dell'articolo 32, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, modificata

Il richiedente ha presentato richiesta di riesame del parere del CHMP, in risposta ai motivi adottati per giustificare la decisione che Teicoplanina Hospira non può essere considerata un farmaco generico dell'innovatore Targocid, e ha trattato uno per uno i tre motivi adottati per rifiutare il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Motivo 1: Il richiedente non ha sufficientemente giustificato il motivo della mancata conformità alle specifiche dell'innovatore.

Il CHMP ha preso atto della risposta del richiedente, e della sintesi dei pareri ricevuti dalle agenzie nazionali. Il richiedente ha dichiarato che coloro che chiedono l'autorizzazione per farmaci generici non hanno accesso alle specifiche dei prodotti originatori, e che quindi aveva cercato di sviluppare un ingrediente farmaceutico attivo (API) i cui livelli di sottocomponenti fossero simili a quelli osservati nel Targocid. Il richiedente ritiene che il prodotto ottenuto sia conforme alla monografia sulla teicoplanina della Direzione europea per la qualità dei medicinali (EDQM), e ha dichiarato che soltanto il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto originatore è stato invitato a commentare questa monografia, e che i commenti presentati da Hospira non sono stati accolti. Il richiedente ha concluso che, considerando i sottocomponenti della teicoplanina e le relative quantità, lipofilicità e MIC, molti esperti ritengono che in un ambiente clinico la teicoplanina debba essere considerata globalmente, indipendentemente dai relativi livelli dei sottocomponenti, dal momento che le differenze nelle caratteristiche PK sono di scarsa entità.

Il CHMP ha osservato che per poter considerare Teicoplanina Hospira un prodotto generico, la differenza tra le quantità dei sottocomponenti glicopeptidi dev'essere accettabile e che questa differenza non deve generare differenze in termini di sicurezza e/o efficacia. Entrambi i prodotti contengono gli stessi sottocomponenti e nonostante le differenze nei rapporti tra sottocomponenti, entrambi sono conformi alla monografia della Farmacopea europea. Tuttavia, benché tali monografie garantiscano una qualità accettabile, esse non determinano l'equivalenza terapeutica. E' quindi necessario dimostrare che le

differenze nei rapporti tra sottocomponenti non generano differenze in termini di sicurezza e/o efficacia; il CHMP ritiene che i dati clinici e non clinici nonché le prove di bioequivalenza fornite siano insufficienti a dimostrare tutto ciò. Il CHMP riconosce che le specifiche dell'innovatore sono riservate; tuttavia l'analisi dei lotti del prodotto innovatore fornirà informazioni sulla variabilità dei livelli dei sottocomponenti dell'innovatore e la realizzazione di specifiche che rientrino in questa fascia di variabilità garantirebbe l'equivalenza. Dal momento che i rapporti osservati per Teicoplanina Hospira non rientrano in tale fascia, non si può ipotizzare l'equivalenza esclusivamente sulla base dei dati *in vitro*. Per quanto riguarda la letteratura disponibile in cui si afferma che Teicoplanina dev'essere considerata globalmente indipendentemente dai relativi livelli dei sottocomponenti, il CHMP ritiene che di questo si sarebbe tenuto conto durante l'elaborazione della monografia della Farmacopea europea. Infine, gli studi MIC *in vitro* effettuati dal richiedente non sono sufficientemente sensibili per individuare differenze tra i due prodotti, dal momento che l'attività antibatterica *in vitro* è indipendente dalla lipofilità, dalla distribuzione tissutale e dalla clearance dei sottocomponenti.

Motivo 2: Non è stata dimostrata la bioequivalenza per ogni sottocomponente.

Il richiedente non ha discusso ulteriormente gli esiti degli studi sulla bioequivalenza effettuati soltanto parzialmente per la valutazione di AUC e Cmax, giacché il CHMP ha ritenuto che data la natura di questo farmaco, l'AUC dell'intero farmaco (totale) non fosse appropriata a dimostrare la bioequivalenza. Poiché il CHMP ha ritenuto che l'AUC per il farmaco libero sia il parametro PK più importante e che il driver farmacodinamico dominante relativo agli esiti microbiologici e clinici sia l'AUC/MIC, il richiedente ha concluso che il più importante parametro PK/PD per valutare l'esito microbiologico e clinico sia l'AUC/MIC per il farmaco libero. Conformemente, il richiedente ha sostenuto che la somma dell'AUC/MIC per il farmaco libero dei sottocomponenti dimostri un'attività comparabile tra il farmaco generico e l'innovatore. Il richiedente ha discusso la variazione dei livelli dei sottocomponenti e ha dichiarato che la bioequivalenza o la natura essenzialmente simile per Teicoplanina si valuta meglio confrontando la somma dell'AUC/MIC per il farmaco libero per i sottocomponenti. L'AUC/MIC per il farmaco libero per la somma dei sottocomponenti TA2 per Teicoplanina Hospira rientrava nel 2% del valore Targocid e la totalità degli studi preclinici MIC associati allo studio sulla coscia del topo e ai titoli sierici battericidi identici garantiscono che l'attività microbiologica dei due prodotti è uguale e che dal punto di vista farmacodinamico i due prodotti possono essere considerati equivalenti. Il richiedente quindi ritiene che Teicoplanina Hospira sia un farmaco generico di Targocid.

Il CHMP ha osservato i dati confrontando il PK, il PDD e la sicurezza di Teicoplanina Hospira e dell'originatore. I risultati mostrano che il farmaco libero per ogni sottocomponente di teicoplanina era simile. Tuttavia, la validità e la sensibilità dei parametri AUC e PK/PD per il farmaco libero nella valutazione di un prodotto generico non sono stati determinati, e questo approccio contravviene alle linee guida del CHMP per le Indagini sulla Biodisponibilità e la Bioequivalenza. La natura della sostanza attiva e il processo di fermentazione usato possono generare differenze tra i sottocomponenti con effetti sulla lipofilità del medicinale e sulla PK in quanto tale; quindi i dati PK indicano che per l'AUC non è stato possibile dimostrare la bioequivalenza. Un'attività comparabile dell'AUC/MIC per il farmaco libero non autorizza a trascurare le potenziali differenze di PK né l'esito dello studio sulla bioequivalenza. Per i farmaci generici, compresa questa formulazione della teicoplanina per uso endovenoso, la bioequivalenza dev'essere dimostrata poiché i dati clinici di supporto non sono sufficientemente sensibili per individuare differenze tra le formulazioni. Inoltre, l'utilizzo dei valori MIC tratti da dati pubblicati nel 1984 manca di supporto e la correlazione di PK/PD con l'esito clinico e con la probabilità di raggiungere alcuni obiettivi non è accettata per i prodotti a procedura abbreviata. Il CHMP ha osservato altresì che i parametri PK dei sottocomponenti sono sconosciuti nei bambini e che le differenze riscontrate nella composizione possono generare differenze PK ancora più pronunciate nei bambini, poiché i dati della letteratura indicano differenze nelle proprietà PK in adulti e bambini.

Motivo 3: Inoltre i dati battericidi sierici e non clinici supplementari che sono stati presentati non sono considerati sufficienti a dimostrare adeguatamente che Teicoplanina Hospira è un farmaco generico dell'innovatore Targocid

Il richiedente ha discusso la base giuridica della domanda, dichiarando che era stata accettata in quanto tale dagli Stati membri di riferimento e da tutti gli altri Stati membri in considerazione del fatto che i requisiti di questa base giuridica erano stati soddisfatti. Uno studio sulla bioequivalenza quindi non è necessario, secondo quanto previsto dalle linee guida per le indagini sulla biodisponibilità e bioequivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98). A parte le differenze riscontrate nei livelli dei sottocomponenti TA2, non sussistono preoccupazioni per il processo di fabbricazione utilizzato, soprattutto per quanto riguarda le impurità. Il richiedente quindi ha definito l'ingrediente attivo facendo riferimento all'INN (denominazione comune internazionale) e alle monografie della farmacopea, concludendo che Teicoplanina Hospira soddisfa tutti i criteri necessari per definirlo un farmaco generico del prodotto originatore. Il richiedente inoltre ha discusso dettagliatamente i dati preclinici di supporto, descrivendo gli studi presentati (due studi MIC che utilizzano alcuni organismi, il modello di infezione alla coscia di un topo neutropenico e uno studio di tossicità con dosaggio ripetuto nei topi). Il richiedente ha concluso che tutti gli studi sostengono l'efficacia e la sicurezza di Teicoplanina Hospira e che i risultati sono simili a quelli ottenuti con l'originatore. Lo studio di un modello d'infezione alla coscia del topo è stato considerato rappresentativo di casi di infezioni profonde e offre un confronto delle caratteristiche della penetrazione tissutale di Teicoplanina Hospira e Targocid. In conclusione, indipendentemente dalla base giuridica, il richiedente ritiene che il prodotto sia stato sviluppato in conformità a tutte le opportune specifiche per la teicoplanina e che non siano necessari ulteriori studi non clinici. Tutti i sottocomponenti sono ben caratterizzati e facilmente identificabili, e non ci sono dubbi sul fatto che ogni singolo sottocomponente di Teicoplanina Hospira ha le stesse caratteristiche di Targocid.

Il CHMP ha valutato gli studi e ha concluso che i risultati MIC erano simili per Teicoplanina Hospira e per l'originatore, e che non è stata osservata alcuna differenza in termini di attività antibatterica né di efficacia. E' stato però osservato le concentrazioni tissutali dei componenti del farmaco non erano state misurate e che, per quanto riguarda l'aspetto tossicologico, non è possibile affermare con certezza se i prodotti siano comparabili, dal momento che è stata condotta un'analisi istopatologica soltanto per Teicoplanina Hospira. Il CHMP ha inoltre dichiarato che lo studio effettuato dal richiedente non ha dimostrato la bioequivalenza tra Teicoplanina Hospira e Targocid e che gli studi MIC non sono sufficientemente sensibili per individuare differenze fra i due prodotti nel caso della teicoplanina, dal momento che l'attività antibatterica *in vitro* è indipendente dalla lipofilità, dalla distribuzione tissutale e dalla clearance dei sottocomponenti, ossia dalle differenze in termini di esposizione sistemica. I risultati degli studi sugli animali non sostituiscono i dati comparativi PK di uno studio clinico nella valutazione di prodotti a procedura abbreviata.

MOTIVI PER IL RIFIUTO

In conclusione, il CHMP ha osservato che, benché conforme alla monografia della Farmacopea europea, la qualità di Teicoplanina Hospira è diversa dai sottocomponenti dell'innovatore poiché Teicoplanina Hospira non soddisfa le specifiche dell'originatore per quanto riguarda i singoli sottocomponenti glicopeptidi. A causa delle differenze riscontrate in termini di esposizione sistemica tra Teicoplanina Hospira e Targocid e poiché l'effetto delle differenze tra i sottocomponenti sulle concentrazioni tissutali del farmaco non è stato misurato, il CHMP ha concluso che non è stato possibile dimostrare la bioequivalenza. Giacché i dati battericidi sierici e non clinici supplementari che sono stati presentati non sono sufficienti a dimostrare adeguatamente che Teicoplanina Hospira è un farmaco generico di Targocid, il CHMP ha mantenuto il parere espresso in precedenza, affermando che l'attuale domanda di autorizzazione per questo prodotto non può essere accolta.

In considerazione del fatto che:

- Teicoplanina Hospira non soddisfa le specifiche dell'originatore per quanto riguarda i singoli sottocomponenti glicopeptidi e non ha dimostrato la propria bioequivalenza rispetto all'originatore

- i dati battericidi sierici e non clinici supplementari che sono stati presentati non sono sufficienti a dimostrare adeguatamente che Teicoplanina Hospira è un farmaco generico di Targocid

Il CHMP ha raccomandato di non rilasciare le autorizzazioni all'immissione in commercio per Teicoplanina Hospira e nomi associati (cfr. Allegato I).