

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTÓW LECZNICZYCH,
DROGA PODANIA, WNIOSKODAWCY W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Austria		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji	Podanie dożylne (wstrzyknięcie lub infuzja) Podanie domięśniowe	200 mg/fiolkę (66,7 mg/ml)
Austria		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji	Podanie dożylne (wstrzyknięcie lub infuzja) Podanie domięśniowe	400 mg/fiolkę (133,4 mg/ml)
Niemcy		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji	Podanie dożylne (wstrzyknięcie lub infuzja) Podanie domięśniowe	200 mg/fiolkę
Niemcy		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji	Podanie dożylne (wstrzyknięcie lub infuzja) Podanie domięśniowe	400 mg/fiolkę
Irlandia		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub	Podanie dożylne (wstrzyknięcie lub infuzja) Podanie domięśniowe	200 mg/fiolkę

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
					do infuzji		
Irlandia		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji	Podanie dożylne (wstrzyknięcie lub infuzja) Podanie domięśniowe	400 mg/fiolkę
Włochy		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	Teicoplanina Hospira	200 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji	Podanie dożylne (wstrzyknięcie lub infuzja) Podanie domięśniowe	200 mg/fiolkę
Włochy		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	Teicoplanina Hospira	400 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji	Podanie dożylne (wstrzyknięcie lub infuzja) Podanie domięśniowe	400 mg/fiolkę
Portugalia		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	Teicoplanina Hospira 200 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	200 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji	Podanie dożylne (wstrzyknięcie lub infuzja) Podanie domięśniowe	200 mg/fiolkę
Portugalia		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	Teicoplanina Hospira 400 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	400 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub	Podanie dożylne (wstrzyknięcie lub infuzja) Podanie domięśniowe	400 mg/fiolkę

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
					do infuzji		
Hiszpania		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji	Podanie dożylne (wstrzyknięcie lub infuzja) Podanie domięśniowe	200 mg/fiolkę
Hiszpania		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	Teicoplanina Hospira 400 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	400 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji	Podanie dożylne (wstrzyknięcie lub infuzja) Podanie domięśniowe	400 mg/fiolkę
Wielka Brytania		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji	Podanie dożylne	200 mg/fiolkę
Wielka Brytania		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji	Podanie dożylne	400 mg/fiolkę

ANEKS II
WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ODMOWY

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU TEICOPLANIN HOSPIRA POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

W 2005 r. firma Hospira UK wystąpiła – na podstawie art. 28 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami – z wnioskami o przeprowadzenie procedury zdecentralizowanej dotyczącej preparatów Teicoplanin Hospira 200 mg i 400 mg w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Oryginalny produkt leczniczy – Targocid 400 mg – jest zatwierdzony w Niemczech od dnia 10 marca 1992 r. Pomimo stwierdzenia różnic w profilu glikopeptydów wnioskodawca utrzymuje, że jego produkt jest zasadniczo podobny do innowacyjnego produktu leczniczego Targocid. Z tego powodu wnioskodawca przeprowadził serię badań przedklinicznych i dokonał przeglądu opublikowanego piśmiennictwa dotyczącego aktywności biologicznej poszczególnych składowych teicoplaniny. W badaniu fazy I nie wykazano równoważności farmakokinetycznej dla całkowitej ekspozycji na lek. Równoważności nie wykazano także podczas oceny wartości AUC dla wolnego leku. W celu dostarczenia dalszych informacji dotyczących profilu PK/PD i wykazania zbliżonego bezpieczeństwa i skuteczności wnioskodawca przeprowadził badanie dotyczące równoważności biologicznej. Uznano, że preparaty Teicoplanin Hospira i Targocid są porównywalne w odniesieniu do całkowitej zawartości czynnego leku, ale różnią się składem składowych TA-2, co wywołało silny sprzeciw. Dlatego też procedurę zgłoszono do CHMP. Głównym problemem wymagającym rozpatrzenia było niewykazanie, że preparat Teicoplanin Hospira jest generykiem leku Targocid. CHMP sformułował listę pytań do wyjaśnienia przez wnioskodawcę.

Pytanie 1 – *Różnice dotyczące składu dwóch produktów i wynikające z nich różnice wartości AUC nie wskazują jednoznacznie, że preparat Teicoplanin Hospira i produkt referencyjny Targocid są zasadniczo podobne. Wnioskodawca jest zatem proszony o pełne uzasadnienie, czy potrzebne są dodatkowe dane kliniczne w postaci badania porównawczego do oceny bezpieczeństwa i skuteczności względem produktu innowacyjnego, aby można było przyznać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.*

Badanie kliniczne fazy 1 do oceny profilu PK/PD

Wnioskodawca przyjął, że wartości AUC 0-tlast i AUC 0-inf były poniżej dopuszczalnej granicy, co świadczy o tym, że przedmiotowe dwa preparaty nie były równoważne farmakokinetycznie przez cały okres ekspozycji na lek. Okresy półtrwania składowych TA2 zależą od ich lipofilności i ponieważ preparat Teicoplanin Hospira ma proporcjonalnie mniejszą zawartość składowych z dłuższym okresem półtrwania i proporcjonalnie większą z krótszym okresem półtrwania, pełna eliminacja całej teicoplaniny jest szybsza, a zatem otrzymywana wartość AUC jest niższa. Oceniono proces wiązania z białkami i wykazano, że niezwiązane części każdej składowej były zasadniczo zbliżone dla preparatów Targocid i Teicoplanin Hospira, oraz potwierdzono, że stopnie wiązania poszczególnych składowych z białkami nie różniły się w zależności od ich składu. Wiadomo, że związany lek nie wywiera swojego wpływu leczniczego i że w przypadku środków przeciwbakteryjnych tylko lek w postaci wolnej zwalcza zakażenia. Zatem związek profilów PK/PD leków przeciwbakteryjnych zależy od wolnego leku. Wnioskodawca zbadał zarówno dostępny czynny lek (wartość AUC dla wolnego leku), jak i wielkość stosunków wartości AUC dla całego i wolnego leku do MIC, wnioskując, że preparat Teicoplanin Hospira jest co najmniej tak samo skuteczny jak preparat Targocid. Oceniono wpływ zmienności farmakokinetycznej na spodziewany wynik (AUC/MIC) i nawet przy różnicach w rozkładzie składowych, ogólne wielkości stosunku wartości AUC do MIC są podobne dla obu produktów. Według wnioskodawcy oznacza to zasadniczo zbliżony skutek leczniczy. Wnioskodawca omówił kwestię zgodności preparatu Teicoplanin Hospira z monografią i stwierdził, że dokładniejsze kontrole poszczególnych proponowanych składowych wskazują, że aktywny składnik farmaceutyczny stosowany w preparacie Teicoplanin Hospira spełnia wymagania zawarte w obu monografiach i że poszczególne składowe są kontrolowane w o wiele większym zakresie. Zmienność dotycząca składu jest związana z produktem fermentacji i oba produkty wykazują zmienność dla wszystkich poszczególnych składowych, pozostając jednak w zgodności z Farmakopeą Japońską i Farmakopeą Europejską. Na tej podstawie wnioskodawca uznał, że małe różnice w budowie czynnych składowych prawdopodobnie nie wpłyną na bezpieczeństwo i skuteczność leku in vivo.

Wyniki badań nieklinicznych

Wnioskodawca przeprowadził intensywny program badań w celu porównania aktywności preparatów Teicoplanin Hospira i Targocid przeciwko wielu gatunkom o klinicznym znaczeniu i wykazał zasadnicze podobieństwo preparatów Teicoplanin Hospira i Targocid w odniesieniu do wszystkich poszczególnych szczepów i gatunków. Większość wartości MIC była identyczna dla obu preparatów, a pozostałe 10,2% wyników zmieściło się w obrębie dwukrotnego rozcieńczenia. W badaniu udowodniono, że aktywność biologiczna preparatów Teicoplanin Hospira i Targocid jest równoważna i w ten sposób potwierdzono, że nieznaczne różnice w budowie poszczególnych składników czynnych teikoplaniny nie mają wpływu na aktywność biologiczną. Wnioskodawca omówił także wyniki badania przeprowadzonego na myszach neutropenicznym z zakażeniem uda, przekonując, że wskazują one wyraźnie na jednakową skuteczność preparatów Teicoplanin Hospira i Targocid w zmniejszaniu liczby bakterii, co potwierdza przypuszczenie, że różnice w budowie poszczególnych składowych nie wpływają na aktywność biologiczną produktu leczniczego.

Dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskane na podstawie badania klinicznego i nieklinicznego badania toksykologicznego

Wnioskodawca stwierdził, że sposób dawkowania teikoplaniny jest przewidywalny, dlatego przy standardowym dawkowaniu klinicznym toksyczność w zależności od dawki nie powinna budzić obaw. Przypadkowe przedawkowanie nie wywołało zdarzeń niepożądanych ani zaburzeń. Substancje powstające w procesie fermentacji są dobrze poznane i wnioskodawca wprowadził program oceny toksyczności, aby wykazać profil bezpieczeństwa zbliżony do leku oryginalnego. Ogólnie łączne liczby zgłaszanych zdarzeń niepożądanych były podobne dla obu leków. Większość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny i nie uznano ich związku z podawaniem leku. Wnioskodawca uznał, że dodatkowe dane kliniczne nie są konieczne.

Zdaniem CHMP podobieństwo w odniesieniu do wolnego leku jest istotne, a przy rozpatrywaniu wartości AUC dla wolnego leku w przypadku preparatu Teicoplanin Hospira suma wszystkich wolnych składowych TA2 jest o 13% wyższa. Różnice te oznaczają, że preparat Teicoplanin Hospira nie jest generykiem leku Targocid i że potencjalny wpływ na bezpieczeństwo leku nadal nie jest jasny. CHMP zauważył, że proponowane specyfikacje umożliwiają znacznie lepszą kontrolę poszczególnych składowych, niż sama ich zgodność z monografiami. Jednakże nie świadczy to o tym, że preparat Teicoplanin Hospira jest generykiem leku Targocid. CHMP zwrócił uwagę na badanie na myszach neutropenicznym, w którym wykazano skuteczność w zmniejszaniu liczby bakterii i równoważność biologiczną. Odnosnie do bezpieczeństwa, wyniki badania TEC062 wskazują na brak różnic pomiędzy preparatami Teicoplanin Hospira i Targocid, jednakże z powodu przedwczesnego zakończenia badania nie można było wyciągnąć rzetelnych wniosków, chociaż nic nie wskazywało na zróżnicowane profile bezpieczeństwa przedmiotowych dwóch produktów. Ostatecznie CHMP jest zdania, że różnica w stężeniu składowych glikopeptydowych wyklucza uznanie preparatu Teicoplanin Hospira za generyk preparatu Targocid, pomimo zgodności składu z Farmakopeą Japońską i projektem Farmakopei Europejskiej. CHMP zwrócił się do wnioskodawcy o przedstawienie dodatkowego uzasadnienia, że preparat Teicoplanin Hospira jest generykiem preparatu Targocid.

Pytanie 2 – *Wnioskodawca jest proszony o pełne uzasadnienie tego, dlaczego przedstawione badanie fazy I nie powinno być traktowane jako badanie nieudane.*

Wnioskodawca odpowiedział, że badanie fazy I (TEC062) przedstawione na poparcie tego wniosku nie powinno być traktowane jako badanie nieudane, ponieważ zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi, a podczas kontroli badania nie wykryto poważnych wad, zwłaszcza w odniesieniu do przebiegu badania. Wnioskodawca przedstawił także dokument podsumowujący, w którym stwierdzono, że w badaniu dokonano oceny innych punktów końcowych, takich jak: właściwości farmakodynamiczne, wiązanie z białkami i ocena właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych głównych składowych, ponieważ uważa się, że tylko wolny lek (teikoplanina niezwiązana z białkami) odpowiada za aktywność farmakodynamiczną. Chociaż w wytycznych EMEA dotyczących równowagi biologicznej przewiduje się, że dla produktów podawanych dożylnie badanie dotyczące równowagi biologicznej nie jest wymagane, dostarczyło ono dodatkowych, przydatnych informacji. Badanie zostało przedwcześnie wstrzymane

z przyczyn bezpieczeństwa, ale pomimo tego przeprowadzono ocenę dostępnych danych farmakokinetycznych teikoplaniny w zakresie, w jakim pozwalały na to uzyskane dane. Z punktu widzenia dobrej praktyki klinicznej i w odniesieniu do informacji, które potwierdzają dane chemiczne, produkcyjne i dotyczące kontroli oraz dane niekliniczne, badanie TEC062 nie może być uznane za nieudane. CHMP uważa, że w odniesieniu do właściwości farmakodynamicznych, w badaniu wykazano, że oba preparaty Teicoplanin Hospira i Targocid miały podobną aktywność bakteriobójczą w surowicy i że odsetki wolnego leku dla każdej składowej były podobne dla obydwu produktów. Jednakże na podstawie tych wyników nie można uznać, że preparat Teicoplanin Hospira jest generykiem preparatu Targocid w odniesieniu do całkowitego podobieństwa. Kwestia ta została uznana za nierozwiązaną i wymaga dalszego omówienia.

Pytanie 3 – *Wnioskodawca powinien omówić podstawy naukowe dalszej analizy post hoc dotyczącej AUC dla wolnego leku zamiast AUC całkowitego.*

Wnioskodawca omówił wyniki analizy post hoc dotyczącej AUC dla wolnego leku, a nie AUC całkowitego. Zbadano zwłaszcza właściwości kinetyczne niewiązanych z białkami składowych teikoplaniny odpowiadających za jej aktywność (TA2 1-5). Właściwości farmakokinetyczne teikoplaniny zostały ocenione zarówno dla całego związku, jak i dla poszczególnych składowych i analizy składowych potwierdziły, że właściwości farmakokinetyczne oddzielnych składowych TA2 są takie same dla preparatów Teicoplanin Hospira i Targocid. Wnioskodawca uznaje za odpowiednie zmierzenie wartości AUC dla wolnego leku (jako sumy głównych czynnych składowych leku). CHMP zaakceptował odpowiedź wnioskodawcy. Z farmakodynamicznego punktu widzenia wartość AUC dla wolnego leku jest najważniejszym parametrem farmakokinetycznym.

Pytanie 4 – *Wnioskodawca twierdzi, że w praktyce klinicznej dawka teikoplaniny jest dostosowywana do przebiegu klinicznego i najniższych stężeń w surowicy, zwłaszcza w ciężkich zakażeniach. Wnioskodawca powinien przedstawić dane (np. wytyczne), wskazujące, że dostosowywanie dawki do przebiegu klinicznego jest ogólnie akceptowane i praktykowane.*

Wnioskodawca stwierdził, że u wszystkich pacjentów, niezależnie od stanu czynności nerek, należy obowiązkowo ustalić właściwe dawki nasycające teikoplaniny w celu uzyskania odpowiedniego stężenia terapeutycznego we wczesnym okresie leczenia. Następnie ważne jest monitorowanie stężenia terapeutycznego leku w celu zapewnienia optymalnego dawkowania i zaleca się monitorowanie stężenia teikoplaniny i takie dostosowanie dawkowania, aby utrzymać najniższe stężenie leku na poziomie co najmniej 20 mg/l. Monitorowanie stężenia leku jest zalecane w wielu wytycznych. Wnioskodawca stwierdził, że dostosowywanie dawki teikoplaniny na podstawie kontroli stężenia leku we krwi jest zalecane w wielu aktualnych wytycznych i że wytyczne w proponowanej ChPL dają solidne podstawy do prowadzenia pacjentów wymagających leczenia teikoplaniną. CHMP zaakceptował odpowiedź wnioskodawcy, ponieważ przedstawione dokumenty zawierające wytyczne popierające monitorowanie teikoplaniny uznano za odpowiednie.

Pytanie 5 – *Analiza post hoc przeprowadzona przez wnioskodawcę w odpowiedzi na komentarz zainteresowanego państwa członkowskiego w dniu 145. została przeprowadzona w oparciu o wielkości poszczególnych stosunków C_{max}/MIC lub AUC/MIC określonych dla każdej składowej, a następnie zsumowanych. Wnioskodawca powinien przedstawić analizę w oparciu o całkowite stężenie teikoplaniny w surowicy.*

Wnioskodawca uznał, że wyniki farmakokinetyczne dla całkowitego stężenia teikoplaniny wykazały, że wartości C_{max} i T_{max} dla preparatów Teicoplanin Hospira i Targocid były bardzo podobne, a wartość 90% CI dla C_{max} mieściła się w zakresie uznania dla równoważności biologicznej. Jednakże wartości AUC 0-tłast i AUC 0-inf dla preparatu Teicoplanin Hospira były niższe, co wskazuje, że nie wykazano równoważności farmakokinetycznej dla całkowitej (lek związany i niezwiązany) ekspozycji na lek. Wnioskodawca ocenił wielkości stosunku AUC do MIC dla oddzielnych 5 składowych i dla wolnego leku, ponieważ teikoplanina silnie wiąże się z białkami i aktywność biologiczna preparatu jest wynikiem działania

głównie wolnej postaci leku. Zdaniem wnioskodawcy suma wielkości poszczególnych stosunków określonych dla każdej składowej jest zasadniczo zbliżona do wartości całkowitego stężenia teikoplaniny. CHMP zapoznał się z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę i zgodził się, że wolny lek jest ważniejszy dla aktywności biologicznej i jest przez to lepszym parametrem do wykazania równowagi farmakodynamicznej.

Pytanie 6 – *Wartości MIC stosowane w obliczeniach dla każdej składowej nie zostały zatwierdzone przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST). Należało raczej zastosować wartości podane przez EUCAST dla całkowitego stężenia teikoplaniny.*

Wnioskodawca stwierdził, że moc przeciwbakteryjna leku jest sumą części składowych i że moc przeciwbakteryjna *in vitro* jest ustalana na podstawie oceny MIC. Preparat Teicoplanin Hospira stanowi inną mieszaninę składowych niż lek oryginalny. Jednakże zdaniem wnioskodawcy wykorzystywanie wartości MIC dla całkowitej teikoplaniny do oceny wpływu różnic w proporcjach składowych w preparatach jest nieuzasadnione. Brak zatwierdzonych przez EUCAST wartości MIC dla składowych dla jakiegokolwiek ze środków przeciwbakteryjnych nie powinien stanowić argumentu przeciwko ich stosowaniu. CHMP zgodził się z odpowiedzią wnioskodawcy i uznał ten problem za rozwiązany.

CHMP przyjął, że ustalono bezpieczeństwo i skuteczność oraz ogólną równoważność. Jednakże nie ustalono dokładnego poziomu aktywności, co jest konieczne do określenia zaleceń do stosowania. Dlatego też CHMP ustalił listę nierozwiązanych problemów, którą przedstawił wnioskodawcy: „Po dyskusji i rozpatrzeniu różnic w składzie i wykazanych różnic farmakokinetycznych, zdaniem CHMP nie wykazano w dostateczny sposób, że preparat Teicoplanin Hospira jest generykiem preparatu Targocid. Biorąc pod uwagę podstawy prawne wniosku, w CHMP zaobserwowano wyraźnie negatywny trend. Wnioskodawca jest zatem proszony o dodatkowe uzasadnienie tego, że preparat Teicoplanin Hospira jest generykiem preparatu Targocid na piśmie i/lub podczas sesji wyjaśnień ustnych, z uwzględnieniem opinii CHMP”. Wnioskodawca zdecydował, że odpowie na listę nierozwiązanych problemów podczas sesji wyjaśnień ustnych. Firma nie przedstawiła żadnych nowych danych, ale powtórzyła poprzednie argumenty. CHMP uznał, że zgodność z wymogami Farmakopei Europejskiej nie jest równoznaczna z tym, że preparat Teicoplanin Hospira jest generykiem preparatu Targocid, i ponownie stwierdził, że wykazanie tego ma kluczowe znaczenie dla uzyskania dopuszczenia do obrotu.

Procedura ponownej oceny na mocy art. 32 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami

W odpowiedzi na przedstawione powody uzasadniające decyzję o nieuznaniu preparatu Teicoplanin Hospira za generyk innowacyjnego leku Targocid, wnioskodawca złożył wniosek o ponowną ocenę opinii CHMP i kolejno odniósł się do trzech podstaw odmowy przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Podstawa 1: Wnioskodawca nie uzasadnił w dostateczny sposób, dlaczego nie spełniono wymogów określonych w specyfikacjach leku innowacyjnego.

CHMP zapoznał się z odpowiedzią wnioskodawcy i z podsumowaniami opinii otrzymanymi od agencji krajowych. Wnioskodawca twierdził, że wnioskodawcy leków generycznych nie mają dostępu do specyfikacji produktów oryginalnych i że z tego powodu podjął się stworzenia aktywnego składnika farmaceutycznego zawierającego składowe na poziomach podobnych do obecnych w leku Targocid. Wnioskodawca uważa, że uzyskany produkt jest zgodny z opublikowaną monografią Europejskiego Dyrektoriatu ds. Jakości Leków (EDQM) dla teikoplaniny, ale stwierdził, że tylko podmiot odpowiedzialny leku oryginalnego został poproszony o komentarze dotyczące tej monografii, a komentarze przedstawione przez firmę Hospira nie zostały uwzględnione. Wnioskodawca uznał, że biorąc pod uwagę składowe teikoplaniny i ich odpowiednie ilości, lipofilność i stężenia MIC, wielu ekspertów uważa, że w warunkach klinicznych teikoplanina powinna być traktowana jako całość niezależnie od poziomów składowych, ponieważ różnice we właściwościach farmakokinetycznych są niewielkie.

CHMP zauważył, że aby można było uznać, iż preparat Teicoplanin Hospira jest produktem generycznym, różnica w ilościach składowych glikopeptydowych musi być dopuszczalna i nie może ona prowadzić do powstawania różnic dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności. Oba produkty zawierają te same składowe i pomimo różnic w proporcjach składowych, oba są zgodne się z monografią Farmakopei Europejskiej. Jednakże, chociaż monografie zapewniają dopuszczalną jakość, nie ustalają równoważności terapeutycznej. Należało zatem wykazać, że różnice w proporcjach składowych nie powodują różnic dotyczących skuteczności/bezpieczeństwa. Zdaniem CHMP dane kliniczne i niekliniczne oraz przedstawione badania oceniające równoważność biologiczną nie wykazują tego w dostateczny sposób. CHMP zdaje sobie sprawę, że specyfikacje leku innowacyjnego mają charakter poufny, jednakże analiza serii produktu innowacyjnego umożliwia określenie zmienności poziomów składowych w leku innowacyjnym, a spełnienie wymogów specyfikacji w zakresie zmienności zapewniłoby równoważność. Ponieważ wartości proporcji odnotowane dla preparatu Teicoplanin Hospira nie mieszczą się w tym zakresie, nie można założyć równoważności na podstawie samych badań *in vitro*. W odniesieniu do twierdzenia, że w dostępnym piśmiennictwie znajdują się informacje wykazujące, że teikoplanina powinna być traktowana całościowo niezależnie od właściwych poziomów składowych, CHMP uważa, że zostałyby to uwzględnione podczas opracowywania monografii Farmakopei Europejskiej. Ponadto przeprowadzone przez wnioskodawcę badania *in vitro* MIC nie są dostatecznie dokładne, aby wykryć jakiegokolwiek różnice pomiędzy przedmiotowymi obydwo produktami, ponieważ aktywność przeciwbakteryjna *in vitro* jest niezależna od lipofilności, rozkładu tkankowego i klirensu składowych.

Podstawa 2: Równoważność biologiczna nie została wykazana dla każdej składowej.

Wnioskodawca nie omówił dalej wyników częściowo zakończonych badań oceniających równoważność biologiczną, w których oceniano wartości AUC i C_{max}, skoro CHMP uznał, że z uwagi na naturę leku wartość AUC dla całego leku nie jest odpowiednia do wykazania równoważności biologicznej. Ponieważ CHMP uznał, że wartość AUC dla wolnego leku jest najważniejszym parametrem farmakokinetycznym i że dominującym czynnikiem farmakodynamicznym wpływającym na wynik kliniczny i mikrobiologiczny jest wielkość stosunku wartości AUC do MIC, wnioskodawca stwierdził, że najważniejszym parametrem farmakokinetycznym/farmakodynamicznym w ocenie wpływu mikrobiologicznego i klinicznego jest wielkość stosunku wartości AUC dla wolnego leku do MIC. Zatem wnioskodawca argumentował, że suma wielkości stosunków wartości AUC dla wolnego leku do MIC poszczególnych składowych jest dowodem na porównywalną aktywność produktu generycznego i leku innowacyjnego. Wnioskodawca omówił różnice w poziomach składowych i stwierdził, że równoważność biologiczną lub zasadnicze podobieństwo preparatu Teicoplanin można najlepiej ocenić, porównując sumę wielkości stosunków wartości AUC dla wolnego leku do MIC dla poszczególnych składowych. Wielkość stosunku wartości AUC wolnego leku do MIC dla sumy składowych TA₂ różniła się w granicach 2% w porównaniu z tą wartością dla leku Targocid, a ogół badań przedklinicznych dotyczących MIC wraz z badaniem na myszach z zakażeniem uda i identycznymi zmianami bakteriobójczymi w surowicy potwierdza, że aktywność mikrobiologiczna obydwu produktów jest taka sama i obydwa produkty można uznać za równoważne farmakodynamicznie. Zatem wnioskodawca uznaje preparat Teicoplanin Hospira za generyk leku Targocid.

CHMP zapoznał się z wynikami porównania farmakokinetyki, farmakodynamiki i bezpieczeństwa preparatu Teicoplanin Hospira i leku oryginalnego. Wyniki wskazują na podobieństwo wolnego leku dla każdej składowej teikoplaniny. Jednakże podczas oceny produktu generycznego nie ustalono wiarygodności i czułości przeprowadzonych pomiarów wartości AUC dla wolnego leku i parametrów PK/PD, a takie podejście jest sprzeczne z wytycznymi CHMP w sprawie badania biodostępności i biorównoważności. Charakter substancji czynnej i zastosowanego procesu fermentacji może prowadzić do różnic składowych wpływających na lipofilność leku i w ten sposób na farmakokinetykę. Rzeczywiście parametry farmakokinetyczne wskazują, że nie można było wykazać równoważności biologicznej w odniesieniu do wartości AUC. Porównywalna wielkość stosunku wartości AUC dla wolnego leku do MIC nie może nie uwzględniać potencjalnych różnic farmakokinetycznych ani wyników badania dotyczącego równoważności biologicznej. Dla leków generycznych, w tym dla preparatu teikoplaniny do wstrzykiwań, równoważność biologiczna powinna zostać wykazana, ponieważ potwierdzające dane kliniczne nie są dostatecznie dokładne, aby pozwolić wykryć różnice pomiędzy preparatami. Ponadto stosowanie wartości MIC z danych

opublikowanych w 1984 r. nie znajduje potwierdzenia, a wiązanie profilu PK/PD z wynikami klinicznymi i prawdopodobieństwem uzyskania określonych celów nie jest akceptowane dla wniosków skróconych. CHMP zwrócił także uwagę, że nieznane są parametry farmakokinetyczne składowych u dzieci i że różnice w składzie mogą u dzieci prowadzić do wyraźniejszych różnic farmakokinetycznych, ponieważ dane z piśmiennictwa wskazują na różnice właściwości farmakokinetycznych u dorosłych i u dzieci.

Podstawa 3: Ponadto przedstawione dodatkowe dane niekliniczne i wyniki testów z surowicy dotyczące działania bakteriobójczego są niewystarczające, aby we właściwy sposób wykazać, że preparat Teicoplanin Hospira jest generykiem leku Targocid.

Wnioskodawca omówił prawne podstawy wniosku i stwierdził, że został on zaakceptowany przez referencyjne państwo członkowskie i pozostałe państwa członkowskie, uznając, że warunki podstawy prawnej zostały spełnione. Zatem zgodnie z wytycznymi w sprawie badania biodostępności i biorównoważności (CPMP/EWP/QWP/1401/98) badanie dotyczące równoważności biologicznej nie jest wymagane. Oprócz różnic w poziomie składowych TA2 nie zgłoszono zastrzeżeń do zastosowanego procesu wytwarzania, zwłaszcza w odniesieniu do zanieczyszczeń. Następnie wnioskodawca zdefiniował substancję czynną, odnosząc się do INN i monografii farmakopealnych, stwierdzając, że preparat Teicoplanin Hospira spełnia wszystkie kryteria niezbędne do uznania go za generyk produktu oryginalnego. Wnioskodawca ponadto szczegółowo omówił potwierdzające dane z badań przedklinicznych, opisując przedstawione badania (dwa badania MIC z wykorzystaniem wielu mikroorganizmów, badanie na modelu myszy neutropenicznych z zakażeniem uda i badanie oceniające toksyczność po podaniu wielokrotnym przeprowadzone na szczurach). Wnioskodawca uznał, że wszystkie te badania potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Teicoplanin Hospira i że ich wyniki były podobne do wyników uzyskanych dla leku oryginalnego. Badanie na modelu myszy neutropenicznych z zakażeniem uda zostało uznane za odzwierciedlenie głębokiej infekcji umiejscowionej. Uznano też, że umożliwia ono porównanie cech penetracji tkankowej preparatów Teicoplanin Hospira i Targocid. Podsumowując, niezależnie od podstaw prawnych wnioskodawca uważa, że produkt został opracowany zgodnie ze wszystkimi właściwymi dla teicoplaniny specyfikacjami i że jakiegokolwiek dodatkowe badania niekliniczne nie są konieczne. Wszystkie składowe są dobrze opisane i łatwo wykrywalne i nie ma wątpliwości, że każda oddzielna składowa w preparacie Teicoplanin Hospira ma takie same właściwości, jak w leku Targocid.

CHMP dokonał oceny badań i uznał, że wyniki MIC dla preparatu Teicoplanin Hospira i leku oryginalnego były zbliżone i że nie obserwowano różnic w aktywności przeciwbakteryjnej ani w skuteczności. Jednakże zwrócono uwagę, że nie zmierzono stężenia składowych leku w tkankach, a w odniesieniu do toksyczności nie można wywnioskować, czy przedmiotowe produkty są porównywalne, ponieważ badania histopatologiczne przeprowadzono tylko dla preparatu Teicoplanin Hospira. Ponadto zdaniem CHMP w badaniu przeprowadzonym przez wnioskodawcę nie wykazano równoważności biologicznej preparatów Teicoplanin Hospira i Targocid, a badania MIC nie są dostatecznie dokładne, aby wykryć różnice pomiędzy dwoma preparatami w przypadku teicoplaniny, ponieważ aktywność przeciwbakteryjna *in vitro* jest niezależna od lipofilności, dystrybucji tkankowej i klirensu składowych, tj. różnic w ekspozycji ogólnoustrojowej. Podczas oceny wniosków skróconych wyniki badań na zwierzętach nie zastępują wyników porównawczych farmakokinetycznych badań klinicznych.

PODSTAWY DO ODMOWY

Podsumowując, CHMP zauważył, że pomimo zgodności z monografią Farmakopei Europejskiej, jakość preparatu Teicoplanin Hospira różni się od składowych leku innowacyjnego, ponieważ preparat Teicoplanin Hospira nie spełnia wymogów specyfikacji w odniesieniu do poszczególnych składowych glikopeptydowych. Zdaniem CHMP, z uwagi na różnice w ekspozycji ogólnoustrojowej pomiędzy preparatami Teicoplanin Hospira i Targocid i niedokonanie pomiaru wpływu różnic składowych na stężenie leku w tkankach, nie można wykazać równoważności biologicznej. Przedstawione dodatkowe niekliniczne badania i wyniki testów z surowicy dotyczących działania bakteriobójczego nie są wystarczające, aby w odpowiedni sposób wykazać, że preparat Teicoplanin Hospira jest generykiem leku Targocid. Dlatego też

CHMP podtrzymał wcześniejszą opinię, że nie można zatwierdzić obecnego wniosku o dopuszczenie do obrotu.

Zważywszy, że:

- preparat Teicoplanin Hospira nie spełnia wymogów specyfikacji leku oryginalnego w odniesieniu do poszczególnych składowych glikopeptydowych i że wykazano, iż nie jest równoważny biologicznie z lekiem oryginalnym,
- przedstawione dodatkowe dane niekliniczne i wyniki testów z surowicy do oceny działania bakteriobójczego są niewystarczające, aby w odpowiedni sposób wykazać, że preparat Teicoplanin Hospira jest generykiem leku Targocid,

CHMP zalecił odmowę udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Teicoplanin Hospira pod różnymi nazwami (zob. Aneks I).