

DODATEK I

SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVIL, POTI UPORABE ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV V DRŽAVAH ČLANICAH

<u>Država članica</u> <u>EU/EGP</u>	<u>Imetnik</u> <u>dovoljenja za</u> <u>promet z</u> <u>zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska</u> <u>oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>	<u>Vsebina</u> <u>(koncentracija)</u>
Avstrija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Združeno kraljestvo	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	intravenska uporaba (injiciranje ali infundiranje) intramuskularna uporaba	200 mg/vialo (66,7 mg/ml)
Avstrija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Združeno kraljestvo	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	intravenska uporaba (injiciranje ali infundiranje) intramuskularna uporaba	400 mg/vialo (133,4 mg/ml)
Nemčija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Združeno kraljestvo	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	intravenska uporaba (injiciranje ali infundiranje) intramuskularna uporaba	200 mg/vialo
Nemčija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Združeno kraljestvo	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	intravenska uporaba (injiciranje ali infundiranje) intramuskularna uporaba	400 mg/vialo

<u>Država članica</u> <u>EU/EGP</u>	<u>Imetnik</u> <u>dovoljenja za</u> <u>promet z</u> <u>zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska</u> <u>oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>	<u>Vsebina</u> <u>(koncentracija)</u>
Irska		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Združeno kraljestvo	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	intravenska uporaba (injiciranje ali infundiranje) intramuskularna uporaba	200 mg/vialo
Irska		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Združeno kraljestvo	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	intravenska uporaba (injiciranje ali infundiranje) intramuskularna uporaba	400 mg/vialo
Italija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Združeno kraljestvo	Teicoplanina Hospira	200 mg	prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	intravenska uporaba (injiciranje ali infundiranje) intramuskularna uporaba	200 mg/vialo
Italija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Združeno kraljestvo	Teicoplanina Hospira	400 mg	prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	intravenska uporaba (injiciranje ali infundiranje) intramuskularna uporaba	400 mg/vialo
Portugalska		Hospira UK Limited,	Teicoplanina Hospira	200 mg	prašek in	intravenska	200 mg/vialo

<u>Država članica</u> <u>EU/EGP</u>	<u>Imetnik</u> <u>dovoljenja za</u> <u>promet z</u> <u>zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska</u> <u>oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>	<u>Vsebina</u> <u>(koncentracija)</u>
		Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Združeno kraljestvo	200 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão		vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	uporaba (injiciranje ali infundiranje) intramuskularna uporaba	
Portugalska		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Združeno kraljestvo	Teicoplanina Hospira 400 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	400 mg	prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	intravenska uporaba (injiciranje ali infundiranje) intramuskularna uporaba	400 mg/vialo
Španija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Združeno kraljestvo	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	intravenska uporaba (injiciranje ali infundiranje) intramuskularna uporaba	200 mg/vialo
Španija		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Združeno kraljestvo	Teicoplanina Hospira 400 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	400 mg	prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	intravenska uporaba (injiciranje ali infundiranje) intramuskularna uporaba	400 mg/vialo
Združeno kraljestvo		Hospira UK Limited, Queensway, Royal	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for	200 mg	prašek in vehikel za	intravenska uporaba	200 mg/vialo

<u>Država članica</u> <u>EU/EGP</u>	<u>Imetnik</u> <u>dovoljenja za</u> <u>promet z</u> <u>zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska</u> <u>oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>	<u>Vsebina</u> <u>(koncentracija)</u>
		Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Združeno kraljestvo	Solution for Injection or Infusion		raztopino za injiciranje ali infundiranje		
Združeno kraljestvo		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Združeno kraljestvo	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	prašek in vehikel za raztopino za injiciranje ali infundiranje	intravenska uporaba	400 mg/vialo

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA ZAVRNITEV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA TEICOPLANIN HOSPIRA IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Leta 2005 je družba Hospira UK predložila vlogi za decentraliziran postopek za zdravilo Teicoplanin Hospira 200 mg in 400 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje v okvirih člena 28 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena. Originatorsko zdravilo Targocid 400 mg je registrirano v Nemčiji od 10. marca 1992. Predlagatelj je uveljavljal osnovno podobnost z inovatorskim zdravilom Targocid kljub priznavanju razlik v profilu glikopeptidov. Predlagatelj je zato izvedel niz predkliničnih študij ter opravil pregled objavljene literature o biološki aktivnosti posameznih podkomponent teikoplanina. Rezultati študije faze I niso dokazali farmakokinetične enakovrednosti skupne izpostavljenosti zdravilu. Poleg tega vrednotenje AUC prostega zdravila ni dokazalo enakovrednosti. Predlagatelj je opravil študijo biološke enakovrednosti, s katero je želel pridobiti dodatne informacije o farmakokinetiki in farmakodinamiki ter dokazati podobno varnost in učinkovitost. Štelo se je, da sta zdravili Teicoplanin Hospira in Targocid primerljivi v smislu skupne vsebnosti aktivnega zdravila, vendar se razlikujeta v sestavi podkomponent TA-2, kar je povzročilo velike zadržke. Postopek je bil zato napoten na CHMP. Glavno vprašanje obravnave je bil neuspešen dokaz, da je zdravilo Teicoplanin Hospira generično zdravilo zdravila Targocid. CHMP je pripravil seznam vprašanj, na katera naj bi predlagatelj odgovoril.

Vprašanje št. 1 – *Različna sestava obeh zdravil in posledične razlike vrednosti AUC ne dokazujejo jasno, da sta zdravilo Teicoplanin Hospira in referenčno zdravilo Targocid v osnovi podobni. Predlagatelja zato prosimo, da popolnoma utemelji, ali so pred odobritvijo dovoljenja za promet z zdravilom potrebni dodatni klinični podatki v obliki primerjalne študije varnosti in učinkovitosti z inovatorskim zdravilom.*

Klinična farmakokinetika in farmakodinamika faze 1

Predlagatelj je potrdil, da sta bili AUC 0-tlast in AUC 0-inf precej pod sprejemljivim razponom, kar kaže, da priprava nista bila farmakokinetično enakovredna v smislu skupne izpostavljenosti zdravilu. Razpolovne dobe komponent TA2 korelirajo z njihovo lipofilnostjo. Ker zdravilo Teicoplanin Hospira vsebuje manjši delež podkomponent z daljšo razpolovno dobo in višji delež komponent s krajšo razpolovno dobo, je končna eliminacija skupnega teikoplanina hitrejša, nastala AUC pa nižja. Pri oceni vezave na beljakovine so ugotovili, da je nevezana frakcija vsake podkomponente v osnovi podobna med zdraviloma Targocid in Teicoplanin Hospira, in potrdili, da se posamezne vrednosti vezave na beljakovine za podkomponente ne razlikujejo med različnimi sestavami komponent. Dogovorjeno je, da vezano zdravilo ni zmožno izražati terapevtskega učinka ter da pri protimikrobnih snoveh okužbe zdravi le prosto zdravilo. Zato zveze v okviru farmakokinetike in farmakodinamike temeljijo na prostem zdravilu. Predlagatelj je pregledal razpoložljivo aktivno zdravilo (AUC prostega zdravila) in skupno zdravilo ter AUC/MIK prostega zdravila ter zaključil, da je zdravilo Teicoplanin Hospira vsaj tako učinkovito kot zdravilo Targocid. Ocenjevali so učinke variabilnosti farmakokinetike na pričakovani izid (AUC/MIK) in kljub razlikam v porazdelitvah podkomponent so skupne vrednosti AUC/MIK med zdraviloma podobne. Predlagatelj to razlaga kot pokazatelja osnovne podobnosti terapevtskega izida. Predlagatelj je razpravljal o skladnosti zdravila Teicoplanin Hospira z monografijami, pri čemer navaja, da predlagani strožji nadzor nad posameznimi komponentami kaže, da zdravilna učinkovina v zdravilu Teicoplanin Hospira ustreza zahtevam obeh monografij ter da so posamezne komponente nadzorovane veliko bolje. Variabilnost sestave podkomponent je inherentna fermentacijskemu produktu in obe zdravili kažeta variabilnost vseh posameznih komponent, ki pa ostaja precej znotraj japonske in evropske specifikacije. Predlagatelj je zaključil, da s tega stališča majhne razlike v sestavi aktivnih frakcij malo verjetno vplivajo na varnost in učinkovitost zdravila *in vivo*.

Rezultati neklinične študije

Predlagatelj je izvedel obsežen program preskušanja, s katerim je želel opredeliti aktivnost zdravila Teicoplanin Hospira v primerjavi z zdravilom Targocid proti številnim klinično pomembnim vrstam bakterij, ter dokazati osnovno podobnost med zdraviloma Teicoplanin Hospira in Targocid za vse bakterijske seve in vrste. Večina vrednosti MIC je bila enaka pri obeh pripravkih, preostalih 10,2 % rezultatov je znotraj dvakratne razredčine. V študiji so zaključili, da je biološka aktivnost zdravila

Teicoplanin Hospira enakovredna zdravilu Targocid, in s tem potrdili, da majhne razlike v sestavi posamezne zdravilne učinkovine teicoplanina ne vplivajo na biološko aktivnost. Predlagatelj je razpravljal tudi o podatkih iz študije okužbe stegna pri nevtropeničnih miškah z argumenti, da rezultati jasno kažejo enako učinkovitosti zdravil Teicoplanin Hospira in Targocid pri zmanjševanju števila bakterij, s čimer je potrjeno, da razlike v relativni sestavi posameznih komponent ne vplivajo na biološko aktivnost zdravila.

Podatki o varnosti, pridobljeni iz klinične študije in neklinične študije toksičnosti

Predlagatelj je navedel, da je režim odmerjanja napovedljiv, zato od odmerka odvisna toksičnost ni zadržek pri standardni klinični rabi. Nenamerno preveliko odmerjanje ni imelo neželenih učinkov ali nenormalnosti. Sorodne snovi, ki nastanejo pri postopku fermentacije, so dobro dokumentirane. Predlagatelj je tudi opravil program študij toksičnosti za dokaz podobnosti varnostnega profila z originatorskim zdravilom. Skupno število neželenih učinkov je bilo podobno pri obeh zdravljjenjih. Večina opaženih neželenih učinkov je bila blagih po intenzivnosti in se ni štela za posledico dajanja zdravila. Predlagatelj je zaključil, da dodatni klinični podatki niso potrebni.

CHMP je menil, da je podobnost v smislu prostega zdravila pomembna in da je pri AUC prostega zdravila vsota vseh prostih podkomponent TA2 13 % večja pri zdravilu Teicoplanin Hospira. Te razlike kažejo, da zdravilo Teicoplanin Hospira ni generično zdravilo zdravila Targocid in da potencialni vpliv na varnost zdravila še vedno ni jasen. CHMP je upošteval, da predlagane specifikacije omogočajo bistveno večji nadzor posameznih podkomponent, kot če bi bile skladne z monografijami, vendar to ne dokazuje, da je zdravilo Teicoplanin Hospira generično zdravilo zdravila Targocid. CHMP je upošteval, da študija na nevtropeničnih miškah dokazuje učinkovitost pri zmanjšanju bakterijskega števila in dokazuje biološko enakovrednost. Glede varnosti pa podatki iz študije TEC062 niso pokazali razlik med zdraviloma Teicoplanin Hospira in Targocid, vendar prezgodnja prekinitev študije ne omogoča trdnih zaključkov, čeprav ni znakov razlik v varnostnem profilu med zdraviloma. CHMP torej meni, da zaradi razlik v koncentraciji podkomponent glikopeptida zdravila Teicoplanin Hospira ne moremo šteti za generično zdravilo zdravila Targocid, čeprav je sestava skladna z monografijo JP in osnutkom monografije Ph. Eur. CHMP je zahteval, da predlagatelj znova premisli o trditvi, da je zdravilo Teicoplanin Hospira generično zdravilo zdravila Targocid.

Vprašanje 2 – Predlagatelja prosimo, da popolnoma utemelji, zakaj predložene študije faze I ne moremo šteti za neuspeh.

Predlagatelj je odgovoril, da se študija faze I (TEC062), predložena v podporo vlogi za pridobitev dovoljenja, ne sme šteti za neuspešno, saj je bila izvedena skladno z ustreznimi smernicami, in da inšpekcija ni odkrila pglavitnih težav, specifično povezanih z izvedbo študije. Predlagatelj je predložil tudi navodila, ki kažejo, da so v študiji merili druge končne točke, vključno s farmakodinamiko, vezavo na beljakovine in analizo farmakokinetike in farmakodinamike glavnih podkomponent, saj so menili, da le prosto zdravilo (na beljakovine nevezani teicoplanin) prispeva k farmakodinamični aktivnosti. Čeprav smernice EMEA za biološko enakovrednosti določajo, da se študija biološke enakovrednosti ne zahteva za i.v. zdravila, je študija dala uporabne dodatne informacije. Študijo so prekinili zgodaj zaradi varnostnih razlogov, vendar so razpoložljive podatke o farmakokinetiki teicoplanina še vedno ocenjevali, dokler so podatki to dopuščali. Z vidika GCP in v smislu pridobljenih podatkov, ki podpirajo CMC in neklinične podatke, študije TEC062 ne moremo šteti za neuspešno. CHMP meni, da je študija v smislu farmakodinamike dokazala, da je bila serumska baktericidna aktivnost enaka pri zdravilu Teicoplanin Hospira in zdravilu Targocid ter da je delež prostega zdravila za vsako podkomponento podoben pri obeh zdravilih. Vendar ti rezultati ne štejejo za dokaz, da je zdravilo Teicoplanin Hospira generično zdravilo zdravila Targocid. CHMP je menil, da je zadržek nerešen in da zahteva dodatno razpravo.

Vprašanje 3 – Predlagatelj naj razpravlja o znanstveni osnovi za post hoc analizo AUC prostega zdravila namesto AUC skupnega zdravila.

Predlagatelj je razpravljal o rezultatih *post hoc* analize AUC prostega zdravila namesto AUC skupnega zdravila. Zlasti je pregledal kinetiko podkomponent teicoplanina, ki niso vezane na beljakovine in ki

prispevajo k njegovi aktivnosti (TA₂₁₋₅). Farmakokinetika teikoplanina je bila določena za skupni kompleks in za posamezne komponente, analize podkomponent pa so potrdile, da je farmakokinetika posameznih podkomponent TA₂ enaka za zdravilo Teicoplanin Hospira in zdravilo Targocid. Predlagatelj meni, da je smiselno meriti AUC prostega zdravila (kot vsote poglavitnih komponent aktivnega zdravila). CHMP je potrdil odgovor predlagatelja, da je z vidika farmakodinamike AUC prostega zdravila najpomembnejši parameter farmakokinetike.

Vprašanje 4 – *Predlagatelj navaja, da je v klinični praksi odmerki teikoplanina prilagojeni kliničnemu poteku in najnižjim serumskim koncentracijam, zlasti pri hudih okužbah. Predlagatelj mora predložiti podatke (npr. smernice), ki dokazujejo, da je prilagoditev odmerka kliničnemu poteku na splošno sprejemljiva in izvajana.*

Predlagatelj je navedel, da morajo biti ustrezni začetni odmerki teikoplanina obvezni za vse bolnike, ne glede na njihovo ledvično funkcijo, da se dosežejo terapevtsko relevantne koncentracije zgodaj v poteku zdravljenja. Zaradi tega je terapevtsko spremljanje zdravila pomembno za zagotovitev optimalnih režimov odmerjanja. Priporoča se, da se teicoplanin spremlja in odmerki prilagajajo s ciljem najnižje ravni vsaj 20 mg/L. Spremljanje podpirajo številne smernice. Predlagatelj je zaključil, da obstaja več novejših virov, ki priporočajo prilagajanje odmerka teikoplanina na osnovi spremljanja ravni v krvi ter da so smernice v predlogu povzetka glavnih značilnosti zdravila dobro izhodišče za obravnavo bolnikov, ki potrebujejo teicoplanin. CHMP je sprejel odgovor predlagatelja, saj je menil, da so predložene smernice, ki podpirajo spremljanje teikoplanina, pomembne.

Vprašanje 5 – *Post hoc analiza, ki jo je opravil predlagatelj kot odziv na pripombe zadevne države članice na 145. dan, je temeljila na posameznih razmerjih C_{max}/MIK ali AUC/MIK, ki so bila določena za vsako podkomponento in nato seštet. Predlagatelj naj predloži analizo za celotne (skupne) plazemske koncentracije teikoplanina.*

Predlagatelj je menil, da rezultati farmakokinetike skupnega teikoplanina kažejo, da sta vrednosti C_{max} in T_{max} za zdravila Teicoplanin Hospira in Targocid v osnovi enaki, 90-odstotni interval zaupanja za C_{max} pa znotraj sprejemljivega razpona za biološko enakovrednost. Predlagatelj je potrdil, da sta bili AUC 0-tlast in AUC 0-inf precej pod sprejemljivim razponom, kar kaže, da priprava nista bila farmakokinetično enakovredna v smislu skupne izpostavljenosti zdravilu (vezana in nevezana). Predlagatelj je upošteval posamezno razmerje AUC/MIK za vseh 5 podkomponent prostega zdravila, saj se teicoplanin močno veže na beljakovine, in biološko aktivnost pripravka predvsem iz rezultatov za prosto zdravilo. Predlagatelj meni, da vsota posameznih razmerij, ki je določeno za vsako podkomponento v osnovi enaka kot za skupni teicoplanin. CHMP je upošteval podatke predlagatelja in se strinjal, da je prosto zdravilo pomembnejše za biološko aktivnost in zaradi tega boljši parameter za dokaz „farmakodinamične“ enakovrednosti.

Vprašanje 6 – *Vrednosti MIC, uporabljene v izračunih posameznih podkomponent, ni odobril Evropski odbor za testiranje občutljivosti za protibakterijske učinkovine (EUCAST). Uporabiti bi bilo treba vrednosti za celotni (skupni) teicoplanin, o katerih je poročal EUCAST.*

Predlagatelj je navedel, da je protimikrobna jakost zdravila vsota vseh komponent in da je protimikrobna jakost *in vitro* dokazana z določanjem vrednosti MIC. Zdravilo Teicoplanin Hospira ima drugačno zmes podkomponent kot originatorsko zdravilo, vendar predlagatelj meni, da pri ugotavljanju učinka različnih deležev podkomponent ni utemeljeno uporabljati MIC za skupni teicoplanin. Čeprav EUCAST ni odobril vrednosti MIC za podkomponente pri nobenem protibakterijskem zdravilu, to še ne pomeni, da jih ne smemo uporabljati. CHMP se je strinjal s predlagateljevim odgovorom in menil, da je vprašanje rešeno.

CHMP je potrdil dokaze o varnosti in učinkovitosti ter splošni enakovrednosti. Vendar natančna raven aktivnosti, ki mora biti določena za predlog priporočila uporabe, ni bila določena. CHMP je zato pripravil naslednji seznam nerešenih vprašanj, na katera naj bi odgovoril predlagatelj: „CHMP je po razpravi in upoštevanju razlik v sestavi ter dokazanih razlik v farmakokinetiki menil, da ni dovolj dokazov, da je zdravilo Teicoplanin Hospira generično zdravilo zdravila Targocid. Ob upoštevanju pravne osnove vloge za

pridobitev dovoljenja je CHMP opazil jasen negativen trend. Predlagatelj zato prosimo, da glede na mnenje CHMP dodatno utemelji trditev, da je zdravilo Teicoplanin Hospira generično zdravilo zdravila Targocid, pisno in/ali ustno.“ Predlagatelj se je odločil obravnavati seznam nerešenih vprašanj ustno. Družba ni predstavila novih podatkov, ampak ponovila prejšnje argumente. CHMP je menil, da skladnost s specifikacijami Evropske farmakopeje samodejno ne pomeni, da je zdravilo Teicoplanin Hospira generično zdravilo zdravila Targocid, in da je dokaz slednjega ključen za odobritev zdravila.

Ponovni pregled postopka v skladu s členom 32(4) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena

Predlagatelj je predložil zahtevek za ponovni pregled mnenja CHMP kot odziv na utemeljitev odločitve, da se zdravilo Teicoplanin Hospira ne more šteti za generično zdravilo inovatorskega zdravila Targocid, ter obravnaval vse tri podlage za zavrnitev odobritve dovoljenja za promet z zdravilom.

Podlaga 1: Predlagatelj ni zadostno utemeljil, zakaj ni izpolnil specifikacije inovatorskega zdravila.

CHMP je upošteval predlagateljev odgovor in povzetek nasvetov iz nacionalnih agencij. Predlagatelj je navedel, da predlagatelji generičnih zdravil nimajo dostopa do specifikacij originatorskih zdravil in da je zato poskušal razviti zdravilno učinkovino, ki vsebuje podkomponente v podobnih ravneh kot v zdravilu Targocid. Predlagatelj meni, da je doseženo zdravilo skladno z objavljeno monografijo EDQM za teikoplanin, vendar navaja, da je bil k razpravi o tej monografiji povabljen le imetnik dovoljenja za promet z originatorskim zdravilom ter da predlogi družbe Hospira niso bili sprejeti. Predlagatelj je menil, da številni strokovnjaki ob upoštevanju podkomponent teikoplanina in njihovih relativnih količin, lipofilnosti in vrednosti MIC menijo, da bi bilo treba v kliničnem okolju teikoplanin šteti kot celoto ne glede na relativne ravni podkomponent, ker so razlike v značilnostih farmakokinetike majhne.

CHMP je opozoril, da se zdravilo Teicoplanin Hospira lahko šteje za generično zdravilo, če so razlike v količinah glikopeptidnih podkomponent sprejemljive in če ta razlika ne povzroči razlike v varnosti in/ali učinkovitosti. Zdravili vsebujeta iste podkomponente in kljub razlikam v razmerju podkomponent ustrezata monografiji Evropske farmakopeje (Ph. Eur.). Vendar pa te monografije zagotavljajo sprejemljivo kakovost in ne terapevtske enakovrednosti. Zato je treba dokazati, da se razlike v razmerju podkomponent ne odražajo v učinkovitosti ali varnosti ali obojem. CHMP meni, da predloženi klinični in neklinični podatki ter preskušanja biološke enakovrednosti ne zadostujejo za dokaz omenjenega. CHMP priznava, da so specifikacije inovatorja zaupne, vendar analiza serij inovatorskega zdravila omogoča vpogled v variabilnost ravni podkomponent v inovatorskem zdravilu in da doseganje specifikacije v tem razponu variabilnosti zagotovi enakovrednost. Ker so razmerja v zdravilu Teicoplanin Hospira izven teh razponov, enakovrednosti ne moremo predpostavljati zgolj na *in vitro* podatkih. CHMP glede na razpoložljivo literaturo z zaključki, da je treba teikoplanin šteti kot celoto ne glede na relativne ravni podkomponent, meni, da bi bilo to treba upoštevati med razvojem monografije Ph. Eur. Poleg tega študije MIC *in vitro*, ki jih je opravil predlagatelj, niso dovolj občutljive, da bi zaznale razliko med zdraviloma, saj je protibakterijska aktivnost *in vitro* neodvisna od lipofilnosti, porazdelitve v tkivih ali očistka podkomponent.

Podlaga 2: Biološka enakovrednost ni bila dokazana za vse podkomponente.

Predlagatelj ni dodatno razpravljal o izidih delno opravljenih študij biološke enakovrednosti, v katerih so vrednotili AUC in C_{max}, saj je CHMP menil, da za dokazovanje biološke enakovrednosti AUC za celotno (skupno) zdravilo ni primerna zaradi narave zdravila. Ker je CHMP štel AUC prostega zdravila kot najpomembnejši parameter farmakokinetike in AUC/MIK kot poglavitno farmadinamično gonilo mikrobiološkega in kliničnega izida, je predlagatelj menil, da je najpomembnejši parameter farmakokinetike in farmadinamike za oceno mikrobiološkega in kliničnega izida AUC/MIK. Skladno s tem je predlagatelj argumentiral, da vsota AUC/MIK prostih podkomponent utemeljuje primerljivo aktivnost med generičnim zdravilom in inovatorskim zdravilom. Predlagatelj je razpravljal o razlikah v ravneh podkomponent in navedel, da biološko enakovrednost ali osnovno podobnost teikoplanina najbolje vrednotimo s primerjavo vsote AUC/MIK prostih podkomponent. AUC/MIK prostega zdravila za vsoto podkomponent TA2 zdravila Teicoplanin Hospira je bila znotraj 2 % vrednosti pri zdravilu Targocid, celovitost predkliničnih študij MIK

skupaj s študijo na stegnih mišk in identičnimi baktericidnimi titri pa zagotavlja, da je mikrobiološka aktivnost obeh zdravil enaka in da lahko zdravila štejemo za farmakodinamično enakovredni. Zato predlagatelj meni, da je zdravilo Teicoplanin Hospira generično zdravilo zdravila Targocid.

CHMP je upošteval podatke primerjave farmakokinetike, PDD in varnosti zdravila Teicoplanin Hospira ter originatorskega zdravila. Rezultati kažejo, da je prosto zdravilo za vsako podkomponento teikoplanina podobno. Vendar veljavnost in občutljivost parametrov AUC prostega zdravila ter farmakokinetike in farmadinamike pri ocenjevanju generičnega zdravila niso bili dokazani. Tak pristop krši smernico CHMP o raziskavah biološke razpoložljivosti in enakovrednosti. Narava zdravilne učinkovine in uporabljenega fermentacijskega procesa lahko povzroči razlike v podkomponentah, kar vpliva na lipofilnost zdravila in s tem na farmakokinetiko. Ravno tako podatki farmakokinetike kažejo, da biološka enakovrednost za AUC ni dokazana. Primerljive aktivnosti AUC/MIK prostega zdravila ne morejo mimo možnih razlik v farmakokinetiki ali izidu študije biološke enakovrednosti. Za generična zdravila, vključno s to i.v. formulacijo teikoplanina, je treba dokazati biološko enakovrednost, saj podporni klinični podatki niso dovolj občutljivi za odkrivanje razlik med formulacijama. Poleg tega uporaba vrednosti MIK iz podatkov, objavljenih leta 1984, ni podprta, korelacija farmakokinetike in farmadinamike s kliničnim izidom ter verjetnostjo doseganja določenih ciljev pa ni sprejemljiva za zdravila s skrajšanim postopkom. CHMP je upošteval tudi, da so parametri farmakokinetike podkomponent neznani pri otrocih in da lahko razlike v sestavi povzročijo bolj izrazite razlike farmakokinetike pri otrocih, saj podatki iz literature kažejo razlike v farmakokinetičnih značilnostih pri odraslih in otrocih.

Podlaga 3: Poleg tega se predloženi dodatni neklinični podatki in podatki o baktericidnosti seruma ne štejejo za zadostne za ustrezen dokaz, da je zdravilo Teicoplanin Hospira generično zdravilo inovatorskega zdravila Targocid.

Predlagatelj je razpravljal o pravni osnovi svoje vloge in navedel, da so jo sprejele referenčna država članica in vse druge države članice, ter štel zahteve omenjene pravne osnove za izpolnjene. Zato v skladu z Obvestilom o smernici o raziskavah biološke razpoložljivosti in enakovrednosti (CPMP/EWP/QWP/1401/98) študija biološke enakovrednosti ni potrebna. Razen razlik v ravneh podkomponent TA2 ni zadržkov glede uporabljenega proizvodnega postopka, zlasti z vidika nečistoč. Predlagatelj je opredelil zdravilno učinkovino s sklicevanjem na INN in farmakopejske monografije z zaključkom, da zdravilo Teicoplanin Hospira izpolnjuje vse kriterije, potrebne za opredelitev, da je zdravilo Teicoplanin Hospira generično zdravilo originatorskega zdravila. Predlagatelj je dodatno podrobno razpravljal o podpornih predkliničnih podatkih in opisoval predložene študije (dve študiji MIK s številnimi organizmi, model okužbe stegna nevtropeničnih mišk ter študijo toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na podganah). Predlagatelj je zaključil, da vse študije podpirajo učinkovitost in varnost zdravila Teicoplanin Hospira in da so bili rezultati podobni rezultatom originatorskega zdravila. Model okužbe stegna mišk se je štel za reprezentativnega za globoke okužbe, hkrati pa omogoča primerjavo zmogljivosti prodiranja zdravil Teicoplanin Hospira in Targocid v tkivo. Torej, predlagatelj ne glede na pravno osnovo meni, da je zdravilo razvito skladno z vsemi zadevnimi specifikacijami za teikoplanin in da dodatne neklinične študije niso potrebne. Vse podkomponente so dobro opisane in enostavno določljive, zato ni dvoma, da ima vsaka posamezna podkomponenta zdravila Teicoplanin Hospira enake značilnosti kot v zdravilu Targocid.

CHMP je ovrednotil študije in zaključil, da so rezultati MIK podobni pri zdravilu Teicoplanin Hospira in originatorskem zdravilu ter da ni opažene razlike v protibakterijski aktivnosti ali učinkovitosti. Vendar je upošteval, da koncentracije komponent zdravila v tkivih niso bile izmerjene. Glede toksikologije pa ni možno ugotoviti, ali so zdravila primerljiva, saj je bila histopatologija raziskana le za zdravilo Teicoplanin Hospira. CHMP je menil tudi, da študija, ki jo je opravil predlagatelj, ni dokazala biološke enakovrednosti med zdraviloma Teicoplanin Hospira in Targocid, in da študije MIK niso bile dovolj občutljive, da bi zaznale razliko med zdraviloma, saj je protibakterijska aktivnost *in vitro* neodvisna od lipofilnosti, porazdelitve v tkivih ali očistka podkomponent, tj. razlik v sistemski izpostavljenosti. Rezultati iz študij na živalih pri ocenjevanju zdravil s skrajšanim postopkom ne nadomeščajo komparativnih farmakokinetičnih podatkov iz klinične študije.

PODLAGE ZA ZAVRNITEV

CHMP je na koncu izpostavil, da je kakovost zdravila Teicoplanin Hospira kljub skladnosti z monografijo Evropske farmakopeje drugačna od podkomponent inovatorskega zdravila, saj zdravilo Teicoplanin Hospira z vidika posameznih glikopeptidnih podkomponent ne izpolnjuje specifikacij originatorskega zdravila. Zaradi razlik v sistemski izpostavljenosti med zdraviloma Teicoplanin Hospira in Targocid in ker učinek razlik v podkomponentah na koncentracije zdravila v tkivu ni bil izmerjen, CHMP meni, da biološke enakovrednosti ni mogoče dokazati. Ker predloženi dodatni neklinični podatki in podatki o baktericidnosti seruma niso zadostni za dokaz, da je zdravilo Teicoplanin Hospira generično zdravilo zdravila Targocid, je CHMP ohranil svoje prejšnje mnenje, da trenutne vloge za pridobitev dovoljenja za to zdravilo ni mogoče odobriti.

Ob upoštevanju naslednjega:

- zdravilo Teicoplanin Hospira z vidika posameznih glikopeptidnih podkomponent ne izpolnjuje specifikacij originatorskega zdravila in zanj je bila dokazana biološka neenakovrednost z originatorskim zdravilom,
- predloženi dodatni neklinični podatki in podatki o baktericidnosti seruma niso zadostni za ustrezen dokaz, da je zdravilo Teicoplanin Hospira generično zdravilo zdravila Targocid,

CHMP je priporočil zavrnitev odobritve dovoljenja za promet z zdravilom Teicoplanin Hospira in z njim povezanimi imeni (glejte Dodatek I).