

BILAG I

LISTE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER, STYRKER, INDGIVELSESVÆJE OG ANSØGERE I MEDLEMSSTATERNE

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsfø-</u> <u>ringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold</u> <u>(koncentration)</u>
Østrig		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Det Forenede Kongerige	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, eller infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse (injektion eller infusion) intramuskulær anvendelse	200 mg/hætteglas (66,7 mg/ml)
Østrig		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Det Forenede Kongerige	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, eller infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse (injektion eller infusion) intramuskulær anvendelse	400 mg/hætteglas (133,4 mg/ml)
Tyskland		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Det Forenede Kongerige	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, eller infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse (injektion eller infusion) intramuskulær anvendelse	200 mg/hætteglas
Tyskland		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Det Forenede Kongerige	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, eller infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse (injektion eller infusion) intramuskulær anvendelse	400 mg/hætteglas
Irland		Hospira UK Limited,	Teicoplanin 200 mg	200 mg	Pulver og solvens	Intravenøs	200 mg/hætteglas

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Indehaver af markedsfø- ringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
		Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Det Forenede Kongerige	Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion		til injektionsvæske, opløsning, eller infusionsvæske, opløsning	anvendelse (injektion eller infusion) intramuskulær anvendelse	
Irland		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Det Forenede Kongerige	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, eller infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse (injektion eller infusion) intramuskulær anvendelse	400 mg/hætteglas
Italien		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Det Forenede Kongerige	Teicoplanina Hospira	200 mg	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, eller infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse (injektion eller infusion) intramuskulær anvendelse	200 mg/hætteglas
Italien		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Det Forenede Kongerige	Teicoplanina Hospira	400 mg	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, eller infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse (injektion eller infusion) intramuskulær anvendelse	400 mg/hætteglas
Portugal		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa,	Teicoplanina Hospira 200 mg Pó e solvente para solução	200 mg	Pulver og solvens til injektionsvæske,	Intravenøs anvendelse (injektion eller	200 mg/hætteglas

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Indehaver af markedsfø- ringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
		Warwickshire, CV31 3RW, Det Forenede Kongerige	injectável ou solução para perfusão		opløsning, eller infusionsvæske, opløsning	infusion) intramuskulær anvendelse	
Portugal		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Det Forenede Kongerige	Teicoplanina Hospira 400 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	400 mg	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, eller infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse (injektion eller infusion) intramuskulær anvendelse	400 mg/hætteglas
Spanien		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Det Forenede Kongerige	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, eller infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse (injektion eller infusion) intramuskulær anvendelse	200 mg/hætteglas
Spanien		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Det Forenede Kongerige	Teicoplanina Hospira 400 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	400 mg	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, eller infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse (injektion eller infusion) intramuskulær anvendelse	400 mg/hætteglas
Det Forenede Kongerige		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Det Forenede Kongerige	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, eller infusionsvæske,	Intravenøs anvendelse	200 mg/hætteglas

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Indehaver af markedsfø- ringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
					opløsning		
Det Forenede Kongerige		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Det Forenede Kongerige	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, eller infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	400 mg/hætteglas

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR AFSLAG

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF TEICOPLANIN HOSPIRA OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

I 2005 indgav Hospira UK ansøgninger via den decentrale procedure for Teicoplanin Hospira 200 mg og 400 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, i henhold til artikel 28 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer. Originallægemidlet Targocid 400 mg har været registreret i Tyskland siden 10. marts 1992. Ansøgeren hævdede, at der var en væsentlig lighed med originallægemidlet Targocid, men anerkendte, at der var forskelle med hensyn til glykopeptidprofilen. Derfor foretog ansøgeren en række prækliniske undersøgelser og gennemgik den offentliggjorte litteratur om den biologiske aktivitet i teicoplanins enkelte underkomponenter. Resultaterne af fase I-undersøgelsen kunne ikke påvise farmakokinetisk ækvivalens for den totale lægemiddeleksponering. Desuden kunne der heller ikke påvises ækvivalens med vurderingen af AUC (arealet under kurven) for det frie lægemiddel. Ansøgeren foretog en bioækvivalensundersøgelse for at give yderligere oplysninger om farmakokinetik/farmakodynamik og for at påvise en lignende sikkerhed og virkning. Det blev vurderet, at Teicoplanin Hospira og Targocid er sammenlignelige, når det gælder det totale indhold af aktivt lægemiddel, men at de er forskellige med hensyn til sammensætningen af TA2-underkomponenterne, hvilket gav anledning til væsentlige indsigelser. Proceduren blev derfor indbragt for CHMP. Det vigtigste spørgsmål, der skulle behandles, var den manglende påvisning af, at Teicoplanin Hospira er en generisk form af Targocid. CHMP vedtog en liste med spørgsmål, som ansøgeren skulle besvare.

Spørgsmål 1 - *Forskellene i de to lægemidlers sammensætning og de heraf følgende forskelle i AUC-værdierne viser ikke tydeligt, at der er en væsentlig lighed mellem Teicoplanin Hospira og referencelægemidlet Targocid. Ansøgeren bedes derfor give en fyldestgørende begrundelse for, hvorvidt det er nødvendigt med yderligere kliniske data i form af en undersøgelse, der sammenligner sikkerhed og virkning med originallægemidlet, inden der udstedes markedsføringstilladelse for lægemidlet.*

Fase 1 - klinisk farmakokinetik/farmakodynamik

Ansøgeren erkendte, at AUC 0-tlast og AUC 0-inf lå under det accepterede område, hvilket indikerede, at de to lægemidler ikke var farmakokinetisk ækvivalente med hensyn til den totale lægemiddeleksponering. Halveringstiden for TA2-komponenterne hænger sammen med deres lipofilitet, og eftersom Teicoplanin Hospira har et lavere proportionalt indhold af underkomponenter med længere halveringstid og en højere andel af underkomponenter med kortere halveringstid, er den samlede elimination af det totale teicoplanin hurtigere, og det heraf følgende AUC lavere. Proteinbindingen blev vurderet og viste, at den ubundne fraktion for hver underkomponent i det væsentlige var ens for Targocid og Teicoplanin Hospira, og den bekræftede, at de enkelte proteinbindingsværdier for underkomponenterne ikke varierede med den forskellige komponentsammensætning. Der er enighed om, at bundet lægemiddel ikke er tilgængeligt og kan udøve sin terapeutiske virkning, og at det med hensyn til antimikrobielle stoffer kun er frit lægemiddel, der kan behandle infektioner. Derfor er de farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold for antimikrobielle stoffer baseret på frit lægemiddel. Ansøgeren undersøgte både det tilgængelige aktive lægemiddel (det frie AUC) samt hele lægemidlet og det frie AUC/MIC og konkluderede, at Teicoplanin Hospira er mindst lige så effektivt som Targocid. Virkningen af den farmakokinetiske variabilitet på det forventede resultat (AUC/MIC) blev vurderet, og selv med forskellene i fordelingen for underkomponenternes vedkommende var de overordnede AUC/MIC-værdier næsten de samme for begge lægemidler. Ifølge ansøgeren tyder dette på, at de terapeutiske resultater i det væsentlige er ens. Ansøgeren redegjorde for Teicoplanin Hospiras overensstemmelse med monografierne og oplyste, at den skærpede kontrol med de enkelte komponenter, der er foreslået, betyder, at det aktive farmaceutiske stof, der anvendes i Teicoplanin Hospira, opfylder kravene i begge monografier, og at de enkelte komponenter kontrolleres i meget større udstrækning. Variabiliteten i underkomponenternes sammensætning skyldes et fermenteringsprodukt, og begge lægemidler viser variabilitet med hensyn til alle de enkelte komponenter, selv om de holder sig pænt inden for de japanske og europæiske specifikationer. På dette grundlag konkluderede ansøgeren, at det er usandsynligt, at små variationer i sammensætningen af de aktive fraktioner kan påvirke lægemidlets virkning og sikkerhed *in vivo*.

Resultater af den ikke-kliniske undersøgelse

Ansøgeren iværksatte et omfattende testprogram for at bestemme Teicoplanin Hospiras aktivitet i forhold til Targocid over for en række klinisk relevante arter og påviste en væsentlig lighed mellem Teicoplanin Hospira og Targocid for alle individuelle stammer og arter. De fleste MIC-værdier var identiske for de to lægemidler, og de resterende 10,2 % af resultaterne lå inden for én dobbelt opløsning. Konklusionen på undersøgelsen var, at Teicoplanin Hospiras biologiske aktivitet svarer til Targocids, og undersøgelsen bekræftede således, at de små forskelle i sammensætningen af de enkelte aktive komponenter i teicoplanin ikke har indflydelse på den biologiske aktivitet. Ansøgeren redegjorde ligeledes for dataene fra lårinfektionsundersøgelsen hos neutropeniske mus, og ansøgeren anførte, at resultaterne tydeligt viser, at Teicoplanin Hospira og Targocid var lige effektive til at reducere bakterieantallet, hvilket bekræfter, at forskellene i den relative sammensætning af de enkelte komponenter ikke har indflydelse på lægemidlets biologiske aktivitet.

Sikkerhedsdata fra den kliniske undersøgelse og den ikke-kliniske toksicitetsundersøgelse

Ansøgeren anførte, at teicoplanins doseringsregimen er forudsigeligt, og at dosisafhængig toksicitet derfor ikke giver anledning til bekymring i forbindelse med almindelig klinisk brug. Uforsætlig overdosering viste ingen utilsigtede hændelser eller uregelmæssigheder. De relaterede stoffer fra fermenteringsprocessen er veldokumenterede, og ansøgeren iværksatte et toksicitetsundersøgelsesprogram for at påvise, at lægemidlet har en sikkerhedsprofil, der svarer til originallægemidlets. Overordnet set var det samlede antal observerede utilsigtede hændelser næsten det samme for begge behandlinger. Størstedelen af de utilsigtede hændelser, der blev observeret, havde ringe styrke og blev ikke anset for at hænge sammen med lægemidlets indgivelse. Ansøgeren konkluderede, at det ikke var nødvendigt med yderligere kliniske data.

CHMP var af den opfattelse, at lighed med hensyn til det frie lægemiddel er vigtigt, og hvad angår det frie AUC, er summen af alle frie TA2-underkomponenter 13 % højere for Teicoplanin Hospira. Disse forskelle indikerer, at Teicoplanin Hospira ikke er en generisk form af Targocid, og den potentielle indvirkning på lægemidlets sikkerhed er stadig ukendt. CHMP bemærkede, at de foreslåede specifikationer resulterer i en betydeligt større kontrol med de enkelte underkomponenter, end hvis de blot havde været i overensstemmelse med monografierne. Dette betyder dog ikke, at Teicoplanin Hospira er en generisk form af Targocid. CHMP bemærkede, at undersøgelsen af neutropeniske mus viste en bakteriereducerende virkning og biologisk ækvivalens. Hvad sikkerheden angår, viste dataene fra TEC062-undersøgelsen ingen forskelle på Teicoplanin Hospira og Targocid. Undersøgelsen blev dog afsluttet for tidligt, og derfor er det ikke muligt at drage nogen pålidelige konklusioner, selv om der ikke var noget, der tydede på, at de to lægemidler havde forskellig sikkerhedsprofil. CHMP er således af den opfattelse, at forskellene i koncentrationen af glykopeptidunderkomponenter udelukker, at Teicoplanin Hospira kan betragtes som en generisk form af Targocid, selv om sammensætningen er i overensstemmelse med den japanske farmakopés monografi og udkastet til monografi i Den Europæiske Farmakopé. CHMP bad ansøgeren om en yderligere redegørelse for påstanden om, at Teicoplanin Hospira er en generisk form af Targocid.

Spørgsmål 2 - Ansøgeren bedes give en fuldstændig redegørelse for, hvorfor den forelagte fase I-undersøgelse ikke skal betragtes som en mislykket undersøgelse.

Ansøgeren svarede, at fase I-undersøgelsen (TEC062), der blev forelagt til støtte for denne ansøgning, ikke skal betragtes som en mislykket undersøgelse, eftersom den blev foretaget i henhold til de relevante retningslinjer, og at man ved en kontrol ikke identificerede nogen vigtige resultater, der specifikt relaterer til undersøgelsens udførelse. Ansøgeren fremsendte ligeledes et informationsdokument, hvor der stod, at andre effektmål, herunder farmakodynamik, proteinbinding og analyse af de vigtigste underkomponenters farmakokinetik og farmakodynamik, blev målt i undersøgelsen, eftersom man mener, at det kun er det frie lægemiddel (ikke-proteinbundet teicoplanin), der bidrager til den farmakodynamiske aktivitet. Selv om der ifølge EMEA's retningslinjer for bioækvivalens ikke kræves en bioækvivalensundersøgelse for IV-lægemidler, gav denne undersøgelse yderligere nyttig information. Undersøgelsen blev stoppet tidligt af sikkerhedsmæssige grunde, men de tilgængelige farmakokinetiske data for teicoplanin blev stadig vurderet i det omfang, dataene gjorde det muligt. Set ud fra et GCP-perspektiv og med hensyn til de fremkomne data,

som støtter CMC-dataene og de ikke-kliniske data, kan TEC062 ikke betragtes som en mislykket undersøgelse. CHMP er af den opfattelse, at hvad farmakodynamikken angår, viste undersøgelsen, at den serumbaktericide aktivitet var ens for både Teicoplanin Hospira og Targocid, og at den frie lægemiddelandel for hver underkomponent var næsten den samme for de to lægemidler. Hvad den samlede lighed angår, betragtes disse resultater dog ikke som et bevis for, at Teicoplanin Hospira er en generisk form af Targocid. Spørgsmålet blev betragtet som uløst og skal behandles yderligere.

Spørgsmål 3 - Ansøgeren bedes redegøre for det videnskabelige grundlag for post hoc-analysen af det frie AUC i stedet for det samlede AUC.

Ansøgeren redegjorde for resultaterne af post hoc-analysen af det frie AUC i stedet for det samlede AUC. Den ikke-proteinbundne kinetik i teicoplanins underkomponenter, som bidrager til dets aktivitet (TA₂₁₋₅), blev navnlig undersøgt. Teicoplanins farmakokinetik er blevet fastlagt både for det totale kompleks og for de enkelte komponenter, og analyser af underkomponenterne bekræftede, at de enkelte TA₂-underkomponenters farmakokinetik er den samme for Teicoplanin Hospira og Targocid. Ansøgeren finder det relevant at måle AUC for det frie lægemiddel (som summen af de vigtigste aktive lægemiddelkomponenter). CHMP godkendte ansøgerens svar. Set ud fra et farmakodynamisk synspunkt er det frie AUC det vigtigste farmakokinetiske parameter.

Spørgsmål 4 - Ansøgeren anfører, at ifølge klinisk praksis bliver teicoplanindosen justeret efter det kliniske forløb og de lave serumkoncentrationer, navnlig ved alvorlige infektioner. Ansøgeren bedes fremlægge data (f.eks. vejledninger), der viser, at en justering af dosis efter det kliniske forløb er en generelt anerkendt og udbredt praksis.

Ansøgeren anførte, at passende initialdoser teicoplanin må betragtes som obligatoriske for alle patienter uanset deres nyrefunktion, så man opnår terapeutisk relevante koncentrationer tidligt i behandlingsperioden. Efterfølgende er terapeutisk monitorering af lægemidlet vigtigt for at sikre, at dosisregimenerne optimeres, og det anbefales, at teicoplanin monitoreres, og at dosis justeres for at sikre bundniveauer på mindst 20mg/l. Flere retningslinjer støtter monitoreringen. Ansøgeren konkluderede, at der er mange nye referencer, som anbefaler, at teicoplanindosen justeres efter monitoreringen af blodniveauerne, og at vejledningen i det foreslåede produktresumé giver en korrekt baseline for håndteringen af patienter, der har behov for teicoplanin. CHMP godkendte ansøgerens svar, eftersom de fremsendte vejledninger til støtte for teicoplaninmonitorering blev betragtet som relevante.

Spørgsmål 5 - Den post hoc-analyse, som ansøgeren foretog som svar på den berørte medlemsstats bemærkninger på dag 145, var baseret på de enkelte C_{max}/MIC- eller AUC/MIC-forhold, som blev bestemt for hver underkomponent og herefter lagt sammen. Ansøgeren bedes fremlægge en analyse, der er baseret på plasmakoncentrationer for det samlede (totale) teicoplanin.

Ansøgeren var af den opfattelse, at de farmakokinetiske resultater for det samlede teicoplanin viste, at C_{max} og T_{max} for Teicoplanin Hospira og Targocid i det væsentlige var ens, og at et konfidensinterval på 90 % for C_{max} lå inden for det acceptable område for bioækvivalens. AUC 0-tlast og AUC 0-inf var dog lavere for Teicoplanin Hospira, hvilket indikerede, at den farmakokinetiske ækvivalens ikke var påvist for den totale lægemiddeleksponering (bundet og ubundet lægemiddel). Ansøgeren betragtede AUC/MIC-forholdet individuelt for alle 5 underkomponenter og for det frie lægemiddel, eftersom teicoplanins proteinbinding er omfattende, og præparatets biologiske aktivitet hovedsagelig skyldes den frie lægemiddelkomponent. Ansøgeren mener, at summen af de individuelle forhold, som blev bestemt for hver underkomponent, i det væsentlige er den samme som for det totale teicoplanin. CHMP noterede sig ansøgerens data og var enig i, at det frie lægemiddel er vigtigere for den biologiske aktivitet, og at det derfor er det bedste parameter til at påvise farmakodynamisk ækvivalens.

Spørgsmål 6 - De MIC-værdier, der anvendes ved beregningerne for de enkelte underkomponenter, er ikke blevet godkendt af EUCAST. EUCAST's indberettede værdier for det samlede (totale) teicoplanin skulle have været anvendt i stedet for.

Ansøgeren anførte, at lægemidlets antimikrobielle styrke er summen af bestanddelene, og at den antibakterielle styrke *in vitro* bestemmes ved MIC-test. Teicoplanin Hospira har en anden underkomponentsammensætning end originallægemidlet. Ansøgeren er dog af den opfattelse, at det ikke er rimeligt at bruge MIC'er for det totale teicoplanin til at vurdere virkningen af de forskellige andele af underkomponenter. Selv om EUCAST-godkendte MIC'er for underkomponenter ikke er tilgængelige for noget antibakterielt middel, bør dette ikke være et argument imod brugen af dem. CHMP var enig i ansøgerens svar og betragtede dette spørgsmål som løst.

CHMP anerkendte, at sikkerhed og virkning var dokumenteret, hvilket også gælder for den generelle ækvivalens. Det nøjagtige aktivitetsniveau, som skal bestemmes for at kunne foreslå anbefalinger for brugen, er dog ikke blevet fastlagt. CHMP vedtog derfor følgende liste over uafklarede spørgsmål, som skulle sendes til ansøgeren: "Efter en drøftelse og i betragtning af forskellene i sammensætning og de påviste farmakokinetiske forskelle var CHMP af den opfattelse, at der ikke er tilstrækkelig dokumentation for, at Teicoplanin Hospira er en generisk form af Targocid. I betragtning af retsgrundlaget for ansøgningen var der en klar negativ tendens i CHMP. I lyset af CHMP's udtalelse bedes ansøgeren således begrunde yderligere, at Teicoplanin Hospira er en generisk form af Targocid, skriftligt og/eller ved hjælp af en mundtlig redegørelse". Ansøgeren besluttede at besvare listen over uafklarede spørgsmål med en mundtlig redegørelse. Virksomheden fremlagde ingen nye data, men gentog de tidligere argumenter. CHMP var af den opfattelse, at overensstemmelse med specifikationerne i Den Europæiske Farmakopé ikke automatisk betyder, at Teicoplanin Hospira er en generisk form af Targocid, og CHMP fastholdt, at en påvisning af dette er afgørende for at opnå godkendelse.

Revurderingsprocedure i henhold til artikel 32, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer

Ansøgeren fremsendte en anmodning om revurdering af CHMP's udtalelse og svarede på begrundelserne for beslutningen om, at Teicoplanin Hospira ikke kan betragtes som en generisk form af originallægemidlet Targocid. Ansøgeren besvarede de tre begrundelser for afslaget på markedsføringstilladelserne én for én.

Begrundelse 1: Ansøgeren har ikke givet en tilstrækkelig redegørelse for, hvorfor der ikke var overensstemmelse med originallægemidlets specifikationer.

CHMP noterede sig ansøgerens svar og sammendraget af rådgivning fra de nationale agenturer. Ansøgeren gjorde opmærksom på, at ansøgere om markedsføringstilladelser for generiske lægemidler ikke har adgang til specifikationerne for originallægemidler, og at ansøgeren derfor forsøgte at udvikle et aktivt stof med underkomponenter, hvis niveauer svarer til Targocids. Ansøgeren er af den opfattelse, at det fremstillede lægemiddel er i overensstemmelse med den offentliggjorte EDQM-monografi for teicoplanin, men gjorde opmærksom på, at kun indehaveren af markedsføringstilladelsen for originallægemidlet blev opfordret til at kommentere denne monografi, og at bemærkninger fra Hospira ikke blev accepteret. Ansøgeren konkluderede, at når man tager teicoplanins underkomponenter og deres relative mængder, lipofilitet og MIC'er i betragtning, er mange eksperter af den opfattelse, at teicoplanin i klinisk sammenhæng bør behandles som en helhed uanset de relative niveauer af underkomponenter, eftersom forskellene i de farmakokinetiske egenskaber er små.

CHMP bemærkede, at hvis Teicoplanin Hospira skal betragtes som et generisk lægemiddel, skal forskellen i mængderne af glykopeptidunderkomponenter være acceptabel, og denne forskel må ikke medføre en forskel i sikkerhed og/eller virkning. Begge lægemidler indeholder de samme underkomponenter, og på trods af forskellene i underkomponentforholdene er de begge i overensstemmelse med monografien i Den Europæiske Farmakopé (Ph.Eur.). Selv om disse monografier sikrer en acceptabel kvalitet, påviser de dog ikke terapeutisk ækvivalens. Det skal derfor påvises, at forskellene i underkomponentforholdene ikke resulterer i virknings- og/eller sikkerhedsforskelle, og efter CHMP's mening giver de fremlagte kliniske og

ikke-kliniske data og bioækvivalensundersøgelser ikke en tilstrækkelig dokumentation for dette. CHMP anerkender, at originallægemidlets specifikationer er fortrolige, men en analyse af originallægemiddelbatcher vil give indsigt i variabiliteten i originallægemidlets underkomponentniveauer, og en opnåelse af specifikationerne inden for dette variabilitetsområde ville sikre ækvivalens. Eftersom de observerede forhold for Teicoplanin Hospira ligger uden for dette område, kan det ikke antages, at der er ækvivalens baseret på *in vitro*-dataene alene. Hvad angår den tilgængelige litteratur, hvor det konkluderes, at teicoplanin bør behandles som en helhed uanset de relative niveauer af underkomponenter, er CHMP af den opfattelse, at man ville have taget højde for dette ved udarbejdelsen af monografien i Den Europæiske Farmakopé. Endelig er de MIC-undersøgelser *in vitro*, som ansøgeren har foretaget, ikke følsomme nok til at spore nogen forskelle på de to lægemidler, eftersom den antibakterielle aktivitet *in vitro* er uafhængig af underkomponenternes lipofilitet, vævsdistribution og clearance.

Begrundelse 2: Der er ikke påvist bioækvivalens for hver underkomponent.

Ansøgeren har ikke yderligere redegjort for resultaterne af de delvist fuldendte bioækvivalensundersøgelser med en vurdering af AUC og C_{max}. CHMP var nemlig af den opfattelse, at som følge af dette lægemiddels natur er (totalt) AUC for det samlede lægemiddel ikke velegnet til at påvise bioækvivalens. Da CHMP var af den opfattelse, at det frie AUC er det vigtigste farmakokinetiske parameter, og at den vigtigste farmakodynamiske årsag til mikrobiologiske og kliniske resultater er AUC/MIC, konkluderede ansøgeren, at det vigtigste farmakokinetiske og farmakodynamiske parameter for vurderingen af mikrobiologiske og kliniske resultater er det frie AUC/MIC. Følgelig fremførte ansøgeren, at summen af underkomponenternes frie AUC/MIC underbygger en sammenlignelig aktivitet mellem det generiske lægemiddel og originallægemidlet. Ansøgeren redegjorde for variationen i underkomponentniveauerne og anførte, at teicoplanins bioækvivalens eller væsentlige lighed bedst kan vurderes ved at sammenligne summen af det frie AUC/MIC for underkomponenterne. Det frie lægemiddels AUC/MIC for summen af TA2-underkomponenterne for Teicoplanin Hospira lå inden for 2 % af Targocid-værdien, og de samlede prækliniske MIC-undersøgelser kombineret med lårunderøgelsen hos mus og det identiske baktericide serum giver sikkerhed for, at de to lægemidlers mikrobiologiske aktivitet er den samme, og at de to lægemidler kan betragtes som ækvivalente set ud fra et farmakodynamisk synspunkt. Derfor mener ansøgeren, at Teicoplanin Hospira er en generisk form af Targocid.

CHMP noterede sig de data, der sammenligner Teicoplanin Hospiras og originallægemidlets farmakokinetik, farmakodynamik og sikkerhed. Resultaterne viser, at det frie lægemiddel for hver teicoplaninunderkomponent næsten var det samme. Validiteten og følsomheden af det frie AUC og de farmakokinetiske og farmakodynamiske parametre ved vurderingen af et generisk lægemiddel er dog ikke blevet fastslået, og denne tilgang er i strid med CHMP's retningslinjer for undersøgelse af biotilgængelighed og bioækvivalens. Det aktive stofs karakter og den anvendte fermenteringsproces kan føre til underkomponentforskelle, der har indflydelse på lægemidlets lipofilitet og dermed på farmakokinetikken, og de farmakokinetiske data indikerer da også, at bioækvivalensen ikke kunne påvises for AUC. Sammenlignelig aktivitet i det frie AUC/MIC kan ikke hindre potentielle farmakokinetiske forskelle eller udfaldet af bioækvivalensundersøgelsen. For generiske lægemidler, herunder denne intravenøse teicoplaninformulering, bør bioækvivalens ikke påvises, eftersom de underbyggende kliniske data ikke er følsomme nok til at spore forskellene på formuleringerne. Hertil kommer, at brugen af MIC-værdier fra data offentliggjort i 1984 ikke er underbygget, og at sætte farmakokinetik og farmakodynamik i sammenhæng med det kliniske resultat og sandsynligheden for at nå visse mål er ikke accepteret for lægemidler under den forkortede procedure. CHMP bemærkede ligeledes, at underkomponenternes farmakokinetiske parametre er ukendte hos børn, og at sammensætningsforskelle kan føre til mere udtalte farmakokinetiske forskelle hos børn, eftersom litteraturdata indikerer, at der er forskelle i de farmakokinetiske egenskaber hos voksne og børn.

Begrundelse 3: De fremsendte yderligere ikke-kliniske data og data for den serumbaktericide aktivitet betragtes desuden ikke som tilstrækkelige til at påvise, at Teicoplanin Hospira er en generisk form af originallægemidlet Targocid.

Ansøgeren redegjorde for retsgrundlaget for virksomhedens ansøgning og anførte, at det var godkendt som sådant af referencemedlemsstaten og alle de andre medlemsstater. Ansøgeren var af den opfattelse, at kravene i dette retsgrundlag er opfyldt. Derfor er en bioækvivalensundersøgelse ikke nødvendig i henhold til "Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Bortset fra forskellene i TA2-underkomponenternes niveauer er der ingen betæneligheder med hensyn til den anvendte fremstillingsproces, navnlig når det gælder urenheder. Herefter definerede ansøgeren det aktive stof ved at henvise til det internationale fællesnavn og farmakopéernes monografier, og ansøgeren konkluderede, at Teicoplanin Hospira opfylder alle de kriterier, der er nødvendige for at definere det som en generisk form af originallægemidlet. Ansøgeren redegjorde desuden detaljeret for de underbyggende prækliniske data og beskrev de fremlagte undersøgelser (to MIC-undersøgelser, hvor der blev brugt en række organismer, en lårinfektionsundersøgelse hos neutropeniske mus og en toksicitetsundersøgelse med gentagne doser hos rotter). Ansøgeren konkluderede, at alle undersøgelser underbygger Teicoplanin Hospiras virkning og sikkerhed, og at resultaterne lignede de resultater, der var opnået med originallægemidlet. Lårinfektionsundersøgelsen hos neutropeniske mus blev anset for at være repræsentativ for dybtliggende infektioner og giver en sammenligning af Teicoplanin Hospiras og Targocids vævspenetrationssegenskaber. Uanset retsgrundlaget mener ansøgeren således, at lægemidlet er udviklet i henhold til alle de relevante specifikationer for teicoplanin, og at det ikke er nødvendigt med yderligere ikke-kliniske studier. Alle underkomponenter er velbeskrevne og hurtigt identificerbare, og der er ingen tvivl om, at hver enkelt underkomponent i Teicoplanin Hospira har de samme egenskaber som i Targocid.

CHMP vurderede undersøgelserne og konkluderede, at MIC-resultaterne var næsten de samme for Teicoplanin Hospira og originallægemidlet, og at der ikke var observeret nogen forskelle i antibakteriel aktivitet eller virkning. Det blev dog bemærket, at lægemiddelbestanddelenes vævskoncentrationer ikke blev målt, og at det for toksikologiens vedkommende ikke kan fastslås, om lægemidlerne er sammenlignelige, eftersom histopatologien kun er undersøgt for Teicoplanin Hospira. CHMP var ligeledes af den opfattelse, at den undersøgelse, som ansøgeren havde foretaget, ikke påviste bioækvivalens mellem Teicoplanin Hospira og Targocid, og at MIC-undersøgelserne ikke er følsomme nok til at spore forskelle mellem de to lægemidler i teicoplanins tilfælde, eftersom den antibakterielle aktivitet *in vitro* er uafhængig af underkomponenternes lipofilitet, vævsdistribution og clearance, dvs. forskelle i den systemiske eksponering. Resultaterne fra dyreforsøg overflødiggør ikke komparative farmakokinetiske data fra en klinisk undersøgelse ved vurderingen af lægemidler under den forkortede procedure.

BEGRUNDELSER FOR AFSLAG

CHMP bemærkede således, at selv om Teicoplanin Hospira er i overensstemmelse med monografien i Den Europæiske Farmakopé, er Teicoplanin Hospiras kvalitet forskellig fra originallægemidlets underkomponenter, eftersom Teicoplanin Hospira ikke opfylder originallægemidlets specifikationer med hensyn til de enkelte glykopeptidunderkomponenter. Som følge af forskellene på Teicoplanin Hospira og Targocid, hvad den systemiske eksponering angår, og fordi underkomponentforskellenes effekt på lægemidlets vævskoncentrationer ikke blev målt, konkluderede CHMP, at der ikke kunne påvises bioækvivalens. Eftersom de yderligere fremsendte ikke-kliniske data og data for den serumbaktericide aktivitet ikke var tilstrækkelige til at påvise, at Teicoplanin Hospira er en generisk form af originallægemidlet Targocid, fastholdt CHMP således sin tidligere holdning, nemlig at den aktuelle ansøgning for dette lægemiddel ikke kan godkendes.

Ud fra følgende betragtninger:

- Teicoplanin Hospira opfylder ikke originallægemidlets specifikationer med hensyn til de enkelte glykopeptidunderkomponenter og har vist sig ikke at være bioækvivalent med originallægemidlet,
- de fremsendte yderligere ikke-kliniske data og data for den serumbaktericide aktivitet er ikke tilstrækkelige til at påvise, at Teicoplanin Hospira er en generisk form af Targocid,

anbefalede CHMP afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelser for Teicoplanin Hospira og tilknyttede navne (se bilag I).