

## **ANHANG I**

**LISTE DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORM,  
DER STÄRKEN DER ARZNEIMITTEL, DER ARTEN DER ANWENDUNG  
UND DER ANTRAGSTELLER IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

| <b><u>EU-/EWR-Mitgliedstaat</u></b> | <b><u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u></b> | <b><u>Antragsteller</u></b>                                                                                     | <b><u>(Phantasie-)Bezeichnung</u></b>                                                                                          | <b><u>Stärke</u></b> | <b><u>Darreichungsform</u></b>                                                                        | <b><u>Art(en) der Anwendung</u></b>                                                     | <b><u>Inhalt (Konzentration)</u></b>           |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Österreich                          |                                                                | Hospira UK Limited,<br>Queensway, Royal<br>Leamington Spa,<br>Warwickshire, CV31 3RW,<br>Vereinigtes Königreich | Teicoplanin Hospira<br>200 mg<br>Pulver und Lösungsmittel<br>zur Herstellung einer<br>Injektionslösung oder<br>Infusionslösung | 200 mg               | Pulver und<br>Lösungsmittel<br>zur Herstellung<br>einer Injektions-<br>lösung oder<br>Infusionslösung | Intravenöse<br>Anwendung<br>(Injektion oder<br>Infusion)<br>Intramuskuläre<br>Anwendung | 200 mg/Durch-<br>stechflasche<br>(66,7 mg/ml)  |
| Österreich                          |                                                                | Hospira UK Limited,<br>Queensway, Royal<br>Leamington Spa,<br>Warwickshire, CV31 3RW,<br>Vereinigtes Königreich | Teicoplanin Hospira<br>400 mg<br>Pulver und Lösungsmittel<br>zur Herstellung einer<br>Injektionslösung oder<br>Infusionslösung | 400 mg               | Pulver und<br>Lösungsmittel<br>zur Herstellung<br>einer Injektions-<br>lösung oder<br>Infusionslösung | Intravenöse<br>Anwendung<br>(Injektion oder<br>Infusion)<br>Intramuskuläre<br>Anwendung | 400 mg/Durch-<br>stechflasche<br>(133,4 mg/ml) |
| Deutschland                         |                                                                | Hospira UK Limited,<br>Queensway, Royal<br>Leamington Spa,<br>Warwickshire, CV31 3RW,<br>Vereinigtes Königreich | Teicoplanin Mayne Hospira<br>200 mg<br>Trockensubstanz                                                                         | 200 mg               | Pulver und<br>Lösungsmittel<br>zur Herstellung<br>einer Injektions-<br>lösung oder<br>Infusionslösung | Intravenöse<br>Anwendung<br>(Injektion oder<br>Infusion)<br>Intramuskuläre<br>Anwendung | 200 mg/Durch-<br>stechflasche                  |
| Deutschland                         |                                                                | Hospira UK Limited,<br>Queensway, Royal<br>Leamington Spa,<br>Warwickshire, CV31 3RW,<br>Vereinigtes Königreich | Teicoplanin Mayne Hospira<br>400 mg<br>Trockensubstanz                                                                         | 400 mg               | Pulver und<br>Lösungsmittel<br>zur Herstellung<br>einer Injektions-<br>lösung oder<br>Infusionslösung | Intravenöse<br>Anwendung<br>(Injektion oder<br>Infusion)<br>Intramuskuläre<br>Anwendung | 400 mg/Durch-<br>stechflasche                  |

| <b><u>EU-/EWR-Mitgliedstaat</u></b> | <b><u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u></b> | <b><u>Antragsteller</u></b>                                                                         | <b><u>(Phantasie-)Bezeichnung</u></b>                                                                      | <b><u>Stärke</u></b> | <b><u>Darreichungsform</u></b>                                                       | <b><u>Art(en) der Anwendung</u></b>                                         | <b><u>Inhalt (Konzentration)</u></b> |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Irland                              |                                                                | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Vereinigtes Königreich | Teicoplanin 400 mg<br>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung | 400 mg               | Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung | Intravenöse Anwendung (Injektion oder Infusion)<br>Intramuskuläre Anwendung | 400 mg/Durchstechflasche             |
| Italien                             |                                                                | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Vereinigtes Königreich | Teicoplanina Hospira                                                                                       | 200 mg               | Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung | Intravenöse Anwendung (Injektion oder Infusion)<br>Intramuskuläre Anwendung | 200 mg/Durchstechflasche             |
| Italien                             |                                                                | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Vereinigtes Königreich | Teicoplanina Hospira                                                                                       | 400 mg               | Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung | Intravenöse Anwendung (Injektion oder Infusion)<br>Intramuskuläre Anwendung | 400 mg/Durchstechflasche             |
| Portugal                            |                                                                | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Vereinigtes Königreich | Teicoplanina Hospira<br>200 mg<br>Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão           | 200 mg               | Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung | Intravenöse Anwendung (Injektion oder Infusion)<br>Intramuskuläre Anwendung | 200 mg/Durchstechflasche             |
| Portugal                            |                                                                | Hospira UK Limited,                                                                                 | Teicoplanina Hospira                                                                                       | 400 mg               | Pulver und                                                                           | Intravenöse                                                                 | 400 mg/Durch-                        |

| <u>EU-/EWR-Mitgliedstaat</u> | <u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> | <u>Antragsteller</u>                                                                                | <u>(Phantasie-)Bezeichnung</u>                                                                             | <u>Stärke</u> | <u>Darreichungsform</u>                                                              | <u>Art(en) der Anwendung</u>                                                | <u>Inhalt (Konzentration)</u> |
|------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|                              |                                                         | Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Vereinigtes Königreich                     | 400 mg<br>Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão                                   |               | Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung            | Anwendung (Injektion oder Infusion)<br>Intramuskuläre Anwendung             | stechflasche                  |
| Spanien                      |                                                         | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Vereinigtes Königreich | Teicoplanina Hospira<br>200 mg<br>Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión             | 200 mg        | Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung | Intravenöse Anwendung (Injektion oder Infusion)<br>Intramuskuläre Anwendung | 200 mg/Durchstechflasche      |
| Spanien                      |                                                         | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Vereinigtes Königreich | Teicoplanina Hospira<br>400 mg<br>Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión             | 400 mg        | Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung | Intravenöse Anwendung (Injektion oder Infusion)<br>Intramuskuläre Anwendung | 400 mg/Durchstechflasche      |
| Vereinigtes Königreich       |                                                         | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Vereinigtes Königreich | Teicoplanin 200 mg<br>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung | 200 mg        | Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung | Intravenous use                                                             | 200 mg/Durchstechflasche      |
| Vereinigtes Königreich       |                                                         | Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa,                                                | Teicoplanin 400 mg<br>Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer                                       | 400 mg        | Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung                                             | Intravenous use                                                             | 400 mg/Durchstechflasche      |

| <u>EU-/EWR-Mitgliedstaat</u> | <u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> | <u>Antragsteller</u>                           | <u>(Phantasie-)Bezeichnung</u>        | <u>Stärke</u> | <u>Darreichungsform</u>                     | <u>Art(en) der Anwendung</u> | <u>Inhalt (Konzentration)</u> |
|------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------|---------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
|                              |                                                         | Warwickshire, CV31 3RW, Vereinigtes Königreich | Injektionslösung oder Infusionslösung |               | einer Injektionslösung oder Infusionslösung |                              |                               |

**ANHANG II**

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE  
VERSAGUNG**

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

### ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON TEICOPLANIN HOSPIRA UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Hospira UK reichte 2005 für Teicoplanin Hospira 200 mg und 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Anträge auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen nach dem dezentralisierten Verfahren im Rahmen von Artikel 28 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung ein. Das Originatorpräparat Targocid 400 mg ist in Deutschland seit dem 10. März 1992 zugelassen. Der Antragsteller beanspruchte eine wesentliche Gleichheit mit dem Innovatorpräparat Targocid, räumte jedoch Unterschiede bezüglich des Profils der Glykopeptide ein. Daher führte der Antragsteller eine Reihe präklinischer Studien durch und sichtete die veröffentlichte Literatur über die biologische Aktivität der einzelnen Subkomponenten von Teicoplanin. Die Ergebnisse der Phase-I-Studie ergaben für die Gesamtwirkstoffexposition keine pharmakokinetische Äquivalenz. Darüber hinaus war auch bei der Beurteilung der freien Wirkstoff-AUC keine Äquivalenz nachweisbar. Der Antragsteller führte eine Bioäquivalenzstudie durch, um weitere Daten zur PK/PD vorzulegen und eine vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit zu belegen. Dabei ging der Antragsteller davon aus, dass Teicoplanin Hospira und Targocid in Bezug auf den Gesamtwirkstoffgehalt vergleichbar sind, sich jedoch im Hinblick auf die Zusammensetzung der TA-2-Subkomponenten unterscheiden. Dies führte zu erheblichen Einwänden. Das Verfahren wurde daher an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) verwiesen. Hauptstreitpunkt war der fehlende Nachweis dafür, dass es sich bei Teicoplanin Hospira um ein Generikum von Targocid handelt. Der CHMP verabschiedete eine Liste von Fragen an den Antragsteller.

***Frage 1*** – Die Unterschiede bezüglich der Zusammensetzung zwischen den beiden Arzneimitteln und die sich daraus ergebenden Unterschiede im Hinblick auf die AUC-Werte belegen nicht zweifelsfrei, dass sich Teicoplanin Hospira und das Referenzpräparat Targocid im Wesentlichen gleichen. Der Antragsteller wird daher gebeten, lückenlos zu begründen, ob zusätzliche klinische Daten in Form einer vergleichenden Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit mit dem Innovatorpräparat erforderlich sind, bevor eine Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels erteilt wird.

#### Phase-I-Studie zur klinischen PK/PD

Der Antragsteller räumte ein, dass AUC 0-tlast und AUC 0-inf unterhalb des zulässigen Bereichs lagen, und wies darauf hin, dass die beiden Präparate im Hinblick auf die Gesamtwirkstoffexposition pharmakokinetisch nicht äquivalent sind. Die Halbwertszeiten der TA2-Komponenten korrelierten mit ihrer Lipophilie, und da Teicoplanin Hospira verhältnismäßig weniger Subkomponenten mit längerer Halbwertszeit und mehr Subkomponenten mit kürzerer Halbwertszeit enthalte, erfolge die Ausscheidung von Gesamt-Teicoplanin schneller, und die sich daraus ergebende AUC sei niedriger. Eine Untersuchung der Proteinbindung ergab, dass die ungebundene Fraktion aller Subkomponenten bei Targocid und Teicoplanin Hospira im Wesentlichen gleich ist, und bestätigte, dass die einzelnen Proteinbindungswerte der Subkomponenten nicht mit der unterschiedlichen Zusammensetzung der Komponenten variierten. Es besteht Übereinstimmung, dass gebundener Wirkstoff nicht zur Verfügung steht, um eine therapeutische Wirkung auszuüben, und dass Infektionen mit antimikrobiellen Erregern lediglich mit freiem Wirkstoff behandelbar sind. Aus diesem Grunde basiert das PK/PD-Verhältnis bei antimikrobiellen Wirkstoffen auf freiem Wirkstoff. Der Antragsteller untersuchte sowohl den verfügbaren aktiven Wirkstoff (freie AUC) als auch die Gesamtwirkstoff- und freie AUC/MIC und gelangte zu dem Schluss, dass Teicoplanin Hospira mindestens ebenso wirksam ist wie Targocid. Der Einfluss von PK-Schwankungen auf das zu erwartende Ergebnis (AUC/MIC) wurde untersucht, und selbst angesichts von Unterschieden bei der Verteilung der Subkomponenten sind die AUC/MIC-Gesamtwerte für die beiden Arzneimittel vergleichbar. Dem Antragsteller zufolge belegt dies ein im Wesentlichen gleiches therapeutisches Outcome. Der Antragsteller erörterte die Übereinstimmung von Teicoplanin Hospira mit den Monografien und konstatierte, dass der Wirkstoff in Teicoplanin Hospira durch die vorgeschlagenen strengeren Kontrollen der Einzelkomponenten die Anforderungen beider Monografien erfüllt und die Einzelkomponenten in sehr viel höherem Maße überwacht werden. Die in Bezug auf die Zusammensetzung der Subkomponenten beobachtete Variabilität sei inhärentes Merkmal von Fermentierungsprodukten. Auch wenn bei beiden Arzneimitteln für alle

einzelnen Komponenten Schwankungen feststellbar seien, lägen diese doch innerhalb der europäischen und JP-Spezifikationen. Auf dieser Grundlage gelangte der Antragsteller zu dem Schluss, dass Auswirkungen auf die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels in vivo aufgrund geringfügiger Abweichungen bezüglich der Zusammensetzung der aktiven Fraktionen unwahrscheinlich sind.

#### Nicht klinische Studienergebnisse

Der Antragsteller führte ein umfangreiches Testprogramm durch, um die Wirkung von Teicoplanin Hospira gegen eine Reihe klinisch relevanter Erregerarten im Vergleich zu Targocid zu bestimmen, und wies für Teicoplanin Hospira und Targocid eine weitgehende Vergleichbarkeit für alle einzelnen Stämme und Arten nach. Die meisten MIC-Werte waren für beide Präparate identisch und die übrigen 10,2 % der Ergebnisse lagen innerhalb einer zweifachen Verdünnung. Die Studie kam zu dem Schluss, dass die biologische Aktivität von Teicoplanin Hospira äquivalent zu derjenigen von Targocid ist, und bestätigte daher, dass die geringfügigen Unterschiede bei der Zusammensetzung einzelner Wirkstoffkomponenten von Teicoplanin die biologische Aktivität nicht beeinflussen. Ferner diskutierte der Antragsteller die Daten einer Studie am neutropenischen Maus-Oberschenkelinfektions-Modell. Seiner Auffassung nach belegen die Ergebnisse eindeutig, dass Teicoplanin Hospira und Targocid die Bakterienzahl gleichermaßen wirksam reduzieren und somit bestätigen, dass die Unterschiede bei der relativen Zusammensetzung einzelner Komponenten keine Auswirkungen auf die biologische Aktivität des Arzneimittels haben.

#### Sicherheitsdaten aus einer klinischen und einer nicht klinischen Studie zur Toxizität

Der Antragsteller erklärte, dass das Dosierungsschema von Teicoplanin vorhersagbar ist, sodass unter klinischen Standardbedingungen im Hinblick auf eine dosisabhängige Toxizität kein Grund zur Besorgnis besteht. Bei unbeabsichtigter Überdosierung traten keine unerwünschten Ereignisse oder Auffälligkeiten auf. Die bei dem Fermentierungsverfahren entstehenden Stoffe sind gut dokumentiert, und der Antragsteller führte ein Studienprogramm zur Toxizität durch, um ein vergleichbares Sicherheitsprofil mit demjenigen des Originatorpräparats nachzuweisen. Die Gesamtzahl der beobachteten unerwünschten Ereignisse war im Großen und Ganzen vergleichbar. Die Mehrzahl der beobachteten unerwünschten Ereignisse war leicht ausgeprägt und der Beurteilung nach nicht durch die Arzneimittelanwendung bedingt. Der Antragsteller gelangte zu dem Schluss, dass keine zusätzlichen klinischen Daten erforderlich sind.

Der CHMP erachtete eine Vergleichbarkeit im Hinblick auf den freien Wirkstoff als bedeutsam und wies auf den Umstand hin, dass in Bezug auf die freie AUC die Summe aller freien TA2-Subkomponenten bei Teicoplanin Hospira um 13 % höher liegt. Diese Unterschiede ließen darauf schließen, dass es sich bei Teicoplanin Hospira nicht um ein Generikum von Targocid handelt und die möglichen Auswirkungen auf die Sicherheit des Arzneimittels noch nicht ausreichend geklärt sind. Der CHMP stellte fest, dass die vorgeschlagenen Spezifikationen zu erheblich umfangreicheren Kontrollen der einzelnen Subkomponenten führen, als wenn diese mit den Monografien übereingestimmt hätten, wobei hierdurch jedoch nicht nachgewiesen wird, dass Teicoplanin Hospira ein Generikum von Targocid ist. Der CHMP nahm die Studie am neutropenischen Mausmodell zum Nachweis der wirksamen Verringerung der Bakterienzahl und der biologischen Äquivalenz zur Kenntnis. Die Daten der Studie TEC062 ergaben im Hinblick auf die Sicherheit keine Unterschiede zwischen Teicoplanin Hospira und Targocid. Dennoch erlaubt die vorzeitige Beendigung der Untersuchung keine eindeutigen Schlussfolgerungen, obwohl es keinerlei Hinweise auf Unterschiede bezüglich des Sicherheitsprofils zwischen beiden Arzneimitteln gab. Zusammengefasst ist der CHMP der Auffassung, dass die unterschiedliche Konzentration der Glykopeptid-Subkomponenten ausschließt, dass es sich bei Teicoplanin Hospira um ein Generikum von Targocid handelt, auch wenn die Zusammensetzung mit der JP-Monografie und dem Entwurf der Ph.Eur.-Monografie übereinstimmt. Der CHMP ersuchte den Antragsteller, seine Behauptung, dass Teicoplanin Hospira ein Generikum von Targocid ist, eingehender zu diskutieren.

***Frage 2 – Der Antragsteller wird ersucht, lückenlos zu rechtfertigen, warum die eingereichte Phase-I-Studie nicht als fehlgeschlagene Studie eingestuft werden sollte.***

Der Antragsteller antwortete, dass die zur Stützung des vorliegenden Antrags vorgelegte Phase-I-Studie (TEC062) nicht als fehlgeschlagene Studie eingestuft werden sollte, da sie gemäß den einschlägigen

Leitlinien durchgeführt wurde und eine Prüfung keine wesentlichen Befunde speziell in Bezug auf die Durchführung der Studie ergeben hat. Ferner legte der Antragsteller ein Dokument mit Anweisungen vor, aus dem hervorgeht, dass andere Endpunkte, u. a. Pharmakodynamik, Proteinbindung und Analyse von PK und PD der wichtigsten Subkomponenten, in der Studie gemessen wurden, da man davon ausgeht, dass lediglich freier Wirkstoff (nicht proteingebundenes Teicoplanin) zur pharmakodynamischen Aktivität beiträgt. Auch wenn aus der EMEA-Leitlinie zur Bioäquivalenz hervorgeht, dass für intravenöse Arzneimittel keine Bioäquivalenzstudie erforderlich ist, lieferte diese Studie nützliche Zusatzinformationen. Die Studie wurde aus Sicherheitsgründen vorzeitig beendet, aber die vorliegenden Daten zur Pharmakokinetik von Teicoplanin wurden trotzdem in dem Maße beurteilt, wie die Datenlage dies zuließ. Aus der Sicht guter klinischer Praxis und in Bezug auf die erhobenen Daten, die die CMC- und nicht klinischen Daten stützen, kann TEC062 nicht als fehlgeschlagene Studie eingestuft werden. Nach Auffassung des CHMP belegte die Studie im Hinblick auf die Pharmakodynamik eine vergleichbare bakterizide Wirkung im Serum für Teicoplanin Hospira und Targocid und dass der Anteil des freien Wirkstoffs aller Subkomponenten bei beiden Arzneimitteln vergleichbar ist. Allerdings wird der Beurteilung zufolge durch die Ergebnisse im Hinblick auf die Gesamtgleichheit nicht nachgewiesen, dass es sich bei Teicoplanin Hospira um ein Generikum von Targocid handelt. Die Frage wurde als ungelöst betrachtet und bedarf weiterer Erörterung.

**Frage 3** – *Der Antragsteller sollte die wissenschaftliche Grundlage für die Post-hoc-Analyse der freien AUC anstelle derjenigen der Gesamt-AUC diskutieren.*

Der Antragsteller diskutierte die Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse der freien AUC anstatt einer Analyse der Gesamt-AUC. Die Analyse bezog sich insbesondere auf die nicht proteingebundene Kinetik der Subkomponenten von Teicoplanin, die zu dessen Wirkung beitragen (TA<sub>2,1-5</sub>). Die Pharmakokinetik von Teicoplanin wurde sowohl für den Gesamtkomplex als auch für die Einzelkomponenten bestimmt, und die Analysen der Subkomponenten bestätigten für Teicoplanin Hospira und Targocid übereinstimmende pharmakokinetische Eigenschaften der einzelnen TA<sub>2</sub>-Subkomponenten. Der Antragsteller hält die Messung der freien Wirkstoff-AUC (als die Summe der wichtigsten Wirkstoffkomponenten) für relevant. Der CHMP billigte die Antwort des Antragstellers; aus pharmakodynamischer Sicht stellt die freie AUC den wichtigsten PK-Parameter dar.

**Frage 4** – *Der Antragsteller erklärt, dass in der klinischen Praxis die Dosis von Teicoplanin – insbesondere der minimale Serumspiegel bei schweren Infektionen – auf den klinischen Verlauf abgestimmt wird. Der Antragsteller sollte Daten vorlegen (z. B. Leitlinien), aus denen hervorgeht, dass die Anpassung der Dosis an den klinischen Verlauf allgemein akzeptiert und praktiziert wird.*

Der Antragsteller erklärte, dass für alle Patienten unabhängig von ihrer Nierenfunktion eine angemessene Aufdosierung von Teicoplanin als obligatorisch zu betrachten ist, um zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung therapeutisch relevante Spiegel zu erzielen. In der Folge sei ein Monitoring der therapeutischen Wirkstoffspiegel von Bedeutung, um ein optimales Dosierungsschema zu gewährleisten. Es werde empfohlen, die Teicoplanin-Spiegel zu überwachen und Dosisanpassungen vorzunehmen, um einen minimalen Spiegel von 20 mg/l sicherzustellen. Das Monitoring stütze sich auf eine Reihe von Leitlinien. Der Antragsteller wies abschließend auf zahlreiche Referenzen jüngerer Datums hin, die eine Anpassung der Teicoplanin-Dosis auf der Grundlage einer Überwachung der Wirkstoffspiegel im Blut empfehlen, und zog den Schluss, dass die Leitlinien in der vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels eine solide Grundlage für die Behandlung von Patienten mit Teicoplanin darstellen. Der CHMP akzeptierte die Antwort des Antragstellers, da die vorgelegten Leitlinien, die eine Überwachung der Teicoplanin-Dosis stützen, als relevant betrachtet werden.

**Frage 5** – *Die Post-hoc-Analyse, die der Antragsteller auf die Stellungnahmen des betroffenen Mitgliedstaats von Tag 145 hin durchführte, basierte auf den einzelnen C<sub>max</sub>/MIC- bzw. AUC/MIC-Quotienten, die für alle Subkomponenten bestimmt und anschließend summiert wurden. Der Antragsteller sollte eine Analyse auf der Basis der Gesamt-Teicoplanin-Plasmaspiegel vorlegen.*

Nach Ansicht des Antragstellers belegen die PK-Ergebnisse für Gesamt-Teicoplanin für Teicoplanin Hospira und Targocid eine wesentliche Gleichheit von C<sub>max</sub> und T<sub>max</sub>, und der 90 %-KI für C<sub>max</sub> lag innerhalb des zulässigen Bereichs für eine Bioäquivalenz. Allerdings waren AUC 0-tlast und AUC 0-inf für Teicoplanin Hospira geringer, was darauf hinweist, dass für die Gesamtwirkstoffexposition (gebunden und ungebunden) keine PK-Äquivalenz nachgewiesen wurde. Der Antragsteller berücksichtigte die einzelnen AUC/MIC-Quotienten aller fünf Subkomponenten für den freien Wirkstoff, da Teicoplanin in hohem Maße proteingebunden ist und die biologische Aktivität des Präparats hauptsächlich auf die freie Wirkstoffkomponente zurückzuführen ist. Der Antragsteller geht davon aus, dass die Summe der für alle Subkomponenten einzeln bestimmten Quotienten weitgehend demjenigen von Gesamt-Teicoplanin entspricht. Der CHMP nahm die Daten des Antragstellers zur Kenntnis und stimmte zu, dass der freie Wirkstoff für die biologische Aktivität von größerer Bedeutung und damit ein besserer Parameter ist, um eine „pharmakodynamische“ Äquivalenz nachzuweisen.

**Frage 6** – Die bei den Berechnungen für die einzelnen Subkomponenten herangezogenen MIC-Werte sind vom EUCAST nicht genehmigt. Stattdessen sollten von EUCAST berichtete Werte für Gesamt-Teicoplanin zugrunde gelegt werden.

Der Antragsteller erklärte, dass die antimikrobielle Wirksamkeit des Wirkstoffs die Summe der Wirksamkeit der gesamten Komponenten darstellt und dass die antibakterielle Wirksamkeit in vitro mithilfe von MIC-Tests ermittelt wird. Die Zusammensetzung der Subkomponenten unterscheide sich bei Teicoplanin Hospira von derjenigen des Originatorpräparats. Dennoch hält es der Antragsteller für nicht sinnvoll, zur Beurteilung der Auswirkungen unterschiedlicher Anteile von Subkomponenten die MIC von Gesamt-Teicoplanin zugrunde zu legen. Auch wenn für kein Antibakterium EUCAST-genehmigte MIC für Subkomponenten vorlägen, sollte dies kein Argument gegen ihre Anwendung darstellen. Der CHMP war mit der Antwort des Antragstellers einverstanden und betrachtete die Frage als beantwortet.

Der CHMP räumte ein, dass die Sicherheit und Wirksamkeit sowie eine allgemeine Äquivalenz belegt sind. Die exakte Größenordnung der Wirkung allerdings, die bestimmt werden muss, um Anwendungsempfehlungen zu vorschlagen, ist nicht geklärt. Daher verabschiedete der CHMP die folgenden Liste offener Fragen, die vom Antragsteller zu klären waren: „Im Anschluss an die Diskussion sowie in Anbetracht der Unterschiede bei der Zusammensetzung und der nachgewiesenen unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften wurde nach Auffassung des CHMP kein ausreichender Nachweis dafür erbracht, dass Teicoplanin Hospira ein Generikum von Targocid ist. Unter Berücksichtigung der Rechtsgrundlage des Antrags wurde im CHMP eine eindeutig negative Tendenz beobachtet. Der Antragsteller wird daher angesichts der Auffassung des CHMP gebeten, schriftlich und/oder mündlich weiter zu rechtfertigen, dass es sich bei Teicoplanin Hospira um ein Generikum von Targocid handelt.“ Der Antragsteller entschloss sich, die Liste der offenen Fragen im Rahmen einer mündlichen Erläuterung zu klären. Das Unternehmen legte keine neuen Daten vor, sondern wiederholte die früheren Argumente. Nach Ansicht des CHMP implizierte eine Übereinstimmung mit den Spezifikationen des Europäischen Arzneimittelbuchs nicht automatisch, dass Teicoplanin Hospira ein Generikum von Targocid ist. Der Ausschuss blieb bei seinem Standpunkt, dass ein entsprechender Nachweis für eine Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unabdingbar ist.

#### Überprüfung gemäß Artikel 32 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung

Der Antragsteller reichte als Reaktion auf die Begründung zur Stützung der Entscheidung, dass Teicoplanin Hospira nicht als Generikum des Innovatorpräparats Targocid eingestuft werden kann, ein Ersuchen um Überprüfung des CHMP-Gutachtens ein und ging auf die drei Gründe für die Versagung einer Erteilung von Genehmigungen für das Inverkehrbringen einzeln ein.

**Grund 1: Der Antragsteller hat nicht ausreichend gerechtfertigt, warum die Spezifikationen des Innovatorpräparats nicht erfüllt wurden.**

Der CHMP nahm die Antwort des Antragstellers und die Zusammenfassung der Empfehlungen seitens der nationalen Behörden zur Kenntnis. Der Antragsteller erklärte, dass Antragsteller, die einen Zulassungsantrag für ein Generikum stellen, keinen Zugang zu den Spezifikationen des Originatorpräparats haben und man daher versucht hat, einen Wirkstoff mit Konzentrationen an Subkomponenten zu entwickeln, die denjenigen von Targocid entsprechen. Der Antragsteller geht davon aus, dass das erzielte Arzneimittel im Einklang mit der veröffentlichten EDQM-Monografie für Teicoplanin steht. Allerdings sei allein der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Originatorpräparats aufgefordert worden, Anmerkungen zu der Monografie zu machen, und von Hospira vorgelegte Stellungnahmen seien nicht akzeptiert worden. Laut Schlussfolgerung des Antragstellers gehen zahlreiche Sachverständige angesichts der Teicoplanin-Subkomponenten und ihrer relativen Mengen, der Lipophilie und der MIC-Werte davon aus, dass Teicoplanin in einer klinischen Situation unabhängig vom relativen Gehalt der Subkomponenten als Ganzes betrachtet werden sollte, da die Unterschiede bezüglich der pharmakokinetischen Eigenschaften nur geringfügig sind.

Um Teicoplanin Hospira als Generikum einzustufen, muss, so der CHMP, der Unterschied beim Gehalt der Glykopeptid-Subkomponenten akzeptabel sein und darf nicht zu Unterschieden bei der Sicherheit und/oder Wirksamkeit führen. Beide Arzneimittel enthalten dieselben Subkomponenten und stehen trotz Unterschieden im Verhältnis der Subkomponenten untereinander beide im Einklang mit der Monografie des Europäischen Arzneimittelbuchs (Ph.Eur.). Auch wenn diese Monografien eine akzeptable Qualität sicherstellen, sind sie kein Beleg für eine therapeutische Äquivalenz. Daher ist nachzuweisen, dass die Unterschiede beim Subkomponentenverhältnis nicht zu Unterschieden bei der Wirksamkeit und/oder Sicherheit führen. Der CHMP ist der Auffassung, dass die vorgelegten klinischen und nicht klinischen Daten und die Untersuchungen zur Bioäquivalenz nicht ausreichen, um diesen Nachweis zu erbringen. Der CHMP räumt ein, dass die Spezifikationen des Innovatorpräparats zwar vertraulich sind, eine Analyse von Chargen des Innovators jedoch Aufschlüsse über die Variabilität des jeweiligen Gehalts der Subkomponenten des Innovators gibt und die Erstellung von Spezifikationen innerhalb dieser Schwankungsbreite eine Äquivalenz gewährleistet. Da die bei Teicoplanin Hospira beobachteten Quotienten außerhalb dieses Bereichs liegen, kann auf der Grundlage der In-vitro-Daten allein nicht von einer Äquivalenz ausgegangen werden. In Bezug auf den Umstand, dass die verfügbare Literatur zu dem Schluss kommt, Teicoplanin sollte unabhängig vom relativen Gehalt der Subkomponenten als Ganzes betrachtet werden, vertritt der CHMP die Auffassung, dass dies bei der Erarbeitung der Ph.Eur.-Monografie sicherlich berücksichtigt wurde. Die In-vitro-Studien zur MIC des Antragstellers schließlich sind nicht empfindlich genug, um etwaige Unterschiede zwischen den beiden Arzneimitteln nachzuweisen, da die antibakterielle Wirkung in vitro von der Lipophilie, der Verteilung im Gewebe und der Clearance der Subkomponenten unabhängig ist.

## **Grund 2: Eine Bioäquivalenz wurde nicht für jede einzelne Subkomponente nachgewiesen.**

Der Antragsteller legte keine weitere Diskussion der Ergebnisse der teilweise abgeschlossenen Bioäquivalenz-Studien zur Beurteilung von AUC und C<sub>max</sub> vor, da nach Auffassung des CHMP die Gesamtwirkstoff-AUC aufgrund der Merkmale des Arzneimittels für einen Nachweis der Bioäquivalenz nicht geeignet ist. Da die freie AUC nach Ansicht des CHMP den wichtigsten pharmakokinetischen Parameter darstellt und sich die mikrobiologischen und klinischen Outcomes hauptsächlich aus der AUC/MIC als dem vorherrschenden pharmakokinetischen Parameter ergeben, folgte der Antragsteller, dass der wichtigste PK/PD-Parameter zur Beurteilung des mikrobiologischen und klinischen Outcomes die freie AUC/MIC ist. Dementsprechend untermauert, so argumentierte der Antragsteller, die Summe der freien AUC/MIC der Subkomponenten die Vergleichbarkeit der Wirkung von Generikum und Innovator. Der Antragsteller diskutierte die Schwankungen beim Gehalt der Subkomponenten und erklärte, dass sich eine Bioäquivalenz bzw. wesentliche Gleichheit für Teicoplanin am besten durch einen Vergleich der Summe der freien AUC/MIC für die Subkomponenten untersuchen lässt. Die freie Wirkstoff-AUC/MIC für die Summe der TA2-Subkomponenten von Teicoplanin Hospira lag innerhalb von 2 % des Targocid-Wertes. Die präklinischen Studien zur MIC insgesamt stellen in Kombination mit der Mausoberschenkelstudie und den übereinstimmenden bakteriziden Serumtitern eine Rückversicherung dafür dar, dass die mikrobiologische Wirkung der beiden Arzneimittel identisch ist und beide Präparate aus

pharmakodynamischer Sicht als äquivalent eingestuft werden können. Daher betrachtet der Antragsteller Teicoplanin Hospira als Generikum von Targocid.

Der CHMP nahm die Daten aus dem Vergleich von Teicoplanin Hospira und des Originatorpräparats hinsichtlich PK, PDD und Sicherheit zur Kenntnis. Die Ergebnisse belegen, dass der freie Wirkstoff für alle Subkomponenten von Teicoplanin vergleichbar ist. Dennoch wurden die Validität und Empfindlichkeit der freien AUC und PK/PD-Parameter bei der Beurteilung eines Generikums nicht nachgewiesen und steht dieser Ansatz im Widerspruch zur CHMP-Leitlinie über die Untersuchung der Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz (*Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*). Die Eigenschaften des Wirkstoffs und das angewendete Fermentierungsverfahren können zu Unterschieden bei den Subkomponenten führen und damit die Lipophilie des Wirkstoffs und somit die PK beeinflussen. In der Tat weisen die PK-Daten darauf hin, dass für AUC keine Bioäquivalenz gezeigt werden konnte. Trotz einer vergleichbaren freien AUC/MIC-Aktivität können potenzielle PK-Unterschiede oder das Ergebnis der Bioäquivalenz-Studie außer Acht gelassen werden. Bei Generika, also auch der vorliegenden intravenösen Formulierung von Teicoplanin, ist eine Bioäquivalenz zu belegen, da die stützenden klinischen Daten nicht empfindlich genug sind, um Unterschiede zwischen den beiden Formulierungen nachzuweisen. Darüber hinaus wird die Heranziehung von MIC-Werten auf der Grundlage von 1984 veröffentlichten Daten nicht befürwortet. Eine Korrelierung der PK/PD mit dem klinischen Outcome und der Wahrscheinlichkeit, bestimmte Zielsetzungen zu erreichen, ist für Arzneimittel im Rahmen des verkürzten Verfahrens nicht zulässig. Weiterhin stellte der CHMP fest, dass bei Kindern die PK-Parameter der Subkomponenten nicht bekannt sind und Unterschiede bezüglich der Zusammensetzung bei Kindern zu stärker ausgeprägten pharmakokinetischen Unterschieden führen können, da Daten aus der Literatur auf unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften bei Erwachsenen und Kindern schließen lassen.

**Grund 3: Des Weiteren werden die vorgelegten zusätzlichen nicht klinischen Daten und Daten über die bakteriziden Serumtitrier als nicht ausreichend betrachtet, um in angemessener Art und Weise nachzuweisen, dass es sich bei Teicoplanin Hospira um ein Generikum des Innovatorpräparats Targocid handelt.**

Der Antragsteller diskutierte die Rechtsgrundlage seines Antrags und erklärte, dass dieser als solcher vom RMS und allen anderen Mitgliedstaaten angenommen wurde. Die Anforderungen dieser Rechtsgrundlage seien erfüllt worden. Daher sei in Übereinstimmung mit der Leitlinie über die Untersuchung der Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz (*Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*, CPMP/EWP/QWP/1401/98) eine Studie zur Bioäquivalenz nicht erforderlich. Abgesehen vom Unterschied bei den Werten für die TA2-Subkomponenten bestünden hinsichtlich des Herstellungsverfahrens – insbesondere im Hinblick auf Verunreinigungen – keinerlei Bedenken. Anschließend definierte der Antragsteller den Wirkstoff durch Verweis auf den INN und die Ph.Eur.-Monografien und schloss, dass Teicoplanin Hospira alle Kriterien erfüllt, die erforderlich sind, um es als Generikum des Originatorpräparats zu bestimmen. Weiter ging der Antragsteller ausführlich auf die unterstützenden präklinischen Daten ein und beschrieb die vorgelegten Studien (zwei MIC-Studien mit einer Reihe von Erregern, ein neutropenisches Maus-Oberschenkelinfektions-Modell und eine Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung an Ratten). Der Antragsteller gelangte zu dem Schluss, dass alle Studien die Wirksamkeit und Sicherheit von Teicoplanin Hospira stützen und die Ergebnisse mit denjenigen für das Originatorpräparat erzielten Ergebnissen vergleichbar sind. Seiner Auffassung zufolge ist das Mausmodell mit Oberschenkelinfektion repräsentativ für tiefe Infektionen und bietet einen Vergleich der Gewebedurchdringungseigenschaften von Teicoplanin Hospira und Targocid. Zusammengefasst geht der Antragsteller unabhängig von der Rechtsgrundlage davon aus, dass das Arzneimittel in Übereinstimmung mit allen einschlägigen Spezifikationen für Teicoplanin entwickelt wird und keine zusätzlichen nicht klinischen Studien erforderlich sind. Alle Subkomponenten seien gut dokumentiert und problemlos zu bestimmen, und es bestehe kein Zweifel, dass alle Subkomponenten in Teicoplanin Hospira dieselben Eigenschaften besitzen wie in Targocid.

Bei der Beurteilung der Studien gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die MIC-Ergebnisse für Teicoplanin Hospira und das Originatorpräparat vergleichbar sind und in Bezug auf die antibakterielle

Wirkung oder Wirksamkeit keine Unterschiede beobachtet wurden. Allerdings wies der Ausschuss darauf hin, dass keine Messung der Konzentrationen von Wirkstoffkomponenten im Gewebe durchgeführt wurde und dass bezüglich der Toxikologie keine Schlussfolgerungen im Hinblick auf eine Vergleichbarkeit der Präparate möglich sind, da die histopathologischen Eigenschaften lediglich für Teicoplanin Hospira untersucht wurden. Ferner vertrat der CHMP die Auffassung, dass in der vom Antragsteller durchgeführten Studie eine Bioäquivalenz zwischen Teicoplanin Hospira und Targocid nicht nachgewiesen wurde und dass die MIC-Studien nicht empfindlich genug sind, um im Fall von Teicoplanin Unterschiede zwischen den beiden Arzneimitteln nachzuweisen, da die antibakterielle Wirkung in vitro von der Lipophilie, der Verteilung im Gewebe und der Clearance der Subkomponenten, d. h. von Unterschieden bei der systemischen Exposition, unabhängig ist. Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen können bei der Beurteilung von Arzneimitteln im Rahmen des verkürzten Verfahrens vergleichende PK-Daten aus klinischen Studien nicht ersetzen.

## **BEGRÜNDUNG FÜR DIE VERSAGUNG**

Zusammengefasst stellte der CHMP fest, dass sich Teicoplanin Hospira trotz Übereinstimmung mit der Monografie des Europäischen Arzneimittelbuchs bei den Subkomponenten qualitativ von dem Innovatorpräparat unterscheidet, da Teicoplanin Hospira die Originatorspezifikationen in Bezug auf die einzelnen Glykopeptid-Subkomponenten nicht erfüllt. Aufgrund der Unterschiede zwischen Teicoplanin Hospira und Targocid im Hinblick auf die systemische Exposition und des Umstands, dass die Auswirkungen der Unterschiede bei den Subkomponenten auf die Wirkstoffkonzentrationen im Gewebe nicht ermittelt wurden, gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass eine Bioäquivalenz nicht nachgewiesen werden konnte. Da die vorgelegten zusätzlichen nicht klinischen Daten und Daten über die bakteriziden Serومتiter nicht ausreichen, um in angemessener Art und Weise nachzuweisen, dass es sich bei Teicoplanin Hospira um ein Generikum des Innovatorpräparats Targocid handelt, blieb der CHMP bei seiner früheren Auffassung, dass der aktuelle Antrag für das Arzneimittel nicht positiv beschieden werden kann.

In Anbetracht der nachstehenden Gründe

- Teicoplanin Hospira erfüllt in Bezug auf die einzelnen Glykopeptid-Subkomponenten nicht die Originatorspezifikationen und hat sich als nicht bioäquivalent zum Originatorpräparat erwiesen.
- Die vorgelegten zusätzlichen nicht klinischen Daten und die Daten über die bakteriziden Serومتiter reichen nicht aus, um in angemessener Art und Weise nachzuweisen, dass es sich bei Teicoplanin Hospira um ein Generikum des Innovatorpräparats Targocid handelt.

hat der CHMP die Versagung der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Teicoplanin Hospira und damit verbundenen Bezeichnungen (siehe Anhang I) empfohlen.