

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN DE GENEESMIDDELEN,
TOEDIENINGSWEGEN, AANVRAGERS IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>(Fantasie)naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud (concentratie)</u>
Oostenrijk		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Verenigd Koninkrijk	Teicoplanin Hospira 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	200 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik (injectie of infusie) Intramusculair gebruik	200 mg/injectief lacon (66,7 mg/ml)
Oostenrijk		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Verenigd Koninkrijk	Teicoplanin Hospira 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung	400 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik (injectie of infusie) Intramusculair gebruik	400 mg/injectief lacon (133,4 mg/ml)
Duitsland		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Verenigd Koninkrijk	Teicoplanin Mayne Hospira 200 mg Trockensubstanz	200 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik (injectie of infusie) Intramusculair gebruik	200 mg/injectief lacon
Duitsland		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Verenigd Koninkrijk	Teicoplanin Mayne Hospira 400 mg Trockensubstanz	400 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik (injectie of infusie) Intramusculair gebruik	400 mg/injectief lacon
Ierland		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Verenigd Koninkrijk	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik (injectie of infusie) Intramusculair gebruik	200 mg/injectief lacon

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>(Fantasie)naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud (concentratie)</u>
Ierland		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Verenigd Koninkrijk	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik (injectie of infusie) Intramusculair gebruik	400 mg/injectief lacon
Italië		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Verenigd Koninkrijk	Teicoplanina Hospira	200 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik (injectie of infusie) Intramusculair gebruik	200 mg/injectief lacon
Italië		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Verenigd Koninkrijk	Teicoplanina Hospira	400 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik (injectie of infusie) Intramusculair gebruik	400 mg/injectief lacon
Portugal		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Verenigd Koninkrijk	Teicoplanina Hospira 200 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	200 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik (injectie of infusie) Intramusculair gebruik	200 mg/injectief lacon

Portugal		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Verenigd Koninkrijk	Teicoplanina Hospira 400 mg Pó e solvente para solução injectável ou solução para perfusão	400 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik (injectie of infusie) Intramusculair gebruik	400 mg/injectief lacon
Spanje		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Verenigd Koninkrijk	Teicoplanina Hospira 200 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	200 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik (injectie of infusie) Intramusculair gebruik	200 mg/injectief lacon
Spanje		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Verenigd Koninkrijk	Teicoplanina Hospira 400 mg Polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión	400 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik (injectie of infusie) Intramusculair gebruik	400 mg/injectief lacon
Verenigd Koninkrijk		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Verenigd Koninkrijk	Teicoplanin 200 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	200 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	200 mg/injectief lacon
Verenigd Koninkrijk		Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Verenigd Koninkrijk	Teicoplanin 400 mg Powder and Solvent for Solution for Injection or Infusion	400 mg	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie of infusie	Intraveneus gebruik	400 mg/injectief lacon

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR WEIGERING

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN TEICOPLANINE HOSPIRA EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

In 2005 diende Hospira UK aanvragen in voor de gedecentraliseerde procedure voor Teicoplanin Hospira 200 mg & 400 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie binnen het kader van artikel 28 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd. Het oorspronkelijke geneesmiddel, Targocid 400 mg, is al sinds 10 maart 1992 in Duitsland geregistreerd. De aanvrager claimde in wezen gelijkwaardigheid aan het oorspronkelijke geneesmiddel Targocid, hoewel hij erkende dat er verschillen waren in het profiel van de glycopeptiden. De aanvrager voerde daarom een reeks preklinische onderzoeken uit en beoordeelde de gepubliceerde vakliteratuur over de biologische activiteit van de afzonderlijke subcomponenten van teicoplanine. Uit de resultaten van het fase I-onderzoek bleek geen farmacokinetische equivalentie voor blootstelling aan het totale geneesmiddel. Ook bij de beoordeling van de AUC van het vrije geneesmiddel (AUC_{vrij}) werd geen equivalentie aangetoond. De aanvrager voerde een bio-equivalentieonderzoek uit om aanvullende informatie over de farmacokinetiek/farmacodynamiek te verstrekken en om gelijkwaardigheid ten aanzien van veiligheid en werkzaamheid aan te tonen. Teicoplanin Hospira en Targocid werden als vergelijkbaar beschouwd in termen van totale hoeveelheid werkzaam geneesmiddel, maar zouden verschillen in de samenstelling van de TA2-subcomponenten, resulterend in ernstige bezwaren. De procedure werd daarom doorverwezen naar het CHMP. Het belangrijkste bezwaar was dat niet kon worden aangetoond dat Teicoplanin Hospira een generieke vorm van Targocid is. Het CHMP stelde een lijst met vragen op voor de aanvrager.

Vraag 1 - *De verschillen in samenstelling tussen beide producten en de hieruit voortvloeiende verschillen tussen de AUC-waarden tonen niet duidelijk aan dat Teicoplanin Hospira en het referentiemiddel Targocid in wezen gelijkwaardig zijn. Vóór er een vergunning voor het in de handel brengen van het middel wordt verleend, wordt de aanvrager daarom verzocht duidelijk aan te geven of er wel of niet aanvullende klinische gegevens noodzakelijk zijn in de vorm van een vergelijkend veiligheids- en werkzaamheidsonderzoek met het oorspronkelijke middel.*

Klinisch farmacokinetisch/farmacodynamisch fase I-onderzoek

De aanvrager erkende dat de AUC_0-t_{last} en $AUC_0-\infty$ lager waren dan het acceptatiebereik, wat erop wijst dat de twee preparaten niet farmacokinetisch equivalent waren wat betreft blootstelling aan het totale geneesmiddel. De halfwaardetijd van de TA2-bestanddelen correspondeert met hun lipofiliteit en omdat Teicoplanin Hospira een lager percentage subcomponenten bevat met een langere halfwaardetijd en een hoger percentage met een kortere halfwaardetijd, verloopt de algehele eliminatie van totaal teicoplanine sneller en is de resulterende AUC lager. De eiwitbinding werd beoordeeld. Hieruit bleek dat de ongebonden fractie van elke subcomponent voor Targocid en Teicoplanin Hospira in wezen gelijk was. Dit bevestigde dat de verschillen in de componentsamenstelling geen invloed hadden op de eiwitbinding van de afzonderlijke subcomponenten. Bekend is dat gebonden geneesmiddel geen therapeutisch effect uitoefent en dat voor antimicrobiële middelen geldt dat alleen het vrije geneesmiddel infecties behandelt. Daarom worden farmacokinetische/farmacodynamische verhoudingen voor antimicrobiële middelen gebaseerd op het vrije geneesmiddel. De aanvrager beoordeelde zowel het beschikbare werkzame geneesmiddel (AUC_{vrij}) als de AUC/MIC-ratio van het totale en vrije geneesmiddel en concludeerde dat Teicoplanin Hospira op z'n minst even werkzaam is als Targocid. Het effect van variabiliteit in de farmacokinetiek op de verwachte uitkomst (AUC/MIC) werd bepaald en zelfs bij verschillen in de distributie van de subcomponenten, zijn de totale waarden voor AUC/MIC voor beide middelen gelijk. Volgens de aanvrager wijst dit op een in wezen gelijkwaardige therapeutische uitkomst. De aanvrager besprak de overeenkomst van Teicoplanin Hospira met de monografieën en verklaarde dat de striktere controles van de afzonderlijke bestanddelen zoals voorgesteld aangeven dat het werkzame farmaceutische bestanddeel dat in Teicoplanin Hospira wordt gebruikt, voldoet aan de eisen van beide monografieën en dat de afzonderlijke componenten in veel sterkere mate worden gecontroleerd. De waargenomen variabiliteit in de samenstelling van de subcomponenten is inherent aan een fermentatieproduct en beide middelen laten voor alle afzonderlijke componenten variabiliteit zien, hoewel ze ruim binnen de specificaties van de Japanse en Europese Farmacopee blijven. Op grond hiervan concludeerde de aanvrager dat kleine variaties in de samenstelling van de werkzame fracties waarschijnlijk geen invloed hebben op de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel *in vivo*.

Niet-klinische onderzoeksresultaten

De aanvrager voerde een uitgebreid testprogramma uit om de werking van Teicoplanin Hospira versus Targocid tegen een reeks klinisch relevante species te karakteriseren en toonde in wezen gelijkwaardigheid aan tussen Teicoplanin Hospira en Targocid voor alle afzonderlijke stammen en species. De meeste MIC-waarden waren voor beide preparaten gelijk en de resterende 10,2 % van de resultaten viel binnen één tweevoudige verdunning. In het onderzoek werd geconcludeerd dat de biologische activiteit van Teicoplanin Hospira gelijk is aan die van Targocid en dit bevestigde dan ook dat de geringe verschillen in de samenstelling van de afzonderlijke werkzame bestanddelen van teicoplanine geen invloed hebben op de biologische activiteit. De aanvrager besprak ook de gegevens afkomstig van het onderzoek naar dijbeeninfectie bij neutropene muizen en stelde dat uit de resultaten duidelijk blijkt dat Teicoplanin Hospira en Targocid het aantal bacteriën even effectief verminderden, wat bevestigt dat de verschillen in de relatieve samenstelling van de afzonderlijke componenten niet van invloed zijn op de biologische activiteit van het middel.

Veiligheidsgegevens afkomstig van klinisch onderzoek en niet-klinisch toxiciteitsonderzoek

De aanvrager verklaarde dat het toedieningschema van teicoplanine voorspelbaar is en dosisafhankelijke toxiciteit bij standaard klinische toepassing daarom geen probleem vormt. Accidentele overdosering leidde niet tot ongewenste voorvallen of afwijkingen. De verwante stoffen die het resultaat zijn van het fermentatieproces, zijn goed gedocumenteerd en de aanvrager voerde toxiciteitsonderzoek uit om aan te tonen dat het veiligheidsprofiel overeenkomt met dat van het oorspronkelijke middel. Het totale aantal ongewenste voorvallen dat werd waargenomen, was voor beide behandelingen gelijk. De meeste van deze waargenomen ongewenste voorvallen waren licht van intensiteit en zouden niet samenhangen met de toediening van het geneesmiddel. De aanvrager concludeerde dat er geen aanvullende klinische gegevens nodig zijn.

Het CHMP was van oordeel dat gelijkwaardigheid met betrekking tot het vrije geneesmiddel belangrijk is en dat wat betreft de AUC_{vrij} de som van alle vrije TA2-subcomponenten voor Teicoplanin Hospira 13 % hoger is. Deze verschillen geven aan dat Teicoplanin Hospira geen generieke vorm is van Targocid en dat de potentiële invloed op de veiligheid van het geneesmiddel nog steeds niet duidelijk is. Het CHMP merkte op dat de voorgestelde specificaties resulteren in een aanzienlijk sterkere controle van de afzonderlijke subcomponenten dan als ze gewoon in overeenstemming zouden zijn geweest met de monografieën; dit bewijst echter niet dat Teicoplanin Hospira een generieke vorm van Targocid is. Het CHMP nam er kennis van dat het onderzoek met neutropene muizen werkzaamheid aantoonde ten aanzien van vermindering van het aantal bacteriën evenals bio-equivalentie. Ten aanzien van de veiligheid lieten de gegevens afkomstig van TEC062 geen verschillen zien tussen Teicoplanin Hospira en Targocid. Door de voortijdige beëindiging van het onderzoek kunnen echter geen duidelijke conclusies worden getrokken, hoewel er geen aanwijzingen waren voor een verschillend veiligheidsprofiel voor beide middelen. Concluderend kan worden gesteld dat het CHMP van oordeel is dat het verschil in concentratie van de glycopeptidensubcomponenten uitsluit dat Teicoplanin Hospira als een generieke vorm van Targocid kan worden beschouwd, ondanks het feit dat de samenstelling in lijn is met de monografie in de Japanse Farmacopee en de conceptversie van de monografie voor de Europese Farmacopee. Het CHMP verzocht de aanvrager zijn claim dat Teicoplanin Hospira een generieke vorm is van Targocid, verder toe te lichten.

Vraag 2 - *De aanvrager wordt verzocht uitgebreid toe te lichten waarom het overgelegde fase I-onderzoek niet als een mislukt onderzoek moet worden beschouwd.*

De aanvrager antwoordde dat het fase I-onderzoek (TEC062) dat ter ondersteuning van deze aanvraag is overgelegd, niet als een mislukt onderzoek moet worden beschouwd omdat het werd uitgevoerd in overeenstemming met de geldende richtlijnen en dat een inspectie geen belangrijke bevindingen aan het licht bracht die specifiek verband hielden met de uitvoering van het onderzoek. De aanvrager legde ook een document met instructies over waarin stond vermeld dat andere eindpunten, waaronder farmacodynamiek, eiwitbinding en analyse van de farmacokinetiek en farmacodynamiek van de belangrijkste subcomponenten, in het onderzoek werden bepaald, aangezien wordt aangenomen dat alleen vrij geneesmiddel (niet aan eiwitten gebonden teicoplanine) bijdraagt aan de farmacodynamische werking. Hoewel het EMEA-richtsnoer voor bio-equivalentie stelt dat voor i.v. geneesmiddelen geen bio-equivalentieonderzoek is

vereist, leverde dit onderzoek nuttige aanvullende informatie op. Het onderzoek werd om veiligheidsredenen vroegtijdig stopgezet, maar de beschikbare farmacokinetische gegevens voor teicoplanine werden, voor zover deze dit toelieten, toch beoordeeld. Bezien vanuit het standpunt van GCP en in termen van de verkregen gegevens die de CMC en niet-klinische gegevens ondersteunen, kan TEC062 niet als een mislukt onderzoek worden gezien. Het CHMP is van oordeel dat met betrekking tot de farmacodynamiek het onderzoek aantoonde dat de bactericide werking in serum tussen Teicoplanin Hospira en Targocid gelijk was en dat het percentage vrij geneesmiddel voor elke subcomponent voor beide middelen hetzelfde was. Deze resultaten tonen echter niet aan dat Teicoplanin Hospira in alle opzichten een gelijkwaardige generieke vorm van Targocid is. Dit probleem werd als niet-opgelost beschouwd en moet verder worden besproken.

Vraag 3 - *De aanvrager moet de wetenschappelijke basis bespreken voor de post-hocanalyse van de AUC_{vrij} in plaats van de AUC_{totaal} .*

De aanvrager besprak de resultaten van een post-hocanalyse van de AUC_{vrij} in plaats van die van een AUC van het totale geneesmiddel (AUC_{totaal}). De beoordeling richtte zich met name op de niet-eiwitgebonden kinetiek van de subcomponenten van teicoplanine die bijdragen aan de werking ervan (TA_{21-5}). De farmacokinetiek van teicoplanine is voor zowel het totale complex als voor de afzonderlijke componenten bepaald, en analyses van de subcomponenten bevestigden dat de farmacokinetiek van de afzonderlijke TA_2 -subcomponenten voor Teicoplanin Hospira en Targocid overeenkomt. Volgens de aanvrager is het relevant de AUC_{vrij} te bepalen (als de som van de belangrijkste werkzame componenten van het geneesmiddel). Het CHMP onderschrijft het antwoord van de aanvrager dat, vanuit farmacodynamisch oogpunt, de AUC_{vrij} de belangrijkste farmacokinetische parameter is.

Vraag 4 - *De aanvrager stelt dat in de klinische praktijk de dosis van teicoplanine wordt aangepast aan het klinische beloop en de dalserumconcentraties, met name bij ernstige infecties. De aanvrager moet gegevens (bijv. richtsnoerdocumenten) overleggen die aantonen dat aanpassing van de dosis aan het klinische beloop in het algemeen in de praktijk wordt geaccepteerd en toegepast.*

De aanvrager verklaarde dat voor alle patiënten, ongeacht hun nierfunctie, geschikte oplaaddoses van teicoplanine als verplicht moeten worden beschouwd om al vroeg in de behandeling therapeutisch relevante concentraties te bereiken. Daarna is ‘therapeutic drug monitoring’ (spiegelbepaling) belangrijk om ervoor te zorgen dat de toedieningsschema’s worden geoptimaliseerd, en aanbevolen wordt teicoplanine te monitoren en de dosering aan te passen om dalspiegels van ten minste 20 mg/l te garanderen. Een aantal richtsnoeren ondersteunt monitoring. De aanvrager concludeerde dat er talrijke recente literatuurreferenties zijn die aanbevelen de dosis van teicoplanine aan te passen op basis van controle van de bloedspiegels en die stellen dat het richtsnoer in de voorgestelde SPC een stevige basis vormt voor de behandeling van patiënten die teicoplanine nodig hebben. Het CHMP aanvaardde het antwoord van de aanvrager, aangezien de overgelegde richtsnoerdocumenten die monitoring van teicoplanine ondersteunen, als relevant werden beschouwd.

Vraag 5 - *De door de aanvrager uitgevoerde post-hocanalyse als antwoord op de opmerkingen op Dag 145 van de betrokken lidstaat, was gebaseerd op de afzonderlijke verhoudingen van C_{max}/MIC of AUC/MIC , die voor elke subcomponent waren bepaald en vervolgens gesommeerd. De aanvrager zou een analyse moeten overleggen gebaseerd op de plasmaconcentraties van geheel (totaal) teicoplanine.*

De aanvrager was van mening dat uit de farmacokinetische resultaten voor geheel teicoplanine bleek dat de C_{max} en T_{max} van Teicoplanin Hospira en Targocid in wezen gelijkwaardig waren en dat het 90 %-betrouwbaarheidsinterval voor C_{max} binnen het acceptatiebereik voor bio-equivalentie lag. De AUC_{0-last} en AUC_{0-inf} waren voor Teicoplanin Hospira echter lager, wat aangeeft dat voor de totale (gebonden plus niet-gebonden) blootstelling aan het geneesmiddel geen farmacokinetische equivalentie was aangetoond. De aanvrager beoordeelde – voor het vrije geneesmiddel – de AUC/MIC -verhouding voor alle 5 subcomponenten afzonderlijk aangezien teicoplanine zeer sterk aan eiwit wordt gebonden en de biologische activiteit van het preparaat voornamelijk door het vrije geneesmiddel wordt bepaald. Volgens de aanvrager is de som van de afzonderlijke, voor elke subcomponent bepaalde verhoudingen in wezen gelijk aan die voor totaal teicoplanine. Het CHMP nam kennis van de gegevens van de aanvrager en was het ermee eens dat het

vrije geneesmiddel voor de biologische activiteit belangrijker is en dus de betere parameter om 'farmacodynamische' equivalentie aan te tonen.

Vraag 6 - De MIC-waarden die bij de berekeningen voor elke subcomponent worden gebruikt, zijn niet door EUCAST goedgekeurd. In plaats daarvan moeten voor geheel (totaal) teicoplanine de door EUCAST genoemde waarden worden gebruikt.

De aanvrager stelde dat de antimicrobiële potentie van het geneesmiddel een som is van de componenten en dat de antibacteriële potentie *in vitro* wordt vastgesteld door MIC-onderzoek. Teicoplanin Hospira bestaat uit andere subcomponenten dan het oorspronkelijke geneesmiddel; de aanvrager is echter van mening dat het niet redelijk is de MIC's van totaal teicoplanine te gebruiken om de invloed van verschillende verhoudingen van de subcomponenten vast te stellen. Hoewel er geen door EUCAST goedgekeurde MIC's voor subcomponenten van antibacteriële middelen beschikbaar zijn, mag dit geen argument zijn tegen het gebruik ervan. Het CHMP stemde in met het antwoord van de aanvrager en beschouwde deze kwestie als opgelost.

Het CHMP erkende dat de veiligheid en werkzaamheid waren vastgesteld, evenals de algehele equivalentie. De precieze mate van activiteit, die moet worden bepaald om de aanbevelingen voor gebruik op te stellen, is nog niet vastgesteld. Het CHMP stelde daarom voor de aanvrager de volgende lijst met openstaande kwesties op: "Na bespreking en rekening houdend met de verschillen in de samenstelling en de aangetoonde farmacokinetische verschillen, was het CHMP van oordeel dat niet voldoende is aangetoond dat Teicoplanin Hospira een generieke vorm is van Targocid. Rekening houdend met de wettelijke basis van de aanvraag, werd bij het CHMP een duidelijke negatieve tendens waargenomen. In het licht van het advies van het CHMP wordt de aanvrager daarom verzocht schriftelijk en/of bij een mondelinge toelichting verder te onderbouwen dat Teicoplanin Hospira een generieke vorm is van Targocid." De aanvrager besloot de lijst met openstaande kwesties tijdens een mondelinge toelichting te bespreken. De firma presenteerde geen nieuwe gegevens maar herhaalde de eerdere argumenten. Het CHMP was van oordeel dat naleving van de specificaties van de Europese Farmacopee niet automatisch inhoudt dat Teicoplanin Hospira een generieke vorm is van Targocid en bleef bij het standpunt dat bewijs hiervoor essentieel is voor goedkeuring.

Herbeoordelingsprocedure onder artikel 32, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd

De aanvrager diende een verzoek in tot herbeoordeling van het advies van het CHMP en reageerde op de redenen die het besluit ondersteunden dat Teicoplanin Hospira niet kan worden beschouwd als een generieke vorm van het oorspronkelijke geneesmiddel Targocid. Hierbij werden achtereenvolgens de drie redenen voor weigering van het verlenen van de handelsvergunningen besproken.

Reden 1: De aanvrager heeft onvoldoende onderbouwd waarom niet werd voldaan aan de specificaties van het oorspronkelijke middel.

Het CHMP heeft kennis genomen van het antwoord van de aanvrager en van de samenvatting van het advies ontvangen van de nationale instanties. De aanvrager verklaarde dat aanvragers van generieke geneesmiddelen geen toegang hebben tot de specificaties van de oorspronkelijke middelen en dat daarom is getracht een werkzaam farmaceutisch bestanddeel (API) te ontwikkelen met subcomponenten in spiegels die overeenkomen met de spiegels die voor Targocid zijn waargenomen. De aanvrager is van mening dat het verkregen middel overeenkomt met de door het EDQM gepubliceerde monografie van teicoplanine, maar verklaarde dat alleen de oorspronkelijke vergunninghouder werd uitgenodigd deze monografie te commentariëren en dat opmerkingen ingediend door Hospira niet werden geaccepteerd. De aanvrager concludeerde dat, rekening houdend met de subcomponenten van teicoplanine en hun relatieve hoeveelheden, lipofiliteit en MIC's, talrijke deskundigen van mening zijn dat in een klinische setting teicoplanine als geheel moet worden beschouwd, ongeacht de relatieve spiegels van de subcomponenten, omdat de verschillen in de farmacokinetische kenmerken klein zijn.

Het CHMP merkte op dat om Teicoplanin Hospira als een generiek geneesmiddel aan te merken, het verschil in de hoeveelheden glycopeptidsubcomponenten acceptabel moet zijn en dat dit verschil niet mag leiden tot een verschil in veiligheid en/of werkzaamheid. Beide middelen bevatten dezelfde subcomponenten en voldoen ondanks verschillen in de verhoudingen van de subcomponenten beide aan de monografie in de

Europese Farmacopee (Ph.Eur.). Hoewel monografieën in de Europese Farmacopee een aanvaardbare kwaliteit garanderen, vormen ze echter geen bewijs voor therapeutische equivalentie. Daarom moet worden aangetoond dat de verschillen in de subcomponentverhoudingen niet resulteren in verschillen ten aanzien van de werkzaamheid en/of veiligheid en het CHMP is van oordeel dat de overgelegde klinische en niet-klinische gegevens en de bio-equivalentieonderzoeken dit onvoldoende aantonen. Het CHMP erkent dat de specificaties van het oorspronkelijke middel betrouwbaar zijn, maar analyse van productbatches van het oorspronkelijke middel zal informatie opleveren over de variabiliteit van de subcomponentspiegels ervan. Wanneer specificaties worden bereikt die binnen het bereik van deze variabiliteit vallen, zou dit equivalentie moeten garanderen. Aangezien de voor Teicoplanin Hospira waargenomen verhoudingen buiten deze bereiken vallen, kan op grond van alleen de *in-vitro*gegevens niet van equivalentie worden uitgegaan. Met betrekking tot de beschikbare vakliteratuur, waarin wordt geconcludeerd dat Teicoplanin ongeacht de relatieve spiegels van de subcomponenten in zijn geheel moet worden beschouwd, is het CHMP van mening dat hiermee rekening had moeten worden gehouden bij de opstelling van de monografie voor de Europese Farmacopee. Tot slot wordt gesteld dat de *in-vitro*onderzoeken naar de MIC die door de aanvrager zijn uitgevoerd, niet voldoende gevoelig zijn om eventuele verschillen tussen beide middelen op te sporen, aangezien de antibacteriële werking *in vitro* onafhankelijk is van de lipofiliteit, weefselverdeling en klaring van de subcomponenten.

Reden 2: Niet voor elke subcomponent werd bio-equivalentie aangetoond.

De uitkomsten van de gedeeltelijk voltooide bio-equivalentieonderzoeken waarin de AUC en C_{max} werden beoordeeld, werden niet verder door de aanvrager besproken aangezien het CHMP van oordeel was dat vanwege de aard van dit geneesmiddel de AUC_{totaal} niet geschikt is om bio-equivalentie aan te tonen. Daar volgens het CHMP de AUC_{vrij} de belangrijkste farmacokinetische parameter is met de AUC/MIC als dominante farmacodynamische factor voor de microbiologische en klinische uitkomst, concludeerde de aanvrager dat de belangrijkste farmacokinetische/farmacodynamische parameter voor het beoordelen van de microbiologische en klinische uitkomst de AUC/MIC van het vrije geneesmiddel is. De aanvrager redeneerde dan ook dat de som van de AUC/MIC_{vrij} van de subcomponenten een vergelijkbare activiteit tussen het generieke en oorspronkelijke middel bevestigde. De aanvrager besprak de variatie in de spiegels van de subcomponenten en verklaarde dat bio-equivalentie of in wezen gelijkwaardigheid voor Teicoplanin het beste wordt beoordeeld door de som van de AUC/MIC_{vrij} voor de subcomponenten te vergelijken. De AUC/MIC_{vrij} voor de som van TA2-subcomponenten voor Teicoplanin Hospira lag binnen 2 % van de waarde voor Targocid en de totaliteit van de preklinische MIC-onderzoeken gecombineerd met het onderzoek naar dijbeeninfectie bij neutropene muizen en de identieke serumtiters voor bactericide werking geven de geruststelling dat de microbiologische activiteit van beide middelen gelijk is en dat farmacodynamisch gezien beide middelen als equivalent kunnen worden beschouwd. Daarom beschouwt de aanvrager Teicoplanin Hospira als een generieke vorm van Targocid.

Het CHMP nam kennis van de gegevens betreffende de vergelijking van de farmacokinetiek, farmacodynamiek en veiligheid van Teicoplanin Hospira en het oorspronkelijke middel. Uit de resultaten blijkt dat de hoeveelheid vrij geneesmiddel van elke subcomponent van teicoplanine vergelijkbaar was. De validiteit en gevoeligheid van de AUC_{vrij} en de farmacokinetische/farmacodynamische parameters bij de beoordeling van een generiek geneesmiddel zijn echter niet vastgesteld en deze benadering is in strijd met het CHMP-richtsnoer inzake het onderzoek naar biologische beschikbaarheid en bio-equivalentie. De aard van het werkzame bestanddeel en het toegepaste fermentatieproces kunnen leiden tot verschillen in de subcomponenten die van invloed zijn op de lipofiliteit van het geneesmiddel en als zodanig op de farmacokinetiek. Uit de farmacokinetische gegevens blijkt inderdaad dat voor de AUC geen bio-equivalentie kon worden aangetoond. Vergelijkbare activiteit van AUC/MIC_{vrij} kan potentiële farmacokinetische verschillen of verschillen in de uitkomst van het bio-equivalentieonderzoek niet uitsluiten. Voor generieke middelen, inclusief deze i.v. formulering van teicoplanine, moet bio-equivalentie worden aangetoond aangezien de ondersteunende klinische gegevens niet voldoende gevoelig zijn om verschillen tussen formuleringen aan te tonen. Daarnaast wordt het gebruik van MIC-waarden afkomstig van in 1984 gepubliceerde gegevens niet ondersteund en wordt het correleren van de farmacokinetiek/farmacodynamiek aan de klinische uitkomst en de waarschijnlijkheid om bepaalde streefwaarden te bereiken voor afgeleide middelen niet aanvaard. Het CHMP merkte ook op dat de farmacokinetische parameters van de subcomponenten bij kinderen onbekend zijn en dat verschillen in de samenstelling bij kinderen kunnen

leiden tot sterkere farmacokinetische verschillen, aangezien gegevens in de vakliteratuur wijzen op verschillen in farmacokinetische eigenschappen bij volwassenen en kinderen.

Reden 3: Daarbij worden de overgelegde aanvullende niet-klinische gegevens en gegevens inzake de bactericide werking in serum niet als voldoende beschouwd om adequaat aan te tonen dat Teicoplanin Hospira een generieke vorm is van het oorspronkelijke geneesmiddel Targocid.

De aanvrager besprak de wettelijke basis van zijn aanvraag en verklaarde daarbij dat deze als zodanig door de rapporterende lidstaat en alle andere lidstaten was geaccepteerd en van mening was dat is voldaan aan de wettelijke vereisten. Daarom is een bio-equivalentieonderzoek niet vereist, zoals in lijn met het richtsnoer inzake het onderzoek naar biologische beschikbaarheid en bioequivalentie (*Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98)). Afgezien van de verschillen in de spiegels van de TA2-subcomponenten, zijn er geen problemen met betrekking tot het toegepaste productieproces, in het bijzonder in termen van onzuiverheden. De aanvrager definieerde vervolgens het werkzame bestanddeel door te verwijzen naar de INN (internationale generieke benaming) en de monografieën in de diverse farmacopeeën, en concludeerde dat Teicoplanin Hospira voldoet aan alle criteria die vereist zijn om als een generieke vorm van het oorspronkelijke middel te kunnen worden aangemerkt. De aanvrager besprak verder uitgebreid de ondersteunende preklinische gegevens en beschreef de overgelegde onderzoeken (twee MIC-onderzoeken met gebruikmaking van een aantal organismen, een model met neutropene muizen met een dijbeeninfectie en een toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses bij ratten). De aanvrager concludeerde dat alle onderzoeken de werkzaamheid en veiligheid van Teicoplanin Hospira ondersteunen en dat de resultaten overeenkwamen met die met het oorspronkelijk middel waren verkregen. Het modelonderzoek met muizen met een dijbeeninfectie werd als representatief gezien voor diepe infecties en maakt een vergelijking van de kenmerken inzake weefselpenetratie van Teicoplanin Hospira en Targocid mogelijk. Concluderend kan worden gesteld dat, ongeacht de wettelijke basis, de aanvrager van mening is dat het geneesmiddel is ontwikkeld overeenkomstig alle van toepassing zijnde specificaties voor teicoplanine en dat er geen aanvullende niet-klinische onderzoeken noodzakelijk zijn. Alle subcomponenten zijn goed gekarakteriseerd en gemakkelijk te identificeren en er bestaat geen twijfel dat elke afzonderlijke subcomponent in Teicoplanin Hospira dezelfde kenmerken heeft als in Targocid.

Het CHMP beoordeelde de onderzoeken en concludeerde dat de MIC-resultaten voor Teicoplanin Hospira overeenkwamen met die voor het oorspronkelijke geneesmiddel en dat er geen verschil in antibacteriële werking of effectiviteit werd waargenomen. Wel werd opgemerkt dat de weefselconcentraties van de geneesmiddelbestanddelen niet waren gemeten en dat met betrekking tot de toxicologie niet kan worden geconcludeerd of de middelen vergelijkbaar zijn, aangezien er alleen voor Teicoplanin Hospira histopathologisch onderzoek was uitgevoerd. Het CHMP was ook van oordeel dat het door de aanvrager uitgevoerde onderzoek geen bio-equivalentie aantoonde tussen Teicoplanin Hospira en Targocid en dat de MIC-onderzoeken niet voldoende gevoelig zijn om tussen beide middelen verschillen aan te tonen aangaande teicoplanine, aangezien de antibacteriële werking *in vitro* onafhankelijk is van de lipofiliteit, weefseldistributie en klaring van de subcomponenten, d.w.z. verschillen in systemische blootstelling. Bij de beoordeling van afgeleide geneesmiddelen zijn resultaten van dierexperimenteel onderzoek geen vervanging voor vergelijkende farmacokinetische gegevens uit een klinisch onderzoek.

REDENEN VOOR WEIGERING

Concluderend kan worden gesteld dat het CHMP heeft geconstateerd dat, hoewel is voldaan aan de monografie in de Europese Farmacopee, de kwaliteit van Teicoplanin Hospira verschilt van die van de subcomponenten van het oorspronkelijke middel aangezien Teicoplanin Hospira niet voldoet aan de specificaties van het oorspronkelijke geneesmiddel met betrekking tot de afzonderlijke glycopeptidensubcomponenten. Vanwege de verschillen in systemische blootstelling tussen Teicoplanin Hospira en Targocid en omdat het effect van de verschillen in subcomponenten op de geneesmiddelconcentraties in de weefsels niet werd bepaald, concludeerde het CHMP dat bio-equivalentie niet kon worden aangetoond. Aangezien de overgelegde aanvullende niet-klinische gegevens en de gegevens voor de bactericide werking in serum niet voldoende zijn om adequaat aan te tonen dat Teicoplanin Hospira een generieke vorm is van Targocid, bleef het CHMP daarom bij zijn eerdere advies dat de huidige aanvraag voor dit geneesmiddel niet kan worden goedgekeurd.

Overwegende dat

- Teicoplanin Hospira niet voldoet aan de specificaties van het oorspronkelijke middel met betrekking tot de afzonderlijke glycopeptidensubcomponenten en niet bio-equivalent blijkt te zijn aan het oorspronkelijke geneesmiddel;

- de overgelegde aanvullende niet-klinische gegevens en de gegevens voor de bactericide werking in serum niet toereikend zijn om adequaat aan te tonen dat Teicoplanin Hospira een generieke vorm is van Targocid;

heeft het CHMP geadviseerd geen handelsvergunningen te verlenen voor Teicoplanin Hospira en aanverwante namen (zie bijlage I).