

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM(EN), STÄRKE(N),
ART(EN) DER ANWENDUNG DES(DER) ARZNEIMITTEL(S),
DES(DER) ANTRAGSTELLER(S), DES(DER) INHABER(S) DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Österreich		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 IE/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung	180 IE/ml 540IE/3ml
Dänemark		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	UMAN BIG	180 IE/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung	180 IE/ml 540IE/3ml
Deutschland		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	UMAN BIG	180 IE/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung	180 IE/ml 540IE/3ml
Ungarn		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	Umanbig 180 NE/ml	180 IE/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung	180 IE/ml 540IE/3ml
Italien	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN		UMAN BIG	180 IE/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung	180 IE/ml 540IE/3ml
Polen		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	UMAN BIG	180 IE/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung	180 IE/ml 540IE/3ml

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt (Konzentration)</u>
Portugal		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	UMAN BIG	180 IE/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung	180 IE/ml 540IE/3ml
Schweden		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIEN	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 IE/ml	Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung	180 IE/ml 540IE/3ml

ANHANG II
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON UMAN BIG

UMAN BIG ist ein aus Plasma gewonnenes Arzneimittelpräparat aus Immunglobulinen (überwiegend IgG) mit einem besonders hohen Anteil an Antikörpern gegen das Oberflächenantigen des Hepatitis-B-Virus (HBsAg). UMAN BIG gehört zu der pharmakologischen Klasse der Immunsereen und humanspezifischen Immunglobuline für die intramuskuläre Anwendung und enthält 100-180 g Plasmaproteine pro Liter, von denen mindestens 90 % Immunglobulin G (IgG) sind. Spezifische neutralisierende Antikörper gegen das Hepatitis-B-Virus sind in einer Konzentration von mindestens 180 IE/ml vorhanden. Es wird seit 1979 für die intramuskuläre Anwendung in den Verkehr gebracht. UMAN BIG wird mithilfe eines konsolidierten und geprüften industriellen Verfahrens, das die Einhaltung der Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs sowie die Reproduzierbarkeit von Qualitätsmerkmalen und damit die Einheitlichkeit der biologischen Reaktion gewährleistet, aus großen Humanplasmapools hergestellt. Der Antrag für UMAN BIG 180 IE/ml Injektionslösung wurde durch das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung auf der Grundlage der vom Referenzmitgliedstaat (RMS) (Italien) am 2. Juni 1979 erteilten Genehmigung für das Inverkehrbringen gestellt.

Der Widerspruch einlegende Mitgliedstaat Griechenland erhob den Einwand eines möglicherweise ernststen Risikos für die öffentliche Gesundheit in Verbindung mit dem Design der eingereichten PK-Studie, die den Erstantrag belegen sollte, da die in die PK-Studie eingeschriebene Population eine andere Patientenpopulation repräsentiert als die Population, die für die Anwendung von UMAN BIG beabsichtigt ist, und da sich die angewendete Dosierung von der in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführten Dosierung unterschied. Griechenland war der Ansicht, dass eine Veränderung der Leberfunktion eine häufige Ursache für eine veränderte Arzneimittelpharmakokinetik darstellt und dass die Dosierung in der PK-Studie viel höher ist, als in der maßgeblichen zentralen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und in der vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels empfohlen wird. Die Ergebnisse der Studie können somit nicht auf die für die Anwendung bestimmte Population extrapoliert werden. Daher ist weder die schützende Konzentration der Anti-HBs-Antikörper in der für die Anwendung bestimmten Population bekannt noch, ob die in der zentralen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels empfohlene Dosis eine angemessene Antikörperkonzentration garantieren kann, um bei Erwachsenen und Hämodialysepatienten sowie bei Neugeborenen einer Mutter, die Trägerin des Hepatitis-B-Virus ist, eine Hepatitis B zu verhindern. Der Antragsteller verpflichtete sich während des RMS-Verfahrens, eine Beobachtungsstudie bei Neugeborenen von Müttern, die Trägerinnen des Hepatitis-B-Virus sind, durchzuführen. Der Studienprüfplan wurde dem RMS und allen betroffenen Mitgliedstaaten (CMS) vorgelegt.

Der Referenzmitgliedstaat gelangte zwar zu dem Schluss, dass die erhobenen Einwände geklärt sind, aber der Widerspruch einlegende betroffene Mitgliedstaat vertrat nach wie vor die Ansicht, dass für dieses betreffende Produkt hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit ein möglicherweise ernstes Risiko für die öffentliche Gesundheit identifiziert worden ist. Mit dem Verfahren wurde daher im Oktober 2008 der CHMP befasst. Nach seiner Befassung mit dem Verfahren stellte der Ausschuss die Position des RMS und des Widerspruch einlegenden CMS fest und beschloss, eine Fragenliste an die Arbeitsgruppe Blutprodukte (Blood Products Working Party) anzunehmen, um die Ansicht der Arbeitsgruppe sowohl zu den spezifischen Sachverhalten in Zusammenhang mit diesem spezifischen Produkt als auch zu Sachverhalten in Zusammenhang mit Immunglobulinen im Allgemeinen zu erfahren.

Zusammenfassung des Berichts der BPWP und der Position des CHMP:

1. Ist eine einzelne PK-Studie, die mit einer anderen als der für die Genehmigung für das Inverkehrbringen beabsichtigten Population und mit einer anderen Behandlungsdosis durchgeführt wird, ohne spezifische klinische Studie zur Wirksamkeit angemessen und ausreichend, um die Wirksamkeit bei allen in der europäischen zentralen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Immunglobuline vorgesehenen Indikationen zu belegen?

Der Antragsteller gab an, dass die erzielte Konzentration schützender Anti-HBs-Antikörper im Plasma der einzige maßgebliche Wirksamkeitsindikator für diese Art von Produkt ist, da es nach der Einführung der Impfung nicht länger möglich ist, die Wirksamkeit des Produktes auf der Grundlage der Inzidenz von Neuinfektionen zu bewerten. Darüber hinaus reichte der Antragsteller mehrere klinische Studien als bibliografische Quellenangaben ein. Diese Studien waren in Populationen durchgeführt worden, die für die in den Fachinformationen angegebenen Populationen repräsentativ sind, und bestätigen die Wirksamkeit von UMAN BIG bei den beanspruchten Indikationen. Der Antragsteller zeigte außerdem auf, dass es unmöglich ist, in einer der in der Indikation erwähnten Populationen, ausgenommen bei Neugeborenen, nach Einführung der Impfung eine klinische Studie durchzuführen.

Als Beleg für die Wirksamkeit des Produktes legte der Antragsteller Daten aus der PK-Studie KB-036 vor, in der das PK-Profil von Hepatitis-B-Immunglobulinen bei HBsAg-negativen Patienten geprüft wurde, die ein Lebertransplantat erhalten haben (OLT-Patienten). Die Studie wurde mit verschiedenen Populationen und in einer viel höheren Dosierung durchgeführt, als sie in der maßgeblichen zentralen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels empfohlen werden, da die in der zentralen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels genannten Anwendungsgebiete, Dosierung und pharmakokinetischen Daten dem Antragsteller zufolge nicht produktspezifisch sind, sondern vielmehr für Produkte gelten, die die Maßgaben der jeweiligen Monographie des Europäischen Arzneibuchs erfüllen, wie beispielsweise UMAN BIG. Der Antragsteller legte bibliografische Daten vor, die zeigen, dass die Pharmakokinetik von UMAN BIG in der Population, in der die PK-Studie durchgeführt wurde, deckungsgleich mit der gesunder Freiwilliger ist. Die Population von Studie KB-036 repräsentiert daher zwar eine bestimmte Untergruppe von Patienten, hatte jedoch keinen Einfluss auf die erzielten Resultate. Quellenangaben aus der Fachliteratur zeigen außerdem, dass das pharmakokinetische Profil von UMAN BIG mit dem anderer intramuskulärer Hepatitis-B-Immunglobulinprodukte vergleichbar ist.

Der Antragsteller legte umfassende veröffentlichte Daten über die Anwendung von UMAN BIG bei der Prophylaxe gegen Hepatitis B bei Neugeborenen von HBsAg-Trägerinnen vor, die die Wirksamkeit des Arzneimittels bei dieser speziellen Untergruppe der Population belegen. Im Rahmen der (zwischen 1983 und 2001 veröffentlichten) Studien erhielten mehr als 1 000 Neugeborene in Italien UMAN BIG, und die Dosierung und der schützende Schwellenwert (10 mIE/ml) stimmen mit den Angaben in der aktuellen zentralen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels überein. Zur Sicherheit und PK von UMAN BIG bei Neugeborenen nach Anwendung zur Prävention der Transmission von HBV von HBsAg-infizierten Müttern liegen genügend Daten vor. Überzeugende Belege gibt es auch dafür, dass UMAN BIG zusammen mit einer aktiven Anti-HBV-Immunisierung die Transmission von HBV an Neugeborene von Anti-HBe-positiven Müttern verhinderte. Schließlich geht aus den vom Antragsteller zitierten Fachaufsätzen hervor, dass UMAN BIG Neugeborene HBeAg-infizierter Mütter davor schützte, chronische HBsAg-Träger zu werden.

Die BPWP war der Ansicht, dass UMAN BIG mit der Monographie des Europäischen Arzneibuchs (0722) übereinstimmt und in einer Studie bei stabilisierten HBsAg-/HBeAg-negativen Patienten nach einer Lebertransplantation ein PK- und Sicherheitsprofil innerhalb der erwarteten Bereiche eines Immunglobulins gezeigt hat. Es wurden Antikörperkonzentrationen von ≥ 100 IE/ml erzielt. Außerdem wurden veröffentlichte Daten aus nicht vom Sponsor veranlassten Studien eingereicht, in denen UMAN BIG bei etwa 1 000 Neugeborenen von Müttern, die HBsAg-Trägerinnen waren, zur Prophylaxe gegen Hepatitis B eingesetzt wurde. Die Dosierung und der schützende Schwellenwert entsprachen denen in der aktuellen zentralen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Auf der Grundlage des für alle Immunglobuline geltenden Nachweises des Wirkprinzips (Proof-of-Principle) hielt die BPWP die Einreichung einer einzelnen PK-Studie für zulässig.

Der CHMP verwies darauf, dass UMAN BIG mithilfe eines konsolidierten und geprüften industriellen Verfahrens aus großen Humanplasmapools hergestellt wird und dass die Übereinstimmung von UMAN BIG mit den Monographien des Europäischen Arzneibuchs hinreichend belegt ist. Die PK-Studie KB-036 zeigt, dass die Anti-HBsAg-Antikörper in UMAN BIG das kinetische Profil der

natürlichen Antikörper beibehalten und dass der gesamte Herstellungsprozess ihre Eigenschaften bzw. die Integrität des Immunglobulinmoleküls nicht beeinflusst und daher die biologische Reaktion nicht verändert. Das PK-Verhalten, insbesondere hinsichtlich der Halbwertszeit der Anti-HB-Antikörper und der Erhaltung eines schützenden Antikörpertiters, kann als akzeptabler Ersatzmarker für die Wirksamkeit betrachtet werden. Der CHMP vermerkte außerdem die Verpflichtung zur Durchführung einer Beobachtungsstudie bei Neugeborenen von Müttern, die Trägerinnen des Hepatitis-B-Virus sind. Aus diesen Gründen war der CHMP der Ansicht, dass diese Befunde zusammen mit der Einhaltung der Maßgaben des Europäischen Arzneibuches hinsichtlich der Wirkstärke und der Langzeiterfahrung in der klinischen Anwendung die Wirksamkeit des Produktes sowie die beantragten Anwendungsgebiete in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels belegen, und hielt die Einreichung einer einzelnen PK-Studie für ausreichend.

2. Sind Daten aus der Anwendungsbeobachtung zur Sicherheit (Post Marketing Safety- bzw. PMS-Daten), die nur in einem EU-Land erhoben wurden, ausreichend, um das Sicherheitsprofil des Produktes zu definieren?

Der Antragsteller legte eine Zusammenfassung der vorliegenden Erfahrungsdaten aus der Anwendungsbeobachtung für UMAN BIG und IMMUNOHBs (ein identisches Produkt mit anderem Markennamen mit denselben Packungsgrößen und derselben Konzentration, das von denselben Produktionsstätten unter Anwendung desselben Herstellungsverfahrens hergestellt wird) vor, aus denen hervorgeht, dass zwischen Juni 1995 und Dezember 2007 weltweit etwa 143 381 160 IE von IMMUNOHBs und etwa 11 695 680 IE von UMAN BIG verkauft wurden. Der Antragsteller legte auch Expositionsdaten vor, denen zufolge insgesamt etwa 143 589 Injektionen an Patienten verabreicht wurden. In diesem Zeitraum gingen beim Antragsteller weder über die Fachliteratur noch über Aufsichtsbehörden, Ärzte, Apotheker oder Patienten Meldungen über unerwünschte Reaktionen in Zusammenhang mit den Produkten IMMUNOHBs und UMAN BIG ein. Eine Recherche in der Fachliteratur über spezifische Immunglobuline für die intramuskuläre Anwendung ergab allgemein und trotz leichter bis moderater unerwünschter Ereignisse ein zufriedenstellendes Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil. Es traten in begrenztem Umfang Fälle von Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Tachykardie und allergische bzw. anaphylaktische Reaktionen auf. Dem heutigen Kenntnisstand zufolge und aufgrund des Qualitätskontrollverfahren besteht zudem ein lediglich theoretisches potenzielles Risiko der Übertragung infektiöser Erreger durch die Anwendung von Immunglobulinen gegen Hepatitis B.

Der Antragsteller gelangte zu dem Schluss, dass keine neuen Verträglichkeitsdaten vorliegen, die eine Modifizierung des Sicherheitsprofils von UMAN BIG veranlassen würden. Dem Antragsteller zufolge machen die Eigenschaften des Produktes, die vorliegenden Sicherheitsdaten und das allgemeine vorhandene Sicherheitssystem keine Empfehlung hinsichtlich weiterer Risikominderungsmaßnahmen erforderlich.

Der BPWP zufolge können Sicherheitsdaten aus der Anwendungsbeobachtung, die in lediglich einem EU-Mitgliedstaat erhoben wurden, ausreichend sein, um das Sicherheitsprofil des Produktes zu definieren, vorausgesetzt, dass die Qualität der Daten und das Pharmakovigilanzsystem genügen.

Der CHMP wies darauf hin, dass in Italien seit 1975 ein aktives Pharmakovigilanzsystem existiert, das eine strenge Kontrolle der unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit Arzneimitteln garantiert, und dass die italienische Pharmakovigilanz-Datenbank kein einziges vermutetes Anzeichen einer unerwünschten Reaktion in Zusammenhang mit UMAN BIG enthält, was mit der Aussage des Antragstellers über die Sicherheit von UMAN BIG übereinstimmt. Der CHMP war daher der Ansicht, dass die eingereichten Sicherheitsdaten aus der Anwendungsbeobachtung ausreichend sind, um das Sicherheitsprofil des Produktes zu bewerten, wenngleich sie nur aus einem einzigen EU-Mitgliedstaat stammen.

3. Sollten für dieses Produkt entsprechend Punkt 5.3 der zentralen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Humanimmunglobulin für die intravenöse Anwendung nicht klinische produktspezifische Sicherheitsdaten eingereicht werden? Und, falls ja, welche Art von nicht klinischen Studien ist durchzuführen?

Die BPWP vertrat die Ansicht, dass Daten aus vorklinischen Studien keine zusätzlichen Informationen über das eigentliche Immunglobulin liefern und dass häufig Daten über die sonstigen Bestandteile erforderlich sind. UMAN BIG enthält den Bestandteil Glycin, eine natürliche Aminosäure, sodass davon auszugehen ist, dass hierdurch keine Probleme verursacht werden.

Dem CHMP zufolge kann die Sicherheit beim Menschen ausgehend von der 28-jährigen klinischen Erfahrung mit der existierenden Formulierung von UMAN BIG als umfassend bewertet betrachtet werden. Der CHMP war ferner der Ansicht, dass ausgehend von der extensiven klinischen Anwendung und den positiven Pharmakovigilanzdaten eine neue vorklinische Untersuchung derzeit nicht gerechtfertigt wäre.

4. Hält die BPWP die Entwicklung einer spezifischen Leitlinie über die klinische Untersuchung von Hepatitis-B-Immunglobulinen aus Humanplasma zur Auflistung von Anforderungen insbesondere hinsichtlich des Designs der klinischen Studien und der erforderlichen Sicherheitsdaten für die beanspruchten Anwendungsgebiete für erforderlich?

Die BPWP wies darauf hin, dass eine Leitlinie für derzeit laufende Anträge nicht hilfreich wäre, wohl aber eine kombinierte Leitlinie über die Daten, die Anträge für spezifische Immunglobuline gegen Hepatitis B, Varicella, Tetanus, Frühsommer-Meningoenzephalitis und Tollwut belegen sollen, für die es derzeit nur eine zentrale Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gibt.

Der CHMP befürwortet die Ausarbeitung einer kombinierten Leitlinie über spezifische Immunglobuline, um die Kriterien für die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen zu harmonisieren.

Der CHMP ersuchte die Arbeitsgruppe Blutprodukte (Blood Products Working Party) um Rat über die vier zur Diskussion stehenden Fragestellungen und stellte in einem auf den 27. November 2008 datierten Bericht die positive Empfehlung des BPWP zugunsten von UMAN BIG fest. Der CHMP wies darauf hin, dass in den mehr als 28 Jahren der umfangreichen klinischen Praxis nach extensiver Anwendung in der Zeit vor und nach Einführung der Impfung keine Sicherheitsprobleme aufgetreten sind und dass die italienische Pharmakovigilanz-Datenbank kein einziges Anzeichen einer vermuteten unerwünschten Reaktion in Zusammenhang mit UMAN BIG aufweist. Der CHMP vermerkte außerdem die Verpflichtung zur Durchführung einer Beobachtungsstudie bei Neugeborenen von Müttern, die Trägerinnen des Hepatitis-B-Virus sind. Der CHMP war ausgehend von der eingereichten PK-Studie und den Daten aus der Fachliteratur der Meinung, dass die Wirksamkeit in den beabsichtigten Anwendungsgebieten aufgezeigt wurde. Deshalb vertritt der CHMP die Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produktes als positiv zu betrachten ist und das Produkt genehmigt werden kann.

BEGRÜNDUNG DES GUTACHTENS

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP hält die Sicherheitsdaten aus der Anwendungsbeobachtung für ausreichend, um das positive Sicherheitsprofil von UMAN BIG zu belegen.
- Der CHMP hält das Wirksamkeitsprofil von UMAN BIG für die Anwendungsgebiete, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beantragt werden, für zufriedenstellend.
- Der CHMP erachtet das Nutzen-Risiko-Profil von UMAN BIG für positiv.

hat der CHMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für UMAN BIG empfohlen, dessen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage die im

Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe vereinbarte endgültige Version wie in Anhang III erwähnt behalten.

ANHANG III

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Als gültige Zusammenfassung der Produkteigenschaften, Etikettierung und Packungsbeilage sind die endgültigen Fassungen zu betrachten, die während des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielt wurden.