

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA(S) FARMACÉUTICA(S),
DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE(S), TITULAR(ES) DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>(Marca de fantasía) Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (Concentración)</u>
Austria		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 UI/ml	Solución inyectable	Vía intramuscular	180 UI/ml 540UI/3ml
Dinamarca		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG	180 UI/ml	Solución inyectable	Vía intramuscular	180 UI/ml 540UI/3ml
Alemania		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG	180 UI/ml	Solución inyectable	Vía intramuscular	180 UI/ml 540UI/3ml
Hungría		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	Umanbig 180 NE/ml	180 UI/ml	Solución inyectable	Vía intramuscular	180 UI/ml 540UI/3ml
Italia	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA		UMAN BIG	180 UI/ml	Solución inyectable	Vía intramuscular	180 UI/ml 540UI/3ml
Polonia		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG	180 UI/ml	Solución inyectable	Vía intramuscular	180 UI/ml 540UI/3ml
Portugal		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG	180 UI/ml	Solución inyectable	Vía intramuscular	180 UI/ml 540UI/3ml
Suecia		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 UI/ml	Solución inyectable	Vía intramuscular	180 UI/ml 540UI/3ml

ANEXO II
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE UMAN BIG

UMAN BIG es un preparado de inmunoglobulinas (principalmente IgG) derivado del plasma que tiene un contenido específicamente elevado de anticuerpos contra el antígeno de la superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg). UMAN BIG pertenece al grupo farmacológico de los sueros inmunes e inmunoglobulinas específicas humanas para administración intramuscular y contiene 100-180 g/l de proteínas plasmáticas, de las cuales el 90% como mínimo es inmunoglobulina G (IgG). Contiene anticuerpos neutralizantes específicos contra el virus de la hepatitis B en una concentración de no menos de 180 UI/ml. Se comercializa desde 1979 y se administra por vía intramuscular. UMAN BIG se fabrica a partir de grandes mezclas de plasma humano, siguiendo un proceso industrial consolidado y validado que garantiza el cumplimiento de los requisitos de la Farmacopea Europea, así como la reproducibilidad de las características de calidad y, por tanto, una respuesta biológica uniforme. La solicitud de comercialización de UMAN BIG 180 UI/ml solución inyectable se presentó a través del procedimiento de reconocimiento mutuo, sobre la base de la autorización de comercialización concedida por el Estado miembro de referencia (Italia) el 2 de junio de 1979.

El Estado miembro contrario a la autorización, Grecia, mencionó un riesgo posiblemente grave para la salud pública relacionado con el diseño del estudio farmacocinético (FC) presentado, que se había diseñado para respaldar la solicitud inicial, dado que la población incluida en el estudio FC representaba una población de pacientes diferente a la población para la que está destinado el uso de UMAN BIG y dado que la dosis administrada era distinta de la posología indicada en el resumen de las características del producto (RCP). Grecia consideraba que los cambios de la función hepática suponen una causa frecuente de alteraciones de la farmacocinética de los medicamentos y que la posología utilizada en el estudio FC era mucho mayor que la recomendada en el RCP común pertinente y en el RCP propuesto. Por tanto, los resultados del estudio no pueden extrapolarse a la población para la que está destinado el medicamento y, por consiguiente, no se conoce la concentración protectora de anticuerpos frente al virus de la hepatitis B (VHB) en esta población y no se sabe si la dosis recomendada en el RCP común podría garantizar un valor suficiente de anticuerpos para prevenir la hepatitis B en los adultos y los pacientes hemodializados, así como en los hijos recién nacidos de madres portadoras de este virus. Durante el procedimiento del EMR, el solicitante se comprometió a llevar a cabo un estudio de observación en recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B. El protocolo del estudio se presentó al EMR y a todos los Estados miembros afectados (EMA).

Pese a que el Estado miembro de referencia llegó a la conclusión de que las objeciones planteadas habían quedado resueltas, el Estado miembro afectado contrario a la autorización seguía opinando que se había identificado un posible riesgo grave para la salud pública con este producto concreto relacionado con la seguridad y la eficacia. Por tanto, el procedimiento se remitió al CHMP en octubre de 2008. Tras la presentación ante el CHMP, el Comité tuvo en cuenta la postura del EMR y del EMA contrario a la autorización y decidió adoptar una lista de preguntas dirigidas al Grupo de Trabajo de Hemoderivados (BPWP) con el fin de recabar la opinión de este grupo acerca de los dos aspectos específicos relacionados con este producto concreto y de otros aspectos relacionados con las inmunoglobulinas en general.

Resumen del informe del BPWP y de la postura del CHMP:

1. ¿Es suficiente y apropiado un solo estudio FC realizado en una población y con una posología diferentes de las previstas en la autorización de comercialización para respaldar la eficacia en todas las indicaciones previstas en el RCP europeo común para las inmunoglobulinas? ¿No se necesitaría un ensayo clínico de eficacia específico?

El solicitante explicó que el único criterio de eficacia válido para este tipo de productos es el valor protector de anticuerpos contra el VHB alcanzado en el plasma, ya que tras la introducción de las vacunas, ya no es viable la valoración de la eficacia del producto a partir de la incidencia de nuevas infecciones. Asimismo, el solicitante presentó, entre las referencias bibliográficas, diversos estudios

clínicos realizados en poblaciones representativas de las mencionadas en el RCP que confirman la eficacia de UMAN BIG en las indicaciones propuestas. El solicitante demostró además que, desde la introducción de las vacunas, es imposible llevar a cabo estudios clínicos en cualquiera de las poblaciones señaladas en la indicación, aparte de los recién nacidos.

El solicitante presentó los datos del estudio farmacocinético KB-036, en el que se evaluaron las características FC de las inmunoglobulinas contra la hepatitis B en pacientes negativos para el HbsAg que habían recibido un trasplante de hígado, a fin de apoyar la eficacia del medicamento. El estudio se realizó en poblaciones diferentes y con una posología mucho más alta que la recomendada en el RCP común correspondiente, pues el solicitante consideraba que las indicaciones, la posología y los datos farmacocinéticos contenidos en el RCP común no son específicos de cada producto, sino que se aplican a todos los medicamentos que cumplen la monografía pertinente de la Farmacopea Europea, como es el caso de UMAN BIG. El solicitante aportó datos bibliográficos que demostraban que la farmacocinética de UMAN BIG en la población en la que se llevó a cabo el estudio FC puede equipararse a la población de voluntarios sanos, por lo que los resultados obtenidos no están influidos por la población del estudio KB 036, pese a que representa a un subgrupo concreto de pacientes. Las referencias bibliográficas muestran también que las características farmacocinéticas de UMAN BIG son semejantes a las de otras inmunoglobulinas contra la hepatitis B administradas por vía intramuscular.

El solicitante facilitó datos publicados exhaustivos sobre el uso de UMAN BIG en la prevención de la hepatitis B en los recién nacidos de madres portadoras del HBsAg que demuestran su eficacia en este subgrupo particular de pacientes. Más de 1.000 recién nacidos italianos incluidos en los estudios (publicados entre 1983 y 2001) recibieron UMAN BIG, y la posología y el umbral protector (10 mUI/ml) fueron los descritos en la versión vigente del RCP común y en el RCP propuesto. Se dispone de datos suficientes sobre la seguridad y la FC de UMAN BIG en los recién nacidos cuando el medicamento se administra para impedir la transmisión del VHB por las madres infectadas por el HBsAg. Existen también pruebas científicas convincentes de que UMAN BIG, junto con la vacunación activa contra el VHB, evitó la transmisión del virus a los recién nacidos de madres que tenían anticuerpos anti-HBe. Por último, en los artículos citados por el solicitante se indicaba que UMAN BIG impidió que los recién nacidos de madres infectadas por el HBeAg (antígeno de la cubierta del virus de la hepatitis B) se convirtieran en portadores crónicos del HBsAg.

El BPWP consideró que UMAN BIG cumple la monografía (0722) de la Farmacopea Europea y que ha mostrado un perfil FC y de seguridad situado dentro de los intervalos previstos para una inmunoglobulina en un estudio realizado en pacientes negativos para HBsAg/HBeAg que habían recibido un trasplante de hígado. Se alcanzaron valores de anticuerpos ≥ 100 UI. Además, se presentaron datos publicados procedentes de estudios no iniciados por el promotor que emplearon UMAN BIG en la prevención de la hepatitis B realizados en unos 1000 recién nacidos de madres portadoras del HBsAg. La posología y el umbral de protección fueron los señalados en la versión actual del RCP común. Basándose en la “demostración del principio” aplicada a todas las inmunoglobulinas, el BPWP consideró que la presentación de un solo estudio FC es aceptable.

El CHMP señaló que UMAN BIG se fabrica a partir de grandes mezclas de plasma humano, siguiendo un proceso industrial consolidado y validado, y que se ha demostrado sobradamente la conformidad del medicamento con las monografías de la Farmacopea Europea. El estudio farmacocinético KB-036 demuestra que los anticuerpos anti-HBsAg de UMAN BIG conservan el perfil cinético de los anticuerpos naturales y que el proceso completo de producción no afecta a sus características ni a la integridad de la inmunoglobulina, por lo que no altera la respuesta biológica. El comportamiento FC, sobre todo en lo referido a la semivida de los anticuerpos contra el VHB y el mantenimiento de un título protector de anticuerpos, puede considerarse un marcador indirecto de la eficacia aceptable. El CHMP destacó también el compromiso de llevar a cabo un estudio de observación en recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B. Por consiguiente, el CHMP consideró que estos resultados, unidos al cumplimiento de los requisitos de la Farmacopea Europea relativos a la potencia y a la dilatada experiencia en el uso clínico, avalan la eficacia del medicamento y las indicaciones solicitadas en el RCP; consideró además que es aceptable la presentación de un solo estudio FC.

2. ¿Son suficientes para definir el perfil de seguridad del medicamento los datos de seguridad posterior a la comercialización generados en un único Estado miembro?

El solicitante facilitó un resumen de los datos disponibles desde la comercialización correspondientes a UMAN BIG e IMMUNOHBs (un nombre comercial diferente de un producto idéntico que se presenta en la misma concentración y en envases del mismo tamaño, producido en los mismos centros de fabricación y empleando el mismo proceso), que indican que se han vendido aproximadamente 143.381.160 UI de IMMUNOHBs y alrededor de 11.695.680 UI de UMAN BIG en todo el mundo entre junio de 1995 y diciembre de 2007. El solicitante presentó también datos sobre exposición, según los cuales, se han administrado unas 143.589 inyecciones a pacientes. Durante este periodo, el solicitante no ha recibido ninguna notificación de reacciones adversas relacionadas con los productos IMMUNOHBs e UMAN BIG, ni a través de la bibliografía ni por las autoridades de registro sanitario, médicos, farmacéuticos o pacientes. Una búsqueda bibliográfica de inmunoglobulinas específicas para administración intramuscular ha puesto de manifiesto, en general, un perfil satisfactorio de tolerabilidad y seguridad, aun cuando se han observado acontecimientos adversos leves o moderados. Además, se han notificado muy pocos casos de náuseas, vómitos, hipotensión, taquicardia y reacciones alérgicas o anafilácticas. Por otra parte, el posible riesgo de transmisión de agentes infecciosos mediante la administración de inmunoglobulinas contra la hepatitis B es sólo teórico gracias a los conocimientos de vanguardia y los procedimientos empleados en el control de la calidad.

El solicitante concluyó que no se dispone de nueva información sobre tolerabilidad que permita suponer que el perfil de seguridad de UMAN BIG haya cambiado. En opinión del solicitante, las características del producto, los datos de seguridad disponibles y el sistema de seguridad global vigente no justifican la adopción de recomendaciones sobre actividades adicionales para la reducción del riesgo.

El BPWP consideró que los datos de seguridad posteriores a la comercialización generados en un único Estado miembro pueden ser suficientes para definir el perfil de seguridad del producto, siempre y cuando la calidad de los datos y el sistema de farmacovigilancia sean suficientes.

El CHMP señaló que en Italia hay un sistema de farmacovigilancia activo desde 1975 que garantiza un control estricto de los acontecimientos adversos relacionados con medicamentos y que la base de datos de farmacovigilancia italiana no contiene ni una sola alerta de sospechas de reacciones adversas relacionadas con UMAN BIG, lo que respalda la afirmación del solicitante sobre la seguridad de UMAN BIG. Por consiguiente, el CHMP opinó que los datos de seguridad posteriores a la comercialización presentados son suficientes para valorar el perfil de seguridad del producto, aun cuando procedan de un solo Estado miembro.

3. ¿Deberían presentarse datos de seguridad de estudios no clínicos específicos para este producto, conforme al punto 5.3 del RCP común de las inmunoglobulinas humanas para administración IV? En caso afirmativo, ¿qué tipo de estudios no clínicos han de realizarse?

El BPWP consideró que los datos de los estudios preclínicos no aportan información adicional sobre la inmunoglobulina en cuestión y que, a menudo, se necesitan datos sobre los excipientes. El excipiente de UMAN BIG es la glicina, un aminoácido natural, por lo que no es de esperar que cause problemas.

El CHMP opinó que, basándose en los 28 años de experiencia clínica con la formulación existente de UMAN BIG, puede considerarse que la seguridad en los seres humanos se ha valorado exhaustivamente. El CHMP opinó además que, a partir del uso clínico considerable y los datos de farmacovigilancia de apoyo, en esos momentos no estaría justificada una nueva investigación preclínica.

4. ¿Considera necesario el BPWP la elaboración de una *Note for Guidance on the Clinical Investigation of Human Plasma derived Hepatitis-B Immunoglobulins* específica para describir los requisitos relacionados especialmente con el diseño de los estudios clínicos y los datos de seguridad necesarios para las indicaciones propuestas?

El BPWP señaló que para las solicitudes que están en curso no resultaría útil una directriz de este tipo, pero sí una directriz combinada relativa a los datos que previsiblemente avalarán las solicitudes de inmunoglobulinas específicas contra la hepatitis B, la varicela, el tétanos, la encefalitis transmitida por garrapatas y la rabia, para las que únicamente existe un RCP común.

El CHMP respalda totalmente la elaboración de una directriz combinada sobre inmunoglobulinas específicas con el fin de armonizar los requisitos para la concesión de una autorización de comercialización.

En resumen, el CHMP pidió asesoramiento al Grupo de Trabajo de Hemoderivados acerca de las cuatro preguntas planteadas y tuvo en cuenta la recomendación positiva a favor de UMAN BIG expresada por el BPWP en un informe fechado el 27 de noviembre de 2008. El CHMP señaló que no se han planteado problemas de seguridad en más de 28 años de práctica clínica exhaustiva tras el uso generalizado antes y después de la introducción de las vacunas, y que la base de datos de farmacovigilancia italiana no contiene una sola alerta de sospechas de reacciones adversas relacionadas con UMAN BIG. El CHMP destacó también el compromiso de llevar a cabo un estudio de observación en recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B. El CHMP consideró que la eficacia en las indicaciones solicitadas ha quedado demostrada con el estudio FC presentado y con los datos bibliográficos. Por consiguiente, el CHMP opina que la relación entre beneficio y riesgo del medicamento puede considerarse positiva y que el producto puede aprobarse.

MOTIVOS DEL DICTAMEN

Considerando

- que el CHMP opinaba que los datos de seguridad posteriores a la comercialización presentados eran suficientes para determinar el perfil de seguridad favorable de UMAN BIG;
- que el CHMP opinaba que el perfil de eficacia de UMAN BIG era satisfactorio en las indicaciones propuestas en el RCP;
- que el CHMP consideraba favorable la relación entre beneficio y riesgo de UMAN BIG;

el CHMP ha recomendado conceder la autorización de comercialización. El resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto válidos siguen siendo las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se mencionan en el Anexo III de la documentación de UMAN BIG.

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

El Resumen de las Características del Producto, el etiquetado y el prospecto válidos son las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación.