

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA (LES) FORME(S) PHARMACEUTIQUE(S), LE(LES)
DOSAGE(S) DU(DES) MÉDICAMENTS, LA(LES) VOIE(S) D'ADMINISTRATION, LE(LES)
DEMANDEUR(S) LE(LES) TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u> <u>UE/EEE</u>	<u>Titulaire de</u> <u>l'autorisation de mise</u> <u>sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>(Nom de</u> <u>fantaisie)</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme</u> <u>pharmaceutique</u>	<u>Voie</u> <u>d'administration</u>	<u>Contenu</u> <u>(Concentration)</u>
Autriche		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIE	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 UI/ml	Solution injectable	Voie intramusculaire	180 UI/ml 540UI/3ml
Danemark		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIE	UMAN BIG	180 UI/ml	Solution injectable	Voie intramusculaire	180 UI/ml 540UI/3ml
Allemagne		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIE	UMAN BIG	180 UI/ml	Solution injectable	Voie intramusculaire	180 UI/ml 540UI/3ml
Hongrie		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIE	Umanbig 180 NE/ml	180 UI/ml	Solution injectable	Voie intramusculaire	180 UI/ml 540UI/3ml
Italie	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIE		UMAN BIG	180 UI/ml	Solution injectable	Voie intramusculaire	180 UI/ml 540UI/3ml
Pologne		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIE	UMAN BIG	180 UI/ml	Solution injectable	Voie intramusculaire	180 UI/ml 540UI/3ml
Portugal		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIE	UMAN BIG	180 UI/ml	Solution injectable	Voie intramusculaire	180 UI/ml 540UI/3ml

<u>État membre</u> <u>UE/EEE</u>	<u>Titulaire de</u> <u>l'autorisation de mise</u> <u>sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>(Nom de</u> <u>fantaisie)</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme</u> <u>pharmaceutique</u>	<u>Voie</u> <u>d'administration</u>	<u>Contenu</u> <u>(Concentration)</u>
Suède		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIE	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 UI/ml	Solution injectable	Voie intramusculaire	180 UI/ml 540UI/3ml

ANNEXE II
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RESUME GENERAL DE L'EVALUATION SCIENTIFIQUE DE UMAN BIG

UMAN BIG est une préparation médicamenteuse d'immunoglobulines (principalement des IgG), dérivée du plasma, avec une teneur particulièrement élevée en anticorps dirigés contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs). UMAN BIG appartient à la classe pharmacologique des sérums immuns et des immunoglobulines humaines spécifiques pour administration intramusculaire et contient 100 à 180 g/l de protéines plasmatiques, dont au moins 90% représentent des immunoglobulines G (IgG). Des anticorps neutralisants spécifiques dirigés contre le virus de l'hépatite B sont présents à une concentration d'au moins 180 UI/ml. Le médicament est commercialisé depuis 1979, pour une utilisation par voie intramusculaire. UMAN BIG est fabriqué à partir de grands pools de plasma humain, selon un procédé industriel consolidé et validé assurant la conformité aux exigences de la Pharmacopée européenne, ainsi que la reproductibilité des caractéristiques de qualité et donc la cohérence de la réponse biologique. La demande concernant UMAN BIG 180 UI/ml solution injectable a été soumise dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, sur la base de l'autorisation de mise sur le marché accordée par l'État membre de référence (l'Italie), le 2 juin 1979.

L'État membre ayant soulevé des objections, la Grèce, a fait mention d'un risque potentiellement grave pour la santé publique, lié à la conception de l'étude pharmacocinétique présentée à l'appui de la demande initiale, du fait que la population incluse dans l'étude pharmacocinétique représente une population de patients qui diffère de celle à laquelle est destinée UMAN BIG et parce que le dosage administré était différent de la posologie indiquée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). La Grèce a considéré qu'une altération de la fonction hépatique est une cause fréquente de modification des propriétés pharmacocinétiques d'un médicament et que le dosage dans l'étude pharmacocinétique était beaucoup plus élevé que celui qui est recommandé dans le RCP de base et le RCP proposé. Les résultats de l'étude ne peuvent donc pas être extrapolés à la population visée pour l'utilisation et par conséquent il est impossible de savoir quel est le taux d'anticorps anti-HBs protecteur dans la population visée, ni si la dose recommandée dans le RCP de base pourrait garantir un taux d'anticorps approprié pour prévenir l'hépatite B chez les adultes et les patients dialysés, ainsi que chez les nouveau-nés de mères porteuses du virus de l'hépatite B. Au cours de la procédure de l'État membre de référence (EMR), le demandeur s'est engagé à réaliser une étude observationnelle chez des nouveau-nés dont les mères portent le virus de l'hépatite B. Le protocole de l'étude a été soumis à l'EMR et à tous les États membres concernés (EMC).

Bien que l'État membre de référence ait conclu que les objections soulevées avaient été résolues, l'État membre concerné ayant émis des objections estimait toujours qu'un risque potentiellement grave pour la santé publique avait été identifié pour ce produit particulier, en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité. La procédure a par conséquent été soumise au comité des médicaments à usage humain (CHMP) en octobre 2008. Suite à la saisine du CHMP, le comité a pris note de la position de l'EMR et de l'EMC ayant soulevé des objections et a décidé d'adopter une liste de questions adressée au groupe de travail Produits sanguins (BPWP), afin de recueillir le point de vue du groupe de travail tant sur des questions spécifiques concernant ce produit particulier que sur des questions liées aux immunoglobulines en général.

Résumé du rapport du BPWP et position du CHMP

1. Une seule étude pharmacocinétique menée dans une population et avec une posologie différente de celle prévue pour l'autorisation de mise sur le marché est-elle appropriée et suffisante pour étayer l'efficacité dans toutes les indications prévues dans le RCP européen de base des immunoglobulines, en l'absence d'un essai clinique spécifique portant sur l'efficacité?

Le demandeur a déclaré que la seule mesure pertinente de l'efficacité pour ce type de produit est le taux d'anti-HBs protecteur obtenu dans le plasma, puisque depuis l'introduction de la vaccination l'évaluation de l'efficacité du produit n'est plus faisable sur la base de l'incidence de nouvelles

infections. De plus, le demandeur a présenté plusieurs études cliniques réalisées dans des populations, qui sont représentatives des populations indiquées dans le RCP, en tant que références bibliographiques, qui confirment l'efficacité de UMAN BIG dans les indications revendiquées. Le demandeur a également démontré l'impossibilité de réaliser une étude clinique dans les populations incluses dans l'indication, mis à part chez les nouveau-nés, après l'introduction de la vaccination.

Le demandeur a soumis des données de l'étude pharmacocinétique KB-036, qui évalue le profil pharmacocinétique des immunoglobulines de l'hépatite B chez des patients Ag HBs négatifs ayant reçu une greffe de foie (patients OLT), afin d'étayer l'efficacité du produit. L'étude a été réalisée dans des populations différentes et avec des posologies beaucoup plus élevées que celles recommandées dans le RCP de base correspondant, car le demandeur a considéré que les indications, la posologie et les informations pharmacocinétiques figurant dans le RCP de base ne sont pas spécifiques au produit, mais s'appliquent à des produits conformes à la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne, comme UMAN BIG. Le demandeur a fourni des données bibliographiques montrant que les propriétés pharmacocinétiques de UMAN BIG dans la population dans laquelle l'étude pharmacocinétique a été menée sont superposables à celles de volontaires sains; par conséquent, la population de l'étude KB 036, bien que représentant un sous-ensemble spécifique de patients, n'a pas influé sur les résultats obtenus. Des références de publications montrent également que le profil pharmacocinétique de UMAN BIG est comparable à celui d'autres produits à base d'immunoglobulines de l'hépatite B utilisés par voie intramusculaire.

Le demandeur a présenté des données exhaustives publiées sur l'utilisation de UMAN BIG pour la prophylaxie de l'hépatite B chez les nouveau-nés de mères porteuses de l'Ag HBs, démontrant son efficacité dans ce sous-ensemble particulier de la population. Plus de 1 000 nouveau-nés italiens inclus dans les études (publiées entre 1983 et 2001) ont reçu UMAN BIG et la posologie et le seuil protecteur (10 mUI/ml) correspondent aux dispositions des actuels RCP de base et RCP proposé. Il y a suffisamment de données concernant la sécurité d'emploi et les propriétés pharmacocinétiques de UMAN BIG chez les nouveau-nés, lorsqu'il est administré pour la prévention de la transmission du virus de l'hépatite B par des mères infectées par l'Ag HBs. Il existe également des preuves convaincantes que UMAN BIG, ainsi que l'immunisation active contre le virus de l'hépatite B, ont permis de prévenir la transmission du virus de l'hépatite B par des mères anti-HBe+ à des nouveau-nés. Enfin, les articles cités par le demandeur indiquent que UMAN BIG a évité que des nouveau-nés de mères infectées par l'Ag HBe deviennent des porteurs chroniques de l'Ag HBs.

Le BPWP a considéré que UMAN BIG est conforme à la monographie (0722) de la Pharmacopée européenne et présente des profils pharmacocinétique et de sécurité se situant dans les intervalles attendus pour une immunoglobuline, dans une étude réalisée chez des patients Ag HBs et Ag HBe négatifs, stabilisés après une greffe de foie. Des taux d'anticorps ≥ 100 UI/ml ont été obtenus. De plus, des données publiées d'études non sponsorisées utilisant UMAN BIG pour la prophylaxie de l'hépatite B chez environ 1 000 nouveau-nés de mères porteuses de l'Ag HBs ont été présentées. La posologie et le seuil protecteur étaient en accord avec l'actuel RCP de base. En se fondant sur la preuve du principe appliqué à toutes les immunoglobulines, le BPWP a estimé que la soumission d'une seule étude pharmacocinétique est acceptable.

Le CHMP a constaté que UMAN BIG est fabriqué à partir de grands pools de plasma humain, selon un procédé industriel consolidé et validé et que la conformité de UMAN BIG aux monographies de la Pharmacopée européenne est bien établie. L'étude pharmacocinétique KB-036 démontre que les anticorps anti-Ag HBs de UMAN BIG conservent le profil cinétique des anticorps naturels, que le procédé de production dans sa globalité ne modifie ni leurs caractéristiques ni l'intégrité de la molécule d'immunoglobuline et que par conséquent il ne modifie pas la réponse biologique. Le comportement pharmacocinétique, notamment en termes de demi-vie des anticorps anti-HB et de maintien d'un titre d'anticorps protecteur, peut être considéré comme un marqueur de substitution acceptable de l'efficacité. Le CHMP a également pris note de l'engagement de réaliser une étude observationnelle chez des nouveau-nés dont les mères portent le virus de l'hépatite B. En conséquence, le CHMP a estimé que ces résultats, ainsi que la conformité aux exigences de la Pharmacopée européenne en termes d'effet et la longue expérience de l'utilisation clinique étayaient

l'efficacité du produit et les indications revendiquées dans le RCP et a considéré la soumission d'une seule étude pharmacocinétique comme étant acceptable.

2. Les données de sécurité post-autorisation générées dans un seul pays de l'UE suffisent-elles pour définir le profil de sécurité du produit?

Le demandeur a fourni un résumé des données disponibles sur l'expérience post-autorisation concernant à la fois UMAN BIG et IMMUNOHBs (une autre marque d'un produit identique en boîtes de même taille et à la même concentration, produit sur les mêmes sites de fabrication, utilisant le même procédé de fabrication), indiquant qu'environ 143 381 160 UI de IMMUNOHBs et près de 11 695 680 UI de UMAN BIG ont été vendues dans le monde entier entre juin 1995 et décembre 2007. Le demandeur a également présenté des données d'exposition, précisant qu'un total d'environ 143 589 injections avaient été faites aux patients. Durant cette période, aucune notification de réaction indésirable d'aucune sorte liée aux produits IMMUNOHBs et UMAN BIG n'est parvenue au demandeur, que ce soit par le biais de publications, des autorités réglementaires, des médecins, des pharmaciens ou des patients. Une recherche dans la littérature scientifique sur les immunoglobulines spécifiques pour administration intramusculaire a fait apparaître, de façon générale, un profil de satisfaction concernant la tolérabilité et la sécurité, même si des événements indésirables légers à modérés ont été observés. Un nombre limité de cas de nausées, de vomissements, d'hypotension, de tachycardie, de réactions allergiques ou anaphylactiques ont également été rapportés. En outre, le risque potentiel de transmission d'agents infectieux par l'administration d'immunoglobulines anti-hépatite B n'est que théorique en raison des connaissances de l'état de l'art et des procédures de contrôle de la qualité.

Le demandeur a conclu qu'aucune nouvelle information sur la tolérabilité n'était disponible pour suggérer une modification du profil de sécurité de UMAN BIG. Selon le demandeur, les caractéristiques du produit, les données de sécurité disponibles et le système général de sécurité en place ne donnent pas lieu à des recommandations pour des actions complémentaires de minimisation des risques.

Le BPWP a considéré que des données de sécurité post-autorisation générées dans un seul État membre de l'UE peuvent suffire pour définir le profil de sécurité du produit, à condition que la qualité des données et du système de pharmacovigilance soit suffisante.

Le CHMP a constaté qu'un système actif de pharmacovigilance est en place en Italie depuis 1975, garantissant un contrôle strict des événements indésirables liés aux médicaments et que la base de données de pharmacovigilance italienne ne contient aucun signal de réaction indésirable suspectée liée à UMAN BIG, ce qui est en accord avec la déclaration du demandeur relative à la sécurité de UMAN BIG. Par conséquent, le CHMP était d'avis que les données de sécurité post-autorisation présentées suffisent pour évaluer le profil de sécurité du produit, même si elles n'émanent que d'un seul État membre de l'UE.

3. Faut-il présenter pour ce produit des données de sécurité non cliniques, spécifiques au produit, conformément au paragraphe 5.3 du RCP de base, pour l'administration IV de l'Immunoglobuline humaine? Si oui, quel type d'études non cliniques doivent être réalisées?

Le BPWP a estimé que des données d'études pré-cliniques n'apportent aucune information supplémentaire concernant l'immunoglobuline elle-même et qu'il est souvent nécessaire de fournir des données sur les excipients. UMAN BIG contient de la glycine comme excipient, qui est un acide aminé naturel; aucun problème n'est donc attendu.

Le CHMP a jugé que sur la base des 28 ans d'expérience clinique acquise avec la formulation existante de UMAN BIG, la sécurité chez l'homme peut être considérée comme ayant été largement évaluée. Le CHMP était également d'avis que de nouvelles recherches pré-cliniques ne se justifiaient pas pour le moment, au vu de l'utilisation clinique extensive et des données de pharmacovigilance documentant la sécurité du produit.

4. Le BPWP juge-t-il nécessaire d'élaborer une note d'orientation spécifique pour les études cliniques des immunoglobulines anti-hépatite B dérivées de plasma humain pour exposer les grandes lignes des exigences notamment en ce qui concerne la conception des études cliniques et les données de sécurité requises pour les indications revendiquées?

Le BPWP a fait remarquer que des lignes directrices ne seraient d'aucune utilité pour les demandes en cours, contrairement à des orientations combinées sur les données susceptibles d'étayer les demandes pour des immunoglobulines spécifiques dirigées contre l'hépatite B, la varicelle, le tétanos, l'encéphalite à tiques et la rage, pour lesquelles il n'existe actuellement qu'un RCP de base.

Le CHMP approuve pleinement l'élaboration de lignes directrices combinées pour des immunoglobulines spécifiques, afin d'harmoniser les exigences en matière d'octroi d'autorisations de mise sur le marché.

En conclusion, le CHMP a demandé conseil au groupe de travail Produits sanguins concernant les quatre questions soumises à discussion et a pris note de la recommandation positive en faveur de UMAN BIG que le BPWP a formulée dans un rapport daté du 27 novembre 2008. Le CHMP a constaté qu'aucun problème de sécurité n'a été soulevé en plus de 28 ans de pratique clinique à grande échelle, à la suite d'une large utilisation durant la période pré- et post-vaccinale et que la base de données de pharmacovigilance italienne ne contient aucun signal de réaction indésirable suspecte d'aucune sorte liée à UMAN BIG. Le CHMP a également pris note de l'engagement de réaliser une étude observationnelle chez des nouveau-nés dont les mères portent le virus de l'hépatite B. Le CHMP a estimé que l'efficacité dans les indications revendiquées a été démontrée, sur la base de l'étude pharmacocinétique présentée et des données de la littérature scientifique. Par conséquent, le CHMP est d'avis que le rapport bénéfice/risque du produit peut être considéré comme étant positif et qu'il peut être approuvé.

MOTIFS DE L'AVIS

Considérant que

- le CHMP a estimé que les données de sécurité post-autorisation présentées suffisent pour établir le profil de sécurité positif de UMAN BIG;
- le CHMP a considéré que le profil d'efficacité de UMAN BIG est satisfaisant pour les indications revendiquées dans le RCP;
- le CHMP a jugé que le rapport bénéfice/risque de UMAN BIG est positif,

le CHMP a recommandé l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice restent identiques aux versions finales adoptées durant la procédure du groupe de coordination, comme mentionné dans l'annexe III pour UMAN BIG.

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides correspondent aux versions finales obtenues au cours de la procédure du groupe de coordination.