

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA(DELLE) FORMA(E)
FARMACEUTICA(CHE), DEI (DEL) DOSAGGI(O), DELLA(DELLE) VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE, DEL(DEI) RICHIEDENTE(I), DEL (DEI) TITOLARE(I) DELL'
AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazion e</u>	<u>Contenuto (Concentrazion e)</u>
Austria		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG 180 UI/ml soluzione iniettabile	180 UI/ml	Soluzione iniettabile	Uso intamuscolare	180 IU/ml 540IU/3ml
Danimarca		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG	180 UI/ml	Soluzione iniettabile	Uso intamuscolare	180 IU/ml 540IU/3ml
Germania		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG	180 UI/ml	Soluzione iniettabile	Uso intamuscolare	180 IU/ml 540IU/3ml
Ungheria		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	Umanbig 180 UI/ml	180 UI/ml	Soluzione iniettabile	Uso intamuscolare	180 IU/ml 540IU/3ml
Italia	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA		UMAN BIG	180 UI/ml	Soluzione iniettabile	Uso intamuscolare	180 IU/ml 540IU/3ml
Polonia		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051	UMAN BIG	180 UI/ml	Soluzione iniettabile	Uso intamuscolare	180 IU/ml 540IU/3ml

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazion e</u>	<u>Contenuto (Concentrazion e)</u>
		Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA					
Portogallo		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	UMAN BIG	180 UI/ml	Soluzione iniettabile	Uso intamuscolare	180 IU/ml 540IU/3ml
Svezia		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	Umanbig 180 UI/ml soluzione iniettabile	180 UI/ml	Soluzione iniettabile	Uso intamuscolare	180 IU/ml 540IU/3ml

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI UMAN BIG

UMAN BIG è un preparato medicinale di immunoglobuline (principalmente IgG) derivato dal plasma con un contenuto particolarmente elevato di anticorpi contro l'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg). UMAN BIG appartiene alla classe farmacologica dei sieri immuni e delle immunoglobuline specifiche umane per la somministrazione intramuscolare e contiene 100-180 g/l di proteine plasmatiche rappresentate per almeno il 90% dall'Immunoglobulina G (IgG). Il preparato contiene anticorpi neutralizzanti specifici contro il virus dell'epatite B ad una concentrazione non inferiore alle 180 UI/ml. Il prodotto è commercializzato dal 1979, per uso intramuscolare. UMAN BIG viene prodotto da grandi pool di plasma umano, mediante un processo industriale consolidato e convalidato che assicura la conformità ai requisiti della Farmacopea europea e la riproducibilità delle caratteristiche di qualità, quindi la coerenza della risposta biologica. La domanda relativa a UMAN BIG 180 UI/ml soluzione iniettabile è stata presentata mediante la procedura di mutuo riconoscimento, sulla base dell'autorizzazione all'immissione in commercio concessa dallo Stato membro di riferimento (l'Italia) il 2 giugno 1979.

Lo stato membro obiettante, la Grecia, ha avanzato l'ipotesi di un rischio potenzialmente grave per la salute pubblica associato al disegno dello studio farmacocinetico presentato a sostegno della prima domanda, dal momento che la popolazione reclutata nello studio farmacocinetico rappresenta una popolazione di pazienti diversa da quella per cui è previsto l'impiego di UMAN BIG e perché il dosaggio somministrato era diverso dalla posologia indicata all'interno del riassunto delle caratteristiche del prodotto. La Grecia riteneva che l'alterazione della funzione epatica fosse una causa comune di alterazione delle caratteristiche farmacocinetiche dei farmaci e che il dosaggio dello studio farmacocinetico fosse molto più alto di quello raccomandato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto standard e nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto. Pertanto, i risultati dello studio non possono essere estrapolati per la popolazione per cui si prevede l'impiego del prodotto e, di conseguenza, non si conosce il livello di anti-HBs protettivi nella popolazione d'impiego né si sa se la dose raccomandata nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto standard potrebbe garantire un livello anticorpale adeguato tale da prevenire l'epatite B negli adulti e nei pazienti emodializzati, come pure nei neonati di madri portatrici del virus dell'epatite B. Durante la procedura dello Stato membro di riferimento, il richiedente si è impegnato a condurre uno studio osservazionale sui neonati di madri portatrici del virus dell'epatite B. Il protocollo dello studio è stato presentato allo Stato membro di riferimento e a tutti gli Stati membri interessati.

Anche se lo Stato membro di riferimento ha concluso che le obiezioni sollevate erano state risolte, lo Stato membro interessato che ha sollevato l'obiezione restava del parere che fosse stato identificato un rischio potenziale grave per la salute pubblica per questo specifico prodotto, in termini di sicurezza e di efficacia. La procedura è stata quindi rimandata al CHMP nell'ottobre 2008. In seguito al deferimento al CHMP, il comitato ha tenuto conto della posizione dello Stato membro di riferimento e dello Stato membro interessato obiettante e ha deciso di adottare un elenco di domande indirizzato al gruppo di lavoro sugli emoderivati (*Blood Products Working Party - BPWP*) per ricevere il suo parere, sia su questioni specifiche relative a questo particolare prodotto che su questioni relative alle immunoglobuline in generale.

Sintesi della relazione della posizione del BPWP e del CHMP:

1. Un solo studio farmacocinetico condotto in una popolazione e con un regime posologico diversi da quelli previsti per l'autorizzazione all'immissione in commercio può considerarsi adatto e sufficiente per sostenere l'efficacia in tutte le indicazioni previste nel riassunto delle caratteristiche del prodotto standard europeo per le immunoglobuline, in assenza di uno specifico studio clinico di efficacia?

Il richiedente ha dichiarato che l'unica misura di efficacia rilevante per questo tipo di prodotto è il livello di anti-HBs protettivi raggiunto nel plasma, dal momento che, dopo l'introduzione della vaccinazione, non è più fattibile valutare l'efficacia del prodotto sulla base dell'incidenza di nuove

infezioni. Inoltre, il richiedente ha presentato diversi studi clinici condotti in popolazioni che sono rappresentative di quelle indicate come riferimento bibliografico nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, che confermano l'efficacia di UMAN BIG nelle indicazioni proposte. Il richiedente ha dimostrato anche l'impossibilità, dopo l'introduzione della vaccinazione, di condurre studi clinici nelle popolazioni contemplate nell'indicazione, ad eccezione dei neonati.

Il richiedente ha presentato dati dello studio farmacocinetico KB-036, che sperimenta il profilo farmacocinetico delle immunoglobuline anti-epatite B in pazienti HBs-Ag-negativi che hanno ricevuto un trapianto di fegato (pazienti sottoposti a trapianto ortotopico di fegato) per sostenere l'efficacia del prodotto. Lo studio è stato condotto in popolazioni diverse e ad una posologia molto più alta di quella raccomandata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto standard perché il richiedente ha ritenuto che le indicazioni, la posologia e le informazioni farmacocinetiche riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto standard non siano specifiche per il prodotto, piuttosto si riferiscono ai prodotti che si conformano alla relativa monografia della Farmacopea europea, come ad es. UMAN BIG. Il richiedente ha fornito dati bibliografici che dimostrano che le caratteristiche farmacocinetiche di UMAN BIG nella popolazione in cui è stato condotto lo studio farmacocinetico sono sovrapponibili a quelle dei volontari sani; quindi, la popolazione dello studio KB 036, anche se rappresenta uno specifico sottogruppo di pazienti, non ha influenzato i risultati ottenuti. I riferimenti della letteratura mostrano anche che il profilo farmacocinetico di UMAN BIG è confrontabile con quello di altri preparati di immunoglobuline anti-epatite B per via intramuscolare.

Il richiedente ha fornito dati pubblicati completi sull'impiego di UMAN BIG nella profilassi dell'epatite B nei neonati di madri portatrici dell'HBsAg, dimostrando la sua efficacia in questo specifico sottogruppo. Più di 1 000 neonati italiani reclutati negli studi (pubblicati tra il 1983 e il 2001) hanno ricevuto UMAN BIG e il regime posologico e la soglia protettiva (10 mUI/ml) sono coerenti con le indicazioni dell'attuale riassunto delle caratteristiche del prodotto standard e del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto. Ci sono dati sufficienti in merito alla sicurezza e alle proprietà farmacocinetiche di UMAN BIG nei neonati, somministrato per la prevenzione della trasmissione dell'HBV da madri infette da HBsAg. Sono disponibili anche prove convincenti secondo cui UMAN BIG, insieme all'immunizzazione anti-HBV attiva, è riuscito a prevenire la trasmissione dell'HBV ai neonati di madri anti-HBe+. Infine, i documenti citati dal richiedente indicano che UMAN BIG è riuscito ad evitare che i neonati di madri infette da HBeAg diventassero portatori cronici dell'HBsAg.

Il BPWP ha tenuto conto del fatto che UMAN BIG è conforme alla monografia della Farmacopea europea (0722) e ha dimostrato un profilo farmacocinetico e di sicurezza che rientra nei livelli previsti per un'immunoglobulina, in uno studio su pazienti sottoposti a trapianto di fegato HBsAg/HBeAg negativi stabilizzati. Si raggiungevano livelli anticorpali di ≥ 100 UI/ml. Inoltre, sono stati presentati dati pubblicati di studi non sponsorizzati che hanno usato UMAN BIG nella profilassi dell'epatite B su circa 1 000 neonati di madri portatrici dell'HBsAg. Il regime posologico e la soglia protettiva erano coerenti con l'attuale Riassunto delle caratteristiche del prodotto standard. Sulla base della prova di principio applicata a tutte le immunoglobuline, il BPWP ha ritenuto accettabile la presentazione di un solo studio farmacocinetico.

Il CHMP ha tenuto conto del fatto che UMAN BIG è prodotto da grandi pool di plasma umano, mediante un processo industriale consolidato e convalidato e che la conformità di UMAN BIG alle monografie della Farmacopea europea è accertata. Lo studio farmacocinetico KB-036 dimostra che gli anticorpi anti-HBsAg contenuti in UMAN BIG mantengono il profilo cinetico degli anticorpi naturali e che l'intero processo produttivo non ha effetti sulle loro caratteristiche né sull'integrità della molecola dell'immunoglobulina e, quindi, non altera la risposta biologica. Il comportamento farmacocinetico, specialmente in termini di emivita degli anticorpi anti HB e di mantenimento di un titolo anticorpale protettivo, può essere considerato come un indicatore surrogato accettabile dell'efficacia. Il CHMP ha anche tenuto conto dell'impegno a condurre uno studio osservazionale sui neonati di madri portatrici del virus dell'epatite B. Pertanto, il CHMP ha ritenuto che questi risultati, insieme alla conformità ai requisiti della Farmacopea europea in termini di efficacia e alla lunga esperienza nell'impiego clinico,

sostengono l'efficacia del prodotto e le indicazioni richieste nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e ha considerato accettabile la presentazione di un solo studio farmacocinetico.

2. I dati di sicurezza post-commercializzazione raccolti in un solo paese dell'Unione europea sono sufficienti per stabilire il profilo di sicurezza del prodotto?

Il richiedente ha fornito una sintesi dei dati disponibili sull'esperienza post-commercializzazione sia per UMAN BIG che per IMMUNOHBs (un marchio diverso di un prodotto identico con le stesse confezioni e la stessa concentrazione, realizzato con gli stessi impianti di produzione e con lo stesso processo produttivo), che indicano che tra giugno 1995 e dicembre 2007 sono state vendute in tutto il mondo circa 143 381 160 UI di IMMUNOHBs e circa 11 695 680 UI di UMAN BIG. Il richiedente ha anche fornito dati di esposizione che indicano che sono state somministrate a pazienti un totale di circa 143 589 iniezioni. Durante questo periodo, il richiedente non ha ricevuto segnalazioni di reazioni avverse associate ai prodotti IMMUNOHBs e UMAN BIG, né attraverso la letteratura né mediante le autorità regolatorie, i medici, farmacisti o i pazienti. Una ricerca in letteratura su immunoglobuline specifiche per la somministrazione intramuscolare ha dimostrato, in generale, un profilo di tollerabilità e sicurezza soddisfacente anche se si sono osservati eventi avversi di grado tra lieve e moderato. Sono stati segnalati anche casi limitati di nausea, vomito, ipotensione, tachicardia, reazioni allergiche o anafilattiche. Inoltre, il rischio potenziale di trasmissione di agenti infettivi attraverso la somministrazione di immunoglobuline anti epatite B è solo teorico, viste le competenze e le procedure di altissimo livello per il controllo qualità.

Il richiedente ha concluso che non sono disponibili nuovi dati sulla tollerabilità tali da suggerire un cambiamento del profilo di sicurezza di UMAN BIG. Secondo il richiedente, le caratteristiche del prodotto, i dati di sicurezza disponibili e il sistema di sicurezza generale vigente non giustificano raccomandazioni di ulteriori attività di minimizzazione del rischio.

Il BPWP ha ritenuto che i dati di sicurezza post commercializzazione raccolti in un solo stato membro dell'UE possono essere sufficienti per stabilire il profilo di sicurezza del prodotto purché la qualità dei dati e il sistema di Farmacovigilanza siano sufficienti.

Il CHMP ha tenuto conto del fatto che in Italia esiste un sistema di farmacovigilanza attivo dal 1975 che garantisce un rigoroso controllo degli eventi avversi associati ai medicinali e che il database di farmacovigilanza italiano non contiene un solo segnale di sospetta reazione avversa associata ad UMAN BIG, il che è coerente con la dichiarazione del richiedente sulla sicurezza di UMAN BIG. Pertanto, il CHMP era del parere che i dati di sicurezza post commercializzazione presentati fossero idonei per valutare il profilo di sicurezza del prodotto, anche se hanno origine da un solo Stato membro dell'Unione europea.

3. Sarebbe opportuno presentare dati di sicurezza non clinici specifici per il prodotto in linea con il punto 5.3 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto standard per l'immunoglobulina umana per la somministrazione EV? E se sì, che tipo di studi non clinici è necessario condurre?

Il BPWP ha considerato che i dati degli studi preclinici non forniscono ulteriori informazioni in merito alla presente immunoglobulina e che spesso sono necessari dati sugli eccipienti. UMAN BIG contiene come eccipiente la glicina, un amminoacido naturale per cui, quindi, non si prevedono problemi.

Il CHMP ha considerato che, visti i 28 anni di esperienza clinica con la formulazione esistente di UMAN BIG, la sicurezza nell'uomo può essere considerata come ampiamente studiata. Il CHMP era anche del parere che una nuova sperimentazione pre-clinica non sarebbe al momento giustificata, in considerazione dell'ampio impiego clinico e dei dati di farmacovigilanza di sostegno.

4. Il BPWP ritiene necessario lo sviluppo di una specifica nota orientativa sull'analisi clinica dell'immunoglobulina dell'epatite B derivata da plasma umano per stabilire i requisiti, in particolar modo con riferimento al disegno degli studi clinici e ai dati di sicurezza necessari per le indicazioni proposte?

Il BPWP ha ritenuto che una linea guida non sarebbe utile per le attuali domande ma che una linea guida combinata sui dati che dovrebbero sostenere le domande per specifiche immunoglobuline contro l'epatite B, la varicella, il tetano, l'encefalite da zecche e la rabbia per le quali attualmente c'è solo un Riassunto delle caratteristiche del prodotto standard.

Il CHMP appoggia pienamente lo sviluppo di una linea guida combinata sulle immunoglobuline specifiche, al fine di armonizzare i requisiti per la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

In conclusione, il CHMP ha richiesto la consulenza del gruppo di lavoro sugli emoderivati sulle quattro domande poste per la discussione e ha tenuto conto della raccomandazione positiva a favore di UMAN BIG espressa dal BPWP in una relazione del 27 novembre 2008. Il CHMP ha tenuto conto del fatto che non sono emersi problemi di sicurezza in più di 28 anni di ampia pratica clinica, in seguito all'ampio impiego nell'era pre- e post-vaccinale e che il database di farmacovigilanza italiano non contiene un solo segnale di sospetta reazione avversa associata ad UMAN BIG. Il CHMP ha anche considerato l'impegno a condurre uno studio osservazionale sui neonati di madri portatrici del virus dell'epatite B. Il CHMP ha ritenuto che l'efficacia nelle indicazioni richieste sia stata dimostrata sulla base dello studio farmacocinetico presentato e dei dati disponibili in letteratura. Pertanto, il CHMP è del parere che il rapporto rischi/benefici del prodotto si possa considerare favorevole e che il prodotto possa essere approvato.

MOTIVI DEL PARERE

Considerando che

- il CHMP ha ritenuto che i dati di sicurezza post commercializzazione presentati sono idonei per stabilire il favorevole profilo di sicurezza di UMAN BIG,
- il CHMP ha considerato soddisfacente il profilo di efficacia di UMAN BIG nelle indicazioni richieste nel riassunto delle caratteristiche del prodotto,
- il CHMP ha considerato che il rapporto rischi/benefici di UMAN BIG è positivo,

il CHMP ha raccomandato la concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per cui il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo restano quelli delle versioni finali ottenute durante la procedura del gruppo di coordinamento come indicato nell'allegato III di UMAN BIG.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E
FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Gli stampati validi (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Etichettatura e Foglio Illustrativo) corrispondono a quelli valutati durante la procedura di referral al CMD(h).