

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM(EN), STERKTE(N) VAN HET (DE)
GENEESMIDDEL(LEN), TOEDIENINGSWEG(EN), AANVRAGER(S), HOUDER(S) VAN
DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat UE/EMA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>(Fantasiennaam) Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud (concentratie)</u>
Oostenrijk		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIË	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 IU/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	180 IU/ml 540IU/3ml
Denemarken		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIË	UMAN BIG	180 IU/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	180 IU/ml 540IU/3ml
Duitsland		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIË	UMAN BIG	180 IU/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	180 IU/ml 540IU/3ml
Hongarije		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIË	Umanbig 180 NE/ml	180 IU/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	180 IU/ml 540IU/3ml
Italië	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIË		UMAN BIG	180 IU/ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik	180 IU/ml 540IU/3ml
Polen		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIË	UMAN BIG	180 IU/ml	Solution for injection	Intramusculair gebruik	180 IU/ml 540IU/3ml
Portugal		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIË	UMAN BIG	180 IU/ml	Solution for injection	Intramusculair gebruik	180 IU/ml 540IU/3ml

<u>Lidstaat UE/EMA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>(Fantasiennaam) Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud (concentratie)</u>
Zweden		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIË	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 IU/ml	Solution for injection	Intramusculair gebruik	180 IU/ml 540IU/3ml

BIJLAGE II
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN UMAN BIG

UMAN BIG is een uit plasma gewonnen geneesmiddelpreparaat van immunoglobulinen (voornamelijk IgG) met een bijzonder hoog gehalte aan antilichamen tegen het hepatitis-B-virus-oppervlakteantigeen (HBsAg). UMAN BIG behoort tot de farmacologische klasse van immuunsera en humaan specifieke immunoglobulinen voor intramusculaire toediening en bevat 100-180 g/l plasma-eiwitten waarvan ten minste 90 % immunoglobuline G (IgG). Specifieke neutraliserende antilichamen tegen het hepatitis-B-virus zijn aanwezig in een concentratie van niet minder dan 180 IE/ml. Het middel is al sinds 1979 voor intramusculair gebruik in de handel. UMAN BIG wordt vervaardigd uit grote verzamelingen samengevoegd humaan plasma, door middel van een geconsolideerd en gevalideerd industrieel proces dat naleving van de vereisten van de Europese Farmacopee garandeert, evenals reproduceerbaarheid van kwaliteitskenmerken en dus consistentie van de biologische respons. De aanvraag voor UMAN BIG 180 IE/ml oplossing voor injectie werd ingediend via de procedure van wederzijdse erkenning, op basis van de door de rapporterende lidstaat (Italië) op 2 juni 1979 verleende vergunning voor het in de handel brengen.

Griekenland, de lidstaat die bezwaar maakte, bracht een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheidszorg naar voren met betrekking tot de opzet van het overgelegde farmacokinetische onderzoek bedoeld ter ondersteuning van de initiële aanvraag, aangezien de in het farmacokinetische onderzoek opgenomen populatie een andere patiëntenpopulatie vertegenwoordigt dan die waarvoor het gebruik van UMAN BIG bedoeld is, en omdat de toegediende dosering afweek van de in de samenvatting van de productkenmerken aangegeven dosering. Griekenland was van oordeel dat een verandering in de leverfunctie een veelvoorkomende oorzaak is van een gewijzigde farmacokinetiek van het middel en dat de dosering in het farmacokinetisch onderzoek veel hoger was dan die aanbevolen in de relevante kern-SPC en in de voorgestelde SPC. Daardoor kunnen de resultaten van het onderzoek niet worden geëxtrapoleerd naar de populatie waarvoor het middel bedoeld is. De beschermende anti-HBs-spiegel in de beoogde populatie is dan ook onbekend, en het is evenmin onduidelijk of de aanbevolen dosis in de kern-SPC een passende antilichaamspiegel zou kunnen garanderen om hepatitis B te voorkomen bij volwassenen en patiënten die hemodialyse ondergaan, en bij pasgeborenen van moeders die draagster zijn van het hepatitis-B-virus. Tijdens de procedure in de rapporterende lidstaat nam de aanvrager de taak op zich een observationeel onderzoek uit te voeren bij pasgeborenen van moeders die draagster waren van het hepatitis-B-virus. Het onderzoeksprotocol werd overgelegd aan de rapporterende lidstaat en alle betrokken lidstaten.

Hoewel de rapporterende lidstaat concludeerde dat de opgeworpen problemen waren opgelost, was de betrokken lidstaat die bezwaar maakte, nog steeds van oordeel dat er voor dit specifieke geneesmiddel sprake was van een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheidszorg in termen van veiligheid en werkzaamheid. Daarom werd de procedure in oktober 2008 doorverwezen naar het CHMP. Na de verwijzing naar het CHMP nam het Comité kennis van het standpunt van de rapporterende lidstaat en de bezwaar makende betrokken lidstaat en besloot een lijst met vragen op te stellen voor de werkgroep Bloedproducten om het standpunt van de werkgroep te verkrijgen over kwesties met betrekking tot zowel dit specifieke geneesmiddel als immunoglobulinen in het algemeen.

Samenvatting van het verslag van de werkgroep Bloedproducten en het CHMP-standpunt:

1. Is één enkel farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd in een populatie en met een behandelingschema die afwijken van die in de handelsvergunning adequaat en voldoende als onderbouwing voor de werkzaamheid voor alle voorziene indicaties in de Europese kern-SPC voor immunoglobulinen, zonder dat er een specifiek klinisch onderzoek naar de werkzaamheid is uitgevoerd?

De aanvrager verklaarde dat de enige relevante graadmeter voor de werkzaamheid voor dit type geneesmiddel de in plasma bereikte spiegel van beschermende anti-HBs is, aangezien het na de introductie van vaccinatie niet langer mogelijk is om op basis van de incidentie van nieuwe infecties de werkzaamheid van het geneesmiddel te beoordelen. Daarnaast legde de aanvrager als

bibliografische referentie een aantal klinische onderzoeken over die waren uitgevoerd bij populaties die representatief zijn voor de in de SPC aangegeven patiëntengroepen, en die de werkzaamheid van UMAN BIG voor de geclaimde indicaties bevestigen. De aanvrager toonde ook de onmogelijkheid aan om na de introductie van de vaccinatie klinisch onderzoek uit te voeren onder de in de indicatie opgenomen populaties, met uitzondering van pasgeborenen.

Ter onderbouwing van de werkzaamheid van het geneesmiddel legde de aanvrager gegevens over van onderzoek PK KB-036 naar het farmacokinetische profiel van hepatitis-B-immunoglobulinen bij HBsAg-negatieve patiënten bij wie een levertransplantatie was uitgevoerd (patiënten met orthotopische levertransplantatie). Het onderzoek was uitgevoerd bij verschillende populaties en in een veel hogere dosering dan aanbevolen in de relevante kern-SPC, omdat de aanvrager van oordeel was dat de in de kern-SPC vermelde indicaties, dosering en farmacokinetische informatie niet geneesmiddelspecifiek zijn, maar dat ze veeleer betrekking hebben op alle geneesmiddelen die voldoen aan de desbetreffende monografie in de Europese Farmacopee, zoals UMAN BIG. De aanvrager verstreekte bibliografische gegevens waaruit bleek dat de farmacokinetiek van UMAN BIG bij de populatie waarin het farmacokinetische onderzoek was uitgevoerd, ook van toepassing is op gezonde vrijwilligers; hoewel de populatie van onderzoek KB-036 een specifieke subgroep van patiënten vertegenwoordigde, had dit geen invloed op de verkregen resultaten. Uit literatuurverwijzingen blijkt tevens dat het farmacokinetische profiel van UMAN BIG vergelijkbaar is met dat van andere intramusculaire middelen met hepatitis-B-immunoglobuline.

De aanvrager verstreekte uitgebreide gepubliceerde gegevens over het gebruik van UMAN BIG als profylaxe voor hepatitis B bij pasgeborenen van HBsAg-dragende moeders die de werkzaamheid aantonen in deze specifieke subpopulatie. Meer dan 1 000 Italiaanse pasgeborenen die in de onderzoeken (gepubliceerd tussen 1983 en 2001) waren opgenomen, kregen UMAN BIG toegediend en het behandelingschema en de beschermingsdrempel (10 mIE/ml) komen overeen met het vereiste in de huidige kern-SPC en de voorgestelde SPC. Er zijn voldoende gegevens over de veiligheid en farmacokinetiek van UMAN BIG bij pasgeborenen, toegediend voor de preventie van HBV-overdracht door met HBsAg geïnfecteerde moeders. Daarnaast is er overtuigend bewijs dat UMAN BIG, samen met actieve immunisatie tegen HBV, de overdracht van HBV van anti-HBe-positieve moeders op pasgeborenen voorkwam. Ten slotte geven de door de aanvrager geciteerde documenten aan dat UMAN BIG voorkwam dat pasgeborenen van met HBeAg geïnfecteerde moeders chronische HBsAg-dragers werden.

De werkgroep Bloedproducten was van oordeel dat UMAN BIG voldoet aan de monografie in de Europese Farmacopee (0722) en in een onderzoek bij gestabiliseerde HBsAg/HBeAg-negatieve patiënten na een levertransplantatie een farmacokinetisch profiel en een veiligheidsprofiel heeft vertoond binnen de verwachte waarden van een immunoglobuline. Er werden antilichaamspiegels bereikt van ≥ 100 IE/ml. Daarnaast werden gepubliceerde gegevens overgelegd van niet door opdrachtgevers gefinancierde onderzoeken waarin UMAN BIG werd toegepast voor de profylaxe van hepatitis B bij ongeveer 1 000 pasgeborenen van HBsAg-dragende moeders. Het behandelingschema en de beschermingsdrempel waren overeenkomstig de huidige kern-SPC. Op grond van het 'proof of principle' (bewijs van het werkingsprincipe) toegepast op alle immunoglobulinen, was de werkgroep Bloedproducten van oordeel dat overlegging van één enkel farmacokinetisch onderzoek aanvaardbaar is.

Het CHMP stelde dat UMAN BIG wordt vervaardigd uit grote pools van humaan plasma, via een geconsolideerd en gevalideerd industrieel proces en dat de conformiteit van UMAN BIG aan monografieën in de Europese Farmacopee algemeen wordt erkend. Het farmacokinetische onderzoek KB-036 toont aan dat het kinetische profiel van de natuurlijke antilichamen in de anti-HBsAg-antilichamen in UMAN BIG wordt gehandhaafd en dat het hele productieproces de kenmerken of de zuiverheid van het immunoglobulinemolecuul niet beïnvloedt en de biologische respons dus niet verandert. Het farmacokinetische gedrag, met name in termen van halfwaardetijd van de anti-HB-antilichamen en handhaving van een beschermende antilichaamtiter, kan worden beschouwd als een aanvaardbare surrogaatmarker voor de werkzaamheid. Het CHMP nam ook kennis van de toezegging een observationeel onderzoek uit te voeren bij pasgeborenen van moeders die draagster zijn van het hepatitis-B-virus. Het CHMP was dan ook van oordeel dat deze bevindingen, in combinatie met het

voldoen aan de vereisten van de Europese Farmacopee, in termen van sterkte en de lange ervaring met klinische toepassing, de werkzaamheid van het geneesmiddel en de aangevraagde indicaties in de samenvatting van de productkenmerken ondersteunen en dat overlegging van een enkel farmacokinetisch onderzoek aanvaardbaar is.

2. Zijn postmarketing-veiligheidsgegevens afkomstig uit slechts één EU-land toereikend om het veiligheidsprofiel van het geneesmiddel te definiëren?

De aanvrager verstrekke een samenvatting van de beschikbare postmarketinggegevens voor zowel UMAN BIG als IMMUNOHBs (een andere merknaam voor een identiek geneesmiddel met dezelfde verpakkingsgrootten en concentratie, vervaardigd door dezelfde productielocaties met behulp van hetzelfde fabricageproces), waaruit bleek dat er tussen juni 1995 en december 2007 over de hele wereld ongeveer 143 381 160 IE IMMUNOHBs en ongeveer 11 695 680 IE UMAN BIG zijn verkocht. De aanvrager verstrekke tevens gegevens over blootstelling waaruit bleek dat in totaal ongeveer 143 589 injecties aan patiënten waren toegediend. Tijdens deze periode ontving de aanvrager via de literatuur, de regelgevende instanties, artsen, apothekers of patiënten geen enkele melding van bijwerkingen met betrekking tot de middelen IMMUNOHBs en UMAN BIG. Een literatuuronderzoek naar specifieke immunoglobulinen voor intramusculaire toediening heeft, ondanks waarneming van lichte tot matige ongewenste voorvallen, in het algemeen een toereikend verdraagbaarheids- en veiligheidsprofiel aangetoond. Beperkte gevallen van misselijkheid, braken, hypotensie, tachycardie, allergische of anafylactische reacties zijn ook gemeld. Daarbij is het potentiële risico van overdracht van infectieuze agentia via toediening van anti-hepatitis-B-immunoglobulinen dankzij de allernieuwste kennis en procedures voor kwaliteitscontrole slechts een theoretisch risico.

De aanvrager concludeerde dat er geen nieuwe informatie over verdraagbaarheid is die aanleiding zou zijn voor een aanpassing van het veiligheidsprofiel van UMAN BIG. De kenmerken van het geneesmiddel, de beschikbare veiligheidsgegevens en het algehele toegepaste veiligheidssysteem rechtvaardigen volgens de aanvrager niet dat er aanbevelingen worden gedaan voor activiteiten voor verdere risicovermindering.

De werkgroep Bloedproducten was van oordeel dat postmarketing-veiligheidsgegevens die in slechts één EU-lidstaat zijn verkregen, toereikend kunnen zijn voor vaststelling van het veiligheidsprofiel van het geneesmiddel, mits de kwaliteit van de gegevens en het systeem voor geneesmiddelenbewaking voldoende zijn.

Het CHMP stelde dat er sinds 1975 in Italië sprake is van een actief systeem voor geneesmiddelenbewaking dat een strikte controle garandeert van de aan geneesmiddelen gerelateerde ongewenste voorvallen en dat de Italiaanse databank inzake geneesmiddelenbewaking geen enkel signaal van een vermoede bijwerking van UMAN BIG bevat, wat overeenkomt met de verklaring van de aanvrager over de veiligheid van UMAN BIG. Daarom was het CHMP van oordeel dat de overgelegde postmarketing-veiligheidsgegevens toereikend zijn voor vaststelling van het veiligheidsprofiel van het geneesmiddel, ook al zijn ze afkomstig uit slechts één EU-lidstaat.

3. Zouden er niet-klinische geneesmiddelspecifieke veiligheidsgegevens voor dit geneesmiddel overgelegd moeten worden, overeenkomstig rubriek 5.3 van de kern-SPC voor humane immunoglobulinen voor intraveneuze toediening? Zo ja, wat voor soort niet-klinische onderzoeken moeten er dan worden uitgevoerd?

De werkgroep Bloedproducten was van oordeel dat gegevens van preklinische onderzoeken geen verdere informatie geven over de werkelijke immunoglobuline en dat gegevens over de hulpstoffen dikwijls noodzakelijk zijn. UMAN BIG bevat glycine als hulpstof. Aangezien dit een natuurlijk aminozuur is zal het naar verwachting geen problemen veroorzaken.

Het CHMP was van oordeel dat, op grond van de 28 jaar klinische ervaring met de bestaande formulering van UMAN BIG, kan worden gesteld dat de veiligheid bij de mens uitgebreid is beoordeeld. Op grond van de grootschalige klinische toepassing en de ondersteunende gegevens

inzake geneesmiddelenbewaking was het CHMP ook van oordeel dat een nieuw preklinisch onderzoek op dit moment niet gerechtvaardigd is.

4. Vindt de werkgroep Bloedproducten het noodzakelijk dat er een specifiek richtsnoer wordt ontwikkeld voor het klinische onderzoek van uit humaan plasma gewonnen hepatitis-B-immunoglobulinen waarin met name de vereisten ten aanzien van de opzet van de klinische onderzoeken en de noodzakelijke veiligheidsgegevens voor de geclaimde indicaties staan vermeld?

De werkgroep Bloedproducten stelde dat een richtsnoer niet zinvol zou zijn voor op dit moment lopende aanvragen, maar dat een gecombineerd richtsnoer voor de gegevens naar verwachting aanvragen zou ondersteunen voor specifieke immunoglobulinen tegen hepatitis B, varicella, tetanus, tekenencefalitis en rabiës, waarvoor op dit moment slechts een kern-SPC bestaat.

De ontwikkeling van een gecombineerd richtsnoer voor specifieke immunoglobulinen ten behoeve van de harmonisatie van de vereisten voor de verlening van handelsvergunningen wordt door het CHMP volledig onderschreven.

Ten slotte vroeg het CHMP advies aan de werkgroep Bloedproducten over de vier discussievragen en heeft het kennis genomen van de positieve aanbeveling voor UMAN BIG door genoemde werkgroep in een verslag van 27 november 2008. Het CHMP stelde dat zich na grootschalige toepassing in de periodes voor en na vaccinatie in meer dan 28 jaar klinische praktijk geen veiligheidsproblemen hebben voorgedaan en dat de Italiaanse databank voor geneesmiddelenbewaking geen enkel signaal bevat voor vermoede bijwerkingen met betrekking tot UMAN BIG. Het CHMP nam ook kennis van de toezegging een observationeel onderzoek uit te voeren bij pasgeborenen van moeders die draagster zijn van het hepatitis-B-virus. Het CHMP was van oordeel dat de werkzaamheid in de geplande indicaties is bewezen op grond van de overgelegde gegevens uit farmacokinetisch onderzoek en de literatuur. Daarom is het CHMP van oordeel dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel als positief kan worden beschouwd en dat het geneesmiddel kan worden goedgekeurd.

REDENEN VOOR ADVIES

Overwegende dat

- het CHMP van oordeel was dat de overgelegde postmarketing-veiligheidsgegevens toereikend zijn voor het vaststellen van het positieve veiligheidsprofiel van UMAN BIG;
- het CHMP van oordeel was dat het werkzaamheidsprofiel van UMAN BIG toereikend is voor de aangevraagde indicaties in de SPC;
- het CHMP van oordeel was dat de baten-risicoverhouding van UMAN BIG positief is,

heeft het CHMP aanbevolen de handelsvergunningen te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters blijven zoals de laatste versies die overeengekomen zijn tijdens de procedure van de Coördinatiegroep zoals vermeld in bijlage III voor UMAN BIG.

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

De geldige samenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering en de bijsluiter zijn de definitieve versies die zijn opgesteld tijdens de procedure van de Coördinatiegroep.