

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ(CI) FARMACEUTYCZNA(YCH), MOC(Y) PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DROGA(DRÓG) PODANIA, WNIOSKODAWCA(Y), PODMIOT(Y)
ODPOWIEDZIALNY(E) POSIADAJĄCY(E) POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Austria		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - WŁOCHY	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe	180 IU/ml 540IU/3ml
Dania		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - WŁOCHY	UMAN BIG	180 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe	180 IU/ml 540IU/3ml
Niemcy		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) – WŁOCHY	UMAN BIG	180 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe	180 IU/ml 540IU/3ml
Węgry		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) – WŁOCHY	Umanbig 180 NE/ml	180 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe	180 IU/ml 540IU/3ml
Włochy	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) – WŁOCHY		UMAN BIG	180 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe	180 IU/ml 540IU/3ml
Polska		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) – WŁOCHY	UMAN BIG	180 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe	180 IU/ml 540IU/3ml

<u>Państwo Członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Portugalia		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - WŁOCHY	UMAN BIG	180 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe	180 IU/ml 540IU/3ml
Szwecja		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - WŁOCHY	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 IU/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe	180 IU/ml 540IU/3ml

ANEKS II
WNIOSKI NAUKOWE

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU UMAN BIG

Preparat UMAN BIG jest pochodzącym z osocza produktem leczniczym zawierającym immunoglobuliny (głównie IgG) ze szczególnie wysoką zawartością przeciwciał przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg). Preparat UMAN BIG należy do grupy farmakologicznej: surowice lecznicze i specyficzne immunoglobuliny ludzkie do stosowania domięśniowego i zawiera 100-180 g/l białek osocza, z których co najmniej 90% stanowi immunoglobulina G (IgG). Specyficzne przeciwciała neutralizujące przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B są obecne w stężeniu nie mniejszym niż 180 IU/ml. Lek w postaci do stosowania domięśniowego jest dostępny w sprzedaży od 1979 r. Preparat UMAN BIG jest uzyskiwany z ogromnych zasobów osocza ludzkiego w skonsolidowanym i zatwierdzonym procesie zapewniającym zgodność z wymogami Farmakopei Europejskiej oraz powtarzalność jakości produktu i tym samym stałość odpowiedzi biologicznej. W ramach procedury wzajemnego uznania złożono wniosek dotyczący preparatu UMAN BIG 180 IU/ml, roztwór do wstrzykiwań, na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udzielonego w dniu 2 czerwca 1979 r. przez referencyjne państwo członkowskie (Włochy).

Sprzeciwiające się państwo członkowskie – Grecja – zgłosiło potencjalnie poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego w związku z projektem badania farmakokinetycznego przedstawionego na poparcie wstępnego wniosku, z uwagi na to, że populacja włączona do tego badania była inna niż populacja docelowa mająca stosować preparat UMAN BIG, a stosowana dawka była inna niż dawkowane zalecane w charakterystyce produktu leczniczego. Grecja uznała, że zmiany w czynności wątroby są częstą przyczyną zmian właściwości farmakokinetycznych leku i że dawka w badaniu farmakokinetycznym była o wiele wyższa niż dawka zalecana w odpowiedniej wzorcowej ChPL i proponowanej ChPL. Dlatego też wyniki badania nie mogą zostać przeniesione na populację, w której ma być stosowany lek, i co za tym idzie ochronny poziom przeciwciał anti-HBs w populacji docelowej dla leku jest nieznany i nie wiadomo, czy dawka zalecana we wzorcowej ChPL może zagwarantować właściwy poziom przeciwciał mający zapobiec wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u dorosłych i hemodializowanych pacjentów oraz u noworodków matek będących nosicielkami wirusa zapalenia wątroby typu B. Podczas procedury RMS wnioskodawca zobowiązał się do przeprowadzenia badania obserwacyjnego w populacji noworodków matek będących nosicielkami wirusa zapalenia wątroby typu B. Protokół badania został przedstawiony referencyjnemu państwu członkowskiemu i zainteresowanym państwom członkowskim.

Chociaż referencyjne państwo członkowskie uznało, że wniesione zastrzeżenia zostały rozwiązane, sprzeciwiające się zainteresowane państwo członkowskie nadal uważało, że istnieje potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego związane z tym produktem leczniczym w odniesieniu do jego bezpieczeństwa i skuteczności. Dlatego też w październiku 2008 r. procedurę zgłoszono do CHMP. W następstwie procedury arbitrażu CHMP zapoznał się ze stanowiskiem referencyjnego państwa członkowskiego i sprzeciwiającego się zainteresowanego państwa członkowskiego i zdecydował o przyjęciu listy pytań do grupy roboczej ds. produktów pochodzących z krwi (Blood Products Working Party – BPWP) w celu uzyskania opinii na temat obu zagadnień związanych z tym produktem leczniczym i zagadnień związanych z immunoglobulinami w ogóle.

Podsumowanie raportu BPWP i stanowiska CHMP:

1. Czy jedno badanie farmakokinetyczne przeprowadzone w populacji i z dawką innymi niż określone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu jest odpowiednie i wystarczające do poparcia skuteczności we wszystkich wskazaniach przewidzianych w europejskiej wzorcowej ChPL dla immunoglobulin bez przeprowadzenia specyficznego badania klinicznego oceniającego skuteczność?

Wnioskodawca stwierdził, że z uwagi na fakt, iż po wprowadzeniu szczepień ochronnych nie jest już możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności produktu leczniczego na podstawie występowania nowych zachorowań, jedyną właściwą miarą skuteczności tego typu produktu leczniczego jest poziom

ochronnych przeciwciał anti-HBs w osoczu. Ponadto w piśmiennictwie referencyjnym wnioskodawca przedstawił wyniki wielu badań klinicznych przeprowadzonych w populacjach reprezentatywnych dla populacji wskazanych w ChPL, które potwierdzają skuteczność preparatu UMAN BIG w proponowanych wskazaniach. Wnioskodawca wykazał także, że po wprowadzeniu szczepień ochronnych nie jest możliwe przeprowadzenie jakiegokolwiek badania klinicznego w jakiegokolwiek populacji zgodnej ze wskazaniem leku, z wyjątkiem populacji noworodków.

Na poparcie skuteczności produktu leczniczego wnioskodawca przedstawił wyniki badania farmakokinetycznego KB-036 oceniającego profil farmakokinetyczny immunoglobulin przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, przeprowadzonego w grupie HBsAg-ujemnych pacjentów po przeszczepie wątroby. Badanie zostało przeprowadzone w różnych populacjach i z zastosowaniem o wiele wyższych dawek niż zalecane w odpowiedniej wzorcowej ChPL, ponieważ wnioskodawca uznał, że wskazania, dawkowanie i dane farmakokinetyczne podane we wzorcowej ChPL nie są specyficzne dla produktu, lecz raczej dotyczą produktów spełniających wymogi odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej, takich jak UMAN BIG. Wnioskodawca przedstawił dane z literatury naukowej wskazujące, że właściwości farmakokinetyczne preparatu UMAN BIG w populacji, w której przeprowadzono badanie farmakokinetyczne, są porównywalne do populacji zdrowych ochotników, a zatem populacja badania KB 036, chociaż reprezentująca specyficzną podgrupę chorych, nie ma wpływu na uzyskane wyniki. Dane z literatury naukowej wskazują także, że profil farmakokinetyczny preparatu UMAN BIG jest porównywalny do innych produktów zawierających immunoglobuliny wirusowego zapalenia wątroby typu B do stosowania domięśniowego.

Wnioskodawca przedstawił obszerne opublikowane dane dotyczące stosowania preparatu UMAN BIG w profilaktyce wirusowego zapalenia wątroby typu B u noworodków matek będących nosicielkami HBsAg, potwierdzające jego skuteczność w tej szczególnej podgrupie pacjentów. Preparat UMAN BIG podano ponad 1000 włoskim noworodkom włączonym do badań (opublikowanych w latach 1983-2001), a schemat dawkowania oraz ochronny próg przeciwciał (10 mIU/ml) były zgodne z warunkami obecnej wzorcowej ChPL i proponowanej ChPL. Istnieje wystarczająca ilość danych dotyczących bezpieczeństwa i właściwości farmakokinetycznych preparatu UMAN BIG stosowanego u noworodków w celu zapobiegania transmisji HBV od matek zakażonych HBsAg. Istnieją także przekonujące dowody, że preparat UMAN BIG wraz z czynnym uodpornieniem przeciwko-HBV zapobiega transmisji HBV do noworodków od matek nosicielek anti-HBe. Ponadto wnioskodawca przedstawił dane wskazujące, że preparat UMAN BIG zapobiega przewlekłemu nosicielstwu HBsAg u noworodków matek zakażonych HBeAg.

BPWP uznała, że w badaniu z udziałem wyrównanych, HBsAg/HBeAg-ujemnych pacjentów po przeszczepach wątroby, preparat UMAN BIG spełnia wymogi monografii Farmakopei Europejskiej (0722), a jego profil farmakokinetyczny i profil bezpieczeństwa mieszczą się w wymaganym dla immunoglobulin zakresie. Uzyskane poziomy przeciwciał wyniosły ≥ 100 IU/ml. Ponadto przedstawiono opublikowane wyniki niesponsorowanych badań z zastosowaniem preparatu UMAN BIG w profilaktyce wirusowego zapalenia wątroby typu B u około 1000 noworodków matek nosicielek HBsAg. Dawkowanie i ochronny próg przeciwciał były zgodne z warunkami obecnej, wzorcowej ChPL. Na podstawie dowodu zgodności z zasadami stosowanymi w odniesieniu do wszystkich immunoglobulin BPWP uznała, że przedstawienie pojedynczego badania farmakokinetycznego jest dopuszczalne.

CHMP zwrócił uwagę, że preparat UMAN BIG jest wytwarzany z ogromnych zasobów osocza ludzkiego w skonsolidowanym i zatwierdzonym procesie przemysłowym i że zgodność preparatu UMAN BIG z monografią Farmakopei Europejskiej jest dobrze ustalona. W badaniu farmakokinetycznym KB-036 wykazano, że przeciwciała przeciwko-HBsAg w preparacie UMAN BIG utrzymują profil kinetyczny naturalnych przeciwciał i że cały proces wytwarzania nie wpływa na ich właściwości ani integralność cząsteczek immunoglobuliny, a zatem nie zmienia odpowiedzi biologicznej. Profil farmakokinetyczny, a zwłaszcza czas półtrwania przeciwciał przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i utrzymanie ochronnego miana przeciwciał mogą być uznane za dopuszczalne zastępcze mierniki skuteczności. CHMP zwrócił także uwagę na zobowiązanie do przeprowadzenia badania obserwacyjnego w populacji noworodków matek nosicielek wirusa

zapalenia wątroby typu B. Dlatego też CHMP uznał, że te dane oraz zgodność z wymogami Farmakopei Europejskiej w odniesieniu do mocy oraz długotrwałe doświadczenie w stosowaniu klinicznym popierają skuteczność tego produktu leczniczego i wskazań wnioskowanych w ChPL, a także uznał, że przedstawienie jednego badania farmakokinetycznego jest dopuszczalne.

2. Czy profil bezpieczeństwa produktu leczniczego może być ustalony na podstawie wyników oceny bezpieczeństwa po wprowadzeniu preparatu do obrotu zgromadzonych wyłącznie w jednym państwie Unii Europejskiej?

Wnioskodawca przedstawił zestawienie dostępnych danych uzyskanych po wprowadzeniu preparatu do obrotu, dotyczących zarówno preparatu UMAN BIG, jak i preparatu IMMUNOHBs (inna nazwa firmowa identycznego produktu, o takich samych rozmiarach opakowań i stężeniach, wytwarzanego w tych samych miejscach, z zastosowaniem tego samego procesu wytwarzania), wskazując, że od czerwca 1995 r. do grudnia 2007 r. na całym świecie sprzedano około 143 381 160 IU preparatu IMMUNOHBs i około 11 695 680 IU preparatu UMAN BIG. Wnioskodawca przedstawił także dane dotyczące ekspozycji, zgodnie z którymi ogólnie wykonano 143 589 wstrzyknięć leku. W tym czasie wnioskodawca nie otrzymał żadnego zgłoszenia jakiegokolwiek działania niepożądanego związanego z produktami IMMUNOHBs i UMAN BIG, pochodzącego z literatury naukowej, z urzędów rejestracyjnych, od lekarzy, farmaceutów czy pacjentów. Dane z literatury naukowej dotyczące specyficznych immunoglobulin do stosowania domięśniowego wskazują na ogólnie zadowalający profil tolerancji i bezpieczeństwa, nawet jeśli obserwowano zdarzenia niepożądane o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Zgłoszono także niewielką liczbę przypadków mdłości, wymiotów, niedociśnienia, tachykardii, reakcji alergicznych i anafilaktycznych. Ponadto potencjalne ryzyko transmisji czynników zakaźnych poprzez podanie immunoglobulin przeciwko zapaleniu wątroby typu B jest tylko teoretyczne, biorąc pod uwagę stan wiedzy i procedury kontroli jakości.

Wnioskodawca uznał, że brak jest nowych danych dotyczących tolerancji leku, które mogłyby sugerować zmianę profilu bezpieczeństwa preparatu UMAN BIG. Zdaniem wnioskodawcy właściwości produktu, dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i ogólny obecny system bezpieczeństwa nie uzasadniają żadnych zaleceń nowych działań w celu zmniejszenia ryzyka.

BPWP uznała, że wyniki badań bezpieczeństwa po wprowadzeniu preparatu do obrotu zebrane tylko w jednym państwie członkowskim UE mogą być odpowiednie do określenia profilu bezpieczeństwa produktu, pod warunkiem że jakość danych i systemu nadzoru farmakologicznego jest dostateczna.

CHMP zwrócił uwagę, że obecny system nadzoru farmakologicznego we Włoszech, obowiązujący od 1975 r., gwarantuje ścisłą kontrolę zdarzeń niepożądanych związanych z produktami leczniczymi i że włoska baza danych nadzoru farmakologicznego nie zawiera żadnych podejrzanych sygnałów zdarzeń niepożądanych, które mogłyby wiązać się ze stosowaniem preparatu UMAN BIG, co jest zgodne z twierdzeniem wnioskodawcy dotyczącym bezpieczeństwa preparatu UMAN BIG. Dlatego zdaniem CHMP przedstawione wyniki badań bezpieczeństwa po wprowadzeniu preparatu do obrotu są odpowiednie do oceny profilu bezpieczeństwa produktu, nawet jeśli pochodzą z jednego państwa członkowskiego UE.

3. Czy należy przedstawić wyniki nieklinicznych, specyficznych dla tego produktu badań bezpieczeństwa, zgodnie z punktem 5.3 wzorcowej ChPL dla ludzkich immunoglobulin do stosowania dożylnego? Jeśli tak, jakiego rodzaju badania niekliniczne powinny zostać przeprowadzone?

BPWP uznała, że wyniki badań przedklinicznych nie wnoszą żadnych dodatkowych informacji dotyczących aktualnie stosowanych immunoglobulin i że często niezbędne są dane dotyczące substancji pomocniczych. Substancją pomocniczą preparatu UMAN BIG jest glicyna, naturalny aminokwas, a zatem nie należy spodziewać się, że wywoła jakiegokolwiek problemy.

CHMP uznał, że w oparciu o 28 lat doświadczeń klinicznych z obecnym składem preparatu UMAN BIG, bezpieczeństwo stosowania tego preparatu u ludzi może być uznane za dokładnie ocenione.

CHMP uznał także, że biorąc pod uwagę szerokie stosowanie kliniczne i popierające wyniki nadzoru farmakologicznego, przeprowadzenie nowego badania przedklinicznego nie ma obecnie uzasadnienia.

4. Czy zdaniem BPWP konieczne jest opracowanie specyficznych wytycznych dotyczących badań klinicznych do oceny pochodzących z osocza ludzkiego immunoglobulin przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, w celu określenia wymogów, zwłaszcza w odniesieniu do projektów badań klinicznych i wymaganych danych bezpieczeństwa dla proponowanych wskazań?

BPWP zwróciła uwagę, że w odniesieniu do obecnie rozpatrywanych wniosków wytyczne nie są potrzebne, ale byłyby pomocne wspólne wytyczne odnośnie do danych wymaganych na poparcie wniosków dla specyficznych immunoglobulin przeciwko zapaleniu wątroby typu B, ospie wietrznej, tężcowi, kleszczowemu zapaleniu mózgu i wściekliznie, dla których obecnie istnieje tylko wzorcowa ChPL.

CHMP w pełni poparł opracowanie wspólnych wytycznych dla specyficznych immunoglobulin w celu ujednolicenia wymagań dotyczących przyznawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Podsumowując, CHMP uzyskał opinię BPWP dotyczącą czterech poddanych pod dyskusję kwestii i przyjął pozytywne zalecenia przemawiające na korzyść preparatu UMAN BIG, wyrażone przez BPWP w raporcie z dnia 27 listopada 2008 r. CHMP zwrócił uwagę, że podczas 28 lat szerokiego stosowania klinicznego, w okresach przed i po wprowadzeniu szczepień ochronnych na szeroką skalę, nie zgłoszono problemów dotyczących bezpieczeństwa oraz że baza danych nadzoru farmakologicznego we Włoszech nie zawiera żadnego zgłoszenia podejrzenia działania niepożądanego związanego ze stosowaniem preparatu UMAN BIG. CHMP zwrócił także uwagę na zobowiązanie do przeprowadzenia badania obserwacyjnego w populacji noworodków matek nosicielek wirusa zapalenia wątroby typu B. CHMP uznał, że skuteczność w zalecanych wskazaniach została wykazana na podstawie badania farmakokinetycznego i danych z literatury naukowej. Dlatego też CHMP uznaje stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego za korzystny i zaleca zatwierdzenie produktu.

PODSTAWY OPINII

Zważywszy, że

- CHMP uznał, że przedstawione wyniki badań bezpieczeństwa po wprowadzeniu preparatu do obrotu są odpowiednie, aby ustalić korzystny profil bezpieczeństwa preparatu UMAN BIG,
- CHMP uznał, że profil skuteczności preparatu UMAN BIG jest zadowalający we wskazaniach wnioskowanych w ChPL,
- CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka preparatu UMAN BIG jest korzystny,

CHMP zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dla którego charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta pozostają zgodne z ostateczną wersją ustaloną podczas procedury Grupy Koordynującej zamieszczoną w aneksie III dla preparatu UMAN BIG.

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

W ramach działań Grupy Koordynacyjnej przyjęto ostateczną wersję Charakterystyki Produktu Leczniczego, oznakowania i ulotki dla pacjenta.