

**ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)  
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) REQUERENTE(S)  
TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS  
ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>(Nome de Fantasia) Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacéutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Áustria		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITÁLIA	UMAN BIG 180 I.E./ml Injektionslösung	180 UI/ml	Solução injectável	Via intramuscular	180 UI/ml 540 UI/3ml
Dinamarca		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITÁLIA	UMAN BIG	180 UI/ml	Solução injectável	Via intramuscular	180 UI/ml 540 UI/3ml
Alemanha		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITÁLIA	UMAN BIG	180 UI/ml	Solução injectável	Via intramuscular	180 UI/ml 540 UI/3ml
Hungria		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITÁLIA	Umanbig 180 NE/ml	180 UI/ml	Solução injectável	Via intramuscular	180 UI/ml 540 UI/3ml
Itália	Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITÁLIA		UMAN BIG	180 UI/ml	Solução injectável	Via intramuscular	180 UI/ml 540 UI/3ml
Polónia		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITÁLIA	UMAN BIG	180 UI/ml	Solução injectável	Via intramuscular	180 UI/ml 540 UI/3ml
Portugal		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITÁLIA	UMAN BIG	180 UI/ml	Solução injectável	Via intramuscular	180 UI/ml 540 UI/3ml

<u>Estado-Membro UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>(Nome de Fantasia) Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacéutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Suécia		Kedrion S.p.A. Loc Ai Conti 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca) - ITALIA	Umanbig 180 IU/ml solution for injection	180 UI/ml	Solução injectável	Via intramuscular	180 0IU/ml 540 UI/3ml

**ANEXO II**  
**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE UMAN BIG

O UMAN BIG é uma preparação medicamentosa, derivada do plasma, de imunoglobulinas (principalmente IgG) com um conteúdo especialmente elevado de anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg). O UMAN BIG pertence à classe farmacológica das imunoglobulinas humanas específicas e das imunoglobulinas do soro imune para administração intramuscular e contém 100-180 g/l de proteínas plasmáticas das quais, pelo menos, 90 % correspondem à Imunoglobulina G (IgG). Os anticorpos neutralizantes, específicos contra o vírus da Hepatite B, encontram-se presentes numa concentração não inferior a 180 UI/ml. Este medicamento é comercializado desde 1979 para administração intramuscular. O UMAN BIG é fabricado a partir de grandes quantidades de plasma humano, através de um processo industrial consolidado e validado, que garante a conformidade com os requisitos da Farmacopeia Europeia, bem como a reprodutibilidade de características de qualidade e, daí, a consistência da resposta biológica. O pedido para a solução injectável UMAN BIG 180 UI/ml foi apresentado através do Procedimento de Reconhecimento Mútuo, com base na autorização de introdução no mercado concedida pelo Estado-Membro de Referência (EMR) (Itália) no dia 2 de Junho de 1979.

O Estado-Membro discordante, a Grécia, expôs a existência de um potencial risco grave para a saúde pública, relacionado com o desenho do estudo farmacocinético submetido (concebido para acompanhar o pedido inicial), uma vez que a população que participou no estudo farmacocinético representa uma população de doentes diferente da população à qual se destina a administração de UMAN BIG e devido ao facto de a dosagem administrada ser diferente da posologia indicada no RCM. A Grécia considerou que as alterações da função hepática são uma causa comum das alterações da farmacocinética dos medicamentos e que a posologia indicada no estudo farmacocinético é muito superior à recomendada no RCM principal relevante e no RCM proposto. Por conseguinte, os resultados do estudo não podem ser extrapolados para a população à qual se destina a administração e, consequentemente, o nível de protecção anti-HB nessa população não é conhecido. Não se sabe igualmente se a dose recomendada no RCM principal poderá garantir um nível de anticorpos adequado para prevenir a hepatite B em adultos, doentes em hemodiálise e recém-nascidos de mães portadoras do vírus da hepatite B. Durante o procedimento do EMR, o Requerente comprometeu-se a realizar um estudo observacional em recém-nascidos de mães portadoras do vírus da hepatite B. O protocolo do estudo foi apresentado ao EMR e a todos os Estados-Membros Interessados (EMI).

Apesar de o EMR ter concluído que as objecções levantadas tinham sido esclarecidas, o EMI discordante manteve o parecer de que tinha sido identificado um potencial risco grave para a saúde pública relativamente a este medicamento, tanto ao nível da segurança, como da eficácia. Deste modo, o procedimento foi encaminhado para o CHMP em Outubro de 2008. Após o procedimento de consulta do CHMP, o Comité tomou nota da posição do EMR e do EMI discordante e decidiu aprovar uma Lista de Perguntas endereçadas ao Grupo de Trabalho dos Produtos Derivados do Sangue (BPWP), de modo a obter o parecer do grupo de trabalho sobre questões específicas para este medicamento e questões gerais relativas às imunoglobulinas.

#### **Resumo do relatório do BPWP e posição do CHMP:**

1. Um único estudo farmacocinético realizado numa população e numa posologia diferentes daquelas a que a Autorização de Introdução no Mercado se destina é adequado e suficiente para fundamentar a eficácia em todas as indicações previstas no RCM principal europeu para as imunoglobulinas, sem a existência de um ensaio clínico específico para avaliar a eficácia?

O Requerente afirmou que a única medida de eficácia relevante para este tipo de medicamento é o nível de protecção anti-HB conseguido no plasma, dado que, após a introdução da vacinação, deixa de ser possível avaliar a eficácia do medicamento com base na incidência de novas infecções. Além disso, o Requerente apresentou vários estudos clínicos realizados em populações representativas das populações indicadas no RCM como referência bibliográfica, que confirmam a eficácia do UMAN BIG nas indicações reivindicadas. O Requerente demonstrou ainda a impossibilidade de realizar um

estudo clínico em qualquer uma das populações incluídas na indicação, à excepção dos recém-nascidos, após a introdução da vacinação.

O Requerente apresentou dados do estudo PK KB-036, que faz a avaliação do perfil farmacocinético das imunoglobulinas da Hepatite B em doentes HBsAg negativos, submetidos a transplantes de fígado (doentes OLT), para fundamentar a eficácia do medicamento. O estudo foi realizado em populações diferentes e numa posologia muito superior à recomendada no RCM principal relevante porque o Requerente considerou que as indicações, a posologia e as informações farmacocinéticas descritas no RCM não são específicas a um produto, sendo aplicáveis aos produtos que se encontrem em conformidade com a monografia relativa da Farmacopeia Europeia, tal como o UMAN BIG. O Requerente forneceu dados bibliográficos que demonstram que a farmacocinética do UMAN BIG na população em que o estudo farmacocinético foi realizado é idêntica à de voluntários saudáveis. Por conseguinte, a população do estudo KB 036, apesar de representar um subgrupo de doentes específico, não influenciou os resultados obtidos. A literatura de referência mostra igualmente que o perfil farmacocinético do UMAN BIG é comparável ao de outros medicamentos intramusculares de imunoglobulinas da Hepatite B.

O Requerente forneceu dados publicados abrangentes sobre a utilização do UMAN BIG na profilaxia da hepatite B em recém-nascidos de mães portadoras de HBsAg, que demonstram a sua eficácia neste subgrupo específico da população. Mais de 1000 recém-nascidos italianos incluídos nos estudos (publicados entre 1983 e 2001) receberam UMAN BIG, e a posologia e o limiar de protecção (10 mUI/ml) são consistentes com as disposições do RCM principal actual e com o RCM proposto. Existem dados suficientes relativos à segurança e à farmacocinética do UMAN BIG em recém-nascidos, administrado para a prevenção da transmissão do VHB de mães infectadas com HBsAg. Existem ainda provas convincentes de que o UMAN BIG, juntamente com a imunização anti-VHB activa, evitou a transmissão do VHB a recém-nascidos de mães anti-HBe+. Por último, os artigos citados pelo Requerente indicam que o UMAN BIG evitou que recém-nascidos de mães infectadas com HBeAg se tornassem portadores crónicos de HBsAg.

O BPWP considerou que o UMAN BIG respeita a Monografia da Farmacopeia Europeia (0722) e demonstrou um perfil farmacocinético e de segurança dentro dos parâmetros esperados para uma imunoglobulina, num estudo que envolveu doentes HBsAg/HBeAg negativos, estabilizados, após transplante de fígado. Foram atingidos níveis de anticorpos de  $\geq 100$  UI/ml. Foram ainda apresentados dados publicados de estudos não orientados pelo promotor, que utilizaram o UMAN BIG na profilaxia da hepatite B em aproximadamente 1000 recém-nascidos de mães portadoras de HBsAg. A posologia e o limiar de protecção foram consistentes com o RCM principal actual. Com base na prova de princípio aplicada a todas as imunoglobulinas, o BPWP considerou aceitável a apresentação de um único estudo de farmacocinética.

O CHMP referiu que o UMAN BIG é fabricado a partir de grandes quantidades de plasma humano, através de um processo industrial consolidado e validado, e que a conformidade do UMAN BIG com a Monografia da Farmacopeia Europeia se encontra comprovada. O estudo PK KB-036 demonstra que os anticorpos anti-HBsAg do UMAN BIG mantêm o perfil farmacocinético dos anticorpos naturais e que todo o processo de produção não afecta as suas características ou a integridade da molécula da imunoglobulina e, por conseguinte, não altera a resposta biológica. O comportamento farmacocinético, especialmente em termos de semi-vida dos anticorpos anti-HB e da manutenção de um título de nível de anticorpos de protecção, pode ser considerado um marcador de substituição aceitável para a eficácia. O CHMP referiu ainda o compromisso de realizar um estudo observacional em recém-nascidos de mães portadoras do vírus da hepatite B. Por conseguinte, o CHMP considerou que estas conclusões, juntamente com a conformidade com os requisitos da Farmacopeia Europeia em termos de potência e a longa experiência na utilização clínica, suportam a eficácia do produto, bem como as indicações pedidas no RCM, e considerou que a apresentação de apenas um estudo farmacocinético é aceitável.

2. É adequada a utilização de dados de Segurança Pós-Comercialização (PMS) gerados apenas num Estado-Membro da UE para definir o perfil de segurança do medicamento?

O Requerente forneceu um resumo de dados relativos à experiência de pós-comercialização do UMAN BIG e do IMMUNOHBs (nome de marca diferente para um medicamento idêntico, com tamanhos de embalagem iguais e igual concentração, produzido nos mesmos locais de fabrico, através do mesmo processo de fabrico), que indicam que aproximadamente 143 381 160 UI de IMMUNOHBs e aproximadamente 11 695 680 UI de UMAN BIG foram vendidos em todo o mundo entre Junho de 1995 e Dezembro de 2007. O Requerente forneceu também dados de exposição, que estabelecem que foi administrado um total de 143 589 injeções a doentes. Durante este período, o Requerente não recebeu qualquer notificação de reacções adversas relacionadas com os medicamentos IMMUNOHBs e UMAN BIG, quer através da literatura, quer através das Autoridades Reguladoras, dos Médicos, dos Farmacêuticos ou dos Doentes. Uma pesquisa na literatura sobre imunoglobulinas específicas para administração intramuscular demonstrou, em geral, um perfil satisfatório de tolerabilidade e segurança, mesmo quando observados casos de eventos adversos ligeiros a moderados. Também foram comunicados casos limitados de náuseas, vómitos, hipotensão, taquicardia ou reacções anafilácticas ou alérgicas. Além disso, o potencial risco de transmissão de agentes infecciosos através da administração de imunoglobulinas anti-hepatite B é apenas teórico devido aos conhecimentos e procedimentos avançados em matéria de controlo de qualidade.

O Requerente concluiu que não existem novas informações disponíveis sobre tolerabilidade, que sugeriram uma modificação do perfil de segurança do UMAN BIG. Segundo o Requerente, as características do produto, os dados de segurança disponíveis e o sistema geral de segurança implementado não justificam recomendações para a realização de actividades adicionais de minimização do risco.

O BPWP considerou que os dados de segurança pós-comercialização gerados em apenas um Estado-Membro da UE podem ser adequados para definir o perfil de segurança do medicamento, desde que a qualidade dos dados e do sistema de Farmacovigilância seja suficiente.

O CHMP referiu que está implementado um sistema de farmacovigilância activo em Itália desde 1975, que garante um controlo rígido de casos de eventos adversos associados a medicamentos, e que a base de dados de farmacovigilância italiana não contém um único sinal de reacção adversa suspeito relacionado com o UMAN BIG, o que se encontra em conformidade com a declaração do requerente sobre a segurança do UMAN BIG. Por conseguinte, o CHMP considerou que os dados de segurança pós-comercialização apresentados são adequados para avaliar o perfil de segurança do medicamento, ainda que sejam provenientes de um único Estado-Membro da UE.

3. Deveriam ser apresentados dados de segurança não clínicos, específicos para o medicamento, em conformidade com o número 5.3 do RCM principal para a Imunoglobulina humana para administração IV? Em caso afirmativo, que tipo de estudos não clínicos deverão ser realizados?

O BPWP considerou que os dados de estudos pré-clínicos não fornecem informações adicionais sobre a imunoglobulina real e que, muitas vezes, são necessários dados sobre excipientes. O excipiente do UMAN BIG é a glicina, um aminoácido natural, pelo que não são esperados quaisquer problemas.

O CHMP considerou que, com base nos 28 anos de experiência clínica com a formulação existente de UMAN BIG, a segurança em seres humanos pode ser considerada como tendo já sido largamente avaliada. Com base na vasta utilização clínica e nos dados de farmacovigilância de suporte, o CHMP considerou ainda que, de momento, não se justifica uma nova investigação pré-clínica.

4. O BPWP considera necessário o desenvolvimento de uma Nota de Orientação específica sobre a Investigação Clínica de Imunoglobulinas da Hepatite B derivadas do Plasma Humano que descreva os requisitos (especialmente no que respeita ao desenho dos estudos clínicos) e os dados de segurança exigidos para as indicações reivindicadas?

O BPWP fez notar que uma orientação não teria utilidade para os pedidos actuais. No entanto, seria útil a elaboração de uma Orientação combinada relativa aos dados necessários para suportar pedidos

referentes a imunoglobulinas específicas contra a hepatite B, a varicela, o tétano, a encefalite provocada pela carraça e a raiva, para as quais existe actualmente apenas um RCM principal.

O CHMP apoia totalmente o desenvolvimento de uma Orientação combinada relativa a imunoglobulinas específicas, de modo a harmonizar os requisitos para a concessão de autorizações de introdução no mercado.

A título de conclusão, o CHMP consultou o Grupo de Trabalho dos Produtos Derivados do Sangue relativamente às quatro questões em debate e fez notar a recomendação positiva do UMAN BIG expressa pelo BPWP num relatório datado de 27 de Novembro de 2008. O CHMP referiu que não foram apresentadas questões de segurança durante mais de 28 anos de extensa prática clínica, no seguimento da utilização alargada num período de pré e pós-vacinação, e que a base de dados de farmacovigilância italiana não contém um único sinal de reacção adversa suspeito relacionado com o UMAN BIG. O CHMP referiu ainda o compromisso de realizar um estudo observacional em recém-nascidos de mães portadoras do vírus da hepatite B. O CHMP considerou que a eficácia nas indicações propostas foi demonstrada, baseando-se no estudo de farmacovigilância apresentado e nos dados da literatura. Por conseguinte, o CHMP é de opinião que o perfil benefício/risco do medicamento pode ser considerado positivo e que o mesmo poderá ser aprovado.

## **FUNDAMENTOS DO PARECER**

O CHMP,

- considerando que os dados de segurança pós-comercialização apresentados são adequados para estabelecer um perfil de segurança positivo do UMAN BIG,
- considerando o perfil de eficácia do UMAN BIG satisfatório para as indicações pedidas no RCM,
- considerando que o benefício/risco do UMAN BIG é positivo,

recomendou a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado, para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo permanecem tal como nas versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III relativo ao UMAN BIG.

**ANEXO III**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO  
INFORMATIVO**

O Resumo das Características do Medicamento, rótulo e folheto informativo são as versões finais concluídas no procedimento do Grupo de Coordenação.