

Paediatric Worksharing Artikel 45 Verfahrensablauf und Begutachtung in Österreich

Mag. Katrin Schlager
Institut Zulassung & Lifecycle Management

AGES PharmMed-Tag 2010, Themenschwerpunkt: Kinderarzneimittel
12.05.2010

Entwicklung des Paediatric Worksharing



- **30. November 2004**

- HMA-hum-Meeting in Amsterdam: Vorschlag, die pädiatrischen Studien, die im Rahmen des Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies der FDA vorgelegt wurden, in der EU im Zuge eines Worksharings zu begutachten.

- **25. September 2006**

- Implementierung der Paediatric Regulation

- **26. Jänner 2007**

- **Inkrafttreten der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006** des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in der Europäischen Union

Gesetzliche Grundlage



- **Artikel 45** der Verordnung Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates

Art. 45 (1):

Pädiatrische Studien, die bereits vor dem Inkrafttreten dieser Verordnung abgeschlossen wurden und in der Gemeinschaft zugelassene Arzneimittel betreffen, werden der zuständigen Behörde vom Genehmigungsinhaber bis zum 26. Januar 2008 zur Bewertung vorgelegt. Die zuständige Behörde kann die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage aktualisieren und die Genehmigung entsprechend ändern. Die zuständigen Behörden tauschen Informationen über die vorgelegten Studien und gegebenenfalls über deren Auswirkungen auf betroffene Genehmigungen aus. Die Agentur koordiniert den Informationsaustausch.

Art. 45 Worksharing



Ziel:

Informationen über die Anwendung von Arzneimitteln in der pädiatrischen Population (< 18 Jahre) dem medizinischen Fachpersonal sowie Patienten bzw. deren Eltern verfügbar zu machen.

Organisation des Art. 45 Worksharings



- EMA erstellt Übersicht der zur Begutachtung gemäß Art. 45 ausgewählten Wirkstoffe.
aktuell Worksharing in sieben Wellen, wobei Österreich bei sechs Verfahren als Rapporteur fungiert
INN: Rifaximin, Mepivacain, Loratadin, Timolol, Milrinone, Valaciclovir
- Mitgliedsstaaten geben die Wirkstoffe an, für die sie als Rapporteur fungieren wollen → Bestellung des Rapporteurs durch CMDh
- EMA informiert den/die Zulassungsinhaber über:
 - den Staat, der als Rapporteur agiert.
 - den Zeitplan und die Kontaktdetails für die Vorlage der pädiatrischen Studien.
- Weitere Verfahrensschritte werden dann vom Rapporteur koordiniert (Timetable usw.)

AT/W/0001/pdWS/001

INN: Rifaximin



- semisynthetisches Derivat von Rifamycin SV
- hemmt die bakterielle RNA- und Proteinsynthese
- sehr geringe Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt (weniger als 0,4 Prozent)

- National zugelassen in zwölf europäischen Staaten (AT, BG, CZ, DE, EL, HU, IT, PL, RO, SK, ES, PT)
 - Filmtabletten 200 mg
 - Suspension 200 mg/10ml

- Sehr uneinheitliche Indikationen in den einzelnen Ländern, teilweise auch keine Zulassung für die pädiatrische Population

Rifaximin - Übermittelte Studien



- Elf Publikationen (publiziert zwischen 1984 und 2007):
- Zwei Invitro Studien
- Ein Abstract aus einem Kongressband („*Use of Rifaximin in paediatric patients with inflammatory bowel disease*“)
- Acht Publikationen zur Therapie von Diarrhoe bei Kindern
 - drei Vergleich mit einem anderen Antibiotikum
 - zwei Vergleich mit oraler Rehydrationsstherapie
 - ein Vergleich mit Placebo
 - zwei ohne Kontrollgruppe
- keinerlei Studien bzw. Publikationen zu anderen in Europa zugelassenen pädiatrischen Indikationen

Preliminary PaedAR



- Bis auf eine Studie (n=150) Studien mit geringer Probandenzahl
- Durchführung der publizierten Studien teilweise zu bemängeln (Randomisierung, Drop-outs, Monitoring, statistische Analyse.....)
- Keinerlei pädiatrische Studien zu anderen in Europa zugelassenen Indikationen außer einem Abstract in einem Kongreßband → für die Bewertung nicht verwertbar

Conclusio PrPaedAR



- Wirksamkeit und Sicherheit von Rifaximin in Kindern jünger als zwölf Jahre sind nicht hinreichend belegt.
- Die Anwendung von Rifaximin in Kindern kann nicht befürwortet werden.
- Keinerlei Evidenz für alle anderen zugelassenen pädiatrischen Indikation.
- Weitere Studien und Forschung sind notwendig, um Indikationen in der pädiatrischen Population zu unterstützen.

Vorschlag SPC



- Streichen aller zur Zeit zugelassenen pädiatrischen Indikationen und Dosierungen mit folgendem wording in der SPC:

- *4.1 Therapeutic indications*

Due to the lack of clinical evidence the use of Rifaximin in children cannot be recommended.

- *4.2 Posology and method of administration*

No dosage recommendations could be given as there is no reliable scientific evidence.

Kommentare von sechs Mitgliedsstaaten erhalten, die alle diese Vorgehensweise befürworteten.

Request for further information / Clock stop



MAHs übermittelte im Clock stop:

- Response document mit Kommentaren zu den im Assessment Report aufgeworfenen Kritikpunkten und einem Textvorschlag für 4.1 und 4.2
- Metaanalyse der Studien zur Behandlung von Diarrhoe
- PSUR mit Fokus auf die pädiatrische Population
- Mittlerweile erschienenener Originalartikel, der zu Verfahrensbeginn nur als Kongressabstract vorlag.

Textvorschlag MAH



- **Section 4.1 Therapeutic indications**

Data in children are limited. General use of rifaximin in children cannot be recommended.

- **Section 4.2 Posology and method of administration**

The safety and efficacy of rifaximin in paediatric patients younger than 12 years of age have not been fully established. Only if clearly deemed necessary, children above 2 years can be treated with rifaximin in the case of acute diarrhoeas which are recurrent or relapsing or occur shortly after return from overseas travel and are known or supposed to be caused by non-invasive rifaximin sensitive bacteria such as *Escherichia coli*. In these cases the daily dosage in children up to 12 years is 20-30 mg/Kg/d in 2 to 4 administrations.

Conclusio Final PaedAR



- Unter Berücksichtigung der Antworten der MAHs, der vorgelegten Metastudie und des pädiatrischen PSURs können die Textvorschläge der MAHs für Abschnitt 4.1 und 4.2 akzeptiert werden.
Entsprechende Formulierungen für die GI wurden erstellt.
- Kommentare zum Final PaedAR nur aus Deutschland:
keine Zustimmung zum vorgeschlagenen Wording
- Alle anderen Mitgliedsstaaten akzeptierten den Final PaedAR inkl. vorgeschlagenem Wording.

Final Paed AR



- Aufgrund der deutschen Kommentare kam es zu folgender Änderung:
- Löschen aller paediatrischen Indikationen
- Löschen aller paediatrischen Dosierungen und Einfügen folgenden Abschnitts in 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rifaximin bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

Derzeitig verfügbare Daten sind im Abschnitt 5.1. beschrieben, jedoch kann keine Empfehlung hinsichtlich der Dosierung gemacht werden.

- Einfügen eines Abschnitts in 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Kinder

Die Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit von Rifaximin in Kindern jünger als 12 Jahre wurden nicht hinreichend belegt.

Die Literatursuche ergab 9 Studien zur Wirksamkeit in der pädiatrischen Population, welche 371 Kinder umfassten, wovon 233 Kinder Rifaximin erhielten. Die Mehrheit der einbezogenen Kinder waren älter als 2 Jahre. Das Charakteristikum aller Studien war Diarrhö bakteriellen Ursprungs (vor, während oder nach der Behandlung untersucht).

Die Daten (der einzelnen Studien und Meta-Analysen) zeigen einen positiven Trend hinsichtlich der Wirksamkeit von Rifaximin bei bestimmten Zuständen (akute Diarrhöen (hauptsächlich rezidivierend), ausgelöst durch identifizierte oder vermutete nicht-invasive Rifaximin-sensitive Bakterien wie Escherichia coli).

Die am häufigsten verwendete Dosierung bei Kindern zwischen 2 und 12 Jahren in diesen begrenzten Studien mit wenig Patienten lag im Bereich von 20-30 mg/kg/Tag in 2 bis 4 Einzelgaben (siehe auch Abschnitt 4.2).

Final Outcome – End of Procedure



- Alle Mitgliedsstaaten befürworteten die Schlussfolgerungen des Final PaedAR und das harmonisierte Wording für SPC und PIL.
- Das Paediatric Worksharing Verfahren wurde mit 08. Jänner 2010 abgeschlossen.
- Die Zulassungsinhaber wurden aufgefordert binnen 60 Tagen nach Finalisierung des Verfahrens einen Änderungsantrag einzureichen, um die Änderungen zu implementieren.
- Publizierung des Public Paediatric AR auf der Website des CMD(h): <http://www.hma.eu/269.html>

Weiterführende Informationen



- Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES PharmMed – Kinderarzneimittel
<http://www.basg.at/arzneimittel/kinderarzneimittel/>
- Heads of Medicines Agencies: Paediatric Regulation
<http://www.hma.eu/213.html>
- EMA: Medicines for children
<http://www.ema.europa.eu/htms/human/paediatrics/introduction.htm>
- European Commission – Enterprise and Industry – Pharmaceuticals
<http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/paediatric-medicines/>

