

# Wissenschaftliche Bewertung im Paediatric Worksharing mit Österreich als Rapporteur

## Erste Erfahrungen

Mag. Katrin Schlager

AGES PharmMed, Institut Zulassung & Lifecycle Management

AGES Gespräch „Kinderarzneimittel“

10.06.2010

# 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

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%)

# Zulassungsstatus EU



- National zugelassen in 12 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

# Übermittelte Studien



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

# Kritikpunkte im PrPdAR



- 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

# Kritikpunkte im PrPdAR



- Therapie der kindlichen Diarrhoe mit Antibiotika fraglich, da:
  - Vorherrschende Auslöser für Diarrhoe in den Industrieländern sind Viren
  - Standardtherapie der akuten Diarrhoe: orale Rehydrationsstherapie --> einfach verfügbar, führte zu einer Senkung der weltweiten Mortalität in den letzten Jahren
  - Bei Pathogen-gezielter Therapie (Antibiotika) Kultur und Antibiogramm nötig → Ergebnisse meist zu spät
  - Risiko der Selektion resistenter oder Enterotoxin bildender Stämme

# 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 PrPdAR



- 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 6 Mitgliedsstaaten erhalten, die alle diese Vorgehensweise befürworten

# CMS Kommentare zum PrPdAR



- Kommentare von 6 Mitgliedsstaaten  
DE, UK, SE, FR, DK, NL
- Vorgehensweise befürwortet
  - U.a. weitere Studien in der pädiatrischen Population empfohlen, um Sicherheit und Wirksamkeit nachzuweisen

# Request for supplementary 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 vorhandenen Studien zur Behandlung von Diarrhoe
- PSUR mit Fokus auf die pädiatrische Population
- Mittlerweile erschienenener Originalartikel des Kongreßabstracts

- **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.

# Final PaedAR - Conclusio



- Unter Berücksichtigung der Antworten der MAH's, der vorgelegten Metastudie und des pädiatrischen PSUR's können die Textvorschläge der MAH's 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.

- Aufgrund der deutschen Kommentare kam es zu folgender Änderung:
- Löschen aller paediatischen Indikationen
- Löschen aller paediatischen 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 eine 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 pädiatischen 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 Homepage des CMD(h): <http://www.hma.eu/269.html>

# Weiterführende Informationen



- Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen – 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/>

