

MINUTES OF THE
PEDIATRIC ADVISORY COMMITTEE

Hilton Washington DC North/Gaithersburg, Grand Ballroom
620 Perry Parkway, Gaithersburg, Maryland

Tuesday, November 27th, 2007

The meeting was convened at approximately 8:00 a.m.

Members Present (voting) for November 27th, 2007

Marsha Rappley, M.D. (*Chair*)

Dennis Bier, M.D.

Amy Celento

Avital Cnaan, Ph.D., M.S.

Robert Daum, M.D.

Michael Fant, M.D.

Melissa Maria Hudson, M.D.

Keith Kocis, M.D., M.S.

Thomas Newman, M.D., M.P.H.

Geoffrey Rosenthal, M.D.

Elaine Vining

Robert Ward, M.D.

Pediatric Advisory Committee Industry Representative

Elizabeth A. Garofalo, M.D.

Executive Secretary

Carlos Peña, Ph.D., M.S.

FDA Participants

Linda Lewis, M.D.

Kirk Chan-Trak, M.D.

Ann McMahan, M.D.

Dianne Murphy, M.D.

Adrienne Rothstein, PharmD

Voting Consultants

Caroline Hall, M.D.

Peter Havens, M.D.

David Kimberlin, M.D.

Non-Voting Consultants

Richard L. Gorman, M.D. (*Acting Pediatric Health Organization Representative*)

Open Public Hearing Speakers

A public letter to the FDA from Rokuro Hama, M.D., was read into the meeting transcript.

Presentations

Pediatric Advisory Committee: Agenda Overview

Dianne Murphy, M.D., FAAP, Director, Office of Pediatric Therapeutics, OC

Influenza-Related Mortality and Encephalopathy among Children in the US (via telephone)

David Shay, MD, MPH, Influenza Division, Centers for Disease Control and Prevention

Influenza Surveillance, Influenza Encephalopathy and Therapy for Influenza in Japan

Nobuhiko Okabe, MD, PhD, Director, Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

Tamiflu Safety Update - 2007

Linda Lewis, MD, Medical Officer, Division of Antiviral Products, Office of New Drugs, CDER, FDA

Postmarketing Safety Update for Influenza Antivirals

Adrienne Rothstein, PharmD, Division of Drug Risk Evaluation, Office of Surveillance and Epidemiology, CDER, FDA

Tamiflu "Wrap-up" and Five Questions for the Committee

Linda Lewis, MD, Medical Officer, Division of Antiviral Products, Office of New Drugs, CDER, FDA

Sponsor Presentations

Tamiflu (oseltamivir) – Sponsor Presentation, Roche

Relenza (zanamivir) – Sponsor Presentation, GlaxoSmithKline

Summary of FDA Questions, Committee Discussions, and Recommendations

Question 1-Based on the totality of data presented today on neuropsychiatric/behavioral (NP) events and the possible relationship to oseltamivir, does the current labeling for oseltamivir adequately address the safety concerns regarding NP events? If not, what other steps should be taken to ensure safe use of oseltamivir in the U.S. (e.g. labeling, risk communication and/or prescriber/patient education)? Please explain.

Committee Discussion –

- In general, Committee members commented upon the substantive analysis and data that have been provided to address the issue. They also expressed an increasing level of comfort in the evidence that NP events may be more likely a manifestation of influenza than of drug or the interaction of drug and disease, although uncertainty still exists.

Committee Vote –

- Six (6) Committee members recommended no change to the labeling. Eight (8) Committee members recommended changes to the labeling.

Committee Recommendations –

- Update labeling to describe NP symptoms which may occur due to the disease influenza, irrespective of drug therapy;
- Update labeling to convey uncertainty in causality of NP symptoms;
- Update labeling to note abrupt appearance of symptoms;
- Indicate that "injurious behavior" included fatal outcomes; and
- Present data on rarity of events.

Question 2-Based on the totality of the data presented today on NP events and the possible relationship to zanamivir, does the current labeling for zanamivir adequately address the safety concerns regarding NP events? If not, what other steps should be taken to ensure the safe use of zanamivir in the U.S. (e.g. labeling, risk communication and/or prescriber/patient education)? Please explain.

Committee Vote –

- Eleven (11) Committee members recommended an update to the labeling, similar to the updates for Tamiflu. One (1) Committee member recommended no change to the current labeling. One (1) Committee member abstained.

Committee Recommendations –

- Eleven (11) Committee members recommended an update to the labeling, including the appropriateness of any information on NP events related to influenza;
- Committee members expressed concern that labeling updates not drive use from newer products to older, less safe products.

Question 3-Based on the totality of the data presented today on NP events and the possible relationship to the M2 inhibitors amantadine and rimantadine, does the current labeling for amantadine and rimantadine adequately address the safety concerns regarding NP events? If not, what other steps should be taken to ensure the safe use of amantadine and rimantadine in the U.S. (e.g. labeling, risk communication and/or prescriber/patient education)? Please explain.

Committee Recommendations –

- Committee is satisfied that the current labeling for amantadine and rimantadine adequately address the safety concerns regarding NP events, however, Committee members expressed concern that labeling for the influenza therapies not drive use from newer products to older products.

Committee Vote –

- All Committee members concurred.

Question 4-Do you have any suggestions for other studies or analyses that are feasible and might clarify this safety issue?

Committee Recommendations –

- Retrospective studies are unlikely to be useful;
- Continue case control of NP events, genotyping, and in depth evaluation of adverse events;
- Recommend natural history studies on influenza;
- Prospective studies are recommended;
- Recommend prophylactic use studies; and
- Recommend Sponsor/Health Care Organizations' adverse event definitions correlate with FDA adverse event definitions.

Question 5-Presently we meet on a monthly basis during the influenza season to review adverse event reports for the 4 influenza products. We plan to continue the current monitoring schedule. At this time, an update for future PACs is not planned. However, if important safety concerns emerge, we will report back to the committee. Does the committee agree?

Committee Recommendations –

- The Committee recommended should important safety concerns emerge, the FDA report back to the Committee.

Committee Vote –

- All Committee members concurred.

小児諮問委員会議事録（仮訳）

以下、委員会勧告に係る部分を抜粋。

質問 1 :

精神神経系/行動 (NP) 事象とオセルタミビルとの関連可能性について、本日で示されたデータを総合的に勘案し、現在のオセルタミビルの添付文書には、NP 事象に係る安全性の懸念が十分に記載されているか。そうではないとすれば、米国においてオセルタミビルの安全使用を確保するため、他にどのような手段をとるべきか (例: 添付文書、リスクコミュニケーション及び/又は処方者/患者教育)。説明してください。

委員会勧告 :

- ・ 添付文書を改訂し、薬剤治療にかかわらずインフルエンザ疾患により発生する可能性のある NP 症状を記載する。
- ・ 添付文書を改訂し、NP 症状との因果関係について不確かであることを伝える。
- ・ 添付文書を改訂し、突然症状が現れる旨言及する。
- ・ 「障害を伴う異常行動 injurious behavior」には致命的な転帰を含むことを示す。
- ・ まれな事象である旨のデータを示す。

質問 2 :

精神神経系/行動 (NP) 事象とザナミビルとの関連可能性について、本日で示されたデータを総合的に勘案し、現在のザナミビルの添付文書には、NP 事象に係る安全性の懸念が十分に記載されているか。そうではないとすれば、米国においてザナミビルの安全使用を確保するため、他にどのような手段をとるべきか (例: 添付文書、リスクコミュニケーション及び/又は処方者/患者教育)。説明してください。

委員会勧告 :

- ・ 委員のうち 11 名は、インフルエンザそのものによる NP 事象に関する情報の妥当性を含め、(タミフルと同様の) 添付文書の改訂を勧告。
- ・ 委員からは、添付文書の改訂により、新しい薬剤から古い薬剤 (安全性の低い薬剤) にその使用を誘導することについての懸念が表明された。

質問 3 :

精神神経系/行動 (NP) 事象と M2 阻害剤 (アマンタジン及びリマンタジン) との関連可能性について、本日で示されたデータを総合的に勘案し、現在のアマンタジン及びリマンタジンの添付文書には、NP 事象に係る安全性の懸念が十分に記載されているか。そうではないとすれば、米国においてアマンタジン及びリマンタジンの安全使用を確保するため、他にどのような手段をとるべきか (例: 添付文書、リスクコミュニケーション及び/又は処方者/患者教育)。説明してください。

委員会勧告：

- ・ 委員会としては、現行のアマンタジン及びリマンタジンの添付文書は NP 事象に関する安全性の懸念を適切に示しているものと納得しているが、委員から、インフルエンザ治療の添付文書が、新しい薬剤から古い薬剤にその使用を誘導することについての懸念が表明された。

質問 4：

実行可能かつ本件の安全性を明らかにするためのその他研究又は分析について、何か提案があるか。

委員会勧告：

- ・ レトロスペクティブ（後ろ向き）調査は有効ではないと考えられること。
- ・ NP 事象に係るケースコントロール、遺伝子型調査、及び副作用の精査を継続すること。
- ・ インフルエンザの自然経過に関する調査を実施すること。
- ・ プロスペクティブ（前向き）調査を実施すること。
- ・ 予防投与に関する調査を実施すること。
- ・ 製薬会社/保険会社の副作用の定義を、FDA の定義と相互に関連させること。

質問 5：

現在、4 製品のインフルエンザ関連薬剤の副作用報告について、インフルエンザシーズン中は月 1 回の頻度で会合を持つこととしている。今後とも引き続き現在のモニタリングを継続する予定。現時点において、今後の小児諮問委員会は予定していないが、仮に重要な安全性に係る懸念が現れた場合、委員会に報告する予定。委員会は賛同するか。

委員会勧告：

- ・ 重要な安全性の懸念が現れた場合、FDA が委員会に報告すべきである。