

## Assessment report FLUQUADRI

เลขรับที่ 2C 90004/57(NB)

เลขทะเบียนที่ 2C 3/58(NBC)

ผู้ผลิต Sanofi Pasteur Inc. เมือง Swiftwater Pennsylvania ประเทศ USA

ผู้นำเข้า บริษัท ซาโนฟี ปาสเตอร์ จำกัด

เจ้าหน้าที่ผู้รับผิดชอบ

ภก. ปราโมทย์ อัครภานนท์

ผู้เชี่ยวชาญ

- ด้านเคมีและเภสัชกรรม
  1. ผู้อำนวยการสถาบันชีววัตถุ
  2. รศ.ดร. มณีวรรณ สุขสมทิพย์
- ด้านเภสัชวิทยาและพิษวิทยา
  1. รศ.ดร.โสภิต ธรรมอารี
  2. รศ.ดร. นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์
- ด้านคลินิก
  1. ศ.นพ. ประเสริฐ ทองเจริญ
  2. รศ.(พิเศษ) นพ. ทวี โชติพิทยสุนนท์

วัคซีนนี้เป็นวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่ประกอบไปด้วยเชื้อไวรัสจำนวน 4 สายพันธุ์ สายพันธุ์ A 2 สายพันธุ์และสายพันธุ์ B 2 สายพันธุ์จากเดิมวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่นั้นผลิตโดยมีเชื้อไวรัสจำนวน 3 สายพันธุ์คือสายพันธุ์ A 2 สายพันธุ์และสายพันธุ์ B 1 สายพันธุ์ซึ่งสามารถครอบคลุมการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ได้มากกว่าเดิม

### การพิจารณาด้านเคมีและเภสัชกรรม

FLUQUADRI เป็นวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อตาย (Tetravalent seasonal influenza vaccine, split virus) ผลิตจากเชื้อไวรัสจำนวน 4 สายพันธุ์สายพันธุ์ A 2

สายพันธุ์คือ H1N1 และ H3N2 และ สายพันธุ์ B 2 สายพันธุ์คือ Victoria lineage และ Yamagata lineage โดยสายพันธุ์ที่ใช้ในการผลิตนั้นเป็นไปตาม WHO recommendation ในแต่ละฤดูกาลมีลักษณะเป็นน้ำยาแขวนตะกอน ใสและออกเหลืองเล็กน้อย (slightly opalescent) ไม่มีการใช้ Antibiotic และ Thimerosal ในการผลิต

ในการผลิตวัคซีนเริ่มจากการเพิ่มจำนวนไวรัสในไข่ไก่ฟัก (SPF embryonated eggs) ซึ่งเชื้อจะเจริญในส่วน Allantoic fluid cavity เลี้ยงเชื้อไวรัสจากนั้น harvest และฆ่าเชื้อไวรัสโดย formaldehyde จากนั้นนำมาทำให้บริสุทธิ์ในสารละลายที่เหมาะสมแล้วทำการปั่น continuous flow centrifuge และทำให้ไวรัสแตกตัว (splitting) ด้วย Triton X -100(Octophenoethoxylate) แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์ยิ่งขึ้นแล้วนำมาทำ Ultrafiltration อีกครั้งเพื่อให้ได้แอนติเจน ของ Haemagglutinin ที่เข้มข้นสูงขึ้น

Raw material และ Starting material ผู้ผลิตได้จัดซื้อจาก supplier ได้แนบเอกสาร Certificate of analysis (COA) หรือ Certificate of conformance (COC) แล้วแต่ชนิดของวัตถุดิบ และ SPF embryonated eggs ที่ใช้โดยมีการควบคุมคุณภาพรวมถึงการทดสอบ Adventitious agent ของไข่ และ Historical record ของ virus strain ที่ใช้ในการผลิตทั้ง 4 สายพันธุ์

#### Manufacturing process of DS

ในการผลิต DS มีการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตทั้ง Critical steps และ Intermediate steps โดยการทดสอบ การสอบเทียบวิธี Justification and specification ของการทดสอบ Plate count, LAL เป็นต้น นอกจากนั้นแล้วยังได้แสดงข้อมูล Validation of analytical procedure, justification of specification of DS เช่น Sterility, Virus inactivation, endotoxin content, HA content, bioburden, Identity, pH, formaldehyde, hydrocortisone ที่ใช้ในการ release DS

Process validation of DS ได้มีการดำเนินการในขั้นตอน Virus propagation, Clarification (fluid processing), Purification และ Sterilization

#### Characterization of DS

หลังจากผ่านกระบวนการผลิตแล้วในขั้นตอน Viral disruption โดย Triton-X หลังถูก Inactivate แล้วปริมาณของสารที่ใช้ในการผลิตจะต้องเหลือน้อยที่สุดหรือน้อยจนปราศจากสารนั้น (Impurity) การควบคุมคุณภาพของ DS จะต้องดำเนินการทดสอบหาปริมาณ Bioburden, Hydrocortisone, Endotoxin, Triton-X และ Formaldehyde และการควบคุมความบริสุทธิ์ของ DS (Purity) มีการทดสอบความเป็นเอกลักษณ์ของ Haemagglutinin และ Neuraminidase ด้วยวิธี ELISA ของไวรัสแต่ละสายพันธุ์

## Quality Control of DS

ขั้นตอน Inactivation และ Splitting มีการแสดงข้อมูลครบถ้วนของ Control of critical steps and Intermediate steps, Process validation and evaluation, Characterization, Elucidation of Structure and other characterization, Impurities, Control

การควบคุมคุณภาพของ DS มีการทดสอบ Sterility, Virus infectivity, Endotoxin content, HA content, Bioburden, Identity, pH, Formaldehyde and Hydrocortisone

## Reference Standard of Material

ผู้ผลิตใช้สารมาตรฐาน reference influenza antigen and antiserum สำหรับใช้ในการทดสอบ Potency และ Identity โดยวิธี SRID ของ DS ซึ่งได้รับการรับรองจาก CBER, TGA, NIBSC และ WHO

## Packaging and Container closure system of DS

มีการศึกษา Suitability ในหัวข้อ Safety ( Extraction and Toxicology evaluation และการศึกษา Compatibility ของ components of DS เพื่อเป็นการยืนยันคุณภาพ

## Stability of DS

ผู้ผลิตแสดงข้อมูล Stability study protocol and report of DS ในส่วนของ monovalent concentrate and monovalent pool ที่ผลิตจากไวรัส H1N1, H3N2, B and B/Brisbane/60/2008 เพื่อศึกษา Long term stability study พบว่ามีความคงตัวถึง 15 เดือน

## Quality control of the Drug Product

ผู้ผลิตแสดงข้อมูลการควบคุมคุณภาพในส่วนของ

- Release specification and justification ทั้งในส่วนของ Final bulk, Filled product และ Labelled product
- Analytical procedure และผลการสอบเทียบวิธีเพื่อแสดงถึงวิธีที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพของ Finished product นั้นน่าเชื่อถือในผลวิเคราะห์ของการทดสอบ Sterility, Virus infectivity, Endotoxin content, HA content, Thimerosal, Triton X-100, pH Formaldehyde, Protein, Ovalbumin, Volume check, Major A, Major B และ Final labeled container มีการทดสอบ Immunodiffusion และ Thimerosal

## Reference Standard of Material

ผู้ผลิตใช้สารมาตรฐาน reference influenza antigen and antiserum สำหรับใช้ในการทดสอบ Potency และ Identity โดยวิธี SRID ของ DP ซึ่งได้รับการรับรองจาก CBER, TGA, NIBSC และ WHO

## Packaging and Container closure system of DS

มีการศึกษาความคงตัวของ Final bulk product ที่ 1-5 C สามารถเก็บได้นาน 15 เดือนและมีการศึกษาความคงตัวของ Final container product ที่ 2-8C สามารถเก็บได้นาน 18 เดือน

## Stability of DP

ผู้ผลิตแสดงข้อมูล Long term Stability study ของ Final bulk จำนวน 3 batches มีอายุนาน 12 เดือน ผู้ผลิตแสดงข้อมูล Long term Stability study ของ Finished product ของ 0.25 ml pre-filled syringe และ 0.5 ml pre-filled syringe จำนวน 3 batches มีอายุนาน 12 เดือนที่ 5+/- 3 C นอกจากนั้นผู้ผลิตยังได้ศึกษาความคงตัวในสภาวะเร่ง (Stress condition) ที่ อุณหภูมิ 37 +/- 2 C, 75 +/- 5% RH. มีความคงตัว 28 วันซึ่งเมื่อได้รวบรวมข้อมูลและการชี้แจงจากผู้รับอนุญาตแล้วมีความเห็นยอมรับได้

## การพิจารณาด้านเภสัชวิทยาและพิษวิทยา

เนื่องจากการพัฒนาการผลิต Fluquadri นั้นได้พัฒนามาจากวัคซีน Fluzone โดยมีเทคโนโลยีการผลิตเหมือนเดิม เพียงแต่มีการเพิ่ม HA content เป็น 60µg (based on 15 µg/strain) การศึกษา nonclinical studies จึงอ้างถึง Fluzone ซึ่งได้ทำการศึกษา Local tolerance และ Developmental and reproductive study ซึ่งพบว่าการศึกษา Local tolerance ในกระต่ายมีผลที่น่าพอใจ และโดยรวมการศึกษา nonclinical studies ของ Fluzone ไม่พบประเด็นด้านความปลอดภัย แต่เนื่องจากไม่มีการศึกษาผลของวัคซีนในสตรีมีครรภ์จึงยังไม่ทราบผลที่อาจเกิดขึ้นกับตัวอ่อน ดังนั้นการให้วัคซีนนี้ในสตรีมีครรภ์เมื่อมีความจำเป็นที่ชัดเจนเท่านั้น

สำหรับการศึกษา Primary Pharmacology (Immunogenicity) ที่ผลการศึกษายอมรับได้ โดยมีการศึกษาใน Chickens and Ferrets พบว่ามี cross-reactivity immunity ต่อ virus strain ใกล้เคียงกับ vaccine strain

การศึกษา Toxicology มีการทำการการศึกษา Single dose toxicity, abnormal toxicity, Repeated dose toxicity โดยรวมไม่พบประเด็นด้านความปลอดภัย เพียงแต่ในการศึกษา Repeated dose toxicity นั้น เนื่องจากวัคซีนนี้ให้แบบ Single dose หรืออาจให้ 2 dose ในคนที่มีอายุน้อย จึงทำการศึกษาเพียง Intramuscular Irritation and Safety Assessment และในการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยของ Triton X พบว่าไม่แตกต่างกันกับตัวเปรียบเทียบ นอกจากนั้นแล้วสารนี้ยังได้ถูกกำจัดออกหมดในกระบวนการผลิต

จากการศึกษา nonclinical studies ทั้งหมดนี้พบว่ามี ในผู้มีอายุ 6 เดือนขึ้นไปมี benefit มากกว่า risk และมี Safety profile ที่เท่าเทียมกับ Fluzone vaccine ที่ได้รับทะเบียนแล้ว ข้อมูลทั้งหมดและการชี้แจงของบริษัทายอมรับได้และข้อมูลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าวัคซีนมีความปลอดภัยสามารถยอมรับได้

### การพิจารณาด้านคลินิก

1. ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในมนุษย์เป็นการศึกษา Safety and Immunogenicity โดยวัตถุประสงค์หลักก็คือพิสูจน์ว่า ไม่ด้อยกว่าวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์ (TIVs)

- การศึกษา Immunogenicity ของเด็กอายุ 6 เดือนถึง 8 ปี พบว่าค่า GMTs ต่อ Antibody of Hemagglutinin Inhibition (HI) และ Seroconversion ไม่ต่ำกว่า TIVs
- การศึกษา Immunogenicity ในผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไป พบว่าค่า GMTs ต่อ Antibody of Hemagglutinin Inhibition (HI) หลังได้รับวัคซีนไปแล้ว 21 วัน มีค่าไม่ต่ำกว่าค่าที่ได้จากการได้รับวัคซีน TIVs แต่ละชนิด
- การศึกษา Immunogenicity ในผู้ใหญ่อายุ 65 ปีขึ้นไป พบว่าค่า GMTs ต่อ Antibody of Hemagglutinin Inhibition (HI) หลังได้รับวัคซีนไปแล้ว 21 วัน มีค่าไม่ต่ำกว่าค่าที่ได้จากการได้รับวัคซีน TIVs แต่ละชนิด

2. จากข้อมูลการชี้แจงจากผู้รับอนุญาตและประกอบคำขอขึ้นทะเบียน พบว่าวัคซีนนี้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย สามารถยอมรับได้