

ASSESSMENT REPORT
FOR
PRIORIX-TETRA

Common Name: Measle, Mumps, Rubella and
Varicella Vaccine

Application No. 2 C 90005/51 (N)

Assessment Report as adopted by the TFDA with
all information of a commercially confidential nature deleted

TABLE OF CONTENT

1. BACKGROUND INFORMATION ON THE PROCEDURE	
1.1 Submission of the dossier.....	1
1.2 Steps taken for the assessment of the product.....	2

2. SCIENTIFIC DISCUSSION

2.1 Introduction.....	4
2.2 Quality aspects.....	4
2.3 Non-clinical aspects.....	6
2.4 Clinical aspects.....	7
2.5 Pharmacovigilance.....	7
2.6 Overall conclusions, risk/benefit assessment and Recommendation.....	7

1. ข้อมูลเบื้องต้นของการยื่นคำขอขึ้นทะเบียน

1.1 การยื่นเอกสาร

บริษัท แกล็กโซ่ สมิทไคลน์(ประเทศไทย) จำกัด ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา PRIORIX-TETRA เลขรับที่ 2 C 90005/51(N) เมื่อวันที่ 25 ธ.ค. 2551 เป็นวัคซีนที่ใช้สร้างภูมิคุ้มกันแบบ active immunization โดยระบุข้อบ่งใช้สำหรับ เด็ก อายุตั้งแต่ 9 เดือนขึ้นไปจนถึง 12 ปี เพื่อป้องกันการติดเชื้อหัด คางทูม หัดเยอรมัน และอีสุกอีใส

วัคซีน PRIORIX-TETRA นี้ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป ได้แก่ Austria (16 May 2007), Belgium (16 May 2007), Cyprus (16 May 2007), Czech republic (16 May 2007), Denmark (16 May 2007), Estonia (16 May 2007), Finland (16 May 2007),France (16 May 2007), Germany (16 May 2007), Greece (16 May 2007), Hungary (16 May 2007), Iceland (16 May 2007), Italy (16 May 2007), Latvia (16 May 2007), Lithuania (16 May 2007), Luxembourg (16 May 2007), Netherlands (16 May 2007), Poland (16 May 2007), Portugal (16 May 2007), Romania (16 May 2007), Slovakia (16 May 2007), Slovenia (16 May 2007), Sweden (16 May 2007), United Kingdom (16 May 2007) ซึ่งผู้ผลิตคือ Glaxo Smith Kline Biological s.a. Belgium

เจ้าหน้าที่ผู้พิจารณาคำขอ

นางประภัสสร ณะผลเลิศ

นายมรกต ประภัสศิริพันธุ์

ผู้เชี่ยวชาญด้านเคมีและเภสัชกรรม

1. นางสาวนงเยาว์ สมเดช

2. รศ.ดร.วิไล หนูนุกัถ์

ผู้เชี่ยวชาญด้านเภสัชวิทยาและพิษวิทยา

1. รศ.โสภิต ธรรมอารีย์

2. รศ.ดร.นงลักษณ์ สุขวานิชศิลป์

ผู้เชี่ยวชาญด้านคลินิก

1. ศ.นพ.ประเสริฐ ทองเจริญ

2. พญ.ปิยนิตย์ ธรรมาภรณ์พิลาศ

1.2 ขั้นตอนการดำเนินงานของสำนักยา

สำนักยา โดยงานยาชีววัตถุได้พิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา PRIORIX-TETRA และขอให้เพิ่มเติมเอกสาร ซึ่งผู้รับอนุญาตได้เพิ่มเติมเอกสารครบถ้วนเมื่อวันที่ 21 ธ.ค. 51 หลังจากพิจารณาแล้วจึงส่งให้ผู้เชี่ยวชาญพิจารณาใน ข้อมูล เอกสารวิชาการที่เกี่ยวข้อง เมื่อวันที่ 15 มี.ค. 52

2. การพิจารณาเอกสารวิชาการ

2.1 คำนำ

วัคซีน PRIORIX-TETRA เป็นวัคซีนใหม่ในลักษณะ New combination ใช้สร้างภูมิคุ้มกันแบบ active immunization เพื่อป้องกันป้องกันการติดเชื้อหัด คางทูม หัดเยอรมัน และอีสุกอีใส

2.2 ข้อมูลด้านเคมีและเภสัชกรรม

วัคซีน PRIORIX-TETRA เป็นวัคซีนชนิดผงยาชีววัตถุ lyophilised เมื่อผสมตัวทำละลายแล้ว ประกอบด้วย ไวรัส หัดสายพันธุ์ Schwarz (ขยายพันธุ์โดยการเลี้ยงเชื้อใน Chick embryo cells) ที่ถูกทำให้อ่อนแรง ไม่น้อยกว่า $10^{3.0}$ CCID₅₀ , ไวรัสคางทูม สายพันธุ์ RIT 4385 (ขยายพันธุ์โดยการเลี้ยงเชื้อใน Chick embryo cells) (ซึ่งพัฒนามาจากสายพันธุ์ Jeryl Lynn) ที่ถูกทำให้อ่อนแรงลง ไม่น้อยกว่า $10^{4.4}$ CCID₅₀ , ไวรัสหัดเยอรมัน สายพันธุ์ Wistar RA 27/3 (ขยายพันธุ์โดยการเลี้ยงเชื้อใน MRC-5 human diploid cells) ที่ถูกทำให้อ่อนแรงลง ไม่น้อยกว่า $10^{3.0}$ CCID₅₀ และ ไวรัสอีสุกอีใส สายพันธุ์ OKA (ขยายพันธุ์โดยการเลี้ยงเชื้อใน MRC-5 human diploid cells) ที่ถูกทำให้อ่อนแรง ไม่น้อยกว่า $10^{3.3}$ PFU ใช้สำหรับ เด็ก อายุตั้งแต่ 9 เดือนขึ้นไปจนถึง 12 ปี

ส่วนประกอบสำคัญ (Active Substance)

วัคซีน 1 โด๊ส (0.5 มล.) เมื่อผสมตัวทำละลายแล้ว ประกอบด้วย :

- ไวรัสหัดสายพันธุ์ Schwarz ที่ถูกทำให้อ่อนแรง ไม่น้อยกว่า $10^{3.0}$ CCID₅₀
- ไวรัสคางทูม สายพันธุ์ RIT 4385 (ซึ่งพัฒนามาจากสายพันธุ์ Jeryl Lynn) ที่ถูกทำให้อ่อนแรงลง ไม่น้อยกว่า $10^{4.4}$ CCID₅₀
- ไวรัสหัดเยอรมัน สายพันธุ์ Wistar RA 27/3 ที่ถูกทำให้อ่อนแรงลง ไม่น้อยกว่า $10^{3.0}$ CCID₅₀
- ไวรัสอีสุกอีใส สายพันธุ์ OKA ที่ถูกทำให้อ่อนแรง ไม่น้อยกว่า $10^{3.3}$ PFU

ผู้ผลิต(Manufacturer)

Glaxo Smith Kline Biologicals s.a, Rixensart, Belgium

ความเห็นผู้เชี่ยวชาญด้านเคมีและเภสัชกรรม

Drug substance

1. Container : ให้ผู้ผลิตแสดง list of all suppliers ที่ผลิต ampoules, syringe, cap, stopper, needle และแสดงการได้รับมาตรฐานของการผลิต และ COA
2. ผลการศึกษา compatibility ระหว่าง container กับวัคซีน MMRV
3. แสดง genotypic/phenotypic characterization (genome sequencing) ของ master seed, working seed ของ measles, mumps, rubella และ varicella
4. ระบุ ID number GENE BANK ที่ใช้อ้างอิงสายพันธุ์ของ seed virus measles, mumps, rubella และ varicella ที่ใช้ในการผลิต
5. Genetic stability: seed virus of measles, mumps, rubella and varicella ที่ใช้ในการผลิต
6. ข้อมูลเพิ่มเติมของผลการศึกษา stability study ของ drug substance: measles monovalent bulk, mumps monovalent bulk, rubella monovalent bulk, varicella monovalent bulk ตามที่ผู้ผลิตแสดง stability study protocol ผู้ผลิต proposed the shelf-life for 72 months at -45°C สำหรับ measles, mumps, rubella และ shelf-life for 72 months at -70°C สำหรับ varicella
7. แสดงรายละเอียดของ container ของ drug substance ระบุขนาดของ batch size และชนิดของ container of measles, mumps, rubella and varicella concentrate bulk

Drug product

1. ให้ผู้ผลิตแสดง stability study protocol และผลการศึกษา stability study ของ drug product (MMRV vaccine) เก็บที่ -20°C เพื่อรอ labeling และ packaging ซึ่งกำหนด shelf-life 24 months และวัคซีนหลัง labeling และ packaging นำไปเก็บที่ +2 °C/+8 °C (กำหนด shelf-life 24 months) ของการศึกษา long term real-time study storage at -25°C, +2 °C/+8 °C, heat gradation และ additional tests ตามที่ผู้ผลิตแจ้งไว้และให้ทบทวนลด shelf-life ของวัคซีนเนื่องจากพบว่าการศึกษาคงตัวมีค่า mumps virus และ varicella virus ไม่ผ่าน expiry date specification ในบางรุ่นการผลิตที่ 24 months (T24 months)

2. แสดงผลการศึกษา stability study protocol และ stability study protocol diluents ของ (water for injection) ทั้ง ampoule และ pre-filled syringe ตามที่ผู้ผลิตกำหนด shelf-life of diluents : 5 years
3. แจ้ง capacity ของการผลิต MMR final bulk
4. แสดงข้อมูล Validation of holding time of final bulk
5. เพิ่ม Abnormal toxicity test in finished product specification ตามที่ระบุใน WHO TRS no. 848, 1994 Requirements for varicella vaccine (live) (Requirements for Biological substance No.36, revised 1993) และ WHO TRS no. 848, 1994 Requirements for measles, mumps and rubella vaccines and combined vaccine (live); (Requirements for Biological substance No.7)

การชี้แจงจากผู้รับอนุญาต

Drug substance

1. ผู้รับอนุญาตได้แสดงข้อมูลของ suppliers ที่ผลิต material ที่ใช้ในการบรรจุวัคซีน พร้อมทั้งแสดง COA ครบถ้วน
2. ผู้รับอนุญาตแสดงข้อมูลผลการศึกษา real time stability ของวัคซีนเพื่อสนับสนุนการเข้ากันได้ของวัคซีนกับภาชนะบรรจุซึ่งไม่มีผลกระทบต่อคุณภาพของวัคซีน
3. ผู้รับอนุญาตแสดงผลการศึกษา genotypic/phenotypic ในส่วนของ Mumps, ruella และ varicella working seed lot เท่านั้น
4. ผู้รับอนุญาตได้ยืนยันอุณหภูมิที่ใช้ในการศึกษา Stability
5. ผู้รับอนุญาตได้แสดงข้อมูล release specification ของ Mumps จึงยอมรับในการชี้แจง

Drug product

1. ผู้รับอนุญาตได้เสนอ shelf-life ใหม่
2. ผู้รับอนุญาตได้แสดงผลการศึกษา stability study protocol และ stability study data ของ diluent (water for injection)
3. ผู้ผลิตได้แสดงข้อมูล maximum capacity of the freeze-dryers
4. ผู้ผลิตได้แสดงข้อมูล validation of holding time ผลการพิจารณายอมรับได้

2.3 ข้อมูลด้านเภสัชวิทยา พิษวิทยา

Priorix-Tetra วัคซีนนี้มีการศึกษาข้อมูล Non-clinical น้อย อาจเป็นเพราะวัคซีน Priorix เดิมมีใช้อยู่แล้ว การเพิ่ม Varicella virus ชนิด Live attenuated จึงศึกษาเพียง toxicity ใน Rhesus monkey อย่างไรก็ตาม ควรมีข้อมูล Seroconversion ต่อ Varicella virus ใน Rhesus monkey

ซึ่งผู้รับอนุญาตได้แสดงข้อมูลการศึกษาทางคลินิกว่ามีข้อมูล Seroconversion ต่อไวรัสทั้ง 4 ชนิดแล้ว ประกอบกับ วัคซีน Priorix-Tetra เป็นวัคซีนที่ประกอบด้วย Measles, Mumps, Rubella และ Varicella ซึ่งเป็นวัคซีนที่ใช้อย่างแพร่หลายทั่วโลกแล้ว ดังนั้นผลการพิจารณาข้อมูลด้านเภสัชวิทยา พิษวิทยาจึงสามารถยอมรับได้

2.4 ข้อมูลด้านคลินิก

Priorix-Tetra เป็น combined vaccine ซึ่งมีส่วนประกอบเดียวกับ Priorix + Varilrix ดังนั้น Clinical study ทั้งหมดจึงเป็นการเปรียบเทียบระหว่าง combined vaccine นี้กับการฉีดวัคซีนเดิมแยกเข็ม พร้อมกันใน visit เดียว ทั้งกรณี efficacy และ safety

จากเหตุผลข้างต้นการศึกษาทางคลินิก Phase I, II studies จึงไม่จำเป็นต้องมี โดยการศึกษาทางคลินิก Phase III studies แสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพของวัคซีน Priorix-tetra ไม่แตกต่างจากการใช้วัคซีนชนิดแยก ดังนั้นผลการพิจารณาข้อมูลด้านคลินิกจึงสามารถยอมรับได้

บทสรุป

ผลการพิจารณาข้อมูลทั้งหมดซึ่งประกอบด้วยด้านเคมีและเภสัชกรรม ด้านเภสัชวิทยา พิษวิทยา และด้านคลินิกของ Priorix-Tetra พบว่าวัคซีนดังกล่าวมีคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพียงพอ สามารถยอมรับได้ และเห็นสมควรเสนอให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยารับขึ้นทะเบียนได้โดยให้มีการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาเป็นระยะเวลา 2 ปี (Safety Monitoring Program: SMP)