

Public Assessment report

SKYCELLFLU PREFILLED SYRINGE

เลขรับที่ 2C 90010/61(NB)

เลขทะเบียนที่ 2C 3/62 (NBC)

ผู้ผลิต SK Chemicals Co.,Ltd เมือง Gyeongsangbuk-do, ประเทศ S. Korea

ผู้นำเข้า บริษัท ไบโอโนเวล จำกัด

เจ้าหน้าที่ผู้รับผิดชอบ

ภก. ปราโมทย์ อัครภานนท์

ผู้เชี่ยวชาญ

- ด้านเคมีและเภสัชกรรม
 1. นางสาว นงเยาว์ สมเดช

- ด้านเภสัชวิทยาและพิษวิทยา
 1. ดร. ชัชกฤษ์ เตชะกิติโรจน์

- ด้านคลินิก
 1. รศ.(พิเศษ) นพ. ทวี โชติพิทยสุนนท์

วัคซีนนี้เป็นวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่ประกอบไปด้วยเชื้อไวรัสจำนวน 3 สายพันธุ์ สายพันธุ์ A 2 สายพันธุ์และสายพันธุ์ B 1 สายพันธุ์

การพิจารณาด้านเคมีและเภสัชกรรม

SKYCELLFLU PREFILLED SYRINGE เป็นวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อตาย (Trivalent seasonal influenza vaccine, surface antigen, inactivated, prepared in cell cultures) ผลิตจากเชื้อไวรัสจำนวน 3 สายพันธุ์สายพันธุ์ A 2 สายพันธุ์คือ H1N1 และ H3N2 และสายพันธุ์ B 1 สายพันธุ์คือ Brisbane lineage โดยสายพันธุ์ที่ใช้ในการผลิตนั้นเป็นไปตาม WHO recommendation ในแต่ละฤดูกาลมีลักษณะเป็นน้ำยาแขวนตะกอน ใสหรือออกเหลืองเล็กน้อย (clear or slightly opalescent) ไม่มีการใช้ Antibiotic และ Thimerosal ในการผลิต

ในการผลิตวัคซีนโดยใช้ไวรัสมาเลี้ยงใน Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) cells ไม่ได้ใช้การเพิ่มจำนวนไวรัสในไข่ไก่ฟัก (SPF embryonated eggs) จากนั้น harvest และฆ่าเชื้อไวรัสโดย formaldehyde จากนั้นนำมาทำให้บริสุทธิ์แล้วนำมาทำ Ultrafiltration อีกครั้งเพื่อให้ได้แอนติเจนที่เข้มข้นสูงขึ้น ก่อนนำไปผสมกับสารปรุงแต่งและบรรจุในภาชนะบรรจุ

Raw material และ Starting material ผู้ผลิตได้จัดซื้อจาก supplier ได้แนบเอกสาร Certificate of analysis (COA) หรือ Certificate of conformance (COC) แล้วแต่ชนิดของวัตถุดิบ และ Historical record ของ virus strain ที่ใช้ในการผลิตทั้ง 3 สายพันธุ์

Manufacturing process of DS

ในการผลิต DS (Monovalent bulks) มีการควบคุมคุณภาพระหว่างการผลิตทั้ง Critical steps และ Intermediate steps โดยการทดสอบต่างๆ โดยแต่ละ Monovalent ของไวรัส จะผ่านกระบวนการเลี้ยงเชื้อ (Cell culture) และทำให้บริสุทธิ์ (Purification process) แล้วนำมาผสมรวมกัน (Blending and Formulation)

Characterization of DS

มีการทดสอบ (Physicochemical characteristics) โดยทดสอบ Protein identity, Glycosylation, N-terminal analysis และ Immunological characteristics (Western blot) รวมถึง Biological characteristics (Hemagglutination assay)

ทำการควบคุมความบริสุทธิ์ของ DS (Purity) โดยการทดสอบหาสารต่างๆ ที่อาจคงเหลืออยู่ใน DS เช่น formaldehyde, host cell DNA และ host cell protein เป็นต้น

Quality Control of DS

มีการทดสอบในหัวข้อต่างๆ ตามข้อกำหนดของ European Pharmacopoeia

จากการที่วัคซีนได้ใช้ MDCK cells (MDCK cells are supplied from American Type Culture Collection ซึ่งเป็น cell line ที่มีการใช้โดยทั่วไปในการการผลิตวัคซีนป้องกันโรค

ใช้หวัดใหญ่มากกว่า 10 ปี MDCK Cell มีการควบคุมคุณภาพตั้งแต่ Master cell bank และ Working cell bank ซึ่งไม่มีการปนเปื้อนของ adventitious agent

ส่วน Trypsin ที่ใช้ในการผลิตนั้นนำเข้ามาจากประเทศนิวซีแลนด์ ซึ่งปราศจาก transmissible spongiform encephalopathy (TSE) และมีการทดสอบ bovine virus contaminate โดยผู้ผลิต

ขั้นตอน Process validation and evaluation, Characterization, Elucidation of Structure and other characterization, Impurities, Control มีการทดสอบตาม SOP ที่ระบุและมีบันทึกใน Production batch records โดยมีผลการทดสอบที่เข้าเกณฑ์มาตรฐาน

Reference Standard of Material

ผู้ผลิตใช้สารมาตรฐาน reference standard จาก The National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)

Packaging and Container closure system of DS

มีการใช้ Flexboy® Bag, the disposable bag for the drug substance (monovalent bulk), มีการทดสอบจากผู้ผลิต Sartorius Stedim Biotech และมีเอกสารรับรอง, certificates of analyses (CoAs)

Stability of DS

ผู้ผลิตแสดงข้อมูล Stability study protocol and report of DS ที่ 2-8 C ในส่วนของ monovalent bulk ที่ผลิตจากไวรัส H1N1, H3N2 และ B เพื่อศึกษา Long term stability study พบว่ามีความคงตัวถึง 18 เดือน

Quality control of the Drug Product

ผู้ผลิตแสดงข้อมูลการควบคุมคุณภาพในส่วนของ

- Release specification and justification ทั้งในส่วนของ Final bulk และ Finished product เป็นไปตาม European Pharmacopoeia
- Analytical procedure และทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ตาม ICH guideline Q2 (R1)

Manufacturing Process Development

ในการผลิตวัคซีนได้นำ Monovalent bulk ของไวรัสมาผสมเป็น Final bulk Formulation โดยใช้ Phosphate buffered saline (PBS) แล้วนำไปบรรจุในขนาดบรรจุ (0.25 ml หรือ 0.5 ml in Pre-filled syringe) โดยมีการควบคุมคุณภาพตลอดกระบวนการ

Container closure system of DP

มีการศึกษา prefilled syringe ที่ผลิตโดย Becton Dickinson and Company (BD) Medical Pharmaceutical Systems พบว่าเป็นไปตามข้อกำหนดด้านคุณภาพและความปลอดภัย

Manufacture

DP ผลิตที่ SK Chemicals Co., Ltd., L House Gyeongsangbuk-do, S. Korea มีการตรวจสอบและควบคุมคุณภาพตลอดกระบวนการ

Controls of Critical Steps and Intermediates, Process validation

ได้มีการทดสอบต่างๆเพื่อเป็นการรับประกันคุณภาพเพื่อให้มีคุณภาพมาตรฐานเป็นไปตามข้อกำหนด และการทดสอบ process validation พบว่าเป็นไปตาม acceptance criteria ที่กำหนดไว้

Control of Drug Product

มีการทดสอบในหัวข้อต่างๆ ตามข้อกำหนดของ European Pharmacopoeia

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 0.5 ml pre-filled syringe จำนวน 3 batches มีอายุนาน 12 เดือนที่ 5+/- 3 C

ระหว่างการพิจารณา ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นให้ผู้ผลิตส่งมอบข้อมูลเพิ่มเติม ดังนี้

1. ส่งมอบข้อมูลวิธีวิเคราะห์โดยละเอียด
ผู้ผลิตได้ส่งมอบให้กับผู้เชี่ยวชาญเรียบร้อยแล้ว
2. ส่งมอบข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับคุณลักษณะของไวรัสแต่ละสายพันธุ์
ผู้ผลิตได้ส่งมอบคุณลักษณะของไวรัสแต่ละสายพันธุ์รวมถึงรายการวิเคราะห์ที่เกี่ยวข้องให้กับผู้เชี่ยวชาญเรียบร้อยแล้ว

เมื่อได้รวบรวมข้อมูลและการชี้แจงจากผู้รับอนุญาตแล้วมีความเห็นยอมรับได้

การพิจารณาด้านเภสัชวิทยาและพิษวิทยา

การทดสอบ Non-clinical studies อ้างอิง Guideline on Influenza Vaccines (EMA/CHMP/VWP/457259/2014) และได้ดำเนินการทดสอบในห้องปฏิบัติการ GLP โดยมี การทดสอบหัวข้อสำคัญหลักๆ 3 หัวข้อคือ

1. Primary pharmacodynamics: Immunogenicity study และ challenge study
2. Safety pharmacology: ศึกษาใน 3 ระบบของร่างกาย
3. Toxicology: Repeated dose toxicity และ reproductive/developmental toxicity studies

โดยใช้ reference vaccine คือ Trivalent Influenza Vaccine ซึ่งได้ขึ้นทะเบียนกับ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้ว

การศึกษา Pharmacodynamic มี 2 การศึกษา (Challenge studies) และ Safety Pharmacology 3 การศึกษา (Pharmacology Central Nervous System, Respiratory System, Cardiovascular system) พบว่า

1. Efficacy in Mice พบว่า mice that were vaccinated with SK607-TIV had sufficient ability to defend against deaths, clinical signs, weight decrease, and body temperature declines, and they all showed comparable protective effect to the reference vaccine.
2. Efficacy in Ferrets As a result, the administration of the vehicle, reference vaccine, พบว่า comparable immune response against all 3 virus strains
3. Safety pharmacology in central nervous system, respiratory system และ cardiovascular system ใน rats และ beagle dogs ไม่พบว่าวัคซีนทำให้เกิดความเป็นพิษหรือส่งผลต่อ central nervous system, respiratory system และ cardiovascular system

การศึกษาพิษวิทยา มีการศึกษา

1. Single Dose Toxicity

ICR mice were intramuscularly administered with a single-dose SK607. No deaths and no test article-related clinical signs, nor effects on body weight or food consumption, and no macroscopic findings.

2. Repeated Dose Toxicity in Mice

Repeated dose toxicity study was conducted in ICR mice. Subacute, chronic toxicity were assessed in 1-month treatment and 2-week recovery period; 3 administrations on Day 1, 15 and 29, following 2-week recovery period.

3. Repeated Dose Toxicity in Rabbits

Similar observations and conclusion as repeat-dose toxicity study in mice are made in rabbit study. There were no undesirable clinical observations related to SK607.

4. Reproductive and Developmental Toxicity

In reproductive and developmental toxicity study, there was no evidence of maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity in rats.

5. Local Tolerance

Local tolerance study was incorporated in the repeat-dose toxicity study. The results indicate that there is no associated toxicity after treatment in any of the treatment groups.

พบว่าวัคซีนมีความปลอดภัย และโดยรวมการศึกษา nonclinical studies ไม่พบประเด็นด้านความปลอดภัย แต่เนื่องจากไม่มีการศึกษาผลของวัคซีนในสตรีมีครรภ์จึงยังไม่ทราบผลที่อาจเกิดขึ้นกับตัวอ่อน ดังนั้นการให้วัคซีนนี้ในสตรีมีครรภ์เมื่อมีความจำเป็นที่ชัดเจนเท่านั้น

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

การศึกษา Toxicology มีการทำการศึกษา Single dose toxicity, repeated dose toxicity และ local tolerance ข้อมูลทั้งหมดและการชี้แจงของบริษัทฯยอมรับได้และข้อมูลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าวัคซีนมีความปลอดภัยสามารถยอมรับได้

การพิจารณาด้านคลินิก

การศึกษาทางคลินิกได้ดำเนินการตาม The clinical study design and the criteria for the evaluation of efficacy and safety were defined in accordance with the CPMP Note for Guidance on Harmonization of Requirements for Influenza Vaccines (CPMP/BWP/214/96), its Annex (CPMP/BWP/2490/00) and FDA guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines.

Study design

1. Phase I clinical trial (a randomized, double-blind trial)
 - a. วัตถุประสงค์การศึกษาคือ evaluate the safety, tolerability and the immunogenicity following a single-dose administration of NBP607 or comparator, a licensed egg-based seasonal trivalent influenza vaccine.
 - b. กลุ่มประชากร total 100 healthy adults, aged 20 to 59 years
2. Phase III clinical trial (A multi-center, randomized, double-blind, phase III clinical trial)
 - a. วัตถุประสงค์การศึกษาคือ Immunogenicity (HI titre) and Safety profile
 - b. กลุ่มประชากร อายุตั้งแต่ 19 ปีเป็นต้นไป
3. Phase III clinical trial (a multi-center, randomized, double-blind)
 - a. วัตถุประสงค์การศึกษาคือ Immunogenicity (HI titre) and Safety profile
 - b. กลุ่มประชากร อายุมากกว่า 6 เดือน – 18 ปี
4. ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในมนุษย์เป็นการศึกษา Safety and Immunogenicity โดยวัตถุประสงค์หลักก็คือพิสูจน์ผลการกระตุ้นภูมิคุ้มกันและความปลอดภัยของวัคซีน
 - การศึกษา Immunogenicity พบว่าค่า GMTs ต่อ Antibody of Hemagglutinin Inhibition (HI) และ Seroconversion เป็นไปตาม CPMP criteria

จากข้อมูลการชี้แจงจากผู้รับอนุญาตและประกอบคำขอขึ้นทะเบียน พบว่าวัคซีนนี้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย สามารถยอมรับได้

ระหว่างการพิจารณา ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นให้ผู้ผลิตส่งมอบข้อมูลเพิ่มเติม ดังนี้

1. ให้ทำการติดตามความปลอดภัยในระยะยาว และแผนการทำ pharmacovigilance หรือ phase IV
ผู้รับอนุญาตจัดทำ Safety Monitoring Protocol สำหรับการติดตามความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ตามหลักเกณฑ์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
2. ข้อมูลเกี่ยวกับสายพันธุ์ที่ใช้ในการผลิต
ผู้ผลิตนำส่งเอกสารอ้างอิงจากองค์การอนามัยโลกสำหรับสายพันธุ์ที่ใช้ในการผลิตวัคซีน
3. รายชื่อประเทศที่ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวได้รับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ที่นอกเหนือไปจากประเทศผู้ผลิต
ผู้ผลิตนำส่งรายชื่อประเทศที่ผลิตภัณฑ์ได้รับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ และที่อยู่ระหว่างการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์

เมื่อได้รวบรวมข้อมูลและการชี้แจงจากผู้รับอนุญาตแล้วมีความเห็นยอมรับได้