

PUBLIC ASSESSMENT REPORT
FOR
SYNFLORIX

Common Name: Pneumococcal Polysaccharide

Procedure No. 2 C 90008/52 (NB)

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..... | 3 |
| 2.2 Quality aspects..... | 3 |
| 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 แก๊สโซ่ สมิทไคลน์(ประเทศไทย) จำกัด ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา SYNFLORIX เลขรับที่ 2 C 90008/52 (NB) เมื่อวันที่ 9 พ.ย. 2552 โดยระบุข้อบ่งใช้สำหรับ ทารกและเด็ก อายุตั้งแต่ 6 สัปดาห์ถึง 2 ขวบเพื่อ ป้องกันโรคที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ Streptococcus pneumoniae สายพันธุ์ 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F และ 23F ซึ่งรวมถึงภาวะพิษที่เกิดจากการติดเชื้อ (Sepsis) เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) ปอดบวม (pneumonia) ภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด (bacteraemia) และหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน (acute otitis media)

วัคซีน Synflorix นี้ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วในกลุ่มประเทศสหภาพยุโรป ซึ่งผู้ผลิตคือ Glaxo Smith Kline Biological s.a. Belgium

เจ้าหน้าที่ผู้พิจารณาคำขอ

นาง ทศนีย์ ล้อชัยเวช

ผู้เชี่ยวชาญด้านเคมีและเภสัชกรรม

1. นางวิริยามาตย์ เจริญคุณธรรม

2. ดร. เพ็ญศรี ทองนพเนื่อ

ผู้เชี่ยวชาญด้านเภสัชวิทยาและพิษวิทยา

1. รศ. โสภิต ธรรมอารี

2. รศ.ดร. นงลักษณ์ สุขวานิชศิลป์

ผู้เชี่ยวชาญด้านคลินิก

1. นพ. ประเสริฐ ทองเจริญ

2. พญ. ปิยนิตย์ ธรรมมาภรณ์พิลาศ

1.2 ขั้นตอนการดำเนินงานของสำนักงาน

สำนักงาน โดยงานยาชีววัตถุได้พิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา Synflorix และขอให้เพิ่มเติมเอกสาร ซึ่งผู้รับ อนุญาตได้เพิ่มเติมเอกสารครบถ้วนเมื่อวันที่ 3 พ.ย. 52 หลังจากพิจารณาแล้วจึงส่งให้ผู้เชี่ยวชาญพิจารณาในข้อมูล เอกสารวิชาการที่เกี่ยวข้อง เมื่อวันที่ 18 พ.ย. 52

2. การพิจารณาเอกสารวิชาการ

2.1 คำนำ

วัคซีน Synflorix เป็นวัคซีนป้องกันโรคที่เกิดจากเชื้อ S. pneumonia จำนวน 10 สายพันธุ์ และเชื้อ Non typeable H.influenza เมื่อเปรียบเทียบกับวัคซีน Prevnar ซึ่งเป็น วัคซีนป้องกันโรคนี้ที่มีจำหน่ายอยู่ในท้องตลาด พบว่า Synflorix มีจำนวนสายพันธุ์มากกว่า 3 สายพันธุ์แต่เป็นสายพันธุ์ที่เป็นปัญหาในประเทศไทยน้อยมาก ส่วนการ ป้องกัน Non typeable H.influenza วั่งเป็นอีกสายพันธุ์หนึ่งทำให้เกิดโรคหูชั้นกลางอักเสบ เป็นส่วนที่ Synflorix มี มากกว่า

2.2 ข้อมูลด้านเคมีและเภสัชกรรม

วัคซีน Synflorix เป็นวัคซีนชนิดน้ำแขวนตะกอน ประกอบด้วยสารสำคัญคือ PS-conjugate with carrier protein ชนิดต่างๆ โดยมี Carrier protein 3 ชนิดคือ protein D ซึ่งเป็น cell-surface protein ของ H. Influenza, Tetanus toxoid และ Diphtheria toxoid ซึ่ง TT จะ conjugate กับ PS 18 C และ dt ใช้ conjugate กับ PS 19 F มี aluminium phosphate เป็น adjuvants ไม่มี preservative เป็นวัคซีนสำหรับเด็กอายุมากกว่า 6 สัปดาห์ ถึง 2 ขวบ

Active Substance

Each dose(0.5 ml) contains

- Conjugate of Streptococcus pneumoniae type 1 and haemophilus influenza protein D (mean PD/PS ratio 1.6) 1 µg PS1
- Conjugate of Streptococcus pneumoniae type 4 and haemophilus influenza protein D (mean PD/PS ratio 1.7) 3 µg PS4
- Conjugate of Streptococcus pneumoniae type 5 and haemophilus influenza protein D (mean PD/PS ratio 1.0) 1 µg PS5
- Conjugate of Streptococcus pneumoniae type 6B and haemophilus influenza protein D (mean PD/PS ratio 0.8) 1 µg PS6B
- Conjugate of Streptococcus pneumoniae type 7F and haemophilus influenza protein D (mean PD/PS ratio 1.1) 1 µg PS7F
- Conjugate of Streptococcus pneumoniae type 9V and haemophilus influenza protein D (mean PD/PS ratio 1.4) 1 µg PS9V
- Conjugate of Streptococcus pneumoniae type 14 and haemophilus influenza protein D (mean PD/PS ratio 1.4) 1 µg PS14
- Conjugate of Streptococcus pneumoniae type 18C and tetanus toxoid (mean TT/PS ratio 2.6) 1 µg PS18C
- Conjugate of Streptococcus pneumoniae type 19F and tetanus toxoid (mean PD/PS ratio 1.6) 1 µg PS19F
- Conjugate of Streptococcus pneumoniae type 23F and haemophilus influenza protein D (mean PD/PS ratio 0.6) 1 µg PS23F

ผู้ผลิต(Manufacturer)

Glaxo Smith Kline Biologicals s.a, Rixensart, Belgium

GSK Hungary รับผิดชอบผลิต

Tetanus toxoid, diphtheria toxoid

GSK Rixensart รับผิดชอบผลิต

Adsorption, fermentation of 10Pm-PD-DiT vaccine

GSK wavre, Belgium รับผิดชอบผลิต

Filling, labeling, packaging, Testing of 10Pn-PD-DiT vaccine

ความเห็นผู้เชี่ยวชาญด้านเคมีและเภสัชกรรม

Drug substance

1. Production step มีความครบถ้วนทุกขั้นตอนแต่ไม่ให้นำรายละเอียดเพียงพอจึงขอให้ผู้รับอนุญาตเพิ่มรายละเอียด อาทิเช่น Condition ต่างๆ, batch size, Capacity ในการผลิต
2. เพิ่มเติมรายละเอียดการเตรียม S. pneumoniae Master seed, Working seed, การระบุอายุการใช้งานของ References standard or material for quality control testing
3. Specification of methylpentose, specification for purified S. pneumonia conjugate bulks ควรกำหนดค่าให้ตรงกับ WHO
4. Shelf life ของ Poly saccharide ข้อมูลที่บริษัทส่งมายังไม่ครบตามที่บริษัทขอ ในเบื้องต้นจึงอนุญาต Shelf life ที่ 60 เดือน ส่วน Shelf life ของ protein D ในเบื้องต้นอนุญาต Shelf life ที่ 60 เดือน เนื่องจากเป็น Complex molecule ยังไม่มีวิธีตรวจวิเคราะห์ที่ชัดเจนว่ามีผลกระทบต่อ การสร้างภูมิคุ้มกันหรือไม่
5. Stability ของ diphtheria toxoid พบว่ามีปริมาณ formaldehyde สูงขึ้นเมื่อเวลาการเก็บนานขึ้นขอ ทราบสาเหตุ

Drug product

1. ควรระบุรายละเอียดให้ชัดเจนมากขึ้นเช่น Batch size ของ Final bulk, การศึกษาความคงตัวในถังเก็บ Stainless steel
2. Control of drug product ควรระบุรายละเอียดให้ชัดเจนมากขึ้นเช่นการ update review specification ของการ review specification, batch size ของ final lot เป็นต้น
3. Stability of final containers ควรเพิ่ม long term real time stability studies ของ commercial lot
4. ควรเพิ่มการตรวจวิเคราะห์หัวข้อ Sterility, endotoxin ในการศึกษา Stability of S. pneumoniae polysaccharide ในทุก serotype
5. ชี้แจงเหตุผลใน [REDACTED]
6. Stability of final container ขอให้ส่งข้อมูล long term real time stability studies 3 lots ให้ครบตาม Protocol ให้ครบ 36 เดือน
7. เพิ่มเติม SOP วิธีการตรวจวิเคราะห์ตามรายการที่ระบุใน Specification of final container

การชี้แจงจากผู้รับอนุญาต

Drug substance

1. ผู้รับอนุญาตเพิ่มเติมรายละเอียดใน Production step ในทุกขั้นตอนการผลิต Polysaccharide ของทุก serotype รวมถึงการผลิต carrier protein ทุกตัวแต่ไม่ให้นำรายละเอียดของการเตรียมก่อนการ transfer ไป fermentor 150 ลิตร โดยขอให้เพิ่มภายหลัง
2. ผู้รับอนุญาตเสนอ Shelf life ของ Polysaccharide ทุก serotype ที่ 84 เดือน โดยแนบเอกสาร ข้อมูล real time stability data พิจารณาแล้วเห็นควรให้ Shelf life ของ PS Polysaccharide 84 เดือน ยกเว้น PS 5 ให้ shel life 30 เดือน, PS 18C 72 เดือน, PS19 24 เดือน

3. Shelf life ของ Protein D ผู้รับอนุญาตนำเสนอข้อมูลการศึกษา long term real time stabilityพร้อมทั้งเอกสารอ้างอิงการให้Shelf life จากประเทศที่ขึ้นทะเบียนแล้วและ EU ซึ่งสนับสนุน shelf life 84 เดือน จึงอนุญาตกำหนด shelf life ของ PD ไม่เกิน 84 เดือน
4. ผู้รับอนุญาตชี้แจงการที่พบว่า diphtheria toxoid มีปริมาณ formaldehyde สูงขึ้นเมื่อเวลาการเก็บนานขึ้นว่าเป็นลักษณะเฉพาะของ diphtheria toxoid ซึ่งการที่ formaldehydeเพิ่มขึ้นนี้ก็ยังไม่เกินเกณฑ์กำหนดนอกจากนั้นแล้วยังมีการทดสอบความปลอดภัย Irreversibility for release of each individual lot of purified diphtheria toxoid bulk, absence of toxin and irreversibility of toxoid จึงยอมรับในการชี้แจง

Drug product

1. ผู้รับอนุญาตยืนยันข้อมูลเพิ่มเติมการทดสอบ polysaccharide content by resorcinol ผลการพิจารณา ยอมรับได้
2. ผู้รับอนุญาตให้ข้อมูล Stability of final container ที่ 36 เดือน 2-8 C 6lot แบบ matrix โดยจะนำส่ง ข้อมูลที่ 36 เดือนภายหลัง ผลการพิจารณา ยอมรับได้

2.3 ข้อมูลด้านเภสัชวิทยา พิษวิทยา

Synflorix เป็น 10 valent pneumococcal conjugate vaccine โดยมี Protein D เป็น carrier 8 serotype ส่วนอีก 2 serotype จะจับกับ tetanus toxoid และ diphtheria toxoid ตามลำดับ วัคซีนนี้มีการทดสอบ immunogenicity ใน animal model หลายชนิดเช่น mice, guinea pigs พบว่าสามารถ induce polysaccharide specific serum IgG, antisera ที่ได้ สามารถ ช่วยฆ่าเชื้อ pneumococcus ในการทดลอง in vitro opsonophagocytosis assay ซึ่งเป็นกลไกหลักในการป้องกันการติดเชื้อ pneumococcus จากผลการทดลองนี้จึงไม่จำเป็นต้องทำการทดลอง protection ในสัตว์ทดลองก็ได้ สัตว์ทดลองทั้ง 2 ชนิดช่วยให้การพัฒนาสูตรตำรับของวัคซีนให้มีคุณสมบัติตามที่ต้องการได้ อย่างไรก็ตามการศึกษา Immunogenicity อาจไม่ได้ทำนายการตอบสนองในคนก็ได้จึงเป็นข้อมูลที่เป็น supportive data only

การใช้ Aluminium phosphate เป็น adjuvant มีการศึกษายืนยันการเพิ่มการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายแล้วและมี clinical data ที่สนับสนุนการใช้ Aluminium phosphate ดังกล่าว

Toxicology

มีการศึกษา Immunogenicity ในกระต่ายก่อนการศึกษา Toxicity [REDACTED], IM หลังจากนั้น 3 วัน sacrificed ไม่พบ clinical sign ที่สัมพันธ์กับ vaccine ไม่มี microscopic, macroscopic change ไม่มี adverse effect ยกเว้นมี white discoloration ณ ตำแหน่งที่ฉีดและมีลักษณะการอักเสบเหมือนกลุ่มที่ได้รับ Aluminium based adjuvant ส่วนการศึกษา Repeated dose พบว่าไม่มีความผิดปกติ การศึกษา Mutagenicity, Sensitization potential ของ by product ของ CDAP ที่ใช้เพื่อ conjugate-purified polysaccharide ของ S. pneumoniae กับ protein carrier และ EDAC ซึ่งพบว่าไม่พบผลเสียอยู่บ่อยมากและไม่มีความเป็นพิษจึงไม่มีการศึกษาความเป็นพิษของทั้ง 2 ตัวดังกล่าว

ไม่มีการศึกษา Reproductive toxicity เนื่องจากวัคซีนนี้ไม่มีความตั้งใจที่จะให้แก่สตรีที่อาจตั้งครรภ์ได้
นอกจากนั้นแล้วมีการปรับแก้เอกสารกำกับยาเล็กน้อย
ผลการพิจารณาข้อมูลด้านเภสัชวิทยา พิษวิทยาสามารถยอมรับได้

2.4 ข้อมูลด้านคลินิก

การศึกษาทางคลินิก Phase I studies

มีข้อมูลการศึกษา efficacy trial ใน 11 Pn-PD vaccine โดยผู้ผลิตใช้สูตร 11 Pn-PD ในการพัฒนาจนได้เป็น 10 Pn-PD-DiT (Synflorix) และมีการทำการศึกษา Ph II อีก 4 การศึกษา และการศึกษา Ph III ซึ่งศึกษา Efficacy และ Safety ผลการศึกษาสรุปได้ว่า วัคซีนมี Consistency ระหว่าง Lot ดี และมีผล Safety, immunogenicity ที่สอดคล้องกับการศึกษาใน PhII จึงได้สรุปความเห็นรวมกันไว้

PhIII

การศึกษาที่เสนอส่วนใหญ่เป็นการเปรียบเทียบกับ ██████████ มากกว่า 10 เรื่องโดยส่วนใหญ่เริ่มให้วัคซีนในเด็กทารกอายุต่ำกว่า 6 เดือนมีการให้พร้อมกับวัคซีนอื่นที่ใช้ในทารกวัยเดียวกันในประเทศไทยเช่น DTPa-HB-IPV/Hib, DTPw-HBV/Hib, MMR, Varicella, OPV และ Rotavirus vaccine

นอกจากนี้มีการศึกษาการให้วัคซีนในเด็กอายุมากขึ้นจนถึง 2 ปี ส่วนการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนต่อการป้องกันการติดเชื้อเฉียบพลันของหูชั้นกลาง ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบระหว่าง Synflorix กับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบ

การศึกษาทั้งหมดไม่พบอาการข้างเคียงมีเพียง local reaction และมีผลข้างเคียงไม่ต่างจาก ██████████ ส่วนการศึกษา Efficacy เมื่อเทียบสัดส่วนผู้ที่มีภูมิคุ้มกันหลังได้รับวัคซีน Synflorix และ Prevnar พบว่าเมื่อตรวจสอบด้วย ELISA ผู้ได้รับวัคซีน Synflorix มีสัดส่วนผู้ที่มีภูมิคุ้มกันจากเชื้อ S pneumoniae สายพันธุ์ 6 B และ 23 ต่ำกว่าอย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาภาพรวมของประสิทธิภาพของวัคซีนอยู่ในเกณฑ์ใกล้เคียงกับ Prevnar

มีการศึกษาการให้พร้อมกันของวัคซีนนี้กับวัคซีนตัวอื่นพบว่าไม่มีการลดต่ำลงของประสิทธิภาพการกระตุ้นภูมิคุ้มกันทั้งในวัคซีน Synflorix และวัคซีนที่ให้พร้อมกัน ในประเด็นการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในเด็กโต มีการศึกษาพบว่าสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้สูงขึ้นได้อีก(เมื่อฉีดครบ)

ผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าวัคซีนนี้มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับวัคซีน ██████████ แต่มีข้อดีก็คือสามารถป้องกันโรคหูชั้นกลางอักเสบจากเชื้อ Non typeable H. influenza ได้ นอกจากนี้แล้ววัคซีนนี้ควรมี Pharmacovigilance plan