

รายงานผลการประเมินทะเบียนตำรับ

Assessment report for biopharmaceutical medicinal product

คำขอขึ้นทะเบียนตำรับชื่อ Soliqua® (โซลิควา)

(Insulin glargine 100 units/ml and Lixisenatide 33 mcg/ml and

Insulin glargine 100 units/ml and Lixisenatide 50 mcg/ml)

ลงวันที่ 2 ตุลาคม 2560

จัดทำโดย

กองส่งเสริมการประกอบการผลิตภัณฑ์สุขภาพ

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

ชื่อผลิตภัณฑ์ Name of product	โซลิควา Soliqua®
ชื่อตัวยาสำคัญ Active Substance(s)	INN: Insulin glargine INN: Lixisenatide
รูปแบบยา Pharmaceutical form	Solution for injection
ความแรง Strength	Insulin glargine 100 Units/ml + Lixisenatide 33 mcg/ml and Insulin glargine 100 Units/ml + Lixisenatide 50 mcg/ml
ช่องทางการบริหารยา Route(s) of administration	Subcutaneous Injection
ข้อบ่งใช้ที่ขอขึ้นทะเบียน Therapeutic indication(s)	<u>ข้อบ่งใช้ที่ปรากฏตามเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน</u> รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ใหญ่เพื่อช่วยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด <u>ข้อบ่งใช้ที่ปรากฏตาม SPC</u> Soliqua is indicated for the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control when oral glucose-lowering medicinal products alone or combined with basal insulin, or basal insulin alone do not provide adequate glycaemic control.
เลขรับคำขอขึ้นทะเบียน ตำรับยา และ วันที่รับคำขอ	2C 15103/60 (NB), 2C 15104/60 (NB) 2 ตุลาคม 2560
E-identifier Number	e6000053

	สารบัญ
	หน้า
<u>ส่วนที่ 1 บทนำและสรุปการประเมิน / Part 1: Introduction and summary review</u>	6
<u>ส่วนที่ 2 บทสรุปของคำขอทะเบียนตำรับยา / Part 2: Summary of the dossier</u>	9
<u>2.1 ประเภทคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Type of marketing authorization application)</u>	9
<u>2.2 ข้อมูลทั่วไป (Administrative data)</u>	9
<u>2.2.1 ผลิตภัณฑ์ (Product)</u>	9
<u>2.2.2 แหล่งผลิต (Source)</u>	10
<u>ส่วนที่ 3 เอกสารด้านคุณภาพ / Part 3: Analytical Physico-Chemical, Biological and Microbiological Documentation</u>	11
<u>3.1 Drug substance</u>	11
<u>3.1.S.1 Insulin glargine</u>	11
<u>3.1.S.1.1 General information</u>	11
<u>3.1.S.1.2 Manufacturer</u>	11
<u>3.1.S.1.3 Characterization</u>	13
<u>3.1.S.1.4 Control of drug substance</u>	13
<u>3.1.S.1.5 Reference standards or materials</u>	14
<u>3.1.S.1.6 Container closure system</u>	14
<u>3.1.S.1.7 Stability</u>	14
<u>3.1.S.2 Lixisenatide</u>	15
<u>3.1.S.2.1 General information</u>	15
<u>3.1.S.2.2 Manufacturer</u>	15

<u>3.1.S.2.3 Characterization</u>	16
<u>3.1.S.2.4 Control of drug substance</u>	16
<u>3.1.S.2.5 Reference standards or materials</u>	17
<u>3.1.S.2.6 Container closure system</u>	17
<u>3.1.S.2.7 Stability</u>	17
<u>3.2 Drug product</u>	18
<u>3.2.1 Description and composition of the drug product</u>	18
<u>3.2.2 Manufacturer</u>	19
<u>3.2.3 Control of excipients</u>	20
<u>3.2.4 Control of drug product</u>	20
<u>3.2.5 Reference Standards or Materials</u>	21
<u>3.2.6 Container closure system</u>	22
<u>3.2.7 Stability</u>	23
<u>สรุปผลการประเมินด้านคุณภาพ (Assessor's conclusions on Quality)</u>	24
<u>ส่วนที่ 4 เอกสารด้านการศึกษาพรีคลินิก / Part 4: Non-clinical documentation</u>	24
<u>4.1 Pharmacokinetic (ADME)</u>	25
<u>4.2 Pharmacodynamics</u>	26
<u>4.3 Toxicology</u>	29
<u>ผลการประเมิน</u>	31
<u>ส่วนที่ 5 เอกสารด้านการศึกษาในมนุษย์ / Part 5: Clinical Study Reports</u>	32
<u>ผลการประเมิน</u>	42
<u>ส่วนที่ 6 แผนการจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan)</u>	43

<u>ผลการประเมินผลลาก</u>	43
<u>ผลการประเมินเอกสารกำกับยาฉบับประชาชน</u>	45
<u>ผลการประเมินเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์</u>	45
<u>Overall Benefit/risk assessment</u>	46
<u>เอกสารอ้างอิง</u>	47
<u>ภาคผนวกที่ 1</u>	48
<u>ภาคผนวกที่ 2</u>	49

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

ADA	American Diabetes Association
AIA	insulin antibody
AUC	area under the curve
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
FPG	Fasting plasma glucose
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GMP	Good manufacturing practice
HbA1c	Hemoglobin A1C
INN	International Non-Propriety Name
IP	Intraperitoneal
ISO	International Organization for Standardization
IV	Intravenous
M	Molar
MCB	Master cell bank
pl	Isoelectric point
PPG	Post-prandial glucose
ppm	Part per million
RH	Relative humidity
SC	Subcutaneous
SGLT-2	Sodium-glucose co-transporter 2
U	Units
WCB	Working cell bank

รายงานผลการประเมินทะเบียนตำรับ
คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ Soliqua®
(Insulin glargine 100 units/ml and Lixisenatide 33 mcg/ml and
Insulin glargine 100 units/ml and Lixisenatide 50 mcg/ml)
เลขรับที่: 2C 15103/60 (NB), 2C 15104/60 (NB)
E-identifier : e6000053 sequence 0000
(Manufacturing site: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Federal Republic of Germany)
ลงวันที่ 2 ตุลาคม 2560

ส่วนที่ 1 บทนำและสรุปการประเมิน / Part 1: Introduction and summary review

สถานการณ์โรคเบาหวานจากการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย พบว่า ความชุกของผู้มีระดับน้ำตาลในเลือดผิดปกติ และโรคเบาหวานในประชากรอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป มีค่าเท่ากับร้อยละ 6.9 ในปี พ.ศ. 2552 และในปี พ.ศ. 2557 เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 8.96⁽¹⁾

แนวทางการรักษา ADA guideline 2017⁽²⁾ แนะนำให้จำแนกผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (ภาวะที่เบต้าเซลล์ในตับอ่อนสูญเสียความสามารถในการหลั่งอินซูลินรวมถึงภาวะที่เซลล์ดื้อต่ออินซูลิน) ตามระดับ HbA1C โดยเริ่มจากการควบคุมอาหารร่วมกับการออกกำลังกาย หากควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ ให้เริ่มการรักษาโดยใช้ยา Metformin เนื่องจากมีประสิทธิภาพดี ราคาไม่สูง และผลข้างเคียงต่ำ หากมีข้อห้ามใช้ หรือควบคุมระดับน้ำตาลด้วยยา Metformin ชนิดเดียวไม่ได้ แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มอื่น ๆ แทน หรือใช้เสริมควบคู่กับ Metformin กลุ่มยาที่แนะนำคือ ยากลุ่ม Sulfonylurea, Thiazolidinedione, DPP-4 inhibitor, SGLT2 inhibitor, GLP-1 receptor agonist หรือ insulin (basal) ถ้ายังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้อีก แพทย์สามารถเพิ่มยาตัวที่สามเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลของคนไข้ได้ดียิ่งขึ้น โดยยังคงแนะนำยาในกลุ่มต่างๆ ที่กล่าวไปข้างต้น ดังนั้นในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 จึงสามารถใช้ยาที่หลากหลายเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลให้เป็นไปตามเป้าหมายได้ตั้งแผนภาพ ด้วยเหตุนี้จึงเป็นเป้าหมายในการพัฒนายาใหม่ๆ เพื่อมาช่วยควบคุมระดับน้ำตาลของผู้ป่วยให้ดีขึ้น

แผนผังแสดงทางเลือกในการเลือกยาเพื่อรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ตามแนวทาง
ADA guideline 2017

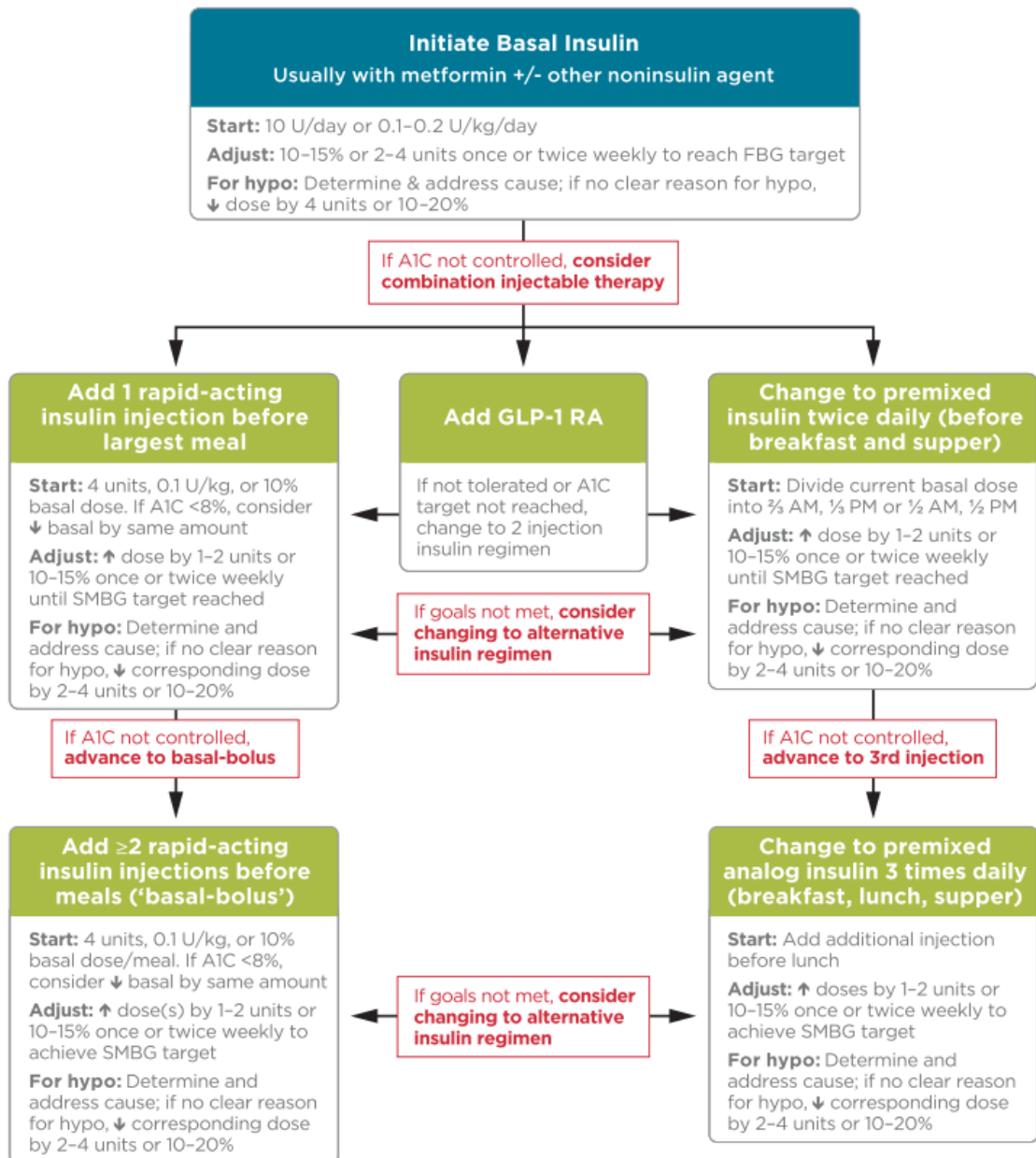


Figure 8.2—Combination injectable therapy for type 2 diabetes. FBG, fasting blood glucose; GLP-1 RA, GLP-1 receptor agonist; hypo, hypoglycemia. Adapted with permission from Inzucchi et al. (21).

แพทย์อาจไม่เลือกการใช้ยาอินซูลินในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้จากยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทานชนิดเดียวหรือหลายชนิด เนื่องจากกังวลต่อภาวะ hypoglycemia และน้ำหนักของผู้ป่วยที่อาจเพิ่มขึ้นได้ จึงทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงคงที่เป็นเวลานาน ซึ่งอาจถือได้ว่าได้รับการรักษาไม่เพียงพอ

จากปัญหาดังกล่าว จึงทำให้เกิดการพัฒนาตำรับยา Soliqua ซึ่งเป็นสูตรผสมระหว่างตัวยา Insulin glargine และ Lixisenatide โดยตัวยา Insulin glargine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Long-acting human insulin analog มีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับ Fasting plasma glucose (FPG) แต่มีผลข้างเคียงที่เด่นชัดในด้านก่อให้เกิดภาวะน้ำตาลต่ำ hypoglycemia และภาวะน้ำหนักเกิน ในขณะที่ ตัวยา Lixisenatide ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Glucagon-like peptide-1 (GLP-1 analogues) มีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับ Post-prandial glucose (PPG) แต่มีผลข้างเคียงที่เด่นชัดในด้าน GI side effect เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน การพัฒนายาสูตรผสมนี้ จะทำให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้เป็นไปตามเป้าหมายของการรักษาได้รวดเร็วกว่าการใช้ยาเดี่ยว และลดผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาเดี่ยวในขนาดที่สูงมากเกินไปในการควบคุมระดับน้ำตาล เช่น ภาวะน้ำตาลต่ำ, ภาวะน้ำหนักเกินจากการใช้ยา Insulin glargine ชนิดเดียวมากเกินไป และอาการคลื่นไส้ อาเจียน จากการใช้ยา Lixisenatide ชนิดเดียวที่มากเกินไป

ตำรับยา Soliqua จากบริษัท ซาโนฟี-อเวนต์ิส (ประเทศไทย) จำกัด เป็นตำรับยาสูตรผสมระหว่าง Insulin glargine และ Lixisenatide ซึ่งเป็นของผู้รับอนุญาตเดียวกันทั้งหมด ตำรับยา Insulin glargine ได้รับอนุมัติทะเบียนในสหภาพยุโรปเมื่อปี พ.ศ.2543 และอนุมัติทะเบียนในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ.2545 ในชื่อ Lantus 100 unit/ml ในรูปแบบ cartridge (1C 78/45 (N)) และปี พ.ศ.2550 ในชื่อ Lantus 100 units/ml ในรูปแบบ vial (1C 47/50(N)) ส่วน Lixisenatide ได้รับการขึ้นทะเบียนในสหภาพยุโรปเมื่อปี พ.ศ. 2556 และอนุมัติทะเบียนในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ.2558 ในชื่อ Lyxumia 10 mcg (1C 96/58 (NC)) และ Lyxumia 20 mcg (1C 97/58 (NC))

สำหรับตำรับยาสูตรผสมนี้ ไม่เคยได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน จึงถือได้ว่าเป็นยาสูตรผสมใหม่ (Fixed combination) โดยมี 2 สัดส่วนความแรง คือ Insulin glargine 100 units/ml and Lixisenatide 50 mcg/ml (ให้ insulin glargine 10-40 unit ร่วมกับ Lixisenatide 5-20 mcg) และ Insulin glargine 100 units/ml and Lixisenatide 33 mcg/ml (ให้ insulin glargine 30-60 unit ร่วมกับ Lixisenatide 10-20 mcg) โดยให้บริหารทาง subcutaneous วันละครั้ง ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยได้รับยา insuline glargine ในช่วง 10-60 unit และ lixisenatide ในช่วง 5-20 mcg ซึ่งช่วง fixed-ratio ระหว่างยา

ทั้งสองชนิดที่ได้รับการพัฒนานี้ เป็นช่วงที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับระดับยา insulin glargine อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมและได้รับยา Lixisenatide ในขนาดสูงสุดที่ควรได้รับต่อวัน ขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วยที่คุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้ด้วยการใช้ basal insulin จะยึดตามระดับ Insulin glargine ที่ผู้ป่วยเคยได้รับ ส่วนผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ insulin มาก่อนจะให้ขนาดยาเริ่มต้นที่ insulin glargine 10 unit ร่วมกับ Lixisenatide 5 mcg การปรับขนาดยาโซลิควาจะขึ้นอยู่กับ การปรับขนาดของ Insulin glargine ตามระดับ fasting self-measured plasma glucose

ส่วนที่ 2 บทสรุปของคำขอทะเบียนตำรับยา / Part 2: Summary of the dossier

2.1 ประเภทคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Type of marketing authorization application)

- Product type: ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ประเภทยาชีววัตถุใหม่ Biological medicinal product
- Application type: แบบยาสูตรผสม (fixed combination) จากยาที่เคยได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยแล้วทั้งสองชนิด
- Review method: การประเมินแบบย่อ Abbreviated assessment ร่วมกับการประเมินของผู้เชี่ยวชาญด้านคลินิก

2.2 ข้อมูลทั่วไป (Administrative data)

2.2.1 ผลิตภัณฑ์ (Product)

ชื่อผลิตภัณฑ์ Name of Product: Invented name	โซลิควา Soliqua [®]
ชื่อตัวยาสำคัญ Active Substance(s)	INN: Insulin glargine INN: Lixisenatide
ความแรง Strength	Insulin glargine 100 units/ml and Lixisenatide 33 mcg/ml and Insulin glargine 100 units/ml and Lixisenatide 50 mcg/ml
กลุ่มยา Pharmaco-therapeutic	Drugs used in diabetes, insulins and analogues for injection, long-acting.

group(EMA)/Therapeutic class(USFDA)	ATC code: A10AE54
รูปแบบยา Pharmaceutical form	Solution for injection
ช่องทางการบริหารยา Route of administration	Subcutaneous Injection
ลักษณะยา Drug Characteristics	น้ำยาปราศจากเชื้อสำหรับฉีดใส ไม่มีสี Clear colorless sterile solution for injection.
บรรจุภัณฑ์ Packaging	หลอดคาร์ทริดจ์แก้วชนิดที่ 1 (Type I glass cartridge) ละ 3 มล. บรรจุในปากกาสำหรับฉีดแบบใช้แล้วทิ้ง Type I glass cartridge (glass) in a pre-filled pen each pre-filled pen contains solution 3 ml. เหมือนกันทั้งสองความแรง
ขนาดบรรจุ Package size(s)	บรรจุในกล่องกระดาษละ 1,3, 5 และ 10 ด้าม (pre-filled pens) เหมือนกันทั้งสองความแรง

2.2.2 แหล่งผลิต Source

- **ชื่อและที่อยู่ของผู้ยื่นคำขอ (Name and address of the applicant for importation)**
บริษัท ซาโนฟี-อเวนต์ิส (ประเทศไทย) จำกัด
เลขที่ 87/2 อาคารซีอาร์ซี ทาวเวอร์ ชั้น 24 ออลซีชั้นเพลส
ถนนวิฑู แขวงลุมพินี เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย
- **ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป (Name and address of the manufacturer(s) of the dosage form)**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, Brüningstrasse 50, 65926 Frankfurt am Main, Federal Republic of Germany.
- **ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตที่ทำหน้าที่แบ่งบรรจุ (Name and address of the manufacturer(s) packing and labeling)**
Same as the Name and address of the manufacturer(s) of the dosage form.

- ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตที่รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย (**Name and address of the manufacturer(s) of testing and release**)

Same as the Name and address of the manufacturer(s) of the dosage form.

ผลการประเมิน

โรงงานผลิตยาสำเร็จรูป Soliqua[®] คือ Sanofi-Aventis Deutschland GmbH ได้ผ่านการตรวจสอบและได้รับใบรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาตามมาตรฐาน GMP (Certificate of GMP compliance of a manufacture) จากประเทศเยอรมนี ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาสำหรับมนุษย์และ ผลิตภัณฑ์ที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกใน phase I, II, III และเป็นโรงงานผลิตที่อยู่ในกลุ่มประเทศสมาชิก PIC/s

ส่วนที่ 3 เอกสารด้านคุณภาพ / Part 3: Analytical Physico-Chemical, Biological and Microbiological Documentation

3.1 Drug substance

3.1.S.1 Insulin Glargine

3.1.S.1.1 General information

Insulin glargine เกิดจากการผลิตโดยใช้เทคนิค recombinant DNA โดย *Escherichia coli*

3.1.S.1.1.2 Structure

Insulin glargine ประกอบไปด้วยสายโปรตีน 2 สาย คือ A-chain ประกอบด้วย amino acid 21 ตัว และ B-chain ประกอบด้วย amino acid 32 ตัว

3.1.S.1.2 Manufacturer

3.1.S.1.2.1 Manufacturer(s)

ตัวยาสำคัญนี้ผลิตโดย Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Industriepark Hoechst, (Brüningstraße 50) -65926 Frankfurt am Main ประเทศเยอรมนี ทั้งกระบวนการสังเคราะห์ตัวยาสำคัญและกระบวนการบรรจุ

3.1.S.1.2.2 Description of manufacturing process and process control

Insulin glargine ผลิตโดยอาศัย recombinant DNA technology ใช้ *E.coli* เป็น host cell สำหรับแสดง plasmid การผลิตเริ่มจากกระบวนการ Fermentation หลังจากนั้นจะเข้าสู่กระบวนการ Downstream และ Purification step ตามลำดับ จากนั้นจะได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายคือ Insulin glargine

3.1.S.1.2.3 Control of Materials

ในการควบคุมสารตั้งต้นในการผลิตตัวยาสำคัญ Insulin glargine นั้น มีการตรวจสอบตามมาตรฐานและมีการกำหนด specifications of acceptance limit แล้ว

3.1.S.1.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates

Critical step ที่ผู้ผลิตตัวยาสำคัญแจ้งมีการตั้ง Specification เพื่อควบคุมคุณภาพด้านการผลิต โดยผลจาก batch analysis พบว่าเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

3.1.S.1.2.5 Process validation

กระบวนการ process validation ศึกษาในการผลิต insulin glargine เพื่อจำหน่ายจำนวน 4 รุ่นการผลิต ซึ่งข้อมูลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ารุ่นการผลิตทั้ง 4 รุ่นนั้น เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐาน in-process control และ specification รวมทั้งความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิตในการผลิต insulin glargine

การศึกษา process validation แสดงให้เห็นถึงการออกแบบและการควบคุมที่เหมาะสม By-product และ impurity ต่างๆที่เกิดขึ้น จะถูกกำจัดออก ท้ายที่สุดจะได้ insulin glargine ที่มีความบริสุทธิ์สูง

ผลการประเมิน

ข้อมูลการผลิตตัวยาสำคัญ Insulin glargine ยอมรับได้ มีการแสดงข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับขั้นตอนการผลิต, การควบคุมการผลิต รวมถึงมีการศึกษา process validation และแสดงข้อมูลในการพัฒนาฯ ซึ่งบ่งชี้ว่าการผลิตตัวยาสำคัญได้มาตรฐาน และโรงงาน Sanofi-Aventis Deutschland GmbH ซึ่งเป็นโรงงานผลิตตัวยาสำคัญที่ได้มาตรฐาน และได้รับเอกสารรับรองการผลิตที่ดี (Certificate of GMP compliance of a manufacture) จากประเทศเยอรมนี ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาสำหรับมนุษย์และผลิตภัณฑ์ที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกใน phase I, II, III และอยู่ในกลุ่มประเทศสมาชิก PIC/s

3.1.S.1.3 Characterization

3.1.S.1.3.1 Elucidation of structure and other characteristics

ในกระบวนการพิสูจน์เอกลักษณ์ของ drug substance นั้น มีขั้นตอนต่างๆ เพื่อวิเคราะห์โครงสร้างและยืนยัน structure ของ insulin glargine

3.1.S.1.3.2 Impurities

ข้อมูลด้าน impurities แสดงให้เห็นว่า impurities จะถูกกำจัดออกและเป็นไปตามข้อกำหนดของ drug substance

3.1.S.1.3.3 Microbial contaminants

การตรวจสอบในด้าน bacterial endotoxin และปริมาณของ colony forming unit จะถูกตรวจสอบใน final drug substance และการตรวจสอบดังกล่าวเป็นไปตาม USP และ Phr.Eur.

3.1.S.1.4 Control of drug substances

3.1.S.1.4.1 Specification

ผู้ผลิตได้ยื่นข้อมูล Specification และวิธีการทดสอบเรียบร้อยแล้ว

3.1.S.1.4.2 Analytical procedures

ผู้ผลิตแสดงวิธีวิเคราะห์ตัวยาซึ่งเป็นไปตาม Ph.Eur. และ USP สำหรับ Insulin glargine

3.1.S.1.4.3 Validation of Analytical procedures

ผู้ผลิตได้แสดงข้อมูลการทำ analytical procedure ซึ่งส่วนใหญ่ได้กระทำตาม Ph.Eur และ USP เรียบร้อยแล้ว

3.1.S.1.4.4 Batch Analysis

ผู้ผลิตแสดงข้อมูลการวิเคราะห์รุ่นการผลิต 3 รุ่นการผลิต ทุกรุ่นการผลิตนั้น ผ่านข้อกำหนดตาม Acceptance criteria

3.1.S.1.5 Reference standards or Materials

ตัวยา insulin glargine ที่ใช้ในการสอบเทียบมาตรฐานการผลิตนั้น เป็นสารที่ได้รับการวิเคราะห์เทียบเท่าตามมาตรฐานเภสัชตำรับ เช่น Ph. Eur., USP หรือ JP

3.1.S.1.6 Container closure system

Insulin glargine บรรจุในภาชนะที่เหมาะสม และผู้ผลิตได้แสดงข้อมูลดังกล่าว เรียบร้อยแล้ว

3.1.S.1.7 Stability

การศึกษาความคงสภาพของตัวยาสำคัญนั้นได้ทำการศึกษาใน 3 รุ่นการผลิต ซึ่งเป็นไปตาม ICH guideline ตัวยาสำคัญจะถูกบรรจุใน stainless steel drum นอกจากนี้ยังมีการศึกษา photo-stability ตามแนวทาง ICH guideline เช่นกัน

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าตัวยาสำคัญมีอายุที่ 24 เดือน โดยควรเก็บในภาชนะปิดกันอากาศ หลีกเลียงแสงและต้องอยู่ในอุณหภูมิระหว่าง -25°C (-13°F) ถึง -15°C ($+5^{\circ}\text{F}$) และเก็บในภาชนะป้องกันแสง

ผลการประเมิน

จากการวิเคราะห์รุ่นการผลิต commercial batches จำนวน 3 รุ่นติดกัน พบว่าตรงตามข้อกำหนดมาตรฐานตัวยาสำคัญ ในส่วนของวิธีวิเคราะห์และข้อกำหนดที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพของ drug substance มีคุณภาพ ได้มาตรฐานและมี stability ที่เหมาะสมสอดคล้องตามแนวทาง ICH ซึ่งมีสภาวะการศึกษาเหมาะสมกับประเทศผู้ผลิต

3.1.S.2 Lixisenatide

3.1.S.2.1 General information

Lixisenatide ประกอบไปด้วย amino acid 44 ตัว จากผลการศึกษາสามารถสรุปได้ว่า Lixisenatide มีคุณสมบัติการละลายน้ำที่ดี

3.1.S.2.2 Manufacturer

3.1.S.2.2.1 Manufacturer(s)

ตัวยาสําคัญนี้ผลิตโดย Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Industriepark Hoechst, D-65926 Frankfurt am Main, Germany ทั้งกระบวนการสังเคราะห์ การวิเคราะห์ตัวยาสําคัญ การปล่อยผ่าน บรรจุ และการทดสอบความคงสภาพ

3.1.S.2.2.2 Description of manufacturing process and process control

Lixisenatide ผลิตโดยกระบวนการทั้งสิ้น 5 ขั้นตอน ประกอบด้วย การสังเคราะห์ 2 ขั้นตอน การทำให้บริสุทธิ์ 2 ขั้นตอน และ Lyophilisation

3.1.S.2.2.3 Control of Materials

ในการควบคุมสารตั้งต้นในการผลิตตัวยาสําคัญ Lixisenatide นั้น มีการตรวจสอบตามมาตรฐานและมีการกำหนด specifications of acceptance limit แล้ว

3.1.S.2.2.4 Control of critical Steps and Intermediates

Critical step ที่ผู้ผลิตตัวยาสําคัญแจ้งมีการตั้ง Specification เพื่อควบคุมคุณภาพด้านการผลิต โดยผลจาก batch analysis พบว่าเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

3.1.S.2.2.5 Process validation

เนื่องจากกระบวนการในการสังเคราะห์ Lixisenatide นั้น ไม่มีกระบวนการ aseptic และ sterilization จึงไม่มีข้อมูลด้าน process validation อย่างไรก็ตามยังคงมี

การทดสอบ bacterial endotoxin และ microbial contamination ก่อนปล่อยผ่าน เนื่องจากตัวยาเป็นสารละลายสำหรับฉีด

ผลการประเมิน

ข้อมูลการผลิตตัวยาสำคัญ Lixisenatide ยอมรับได้ โดยได้แสดงข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับขั้นตอนการผลิต, การควบคุมการผลิต process validation และแสดงข้อมูลในการพัฒนาฯ ซึ่งบ่งชี้ว่าการผลิตตัวยาสำคัญได้มาตรฐาน และโรงงาน Sanofi-Aventis Deutschland GmbH ซึ่งเป็นโรงงานผลิตตัวยาสำคัญที่ได้มาตรฐาน และได้รับเอกสารรับรองการผลิตที่ดี (Certificate of GMP compliance of a manufacture) จากประเทศเยอรมนี ในการผลิตผลิตภัณฑ์ยาสำหรับมนุษย์และ ผลิตภัณฑ์ที่ใช้สำหรับการทดลองทางคลินิกใน phase I, II, III และอยู่ในกลุ่มประเทศสมาชิก PIC/s

3.1.S.2.3 Characterization

3.1.S.2.3.1 Elucidation of structure and other characteristics

โครงสร้างและคุณลักษณะของ drug substance แสดงโดยการวิเคราะห์หลายวิธีร่วมกัน ผู้ผลิตได้เสนอข้อมูลดังกล่าวแล้ว

3.1.S.2.3.2 Impurities

Impurities ที่เกิดขึ้นในการผลิต lixisenatide มีหลายชนิด ซึ่งจากผลการตรวจวิเคราะห์ Batch analysis พบว่า impurities ทั้งหมดมีการควบคุมและอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม

3.1.S.2.4 Control of drug substances

3.1.S.2.4.1 Specification

ในการกำหนด specification ของ Lixisenatide เป็นไปตาม ICH recommendation และ pharmacopoeia รวมถึงมีการระบุถึง rationale ในการเลือกเครื่องมือวิเคราะห์และการกำหนด acceptance criteria ที่เหมาะสมแล้ว

3.1.S.2.4.2 Analytical procedures

มีการวิเคราะห์วิธีการผลิตเป็นไปตาม specification ซึ่งบางหัวข้อที่มีระบุใน compendial ผู้ผลิตได้ดำเนินการวิเคราะห์ตามแนวทาง Ph.Eur. และ USP ซึ่งมีความเหมาะสม

3.1.S.2.4.3 Validation of Analytical procedures

การวิเคราะห์ที่เป็น non-compendial analytical procedures รวมถึง analytical procedures ผ่าน validation เรียบร้อยและมีความเหมาะสม

3.1.S.2.4.4 Batch analysis

ผู้ผลิตแสดงข้อมูลการวิเคราะห์รุ่นการผลิต 3 รุ่นการผลิต ทุกรุ่นการผลิตนั้น ผ่านข้อกำหนดตาม Acceptance criteria

3.1.S.2.5 Reference materials

ผู้ผลิตได้เสนอข้อมูล reference materials แล้ว ซึ่งข้อมูลดังกล่าวมีความเหมาะสม

3.1.S.2.6 Container closure system

ตัวยาสสำคัญที่ผลิตได้เก็บใน amber glass และป้องกันอากาศและป้องกันแสง ซึ่งวัสดุที่ใช้ในการผลิตบรรจุภัณฑ์เป็นไปตามมาตรฐานข้อกำหนด

3.1.S.2.7 Stability

การศึกษาความคงสภาพของตัวยาสสำคัญเป็นไปตามข้อกำหนด ICH Q1A(R2) โดยศึกษาทั้งสิ้น 3 รุ่นการผลิต ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตเป็นไปตามข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ ภายใต้การเก็บที่สภาวะ $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ในภาชนะที่กำหนดนาน 60 เดือน ผลการศึกษา photostability ตาม ICH guideline Q1B แสดงให้เห็นว่าตัวยาส Lixisenatide ไม่ทนต่อแสง

ผลการประเมิน

จากการวิเคราะห์รุ่นการผลิต commercial batches จำนวน 3 รุ่นติดกัน พบว่า ตรงตามข้อกำหนดมาตรฐานตัวยาสสำคัญ ในส่วนของวิธีวิเคราะห์และข้อกำหนดที่ใช้ใน

การควบคุมคุณภาพของ drug substance มีคุณภาพ ได้มาตรฐานและมี stability ที่เหมาะสมสอดคล้องตามแนวทาง ICH ซึ่งมีสภาวะการศึกษาเหมาะสมกับประเทศผู้ผลิต

3.2 Drug product

3.2.1 Description and composition of the drug product

ตำรับยา Soliqua[®] เป็นสารละลายใสไม่มีสี ปราศจากเชื้อ ประกอบด้วยตัวยา Insulin glargine และ Lixisenatide ซึ่งมีความแรง 2 ความแรง คือ



- insulin glargine 3.64 mg/mL (เทียบเท่ากับ insulin glargine 100 U) ร่วมกับ lixisenatide 50 mcg/mL

- insulin glargine 3.64 mg/mL (เทียบเท่ากับ insulin glargine 100 U) ร่วมกับ lixisenatide 33 mcg/mL

ผลิตภัณฑ์บรรจุใน cartridge glass type I ขนาด 3 ml. ซึ่งเป็นไปตามข้อกำหนดของ Ph.Eur. standards โดย cartridge นี้จะถูกบรรจุโดยไม่สามารถเปลี่ยน cartridge ใน pen-injector สำหรับการบริหารยาด้วยตนเองสำหรับผู้ป่วย ซึ่งตัวปากกา pen-injector นี้ ได้ถูกออกแบบให้สามารถนำส่งตัวยาได้หลาย ๆ ชนิด ได้มีการกำหนดสีของปากกาเพื่อป้องกันความสับสนของผู้ป่วยในการใช้ยา โดยตัวปากกาและ cartridge ได้ถูกตรวจสอบและผ่านข้อกำหนดตามมาตรฐาน ISO และได้รับการขึ้นทะเบียนตาม Medical device directive 93/42/EEC Annex I โดยตัวยาที่ผลิตเพื่อการจำหน่ายนั้น มีขั้นตอนการผลิตและส่วนประกอบของตำรับเป็นไปตามตำรับที่ผลิตเพื่อการศึกษาวิจัยในมนุษย์

รูปแสดงลักษณะปากการฉีด Soliqua ทั้งสองความแรง

Figure 1 - Insulin glargine / lixisenatide pen-injectors with different colors

Pen designation	Pen A		
Color of pen	Peach		Injection button color
Concentration insulin glargine	100 U/mL		orange
Concentration lixisenatide	50 µg/mL		
Recommended dose range	10 – 40 U		
Dose increment	1 U		
Pen designation	Pen B		
Color of pen	Olive		Injection button color
Concentration insulin glargine	100 U/mL		brown
Concentration lixisenatide	33 µg/mL		
Recommended dose range	30 – 60 U		
Dose increment	1 U		

3.2.2 Manufacturer

3.2.2.1 Manufacturer(s)

Soliqua ผลิตโดย Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Industriepark Hoechst, D-65926 Frankfurt am Main, Germany ทั้งกระบวนการผลิต, การประกอบ disposable pen-injector, วิเคราะห์, primary และ secondary packaging, ทดสอบความคงสภาพและปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์

3.2.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls

ขั้นตอนการผลิตประกอบด้วย formulation, pre-filtration และ sterilization by filtration หลังจากนั้นจึงบรรจุลงในบรรจุภัณฑ์ และผ่านกระบวนการ inspection จากนั้นประกอบกับ pen-injector และติดฉลากรวมถึงบรรจุ

3.2.2.3 Controls of Critical Steps and Intermediates

Critical step ที่ผู้ผลิตตัวยาสำคัญแจ้งมีการตั้ง Specification เพื่อควบคุมคุณภาพด้านการผลิต โดยผลจาก batch analysis พบว่าเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

3.2.3.4 Process Validation

กระบวนการศึกษา process validation ได้ทำการศึกษา critical process จาก 3 consecutive production batches ในตัวยาทั้ง 2 ความแรง โดยผลการศึกษาพบว่าผลิตภัณฑ์เป็นไปตามข้อกำหนดในแต่ละขั้นตอน และเป็นไปตามหลักเกณฑ์ของ Ph.Eur, USP และมาตรฐาน GMP

ผลการประเมิน

ข้อมูลด้านการผลิตยอมรับได้ โดยมีการแสดงข้อมูลสูตรตำรับยา, ขั้นตอนการผลิต การควบคุม critical step process validation ซึ่งบ่งชี้ว่าการผลิตยาสำเร็จรูปได้มาตรฐาน และ Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Industriepark Hoechst, D-65926 Frankfurt am Main, Germany เป็นสถานที่ผลิตยาสำเร็จรูปที่ได้รับอนุญาตผลิตยาสำเร็จรูปในรูปแบบ sterile products, Non-sterile products, Biological medicinal products, การแบ่งบรรจุ secondary packing และตรวจสอบคุณภาพ ด้าน microbiological, chemical/Physical และ Biological รวมถึงได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/S ที่ไทยยอมรับ และมีเอกสารรับรองการผลิตที่ดี (Certificate of GMP compliance of a manufacturer) จากประเทศเยอรมนี

3.2.3 Control of excipients

ส่วนประกอบอื่นๆในตำรับยาพบว่าเป็นไปตาม monograph และไม่มีส่วนประกอบของมนุษย์หรือสัตว์ในการผลิต รวมถึงไม่มีส่วนประกอบที่เป็น novel excipient

3.2.4 Control of drug product

การผลิต drug product เป็นไปตามแนวทาง cGMP requirement

3.2.4.1 Specification

ผู้ผลิตได้ยื่นข้อมูล Specification และวิธีการทดสอบเรียบร้อยแล้ว

3.2.4.2 Analytical procedures

ผู้ผลิตแสดงวิธีวิเคราะห์ตัวยาซึ่งเป็นไปตาม Ph.Eur. และ USP โดยบางหัวข้อที่ไม่มีระบุไว้ใน monograph ใช้ผลการศึกษา validation of analytical procedure ยืนยันถึงวิธีวิเคราะห์ที่เหมาะสม

3.2.4.3 Validation of analytical procedures

หัวข้อที่มีการทำการศึกษา Validation สำหรับ analytical procedure เป็นไปตาม Ph.Eur. และ USP ซึ่งมีความเหมาะสมแล้ว

3.2.4.4 Batch Analysis

ข้อมูลจาก commercial batch size จำนวน 6 batch (ความแรงละ 3 batch) พบว่ามีความสอดคล้องตาม specification ที่ได้กำหนดไว้ทั้งหมดในทุกหัวข้อ ซึ่งแสดงถึงการผลิตที่ได้มาตรฐานสม่ำเสมอและเป็นไปตามข้อกำหนด

3.2.4.5 Characterisation of Impurities

ผู้ผลิตได้เสนอข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับ characterisation of impurities เรียบร้อยแล้ว และมีการตรวจสอบและจัดการอย่างเหมาะสม

3.2.4.6 Justification of Specification

จากข้อมูล Justification of Specification พบว่าข้อมูลเหมาะสม โดย specification ส่วนใหญ่อ้างอิงจาก monograph ที่ได้มาตรฐานของ Ph. Eur. และ USP และบางส่วนที่ไม่มีข้อกำหนดตาม monograph จะกำหนด specification อ้างอิงจากการศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์ ซึ่งถือว่ามีความเหมาะสมแล้ว

3.2.5 Reference Standards or Materials

สำหรับ Insulin glargine และ Lixisenatide ยังคงใช้ reference standard ตามข้อมูลทีระบุในส่วน drug substance ในขณะที่ส่วนประกอบอื่นๆ ที่มีข้อมูลตาม monograph จะยึดตามข้อมูลที่อยู่ใน monograph ของ Ph.Eur หรือ USP สำหรับส่วนประกอบอื่นๆที่ไม่มีข้อมูลตาม monograph จะยึดจาก reference material batch ซึ่งได้แสดงข้อมูลไว้อย่างชัดเจนในทะเบียนตำรับ

ผลการประเมิน

ข้อกำหนดมาตรฐานยาสำเร็จรูปและวิธีวิเคราะห์ยอมรับได้ ผู้ผลิตตัวยาสำเร็จรูปได้แสดงข้อกำหนด specification ซึ่งหัวข้อส่วนใหญ่เป็นไปตาม monograph และแสดงผล analytical procedure และมี validation of analytical procedure เพื่อให้มั่นใจถึงความเที่ยงตรงของการวิเคราะห์ และแสดงผลการวิเคราะห์ commercial batch ซึ่งจากการวิเคราะห์ commercial batch ทั้ง 2 ความแรง ความแรงละ 3 batch พบว่าผ่านตามเกณฑ์ข้อกำหนด specification ทุกขั้นตอนการผลิต นอกจากนี้ผู้ผลิตยังแสดงโครงสร้าง impurities รวมถึงวิธีตรวจสอบและเหตุผลในการตั้ง specification ไว้อย่างเหมาะสมแล้ว

3.2.6 Container closure system

วัสดุที่ใช้ในการผลิตบรรจุภัณฑ์สำหรับ insulin glargine/lixisenatide สำหรับชนิดนั้นเป็นวัสดุได้รับมาตรฐานตาม Ph. Eur. และ USP. ซึ่งไม่ส่งผลต่อตัวยาในด้าน physical และ chemical ที่อาจส่งผลให้เปลี่ยนแปลงความเข้มข้น คุณภาพ หรือความบริสุทธิ์ของสารภายใต้สภาวะปกติ, การใช้งานของผู้ป่วย, การขนส่งและการเก็บรักษา ซึ่งจะแสดงผลการศึกษาดังกล่าวในหัวข้อความคงตัวของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป

ในส่วนของการบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสกับตัวยานั้น มีการศึกษาเพื่อดูการรั่วไหล ซึ่งจะแสดงผลในหัวข้อ stability นอกจากนี้ยังมีการศึกษา Extractable/Leachable ของวัสดุบรรจุ พบว่าจากการตรวจวิเคราะห์มีสารปลอมปนเล็กน้อยในระดับที่ไม่เป็นอันตรายต่อการร่างกายอ้างอิงจาก (Guideline on the limits of genotoxic impurities)

ปากกาที่ใช้ในการบริหารยานั้นเป็นแบบ multi-use device โดยมี 2 ความแรงตามขนาดยา คือ Insulin glargine 100 U/ml รวมกับ Lixisenatide 50 µg/mL (pen A) และ Insulin glargine 100 U/ml รวมกับ Lixisenatide 33 µg/mL (pen B) โดยตัวปากกาและ cartridge ได้รับการรับรองการผลิต ISO 11608-1

3.2.7 Stability

การศึกษาความคงสภาพของตัวยา Soliqua นั้นมีการศึกษาความคงตัว 3 รายการ อย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต ได้แก่การศึกษา Primary stability, การศึกษาความคงตัว pen-injector และการศึกษาความคงตัวของ product-related substance โดยการศึกษาต่างๆเป็นไปตาม ICH guideline : stability test of biotechnology/biological product

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์มีความคงสภาพได้ที่ 24 เดือน เมื่อเก็บในสภาวะ (2°C - 8°C) และ in-use shelf life ที่ 14 วัน เมื่อเก็บในอุณหภูมิไม่เกิน 30°C

ภายหลังผู้รับอนุญาตได้ส่งข้อมูลเพื่อขอเปลี่ยนแปลงข้อมูล in-use shelf-life เป็นเก็บที่ อุณหภูมิไม่เกิน 25°C ซึ่งสามารถเก็บได้ 28 วัน โดยได้แนบข้อมูล Variation assessment report จาก EMA ร่วมด้วย ผู้ประเมินได้หารือผู้เชี่ยวชาญพบว่า เป็นสภาวะที่ไม่เหมาะสม เนื่องจากการเก็บแบบใหม่นี้จะต้องทำการควบคุมอุณหภูมิเป็นอย่างดี ซึ่งทำให้ต้องเก็บตัวยา ภายหลังจากเปิดใช้ในตู้เย็นเท่านั้น เนื่องจากสภาพอากาศในประเทศไทยเป็นเขตร้อนชื้น การจะเก็บตัวยาที่ต่ำกว่า 30°C ต้องกระทำภายในตู้เย็นเท่านั้น แต่บริษัทไม่มีข้อมูลการศึกษาความ คงสภาพ in-use stability ในตู้เย็น จึงไม่เห็นควรให้แสดงฉลากตามข้อมูล In-use shelf-life แบบใหม่ ทางผู้รับอนุญาตจึงขอแสดงฉลากควบคู่กันใน 2 สภาวะ คือ in-use shelf life ที่ 14 วัน เมื่อเก็บในอุณหภูมิไม่เกิน 30°C และ in-use shelf life ที่ 28 วัน เมื่อเก็บในอุณหภูมิไม่เกิน 25°C แต่เนื่องจากกรณีนี้จะก่อให้เกิดความสับสนแก่ประชาชนผู้ช้ยา และบุคลากรทางการแพทย์ได้ในอนาคต จากมติผู้เชี่ยวชาญ จึงเห็นสมควรให้ตำรับ Soliqua แสดงข้อมูล in-use shelf life ที่ 14 วัน เมื่อเก็บในอุณหภูมิไม่เกิน 30°C

ผลการประเมิน

จากข้อมูล container closure system พบว่ามีความเหมาะสมต่อการเก็บรักษาตัวยา และไม่ปลดปล่อยสารที่เป็นอันตรายในตำรับยา และข้อมูล stability data พบว่าตัวยามีข้อมูล stability data ที่เหมาะสมสอดคล้องตาม ICH Guideline เมื่อเก็บไว้ในอุณหภูมิ 2-8°C ตัวยาจะมีอายุ 24 เดือน และ in-use shelf life ให้เก็บที่อุณหภูมิน้อยกว่า 30°C โดยห้ามเก็บในตู้เย็น หลังเปิดใช้ยาจะมีอายุ 14 วัน

Adventitious agents

มีความเสี่ยงต่ำที่จะเกิดการปนเปื้อนของสารอื่นๆ เนื่องจากบรรจุอยู่ในภาชนะปิด

Viral safety

เนื่องจากไม่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนของสารอื่นๆ เช่น mammalian virus หรือ mycoplasma ที่เกิดขึ้นในกระบวนการผลิต ดังนั้น การศึกษา viral clearance จึงไม่ได้ทำการศึกษาเนื่องจากไม่มีการใช้ human cell line หรือ animal cell line ในกระบวนการผลิตยาสำเร็จรูป

TSE safety

เนื่องจากในตำรับนี้ไม่มีการใช้องค์ประกอบของคนหรือสัตว์ในการผลิตตัวยาสำคัญ รวมถึงตัวยาสำเร็จรูป นอกจากนี้การผลิตตัวยาสำคัญทั้งสองตัวที่ใช้ในตัวยาสำเร็จรูปนั้นยังผลิตตาม guidance on minimizing the TSE risk (EMA/410/01) และมีหลักฐานที่ชัดเจนซึ่งแสดงถึงการควบคุมการปนเปื้อนในขั้นตอนต่างๆ ในการผลิตตั้งแต่ตัวยาสำคัญและตัวยาสำเร็จรูป ทำให้เชื่อได้ว่าไม่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนสารอื่นๆ

สรุปผลการประเมินด้านคุณภาพ (Assessor's conclusions on Quality)

ผลการประเมินรวบรวมจาก Un-redacted Assessment report ของ EMA และ Public assessment report ของ USFDA ร่วมกับการประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญที่ปรึกษาวิทยากรกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพและผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้าน เมื่อวันที่ 12 กันยายน 2561 พบว่าเอกสารด้านคุณภาพยอมรับได้

ส่วนที่ 4 เอกสารการศึกษาพรีคลินิก / Part 4: Non-clinical documentation

ข้อมูลการศึกษาด้าน non-clinical ของตำรับ soliqua ใช้ข้อมูลยาเดี่ยวทั้งสองชนิด ซึ่งผ่านการอนุมัติทะเบียนตำรับยาเดี่ยวเรียบร้อยแล้ว โดยศึกษาสูตรผสมเพิ่มเติมในประเด็นที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ต่อเซลล์ในระยะต่างๆ ในหลอดทดลอง, การศึกษาผลของยาต่อ glucose homeostasis ในหนูที่เป็นเบาหวาน รวมถึงการติดตามระดับ glucose oral tolerance test ในสุนัขที่มีระดับน้ำตาลเป็นปกติ, การศึกษาความปลอดภัยของการใช้ยาสูตรผสมต่อหลอดเลือดหัวใจในสุนัขที่วางยาสลบ, การศึกษา pK

parameter ในสุนัข ภายหลังจากใช้ยาสูตรผสมบริหารเข้าใต้ผิวหนัง และ การศึกษา local tolerances ต่อการใช้ยาสูตรผสมในกระต่าย New Zealand white rabbit

4.1 Pharmacokinetic (ADME)

4.1.1 Insulin Glargine

การศึกษา pharmacokinetics ของยา insulin glargine (100 U/ml) ในหนู rat และสุนัข โดยบริหารแบบ single IV พบว่ามี plasma half-life 3-12 นาที หากบริหารด้วย single SC จะมีค่า plasma half-life ที่ 4-6 ชั่วโมง โดยตัวยามีความเข้มข้นสูงสุดในระดับเลือดเมื่อผ่านเวลาบริหารยาไปแล้ว 2-4 ชั่วโมง ผลการศึกษา insulin glargine เทียบกับ human insulin ในหนู พบว่ามีการกระจายยาแบบเดียวกัน

Metabolite ที่พบในการศึกษาในหนู rat และสุนัข มีสองชนิด คือ 21A-Gly-insulin (M1) และ 21A-Gly-des-30B-Thr-insulin (M2) ซึ่ง metabolite ทั้งสองชนิดนี้พบในร่างกายนุชย์ในการศึกษา metabolism เช่นกัน

4.1.2 Lixisenatide

การศึกษา single-dose pharmacokinetics ได้มีการทดลองในหนู mice 2 สายพันธุ์, หนู rat, กระต่าย 2 สายพันธุ์, สุนัข, หมูแคระ (mini-pig) และหมู โดยใช้วิธีการบริหารแบบ intravenous (IV), subcutaneous (SC) หรือ intraperitoneal administration (IP) และมีการศึกษาแบบ repeated-dose เป็นเวลา 3 เดือนซึ่งทำการทดลองในหนู mice, หนู rat และสุนัข โดยใช้วิธีการบริหารแบบ SC โดยการทดลองส่วนใหญ่จะใช้ขนาดยา lixisenatide ที่สูง ดังนั้น ผลการศึกษาที่ได้จึงมีปัจจัยที่เป็นแบบ supra-therapeutic exposure level

ในสิ่งมีชีวิตทุกชนิดที่ได้ทำการศึกษาพบว่า lixisenatide นั้นดูดซึมอย่างรวดเร็วเมื่อบริหารโดยวิธี SC และ IP มีค่า C_{max} ที่ 0.25 ถึง 3.75 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา ค่า absolute bioavailability ภายหลังจากบริหารยาแบบ SC พบว่า ในสุนัข (90%), หมู (70%), db/db mice (36-50%), กระต่าย (>30%) และหนู rat (~3%) ภายหลังจากบริหารยาแบบ IV พบว่า terminal half-life มีค่าระหว่าง 0.5-6.5 ชั่วโมง ขึ้นกับชนิดของสัตว์ทดลอง

ตัวยา lixisenatide จะถูก metabolize หลังจากอยู่ใน S9 liver และ kidney fraction เป็นเวลา 1 ชั่วโมงในมนุษย์, สุนัขและกระต่าย โดยใน S9 fraction ของมนุษย์พบว่ามี metabolite กว่า 28 ชนิด ซึ่งเป็นผลผลิตจากการทำลายตัวยา lixisenatide ทั้งหมด

เมื่อทำการศึกษาโดยใช้ sensitive หรือ specific enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) ผลระบุว่าไม่มีการบ่งชี้ถึงการสะสมของตัวยาในสมอง, มีการส่งผ่านรกน้อยมาก (ประมาณ 0.1% ในหนู rat, และ <0.01-0.3% ในกระต่าย) และพบน้อยมากในน้ำนม

4.1.3 Insulin glargine/ Lixisenatide fixed-ratio combination

จากการศึกษา pharmacokinetic ของยาสูตรผสมในสุนัขพันธุ์ beagle เมื่อบริหารยาแบบ SC พบว่า Cmax และ AUC_{0-8hr} นั้นไม่ได้ถูกรบกวนโดยตัวยา insulin glargine และ AUC_{0-8hr} ของ insulin glargine-M1 ไม่ได้ถูกรบกวนโดยยา lixisenatide

4.2 Pharmacodynamics

4.2.1 Insulin Glargine

Insulin glargine มีบทบาทใกล้เคียงกับ human insulin ในด้านความสามารถในการจับกับ insulin receptor แต่มีความแตกต่างกันที่ insulin glargine สามารถจับกับ IGF-1 receptor ได้ดีกว่าเล็กน้อย อย่างไรก็ตามความสามารถในการจับกับ IGF-1 receptor ของ insulin glargine ยังต่ำกว่าความสามารถของ ligand IGF-1 ตามธรรมชาติอยู่มาก การเกิด mitogenic activity ใน rat-1 fibroblast และ human skeleton muscle นั้น มีความใกล้เคียงกับ human insulin นอกจากนี้ mitogenic activity มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นใน cardiomyoblast, osteosarcoma cell line SAOS-2 และ breast cancer cell line MCF-7 ซึ่งเซลล์เหล่านี้มี IGF-1 สูงที่บริเวณของผิวเซลล์ ซึ่งอาจเป็นเหตุให้ตอบสนองต่อ insulin glargine ได้เป็นอย่างดี

ผลการศึกษาในมนุษย์, หนู rat และสุนัขแสดงให้เห็นว่า insulin glargine ถูก metabolized อย่างรวดเร็วเป็น metabolite ที่ละลายน้ำได้ง่าย โดย metabolite ที่พบได้ใน plasma คือ M1 ซึ่ง metabolite M1 และ M2 จะมีความสามารถในการจับกับ IGF-1R ได้น้อยกว่า human insulin และเป็นผลให้เกิด low mitogenic potency ใน permissive cell line

การศึกษาแบบ in vivo ได้มีการจัดทำขึ้นในหนู rat, กระต่ายและสุนัข โดยการศึกษาในสุนัขนั้นค่อนข้างที่จะต้องพิจารณาเป็นพิเศษเนื่องจากขนาดยาที่ให้ผลการรักษาของสุนัขนั้นจะใกล้เคียงในมนุษย์และ concentration-dependent depot effect ของสุนัขนั้น น้อยกว่าในกระต่ายและหนู rat โดยผลของ depot activity นั้นจะถูกวัดภายหลังจากบริหารยาโดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังแล้ว ผลการศึกษา glucose lowering activity ในสุนัขภายหลังจากบริหารยาโดยให้ทางหลอดเลือดดำนั้นไม่มีความแตกต่างกับ human insulin ตัวยา insulin glargine มีค่า isoelectric

point ที่สูง และสามารถละลายได้ใน pH 4 ในสารละลายสำหรับฉีด แต่จะตกตะกอนเมื่ออยู่ในสภาวะเป็นกลางเพื่อสร้าง depot ในบริเวณที่ฉีด ซึ่งจะเกิดการ re-dissolution อย่างต่อเนื่องเข้าสู่กระแสเลือดทำให้มีการออกฤทธิ์เนิ่นและควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างยาวนานโดยก่อให้เกิดภาวะน้ำตาลต่ำน้อยกว่า NPH insulin ประสิทธิภาพและระยะเวลาในการออกฤทธิ์นั้นขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของ zinc และตัวยาสําคัญในสารละลาย ในการศึกษาในหนู rat ที่เป็นเบาหวานโดยมีหรือไม่มีภาวะ ketoacidosis พบว่าการเปลี่ยน pH ไม่มีผลต่อประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดของ insulin glargine

นอกจากนี้การศึกษาความปลอดภัยของตัวยายังรวมถึงการศึกษาผลต่อ HOE901 ในระบบประสาทส่วนกลาง, การศึกษาผลต่อหลอดเลือดและหัวใจ, ผลต่อระบบทางเดินหายใจ, ผลต่อไตและระบบประสาทอัตโนมัติ

4.2.2 Lixisenatide

การศึกษาทางด้าน pharmacodynamic ของยา Lixisenatide นั้นจะเน้นศึกษาผลต่อ human GLP-1 receptor โดยการศึกษา radioligand binding assay และ cellular functional assay ใน in vitro study ส่วนการศึกษาใน in vivo study จะเน้นศึกษาในสัตว์หลายชนิดที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ผลการศึกษาใน in vitro study แสดงให้เห็นว่าตัวยา Lixisenatide นั้น potent และ selective ต่อ GLP-1R agonist ผลการศึกษาใน isolated perfused pancreas แสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นการหลั่ง insulin ของตัวยานี้ขึ้นอยู่กับระดับ glucose ซึ่งทำให้เสี่ยงต่อภาวะ hypoglycemia น้อยลง

การศึกษาในสัตว์ฟันแทะที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่า Lixisenatide เป็น dose-dependent ที่ลดการเพิ่ม basal blood glucose, HbA1c และ oral glucose tolerance โดยมี onset of action ที่รวดเร็วและยาวนาน ซึ่งผลโดยส่วนใหญ่ขึ้นอยู่กับระดับ glucose ซึ่งการกระตุ้นการหลั่ง insulin นั้นจะเกิดขึ้นเมื่อระดับ glucose ในเลือดสูง โดยจะไม่กระตุ้นหากมีระดับน้ำตาลในเลือดปกติหรือต่ำ ซึ่งคุณสมบัตินี้จะลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะ hypoglycemia

ผลการศึกษาในสุนัขพันธุ์ beagle พบว่าตัวยา Lixisenatide ช่วยให้ระดับ glucose tolerance ดีขึ้น โดยไม่เพิ่มภาวะ hypoglycemia และผลดังกล่าวเป็นผลพวงจากความสามารถของตัวยาที่กระตุ้นให้เกิด delaying of gastric emptying และเป็นผลต่อเนื่องต่อ intestinal

glucose absorption ซึ่งเมื่อเทียบกับยา Liraglutide พบว่าให้ผลดีกว่าเมื่อเทียบจากขนาดยาที่ใช้

นอกจากนี้ Lixisenatide ยังมีผลต่อ insulinotropic activity เช่น การเพิ่ม insulin biosynthesis และการกระตุ้น β -cell proliferation ในสัตว์ โดยไม่พบภาวะน้ำตาลต่ำและการดื้อยา ไม่เพียงเท่านั้น ยังมีผลต่อการป้องกันโครงสร้างและการทำงานของ β -cell ซึ่งผลต่อการป้องกันและการยืดระยะเวลาดำเนินโรคนั้นต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

การศึกษาเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดและหัวใจพบว่า Lixisenatide มีผลเป็น cardioprotective ในการศึกษา isolated Langendorff heart model รวมถึงการศึกษา myocardial ischemia/reperfusion induced injury after longterm treatment ในหนู rat ด้วย และในการศึกษา ApoE knockout mice ยังพบว่ายา lixisenatide มีคุณสมบัติเป็น anti-atherosclerotic activity ด้วย

การศึกษาทางด้าน safety pharmacology นั้นได้ศึกษาในอวัยวะที่สำคัญ (Core battery study) ตามที่ระบุไว้ใน ICH S7A และ S7B guidelines โดยผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าไม่พบผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง, หลอดเลือดหัวใจและระบบทางเดินหายใจทั้งในระดับ in vitro (การวิเคราะห์ระบบหลอดเลือดหัวใจ) หรือการศึกษา in vivo ทั้งในหนู rat, หนู mice และสุนัข

4.2.3 Insulin glargine/ Lixisenatide fixed-ratio combination

การศึกษา in vitro เพื่อดูผลของการเกิด Interaction ระหว่าง insulin glargine และ lixisenatide ที่ระดับเซลล์ โดยผลการศึกษาจะถูกนำมาเปรียบเทียบกับผลของยาเดี่ยวแต่ละตัวที่ specific receptor, receptor downstream signaling, cell apoptosis และ proliferation

Cell line ของหนู rat RTC6-23 เหมาะที่จะใช้ในการศึกษา combination effect เนื่องจาก GLP-1R นั้นแสดงน้อยใน TT thyroid C-cell line ของมนุษย์ จากฐานข้อมูลทางด้าน genomic, gene expression analysis ทางผู้วิจัยได้เลือก human pancreatic β -cell line 1.1B4 เป็นเซลล์หลักที่จะใช้ในการศึกษาผลจากยา Lixisenatide และ Insulin glargine โดยผลการศึกษาพบว่ายา Lixisenatide สามารถกระตุ้น GLP-1R ได้ ในขณะที่ insulin glargine จะกระตุ้น receptor ในลักษณะ downstream response ที่ Insulin receptor (INSR) โดยไม่พบ interaction ระหว่างยาทั้งสองตัวที่ส่งผลกระทบต่อ cAMP-signaling pathway ของ GLP-1R โดยยา Lixisenatide และการกระตุ้น AKT-signaling pathway ของ INSR โดย insulin glargine การใช้

ยาแบบ combination นี้ไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงผล anti-apoptotic หรือ mitogenic effect เมื่อเทียบกับการศึกษาในยาเดี่ยว ผลการศึกษา vitro แสดงให้เห็นว่า GLP-1R pathway และ INSR pathway ไม่เกิดผล interaction กันโดยตรง ประสิทธิภาพของยาทั้งสองตัวเมื่อใช้ร่วมกันไม่แตกต่างจากการศึกษาในการใช้ยาเดี่ยว ซึ่งแสดงให้เห็นว่าไม่เกิดการกระตุ้นที่มากเกินไป (overstimulation) หรือขัดขวาง INSR หรือ GLP-1R pathway เมื่อใช้ lixisenatide หรือ insulin glargine ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าไม่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อภาวะ induction of cell proliferation หรือ hypoglycemia สำหรับการใช้อายุสูตรผสมนี้เมื่อเทียบกับการใช้ยาเดี่ยว

การศึกษาแบบ in vivo เพื่อประเมินผลการใช้อายุสูตรผสมนี้ว่ามีผลดีด้าน metabolic effect เหนือกว่าการใช้ยาเดี่ยว โดยทำการศึกษาในสัตว์ 2 ชนิดที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าตัวยาสูตรผสมนี้ช่วยควบคุม glycemic control ได้ดีกว่าการใช้ยาเดี่ยว, ช่วยควบคุมระดับ basal blood glucose และ oral glucose tolerance ในหนู mice และ ลดระดับ glucose excursion ใน OGTT ในสุนัขที่มีระดับน้ำตาลในเลือดเป็นปกติ โดยตัวยา Lixisenatide มีผลอย่างมากต่อ postprandial levels เพื่อช่วยประสิทธิภาพการลดน้ำตาลของ insulin glargine ที่ลด fasting blood glucose เป็นหลัก

การศึกษาทางด้านหัวใจและหลอดเลือดนั้นได้ถูกศึกษาในสุนัขโดยบริหารยาแบบ IV co-administration โดยยาทั้งสองตัว เมื่อให้ร่วมกันจะไม่เปลี่ยนแปลงผลจากการใช้ยา insulin glargine เพียงตัวเดียว โดยมีผลด้าน hypoglycemia, plasma potassium ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของ QT interval และการเปลี่ยนแปลง T wave morphology เช่นเดียวกับ insulin glargine และไม่พบความเสี่ยงเพิ่มเติมเมื่อให้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันเมื่อเทียบกับการใช้ยาเดี่ยว

4.3 Toxicology

การศึกษาด้านความเป็นพิษแบบเต็มรูปแบบนั้น มีการศึกษาที่ครบถ้วนแล้วในตำรับยาเดี่ยวแต่ละชนิด ซึ่งในทะเบียนตำรับนี้จะกล่าวโดยสรุปและเน้นความสำคัญที่พิษจากการใช้อายุสูตรผสมเป็นหลัก

4.3.1 Insulin glargine

การศึกษาความเป็นพิษใน insulin glargine พบว่าความเป็นพิษส่วนใหญ่เกิดจาก pharmacologic action ของตัวยา เช่นภาวะ hypoglycemia, hypoglycemic shock และอาการโคมาที่อาจส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตซึ่งเป็นผลการศึกษาการให้ยาในขนาดสูงในสัตว์ที่ไม่ได้เป็น

โรคเบาหวาน นอกจากนี้ยังพบ dose-dependent degranulation ของ the β cells of the Langerhans islets ในกลุ่มตัวอย่างที่มีอาการรุนแรง นอกจากนี้ยังพบ cortical infarction และ malacic changes ในส่วน cortex และ ส่วนของ extrapyramidalic nuclei ในสมอง

Insulin glargine ไม่มีผลต่อ genotoxic และไม่มีหลักฐานว่าการใช้ยานี้เกี่ยวข้องกับ neoplastic finding ที่นอกเหนือจาก malignant fibrous histiocytomas ในบริเวณที่ฉีดยา อุปกรณ์การแพทย์ที่เพิ่มขึ้นของ tumor ชนิดนี้ไม่สามารถพิจารณาว่าเกิดจาก insulin glargine หรือ ส่วนประกอบอื่นได้ แต่น่าจะเป็นผลจากความผิดปกติของตัวนำส่งยาที่บริเวณเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังของสัตว์ฟันแทะ จากข้อมูลดังกล่าวที่จำเพาะต่อ species ไม่แสดงให้เห็นว่าจะเกิดมะเร็งในมนุษย์

ผลการศึกษา reproductive toxicity ในกระต่ายพบว่าเกิด dose dependent hypoglycemia ซึ่งเป็นผลให้เกิด maternal toxicity โดยผลการศึกษาดังกล่าวใกล้เคียงกับการศึกษาใน human NPH insulin

การศึกษาด้าน immunogenicity พบว่า insulin glargine มีผลต่อ immunogenicity เล็กน้อยหรือใกล้เคียงกับการศึกษาใน human, porcine และ bovine insulin

การศึกษาผลข้างเคียงจากการฉีดในกระต่าย โดยฉีดแบบ single intravenous, paravenous และ subcutaneous ในขนาดยาที่ใช้ในมนุษย์พบว่าไม่มีอาการข้างเคียง แต่การศึกษาระบบ repeated dose ในหนู rat และหนู mice พบว่าเกิดการทำลายของเนื้อเยื่อใต้เนื่องจากสูตรตำรับมี pH ต่ำ

4.3.2 Lixisenatide

การศึกษานหนู rat และหนู mice โดยให้ยาแบบ iv หรือ sc พบผลให้เกิด lethargy, piloerection และลด activity ลงแบบชั่วคราว

ในการศึกษาแบบ repeated dose ซึ่งศึกษาในหนู rat หนู mice และสุนัข ไม่พบผลที่เป็นพิษในหนู rat และหนู mice อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาระยะยาวในหนู rat พบว่ามีการเกิด atrophy, spermatid stasis และ mineralisation ใน testis, เกิด oligospermia และ aspermia ใน epididymis การศึกษาในสุนัขพบ reversible testicular และ epididymal toxicities อันเนื่องมาจาก GLP-1 mediated มีผลต่อ fluid resorption บริเวณ epididymis ซึ่งผลในสุนัขจะ

รุนแรงกว่าในหนู rat และมนุษย์เนื่องจากสุนัขมี GLP-1R expression ที่มากกว่ามนุษย์ 3.3 เท่า และมากกว่าหนู rat 100 เท่า

การศึกษาด้าน carcinogenicity ในหนู rat และหนู mice พบว่า Lixisenatide ทำให้เกิด proliferative ที่ thyroid C-cell ของหนูทั้งสองสายพันธุ์ นอกจากนี้ยังพบว่าเกิด adenocarcinoma ใน endometrium เพิ่มขึ้นใน CD-1 mice เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

นอกจากนี้การให้ยาไม่ส่งผลต่อ fertility หรือ early embryonic development ในหนู rat ในการให้ยาทุกขนาด

การศึกษา Embryofetal toxicity ในหนู rat และกระต่ายพบว่าทำให้เกิด malformation ได้ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในขณะตั้งครรภ์หรือในกลุ่มวัยเจริญพันธุ์ที่ไม่ได้ใช้ยาคุมกำเนิด

ผลการศึกษาต่อผลของยาในด้าน immunogenicity ในหนู rat, หนู mice และสุนัขเมื่อให้เป็นเวลา 12 เดือนพบว่ามี การสร้าง antidrug antibodies แบบ dose- และ time dependent โดย antibody ดังกล่าวไม่ส่งผลต่อ pharmacological effect แต่อาจส่งผลต่อ pharmacokinetics เมื่อได้รับ exposure สูงขึ้น ในส่วนการศึกษาความเป็นพิษในบริเวณที่ฉีดในกระต่ายพบว่าไม่มีข้อกังวล

4.3.3 Insulin glargine/lixisenatide combination

ข้อมูลด้านความเป็นพิษของตัวยาสู่ผสมนี้ ได้ทำการศึกษาอย่างครบถ้วนและข้อมูลดังกล่าวอยู่ในทะเบียนตำรับที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้ว ดังนั้นจึงไม่มีความกังวลเพิ่มเติมในด้านความเป็นพิษของยาสู่ผสม

ในส่วนของข้อมูลเพิ่มเติมนั้น ทางบริษัทได้ทำการศึกษาเรื่องความเป็นพิษในบริเวณที่ฉีดในยาสู่ผสม โดยทำการศึกษาในกระต่าย พบว่าการให้ยา single dose แบบ SC และ IV อยู่ในระดับ good และการให้ PV อยู่ในระดับ moderate

สำหรับข้อสังเกตจากการประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญที่ปรึกษาวิทยาการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพร่วมกับผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้าน เมื่อวันที่ 12 กันยายน 2561 เกี่ยวกับข้อมูลด้าน pharmacokinetic ที่บ่งชี้ว่า insulin glargine อาจมีผลต่อ absorption ของ Lixisenatide ซึ่งได้มีการให้เหตุผลเพิ่มเติมตามการศึกษาในมนุษย์ Phase I study : BDR10880, BDR12547 และ BDR11578 เปรียบเทียบการให้ยาแบบ separate เทียบกับ premix พบว่าการให้ยาแบบ

premix จะทำให้ค่า Cmax ของ Lixisenatide ลดลง, ค่า Tmax นานขึ้น, Half-life นานขึ้น แต่ AUC ไม่แตกต่างจากการให้ยาแบบ separate และการศึกษา BDR12547 แสดงว่าการให้ยา Insulin glargine ในขนาดที่แตกต่างกัน ไม่แปรผกผันต่อการ absorption ของตัวยา Lixisenatide ดังข้อมูลในการศึกษา non-clinic ซึ่งสามารถยอมรับ justification ดังกล่าวได้

ผลการประเมิน

ยา Soliqua[®] ขอขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้ สำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ใหญ่ เพื่อช่วยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลจาก un-redacted assessment report ของ EMA พบว่าการทดสอบทาง non-clinical มีความครบถ้วนและเหมาะสม และในการประชุม คณะผู้เชี่ยวชาญที่ปรึกษาวิทยาการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพร่วมกับผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้าน เมื่อวันที่ 12 กันยายน 2561 พบว่ามีความเห็นสอดคล้องกัน

สรุปผลการวิเคราะห์เพิ่มเติมในบริบทและข้อกำหนดของไทย/อาเซียนพบว่าประเด็น สำคัญหรือข้อกังวลสำคัญที่มีผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ได้มีการให้เหตุผล และชี้แจงข้อมูลเพิ่มเติมแล้ว จึงสรุปได้ว่าภาพรวมข้อมูลด้าน non-clinic ของยา Soliqua[®] เชื่อถือได้

ส่วนที่ 5 เอกสารด้านการศึกษาในมนุษย์ / Part 5: Clinical Study Reports

ยา Soliqua (Insulin glargine + Lixisenatide) ได้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาในข้อบ่งใช้ คือ สำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ใหญ่เพื่อช่วยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด โดยมีข้อมูลสนับสนุน ซึ่งศึกษาในผลิตภัณฑ์ตนเอง 2 การศึกษา ดังแสดงใน ตารางการศึกษาวิจัยทางคลินิกของยา Soliqua (Insulin glargine + Lixisenatide)

ข้อมูลในด้าน pharmacokinetic ของยาสูตรผสมใหม่นั้น มีข้อมูลครบถ้วน และมีข้อมูลที่แสดงถึง bioavailability ของยา insulin glargine และ Lixisenatide ซึ่งทางผู้ผลิตขออ้างข้อมูลเดิมที่เคยใช้ ประกอบการอนุมัติทะเบียนยาทั้งสองชนิดในประเทศไทย (bridging data) ซึ่งมีข้อมูลเพียงพอในการ พิจารณา แต่เนื่องจากประสบการณ์ในการใช้ยา Lixisenatide ในประเทศไทยยังไม่มีข้อมูล เนื่องจากทาง บริษัทดำเนินการขอขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ซึ่งได้รับเลขทะเบียน Lyxumia 10 mcg (1C 96/58 (NC)) และ Lyxumia 20 mcg (1C 97/58 (NC))) แต่ยังไม่มีการดำเนินการจำหน่ายจริง และความแรง ของยา Lixisenatide ในยาสูตรผสมที่ขอขึ้นทะเบียนนั้น มีความเข้มข้นในการเริ่มต้นใช้ที่ 5 mcg ซึ่งยัง ไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนในการศึกษาในคนไทย จึงมีการประเมินร่วมจากผู้เชี่ยวชาญภายนอก ซึ่งมี

ข้อเสนอแนะว่าตัวยา Lixisenatide ซึ่งเริ่มให้ในขนาด 5 mcg ในการใช้แบบสูตรผสม เป็นเพียงขนาดที่ใช้สำหรับระยะเริ่มต้น ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ insulin (insulin naïve) ซึ่งควรต้องระมัดระวังในการใช้ยาที่อาจก่อให้เกิดภาวะ hypoglycaemia ได้ ซึ่งโดยส่วนมากจะต้องมีการปรับขนาดในการรักษาในอนาคต จึงเห็นว่า ขนาดของ Lixisenatide ในสูตรยาผสมนี้ และข้อบ่งใช้ที่ขอขึ้นทะเบียนในประเทศไทยนั้นเหมาะสมแล้ว

ตาราง การศึกษาวิจัยทางคลินิกของยา Soliqua (Insulin glargine + Lixisenatide)

No.	Author/ Year	Study place	Design	Subjects/ Primary Objective(s)	Intervention	Outcome
1	Sanofi/ March, 2017 (EFC1240 4)	Phase III: 240 center in 23 countries.	open-label, 2:2:1 randomized to FRC, insulin glargine or lixisenatide stratified by HbA1c at Visit 4 (Week -1) ($<8\%$, $\geq 8\%$) and second oral anti- diabetic (OAD)	<u>Primary Objectives:</u> 1. To compare the insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination to lixisenatide alone and to insulin glargine alone (on top of metformin treatment) in glycated hemoglobin (HbA1c) change from baseline to Week 30. <u>Secondary objectives:</u> To compare the overall	N = 1170 Experimental: Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination (FRC) once daily (QD) for 30 weeks. Dose individually adjusted. Active Comparator 1 (AC1): Insulin Glargine QD for 30 weeks. Dose individually adjusted. Active Comparator 2 (AC2): Lixisenatide	<u>Efficacy:</u> <u>Primary objective</u> Change in HbA1c from baseline to week 30 - Fixed ratio combination VS Lixisenatide (Superiority test): least square (LS) mean differences -0.78, 95% CI (-0.898 to -0.665), p-value <0.0001 - Fixed ratio combination VS Insulin glargine (Non- inferior): least square (LS) mean differences -0.29, 95% CI (-0.384 to -0.194) - Fixed ratio combination VS Insulin glargine (Superiority test): least square (LS) mean differences -0.29, 95% CI (-0.384 to -0.194), p-value <0.0001 <u>Secondary objectives</u>

			use at screening, active-controlled, 30-week, parallel group.	efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination (FRC) to insulin glargine alone and to lixisenatide alone (on top of metformin treatment) over a 30 week treatment period in participants with type 2 diabetes.	Lixisenatide 10 mcg QD for 2 weeks, then 20 mcg QD (maintenance dose).	<ul style="list-style-type: none"> - % of participants with HbA1C <7.0% or ≤ 6.5% at week 30 : HbA1C <7.0% FRC = 73.7%, AC1 = 59.4%, AC2 = 33% , The proportion difference was 14.3% (95%CI, [8.4% to 20.2%]; p<0.0001) VS AC1 and 40.6% (95%CI [33.6% to 47.6%]; p<0.0001) VS AC2 HbA1C ≤ 6.5% : FRC = 55.8%, AC1 = 39.5% and AC2 = 19.3% The proportion difference was 16.4% (95%CI, [10.1% to 22.6%]; p<0.0001) VS AC1 and 36.4% (95%CI, [29.8% to 43.0%]; p<0.0001) VS AC2 - Change in Plasma Glucose Excursion From Baseline to Week 30: LS mean change FRC -2.31 mmol/L, AC1 -0.18 mmol/L The LS mean treatment difference = -2.13 mmol/L (95%CI [-2.498 to -1.77]; p<0.0001) - Change in body weight from baseline to Week 30 : LS mean change FRC= -0.3 kg, AC1 = +1.1 kg, AC2
--	--	--	---	--	--	--

= -2.3 kg

- Change in FPG from baseline to Week 30:
FRC = -3.46 mmol/L, AC2 = -1.50 mmol/L Treatment difference -1.96 mmol/L (95%CI [-2.25 to -1.68]; p<0.0001, comparable in FRC and AC1 (-3.46 mmol/L and -3.27 mmol/L)
 - Change in the daily average of the 7-point SMPG from baseline to Week 30: FRC = -3.35 mmol/L VS AC2 = -1.95 mmol/L difference = -1.40 mmol/L, p<0.0001, VS AC1 = -2.66 mmol/L difference = -0.69 mmol/L, p<0.0001
- Composite endpoint
- Percent of patients reaching an HbA1c <7.0% with no body weight gain: FRC = 43.2%, AC1 = 25.1% treatment difference was 18.1% (95% CI [12.2% to 24.0%]; p<0.0001, AC2 = 27.9% the treatment

difference was 15.2% (95% CI [8.05%, 22.39%])

- Percent of patients reaching HbA1c <7.0% with no body weight gain at Week 30 and with no documented symptomatic hypoglycemia during the study: FRC = 31.8%, AC1 18.9% treatment difference of 12.98% (95%CI [7.5% to 18.5%]; p<0.0001 and ACT2 = 26.2%
- Insulin glargine mean daily dose: FRC = 39.8U and AC1 = 40.3 U
- Lixisenatide mean daily dose: FRC 15.5 mcg (58.6% of patients were receiving 15-20 mcg.) and AC2 88% of patients were receiving 20 mcg.
- Percent of patients receiving rescue therapy (PG ≤3.9 mmol/L [≤70 mg/dL]): FRC =3.6%, AC1 = 3.4% and AC2 12.4%
- Hypoglycaemia : FRC = 25.6%, AC1 23.6% and AC2

= 6.4%, No. of vent per patient-year FRC = 1.44, AC1 = 1.22 (comparable) and AC2 = 0.34

2	Sanofi / March 2017 (EFC1240 5)	Phase III: 236 center in 18 countries.	A Randomized (1:1 ratio), 30- week, Active- controlled, Open Label, 2- Treatment Arm, Parallel-group, Multicenter Study.	<p><u>Primary Objectives:</u></p> <p>1. To demonstrate the superiority of the insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination (FRC) to insulin glargine in glycated hemoglobin (HbA1c) change from baseline to Week 30</p> <p><u>Secondary objectives:</u></p> <p>To compare the overall efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide FRC</p>	<p>N = 736</p> <p>Experimental: Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination (FRC) once daily (QD) for 30 weeks. Dose individually adjusted.</p> <p>Active Comparator (AC): Insulin glargine 100 U/mL QD for 30 weeks. Dose individually adjusted.</p>	<p><u>Efficacy</u></p> <p><u>Primary objective :</u></p> <p>Change in HbA1c from baseline to Week 30</p> <ul style="list-style-type: none"> - % change FRC = -1.13%, AC = -0.62% - Mean HbA1c FRC = 6.94%, AC = 7.48% - The difference between the treatment = -0.52% (95% CI: -0.633%, -0.397%) FRC superior over AC (p<0.0001) - Subgroup treated with basal insulin alone : % change FRC = -1.27%, AC = -0.42% The difference between the treatment = -0.85% (95% CI: -1.197%, -0.499%) <p><u>Secondary objective</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - % patients reaching HbA1c =6.5% or <7% at Week 30

				<p>to insulin glargine (with or without metformin) over a 30 week treatment period in participants with type 2 diabetes.</p>		<p>HbA1c < 7% : FRC = 54.9%, AC = 29.6%, proportion difference 25.5% (95%CI [18.9% - 32.1%] ; p<0.0001)</p> <p>HbA1c ≤ 6.5% : FRC = 33.9%, AC = 14.2%, proportion difference 20.0%(95%CI [13.9% - 25.6%] ; p<0.0001)</p> <p>Subgroup (insulin alone) HbA1c < 7%: FRC = 56.1%, AC = 16.3%, proportion difference 39.2%(95%CI [20.7% - 57.6%])</p> <p>- Prandial glucose control during a standardized meal test</p> <p>2 hour glucose excursion: The LS mean change FRC = -3.9 mmol/L, AC = -0.5 mmol/L, the difference = -3.4 mmol/L (95%CI [-3.92 to -2.94]; p<0.0001)</p> <p>Mean 2-hour glucose excursions: FRC = 3.1 mmol/L, AC = 6.7 mmol/L</p>
--	--	--	--	--	--	---

2-hour PPG: LS difference = -3.3 mmol/L, 95% CI: 3.89 mmol/L to 2.77 mmol/L

- Change in body weight from baseline to Week 30: FRC = -0.67 kg, AC = 0.7 kg, the LS mean difference = -1.37kg (95% CI [-1.808 to -0.930]; p<0.0001)
- Change in the daily average of the 7-point SMPG from baseline to Week 30: FRC = -1.50 mmol/L, AC = -0.6 mmol/L, The LS mean difference = -0.9 mmol/L, p<0.0001

Composite endpoint

- Percent of patients reaching an HbA1c <7.0% with no body weight gain: FRC = 34.2%, AC = 13.14%, treatment difference = 20.8% (95%CI [15.0% to 26.7%]; p<0.0001)
- Percent of patients reaching HbA1c <7.0% with no body weight gain at Week 30 and with no

						<p>documented symptomatic hypoglycaemia during the study: FRC = 19.9%, AC = 9.0%, treatment difference = 10.94% (95% CI [5.93% to 15.96%])</p> <ul style="list-style-type: none">- Insulin glargine dose: FRC = 10.6 U, AC = 10.9 U, mean daily dose at Week 30 of approximately 47 U. % patient treated with maximum dose insulin (60U) FRC = 27.1%, AC = 30.7%- Lixisenatide dose: the major of patient (68.8%) were receive majority of patients (68.8%) were receiving $\geq 15 \mu\text{g}$ to $\leq 20 \mu\text{g}$ of Lixisenatide.- Fasting plasma glucose: comparable between FRC (6.78 mmol/L) and AC (6.69 mmol/L)- % of patients receiving rescue therapy: FRC = 2.7%, AC = 6.0%- % incidence of hypoglycemia($\text{PG} \leq 3.9 \text{ mmol/L}$): FRC = 40.0%, AC = 42.5%, the number of events per
--	--	--	--	--	--	--

						patient-year FRC = 3.03%, AC = 4.22%
						- % Incidence of hypoglycemia($PG \leq 3.3$ mmol/L): FRC = 24.4%, AC = 22.7% the number of events per patient-year FRC = 0.44%, AC = 0.40%

ผลการประเมิน

จากข้อมูลทางด้านคลินิกไม่พบผลข้างเคียงใหม่ที่เกิดจากการใช้ยาสูตรผสมนี้เมื่อเทียบกับการใช้ยาเดี่ยว การใช้ยาสูตรผสมนี้มีผลข้างเคียงทางด้าน gastrointestinal น้อยกว่าการใช้ยา Lixisenatide เพียงชนิดเดียว แต่อาจจะพบผลมากกว่าการใช้ยา insulin glargine เพียงชนิดเดียว นอกจากนี้ผลการเกิดภาวะ hypoglycemia ยังมีความใกล้เคียงกับการใช้ยาในกลุ่ม insulin glargine หรือน้อยกว่า ซึ่งจากข้อมูลทะเบียนตำรับ Lixisenatide แนะนำว่าไม่ควรใช้ร่วมกับ basal insulin และ Sulfonylurea เนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะ hypoglycaemia ได้มากขึ้น

การศึกษาปฏิบัติกริยาตอบสนองต่อภูมิคุ้มกัน เช่น การแพ้และผลข้างเคียงบริเวณที่ฉีดยา พบว่าพบได้บ่อยและมีความใกล้เคียงกันในทุกๆกลุ่มการศึกษา อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้ยาสูตรผสมนี้จะกระตุ้นการสร้าง insulin antibodies (AIA) ได้มากกว่าการใช้ยาเดี่ยวในผู้ป่วยรายใหม่ที่ไม่เคยได้รับ insulin มาก่อน แต่ไม่แตกต่างกันเมื่อศึกษาในผู้ป่วยที่เคยได้รับ insulin แล้ว ถึงกระนั้นระดับของ AIA ที่เกิดขึ้นก็พบได้น้อยในทุกกลุ่มที่ทำการศึกษารวมถึงไม่มีข้อควรกังวลเกี่ยวกับความปลอดภัยในกลุ่มที่พบ AIA

โดยสรุปผลการศึกษาด้านคลินิกพบว่ายาสูตรผสมมีความปลอดภัยเทียบเท่ากับการใช้ยาเดี่ยว ทั้งนี้ผลการประชุมพิจารณาข้อขึ้นทะเบียนตำรับยาเมื่อวันที่ 12 กันยายน 2561 พบข้อกังวลสำคัญเรื่องโอกาสการเกิด Medication error จากการใช้ยาผิดความแรง ซึ่งอาจส่งผลต่อการปรับขนาดยาและการใช้ยาซ้ำซ้อนของผู้ป่วย ผู้รับอนุญาตจึงจัดทำแนวทางการจัดการความเสี่ยงในประเด็นนี้โดยเพิ่มข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับข้อควรระวังดังกล่าวในเอกสารกำกับยาฉบับประชาชนภาษาไทย (PIL) และเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ (SmPC) เพิ่มเติมแล้ว รวมทั้งจัดเอกสาร Healthcare professional (HCP guideline) สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ เพื่อชี้แจงวิธีการใช้ยา การปรับขนาดยา และข้อควรระวังที่เกี่ยวข้องกับการเกิด medication error ดังกล่าว ซึ่งแนวทางการจัดการความเสี่ยงดังกล่าวสอดคล้องกับ RMP ของสหภาพยุโรป

จากการวิเคราะห์รวมยอดข้อมูลข้างต้น ร่วมกับรายงานผลการประเมินของสหภาพยุโรป (Unredacted Assessment report), ผลการประเมินของผู้เชี่ยวชาญด้านคลินิก และการประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญที่ปรึกษาทางวิชาการในการประเมินทะเบียนตำรับยาเมื่อวันที่ 12 กันยายน 2561 สรุปได้ว่ายา Soliqua[®] มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในกลุ่มประชากรที่สอดคล้องกับข้อบ่งใช้และมีข้อมูลที่เพียงพอในการสนับสนุนให้เชื่อได้ว่ามีประสิทธิผลตามข้อบ่งใช้ที่ขอขึ้นทะเบียน คือ สำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ใหญ่เพื่อช่วยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด โดยมีการจัดการความเสี่ยงเพิ่มเติมตามแผนการจัดการความเสี่ยง

ส่วนที่ 6 แผนการจัดการความเสี่ยง / Part 6: Risk Management Plan

ผลการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงตามภาคผนวกที่ 1 พบว่ามีความถูกต้องเหมาะสมและได้นำข้อมูลที่เป็นความเสี่ยงตามตารางข้างต้นไว้ในเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์เรียบร้อยแล้ว

ผลการประเมินฉลาก

ฉลากยา

ฉลากยาที่ บริษัท ซาโนฟี-อเวนตีส (ประเทศไทย) จำกัด จัดทำไว้ในคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาจัดเป็นฉลากด้านใน (INNER LABEL) และฉลากยาบottleบรรจุยา (UNIT CARTON) มีรายละเอียดตามเกณฑ์มาตรฐาน (Thai FDA 2009) ภาคผนวก 3 เรื่อง การจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยาเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาตาม ASEAN Harmonization และมีความเหมาะสม สรุปได้ดังนี้

ฉลากยาด้านใน (INNER LABEL)

No.	หัวข้อ	มี	ความเหมาะสม
1	ชื่อยา	✓	✓
2	ชื่อของตัวยาสำคัญ	✓	✓
3	ความแรงของตัวยาสำคัญ	✓	✓
4	รุ่นการผลิต	✓	✓
5	วันสิ้นอายุ	✓	✓
6	วิธีการให้ยา	✓	✓
7	ขนาดบรรจุ	✓	✓
✓	มี หรือมีความเหมาะสม		
n/a	ไม่เกี่ยวข้องกับหัวข้อที่ประเมิน		

ฉลากยาบกล่องบรรจุยา (UNIT CARTON)

No.	หัวข้อ	มี	ความเหมาะสม
1	ชื่อการค้า	✓	✓
2	รูปแบบ	✓	✓
3	ชื่อตัวยาสำคัญ	✓	✓
4	ความแรงตัวยาสำคัญ	✓	✓
5	รุ่นการผลิต	✓	✓
6	วันผลิต	✓	✓
7	วันสิ้นอายุ	✓	✓
8	วิธีการให้ยา	✓	✓
9	สถานะการเก็บรักษา	✓	✓
10	เลขทะเบียน	✓	✓
11	ชื่อและที่อยู่ของผู้รับอนุญาต	✓	✓
12	ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตต่างประเทศ	✓	✓
13	ข้อความพิเศษ	✓	✓
14	ปริมาณยาที่แนะนำ (กรณีกลุ่มวิตามินและเกลือแร่)	n/a	n/a
15	คำเตือนตามประกาศ	✓	✓
16	ขนาดบรรจุ	✓	✓
✓	มี หรือมีความเหมาะสม		
n/a	ไม่เกี่ยวข้องกับหัวข้อที่ประเมิน		

ผลการประเมินเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

เอกสารกำกับยา Soliqua[®] (Insulin glargine + Lixisenatide) ใช้รูปแบบข้อมูลยาสำหรับประชาชน (patient information leaflet) PIL ผลการพิจารณามีข้อมูลถูกต้อง ครบถ้วน สอดคล้องกับเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ และผลการประเมินเอกสารด้านคุณภาพ พรีคลินิก และคลินิก โดยได้สรุปสาระสำคัญที่ผู้ป่วยควรปฏิบัติในการใช้ยานี้ แต่ควรตรวจสอบ user testing ในคนไทย ตามประกาศ อย. เรื่องแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา 2556 จึงกำหนดเงื่อนไขให้ผู้รับอนุญาตทำ user testing เอกสารกำกับยาประชาชนที่ได้รับอนุมัติภายใน 12 เดือน หลังได้รับใบสำคัญ

ผลการประเมินเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

ผลการประเมินเอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ พบว่าข้อมูลที่สรุปมีความสอดคล้องกับ SmPC ของสหภาพยุโรปและผลการศึกษาด้านคุณภาพ พรีคลินิก และคลินิก โดยได้สรุปข้อมูลสำคัญที่บุคลากรทางการแพทย์ควรรู้ เพื่อให้การใช้ยาถูกต้องและสมเหตุผล

Overall Benefit/risk assessment

ในการประเมินทะเบียนตำรับยาต้านคุณภาพ ฟรีคลินิก คลินิก ผู้ประเมินได้วิเคราะห์ข้อมูลร่วมกับ รายงานผลการประเมินของสหภาพยุโรป (Un-redacted Assessment report), ผลการประเมินของผู้เชี่ยวชาญด้านคลินิกและผลการประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญที่ปรึกษาทางวิชาการในการประเมินทะเบียนตำรับยาเมื่อวันที่ 12 กันยายน 2561 สรุปได้ว่า ตำรับยา Soliqua[®] มีสูตรตำรับ กระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพที่มีมาตรฐานเชื่อถือได้ มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย ในข้อบ่งใช้ รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ใหญ่เพื่อช่วยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด โดยยามีประโยชน์เหนือความเสี่ยง โดยมีเงื่อนไขคือ

- (1) ใช้เฉพาะในสถานพยาบาล โดยระบุไว้บนฉลาก
- (2) ให้ผู้รับอนุญาตติดตามความปลอดภัยในการใช้ยาโดยติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในการใช้ยาตาม SMP protocol ที่เสนอ
- (3) ดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยงใน module 1.8.2 และคำรับรองที่แนบมา
- (4) ให้ผู้รับอนุญาตตรวจสอบเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชนโดยการทดสอบประสิทธิภาพการให้ข้อมูลของยากับผู้บริโภค (user-testing) เพื่อประเมินความเข้าใจเอกสารกำกับยาก่อนนำไปใช้จริง และรายงานผลภายในไม่เกิน 12 เดือนหลังได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา

ผู้ประเมิน

(ภก.กฤติพล จันทรานันต์)

ผู้ประเมิน

(ภญ.วรสุดา ยุงทอง)

เอกสารอ้างอิง

1. ชมรมโรคมัยอีโลมาแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา โดยชมรมโรคมัยอีโลมาแห่งประเทศไทย 2553.
2. Morgan GJ, Davies FE. Role of thalidomide in the treatment of patients with multiple myeloma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;88 Suppl 1:S14-22.

ภาคผนวก 1

ภาคผนวก 2