

รายงานผลการประเมินทะเบียนตำรับยาชีววัตถุใหม่ฉบับสาธารณะ
Public assessment report for biopharmaceutical medicinal product

คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ Novoeight (Turoctocog alfa)

ลงวันที่ 26 เมษายน 2560

ครั้งที่ 1 เมื่อวันที่ 4 กันยายน 2560

จัดทำโดย

สถาบันนวัตกรรมผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

ชื่อผลิตภัณฑ์ Name of product	โนโวเอท® (Novoeight®)
ชื่อตัวยาสำคัญ Active Substance(s)	ทูโรคอกโทค็อก อัลฟา (Turoctocog alfa)
รูปแบบยา Pharmaceutical form	Powder and pre-filled solvent syringe for solution for injection
ความแรง Strength	250 IU และ 500 IU
ช่องทางการบริหารยา Route(s) of administration	Intravenous use
ข้อบ่งใช้ที่ขอขึ้นทะเบียน Therapeutic Indication(s)	<u>ข้อบ่งใช้ที่ปรากฏในเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน</u> ใช้สำหรับรักษาและป้องกันภาวะเลือดออกในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ (ภาวะขาดแฟคเตอร์ 8 แต่กำเนิด) <u>ข้อบ่งใช้ที่ปรากฏตาม SmPC</u> Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency)
เลขรับคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา และวันที่ลงเลขรับคำขอ	1C 15018/60 (NB), 1C 15019/60 (NB) 26 เมษายน 2560
E-submission Number	e5900022



สารบัญ

ส่วนที่ 1 บทนำและสรุปการประเมิน (Part 1: Introduction and summary review) 4

 1.1 โรค:..... 4

 1.2 ยา :..... 4

ส่วนที่ 2 บทสรุปของคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Part 2 Summary of the dossier) 6

 2.1 ประเภทคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Type of marketing authorisation application) 6

 2.2 ข้อมูลทั่วไป (Administration data)..... 7

ส่วนที่ 3 เอกสารด้านคุณภาพ (Part 3 Analytical (Physio-Chemical, Biological And Microbiological Documentation)) 8

 3.1 Drug substance 8

 3.2 Drug product 10

ส่วนที่ 4 สรุปผลทาง Non-clinics (Part 4 Non-clinical document)..... 12

 4.1 Pharmacokinetics and Activity profile..... 12

 4.2 Toxicology 13

ส่วนที่ 5 สรุปผลทาง clinics (Part 5 Clinical Summary) 14

 5.1 ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)..... 17

 5.2 ข้อมูลด้านประสิทธิผลของยา (Efficacy) 19

 5.3 ข้อมูลด้านความปลอดภัย (Safety) 22

ส่วนที่ 6 แผนการจัดการความเสี่ยง (Part 6 Risk management plan) 24

Overall Benefit/Risk assessment 26

 Benefit-risk..... 26

 ภาคผนวก..... 35

 ภาคผนวกที่ 1..... **ผิดพลาด! ไม่ได้กำหนดที่คั่นหน้า**

 ฉลากและเอกสารกำกับยา 36

 ผลการประเมินเอกสารกำกับยา 42

 ผลการประเมินเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ป่วย 44

 ผลการประเมินเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์..... 45

 เอกสารอ้างอิง 46

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AE	Adverse event
EMA	European Medicines Agency
EU	European Union
GLP	Good Laboratory practice
ICH	International Conference on Harmonization
IPCs	In process controls
JP	Japanese Pharmacopoeia
PD	Pharmacodynamics
PE	Polyethylene
PFS	Progression-free survival
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
PICs	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PK	Pharmacokinetics
rDNA	Recombinant DNA
SAE	Serious adverse event
TGA	Therapeutic Goods Administration
USA	United States of America
USFDA	United States Food Drug Administration
USP	United States Pharmacopoeia (USP)
vWF	Von willebrand factor

รายงานผลการประเมินทะเบียนตำรับฉบับสาธารณะ

คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ Novoeight®

เลขที่รับ 1C 15018/60 (NB), 1C 15019/60 (NB)

E-identifier: e5900022 sequence: 0000-0004

ลงวันที่ 26 เมษายน 2560

ส่วนที่ 1 บทนำและสรุปการประเมิน (Part 1: Introduction and summary review)

➤ 1.1 โรค:

- พยาธิสภาพ อุบัติการณ์ ระบาดวิทยา

ฮีโมฟีเลีย เอ เป็นโรคเรื้อรังชนิดหนึ่งที่มีความผิดปกติของการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (clotting factor) คือ แฟกเตอร์แปด (Factor VIII) ส่งผลให้ผู้ป่วยเป็นโรคเลือดออกง่าย ความผิดปกตินี้เกิดจากการการถ่ายทอดยีนผิดปกติทางพันธุกรรมผ่าน X chromosome (X-linked recessive transmission) มักพบในเพศชาย โรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ 1:13,000 ถึง 1:20,000 โรคฮีโมฟีเลีย เอ พบร้อยละ 80-85% ของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียทั้งหมด

ระดับความรุนแรงของโรคฮีโมฟีเลีย เอ แบ่งเป็น 3 ระดับ ตามปริมาณ Factor VIII ในเลือดได้ ได้แก่

1. ปริมาณ Factor VIII ในเลือดน้อยกว่า 1% จัดว่ามีความรุนแรงมาก
2. ปริมาณ Factor VIII ในเลือด 1-5% จัดว่ามีความรุนแรงปานกลาง
3. ปริมาณ Factor VIII ในเลือด 5-40% จัดว่ามีความรุนแรงน้อย

➤ 1.2 ยา :

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียของ World Federation of Hemophilia (WFH) ระบุว่า “Prophylaxis prevents bleeding and joint destruction and should be the goal of therapy to preserve normal musculoskeletal function” สำหรับการให้ Clotting factor concentrates แนะนำให้ใช้ผลิตภัณฑ์ plasma-derived or recombinant concentrates ที่ผ่านกระบวนการ viral inactivated มากกว่าการใช้ผลิตภัณฑ์ cryoprecipitate หรือ fresh frozen plasma⁽¹⁾ แนวทางเวชปฏิบัติโรคฮีโมฟีเลียแห่งประเทศไทย ระบุว่า ให้การรักษาผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอด้วยการให้ Factor VIII ทดแทน⁽²⁾ ที่ผ่านมาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่ได้รับการรักษาโดยการให้เลือดซึ่งมี Clotting Factor หลายชนิดรวมทั้ง Factor VIII พบว่าอาจเกิดการติดเชื้อก่อโรค (Pathogen transmission) จากผู้ให้เลือด (Donor) เช่น เชื้อไวรัสเอชไอวี ไวรัสตับอักเสบบ

เป็นต้น ต่อมาจึงมีการพัฒนาตำรับยาโดยการตัดต่อทางพันธุกรรม DNA technology เพื่อลดความเสี่ยงในการติดเชื้อก่อโรค จากการได้รับผลิตภัณฑ์ Factor VIII Factor VIII ที่ใช้เทคโนโลยีตัดต่อทางพันธุกรรม แบ่งเป็น 3 แบบ⁽³⁾ ได้แก่

1. Factor VIII รุ่นที่ 1 สกัดโปรตีนจากสัตว์ใน cell culture และเติมอัลบูมินจากเลือดของมนุษย์ในขั้นตอนสุดท้ายเพื่อความคงตัวของ Factor VIII
2. Factor VIII รุ่นที่ 2 สกัดโปรตีนจากมนุษย์ใน culture แต่ไม่เติม albumin ในขั้นตอนสุดท้าย
3. Factor VIII รุ่นที่ 3 ปราศจากเลือดหรือโปรตีนจากสัตว์หรือมนุษย์ทั้งในระหว่างการผลิตและ

ขั้นตอน—สุดท้าย

Turoctocog alfa จัดเป็นผลิตภัณฑ์ Factor VIII รุ่นที่ 3 เป็นโปรตีนที่ประกอบด้วย กรดอะมิโน 1445 ตัวผลิตโดยกระบวนการ recombinant technology ในเซลล์รังไข่ของหนูแฮมเตอร์สายพันธุ์จีน เป็น Polypeptide ประกอบด้วย heavy chain, light chain ยึดติดกันด้วย non-covalent และ B-domain ซึ่งไม่มีผลต่อคุณสมบัติการแข็งตัวของเลือด การไม่มีบางส่วนของ B-domain ไม่ทำให้คุณสมบัติที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญกับการมี B-domain โดยสมบูรณ์ ผลการวิจัยพบว่า การดัดแปลง B-domain ให้โมเลกุลมีขนาดเล็กลง มีประโยชน์ในคุณสมบัติทางเภสัชศาสตร์ เช่น ปรับปรุงเรื่องประสิทธิภาพของการผลิตและความคงตัวในระยะยาว เป็นต้น Turoctocog alfa มีการดัดแปลงส่วนของ B-domain โดยการตัดกรดอะมิโนออกบางส่วน เหลือกรดอะมิโนบางตัวเรียกว่า B-truncated domain โดยกรดอะมิโนที่สำคัญ 6 ตำแหน่งสำหรับ Tyrosine sulfation จะคงอยู่บนโมเลกุลของ Turoctocog alfa โดยปรากฏอยู่ใน Light chain ซึ่งจำเป็นต่อการจับกับ von Willebrand factor

เมื่อยาเข้าไปในร่างกายจะ bind กับ von Willebrand factor ประกอบกันเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง Factor VIII และ von Willebrand factor ในระบบไหลเวียนเลือดของผู้ป่วย เมื่อ Factor VIII ได้รับการกระตุ้น (activated factor 8) จะทำหน้าที่ Co-factor ร่วมกับ Factor IX และเร่งการเปลี่ยน Factor X ให้อยู่ในรูป Activated Factor X โดย Activated Factor X จะเป็นตัวเปลี่ยน prothrombin เป็น thrombin และ thrombin จะเปลี่ยน fibrinogen เป็น fibrin การแข็งตัวของเลือดจึงเกิดขึ้น⁽⁴⁾

การศึกษาทางคลินิกของยา Turoctocog alfa เป็นการศึกษาในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ระดับความรุนแรงมากและมีประวัติเคยได้รับการรักษามาแล้ว มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic properties) ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาเพื่อป้องกันและรักษาภาวะเลือดออก โดยวัดจากอัตราการเกิดภาวะเลือดออกของผู้ป่วย (Annualised Bleeding Rate, ANR) ผลการตอบสนองเกิดสมดุลของเลือด (Haemostatic Response) และการเกิดสารต้านการออกฤทธิ์ของ Factor VIII (Factor VIII inhibitor) ผลการศึกษาสรุปดังนี้

- ผลการศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในขนาดแรก (single dose) พบว่า Turoctocog alfa มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์เหมือนกับผลิตภัณฑ์ Factor VIII รุ่นที่ 3 อื่นๆ แต่เมื่อศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่อายุต่ำกว่า 12 ปี พบว่ามี Pharmacokinetic parameter ที่แตกต่างจากผู้ใหญ่ คือ Clearance สูงขึ้น Half-life และ Area under the curve ลดลงเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ ผลการศึกษาด้านประสิทธิผลการป้องกันการเกิดเลือดออกในกลุ่มผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ พบว่า ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 4.09 ครั้งต่อผู้ป่วยต่อปี ในขณะที่ผลการตอบสนองจากการได้รับ Turoctocog alfa เพื่อรักษาภาวะ bleeding คิดเป็น Success rate เท่ากับ 85-95% โดยส่วนใหญ่สามารถหยุดภาวะเลือดออกได้ภายในเข็มที่หนึ่งหลังจากที่มีการฉีด โดยใช้ระยะเวลาในการหยุดภาวะเลือดออกประมาณ 7.5-13.6 ชั่วโมงการศึกษาด้านความปลอดภัย ยังไม่พบการรายงานการเกิด Factor VIII inhibitor ในขณะที่อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยา คือ Increase hepatic enzyme และ Injection site reaction โดยยังไม่มีรายงานการเกิดสารต้านการออกฤทธิ์ของ Factor VIII

➤ **1.3 Points of view:**

- Novoeight มีตัวยาสำคัญคือ Turoctocog alfa จัดเป็น human recombinant Factor 8 ชนิด B-truncated domain ซึ่งเป็น recombinant factor VIII รุ่นที่ 3 ไม่มีส่วนประกอบของโปรตีนมนุษย์หรือสัตว์ อยู่ในกระบวนการผลิตหรือ Formulation จึงมีความบริสุทธิ์สูง
- Novoeight เป็นยาชีววัตถุใหม่ (biopharmaceutical medicinal product) ชนิด recombinant factor VIII รุ่นที่ 3 ที่ยังไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน
- Novoeight ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแล้วกว่า 40 ประเทศทั่วโลก เช่น สหรัฐอเมริกา ยุโรป แคนาดา เดนมาร์ค เป็นต้น
- Novoeight มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาและป้องกันภาวะเลือดออกในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ (ภาวะขาดแฟคเตอร์ 8 แต่กำเนิด) โดยพบว่าเมื่อให้เพื่อใช้สำหรับป้องกัน สามารถลดการเกิด bleeding เฉลี่ยเป็น 4.09 ครั้งต่อปี ขณะเดียวกันเมื่อใช้เพื่อรักษาภาวะเลือดออกพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาได้ดี สามารถหยุดภาวะเลือดออกได้ โดยมี success rate 85-95% ด้านความปลอดภัย ยังไม่พบการรายงานการเกิดสารต้านต่อแฟคเตอร์ 8 (Factor VIII inhibitor) อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ Increase hepatic enzyme และ Injection site reaction ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่ยอมรับได้

ส่วนที่ 2 บทสรุปของคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Part 2 Summary of the dossier)

➤ **2.1 ประเภทคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Type of marketing authorisation application)**

- Product type : ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ประเภทยาชีววัตถุใหม่ (New biopharmaceutical

medicinal product)

- Application type : ขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบวิจัยเต็มรูปแบบ (Standalone application)
- Review method : ประเมินแบบเต็มรูปแบบ (Full assessment) ซึ่งพิจารณาจากผลการประเมินของผู้เชี่ยวชาญภายนอกและผู้ประเมินภายใน ทั้งด้านคุณภาพ ฟรีคลินิกและคลินิก และพิจารณาร่วมกับข้อมูล Public assessment report ขององค์การควบคุมยากลุ่มสหภาพยุโรป ออสเตรเลียและสหรัฐอเมริกา แล้วนำเสนอในการประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญที่ปรึกษาทางวิชาการในการพิจารณาทะเบียนตำรับยา

➤ 2.2 ข้อมูลทั่วไป (Administration data)

2.2.1 ผลิตภัณฑ์ (Product)

ชื่อผลิตภัณฑ์ Name of Product (Invented name)	โนโวเอท® (Novoeight®)
ชื่อตัวยาสำคัญ Active Substance(s)	ทูร็อกโทค็อก อัลฟา (Turoctocog alfa)
ความแรง Strength	Turoctocog alfa 250 IU ภายหลังผสมมีความแรง 62.5 IU Turoctocog alfa 500 IU ภายหลังผสมมีความแรง 125 IU
กลุ่มยา Therapeutic Class	Blood coagulation factors
รูปแบบยา Pharmaceutical form	Powder and pre-filled solvent syringe for solution for injection
ช่องทางการบริหารยา Route of administration	Intravenous
ลักษณะยา Drug Characteristics	ผงยาสำหรับละลายฉีดเข้าหลอดเลือด ที่มีผงหรือก้อนผงลักษณะ ร่วนสีขาวถึงสีเหลืองอ่อน พร้อมตัวทำละลายใส ไม่มีสี สำหรับ สารละลายที่ผสมแล้วมีลักษณะใส หรือสีเหลืองแสงเล็กน้อย
บรรจุภัณฑ์ Packaging	ขวดแก้ว (Type I glass vial) และกระบอกฉีดยาชนิดพร้อมใช้ (Prefilled syringe)
ขนาดบรรจุ Package size(s)	1 กล่อง ประกอบด้วย ขวดแก้ว (Type I glass vial) บรรจุผงยา Turoctocog alfa 250 IU หรือ 500 IU จำนวน 1 ขวด พร้อม กระบอกฉีดยาชนิดพร้อมใช้ (prefilled syringe) ซึ่งบรรจุตัวทำ ละลาย ได้แก่ โซเดียมคลอไรด์ และน้ำสำหรับยาฉีด ปริมาตร 4 มิลลิลิตร จำนวน 1 กระบอก รวมทั้งอุปกรณ์ปราศจากเชื้อสำหรับ สวมปากขวดยาที่ใช้ในขั้นตอนการผสมยา จำนวน 1 ชิ้น และก้าน

	สูบ จำนวน 1 ซึ้น โดยบรรจุรวมกันในกล่องกระดาษ
--	--

2.2.2 แหล่งผลิต (Source)

- **ชื่อและที่อยู่ของผู้ยื่นคำขอ (Name and address of the applicant)**
 บริษัท โนวา นอร์ดิสก์ ฟาร์มา (ประเทศไทย) จำกัด
 อยู่เลขที่ 98 อาคารสาทรสแควร์ ออฟฟิศทาวเวอร์ ห้อง 2101-2105 ชั้น 21 ถนน สาทรเหนือ แขวง
 สีลม เขต บางรัก จังหวัด กรุงเทพฯ ประเทศไทย โทรศัพท์/โทรสาร 02-2379263-4/02-2379265
- **ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป (Name and address of the manufacturer(s) of the dosage form)**
 บริษัท Novo Nordisk A/S
 อยู่เลขที่ 1 ตรอก/ซอย - ถนน Hagedornsvej จังหวัด/เมือง Gentofte, DK-2820 ประเทศ Kingdom
 of Denmark
- **ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตที่ทำหน้าที่แบ่งบรรจุ**
 ตามที่ระบุในผู้ผลิตยาสำเร็จรูป
- **ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตที่รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย**
 บริษัท Novo Nordisk A/S ถนน Novo Alle จังหวัด Bagsvaerd, DK-2880 ประเทศ Kingdom of
 Denmark
- **ชื่อผู้ผลิตที่รับผิดชอบในการ Secondary packaging**
 บริษัท Novo Nordisk A/S ถนน Hallas Alle, จังหวัด Kalundborg, DK-4400 ประเทศ Kingdom of
 Denmark

ผลการประเมิน

Novo Nordisk A/S Denmark เป็นสถานที่ผลิตยาสำเร็จรูปที่ได้รับอนุญาตสำหรับผลิตยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ในรูปแบบ Biological medical products ชนิด Biotechnology product และได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/S ที่ประเทศไทยยอมรับ และมีเอกสารรับรองการผลิตที่ดี (Certificate of GMP compliance of a manufacture) ที่แนบมาใน e-CTD

<p>ส่วนที่ 3 เอกสารด้านคุณภาพ (Part 3 Analytical (Physio-Chemical, Biological And Microbiological Documentation))</p>
--

➤ **3.1 Drug substance**

3.1.1 Manufacture

บริษัทผู้ผลิต drug substance อยู่ในประเทศ Denmark กระบวนการผลิตแบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอนหลักคือ Cell culture Capture และ Purification ดังรูป โดยมีกระบวนการควบคุมการผลิต

Main section	Step	Description
Cell culture		
		Vial from WCB
	C1	Propagation in seed laboratory
	C2	Propagation in bioreactors
	C3	Cell culture in production bioreactor
	C4	Clarification of harvest
Capture		
	Z1	Capture by mixed mode chromatography, including detergent wash
Purification		
	Z2	Purification by Anti FVIII matrix
	Z3	Purification by anion exchange chromatography
	K1	20 nm virus clearance filtration
	Z4	Purification and buffer exchange by size exclusion chromatography
		Drug substance (frozen)
Explanation:		
C: Steps in cell culture		
Z: Chromatographic step		
K: Filtration step		

ผลการประเมิน

ผู้ผลิต Drug substance ที่ได้รับการรับรองและตรวจสอบมาตรฐานการผลิตและมีเอกสารหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการในการผลิตยา (GMP) ที่ยัง valid จากประเทศ Denmark

3.1.2 Control of drug material

มีการระบุ in-process controls และ critical parameter รวมถึงการติดตาม ประเมินผลในระหว่างการผลิต แสดงเป็นแผนผังที่ชัดเจน มีการระบุค่าที่ยอมรับได้ในแต่ละขั้นตอน เพื่อให้มั่นใจว่ากระบวนการผลิตเป็นไปตามที่วางแผนไว้ มีการแสดงระบุ specification ของสารต่างๆที่ใช้ในกระบวนการผลิต

การควบคุมการผลิตเป็นไปตาม ICH Q5B guideline การเก็บรักษา cell-banking ซึ่งประกอบด้วย Master cell bank และ Working cell bank เป็นไปตาม ICH Q5D guideline นอกจากนี้มีการกำหนด specification ซึ่งเป็นไปตามเกณฑ์ ICH Q6B guideline มีการวิเคราะห์ในแต่ละ batch สำหรับ Reference standard หรือ material ได้รับการ Calibrated ตาม WHO 8th International standard Factor VIII Concentration โดยใช้ Chromogenic assay (Ph.Eur.monograph 2.7.4)

ผลการประเมิน

ผลประเมินคุณภาพของ Turoctocog alfa พบว่ามีการควบคุมการผลิตเป็นไปตาม guideline และผ่าน acceptance criteria

3.1.3 Container closure system

ในส่วนของ bulk material จะเก็บใน PE bulk container และปิดด้วย PE stopper

ผลการประเมิน

ผลประเมินคุณภาพ พบว่ามีความเหมาะสมและเป็นไปตามมาตรฐานและยอมรับได้

3.1.4 Stability

มีการทดสอบความคงตัวของ drug substance โดยพบว่ามี Shelf-life 24 เดือน เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ - 80°C±10°C

ผลการประเมิน

มีการทดสอบความคงสภาพของสารทุกชั้นตอนและมีความเหมาะสมตามมาตรฐานที่กำหนด

➤ **3.2 Drug product**

3.2.1 Manufacture

บริษัท Novo Nordisk A/S Hagedornsvej Gentofte, DK-2820 ประเทศ Kingdom of Denmark ได้รับการรับรองมาตรฐานการผลิตที่ดีและเป็นสมาชิก PIC/s

ผลการประเมิน

บริษัท Novo Nordisk A/S เป็นสถานที่ผลิตยาที่ได้รับอนุญาตผลิตยา Biological medical products ได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/S ที่ไทยยอมรับ ในหมวด Biotechnology product และมีเอกสารรับรองการผลิตที่ดี (Certificate of GMP compliance of a manufacturer) จากประเทศเดนมาร์ก

3.2.2 Qualitative and quantitative particulars of the constituents

ตาราง สูตรตำรับยา (Formulation) ชื่อและปริมาณของตัวยาสำคัญและส่วนประกอบในตำรับยา Novoeight (Composition of Turoctocog alfa)

ชื่อสามัญ/ชื่อวัตถุ	เอกสารอ้างอิง
ตัวยาสำคัญ	
Turoctocog alfa	Novo Nordisk A/S
ส่วนประกอบ	
L-Histidine	Ph Eur, USP, JP
Sucrose	Ph Eur, USP, JP
Polysorbate 80	Ph Eur, USP, JP

Sodium Chloride	Ph Eur, USP, JP
L-Methionine	Ph Eur, USP, JP
Calcium_chloride dihydrate	Ph Eur, USP, JP
Water for injections	Ph Eur, USP, JP
Sodium hydroxide	Ph Eur, USP, JP
Hydrochloric acid	Ph Eur, USP, JP
ช่องว่างเหนือสารภายในขวด บรรจุสาร	
Nitrogen	Ph Eur, USP, JP

ผลการประเมิน

สูตรตำรับยามีความเหมาะสมและส่วนประกอบมีการตรวจสอบคุณภาพมาตรฐานอย่างเหมาะสม (อ้างอิงตาม Ph Eur, USP, JP และ in-house specification)

3.2.3 Control of drug product

มีกระบวนการควบคุมคุณภาพของ drug product ด้วย In-Process Control Testing, Quality Control Testing, Labeling and Secondary Packaging, Release of Finished Drug Product โดยผู้ผลิตที่ได้รับการรับรองมาตรฐาน GMP จากการประเมินของ CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use)

ผลการประเมิน

ผลประเมินคุณภาพ พบว่าผ่าน acceptance criteria และได้รับการรับรองการประเมินของ CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use)

3.2.4 Container Closure System

ภาชนะบรรจุเป็นระบบปิด ซึ่งเป็นไปตามมาตรฐานและยอมรับได้

3.2.5 Stability

การทดสอบความคงตัวของ drug product เป็นไปตาม ICHQ5C โดยดูการเกิด Oxidized form และ Purity เป็น Critical parameter ผลสรุปว่า drug product มีความคงตัวที่ 30 เดือน ภายใต้อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และคงตัว 9 เดือนภายใต้อุณหภูมิห้อง ($\leq 30^{\circ}\text{C}$)

ผลการประเมิน

Drug product มี stability ที่เหมาะสมสอดคล้องตาม ICH guideline และมีความเหมาะสมของข้อมูล stability ตาม ASEAN stability guideline

สรุปผลการประเมินด้านคุณภาพ (Assessor's conclusions on Quality)

ในภาพรวมข้อมูลด้านคุณภาพของตำรับยา Novoeight มีคุณภาพเชื่อถือได้ โดยประเมินจากผลการวิเคราะห์รายยอดรายงานผลการประเมินต่อสาธารณะของสหภาพยุโรป ออสเตรเลียและสหรัฐอเมริกา รวมทั้งการวิเคราะห์เพิ่มเติมตามบริบทและข้อกำหนดของไทย-อาเซียน พบว่าประเด็นสำคัญหรือข้อกังวลสำคัญที่มีผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาได้มีการให้เหตุผลและชี้แจงข้อมูลเพิ่มเติมแล้ว จากนั้นได้นำเสนอในการประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญที่ปรึกษาทางวิชาการในการประเมินทะเบียนตำรับยาเมื่อวันที่ 4 กันยายน 2560 พบว่า มีความเห็นสอดคล้องกับผลการประเมินข้างต้น

ส่วนที่ 4 สรุปผลทาง Non-clinics (Part 4 Non-clinical document)

➤ **4.1 Pharmacokinetics and Activity profile**

การทดสอบในหลอดทดลอง (*in vitro*) เพื่อศึกษาลักษณะการออกฤทธิ์ของ Turoctocog alfa เมื่อเข้าสู่ร่างกาย โดยดูความจำเพาะต่อการเข้าจับของ Turoctocog alfa ต่อ vWF (von Willebrand factor) ซึ่งเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด ตามปกติ endogenous Factor VIII และ vWF ที่จะ form complex ในเลือด การทดลองนี้จะเปรียบเทียบ Turoctocog alfa กับผลิตภัณฑ์ Factor VIII รุ่นที่ 3 อื่นๆ ได้แก่ Advate (recombinant Factor VIII ชนิด Full-length B-domain) และ Refracto (recombinant Factor VIII ชนิด B-domain deleted) พบว่า Turoctocog alfa มีรูปแบบการเข้าจับกับ vWF ไม่แตกต่างจาก recombinant Factor VIII อื่นๆ ซึ่งเลียนแบบเหมือน endogenous Factor VIII

การศึกษาในสัตว์ทดลอง (*in vivo*) ศึกษา Pharmacokinetics parameter, Activity profile ของ Turoctocog alfa เทียบกับผลิตภัณฑ์ Factor VIII รุ่นที่ 3 อื่นๆ พบว่ามีลักษณะรูปแบบที่เหมือนกัน

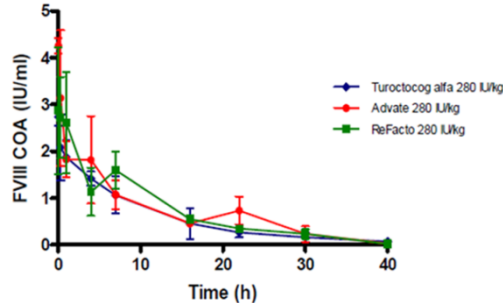
สรุปได้ดังตารางรูปภาพแสดง Pharmacokinetic ของ Turoctocog alfa เทียบกับ ผลิตภัณฑ์ Recombinant Factor VIII อื่นๆ

PK parameters:	turoctocog alfa			Advate [®]	ReFacto [®]
	80	180	280	280	280
Dose levels (IU/kg)	80	180	280	280	280
Assay	COA/ELISA	COA/ELISA	COA/ELISA	COA/ELISA	COA/ELISA
AUC (h*IU/mL)	7.1/ 3.6	20/ 10	26/ 20	28/ 17	29/ 20
C _{max} (IU/mL)	1.04/ 0.49	1.96/ 1.12	2.74/ 2.01	4.26/ 2.64	2.87/ 1.99
CL (mL/h/kg)	11/ 22	9/ 18	11/ 14	10/ 17	10/ 14
V _{ss} (mL/kg)	73/ 231	90/ 162	117/ 185	108/ 257	97/ 159
t _{1/2} (h)	4.9/ 7.4	7.2/ 6.8	7.8/ 9.6	7.3/ 11	6.7/ 8.2

Additional Information: Blood samples were taken in the interval of 0-40 h post administration according to a sparse sample procedure. Comparison of antigen (ELISA) and chromogenic activity data for the three FVIII compounds indicated that the pharmacokinetic properties of turoctocog alfa, ReFacto[®] and Advate[®] were similar. The t_{1/2} in F8 knock-out mice given a single i.v. dose of 280 IU/kg of turoctocog alfa, Advate[®] and ReFacto[®] was estimated to 6.7 – 7.8 hrs based on chromogenic activity with a clearance value for all compounds of 10-11 mL/h/kg. Dose proportionality of turoctocog alfa was observed in the range of 80-280 IU/kg.

รูปภาพแสดง Factor VIII activity ของ Turoctocog alfa เทียบกับ ผลิตภัณฑ์ Recombinant Factor VIII อื่นๆ

Figure 2: Pharmacokinetics of FVIII in FVIII knock-out mice. FVIII activity as function of time after i.v. administration of 280 IU/kg turoctocog alfa, ReFacto and Advate



➤ 4.2 Toxicology

การทดลองใน Cynomolgus monkeys ให้ได้รับ Turoctocog alfa เพื่อศึกษา Single dose toxicity พบว่า เมื่อให้ปริมาณ Turoctocog alfa ขนาด 5000 IU/kg ไม่พบว่ามีสัตว์ทดลองตาย

การทดลองใน Sprague Dawley rats และ Cynomolgus monkey เพื่อศึกษา Repeat dose toxicity โดยให้ Turoctocog alfa daily intravenous นาน 2 สัปดาห์ ไม่มีรายงานการเกิด Toxicity เมื่อให้ขนาดยาถึง 1250 IU/kg ใน Sprague Dawley rats และ 5000 IU/kg ใน Cynomolgus monkey รวมทั้งไม่มีผลต่อการแสดงอาการทางคลินิก น้ำหนักตัว การบริโภคอาหาร ระบบการมองเห็น ระบบเลือด ปัสสาวะ อวัยวะต่างๆ ในสัตว์ทดลอง นอกจากนี้ไม่มีข้อมูลที่บ่งชี้ว่ายามีผลต่อ Reproduction toxicity, local tolerance

- Genotoxicity

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองไม่พบการทำการศึกษาด้านการก่อให้เกิดความผิดปกติของยีน

- Carcinogenicity

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองไม่พบการทำการศึกษาด้านการก่อให้เกิดความผิดปกติของการเกิดมะเร็ง

ผลการพิจารณา

ในภาพรวมข้อมูลด้านพรีคลินิก ของตำรับยา Novoeight เชื่อถือได้ Study design ที่ทดลองในกลุ่ม สัตว์ทดลองมีจำนวนศึกษาที่ยอมรับได้ มีการยึดตามแนวทางที่เหมาะสม ชีวประสิทธิผลและคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์เทียบเท่ากับผลิตภัณฑ์ Factor VIII ตัวอื่นๆ และไม่พบ unexpected toxicity จากการประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญที่ปรึกษาทางวิชาการในการประเมินทะเบียนตำรับยาเมื่อวันที่ 4 กันยายน 2560 และผลการวิเคราะห์รวมยอดรายงานผลการประเมินต่อสาธารณสุขของสหภาพยุโรป ออสเตรเลีย และสหรัฐอเมริกา พบว่า มีความเห็นสอดคล้องกับผลการประเมินข้างต้น

ส่วนที่ 5 สรุปผลทาง clinics (Part 5 Clinical Summary)

ยา Novoeight มีตัวยาสำคัญคือ Turoctocog alfa ได้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาในข้อบ่งใช้ คือ Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) โดยมีการศึกษาทางคลินิกเพื่อสนับสนุนข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย ดังแสดงในตารางดังนี้

ตาราง สรุปการศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการสนับสนุนการขึ้นทะเบียนตำรับยา turoctocog alfa

Trial ID	Phase	Dose (Turoctocog alfa)	Number of dosed patients	Trial description
NN7008-3522	1	50 IU/kg (single dose) Advate: 50 IU/kg (single dose)	23 adolescent or adult patients with severe haemophilia A	First human dose trial A multicentre, multinational, open-label, first human dose, pharmacokinetic, safety, single-dose trial using a sequential design in patients with haemophilia A.
NN7008-3893	1	50 IU/kg (single dose)	4 adult patients with severe haemophilia A	Pharmacokinetics trial (two lots) A multicentre, open-label, trial investigating the pharmacokinetics of a single dose of Turoctocog alfa in patients with haemophilia A.
NN7008-3600	1	50 IU/kg (single dose)	7 adult patients with severe haemophilia A Pharmacokinetics: 6 patient	Pharmacokinetics in Japanese patients A multicentre, open-label, single-dose trial investigating the pharmacokinetics of Turoctocog alfa in Japanese patients with haemophilia A.
NN7008-4015	1	50 IU/kg (single dose)	15 patients with severe haemophilia A (FVIII<1%)	Pharmacokinetics trial A multicentre, open-label trial investigating the pharmacokinetics of Turoctocog alfa in patients with haemophilia
NN7008-3543	3	<u>Prevention</u> : 20–40 IU/kg every second day or 20–50 IU/kg three times weekly. <u>Treatment of bleeds and surgery</u> : At the Investigator’s discretion. Pharmacokinetics: 50 IU/kg (single dose) preceded by preventive dosing for 3–6 months (wash-out period of ≥ 4 days prior to the pharmacokinetic session)	Total (including subtrial): 150 adolescent or adult patients with severe haemophilia A. Surgery sub-trial: 9 patients Pharmacokinetics: 22 patients (same patients as in Trial NN7008-3522)	<u>Pivotal trial</u> A multicentre, multinational, open-label, safety, efficacy, single-arm trial in patients with severe haemophilia A investigating Turoctocog alfa when used for prevention and treatment of bleeds. The trial included a sub-trial designed to evaluate the safety and efficacy of Turoctocog alfa when used for prevention and treatment of bleeding during surgical procedures and in the surgery period. The pharmacokinetics of Turoctocog alfa was assessed following 3–6 months of preventive dosing in patients who had completed Trial NN7008-3522
NN7008-3545	3	Pharmacokinetics: 50 IU/kg (single dose). Patients’ previous product: 50 IU/kg (single dose)	Total: 63 paediatric patients (below 12 years of age) with severe haemophilia A.	Paediatric trial A multicentre, open-label, non-controlled safety, efficacy and pharmacokinetic trial of Turoctocog alfa in paediatric patients with haemophilia A.

		Prevention: 25–50 IU/kg every second day or 25–60 IU/kg three times weekly. Treatment of bleeds and surgery: At the investigator’s discretion.	Pharmacokinetics: 28 patients	
NN7008-3568	3	Prevention: 20–50 IU/kg every second day or 20–60 IU/kg three times weekly. Treatment of bleeds/on- demand and surgery: At the investigator’s discretion.	Total (including sub- trial): 187 paediatric, adolescent or adult patients with severe haemophilia Ab Surgery sub-trial: 2 patients	Extension trial A multicentre, multinational, open- label, non- randomised, single-arm, safety and efficacy extension trial in patients with haemophilia A investigating Turoctocog alfa when used in a preventative or on-demand treatment regimen. The trial includes a sub- trial designed to evaluate safety and efficacy of Turoctocog alfa during surgery.

➤ 5.1 ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

มี 5 การศึกษาที่สนับสนุนการศึกษาข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ระดับรุนแรงมากและเป็นผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้รับการรักษามาก่อน (Previous treated patient) แสดงเป็น Factor VIII activity โดยใช้ 1. aPTT (clotting assay) 2. Chromogenic substrate assay ได้ผลดังนี้

5.1.1 ผลการศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ในขนาดแรก (single dose) โดยเปรียบเทียบ Turoctocog alfa และ Advate ซึ่งเป็น Full-length recombinant Factor VIII (Trial-NN7008-3522) พบว่าลักษณะพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ไม่มีความแตกต่างกัน

ตารางแสดง : Single-dose pharmacokinetics of Turoctocog alfa in adult and adolescent patients with haemophilia A-Full analysis set, dose-adjusted and excluding outliers

Parameter	Clotting assay	Chromogenic assay
	Mean (SD)	Mean (SD)
Incremental Recovery (IU/mL)/(IU/kg)	0.02 (0.02)	0.028 (0.006)
AUC (IU*h/mL)	14.22 (3.75)	18.7 (5.08)
Total CL (mL/h/kg)	274.9 (87.77)	209.7 (67.15)
Weight normalized CL (ml/h/kg)	3.74 (0.95)	2.87 (0.80)
t½ (h)	10.83 (4.95)	10.04 (3.59)
Vss (mL/kg)	53.43 (10.88)	44.31 (28.17)
Cmax (IU/mL)	1.07 (0.16)	1.54 (0.29)
MRT (h)	15.43 (6.36)	16.4 (10.14)

5.1.2 ผลการศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์เปรียบเทียบระหว่าง first dose (Trial-NN7008-3522) และ after preventing dosing 3-6 เดือน (Trial- NN7008-3543) พบว่าลักษณะพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ไม่มีความแตกต่างกัน

ตารางแสดง : Comparison of pharmacokinetic endpoints of Turoctocog alfa after first dose and after preventive dosing for 3-6 month to adult and adolescent patients with haemophilia A

Parameter	Clotting assay		Chromogenic assay	
	Trial 3522 Mean (SD)	Trial 3543 Mean (SD)	Trial 3522 Mean (SD)	Trial 3543 Mean (SD)
Incremental Recovery (IU/mL)/(IU/kg)	0.020 (0.002)	0.023 (0.003)	0.027(0.005)	0.028(0.004)
AUC (IU*h/mL)	13.87 (2.68)	13.90 (3.63)	17.65 (3.55)	16.93 (5.26)
Total CL (mL/h/kg)	269.7 (75.57)	284.4 (91.82)	213.0 (57.99)	238.9 (84.64)
t½ (h)	10.47 (2.34)	10.50(5.19)	9.47 (2.38)	8.65 (2.09)
Vss (mL/kg)	3576.7 (589.8)	3412.4(702.9)	2814.8 (883.9)	2806.6 (783.6)
Cmax (IU/mL)	1.03 (0.11)	1.40 (0.60)	1.50 (0.21)	1.70(0.71)
MRT (h)	13.79 (2.53)	12.89 (3.52)	13.82 (4.70)	12.39 (2.68)

5.1.3 ผลการศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ young children (0-<6 ปี) และ Older children (6-12 years) เทียบกับผู้ใหญ่ (Trial-NN7008-3545) พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กมี Clearance สูงกว่า ในขณะที่ Half-life และ Area under the curve ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ใหญ่

ตารางแสดง: การเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ young children(0-<6 ปี) และ Older children (6-12 years) เทียบกับผู้ใหญ่

	Parameter/ Measurement	Clotting assay	Chromogenic assay
Young children (0- <6 years)	AUC	น้อยกว่า 30%	น้อยกว่า 35%
	CL	มากกว่า 67%	มากกว่า 60%
	Half-life	น้อยกว่า 29%	น้อยกว่า 0.4%
Older children (6-12 years)	AUC	น้อยกว่า 22%	น้อยกว่า 23%
	CL	มากกว่า 34%	มากกว่า 29%
	Half-life	น้อยกว่า 26%	น้อยกว่า 6%

5.1.4 ผลการศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอในคนญี่ปุ่น (Trial-NN7008-3600) พบว่า ไม่มีความแตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยอื่นๆ

ตารางแสดง: Single-dose pharmacokinetics of Turoctocog alfa in Japanese patients with haemophilia A – Full analysis set, dose-adjusted

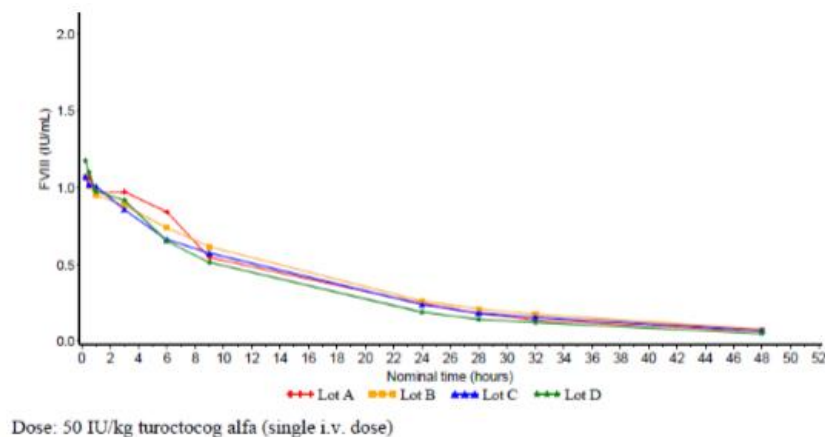
Trial NN7008-3600	Clotting assay	Chromogenic assay
	Mean (SD)	Mean (SD)
Incremental recovery(IU/mL)/(IU/kg)	0.024 (0.005)	0.033 (0.007)
AUC (IU*h/mL)	23.14 (10.81)	29.40 (13.23)
Total CL (mL/h)	161.9 (64.8)	124.1 (47.0)
Weight-normalised CL (mL/h/kg)	2.54 (1.06)	1.93 (0.64)
t _{1/2} (h)	12.61 (5.07)	15.46 (6.76)
V _{ss} (mL/kg)	37.51 (8.59)	33.76 (7.37)
C _{max} IU/mL	1.38 (0.37)	1.84 (0.37)
MRT (h)	17.12 (7.63)	20.36 (10.57)

Dose: 50 IU/kg turoctocog alfa (single i.v. dose); N=6

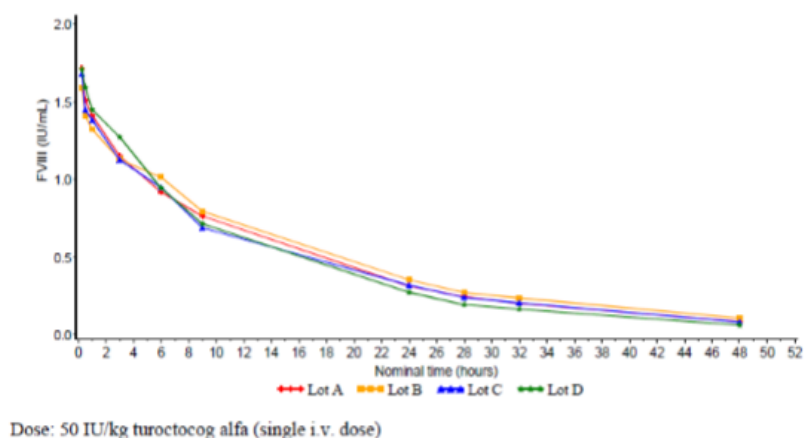
Adolescent patients (12–<18 years)

5.1.5 ผลการศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์เปรียบเทียบระหว่างรุ่นของผลิตภัณฑ์ (lots) (Trial-NN7008-3893, Trial-NN7008-4015) พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างรุ่นของผลิตภัณฑ์

กราฟแสดง: Mean profiles for FVIII activity (dose-adjusted) for 2000 IU (lots A,B and C) and 3000 IU (lot D) of Turoctocog alfa –clotting assay-full analysis set



กราฟแสดง Mean profiles for FVIII activity (dose-adjusted) for 2000 IU (lots A,B and C) and 3000 IU (lot D) of Turoctocog alfa –chromogenic assay-full analysis set



ผลสรุปการศึกษาทางคลินิกด้านคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ Turoctocog alfa แบบ Single dose หรือ After preventing dose หรือ ในกลุ่มผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นหรือในแต่ละรุ่นของผลิตภัณฑ์มีลักษณะ Pharmacokinetic parameter หรือ Factor VIII activity ที่มีเหมือนกัน มีเพียงกลุ่มผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปีที่มี Pharmacokinetic parameter แตกต่างไป พบว่ามี Clearance มากกว่า ขณะที่ Half-life และ AUC ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่จึงเป็นเหตุผลว่าขนาดของยาที่ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กต่ำกว่า 12 ปีต้องใช้ในขนาดที่สูงหรือถี่กว่าผู้ใหญ่

➤ 5.2 ข้อมูลด้านประสิทธิผลของยา (Efficacy)

มี 3 การศึกษาหลักคือ Trial-NN7008-3543, Trial-NN7008-3545, Trial-NN7008-3568 ที่สนับสนุนการใช้ Novoeight หรือ Turoctocog alfa เพื่อใช้สำหรับรักษาและป้องกันภาวะเลือดออกในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ (ภาวะขาดแฟคเตอร์แต่กำเนิด) โดยผลลัพธ์ (outcome) ที่ใช้ศึกษาแต่ละข้อบ่งใช้ของผลิตภัณฑ์คือ

1. เพื่อป้องกันภาวะเลือดออก (Bleeding prevention) โดยผลลัพธ์ที่ศึกษาคือ Annualised Bleeding Rate (จำนวนครั้งการเกิดเลือดออกของผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ใน 1 ปี ที่ได้รับ Turoctocog alfa เพื่อป้องกันการเกิดเลือดออก)

2. เพื่อรักษาภาวะเลือดออก (Treatment of bleeds) โดยผลลัพธ์ที่ศึกษาคือ Haemostatic effect of Turoctocog alfa (ผลการตอบสนองของผู้ป่วยหลังการเกิดเลือดออกและได้รับ Turoctocog alfa เพื่อควบคุมภาวะเลือดออกนั้น) โดยแบ่งออกเป็น 4 ระดับคือ None, Moderate, Good, Excellent และ จำนวนครั้งของการฉีด Turoctocog alfa ในการหยุดเลือดออก (Number of infusion of Turoctocog alfa used for treatment of bleed) ผลการศึกษาสรุปได้ดังนี้

1. ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ Turoctocog alfa เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออก (Prophylaxis) แสดงอัตราการเกิดการเลือดออกของคนไข้ (Annualised Bleeding Rate) ดังตาราง

Study/Outcome	NN7008-3543	NN7008-3545	NN7008-3568	Pooled trial
Estimate mean (bleed/patient/year)	6.5	5.33	3.13	4.06
95% CI (bleed/patient/year)	5.30-7.97	3.9-7.28	2.61-3.76	3.47-4.74

สรุปผล พบว่าผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีประวัติเคยได้รับการรักษามาก่อน (Previous treated treatment) และมีระดับความรุนแรงมาก (severe haemophilia A) โดยทั่วไปผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิด spontaneous bleeding และจาก Systematic review รวบรวมการศึกษาการเกิด annualized bleeding rate ในผู้ป่วย Haemophilia A (FVIII activity < 2%) พบว่าเกิดเฉลี่ย 6.4 ครั้งต่อปี ดังรูป เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Turoctocog alfa เพื่อป้องกันการเกิด bleeding สามารถป้องกันการเกิดได้โดยเฉลี่ยเกิดเลือดออก 4.06 ครั้งต่อปี

Table 4-3 Historical mean annualised bleeding rates in patients with haemophilia A (FVIII activity < 2%)

Ref no.	Reference	On-demand		Prophylaxis	
		Mean annualised bleeding rate	Number of Patients	Mean annualised bleeding rate	Number of patients
4	<i>Courter, 2001²⁰</i>	18	27	4	27
5	Lusher, 2003 ²¹	23	85	10	85
5	<i>Lusher, 2003²¹</i>	-	-	6	45
9	Tarantino, 2004 ²⁶	-	-	6.3	107
10	Nemes, 2007 ²⁷	-	-	4.9	49
11	Recht, 2009 ²⁸	-	-	3.9 ^d	94
15	Abshire, 2000 ²²	34	27	8.3	38
17	Smith, 2005 ^{a29}	-	-	10.3	32
18	<i>Manco-Johnson, 2007²³</i>	18	33	3.3	32
25	Schwartz, 1990 ^{b24}	19 ^c	56	-	-
Weighted mean		22.0	228	6.4	509

Studies in *italics* did not include adults. Ref no. = Reference number in Swedish Council on Health Technology assessment report, chapter 3.1.1. a: 5/32 patients had moderate haemophilia A (FVIII activity of 2–5%). b: 4/56 patients had moderate haemophilia A (FVIII activity of 2–5%). c: Two annualised bleeding rates could be derived from this publication (19.0 and 24.4 bleeds/patient/year). As a conservative approach, the lowest annualised bleeding rate was chosen. d: Two annualised bleeding rates were reported in this publication (3.9 and 7.7 bleeds/patient/year). As a conservative approach, the lowest annualised bleeding rate was chosen.

2. ผู้ป่วยที่ใช้ Turoctocog alfa เพื่อรักษาภาวะเลือดออก พิจารณาประสิทธิภาพของยาจาก Haemostatic response โดยวัดการตอบสนองต่อการรักษาออกเป็น 4 ระดับคือ 1. Excellent 2. Good 3. Moderate 4. None หากระดับการตอบสนองอยู่ในช่วง Excellent หรือ Good จะถูกคำนวณออกมาเป็น Success rate และจำนวนครั้งของการฉีด Turoctocog alfa ในการหยุดเลือดออก (Number of infusion of Turoctocog alfa used for treatment of bleed)

ตารางแสดง: Haemostatic response ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีประวัติเคยได้รับการรักษามาก่อน (Previous treated treatment) และมีระดับความรุนแรงมาก (severe haemophilia A) โดยใช้ Turoctocog alfa เพื่อรักษาภาวะ bleeding

Study/Outcome		NN7008-3543		NN7008-3545		NN7008-3568
		Adolescent	Adult	0-<6 years	6-12 years	(Extension trial)
Haemostatic effect on treatment (4 point rating scale)	Excellent	28%		54%		46%
	Good	53%		38%		41%
	Moderate	12%		4%		12%
	None	2.40%		1.60%		1%
	Success rate	84.50%		94.30%		87.20%
Number of infusion of Turoctocog alfa used for treatment of bleed	1 infusion	71.5%		81%		78.7%
	2 infusion	17.8%		14.3%		12%
	Mean (infusion/bleed)	1.5		1.3		Not report

สรุปผลในภาพรวมพบว่า การรักษาภาวะเลือดออกด้วย Turoctocog alfa มี success rate ที่ 84.50-94.30% และใช้ 1-2 infusion สามารถหยุด bleeding ได้

ผลสรุปการศึกษาทางคลินิกด้านประสิทธิผล

เมื่อให้ Turoctocog alfa ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอ ชนิดรุนแรงมาก สามารถป้องกันการเกิด bleeding โดยเฉลี่ยเกิดเลือดออก 4.09 ครั้งต่อผู้ป่วย 1 คน ต่อ 1 ปี ซึ่งปกติผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสการเกิด spontaneous bleeding ดังนั้นยานี้จึงมีประสิทธิผลช่วยป้องกันการเกิด bleeding ได้ และจากการศึกษาการรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอ ชนิดรุนแรงมาก พบว่า การตอบสนองของผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระดับ Excellent หรือ Good โดยคิดออกมาเป็น success rate โดยเฉลี่ย 84.50-94.30% และใช้ Turoctocog alfa 1-2 infusion สามารถหยุด bleeding ได้ ซึ่งแสดงว่า Turoctocog alfa สามารถควบคุมการเกิดเลือดออกได้ดี

➤ 5.3 ข้อมูลด้านความปลอดภัย (Safety)

จากการรายงานการเกิดสารต้านต่อแฟคเตอร์ 8 (Factor VIII inhibitor development) พบว่ายังไม่มีผู้ป่วยเกิดสารต้าน Factor VIII และข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิก สรุปได้ดังตารางนี้

Table 2 Frequency of adverse drug reactions in clinical trials

System Organ Class	Frequency*	Adverse reaction
Psychiatric disorders	Uncommon	Insomnia
Nervous system disorders	Uncommon	Headache, dizziness
Cardiac disorders	Uncommon	Sinus tachycardia
Vascular disorders	Uncommon	Hypertension, lymphoedema
Hepatobiliary disorders	Common	Hepatic enzymes increased**
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Musculoskeletal stiffness, arthropathy, pain in extremity, musculoskeletal pain
General disorders and administration site conditions	Common	Injection site reactions***
	Uncommon	Fatigue, feeling hot, oedema peripheral, pyrexia
Investigations	Uncommon	Heart rate increased
Injury, poisoning and procedural complications	Uncommon	Contusion

* Calculated based on total number of unique patients in all clinical studies (214).

** Hepatic enzymes increased include alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase and bilirubin.

*** Injection site reactions include injection site erythema, injection site extravasation and injection site pruritus.

จากข้อมูลข้างต้นพบว่า เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นสามารถยอมรับได้ ไม่มี unexpected pattern ของ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ส่วนผลข้างเคียงที่พบบ่อย (common) คือ hepatic enzyme increase และ Injection site reaction นอกจากนี้มีการศึกษาการเกิด Factor VIII inhibitor ซึ่งยังไม่พบการรายงานการเกิด Factor VIII inhibitor

ผลการประเมินดังกล่าวสอดคล้องกับผลการประเมินของ EMA TGA และ USFDA คือ Turoctocog alfa มีความปลอดภัยในการใช้ โดยไม่พบ unexpected adverse event ความปลอดภัยในเด็กและผู้ใหญ่ไม่แตกต่างกัน ไม่พบการรายงานการเกิด Factor VIII inhibitor และการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน

สรุปผลการประเมินด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา Turoctocog alfa

ผลสรุปจากตารางด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอที่มีระดับความรุนแรงมาก โดยปกติผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิด Spontaneous bleeding และข้อมูล Systematic review รวบรวมผลการศึกษาระบาด annualized bleeding rate ในผู้ป่วย Haemophilia A (FVIII activity < 2%) พบว่า เกิดเฉลี่ย 6.4 ครั้งต่อปี Turoctocog alfa สามารถควบคุมการเกิด bleeding ได้ โดยอัตราการเกิดเลือดออกเฉลี่ย 4.09 ครั้งต่อปี นอกจากนี้ยังมีประสิทธิผลในการรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรง การตอบสนองของผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระดับ Excellent และ Good ซึ่งคำนวณเป็น success rate โดยเฉลี่ย 84.50-94.30% และฉีดยาจำนวน 1-2 ครั้ง สามารถหยุดอาการเลือดออกของผู้ป่วยได้ ในด้านความปลอดภัยปัจจุบันยังไม่พบรายงานการเกิด Factor VIII inhibitor และทางบริษัทได้มีแผนการจัดการดังกล่าวในส่วนของ risk management plan (RMP) โดยจัดอยู่ในประเภท Important identified risks นอกจากนี้อาจพบอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ อย่างเช่น hepatic enzyme increase และ Injection site reaction

ผลการวิเคราะห์รวบรวมเอกสารงานผลการประเมินต่อสาธารณะของสหภาพยุโรป ออสเตรเลีย และสหรัฐอเมริกา พบว่าสอดคล้องกับผลการศึกษาข้างต้น และจากการประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญที่ปรึกษาทางวิชาการในการประเมินทะเบียนตำรับยาเมื่อวันที่ 4 กันยายน 2560 พบว่า มีความเห็นสอดคล้องกับผลการประเมินข้างต้น ซึ่งข้อมูล Novoeight ที่ยื่นขอขึ้นทะเบียนมีข้อมูลทาง clinical ศึกษาในกลุ่มประชากรที่สอดคล้องเหมาะสมกับข้อบ่งใช้ มีข้อมูลที่เพียงพอในการสนับสนุนให้เชื่อได้ว่ามีประสิทธิผลตามข้อบ่งใช้ที่ขอขึ้นทะเบียน คือ “Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency)” จึงสรุปได้ว่า ในภาพรวมข้อมูลด้านคลินิกของตำรับยา Novoeight น่าเชื่อถือได้

ส่วนที่ 6 แผนการจัดการความเสี่ยง (Part 6 Risk management plan)

แผนจัดการความเสี่ยง (Risk management plan): Pharmacovigilance สำหรับตำรับยา Turoctocog alfa สรุปลงได้ดังนี้

Importance identified risks		
Risk	Management	
	Planned Pharmacovigilance Actions	Planned Risk Minimization Actions
1. Inhibitor development	<ul style="list-style-type: none"> - Routine PhV activities ซึ่งมี Immunogenicity questionnaire - Ongoing trials NN7008-3568 และ NN7008-3809 - PASS NN7008-3553 	<ul style="list-style-type: none"> - แสดงคำเตือนในเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์เรื่องความเสี่ยงต่อการเกิด inhibitor ในผู้ป่วยที่ใช้ Factor 8
2. Allergic/hypersensitivity reaction	<ul style="list-style-type: none"> - Routine PhV activities ซึ่งมี Hypersensitivity questionnaire - Ongoing trials NN7008-3568 และ NN7008-3809 - PASS NN7008-3553 	<ul style="list-style-type: none"> - แสดงคำเตือนในเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ว่า ผลิตภัณฑ์ Novoeight อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดการแพ้ โดยระบุนอกอาการของการแพ้ลงในเอกสารกำกับยา
Important Potential Risk		
Risk	Management	
	Planned Pharmacovigilance Actions	Planned Risk Minimization Actions
1. Mix-up of different strengths	<ul style="list-style-type: none"> - Routine PhV activities - PASS NN7008-3553 	<ul style="list-style-type: none"> - เอกสารกำกับยาจะระบุให้ตรวจสอบชื่อ ความแรง สีของผลิตภัณฑ์ ให้ถูกต้องก่อน - การทำให้สีของผลิตภัณฑ์ บริเวณจุกฝาของหลอดยา ให้มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนในแต่ละขนาด
Missing information		
Risk	Management	
	Planned Pharmacovigilance Actions	Planned Risk Minimization Actions
1. Elderly patients	<ul style="list-style-type: none"> - Routine PhV activities - PASS NN7008-3553 	<ul style="list-style-type: none"> - ระบุในเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ว่า ยังไม่มีการศึกษาที่รองรับแน่ชัด

		ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี
2. Previously untreated patients	- Routine PhV activities - Clinical trial NN7008-3809	- ระบุในเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ว่ายังไม่มีการศึกษาที่รองรับแน่ชัดในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่มีประวัติเคยได้รับการรักษามาก่อน
3. Patients with HIV (CD4+ T-cell < 200 cells/ μ L) or HCV (viral load > 200 particles/ μ L)	- Routine PhV activities	- ไม่มีกิจกรรมที่ช่วยลดความเสี่ยงเพิ่มเติม
4. Patients with renal or hepatic insufficiency	- Routine PhV activities - PASS NN7008-3553	- ไม่มีกิจกรรมที่ช่วยลดความเสี่ยงเพิ่มเติม
5. Patients with mild and moderate haemophilia	- Routine PhV activities - PASS NN7008-3553a	- ไม่มีกิจกรรมที่ช่วยลดความเสี่ยงเพิ่มเติม
6. Use in females with haemophilia A including pregnant and breastfeeding women	- Routine PhV activities	- ระบุในเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ว่ายังไม่มีการศึกษาที่รองรับแน่ชัดในกลุ่มผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอในผู้หญิง รวมทั้งหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร
7. Immune tolerance therapy	- Routine PhV activities - Clinical trial NN7008-3809	- ไม่มีกิจกรรมที่ช่วยลดความเสี่ยงเพิ่มเติม

Overall Benefit/Risk assessment

➤ Benefit-risk

จากการประเมินโดยผู้ประเมินภายใน สรุปว่า ตำรับยา Novoeight ขนาด 250 IU และ 500 IU ขอบ่งใช้คือ “Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency)” มีประโยชน์เหนือความเสี่ยง โดยวิเคราะห์ผลจาก Annualised Bleeding Rate และ Haemostatic Response ซึ่งสอดคล้องกับขอบ่งใช้ที่ทางบริษัทยื่นเสนอ มติจากการประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญที่ปรึกษาทางวิชาการในการประเมินทะเบียนตำรับยาเมื่อวันที่ 4 กันยายน 2560 ให้ผลการประเมินในทิศทางเดียวกัน อย่างไรก็ตามการใช้ยาจะต้องอยู่ในความดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และต้องมีการเฝ้าระวังติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือ Factor VIII inhibitor และอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ซึ่งทางบริษัทได้มีแผนการจัดการความเสี่ยงดังกล่าวซึ่งระบุไว้ใน Risk management plan ผลการประเมินดังกล่าวสอดคล้องกับรายงานผลการประเมินต่อสาธารณะของสหภาพยุโรป ออสเตรเลีย และสหรัฐอเมริกา ระบุว่า ไม่พบประเด็นสำคัญหรือข้อกังวลสำคัญที่มีผลต่อคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาได้มีการให้เหตุผลและชี้แจงข้อมูลเพิ่มเติมแล้ว

จึงควรรออนุมัติทะเบียนตำรับยา เป็นยาควบคุมพิเศษ ตามประกาศกระทรวงฯ ข้อ 3 ยาแผนปัจจุบันที่ใช้สำหรับมนุษย์ (ยาชีววัตถุใหม่) แบบมีเงื่อนไขโดยมีเงื่อนไขดังนี้

1. ใช้เฉพาะสถานพยาบาล (โรงพยาบาลหรือคลินิก) หรือหน่วยงานของรัฐที่เกี่ยวข้องเท่านั้น
2. ติดตามความปลอดภัยในการใช้ยาโดยติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในการใช้ยาตามหัวข้อ 1.8.3 SMP protocol ที่เสนอใน eCTD
3. ตรวจสอบเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน โดยการทดสอบประสิทธิภาพการให้ข้อมูลของข้อมูลยากับผู้บริโภค (user-testing) เพื่อประเมินความเข้าใจเอกสารกำกับยาก่อนนำไปใช้จริง และรายงานผลภายในไม่เกิน 6 เดือนหลังได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา
4. ส่งข้อมูลและดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยงที่บริษัทได้เสนอ ใน eCTD ตามหัวข้อ 1.8.2 Risk Management System โดยมีสรุปตามเอกสารแนบ

6 Summary of activities in the risk management plan by product

6.1 Elements for summary tables in the EPAR

6.1.1 Summary table of safety concerns

Table 6–1 Summary table of safety concerns

Summary of safety concerns	
Important identified risks	Inhibitor development
	Allergic/hypersensitivity reactions
Important potential risks	Mix-up of different strengths
Missing information	Elderly patients
	Previously untreated patients
	Patients with HIV (CD4 ⁺ T-cell < 200 cells/μL) or HCV (viral load > 200 particles/μL)
	Patients with renal or hepatic insufficiency
	Patients with mild and moderate haemophilia
	Use in females with haemophilia A, including pregnant and breast-feeding women
	ITI therapy

Abbreviations: HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; ITI = immune tolerance therapy

6.1.2 Table of ongoing and planned additional pharmacovigilance studies/activities in the pharmacovigilance plan

Table 6–2 Ongoing and planned additional pharmacovigilance studies/activities in the pharmacovigilance plan

Study/activity type, title, category (1-3)	Objectives	Safety concerns addressed	Status, Date for submission of interim or final reports
<p>Clinical trial NN7008-3809</p> <p>Safety and efficacy of turoctocog alfa in prevention and treatment of bleeds in paediatric previously untreated patients with haemophilia A. Category 3</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence rate of FVIII inhibitors - Frequency of adverse events - Haemostatic effect on treatment of bleeds - Annualised bleeding rate 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibitor development - Allergic/hypersensitivity reactions - PUPs - ITI therapy 	<p>Ongoing</p> <p>Final report (planned): 28 Dec 2018</p>
<p>PASS NN7008-3553</p> <p>A multi-centre non-interventional study of safety and efficacy of turoctocog alfa during long-term treatment of severe and moderately severe haemophilia A (FVIII ≤ 2%). Category 3</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence rate of FVIII inhibitors - Frequency of adverse events - Haemostatic effect on treatment of bleeds - Annualised bleeding rate 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibitor development - Allergic/hypersensitivity reactions - Mix-up of different strengths - Elderly patients - Patients with renal or hepatic insufficiency - Patients with moderate haemophilia 	<p>Ongoing</p> <p>Final report (planned): 02 Oct 2018</p>

--	--	--	--

Abbreviations: FVIII = factor VIII; ITI = immune tolerance induction; PASS = post-authorisation safety study; PUPs = previously untreated patients.

6.1.3 Summary of post-authorisation efficacy development plan

No further efficacy studies post-authorisation are needed for turoctocog alfa

6.1.4 Summary table of risk minimisation measures

Table 6–3 Summary table of risk minimisation measures

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
Identified risks		
Inhibitor development	<p>SmPC Section 4.4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • “The formation of neutralising antibodies (inhibitors) to factor VIII is a known complication in the management of individuals with haemophilia A. These inhibitors are usually IgG immunoglobulins directed against the factor VIII procoagulant activity, which are quantified in Bethesda Units (BU) per mL of plasma using the modified assay. The risk of developing inhibitors is correlated to the exposure to factor VIII, the risk being highest within the first 20 exposure days. Rarely, inhibitors may develop after the first 100 exposure days.” • “Cases of recurrent inhibitor (low titre) have been observed after switching from one factor VIII product to another in previously treated patients with more than 100 exposure days who have a previous history of inhibitor development. Therefore, it is recommended to monitor all patients carefully for inhibitor occurrence following any product switch.” • “In general, all patients treated with coagulation factor VIII products should be carefully monitored for the development of inhibitors by appropriate clinical observation and laboratory test. If the expected factor VIII activity plasma levels are not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate 	None

	<p>dose, testing for factor VIII inhibitor presence should be performed. In patients with high levels of inhibitor, factor VIII therapy may not be effective and other therapeutic options should be considered. Management of such patients should be directed by physicians with experience in the care of haemophilia and factor VIII inhibitors.”</p> <p>During post-marketing surveillance, adverse events related to inhibitor development will be closely monitored. In the event that inhibitors are suspected, an immunogenicity questionnaire will be utilised (Annex 7A).</p> <p>The questionnaire includes questions on treatment and inhibitor history as well as questions on the reported event.</p>	
<p>Allergic / hypersensitivity reactions</p>	<p>SmPC Section 4.3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • “Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Known allergic reaction to hamster protein.” 	<p>None</p>

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	<p>SmPC Section 4.4:</p> <ul style="list-style-type: none"> “Allergic type hypersensitivity reactions are possible with NovoEight[®]. The product contains traces of hamster proteins, which in some patients may cause allergic reactions. If symptoms of hypersensitivity occur, patients should be advised to discontinue use of the medicinal product immediately and contact their physician. Patients should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions including hives, generalised urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension, and anaphylaxis. In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented.” <p>During post-marketing surveillance, adverse events concerning allergic reactions will be closely monitored. In the event that allergic reactions are reported, a hypersensitivity questionnaire will be utilised in order to collect important information to allow for a full assessment of causal relationship to turoctocog alfa on a case-by-case basis (Annex 7B).</p>	
Potential risks		
Mix-up of different strengths	<p>Package leaflet:</p> <ul style="list-style-type: none"> “Check the name, strength and colour of the package, to make sure it contains the correct product.” 	None
Missing information		
Elderly patients	<p>SmPC Section 4.2:</p> <ul style="list-style-type: none"> “There is no experience in patients > 65 years.” 	None
PUPs	<p>SmPC Section 4.2:</p> <ul style="list-style-type: none"> “The safety and efficacy of NovoEight[®] in previously 	None

	<p>untreated</p> <p>patients have not yet been established. No data are available.”</p>	
Patients with severe HIV or HCV	None	None
Patients with renal or hepatic insufficiency	None	None
Patients with mild and moderate haemophilia A	None	None
Use in females	<p>SmPC Section 4.6:</p> <ul style="list-style-type: none"> “Animal reproduction studies have not been conducted with NovoEight[®]. Based on the rare occurrence of haemophilia A in women, experience regarding the use of factor VIII during 	None

Safety concern	Routine risk minimisation measures	Additional risk minimisation measures
	<p>pregnancy and breastfeeding is not available. Therefore, factor VIII should be used during pregnancy and breast-feeding only if clearly indicated.”</p>	
Use in ITI therapy	None	None

Abbreviations: BU = Bethesda Units; SmPC = summary of product characteristics; FVIII = factor VIII;

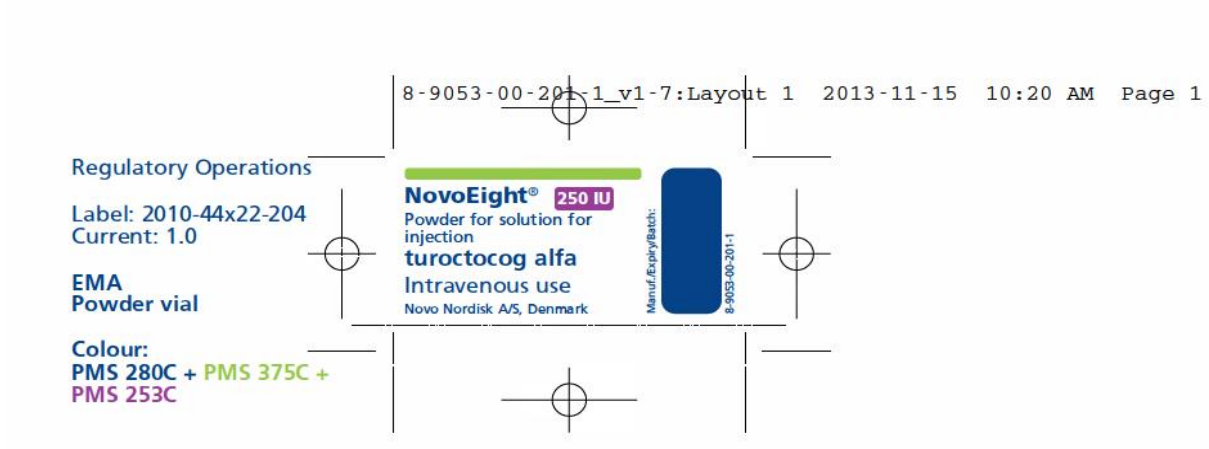
HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; ITI = immune tolerance induction;

PUPs = previously untreated patients.

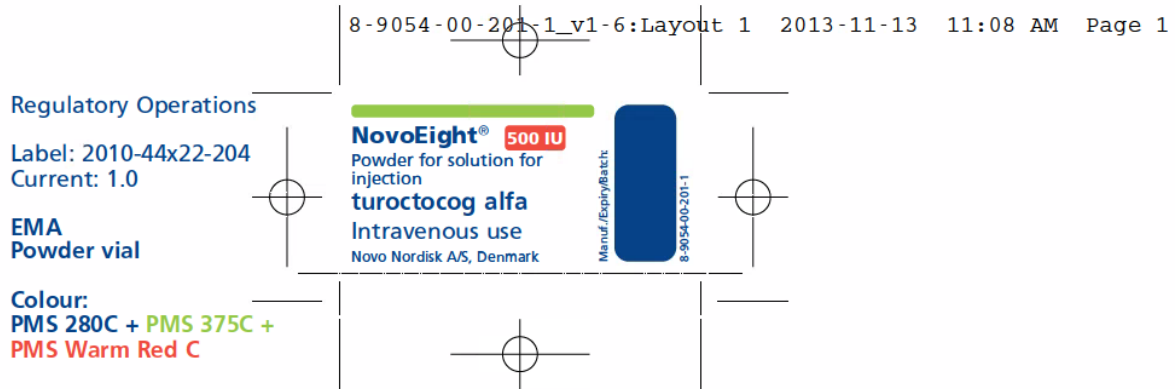
ภาคผนวก

ภาคผนวกที่ 1

ฉลากและเอกสารกำกับยา



รูปภาพ ฉลากยา Novoeight 250 IU



รูปภาพ ฉลากยา Novoeight 500 IU

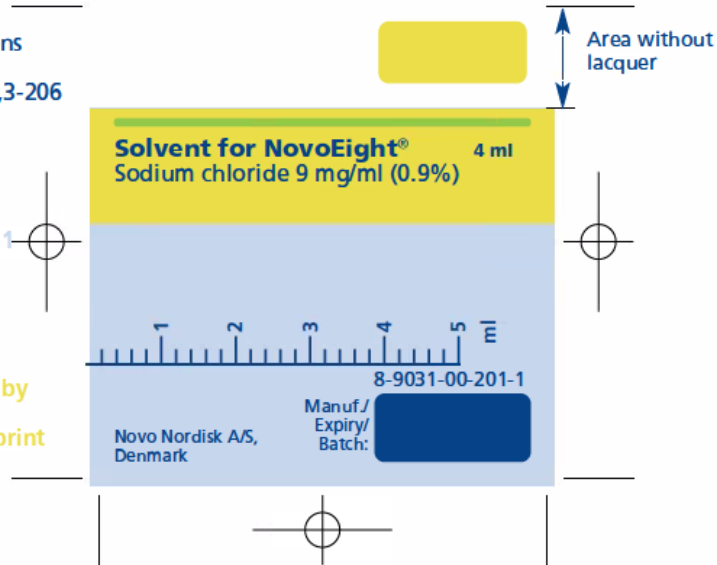
Regulatory Operations

Label : 2010-54,5x57,3-206
Current: 1.0

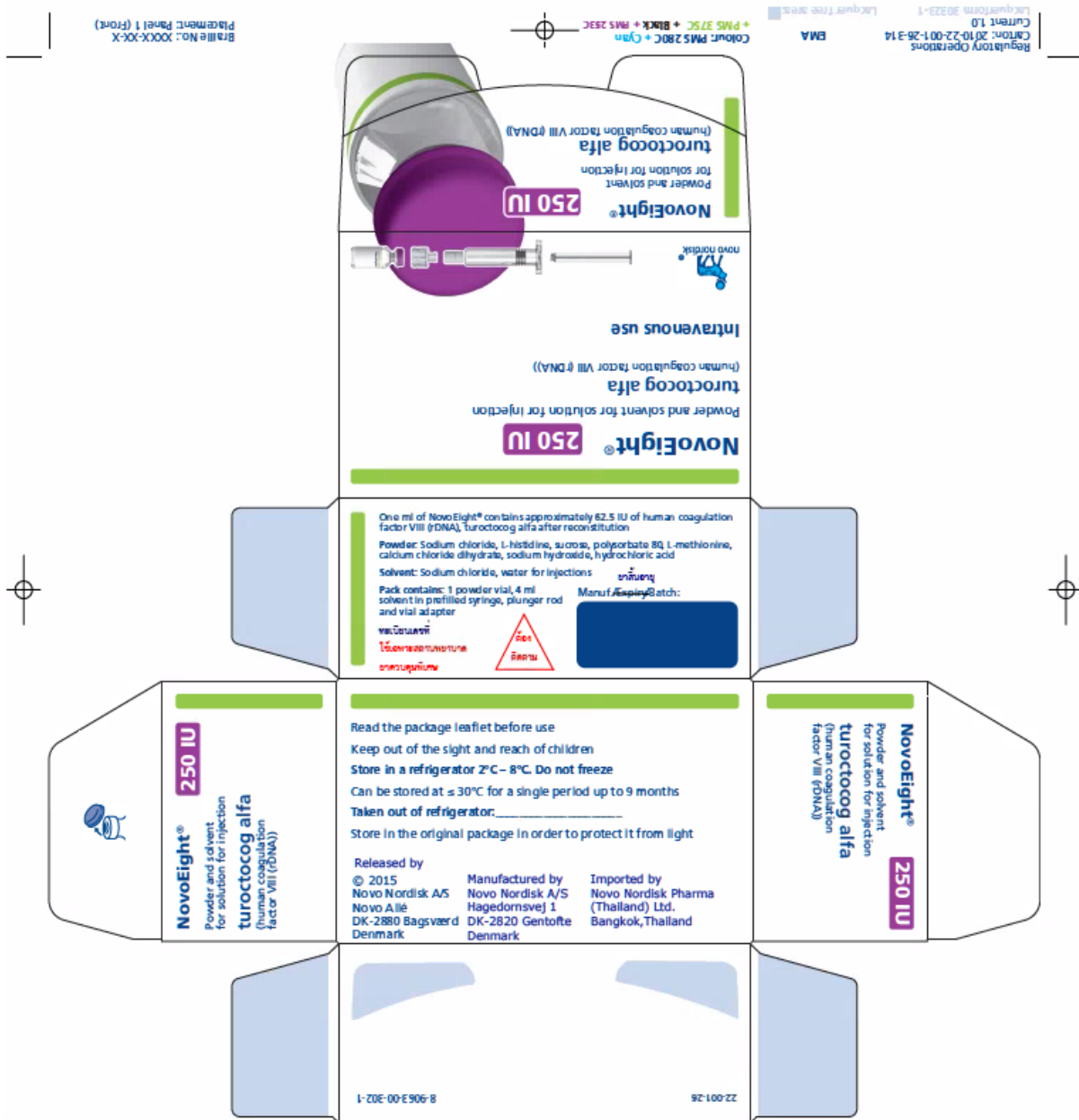
5 mL syringe label
EMA

Lacquerform: 20030-1
Lacquer area: ■

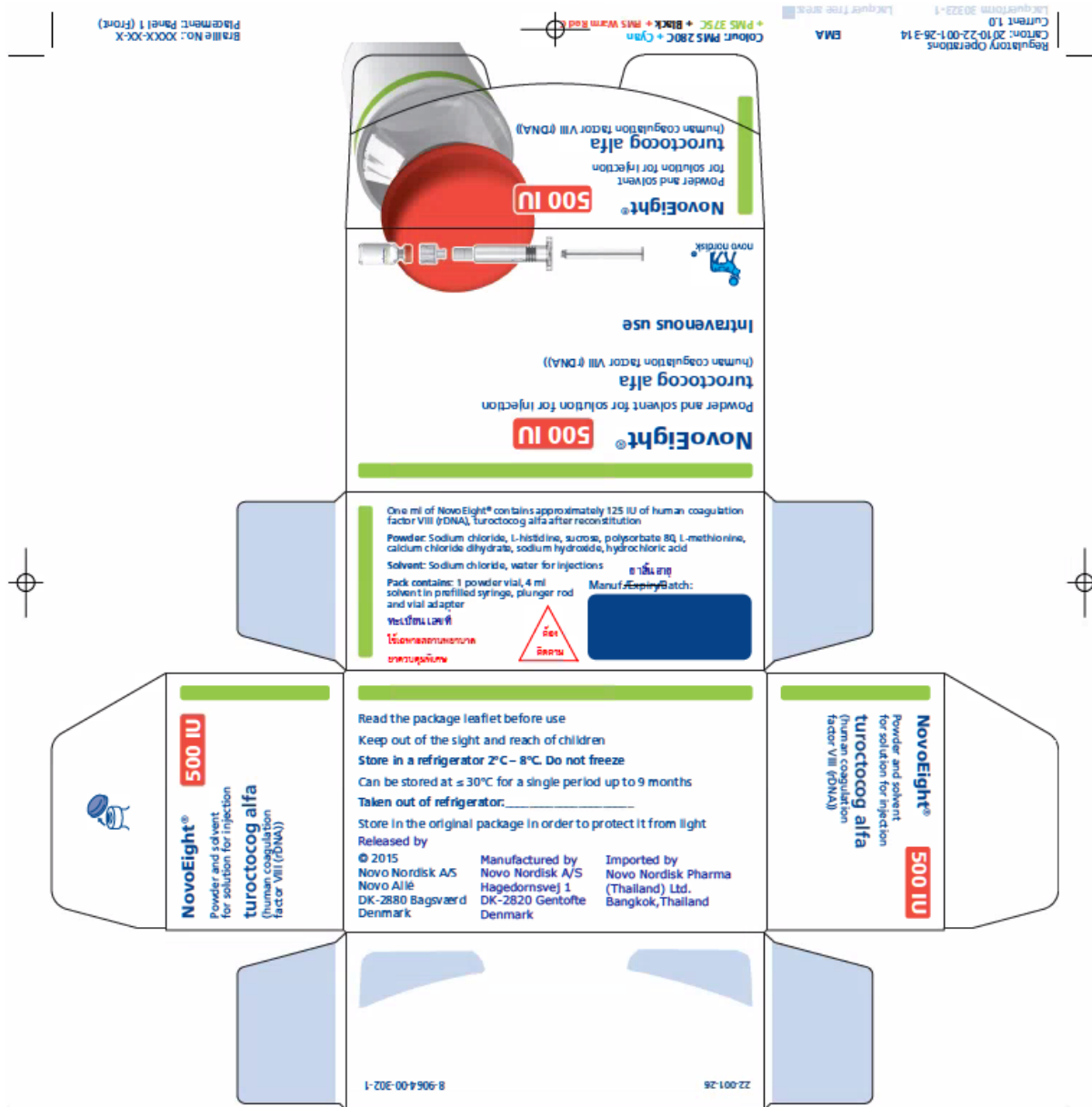
Colour:
PMS 280C +
PMS 375C +
White tint indicated by
yellow.
White tint under Imprint



รูปภาพ ฉลากสารละลายของ Novoeight 250 IU และ 500 IU



รูปภาพ ฉลากกล่อง Novoeight 250 IU



รูปภาพ ฉลากกล่อง Novoeight 500 IU

ผลการประเมินเอกสารกำกับยา

บริษัท โนว โนร์ติสท์ ฟาร์มา(ประเทศไทย) จำกัด จัดทำไว้ในคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา จัดเป็น ฉลากยาใส่ในกล่องบรรจุยา (UNIT CARTON) มีรายละเอียดตามเกณฑ์มาตรฐาน (Thai FDA 2009 ภาคผนวก เรื่อง การจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยาเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาตาม ASEAN Harmonization) และมีความเหมาะสม สรุปได้ดังนี้

ฉลากยาบนกล่องบรรจุยา (UNIT CARTON)

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

หมายเหตุ

✓ มี หรือมีความเหมาะสม

n/a ไม่เกี่ยวข้องกับหัวข้อที่ประเมิน

ฉลากยาด้านใน (INNER LABEL) สำหรับตัวยา

No.	หัวข้อ	มี	ความเหมาะสม
1	ชื่อการค้า	✓	✓
2	ชื่อตัวยาสำคัญ	✓	✓
3	ความแรงตัวยาสำคัญ	✓	✓
4	รุ่นการผลิต	✓	✓
5	วันสิ้นอายุ	✓	✓
6	วิธีการให้ยา	✓	✓
7	ขนาดบรรจุ	X	✓

✓ มี หรือมีความเหมาะสม
n/a ไม่เกี่ยวข้องกับหัวข้อที่ประเมิน

ฉลากยาด้านใน (INNER LABEL) สำหรับสารละลายยา

No.	หัวข้อ	มี	ความเหมาะสม
1	ชื่อการค้า	✓	✓
2	ชื่อตัวยาสำคัญ	✓	✓
3	ความแรงตัวยาสำคัญ	✓	✓
4	รุ่นการผลิต	✓	✓
5	วันสิ้นอายุ	✓	✓
6	วิธีการให้ยา	X	✓
7	ขนาดบรรจุ	✓	✓

✓ มี หรือมีความเหมาะสม
n/a ไม่เกี่ยวข้องกับหัวข้อที่ประเมิน

ผลการประเมินเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ป่วย

เอกสารกำกับยา Novoeight ใช้รูปแบบข้อมูลยาสำหรับประชาชน (patient information leaflet) PIL ซึ่งมีข้อมูลและรูปแบบสอดคล้องกับแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา (Guideline for Leaflet Development) ท้ายประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา ลงวันที่ 3 กรกฎาคม 2556 (ฉบับปรับปรุง เมษายน 2560)

ผลการพิจารณาเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ป่วยพบว่า มีข้อมูลถูกต้อง ครบถ้วน สอดคล้องกับเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ และผลการประเมินเอกสารด้านคุณภาพ ฟรีคลินิก และคลินิก โดยได้สรุปสาระสำคัญที่ผู้ป่วยควรปฏิบัติในการใช้ยานี้ และกำหนดเงื่อนไขให้ผู้รับอนุญาตทำ user testing เอกสารกำกับยาประชาชนที่ได้รับอนุมัติภายใน 6 เดือนหลังได้รับใบสำคัญ

ผลการประเมินเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

เอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ ใช้เอกสารในรูปแบบเดียวกับ SmPC ซึ่งสอดคล้องกับรูปแบบเอกสารกำกับยาแบบ SmPC ของสหภาพยุโรป ทั้งนี้ ผู้ประเมินได้ตรวจสอบเนื้อหาของ Novoeight แล้ว ซึ่งสรุปได้ว่าเนื้อหา มีความถูกต้อง น่าเชื่อถือ

เอกสารอ้างอิง

1. Hemophilia WFO. Guidelines for the management of hemophilia. 2012 (Prophylactic factor replacement therapy):12.
2. นพ. นัทธี นาคบุญนำ, มหาสันตนะ พจ. แนวทางการรักษาผู้ป่วยฮีโมฟีเลียในประเทศไทย. (Hematologyandoncology guideline).
3. Elena S. Drug Design, Development and Therapy. Dove Medical Press. 2014;2014:8(A new recombinant factor VIII : from genetics to clinical use):2507-15.
4. Lenting PJ, van Mourik JA, Mertens K. The Life Cycle of Coagulation Factor VIII in View of Its Structure and Function. Blood. 1998;92(11):3983-96.