

รายงานการประเมินฉบับสาธารณะ

Public assessment report for biological product

คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ แอดเวท® (Advate®)

ลงวันที่ 9 พฤศจิกายน 2560

จัดทำโดย

กองส่งเสริมการประกอบการผลิตภัณฑ์สุขภาพ

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

ชื่อผลิตภัณฑ์ Name of product	แอดเวท® (Advate®)
ชื่อตัวยาสำคัญ Active Substance(s)	อ็อกโทค็อก แอลฟา (Octocog alfa)
รูปแบบยา Pharmaceutical form	Powder and solvent for solution for injection
ความแรง Strength	250 IU, 500 IU, 1000 IU และ 1500 IU
ช่องทางการบริหารยา Route(s) of administration	Intravenous
ข้อบ่งใช้ที่ขอขึ้นทะเบียน Therapeutic indication(s)	<u>ข้อบ่งใช้ที่ปรากฏตาม SmPC</u> Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) <u>ข้อบ่งใช้ตามที่ปรากฏในเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน</u> ใช้สำหรับรักษาและป้องกันภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ เพราะเกิดจากการขาดปัจจัยที่ทำให้เลือดแข็งตัวชนิดที่แปดตั้งแต่กำเนิด
เลขรับคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา และ วันที่ลงเลขรับคำขอ	1C 15089/60(NB), 1C 15090/60(NB), 1C 15091/60(NB), 1C 15092/60(NB)

	1 สิงหาคม 2560
E-Identifier Number	E6000030

สารบัญ

	หน้า
ส่วนที่ 1 บทนำและสรุปการประเมิน / Part 1: Introduction and summary review	6
ส่วนที่ 2 บทสรุปของคำขอทะเบียนตำรับยา / Part 2: Summary of the dossier	7
2.1 ประเภทคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Type of marketing authorization application)	7
2.2 ข้อมูลทั่วไป (Administrative data)	8
2.2.1 ผลิตภัณฑ์ (Product)	8
2.2.2 แหล่งผลิต (Source)	9
ส่วนที่ 3 เอกสารด้านคุณภาพ / Part 3: Analytical (Physico-Chemical, Biological And Microbiological Documentation	10
3.1 Drug substance	10
3.1.1 Manufacture	10
3.1.2 Control of drug material	10
3.1.3 Container closure system	11
3.1.4 Stability	11
3.2 Drug product	11
3.2.1 Manufacture	11
3.2.2 Qualitative and quantitative particulars of the constituents	13
3.2.3 Control of drug product	14
3.2.4 Container closure system	14
3.2.5 Stability	15
สรุปผลการประเมินด้านคุณภาพ (Assessor's conclusions on Quality)	15
ส่วนที่ 4 เอกสารด้านการศึกษาในหลอดทดลองหรือสัตว์ทดลอง / Part 4: Non-clinical documentation	16

4.1 Pharmacokinetic (ADME)	16
4.2 Pharmacodynamics	16
4.3 Toxicology	16
ผลการประเมิน	17
ส่วนที่ 5 เอกสารด้านการศึกษาในมนุษย์ / Part 5: Clinical Study Reports	19
ผลการประเมิน	29
ส่วนที่ 6 Overall Benefit/risk assessment	36
เอกสารอ้างอิง	37
ภาคผนวก	38
ภาคผนวกที่ 1	39
ภาคผนวกที่ 2	47

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AE	Adverse event
AUC	Area under curve
CHO	Chinese Hamster Ovary
EU	European Union
GMP	Good Manufacturing Practice
ICH	International Conference on Harmonization
IU	International unit
IPD	Individual patient data
PASS	Post-authorisation safety study
PD	Pharmacodynamics
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
PICs	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PK	Pharmacokinetics
PTPs	Previous treated patients
PUPs	Previous untreated patients
RMP	Risk management plan
rDNA	Recombinant DNA
rAHF	recombinant Antihemophilic Factor (Recombinant)
rAHF-PFM	recombinant Antihemophilic Factor Plasma/Albumin Free Method (ADVATE)
SmPC	Summary product characteristic
SAE	Serious adverse event
USP	United States Pharmacopoeia (USP)
vWF	Von willebrand factor

รายงานการประเมินฉบับสาธารณะ
คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ ADVATE® (Octocog alfa)
เลขรับคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา: 1C 15089/60(NB), 1C 15090/60(NB),
1C 15091/60(NB), 1C 15092/60(NB)
E-identifier: E6000030
(Manufacturing site: Baxalta Manufacturing Sarl
Route de Pierre-a-bot 111, Neuchatel , 2000 Swiss Confederation)
ลงวันที่ 1 สิงหาคม 2560

ส่วนที่ 1 บทนำ Part 1: Introduction

โรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลียเป็นโรคทางพันธุกรรม (Genetic x-linked recessive) ผู้ป่วยมีอาการเลือดออกง่ายหยุดยากเป็นๆหายๆตลอดชีวิต อวัยวะที่มีเลือดออกบ่อยคือในข้อและกล้ามเนื้อ บางครั้งอาจมีเลือดออกในอวัยวะภายในได้ ทำให้ผู้ป่วยทุกข์ทรมาน พิการ หรือเสียชีวิตในที่สุด โดยโรคฮีโมฟีเลีย เอ เกิดจากร่างกายขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดคือ แฟคเตอร์ VIII และโรคฮีโมฟีเลีย บี เกิดจากร่างกายขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดคือ แฟคเตอร์ IX⁽¹⁾

ในปี 2555 ผู้ป่วยฮีโมฟีเลียในประเทศไทยพบประมาณ 4,500 คน มี 1,100 คน ที่ลงทะเบียนรับการรักษา คิดเป็นอัตราส่วนโดยประมาณ 1 ต่อประชากร 13,000-20,000 คน โดยพบผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ได้บ่อยกว่าผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย บี ประมาณ 5 เท่า⁽²⁾

Recombinant coagulation FVIII เป็น glycoprotein ที่มีลำดับการจัดเรียงของกรดอะมิโนเหมือน human FVIII โดยขั้นตอน post-translational modifications คล้ายกับ plasma-derived molecule activated FVIII เป็น cofactor ร่วมกับ Factor IX ทำหน้าที่เปลี่ยน Factor X เป็น activated Factor X ซึ่ง activated Factor X เปลี่ยน prothrombin เป็น thrombin และ thrombin เปลี่ยน fibrinogen เป็น fibrin จึงทำให้เกิดการ clot ขึ้น⁽³⁾

Guideline for the management of hemophilia ของ World Federation of Hemophilia ระบุว่า การป้องกันการเกิด bleeding จัดเป็น Gold therapy เพื่อป้องกันการทำลายของข้อ ซึ่งอาจทำให้พิการได้⁽⁴⁾ แนวทางเวชปฏิบัติโรคฮีโมฟีเลียแห่งประเทศไทย แบ่งการรักษาเป็น 3 ระดับ ได้แก่ การรักษาเมื่อมีอาการเลือดออกในโรงพยาบาล (treatment on demand) การรักษาเมื่อเริ่มมีอาการเลือดออก (early treatment) และการรักษาเพื่อป้องกันอาการเลือดออก (prophylactic treatment) โดยการรักษาสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือการให้ factor VIII ทดแทน⁽⁵⁾ เดิมผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ รักษาโดยการให้เลือดเพื่ออาศัย

ส่วนประกอบที่ประกอบไปด้วย clotting factor หลายชนิดรวมทั้ง Factor VIII แต่พบปัญหาการติดเชื้อก่อโรค (pathogen transmission) จากผู้ให้เลือด (donor) เช่น HIV หรือ Hepatitis virus เป็นต้น ต่อมาจึงมีการพัฒนาโดยกระบวนการตัดต่อทางพันธุกรรม DNA technology เพื่อลดปัญหาการเกิด pathogen transmission ผลิตภัณฑ์ Factor VIII แบ่งเป็น 3 รุ่น⁽⁶⁾ ได้แก่

1. Factor VIII รุ่นที่ 1 สกัดโปรตีนจากสัตว์ใน cell culture และเติมอัลบูมินในเลือดของมนุษย์ในขั้นตอนสุดท้ายเพื่อความคงตัวของ Factor VIII
2. Factor VIII รุ่นที่ 2 สกัดโปรตีนจากมนุษย์ใน culture แต่ไม่เติม albumin ในขั้นตอนสุดท้าย
3. Factor VIII รุ่นที่ 3 ปราศจากเลือดหรือโปรตีนจากสัตว์หรือมนุษย์ทั้งในระหว่างการผลิตและขั้นตอนสุดท้าย

สำหรับประเทศไทย ผลิตภัณฑ์ในปัจจุบันคือ Factor VIII รุ่นที่ 1 และ 2 ADVATE จัดเป็นผลิตภัณฑ์ Factor VIII รุ่นที่ 3 ที่มีการพัฒนากระบวนการผลิตจาก Recombinate เดิม Recombinate ใช้ bovine serum albumin เป็น culture medium และ human albumin เป็น stabilizer สำหรับ ADVATE ไม่มีการใช้โปรตีนหรือเลือดจากสัตว์หรือคนในกระบวนการผลิต และใช้ Trehalose เป็น stabilizer ของตำรับ จึงเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ

ส่วนที่ 2 บทสรุปของคำขอทะเบียนตำรับยา / Part 2: Summary of the dossier

2.1 ประเภทคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (Type of marketing authorization application)

- **Product type:** ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ ประเภทยาชีววัตถุใหม่ (new biological drug)
- **Application type:** ขึ้นทะเบียนตำรับยาแบบวิจัยเต็มรูปแบบ (stand alone application)
- **Review method:** ประเมินตำรับยาแบบย่อ (abbreviated assessment) เนื่องจากมีรายงานผลการประเมินฉบับเต็มของสหภาพยุโรปซึ่งเป็นองค์กรควบคุมยาที่เข้มแข็งเป็นที่ยอมรับ (un-redacted assessment report) ร่วมกับการประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญที่ปรึกษาทางวิชาการในการประเมินทะเบียนตำรับยาเมื่อวันที่ 27 พฤศจิกายน 2560

2.2 ข้อมูลทั่วไป (Administrative data)

2.2.1 ผลิตภัณฑ์ (Product)

ชื่อผลิตภัณฑ์ Name of Product: Invented name	แอดเวท [®] (ADVATE [®])
ชื่อตัวยาสำคัญ Active Substance(s)	INN: อ็อกโทค็อก แอลฟา Octocog alfa
ความแรง Strength	250 IU, 500 IU, 1000 IU และ 1500 IU
กลุ่มยา Pharmaco-therapeutic group ATC	Blood coagulation factors ATC code: B02BD14
รูปแบบยา Pharmaceutical form	Powder and solvent for solution for injection
ช่องทางการบริหารยา Route of administration	Intravenous
ลักษณะยา Drug Characteristics	ยาผงแห้งสีขาวถึงสีขาวนวล และตัวทำละลายสำหรับฉีดใสและไม่มีสี ลักษณะสารละลายหลังผสมใสไม่มีสี ไม่มีอนุภาคเจือปน (White to off-white lyophilized powder, clear and colorless solvent for solution for injection, The reconstituted solution is clear, colorless solution free from foreign particles)
บรรจุภัณฑ์* Packaging	ขวดแก้ว Type I
ขนาดบรรจุ* Package size(s)	1 กล่องประกอบด้วยขวด (vial) บรรจุผงยา Octocog alfa ในขวดแก้ว Type I บรรจุตัวทำละลายได้แก่ Sterile water for injection ปริมาตร 2 มิลลิลิตร จำนวน 1 ขวด

2.2.2 แหล่งผลิต (Source)

- ชื่อและที่อยู่ของผู้ยื่นคำขอ (Name and address of the applicant for importation)
บริษัท ไชร์ (ประเทศไทย) จำกัด
เลขที่ 33/4 ตรอก/ซอย ชั้น 35 ห้องเลขที่ทีเอ็นเอ01-04 อาคารเดอะไนน์ ทาวเวอร์ แกรนด์ พระราม
9 ถนนพระราม 9 แขวงห้วยขวาง เขตห้วยขวาง กรุงเทพมหานคร
- ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูป (Name and address of the manufacturer(s) of the dosage form)
Baxalta Manufacturing Sarl
Route de Pierre-a-bot 111, Neuchatel , 2000 Swiss Confederation
- ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตที่ทำหน้าที่แบ่งบรรจุ
Baxalta Belgium Manufacturing S.A.
80 Boulevard Rene Branquart
Lessines 7860 Kingdom of Belgium
- ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตที่รับผิดชอบในการตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย
ตามที่ระบุในชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตที่ทำหน้าที่แบ่งบรรจุ
- ชื่อผู้ผลิตที่รับผิดชอบในการ Secondary packaging
ตามที่ระบุในชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตที่ทำหน้าที่แบ่งบรรจุ

ผลการประเมิน

Baxalta Manufacturing Sarl เป็นสถานที่ผลิตยาสำเร็จรูปที่ได้รับอนุญาตผลิตยาในรูปแบบ biological medical products รวมถึงได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/s ที่ไทยยอมรับและมีเอกสารรับรองการผลิตที่ดี (Certificate of GMP compliance of a manufacturer) จากประเทศสวิตเซอร์แลนด์

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

3.1 Drug substance

3.1.1 Manufacture

ผู้ผลิต drug substance คือ Baxalta Manufacturing Sarl Route de Pierre-à-Bot 111 CH-2000 Neuchâtel ประเทศ Switzerland มีขั้นตอนการผลิต Factor VIII BDS ดังนี้

1. Media preparation
2. Cell culture
3. Harvest collecting, filtration and dilution
4. Recovery and purification
5. Filling, storage and transportation

ผลการประเมิน

กระบวนการผลิต drug substance มีความเหมาะสม บริษัท Baxalta Manufacturing Sarl เป็นผู้ผลิตตัวยาสำคัญ ได้รับการรับรองและตรวจสอบมาตรฐานการผลิต มีเอกสารหนังสือรับรองมาตรฐานวิธีการในการผลิตยา (GMP) ที่ยัง valid จากประเทศ สวิตเซอร์แลนด์

3.1.2 Control of drug material

ในกระบวนการผลิตมีการระบุ Specification for ADVATE bulk drug substance การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of analytical procedures) สอดคล้องกับ

- USP 24 <1225> Validation of Analytical Methods
- ICH Q2B, ICH Guideline on Validation of Analytical Procedures: Methodology, Federal Register, Vol. 62, No. 96, May 19,1997; CPMP/ICH/281/95 – EMEA Dec 1996
- European Pharmacopoeia, current Edition

ผลการประเมิน

ผลประเมินคุณภาพของ ADVATE Bulk Drug Substance จากรุ่นการผลิตจำนวน 36 รุ่น พบว่าตรงตามข้อกำหนดมาตรฐานตัวยา การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์มีความเหมาะสมและได้มาตรฐาน

3.1.3 Container closure system

ภาชนะที่ใช้บรรจุ concentrated ADVATE bulk drug substance after purification คือ Perfluoroalkyl Vinyl Ether Copolymer (PFA) ขนาดบรรจุ 1000 ml ซึ่งเป็นชนิด USP class VI ประกอบด้วย 3 ส่วน คือ

- Bottle – Fluorinated Ethylene Perfluoroalkyl Vinyl Ether Copolymer (PFA)
- Seal Plate/Cap insert – Polytetrafluoroethylene (PTFE)
- Screw-top closure – PFA

ผลการประเมิน

ผลประเมินคุณภาพ container closure system มีคุณภาพได้มาตรฐาน

3.1.4 Stability

ทดสอบความคงตัวของ ADVATE bulk drug substance จำนวน 5 lots ภายใต้ stability protocols และเป็นไปตาม GMP และ ICH guidelines โดยศึกษาทั้งใน recommended และ accelerated storage condition

ผลการประเมิน

จากการประเมินมีการทดสอบความคงสภาพของสารทุกขั้นตอนที่พบว่ามีความเหมาะสมตามมาตรฐานที่กำหนด

3.2 Drug product

3.2.1 Manufacture

Baxalta Manufacturing Sàrl, Neuchâtel, Switzerland เป็นสถานที่ผลิตยาสำเร็จรูปในขั้นตอน Formulation, Sterile Filtration and Sterile Filling, Lyophilization, Finishing operations และ Baxalta Belgium Manufacturing S.A., Lessines, Belgium เป็นสถานที่ผลิตยาสำเร็จรูปในขั้นตอน Batch Release, Labelling, Packaging, Storage โดยมีขั้นตอนการผลิตดังนี้

1. Handling of ADVATE Bulk drug substance (Prior to Thawing)
2. Thawing of ADVATE BDS
3. Pooling of ADVATE BDS
4. Formulation of ADVATE
5. Dilution Procedure
6. pH Adjustment
7. Sterile Filtration
8. Filling and lyophilizer loading
9. Lyophilization

10. Capping
11. Storage of lyophilized product
12. Sampling/sample distribution
13. Bulk packaging of the final drug product
14. Shipping

มีการควบคุม critical steps และ Intermediate ในขั้นตอน In-process controls, sterile filtration และ Freeze-Drying

ผลการประเมิน

กระบวนการผลิตและการควบคุมการผลิต (in process control) มีความเหมาะสมยอมรับได้ บริษัท Baxalta Manufacturing Sàrl, Neuchâtel และ Baxalta Belgium Manufacturing S.A., Lessines เป็นสถานที่ผลิตยาที่ได้รับอนุญาตผลิตยา Biological medical products ได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาตามมาตรฐาน PIC/S ที่ไทยยอมรับ ในหมวด Biotechnology product และมีเอกสารรับรองการผลิตที่ดี (Certificate of GMP compliance of a manufacturer) จากประเทศ Switzerland และ Belgium

3.2.2 Qualitative and quantitative particulars of the constituents

ตารางที่ 1 สูตรตำรับยา ชื่อและปริมาณของตัวยาสำคัญและส่วนประกอบในตำรับยา

ชื่อสามัญ/ชื่อวัตถุ ¹	เอกสารอ้างอิง*	ปริมาณต่อหน่วย
		(2 มิลลิลิตร)
ตัวยาสำคัญ		
Octocog Alfa (rFVIII)	In-house	250,500,1000,1500 IU
ส่วนประกอบ	เอกสารอ้างอิง	
α,α -Trehalos	Ph. Eur.9.0, page 3823	
L-histidine	Ph. Eur.9.0, page 2654	
Tris(hydroxymethyl) aminomethane	Ph. Eur.9.0, page 3851	
Sodium Chloride	Ph. Eur.9.0, page 3573	
Calcium Chloride	Ph. Eur.9.0, page 1912	
Glutathione (Reduced)	Ph. Eur.9.0, page 2815	
Polysorbate 80 (Vegetable-derived)	Ph. Eur.9.0, page 3370	
Mannitol	Ph. Eur.9.0, page 2978	
SWFI	Ph. Eur.9.0, page 3931	

ผลการประเมิน

สูตรตำรับยา มีความเหมาะสมและส่วนประกอบมีการตรวจสอบคุณภาพมาตรฐานอย่างเหมาะสม

3.2.3 Control of drug product

มีกระบวนการควบคุมคุณภาพโดยกำหนด specification ของ ADVATE final drug product ตาม ICH Q6B และ specification ขึ้นกับ pharmaceutical development data, manufacturing experience, stability data สำหรับ drug product specifications ประกอบด้วย Appearance, pH, identification, potency, purity, product-related impurities, content, particulate matter, osmolality, bacterial endotoxin, sterility.

ผลการประเมิน

มาตรฐานยาสำเร็จรูปและวิธีวิเคราะห์มีความเหมาะสม และผ่าน validation of analytical procedures ตาม Guidelines ICH Q2(R1) และ ICH Guidelines on validation of analytical procedures

3.2.4 Container closure system

Container closure system for ADVATE final drug product ประกอบด้วย

- Glass vial ตรงตามที่ระบุใน European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) Section 3.2.1 “Glass Containers for Pharmaceutical Use”, United States Pharmacopoeia (USP) Section 660 “Containers – Glass” และ Japanese Pharmacopoeia (JP) Section 7.01 “Test for Glass Containers for Injections”
- A rubber stopper ตรงตามที่ระบุใน Ph. Eur. Section 3.2.9 “Rubber Closures for Containers for Aqueous Parenteral Preparations, for Powders and for Freeze-Dried Powders”, United States Pharmacopoeia (USP), Section 381 “Elastomeric Closures For Injections” และ Japanese Pharmacopoeia (JP) Section 7.03 “Test for Rubber Closure for Aqueous Infusions”
- A crimp cap คือ combi-caps 20.25 X 7.5 ประกอบด้วย crimp caps ขนาด 20 mm และ disk โดยมีสี silver และ orange ตามลำดับ

ผลการประเมิน

มาตรฐานภาชนะบรรจุยอมรับได้ ผลประเมินคุณภาพภาชนะบรรจุซึ่งเป็นระบบปิด พบว่าผ่าน acceptance criteria ตาม packaging specification โดยเป็นไปตามมาตรฐานและยอมรับได้

3.2.5 Stability

มีการทดสอบความคงตัวของ drug product โดย “Final containers of twenty-two lots ของ ADVATE were investigated in the following long-term” การศึกษา stability ดังนี้

- Study A : 24 months storage at refrigerated temperature of 5°C
- Study B : 9 months storage at room temperature of 25°C with 60% relative humidity (RH)
- Study C : 18 months storage at refrigerated temperature of 5°C followed by 6 months storage at room temperature of 25°C/60% RH1

ผลการประเมิน

Drug product มี stability ที่เหมาะสมสอดคล้องตาม protocol, current GMP ICH guideline และ ASEAN stability guideline โดยเมื่อเก็บผลิตภัณฑ์ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสสามารถเก็บได้ 24 เดือน แต่เมื่อเปลี่ยนผลิตภัณฑ์มาเก็บที่อุณหภูมิห้อง (อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส) สามารถเก็บได้ไม่เกิน 6 เดือน

สรุปผลการประเมินด้านคุณภาพ (Assessor’s conclusions on Quality)

ผลการวิเคราะห์รวมยอดของรายงานผลการประเมินฉบับเต็ม (un-redacted assessment report) ของสหภาพยุโรป รวมทั้งการวิเคราะห์เพิ่มเติมตามบริบทและข้อกำหนดของไทย-อาเซียน พบว่าประเด็นสำคัญหรือข้อกังวลสำคัญที่มีผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาได้มีการให้เหตุผลและชี้แจงข้อมูลเพิ่มเติมแล้ว และได้นำเสนอในการประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญที่ปรึกษาทางวิชาการในการประเมินทะเบียนตำรับยาเมื่อวันที่ 27 พฤศจิกายน 2560 โดยที่ประชุมมีคำถามว่า ADVATE ซึ่งเป็น third-generation human recombinant factor VIII มีการเปลี่ยน stabilizer จาก human albumin เป็น trehalose บริษัทได้ concern การเกาะกลุ่มกันของโปรตีน (protein aggregation) โดยมีการกำหนด aggregation limit และทดสอบว่าอยู่ใน specification ที่กำหนดและยอมรับได้หรือไม่ เนื่องจากข้อมูลส่วนนี้จะเชื่อมโยงกับเรื่อง immunogenicity เมื่อตรวจสอบข้อมูลพบว่า บริษัทมีผลการทดสอบพร้อมทั้งได้ชี้แจงในข้อกังวลอย่างชัดเจน ในส่วนอื่นที่ประชุมมีความเห็นสอดคล้องกับผลการประเมินข้างต้น จึงสรุปได้ว่า ในภาพรวมข้อมูลด้านคุณภาพของตำรับยา ADVATE มีคุณภาพเชื่อถือได้

ส่วนที่ 4 เอกสารด้านการศึกษาในหลอดทดลองหรือสัตว์ทดลอง / Part 4: Non-clinical documentation

4.1 Pharmacokinetic (ADME)

การศึกษา pharmacokinetic profiles และ pharmacokinetic parameters เปรียบเทียบระหว่าง Recombinate และ ADVATE ใน male Sprague-Dawley rats (studies 98008-PT-010 และ 98008-PT-031) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 2 Pharmacokinetic parameters เปรียบเทียบระหว่าง Recombinate และ ADVATE ใน male Sprague-Dawley rats

Test Item	n	AUC (IU/hr/ml)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)	Clearance rate (mL/hr/kg)
RECOMBINATE	17	5.90 ± 1.50	1.54 ± 0.33	1.85 ± 1.08	71.9 ± 17.7
ADVATE	15	6.75 ± 1.65	1.55 ± 0.47	2.44 ± 1.20	63.3 ± 19.0

4.2 Pharmacodynamics

In Vitro

การศึกษาผลของ ADVATE reconstituted 5 ml และ 2 ml ต่อ factor IXa-cofactor activity, thrombin sensitivity และ thrombin generation in vitro ผลพบว่าปริมาตรของ sWFI ไม่ส่งผลต่อการทำงานของ ADVATE

In Vivo

การศึกษา hemostatic efficacy เปรียบเทียบระหว่าง ADVATE และ Recombinate in mouse model of severe hemophilia A (Studies 98008-PT-012 and 98008-PT-019) พบว่า ทั้ง ADVATE และ Recombinate significantly increased factor VIII activity in mouse plasma เมื่อเปรียบเทียบกับ control group (เพิ่มจากน้อยกว่า 1 IU/dl เป็นมากกว่า 19 IU/dl)

4.3 Toxicology

Single-dose Toxicity

การทดสอบใน rats และ rabbits โดยให้ saline control, ADVATE IV 475,1900,4750 IU/ FVIII/kg พบว่า “no treatment related effect”

Acute toxicity

ไม่พบความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง Recombinate rAHF กับ Hemofil T โดยให้ยาขนาดสูง 10000 IU/kg ทาง intravenous, intraperitoneal หรือ subcutaneous injection ใน rats, ferrets และ dogs

Repeat-dose toxicity

มีการเปรียบเทียบระหว่าง Recombinate rAHF กับ Hemofil T ใน rats และ monkeys ไม่พบการตายของสัตว์ทดลอง ไม่พบว่ายามีผลต่อ cage side observations, food consumption, body weight changes, ophthalmic, clinical pathology, hematology, findings at urinalysis, gross necropsy หรือ histopathologic examinations พบการเพิ่มขึ้นของ activated partial thromboplastin time อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ baseline รวมทั้งพบ neutralizing anti-Factor VIII antibodies ทั้งใน rats และ monkeys

Genotoxicity

จากข้อมูลของ Recombinate rAHF ซึ่งแสดง negative ต่อ bacterial gene mutation assay, Chinese hamster ovary cell chromosomal aberration assay ซึ่งไม่มีหลักฐานที่บ่งบอกว่า genetic toxicity profile ของ rAHF-PFM และ Recombinate rAHF แตกต่างกัน ดังนั้นจึงถือว่าไม่มีการทดสอบ genetic toxicity ของ rAHF-PFM

Reproductive and Developmental

ไม่มีข้อมูลด้าน animal reproductive toxicity ดังนั้นจึงจัด rAHF-PFM อยู่ใน category C เช่นเดียวกับ Recombinate rAHF

ผลการประเมิน

ข้อมูลด้านพรีคลินิกของตำรับยา ADVATE มีประสิทธิผลและคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์เทียบเท่ากับผลิตภัณฑ์ Recombinate ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีการใช้แพร่หลายในปัจจุบัน ADVATE มี study design ซึ่ง

ทดลองในกลุ่มสัตว์ทดลองที่มีจำนวนศึกษาที่ยอมรับและเชื่อถือได้ มีการยึดตามแนวทางที่เหมาะสม และไม่พบ unexpected toxicity จากผลการวิเคราะห์รวบรวมรายงานผลการประเมินฉบับเต็มของสหภาพยุโรป และการประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญที่ปรึกษาทางวิชาการในการประเมินทะเบียนตำรับยาเมื่อวันที่ 27 พฤศจิกายน 2560 พบว่ามีความเห็นสอดคล้องกับผลการประเมินข้างต้น

ส่วนที่ 5 เอกสารด้านการศึกษาในมนุษย์ / Part 5: Clinical Study Reports

ยา ADVATE ได้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาในข้อบ่งใช้ คือ treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) โดยมีข้อมูลสนับสนุนดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การศึกษาวิจัยทางคลินิก

No.	Study	Objective	Study design	Intervention	
1.	ADVATE Pivotal study 069901	Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method : pharmacokinetics (PK), efficacy and safety in previously treated patients (PTPs) with Haemophilia A	To demonstrate bioequivalence for rAHF-PFM and Recombinate and to demonstrate efficacy and safety for rAHF-PFM	Part 1 : double-blinded, randomized, crossover pharmacokinetic comparison of ADVATE produced at pilot-scale and Recombinate Part 2 : open-label, uncontrolled, prophylactic treatment regimen for evaluation of efficacy, safety and immunogenicity of ADVATE (Pilot scale) during a period of at least 75 exposure days (EDs) Part 3 : double-blinded, randomized, crossover pharmacokinetic	Part 1 : ADVATE pilot scale and Recombinate Part 2 : ADVATE pilot scale Part 3 : ADVATE (pilot scale) and ADVATE produced at full-scale

				comparison of ADVATE (pilot scale) and ADVATE produced at full-scale.	
2.	ADVATE continuous study 060102	Evaluated the PK, safety, immunogenicity, and hemostatic efficacy (open-label) of ADVATE in PTPs continuing from study 069901	To evaluated the PK, safety, immunogenicity, and hemostatic efficacy (open-label) of ADVATE in PTPs continuing from study 069901	open-label, uncontrolled, prophylactic treatment regimen for evaluation of efficacy, safety and immunogenicity of ADVATE (Pilot scale) during a period of at least 75 exposure days (EDs) - 82 PTPs who completed treatment on study 069901 were treated until the licensed product was commercially available	ADVATE in conjunction with a therapeutic regimen (i.e., standard prophylaxis (25-40 IU/kg, 3-4 times per week), modified prophylaxis (determined by the investigator), or on-demand (determined by the investigator).
3.	ADVATE Pediatric study	Plasma and albumin-free recombinant factor VIII :	To assess the pharmacokinetics, efficacy and safety of a plasma-free recombinant FVIII	A multicentre, open-label, prospective cohort study of 53 pediatric previously treated patients	ADVATE at recommend dose of paediatric

	060101	pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients	concentrate, ADVATE in children <6 years of age with severe haemophilia A	(PTPs)	
4.	ADVATE PUP study 060103	Experience of ADVATE rAHF-PFM in previously untreated patients and minimally treated patients with Haemophilia A	To evaluate the immunogenicity, efficacy and safety of ADVATE in pediatric patients (<6 years)	A multicentre, open-label, pediatric patients (<6 years)	ADVATE following 3 treatment regimens : - On-demand (OD) treatment - Standard prophylactic regimen (25-50 IU/kg, 3-4 times/week) - Modified prophylaxis (at the discretion of the treater)
5.	ADVATE Surgery study 069902	Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free	To evaluate the safety and hemostatic efficacy of ADVATE administered by bolus or continuous infusion in Cohort of	A multicentre, open-label, prospective evaluation with enrollment of 59 patients	ADVATE : Bolus injection was given exclusively in 47 procedures and CI (\pm bolus injection) give in

		method : efficacy and safety of ADVATE in previously treated patients (PTPs)	PTPs with severe to moderate haemophilia A (≥ 5 years), undergoing surgical, dental or other invasive procedures.		18 procedures
6.	ADVATE PASS study : Meta-analysis	Patient data meta-analysis of Post-Authorization safety surveillance (PASS) studies of haemophilia A patients treated with rAHF-PFM	To estimate the rate of inhibitors and other AEs across ADVATE PASS studies (conducted in different countries, between 2003 and 2013) by meta-analysing individual patient data (IPD)	meta-analysing individual patient data (IPD) Primary outcome : de novo inhibitors in severe PTPs with > 150 EDs Secondary outcome : de novo inhibitors according to prior exposure and disease severity; other AEs; ABR	-

การศึกษาทางคลินิกแบ่งออกเป็น 3 ด้าน คือ

1. ด้านคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (Clinical pharmacokinetic)

1.1 Pharmacokinetic comparison of ADVATE produced at pilot-scale and Recombinate (Part 1 Pivotal study)

Study design : double-blinded, randomized in previously treated patients (PTPs) with Haemophilia A

Pharmacokinetic parameter	Recombinate (n=30)		rAHF-PFM pilot (n=30)	
	Mean	Range	Mean	Range
AUC(0-48) (IU.h/dL)	1515	970-2205	1533	876-2642
Cmax (IU/dL)	127	73-199	119	77-195
Adjusted recovery (IU/dL per IU/kg)	2.55	1.47-3.89	2.40	1.54-3.88
Half-life (h)	11.39	7.89 - 18.12	11.98	6.74 - 24.70
MRT (h)	20.41	10.53 - 43.86	22.83	9.80 - 66.66
Vss (dL/kg)	0.59	0.35 - 0.91	0.60	0.33 - 0.90
CL (dL/kg.h)	0.03	0.02 - 0.05	0.03	0.01 - 0.06
AUMC (IU.h ² /dL)	38343	10487 - 118065	52642	10527 - 283097

ผลการศึกษาพบว่า ลักษณะพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ระหว่าง Recombinate และ ADVATE pilot มี bioequivalent กัน

1.2 Pharmacokinetic comparison of ADVATE (pilot scale) and ADVATE produced at full-scale (Part 3 Pivotal study)

Study design : double-blinded, randomized in previously treated patients (PTPs) with Haemophilia A

Pharmacokinetic parameter	rAHF-PFM pilot (n=37)		rAHF-PFM commercial (n=37)	
	Mean	Range	Mean	Range
AUC(0-48) (IU.h/dL)	1544	856 - 2216	1494	767 - 2392
Cmax (IU/dL)	129	89 - 206	123	87 - 169
Adjusted recovery (IU/dL per IU/kg)	2.55	1.73 - 4.05	2.46	1.71 - 3.41
Half-life (h)	11.60	7.59 - 15.03	11.72	8.14 - 17.34
MRT (h)	20.39	11.23 - 33.69	20.96	12.18 - 41.04
Vss (dL/kg)	0.60	0.34 - 1.15	0.63	0.41 - 0.86
CL (dL/kg.h)	0.03	0.02 - 0.06	0.03	0.02 - 0.06
AUMC (IU.h ² /dL)	38342	10004 - 92453	38573	10208 - 101434

ผลการศึกษาพบว่า ลักษณะพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ระหว่าง ADVATE (pilot scale) และ ADVATE produced at full-scale มี bioequivalent กัน

1.3 Pharmacokinetic comparison of ADVATE at onset and after at least 75 exposure days (Part 2 Pivotal study)

Study design : double-blinded, randomized in previously treated patients (PTPs) with Haemophilia A

Table 4: Summary of pharmacokinetic parameters with rAHF-PFM in study 060102

Pharmacokinetic parameter	Parameters at onset of treatment* (n=13)		Parameters after at least 75 exposure days# (n=13)	
	Mean	Range	Mean	Range
AUC(0-48) (IU.h/dL)	1313	876 - 2314	1262	831 - 2731
ln AUC(0-48)@	7.14	6.78 - 7.75	7.09	6.72 - 7.91
Cmax (IU/dL)	109	77 - 151	111	73 - 151
Adjusted recovery (IU/dL per IU/kg)	2.21	1.54 - 3.02	2.20	1.46 - 3.06
Half-life (h)	11.10	8.38 - 17.96	10.89	9.24 - 13.92
MRT (h)	19.17	9.80 - 40.56	18.14	9.39 - 29.82
Vss (dL/kg)	0.64	0.42 - 0.90	0.68	0.43 - 0.94
CL (dL/kg.h)	0.04	0.02 - 0.06	0.04	0.01 - 0.06
AUMC (IU.h ² /dL)	32990	10527 - 129569	28231	10065 - 100710

* rAHF-PFM pilot in Part 1 of study 069901

rAHF-PFM commercial in Part 1 of study 060102

@ log transformed value of AUC(0-48)

ผลการศึกษาพบว่า ลักษณะพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ระหว่าง ADVATE ที่ onset และ after 75 exposure days มี bioequivalent กัน

1.4 Pharmacokinetic comparison of ADVATE between pediatrics and adult (ADVATE Pediatric study and pivotal study)

Parameter	Per protocol Mean ± SD	
	Pediatric Study Age < 6 years n=47	Adult Phase 2/3 Pivotal Age 10-65 years n=30
AUC 0-48hr IU*h/dL	1236 ± 401	1534 ± 436
Adjusted in vivo recovery, IU/dL per IU/kg	1.90 ± 0.43	2.4 ± 0.5
Half-life, h	9.88 ± 1.89	12.0 ± 4.3

ผลการศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 6 ขวบ พบว่า AUC และ half-life ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่

ผลสรุปการศึกษาทางคลินิกด้านคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ ADVATE มี pharmacokinetic parameter เทียบเท่ากับ Recombinate ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของ ADVATE ที่ onset กับ after at least 75 exposure days พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน มีเพียงกลุ่มผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 6 ปีที่มี pharmacokinetic parameter แตกต่างไป โดยพบว่า มี AUC และ half-life ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ จึงเป็นเหตุผล ในการแนะนำให้ใช้ในขนาดที่สูงและใช้ถี่กว่าผู้ใหญ่ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กต่ำกว่า 6 ปี

2. ด้านประสิทธิผล (Clinical efficacy)

มีการศึกษาทางคลินิกที่สนับสนุนการใช้ ADVATE หรือ octocog alfa เพื่อใช้สำหรับรักษาและ ป้องกันภาวะเลือดออกในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ภาวะขาดแฟคเตอร์แต่กำเนิด (treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency)) โดยผลลัพธ์ (outcome) ที่ใช้ศึกษาแต่ละข้อบ่งใช้ของผลิตภัณฑ์คือ

- เพื่อรักษาภาวะเลือดออก (treatment of bleeds) โดยผลลัพธ์ที่ศึกษาคือ haemostatic efficacy rating ผลการตอบสนองของผู้ป่วยหลังการเกิดเลือดออกและได้รับ octocog alfa เพื่อควบคุมภาวะ เลือดออกนั้น (โดยแบ่งออกเป็น Excellent/Good, Fair, No response, Unknown) และจำนวน ครั้งของการฉีด octocog alfa ในการหยุดเลือดออก (number of infusions to achieve hemostasis)
- เพื่อป้องกันภาวะเลือดออก (bleeding prevention) โดยผลลัพธ์ที่ศึกษาคือ Annualised Bleeding Rate (จำนวนครั้งของการเกิดเลือดออกของผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ใน 1 ปี ที่ได้รับ octocog alfa เพื่อ ป้องกันการเกิดเลือดออก)

ผลการศึกษาสรุปได้ดังนี้

2.1 ผู้ป่วยที่ใช้ octocog alfa เพื่อรักษาภาวะเลือดออก (treatment of bleeds) พิจารณาประสิทธิผลของ ยาจาก haemostatic response โดยวัดการตอบสนองต่อการรักษาออกเป็นระดับคือ Excellent/Good, Fair, No response และจำนวนครั้งของการฉีด octocog alfa ในการหยุดเลือดออก (number of infusions to achieve hemostasis)

2.1.1 การศึกษาในผู้ป่วยผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีประวัติเคยได้รับการรักษามาก่อน (previous treated patients (PTPs))

ตารางที่ 4 : Haemostatic response ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีประวัติเคยได้รับการรักษามาก่อน (Previous treated patients) และมีระดับความรุนแรง severe/moderately severe haemophilia A โดยใช้ octocog alfa เพื่อรักษาภาวะ bleeding

Outcome/Study	Pivotal 69901	Continuous 60102	Paediatric 60101
Excellent/Good	439 (86%)	673 (80.4%)	345 (93.8%)
Fair	61 (12%)	140 (16.7%)	18 (4.9%)
No response	1 (0%)	1 (0.1%)	5 (1.4%)
Unknown	9 (2%)	23 (2.7%)	-
Total	510	837	368

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม PTPs เมื่อได้รับ octocog alfa เพื่อรักษาภาวะ bleeding ประมาณ 80.4-93.8% ตอบสนองในช่วง Excellent/Good

ตารางที่ 5: Number of infusion to achieve hemostasis ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีประวัติเคยได้รับการรักษามาก่อน (Previous treated patients) และมีระดับความรุนแรง severe/moderately severe haemophilia A โดยใช้ octocog alfa เพื่อรักษาภาวะ bleeding

Outcome/Study	Pivotal 69901	Continuous 60102	Paediatric 60101
0 infusion	0	2 (0.3%)	0
1 infusion	411 (81%)	521 (62.2%)	328 (89.1%)
2 infusions	62 (12%)	216 (25.8%)	
3 infusions	15 (3%)	23 (2.7%)	21 (5.7%)
4 infusions	22 (4%)	75 (9.0%)	19 (5.2%)
Total	510	837	368

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม PTPs ประมาณ 88-93% ได้รับ Octocog alfa 1-2 infusions สามารถหยุดภาวะ bleeding ได้

2.1.2 การศึกษาในผู้ป่วยผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ที่ไม่มีประวัติเคยได้รับการรักษามาก่อน (Previous untreated patients (PUPs)) (study 060103)

ตารางที่ 6 : Haemostatic response และ Number of infusion to achieve hemostasis ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ที่ไม่มีประวัติเคยได้รับการรักษามาก่อน (Previous untreated patients) และมีระดับความรุนแรง severe/moderately severe haemophilia A โดยใช้ octocog alfa เพื่อรักษาภาวะ bleeding

Outcome	Result	PUP study
Haemostatic efficacy rating	Excellent/Good	93%
Number of infusion to achieve hemostasis	1 infusion	69%
	2 infusions	21%
	bleeding episodes	633

ผู้ป่วยกลุ่ม PUPs เมื่อได้รับ octocog alfa เพื่อรักษาภาวะ bleeding ประมาณ 93% ตอบสนองในช่วง Excellent/Good และส่วนใหญ่ใช้ 1-2 infusions สามารถหยุดภาวะ bleeding ได้

สรุปผลในภาพรวมพบว่า ผลการตอบสนองต่อการรักษาภาวะเลือดออกด้วย octocog alfa ในผู้ป่วย severe/moderately severe haemophilia A ทั้ง PTPs และ PUPs ส่วนใหญ่อยู่ในช่วง Excellent/Good และใช้ 1-2 infusions สามารถหยุด bleeding ได้

2.2 ผู้ป่วยที่ใช้ octocog alfa เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดออก (Prophylaxis) แสดงจำนวนครั้งการเกิดเลือดออกของผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ใน 1 ปี (Annualised Bleeding Rate) โดยมีการศึกษาช่วยสนับสนุนดังนี้

2.2.1 การศึกษา “A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management”

2.2.1.1 เพื่อเปรียบเทียบ efficacy ระหว่าง 2 prophylaxis regimens

- Standard prophylaxis : 25-50 IU/kg every 48 ± 6 hr
- Modified prophylaxis : 20-80 IU/kg every 72 ± 6 hr (PK evaluation for each subject)

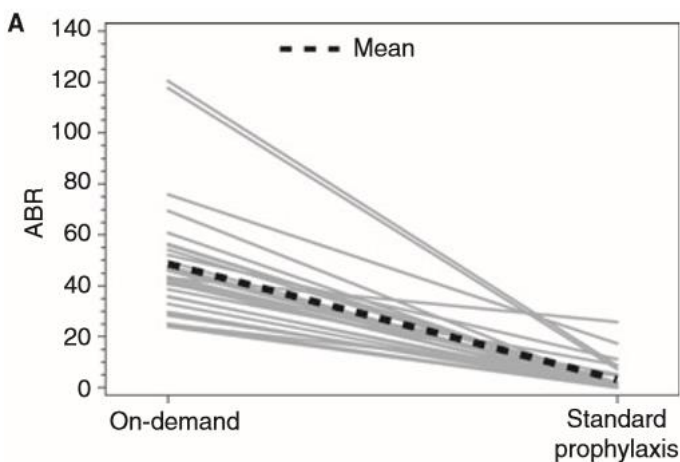
ผลการศึกษาพบว่า การให้ prophylaxis แบบ standard prophylaxis และให้แบบปรับตามลักษณะ pharmacokinetics ของผู้ป่วย (PK-tailored) พบว่า การเกิด ABR ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} > 0.05$)

ตารางที่ 7: เปรียบเทียบการเกิด ABR ระหว่างการให้ Standard prophylaxis และ PK-tailored

	Standard prophylaxis	PK-tailored	P-value
N	32	34	
Mean ABR (\pm SD)	1.6 \pm 1.2	1.9 \pm 1.1	0.2588
Median ABR (IQR)	1.0 (3.5)	2.0 (6.9)	0.1467

2.2.1.2 เพื่อเปรียบเทียบ efficacy ของ treat on demand เทียบกับ prophylaxis regimen

ผลการศึกษาพบว่า



การให้แบบ standard prophylaxis มีผลลดการเกิด ABR (reduction annualized bleeding rate) มากกว่าการให้แบบ on-demand

2.2.2 การศึกษาในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีประวัติเคยได้รับการรักษามาก่อน (Previous treated treatment) และมีระดับความรุนแรง severe/moderately severe haemophilia A โดยใช้ Octocog alfa เพื่อป้องกันภาวะ bleeding (ในการศึกษา Trial-60102 และ Trial-60101)

ตารางที่ 8 : Annualised Bleeding Rate ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีประวัติเคยได้รับการรักษามาก่อน (Previous treated treatment) และมีระดับความรุนแรง severe/moderately severe haemophilia A

Outcome/Study		Continuous 60102 (mean)	Paediatric 60101(median)	Historical Systematic review ABR in Haemophilia A (FVIII < 2%) **
Annualized Bleeding Rate	Standard Prophylaxis	6 (0-44)	4 (0-27.1)	6.4
	Modified Prophylaxis	4.9 (0-52.7)	4.35 (0-37.7)	
	Treat on demand	18.5 (2.3-52.2)	24.35 (8.9-53.2)	

**Reference number in Swedish Council on Health Technology assessment report, chapter 3.1.1

โดยใช้ Octocog alfa เพื่อป้องกันภาวะ bleeding

สรุปผล พบว่าผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีประวัติเคยได้รับการรักษามาก่อน (previous treated treatment) และมีระดับความรุนแรง severe/moderately severe haemophilia A (Factor VIII level < 2%) โดยทั่วไปผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิด spontaneous bleeding เมื่อเปรียบเทียบ ABR พบว่ากลุ่มที่ให้ prophylaxis (standard prophylaxis และ modified prophylaxis) เกิด ABR 4-6 ครั้งต่อปี ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ให้แบบ treat on demand เกิด ABR 18.5-24.35 ครั้งต่อปี จาก systematic review รวบรวมการศึกษาการเกิด annualized bleeding rate ในผู้ป่วย haemophilia A (FVIII activity < 2%) พบว่ากลุ่มที่ให้ prophylaxis เกิดเฉลี่ย 6.4 ครั้งต่อปี ในขณะที่กลุ่มที่ให้แบบ treat on demand เกิด ABR 22 ครั้งต่อปี

ผลสรุปการศึกษาทางคลินิกด้านประสิทธิผล

เมื่อให้ octocog alfa ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอ สามารถป้องกันการเกิด bleeding โดยเกิดเลือดออก ประมาณ 4.9-6 ครั้งต่อผู้ป่วย 1 คน ต่อ 1 ปี ซึ่งปกติผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสการเกิด spontaneous bleeding ดังนั้นยานี้จึงมีประสิทธิผลช่วยป้องกันการเกิด bleeding ได้ และจากการศึกษาการรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอ พบว่า การตอบสนองของผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระดับ Excellent/Good ประมาณ 80.4-93.8% และใช้ octocog alfa 1-2 infusions สามารถหยุด bleeding ได้ ซึ่งแสดงว่า octocog alfa สามารถควบคุมการเกิดเลือดออกได้ดี

3. ด้านความปลอดภัย (Clinical safety)

จากการรายงานการเกิดสารต้านต่อแฟคเตอร์แปด (Factor VIII inhibitor development) ใน “ADVATE PASS study : Meta-analysis” พบว่า ผู้ป่วย PTPs พบการรายงานการเกิดจำนวน 1 คน จากทั้งหมด 669 คน ในขณะที่ “ADVATE PUP study” มีรายงานการเกิดสารต้านต่อแฟคเตอร์แปดในผู้ป่วย PUPs หลังจากได้รับยาอย่างน้อย 1 เข็ม จำนวน 16 คน จาก 55 คน คิดเป็น 29.1% สำหรับข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิก สรุปได้ดังตารางนี้

ตารางที่ 9: อาการไม่พึงประสงค์ที่พบใน clinical trials

MedDRA Standard System Organ Class	Adverse reaction	Frequency ^a
	Vomiting	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	Uncommon
	Rash	Uncommon
	Hyperhidrosis	Uncommon
	Urticaria	Uncommon
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Common
	Peripheral oedema	Uncommon
	Chest pain	Uncommon
	Chest discomfort	Uncommon
	Chills	Uncommon
	Feeling abnormal	Uncommon
	Vessel puncture site haematoma	Uncommon
	Fatigue	Not known
	Injection site reaction	Not known
	Malaise	Not known
Investigations	Monocyte Count increased	Uncommon
	Coagulation factor VIII level decreased ^b	Uncommon
	Haematocrit decreased	Uncommon
	Laboratory test abnormal	Uncommon
Injury, poisoning and procedural complications	Post procedural complication	Uncommon
	Post procedural haemorrhage	Uncommon
	Procedural site reaction	Uncommon

MedDRA Standard System Organ Class	Adverse reaction	Frequency ^a
Infections and infestations	Influenza	Uncommon
	Laryngitis	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders	Factor VIII inhibition ^c	Common
	Lymphangitis	Uncommon
Immune system disorders	Anaphylactic reaction	Not known
	Hypersensitivity ^c	Not known
Nervous system disorders	Headache	Common
	Dizziness	Uncommon
	Memory impairment	Uncommon
	Syncope	Uncommon
	Tremor	Uncommon
	Migraine	Uncommon
	Dysgeusia	Uncommon
Eye disorders	Eye inflammation	Uncommon
Cardiac disorders	Palpitations	Uncommon
Vascular disorders	Haematoma	Uncommon
	Hot flush	Uncommon
	Pallor	Uncommon
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Uncommon
	Abdominal pain upper	Uncommon
	Nausea	Uncommon

จากข้อมูลข้างต้นพบว่า เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นสามารถยอมรับได้ ไม่มี unexpected pattern ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ส่วนผลข้างเคียงที่พบบ่อย (common) คือ pyrexia headache และ Factor VIII inhibitor ซึ่งการรายงานการเกิด Factor VIII inhibitor พบการรายงานการเกิด 1 คนในผู้ป่วย PTPs ในขณะที่ผู้ป่วย PUPs มีรายงานการเกิดหลังจากได้รับยาอย่างน้อย 1 เข็ม คิดเป็น 29.1%

ผลการประเมินดังกล่าวสอดคล้องกับรายงานผลการประเมินฉบับเต็มของสหภาพยุโรป โดย octocog alfa มีความปลอดภัยในการใช้ ไม่พบ unexpected adverse event ความปลอดภัยในเด็กและผู้ใหญ่ไม่แตกต่างกัน แต่ควรระมัดระวังและติดตามการเกิด Factor VIII inhibitor ในผู้ป่วย PUPs

ผลการประเมิน

ผลสรุปด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยพบว่า โดยปกติผู้ป่วยในกลุ่ม severe/moderately severe haemophilia A จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด spontaneous bleeding และข้อมูล systematic review ที่รวบรวมผลการศึกษาการเกิด annualized bleeding rate ในผู้ป่วย Haemophilia A (FVIII activity < 2%) พบว่าเกิดเฉลี่ย 6.4 ครั้งต่อปี octocog alfa สามารถควบคุมการเกิด bleeding ได้ โดยอัตราการเกิดเลือดออกเฉลี่ย 4.9-6 ครั้งต่อปี นอกจากนี้ยังมีประสิทธิผลในการรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ โดยการตอบสนองของผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระดับ Excellent/Good และการฉีดยาจำนวน 1-2 ครั้งสามารถหยุดอาการเลือดออกของผู้ป่วยได้ ในด้านความปลอดภัยปัจจุบัน พบรายงานการเกิด Factor VIII inhibitor ในผู้ป่วยกลุ่ม PTPs 1 ราย และผู้ป่วยกลุ่ม PUPs คิดเป็น 29.1% ซึ่งทางบริษัทได้มีแผนการจัดการดังกล่าวในส่วน of risk management plan (RMP) โดยจัดอยู่ในประเภท Important identified risks นอกจากนี้อาจพบอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ อย่างเช่น pyrexia และ headache

จากการวิเคราะห์รวมยอดข้อมูลข้างต้นและรายงานผลการประเมินฉบับย่อของสหภาพยุโรปและการประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญที่ปรึกษาทางวิชาการในการประเมินทะเบียนตำรับยาเมื่อวันที่ 27 พฤศจิกายน 2560 สรุปได้ว่า ยา Octocog alfa มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิก ในกลุ่มประชากรที่สอดคล้องกับข้อบ่งใช้และมีข้อมูลที่เพียงพอในการสนับสนุนให้เชื่อได้ว่ามีประสิทธิผลตามข้อบ่งใช้ที่ขอขึ้นทะเบียน คือ “Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency)”

ส่วนที่ 6 แผนจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan)

ผลการประเมินแผนการจัดการความเสี่ยงตามภาคผนวกที่ 1 พบว่ามีความถูกต้องเหมาะสม และได้
นำข้อมูลที่เป็นความเสี่ยงตามตารางข้างต้นไว้ในเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์เรียบร้อยแล้ว

ผลการประเมินฉลาก

1. ฉลากยา

ฉลากยาที่ บริษัท ไชร์ (ประเทศไทย) จำกัด จัดทำไว้ในคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา จัดเป็นฉลากยาใส่
ในกล่องบรรจุยา (UNIT CARTON) มีรายละเอียดตามเกณฑ์มาตรฐาน (Thai FDA 2009 ภาคผนวก 3 เรื่อง
การจัดทำฉลากและเอกสารกำกับยาเพื่อประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาตาม ASEAN Harmonization และ
มีความเหมาะสม สรุปได้ดังนี้

ฉลากยabanกล่องบรรจุยา (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

ฉลากยาด้านใน (INNER LABEL)

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

ฉลากยาด้านใน (INNER LABEL) สำหรับสารละลายยา

No.	หัวข้อ	มี	ความเหมาะสม
1	ชื่อการค้า	✓	✓
2	ชื่อตัวยาสำคัญ	✓	✓
3	ความแรงตัวยาสำคัญ	x	✓

4	รุ่นการผลิต	✓	✓
5	วันสิ้นอายุ	✓	✓
6	วิธีการให้ยา	x	✓
7	ขนาดบรรจุ	✓	✓
✓	มี หรือมีความเหมาะสม		
n/a	ไม่เกี่ยวข้องกับหัวข้อที่ประเมิน		

ผลการประเมินเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

ผลการพิจารณาข้อมูลถูกต้อง ครบถ้วน สอดคล้องกับเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ และผลการประเมินเอกสารด้านคุณภาพ ฟรีคลินิก และคลินิก โดยได้สรุปสาระสำคัญที่ผู้เกี่ยวข้องปฏิบัติในการใช้ยานี้ แต่ควรตรวจสอบ user testing ในคนไทย ตามประกาศ อย. เรื่องแนวทางการจัดทำเอกสารกำกับยา 2556 จึงกำหนดเงื่อนไขให้ผู้รับอนุญาตทำ user testing เอกสารกำกับยาประชาชนที่ได้รับอนุมัติภายใน 6 เดือน หลังได้รับใบสำคัญ

ผลการประเมินเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

เอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ของ ADVATE ที่ยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยา มีข้อมูลสอดคล้องกับ EMA USA TGA ที่ผ่านการประเมินจากผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์ในการจัดทำเอกสารกำกับยาจากหลายประเทศ และปรับปรุงข้อมูลบางส่วนให้สอดคล้องกับบริบทของประเทศไทย

ผลการประเมินเอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ พบว่า มีข้อมูลสอดคล้องกับ SmPC ที่ได้รับอนุมัติในสหภาพยุโรป และสอดคล้องกับ European assessment report ข้อมูลที่สรุปมีความสอดคล้องกับผลการศึกษาด้านคุณภาพ ฟรีคลินิก และคลินิก โดยได้สรุปข้อมูลสำคัญที่บุคลากรทางการแพทย์ควรรู้ เพื่อให้การใช้ยาถูกต้องและสมเหตุสมผล

Overall Benefit/risk assessment

จากการประเมินโดยผู้ประเมินภายใน สรุปว่าตำรับยา ADVATE ขนาด 250 IU, 500 IU, 1000 IU และ 1500 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 27 พฤศจิกายน 2560 ให้ผลการประเมินในทิศทางเดียวกัน อย่างไรก็ตามการใช้ยาจะต้องอยู่ในความดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และต้องมีการเฝ้าระวังติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือ Factor VIII inhibitor โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วย previous untreated patient haemophilia A และอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ซึ่งทางบริษัทได้มีแผนการจัดการความเสี่ยงดังกล่าวซึ่งระบุไว้ใน Risk management plan ผลการประเมินดังกล่าวสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์รบกวนของการรายงานผลการประเมินฉบับเต็มของสหภาพยุโรประบุว่า ไม่พบประเด็นสำคัญหรือข้อกังวลสำคัญที่มีผลต่อคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาได้มีการให้เหตุผลและชี้แจงข้อมูลเพิ่มเติมแล้ว

จึงควรอนุมัติทะเบียนตำรับยา เป็นยาควบคุมพิเศษ ตามประกาศกระทรวงฯ ข้อ 3 ยาแผนปัจจุบันที่ใช้สำหรับมนุษย์ (ยาใหม่) แบบมีเงื่อนไขโดยมีเงื่อนไขดังนี้

1. ใช้เฉพาะสถานพยาบาล (โรงพยาบาลหรือคลินิก) หรือหน่วยงานของรัฐที่เกี่ยวข้องเท่านั้น
2. ติดตามความปลอดภัยในการใช้ยาโดยติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในการใช้ยาตามหัวข้อ 1.8.3 SMP protocol ที่เสนอใน eCTD
3. ตรวจสอบเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน โดยการทดสอบประสิทธิภาพการให้ข้อมูลของข้อมูลยากับผู้บริโภค (user-testing) เพื่อประเมินความเข้าใจเอกสารกำกับยาก่อนนำไปใช้จริง และรายงานผลภายในไม่เกิน 12 เดือนหลังได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา
4. ส่งข้อมูลและดำเนินการตามแผนการจัดการความเสี่ยงที่บริษัทได้เสนอ ใน eCTD ตามหัวข้อ 1.8.2 Risk Management System โดยมีสรุปตามเอกสารแนบ

ผู้ประเมิน

(ภก.จารุวัตร เจนวุฒิปาณิชย์)

ผู้ประเมิน

(ภญ. วรสุดา ยุงทอง)

เอกสารอ้างอิง

1. ชะอรสิน สุขศรีวงศ์, ฟ้าใส จันทจักรภรณ์, ธนภาคย์ ว. การประเมินโครงการดูแลผู้ป่วยเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลีย และสร้างแบบจำลองเพื่อประมาณการค่าใช้จ่ายด้านยาปี 2556-2566. 2557(โรคฮีโมฟีเลียและการรักษา):17.
2. ชะอรสิน สุขศรีวงศ์, ฟ้าใส จันทจักรภรณ์, ธนภาคย์ ว. บทนำโรคฮีโมฟีเลีย. การประเมินโครงการดูแลผู้ป่วยเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลีย และสร้างแบบจำลองเพื่อประมาณการค่าใช้จ่ายด้านยาปี 2556-2566. 2557(บทที่ 1):1.
3. 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.
4. Hemophilia WFO. Guidelines for the management of hemophilia. 2012(Prophylactic factor replacement therapy):12.
5. นพ. นัทธี นาคบุญนำ, มหาสันทนะ พจ. แนวทางการรักษาผู้ป่วยฮีโมฟีเลียในประเทศไทย. (Hematologyandoncology guideline).
6. 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.

ภาคผนวก

ภาคผนวกที่ 1

แผนจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan (RMP)) สำหรับ ADVATE สรุปรูปได้ดังนี้

<u>Risk</u>	<u>Management</u>	
	Planned Pharmacovigilance Actions แผนการดำเนินการเฝ้าระวังความ ปลอดภัย	Planned Risk Minimization Actions แผนการดำเนินการลดความ เสี่ยง
<u>Important identified risks</u>		
Inhibitor Formation	<u>Routine Pharmacovigilance Activities</u> - Inhibitor Formation Form is specific adverse event follow-up forms <u>Additional Pharmacovigilance</u> Semiannual summary inhibitor report Post Authorization Safety Studies: Participation in The European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) 060902 AHEAD-Study: ADVATE (Octocog alfa) Hemophilia A Outcome Database 061001 ADVATE Hemophilia A Outcome Database (AHEAD)	<u>Section 4.4 of the SmPC</u> (Special warnings and precautions for use) “The formation of neutralizing antibodies (inhibitors) against the factor VIII is known complication in management of individuals with haemophili A....” <u>Section 4.8 of the SmPC</u> “Patients with haemophilia A may develop neutralizing antibodies (inhibitors) to factor VIII.”

Hypersensitivity	<p>Routine Pharmacovigilance Activities Pharmacovigilance Hypersensitivity</p> <p>- Questionnaire is specific adverse event follow-up forms</p>	<p><u>Section 4.3 of the SmPC</u></p> <p>(Contraindications)</p> <p>“Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 or to mouse or hamster proteins.”</p> <p><u>Section 4.4 of the SmPC</u></p> <p>“Allergic-type hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported with ADVATE. The product contains traces of mouse and hamster proteins.....”</p>
<u>Important potential risks</u>		
Lack of Effect	<p>Routine Pharmacovigilance Activities</p> <p>- Lack of effect form is specific adverse event follow-up forms</p>	<p>Section 4.4 of the SmPC</p> <p>(Special warnings and precautions for use)</p> <p>“The formation of neutralising antibodies (inhibitors) against factor VIII is a known complication in</p>

		the management of individuals with haemophilia A....”
Risk of medication error due to new presentation	Routine Pharmacovigilance Activities	None
<u>Missing information</u>		
Risk of misapplication of ADVATE	Routine Pharmacovigilance Activities	Section 4.4 of the SmPC (Special warnings and precautions for use) “For ADVATE reconstituted with 2 mL sterilised water for injections, misapplication (intra-arterially or paravenously) may lead to mild, short term injection site reactions, such as bruising and erythema.”

PART VI: SUMMARY OF ACTIVITIES IN THE RMP BY MEDICINAL PRODUCT

VI.1 Elements for Summary Tables in the EPAR

VI.1.1 Summary Table of Safety Concerns

Summary of Safety Concerns	
Important identified risks	Inhibitor formation Hypersensitivity
Important potential risks	Lack of effect Risk of medication error due to new presentation
Important missing information	Risk of misapplication of ADVATE

VI.1.2 Table of On-Going and Planned Additional Pharmacovigilance Studies/Activities in the Pharmacovigilance Plan

Protocol No.	Study Title	Milestones/ Exposure	Milestones/ Calendar	Study Status
060902	AHEAD-Study: ADVATE (Octocog alfa) Hemophilia A Outcome Database	-First Subject Enrolled -Last Subject In -Last Subject Out -Completion of Final Report	Q2/2011 Q4/2015 Q4/2017 Q4/2019	Ongoing
061001	ADVATE Hemophilia An Outcome Database (AHEAD)	-First Subject Enrolled -Last Subject In -Last Subject Out -Completion of Final Report	Q2/2011 Q2/2017 Q1/2021 Q3/2018	Ongoing

VI.1.3 Summary of Post Authorization Efficacy Development Plan

Not applicable.

VI.1.4 Summary Table of Risk Minimization Measures

Safety Concern	Routine Risk Minimization Activities	Additional Minimization Activities
Inhibitor Formation	<p>Section 4.4 of the SmPC:</p> <p>“The formation of neutralising antibodies (inhibitors) against 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. In patients who develop inhibitors to factor VIII, the condition may manifest itself as an insufficient clinical response. In such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre be contacted. The risk of developing inhibitors is correlated to the extent of exposure to factor VIII, the risk being highest within the first 20 exposure days, and to other genetic and environmental factors. Rarely, inhibitors may develop after the first 100 exposure days.</p> <p>Cases of recurrent inhibitor (low titer) 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 history of inhibitor development. Therefore, it is recommended to monitor all patients carefully for inhibitor occurrence following any product switch.</p> <p>In general, all patients treated with coagulation factor VIII should be carefully monitored for the development of inhibitors by appropriate clinical observations and laboratory tests. If the expected factor VIII activity plasma levels are not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate dose, testing for factor VIII inhibitor presence should be performed. In patients with high levels of inhibitor, factor VIII substitution therapy may not be effective and</p>	None proposed

	<p>other therapeutic options should be considered. The management of such patients should be directed by physicians with experience in the care of patients with haemophilia and factor VIII inhibitors.”</p> <p>Section 4.8 of the SmPC “Patients with haemophilia A may develop neutralising antibodies (inhibitors) to factor VIII. If such inhibitors occur, the condition will manifest itself as an insufficient clinical response. In such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre be contacted.”</p>	
Hypersensitivity	<p>Section 4.3 of the SmPC Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 or to mouse or hamster proteins.</p> <p>Section 4.4 of the SmPC “Allergic-type hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported with ADVATE. The product contains traces of mouse and hamster proteins. If symptoms of hypersensitivity occur, patients should be advised to discontinue use of the 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. Due to the decrease in injection volume for ADVATE reconstituted in 2 ml sterilised water for injections, if hypersensitivity reactions occur there is less time to react by stopping the injection. Therefore, caution is advised during injection of ADVATE reconstituted in 2 ml sterilised water for injections, especially in children.”</p>	None proposed

Lack of Effect	<p>Section 4.4 of the SmPC :</p> <p>“The formation of neutralising antibodies (inhibitors) against 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. In patients who develop inhibitors to factor VIII, the condition may manifest itself as an insufficient clinical response. In such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre be contacted. The risk of developing inhibitors is correlated to the extent of exposure to factor VIII, the risk being highest within the first 20 exposure days, and to other genetic and environmental factors. Rarely, inhibitors may develop after the first 100 exposure days.</p> <p>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.</p> <p>In general, all patients treated with coagulation factor VIII should be carefully monitored for the development of inhibitors by appropriate clinical observations and laboratory tests. If the expected factor VIII activity plasma levels are not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate dose, testing for factor VIII inhibitor presence should be performed. In patients with high levels of inhibitor, factor VIII substitution therapy may not be effective and other therapeutic options should be considered. The management of such patients should be directed by physicians with experience in the care of patients with</p>	None proposed
----------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------

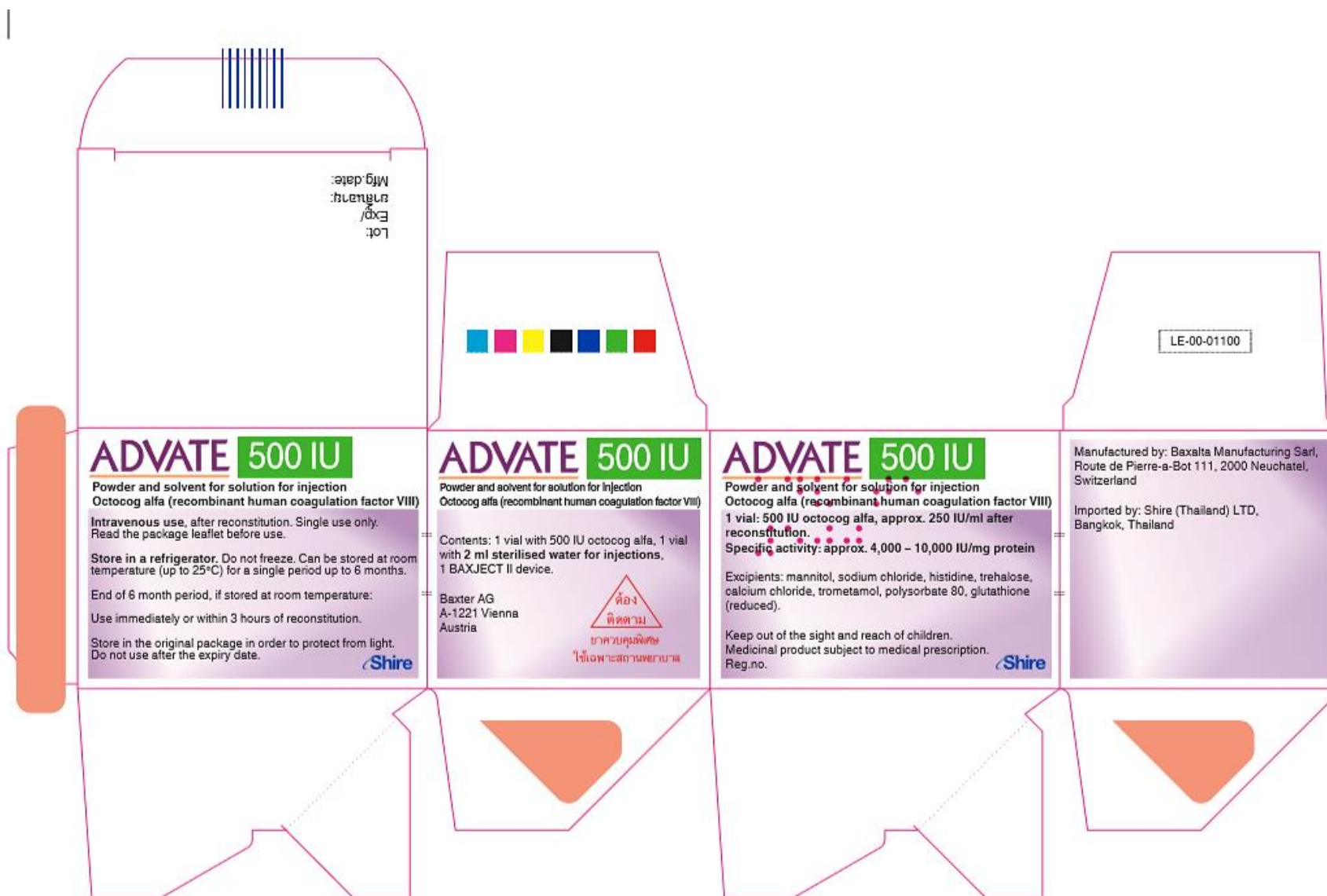
	<p>haemophilia and factor VIII inhibitors.”</p> <p>Section 4.8 of the SmPC</p> <p>“Patients with haemophilia A may develop neutralising antibodies (inhibitors) to factor VIII. If such inhibitors occur, the condition will manifest itself as an insufficient clinical response. In such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre be contacted.”</p>	
<p>Risk of medication error due to new presentation</p>	<p>Information in SmPC</p> <p>None</p> <p>Patients receive proper training prior to receiving their first treatment of ADVATE 2ml for home use</p> <p>Packaging for Advate was developed to differentiate the 2 ml presentation from the 5 ml presentation so the potential for confusion is minimized.</p> <p>Outer carton: The 2 ml presentation features a purple background on the carton.</p> <p>sWFI vial label: the 2 ml sWFI features a label with white font on a purple background, compared to dark blue print on a white background in the 5 ml presentation.</p>	<p>None proposed</p>
<p>Risk of misapplication of ADVATE</p>	<p>Section 4.4 of the SmPC:</p> <p>“For ADVATE reconstituted with 2 mL sterilised water for injections, misapplication (intra-arterially or paravenously) may lead to mild, short term injection site reactions, such as bruising and erythema.”</p>	<p>None proposed</p>

ภาคผนวกที่ 2

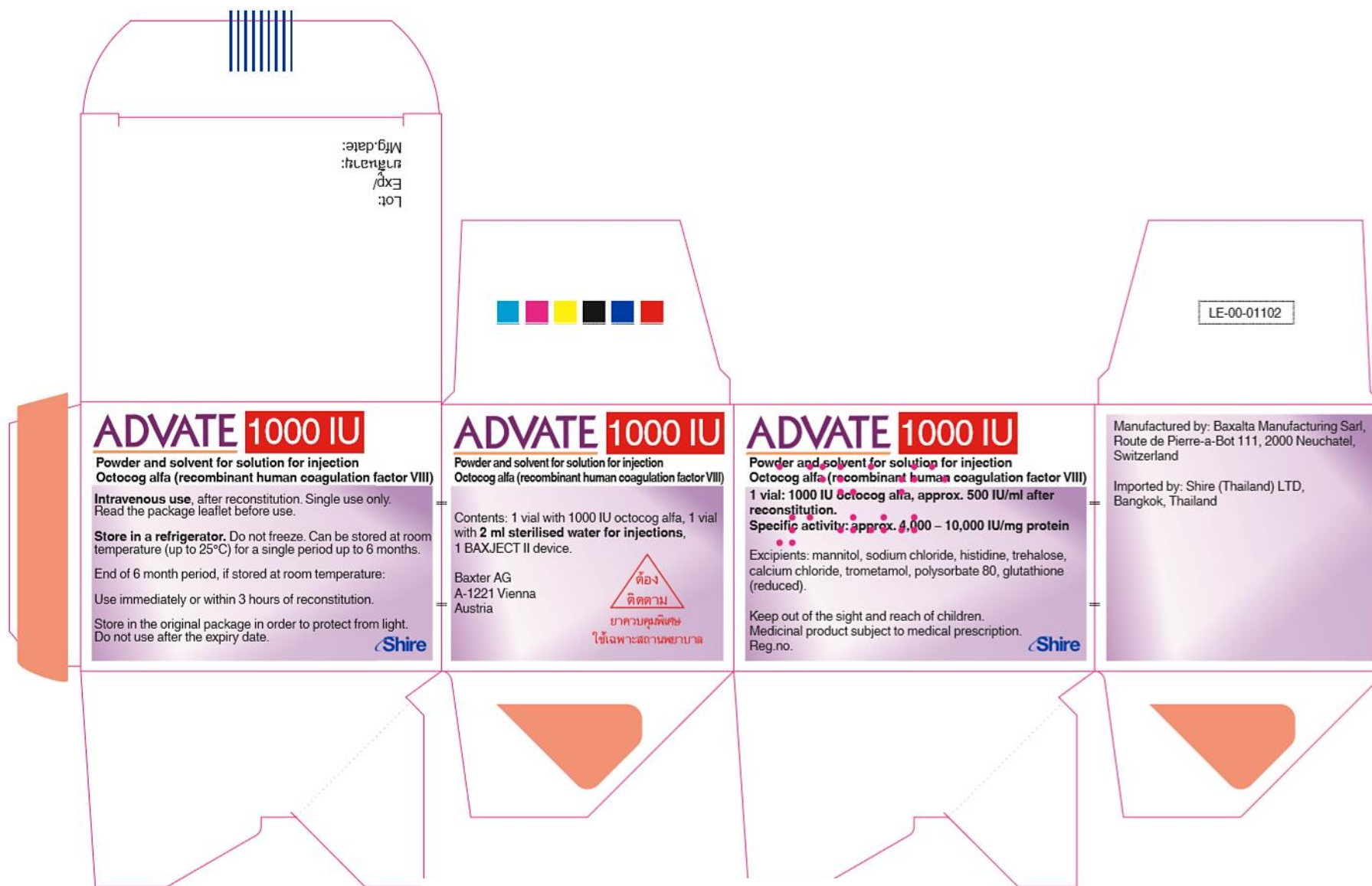
ฉลากยา



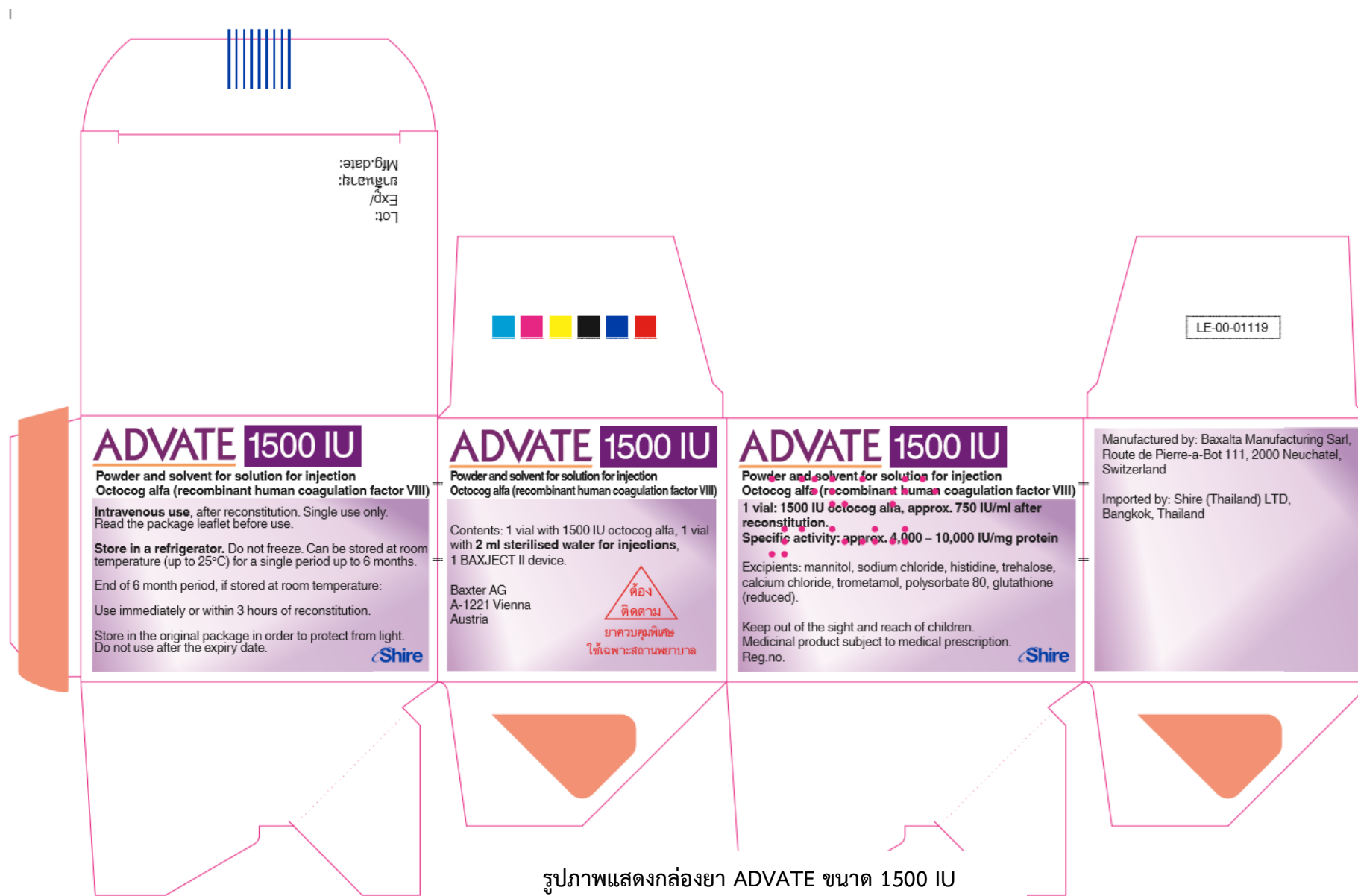
รูปภาพแสดงกล่องยา ADVATE ขนาด 250 IU



รูปภาพแสดงกล่องยา ADVATE ขนาด 500 IU

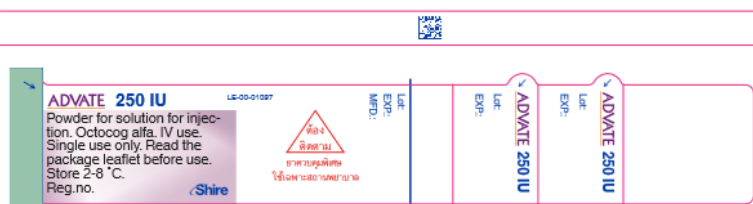


รูปภาพแสดงกล่องยา ADVATE ขนาด 1000 IU



Fonts used:
HelveticaLinotype-Bold
HelveticaLinotype-Regular
Smallest point sized used:
4.0 pt
Average Text Size (Body Text):
7.0 pt

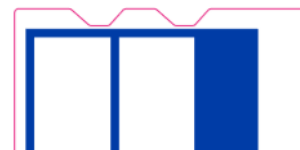
top label / front side



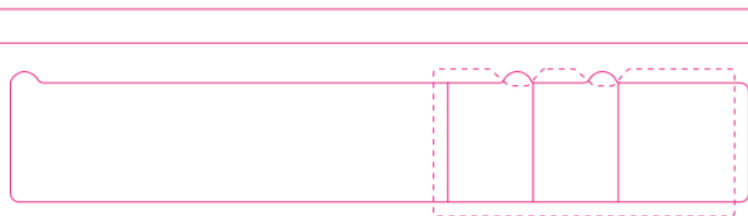
top label / reverse side



base label / front side



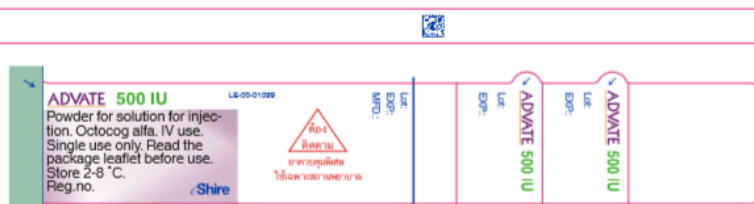
position



รูปภาพแสดงฉลากขวดยา ADVATE ขนาด 250 IU

Fonts used:
HelveticaLinotype-Regular
Smallest point sized used:
4.0 pt
Average Text Size (Body Text):
7.0 pt

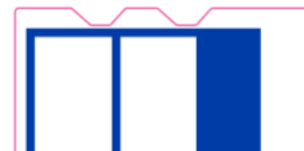
top label / front side



top label / reverse side



base label / front side



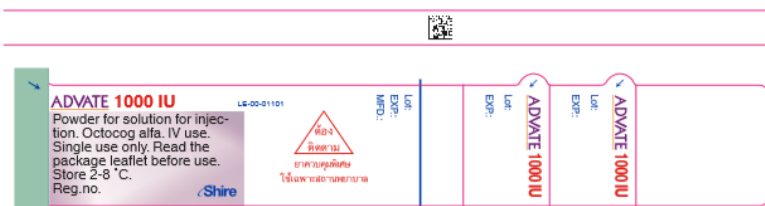
position



รูปภาพแสดงฉลากขวดยา ADVATE ขนาด 500 IU

top label / front side

Fonts used:
HelveticaLinotype-Bold
HelveticaLinotype-Regular
Smallest point sized used:
4.0 pt
Average Text Size (Body Text):
7.0 pt

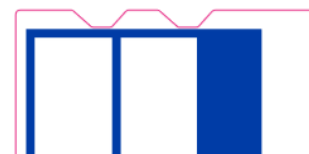


top label / reverse side

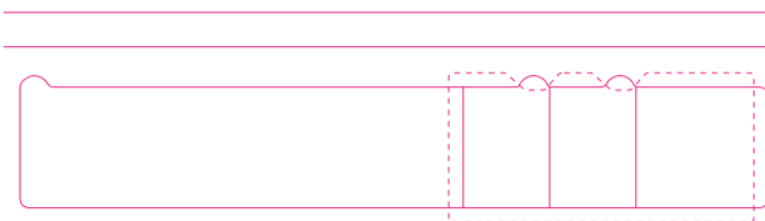


รูปภาพแสดงฉลากขวดยา ADVATE ขนาด 1000 IU

base label / front side

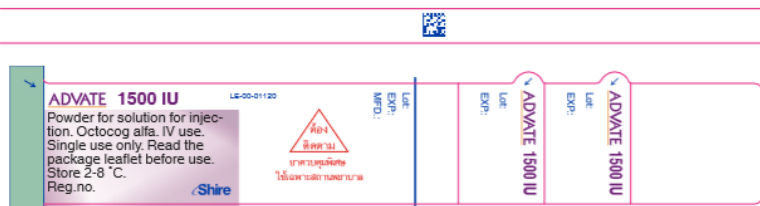


position



Fonts used:
HelveticaLinotype-Bold
HelveticaLinotype-Regular
Smallest point sized used:
4.0 pt
Average Text Size (Body Text):
7.0 pt

top label / front side

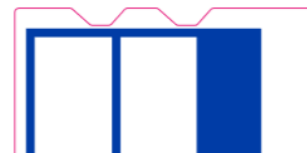


top label / reverse side

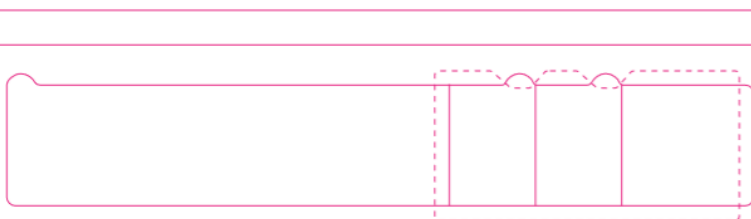


รูปภาพแสดงฉลากขวดยา ADVATE ขนาด 1500 IU

base label / front side



position





รูปภาพแสดงฉลากขวดยาตัวทำละลายของ ADVATE

เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

เอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

