



Pramote Akarapanon, BSc Pharm, MA, Thailand

- Head of Biological Products Section, Pre-marketing Control Division, Bureau of Drug Control, Food and Drug Administration, Ministry of Public Health Thailand



Experience of re-evaluating erythropoietin in Thailand

Pramote Akarapanon, BSc Pharm, MA

23 July 2017

EXPERIENCE OF RE-EVALUATING ERYTHROPOIETIN IN THAILAND

**Bureau of Drug Control
Thai Food and Drug Administration**



ASEAN Educational Workshop on Regulation and Approval of Biosimilars/Similar Biotherapeutic

- Products

23 July 2017, Bangkok, Thailand

OUTLINES

1. Background to the EPO re-evaluation in Thailand
2. What has been done?
3. The way forward

1. Background to the re-evaluation of EPO

- The erythropoiesis stimulating agent EPO is currently indicated for several conditions such as anaemia in patients with chronic renal failure, chemotherapy induced anaemia in cancer patients, and for increasing the yield of autologous blood from patients in a pre-donation program.
- In the mid-1990s, a shift from the IV to the SC route of administration occurred in many countries for both clinical and economic reasons.

1. Background to the re-evaluation of EPO

- In 1998-2003, there was a formulation issue with Eprex : cases of EPO antibody-mediated PRCA were increased in Chronic Renal Disease patients receiving one specific Eprex formulation [uncoated Polysorbate-80 Pre Filled Syringes, PFS] by the SC route.
- In 2002, the Thai Health Product Vigilance Center recorded the first case of Pure Red Cell Aplasia (PRCA).
- In March 2004, uncoated PS-80 PFS Eprex formulation was completely removed from the market.
- The worldwide incidence rate of EPO Ab-mediated PRCA reports were decreased, except in Thailand.

1. Background to the re-evaluation of EPO

- In Thailand, there were 15 brands of EPO Alfa and 1 brand of EPO Beta registered.
- So what might be the possible causes for the high reporting rate of the serious adverse events seen in Thailand?
 - Product Quality?
 - Formulation?
 - Storage and handling?
 - Route of administration?
 - Interchangeability of the products?
 - Genetic phenotype?

1. Background to the re-evaluation of EPO

- The investigation of the PRCA issue, and possible link to EPO products, is being led by the TFDA with the view to having a proper measure of the EPO safety issue.
- TFDA set up "Working Groups" and "Sub-Committees" to re-evaluate EPO products and, at the same time, developed a Thai guideline for the registration of biosimilar products.



ASEAN Educational Workshop on Regulation and Approval of Biosimilars

- Products

23 July 2017, Bangkok, Thailand

2. What has been done?

- The Ministry of Public Health implemented the Ministerial Order to Re-evaluate Erythropoetin Products in 2013
 - The importer/manufacturer of an EPO product shall submit a variation application to the TFDA in order to re-evaluate
 - Quality Aspects
 - Non-Clinical Aspects
 - Clinical Aspects
- of the product, due to insufficient information in the registration profile
- Also a RMP for EPO

2. What has been done?

There are two types of RMPs (depending on the extent of already submitted documentation)

- Type 1 without safety concern
- Type 2 with safety concern

(Effective date 17 January 2014)

The RMP is being closely monitored by the TFDA to ensure patient safety.

Risk Management Plans

- Type 1 and 2
 - The applicant have to submit the active PV (Cohort Event Monitoring) for two years in patients who use EPO and Chronic renal failure patients not less than 5,000 cases
 - RMP type 1 and 2 have the same risk minimization measures. Ex. The products distribution, box warning regarding loss of efficacy and PRCA, TVE Hypertension and serious AE
- Type 2
 - The applicant has to monitor the aggregate and adduct content of a product throughout its shelf life

RMP Type 1

Identified risk/ Potential Risk/Missing information	PV Plan	Risk minimization measures
<ul style="list-style-type: none"> Identified risk 		
<p>ALL Adverse Event including loss of efficacy and PRCA</p>	<ul style="list-style-type: none"> Active PV โดยวิธี Cohort Event Monitoring ในผู้ป่วยที่เข้ายา EPO ทุกราย ณ โรงพยาบาลและศูนย์ไตเทียมทั่วประเทศทุกแห่ง หรือ เฉพาะที่คัดเลือก (sentinel monitoring site) ที่มีการเข้ายา EPO เป็นเวลา 2 ปี และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ไม่น้อยกว่า 5,000 ราย ผู้ประกอบการ ต้องรับผิดชอบ ให้บริการตรวจสอบ EPO antibody (EPO antibody testing service) ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิด PRCA หรือ LOE (รายละเอียดตาม PV plan for EPO) และอาจส่งตรวจสารพันธุกรรม และรายงาน ข้อมูลผลการติดตามผ่านโปรแกรม CEM ของศูนย์ HPVC ทุก 1 เดือน และสรุปผลเสนอสำนักงาน อย. ทุก 6 เดือน ในกรณี CEM เป็นแบบ (sentinel monitoring site) ให้เฝ้าระวังแบบ Targeted spontaneous reporting ณ สถานพยาบาลที่ไม่อยู่ในโครงการ เพิ่มเติม 	<ul style="list-style-type: none"> จำกัดการจำหน่ายเฉพาะสถานพยาบาล ให้แสดงข้อความคำเตือนเกี่ยวกับความเสี่ยงการเกิด LOE & PRCA , TVE Hypertension and serious AE บนฉลากและเอกสารกำกับยา ในรูปแบบ Box warning เอกสารแจ้งเตือน บุคลากรทางการแพทย์ ถึงความเสี่ยง LOE & PRCA การจัดเก็บและขนส่งยาตามแนวทางการจัดการ ด้านลูกโซ่ความเย็น (cold chain management guideline) เอกสารคำแนะนำและ/หรืออุปกรณ์สำหรับผู้ป่วย เกี่ยวกับ cold chain handling
<ul style="list-style-type: none"> Potential risk 		
<ul style="list-style-type: none"> - Off-label use - Brands switching - Other potential risk เช่น hypersensitivity reactions, congestive heart failure 	<p>Mandatory for Routine PV</p> <ul style="list-style-type: none"> ตามแนวทางสำหรับแนวทางสำหรับผู้รับอนุญาตในการรายงานความปลอดภัยของยาที่ใช้ในมนุษย์ ยา เสพติดและวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทที่ใช้ทางการแพทย์ภายหลังออกสู่ตลาดลงวันที่ 18 ธันวาคม พ.ศ. 2558 	<ul style="list-style-type: none"> สื่อสารความเสี่ยง
<ul style="list-style-type: none"> Missing information 		
<p>ประชากรกลุ่มเสี่ยงเช่น สตรีมีครรภ์ สตรีให้นมบุตร หรือเด็ก เป็นต้น ที่ไม่มีการศึกษาวิจัย</p>	<p>Mandatory Routine PV</p> <ul style="list-style-type: none"> ตามแนวทางสำหรับผู้ประกอบการในการรายงานฯ ที่ อย. ประกาศ 	<ul style="list-style-type: none"> ปรับปรุงเอกสารกำกับยา เพิ่มข้อห้ามใช้ในประชากรกลุ่มเสี่ยงที่ไม่มีข้อมูลการศึกษา

RMP Type 2

Identified risk/ Potential Risk/Missing information	PV Plan	Risk minimization measures
<p>• Identified risk</p> <p>ALL Adverse Event including loss of efficacy and PRCA</p>	<ul style="list-style-type: none"> Active PV โดยวิธี Cohort Event Monitoring ในผู้ป่วยที่เข้ายา EPO ทุกราย ณ โรงพยาบาลและศูนย์ไตเทียมทั่วประเทศทุกแห่ง หรือเฉพาะที่คัดเลือก (sentinel site monitoring) ที่มีการเข้ายา EPO เป็นเวลา 2 ปี และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังไม่น้อยกว่า 5,000 ราย ผู้ประกอบการ ต้องรับผิดชอบให้บริการตรวจทดสอบ EPO antibody (EPO antibody testing service) ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิด PRCA หรือ LOE (รายละเอียดตาม PV plan for EPO) และอาจส่งตรวจสารพันธุกรรม และรายงานข้อมูลผลการติดตามผ่านโปรแกรม CEM ของศูนย์ HPVC ทุก 1 เดือน และสรุปผลเสนอสำนักงาน อย. ทุก 6 เดือน ในกรณี CEM เป็นแบบ (sentinel site monitoring) ให้เฝ้าระวังแบบ Targeted spontaneous reporting ณ สถานพยาบาลที่ไม่อยู่ในโครงการ เพิ่มเติม (รายละเอียดตาม PV plan for EPO) เฝ้าระวังคุณภาพยา เกี่ยวกับ ประเด็น aggregate and adduct content of a product ตลอดช่วงชีวิตของยา (throughout its shelf life.) โดยส่งผลการตรวจวิเคราะห์ของยา ณ เวลาที่นำเข้ามาจำหน่าย และเก็บตัวอย่างในห้องตลาดทุกรุ่นการผลิต (lot) มาตรวจวิเคราะห์ด้วย 	<ul style="list-style-type: none"> จำกัดการจำหน่ายเฉพาะสถานพยาบาล ให้แสดงข้อความคำเตือนเกี่ยวกับความเสี่ยงการเกิด LOE & PRCA, TVE, Hypertension and serious AE บนฉลากและเอกสารกำกับยา ในรูปแบบ Box warning เอกสารแจ้งเตือน บุคลากรทางการแพทย์ ถึง ความเสี่ยง LOE & PRCA การจัดเก็บและขนส่งยาตามแนวทางการจัดการด้านลูกโซ่ความเย็น (cold chain management guideline) เอกสารคำแนะนำและ/หรืออุปกรณ์สำหรับผู้ป่วยเกี่ยวกับ cold chain handling
<p>• Potential risk</p> <p>- Off-label use</p> <p>- Brands switching</p> <p>- Other potential risk เช่น hypersensitivity reactions, congestive heart failure</p>	<p>Mandatory for Routine PV</p> <ul style="list-style-type: none"> ตามแนวทางสำหรับแนวทางสำหรับผู้รับอนุญาตในการรายงานความปลอดภัยของยาที่ใช้ในมนุษย์ ยาเสพติด และวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาทที่ใช้ทางการแพทย์ภายหลังออกสู่ตลาดลงวันที่ 18 ธันวาคม พ.ศ. 2558 	<ul style="list-style-type: none"> สื่อสารความเสี่ยง
<p>• Missing information</p> <p>ประชากรกลุ่มเสี่ยงเช่น สตรีครรภ์ สตรีให้นมบุตร หรือเด็ก เป็นต้น ที่ไม่มีการศึกษาวิจัย</p>	<p>Mandatory Routine PV</p> <ul style="list-style-type: none"> ตามแนวทางสำหรับแนวทางสำหรับผู้รับอนุญาตลงวันที่ 18 ธันวาคม พ.ศ. 2558 	<ul style="list-style-type: none"> ปรับปรุงเอกสารกำกับยา เพิ่มข้อห้ามใช้ ในประชากรกลุ่มเสี่ยงที่ไม่มีข้อมูลการศึกษา

Time Frame for EPO RMP Evaluation

Current situation

- The re evaluation of EPO is almost finished (Q, NC, C)
- Risk Management Plans of EPOs are under review
- Is there an annual report to the TFDA required?
- Have any EPO products been removed from the market?
 - There's a process to withdraw the drug from the market
 - The result of the re evaluation can not publish for now

3. The way forward

In addition to the re-evaluation, the importer/manufacturer of EPO has to submit a RMP, which is closely monitored by the TFDA to ensure patient safety.

Thank you

ASEAN Educational Workshop on Regulation and Approval of Biosimilars/Similar Biotherapeutic

● Products

23 July 2017, Bangkok, Thailand