

เอกสารวิชาการ

เรื่อง

การศึกษาแนวทางการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึง

โดย

นางสาววรรณ อ่อนดี

กองยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

บทสรุปผู้บริหาร

ด้วยความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์ทำให้การผลิตยาที่ได้จากสิ่งมีชีวิต รวมไปถึงการใช้เทคโนโลยีการตัดต่อทางพันธุกรรมเพื่อสร้างดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA หรือ rDNA) เพื่อให้ได้โมเลกุลของ DNA ที่สามารถผลิตโปรตีนที่เหมาะสมสำหรับการพัฒนาเป็นยาสำหรับบำบัดรักษาและป้องกันโรคต่างๆ หลายกลุ่มเป็นไปอย่างกว้างขวาง โดยมุ่งหมายให้ยาเหล่านี้มีออกฤทธิ์อย่างตรงเป้าหมายกับเซลล์ก่อโรค เพื่อลดผลข้างเคียงจากการใช้ยา อย่างไรก็ตามยาในกลุ่มนี้มีราคาแพง เมื่อยาเหล่านี้หมดสิทธิบัตรจึงทำให้เกิดการพัฒนาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) ที่มีประสิทธิผลและความปลอดภัยไม่แตกต่างจากยาชีววัตถุต้นแบบ แต่มีราคาเหมาะสมกว่า ผู้ป่วยเกิดการเข้าถึงยาเพิ่มมากขึ้น และสร้างความยั่งยืนด้านงบประมาณให้แก่ประเทศด้วย ในประเทศไทยพบแนวโน้มของค่าขอขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึงเพิ่มขึ้นทุกๆ ปี ดังนั้นการศึกษาแนวทางการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงจากต่างประเทศจึงเป็นสิ่งจำเป็นให้ทราบว่าแต่ละประเทศมีแนวทางการประเมินอย่างไรแล้วนำมาปรับใช้สำหรับประเทศไทย ผลจากการศึกษา พบว่า ประเทศต่างๆ มีคำจำกัดความของยาชีววัตถุคล้ายคลึง แนวทางการประเมิน รวมทั้งมีการพัฒนาคู่มือ/หลักเกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินแตกต่างกันในละประเทศ แต่หลักการสำคัญในการประเมินความคล้ายคลึงเหมือนกัน กล่าวคือ ยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นจำเป็นต้องมีตัวยาสำคัญเดียวกับยาชีววัตถุต้นแบบ และพิสูจน์ความคล้ายคลึงเต็มรูปแบบในทุกมิติและเป็นลำดับขั้น (stepwise approach) ตั้งแต่ทั้งในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ ตั้งแต่กระบวนการผลิต ความคล้ายคลึงด้านโครงสร้างตั้งแต่ขั้นปฐมภูมิไปจนถึงโครงสร้างในขั้นที่สูงกว่า ตลอดจนการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก ข้อมูลการศึกษาความเป็นพิษ เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ การศึกษาความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และการศึกษาทางคลินิก โดยในการศึกษาเปรียบเทียบต้องเป็นเปรียบเทียบโดยตรง (head to head) เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง แล้วพิจารณาประเมินจากข้อมูลทุกด้านร่วมกันเพื่อพิสูจน์ว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นมีความคล้ายคลึงอย่างมากเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง

คำนำ

ด้วยยาชีววัตถุมีโมเลกุลใหญ่ต่างจากยาเคมี ความซับซ้อนของโครงสร้างโมเลกุล และกระบวนการผลิตที่ซับซ้อน ใ้การผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงไม่สามารถเลียนแบบให้เหมือนกับการผลิตยาเคมีที่มีโมเลกุลขนาดเล็กได้ ด้วยเหตุผลดังกล่าวการควบคุมคุณภาพจำเป็นต้องอาศัยวิธีการควบคุมที่มีความจำเพาะ ซึ่งสิ่งเหล่านี้มีความสำคัญในด้านการประเมินคุณภาพยาตามหลักวิชาการและสอดคล้องกับมาตรฐานสากล ด้วย การศึกษานี้จึงจัดทำขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้เข้าใจถึงหลักการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงในภาพรวมรวมทั้งในด้านควบคุมคุณภาพ รวมทั้งสามารถเป็นแนวทางในประเมินทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้ด้วย

ผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่าเอกสารวิชาการฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และผู้เกี่ยวข้องต่อไป

วรรมน อ่อนดี
กรกฎาคม 2563

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	I
บทสรุปผู้บริหาร	II
สารบัญ	III
บทที่ 1 บทนำ	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์การวิจัย	1
ขอบเขตการศึกษา	1
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
นิยามศัพท์	2
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	3
ระบบการจัดประเภทผลิตภัณฑ์ (regulatory pathways)	3
ระบบการให้คำปรึกษา (consultation system)	10
การประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์	14
บทที่ 3 วิธีดำเนินการศึกษา	21
บทที่ 4 ผลการศึกษา	22
การพัฒนาแนวทางประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงในต่างประเทศ	22
ข้อมูลพื้นฐานและการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย	27
แนวทางการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึง	29
การ switching substitution และ interchangeability	34
การควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ภายหลังออกสู่ตลาด	35
กรณีศึกษาการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุ อ้างอิงด้านการควบคุมคุณภาพ	38
บทที่ 5 สรุปผลและข้อเสนอแนะ	42
สรุปผลและข้อเสนอแนะแนวทางการประเมินยาชีววัตถุในประเทศไทย	42
สรุปผลและข้อเสนอแนะแนวทางการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึง	43
บรรณานุกรม	46

สารบัญแผนภาพ

แผนภาพที่ 1 ขั้นตอนและระยะเวลาการให้คำแนะนำการประเมินก่อนการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศญี่ปุ่น	11
แผนภาพที่ 2 ขั้นตอนและระยะเวลาการให้คำแนะนำของเยอรมนี	12
แผนภาพที่ 3 ขั้นตอนและระยะเวลาการให้คำแนะนำของสหภาพยุโรป	13
แผนภาพที่ 4 กระบวนการประเมินทางวิชาการของ PMDA	15
แผนภาพที่ 5 ขั้นตอนการประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์ในสหภาพยุโรปผ่านระบบ Centralized Procedure European Medicines Agency	17
แผนภาพที่ 6 ขั้นตอนการประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์ของกองยา	18
แผนภาพที่ 7 แสดงความแตกต่างระหว่างการพัฒนายาชีววัตถุอ้างอิงและยาชีววัตถุคล้ายคลึง	29
แผนภาพที่ 8 ขั้นตอนการจัดทำ Risk management plan	37
แผนภาพที่ 9 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพระหว่างยาตัวที่ 1 และยาชีววัตถุอ้างอิง A	39
แผนภาพที่ 10 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพระหว่างยาตัวที่ 2 และยาชีววัตถุอ้างอิง A	39
แผนภาพที่ 11 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพระหว่างยาตัวที่ 3 และยาชีววัตถุอ้างอิง B	40

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ระยะเวลาการประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์	19
ตารางที่ 2 ระยะเวลาการประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์	20
ตารางที่ 3 คำจำกัดความของยาชีววัตถุคล้ายคลึงในแต่ละกลุ่มประเทศ	22
ตารางที่ 4 ตัวอย่างของเทคนิคการวิเคราะห์ซึ่งสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ทางชีววิทยา	31
ตารางที่ 5 พารามิเตอร์ด้านการควบคุมคุณภาพที่อาจมีผลเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึง	32
ตารางที่ 6 การเปรียบเทียบนิยามการ switching substitution และ Interchangeability จากสหรัฐอเมริกาและสหภาพยุโรป	35
ตารางที่ 7 สรุปแนวทางการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศต่างๆ	43

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยาชีววัตถุ เป็นผลิตภัณฑ์ยาที่ได้จากสิ่งมีชีวิตและในปัจจุบันยังผลิตจากการใช้เทคโนโลยีการตัดต่อทางพันธุกรรมเพื่อสร้างดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA หรือ rDNA) เพื่อให้ได้โมเลกุลของ DNA ที่สามารถผลิตโปรตีนที่เหมาะสมสำหรับการพัฒนาเป็นยาสำหรับบำบัดรักษาและป้องกันโรคต่างๆ หลาย กลุ่ม ได้แก่ ยาจำพวก monoclonal antibodies (mAbs), Cytokines, Interferons, Hematopoietic growth factors, Hormones, Enzymes หรือ Vaccine เป็นต้น ในปัจจุบันการพัฒนายาชีววัตถุ โดยเฉพาะ monoclonal antibody ที่ถูกค้นคว้าพัฒนาให้มีกลไกการออกฤทธิ์อย่างตรงเป้าหมายกับเซลล์ก่อโรค (target cell) เพื่อลดผลข้างเคียงจากการใช้ยา อย่างไรก็ตามยาในกลุ่มนี้มีราคาแพง เมื่อยาเหล่านี้หมดสิทธิบัตรจึงทำให้เกิดการพัฒนาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) ที่มีประสิทธิผลและความปลอดภัยไม่แตกต่างจากยาชีววัตถุต้นแบบ แต่มีราคาเหมาะสมกว่า ผู้ป่วยเกิดการเข้าถึงยาเพิ่มมากขึ้น และสร้างความยั่งยืนด้านงบประมาณในระยะยาวให้แก่ประเทศ อย่างไรก็ตามด้วยยาชีววัตถุมีโมเลกุลใหญ่ต่างจากยาเคมี ความซับซ้อนของโครงสร้างโมเลกุล และกระบวนการผลิตที่ซับซ้อน ทำให้การผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงไม่สามารถเลียนแบบให้เหมือนกับการผลิตยาเคมีที่มีโมเลกุลขนาดเล็กได้ ด้วยเหตุผลดังกล่าวการควบคุมคุณภาพจำเป็นต้องอาศัยวิธีการควบคุมที่มีความจำเพาะ ซึ่งสิ่งเหล่านี้มีความสำคัญในด้านการประเมินคุณภาพยาตามหลักวิชาการและสอดคล้องกับมาตรฐานสากลด้วย การศึกษานี้จึงจัดทำขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้เข้าใจถึงหลักการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงในภาพรวม รวมทั้งในด้านควบคุมคุณภาพ รวมทั้งสามารถเป็นแนวทางในประเมินทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้ด้วย

วัตถุประสงค์การศึกษา

เพื่อศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับหลักการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงในภาพรวม และในด้านควบคุมคุณภาพ

ขอบเขตการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแนวทางในการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึง โดยการทบทวนวรรณกรรมจากต่างประเทศในภาพรวม โดยไม่ครบทุกประเทศที่มีการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึง และการศึกษานี้ยังมุ่งเน้นแนวทางการประเมินด้านคุณภาพเท่านั้น ทั้งนี้ไม่รวมถึงแนวทางการประเมินด้านการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก และทางคลินิก

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ข้อมูลวิชาการด้านการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงเปรียบเทียบระหว่างในประเทศไทยและต่างประเทศ
2. ได้บทสรุปและข้อเสนอแนะแนวทางการประเมินชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย

นิยามศัพท์

ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วอย่างเต็มรูปแบบ โดยยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องมี International Nonproprietary Name (INN) เดียวกันกับยาชีววัตถุอ้างอิง โดยที่ไม่รวมถึงวัคซีน ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพลาสมาและอนุภาคของวัคซีนหรือพลาสมาที่ได้จากการตัดต่อทางพันธุกรรม (recombinant analogues)

ยาชีววัตถุต้นแบบ (originator product) หมายถึง ยาชีววัตถุที่ได้รับการขึ้นทะเบียนภายใต้เงื่อนไขการขึ้นทะเบียนด้วยเอกสารอย่างเต็มรูปแบบทั้งด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ โดยเป็นผลิตภัณฑ์แรกในโลก

ยาชีววัตถุอ้างอิง (reference product) หมายถึง ยาชีววัตถุที่นำมาใช้อ้างอิงในการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันกับยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยตรง และเป็นยาชีววัตถุต้นแบบที่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยอย่างเต็มรูปแบบ หรือตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด

การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน (comparability exercise) หมายถึง การนำยาชีววัตถุคล้ายคลึงมาเปรียบเทียบโดยตรง (head-to-head) กับยาชีววัตถุอ้างอิงเพื่อพิสูจน์ความคล้ายคลึงกันในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ โดยเป็นการเปรียบเทียบในการศึกษาเดียวกัน ด้วยวิธีการศึกษาที่เหมือนกัน

การเปรียบเทียบโดยตรง (head-to-head comparison) หมายถึง การเปรียบเทียบคุณสมบัติของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงโดยตรงในการศึกษาเดียวกัน

ความคล้ายคลึงกัน (Similarity) หมายถึง ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในตัวแปรที่ศึกษา

การพิจารณาข้อมูลในภาพรวม (Totality of evidence) หมายถึง การพิจารณารับรองยาคล้ายคลึงโดยนำเอาข้อมูลด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย ที่ได้จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาคล้ายคลึงกับยาอ้างอิงมาพิจารณาร่วมกันทั้งหมดและตัดสินใจว่ารับรองหรือไม่ โดยไม่แยกพิจารณาข้อมูลเป็นส่วนๆ

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

ข้อมูลพื้นฐานด้านขั้นตอนการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ

โดยทั่วไปแล้วขั้นตอนการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุนั้น ประกอบด้วย 3 ขั้นตอน ได้แก่ การจัดประเภทผลิตภัณฑ์ ระบบการให้คำปรึกษา และการพิจารณาอนุญาตผลิตภัณฑ์ ในบทนี้จะเปรียบเทียบขั้นตอนการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุของต่างประเทศกับการดำเนินงานของแต่ละประเทศไทยในแต่ละขั้นตอน ดังนี้

1. ระบบการจัดประเภทผลิตภัณฑ์ (regulatory pathways)

จากการทบทวนวรรณกรรม ระบบการจัดประเภทผลิตภัณฑ์ชีววัตถุในต่างประเทศ พบว่า การกำกับดูแลยาชีววัตถุในแต่ละประเทศมีความแตกต่างกัน ดังนี้

ระบบการจัดประเภทผลิตภัณฑ์ของ The United States Food and Drug Administration (US FDA) ประเทศสหรัฐอเมริกา [1]

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกากำกับดูแลยาชีววัตถุกำหนดภายใต้หน่วยงาน The Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) ภายใต้ federal laws รวมทั้ง Public Health Service Act และ the Federal Food, Drug and Cosmetic Act ซึ่งจะกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุเหล่านี้ให้มีความปลอดภัย มีประสิทธิภาพ ดังนี้

- allergenic extracts (e.g. for allergy shots and tests)
- ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเลือดหรือส่วนประกอบของเลือด (blood and blood components)
- ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด (gene therapy products)
- อุปกรณ์และชุดทดสอบ (devices and test kits)
- ผลิตภัณฑ์จากเนื้อเยื่อและเซลล์ของมนุษย์ที่ใช้ในการปลูกถ่าย (human tissue and cellular products used in transplantation)

- วัคซีน (vaccines)

ทั้งนี้จะเห็นได้ว่าผลิตภัณฑ์ที่ CBER กำกับดูแลนั้นยังไม่ครอบคลุมถึงผลิตภัณฑ์บางประเภท โดยเฉพาะผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่มีการผลิตด้วยเทคโนโลยีทางชีวภาพ (biotechnology) ซึ่ง US FDA มีหน่วยงานอีกชุดหนึ่ง ได้แก่ The Center for Drug Evaluation and Research (CDER) ที่กำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ ดังนี้

- แอนติบอดีที่ได้จากกลุ่มของเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดียวที่ออกแบบอย่างเฉพาะเจาะจงในการรักษา มะเร็งและโรคอื่น ๆ (monoclonal antibodies designed as targeted therapies in cancer and other diseases)
- ไซโตไคน์ (cytokines)
- growth factors

- เอนไซม์ (enzymes)
- immunomodulators

โดยผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเหล่านี้ขึ้นทะเบียนในช่องทางปกติ โดยชนิดของการขึ้นทะเบียนจะผ่านช่องทาง การขึ้นทะเบียนแบบ Biologic License Application (BLA) โดยผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ได้รับการอนุมัตินี้จะ เป็นไปภายใต้การควบคุมกำกับจาก Public Health Service (PHS) Act โดยจะยื่นคำขอขึ้นทะเบียนที่ระบุ ข้อมูลทั้งส่วนคุณภาพยาที่แสดงถึงกระบวนการผลิต ด้านการศึกษาที่ไม่ใช่คลินิก และการศึกษาทางคลินิก [2]

อย่างไรก็ตามด้วยยาชีววัตถุโมเลกุลใหญ่ต่างจากยาเคมี ความซับซ้อนของโครงสร้างโมเลกุล และ กระบวนการผลิตที่ซับซ้อน ในแต่ละรุ่นการผลิตมีความแตกต่างกันเล็กน้อย ทำให้การผลิตยาชีววัตถุจึงไม่ สามารถเลียนแบบให้เหมือนกับการผลิตยาเคมีที่มีโมเลกุลขนาดเล็กได้ ดังนั้นจึงทำให้เกิดกลุ่มยาชีววัตถุ คล้ายคลึง (biosimilar) ที่มีความคล้ายคลึงกับเมื่อเทียบกับยาชีววัตถุต้นแบบเป็นอย่างมากและผลิตภัณฑ์นั้น ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในด้านคลินิก ทำให้มีการกำกับควบคุมยาชีววัตถุคล้ายคลึงแยกออกมาอีก ช่องทางหนึ่งด้วย [3] การยื่นขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงจะอยู่ภายใต้ Biologics Price Competition and Innovation (BPCI) Act โดยยื่นผ่านช่องทาง การขึ้นทะเบียนแบบย่อ (Abbreviated licensure pathway) โดยผลิตภัณฑ์นั้น ต้องพิสูจน์ได้ว่ามีความคล้ายคลึงอย่างมากกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ ที่ US FDA เคยอนุมัติไปแล้วหรือผลิตภัณฑ์อ้างอิง (reference product) โดยการยื่นข้อมูลประกอบการ พิจารณาด้านคุณภาพ การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก และการศึกษาทางคลินิกด้วยเพื่อพิสูจน์ความคล้ายคลึงด้วย

ระบบการจัดประเภทผลิตภัณฑ์ในสหภาพยุโรป The European Medicines Agency (EMA)

EMA มีการกำกับดูแลผ่านการคณะกรรมการด้านยาในมนุษย์ (Committee for Medicinal Products for Human Use: CHMP) รวมไปถึงคณะทำงานย่อย (working party) อื่นๆ เช่น safety working party, quality working party, efficacy working party เป็นต้น การกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาชีว วัตถุ (Biological medicinal product) ในที่นี้ EMA มีช่องทางการกำกับดูแลโดยจัดให้มี แนวทาง (guideline) หลักๆ เพื่อกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่เป็นตัวยาสำคัญ (active substance) แยก ออกจากผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (finished product) นอกจากนี้ยังมีการจัดช่องทางการจัดประเภทผลิตภัณฑ์ ยาชีววัตถุคล้ายคลึง และผลิตภัณฑ์บำบัดขั้นสูง (Advanced therapy medicinal product) ออกมา ต่างหาก [4]

ในผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้น ผู้พัฒนายาดังกล่าวจำเป็นต้องมีการศึกษาการเปรียบเทียบ ความคล้ายคลึงกัน (comparability exercise) โดยการเปรียบเทียบโดยตรงในการศึกษาเดียวกัน (head-to-head comparison) กับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงด้วย [5]

ระบบการจัดประเภทผลิตภัณฑ์ในประเทศไทย

จากการรวมตัวตามประชาคมเศรษฐกิจอาเซียน (ASEAN Economic Community: AEC) เพื่อให้ เกิดการค้าการลงทุนเสรีระหว่างประเทศสมาชิกจำนวนทั้งสิ้น 10 ประเทศรวมทั้งประเทศไทย ทำให้ประเทศไทย มีการดำเนินงานตามนโยบาย ASEAN Harmonization ที่เริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535 ซึ่งในช่วงแรกเป็นการ ทำงานผ่านคณะกรรมการที่เรียกว่า “ASEAN Consultative Committee for Standards and Quality (ACCSQ)” ภายหลังจากนั้นในปี พ.ศ. 2542 จึงมีคณะทำงานด้านผลิตภัณฑ์ยาที่เรียกว่า “Product Working Group on Pharmaceutical (PPWG)” ในปี พ.ศ. 2543 คณะทำงาน ACCSQ-PPWG เริ่มทำการยกร่าง

ข้อกำหนดทางเทคนิคสำหรับการขึ้นทะเบียน (Drafting of ASEAN Common Technical Requirements: ACTRs) [6] ต่อมาในปี พ.ศ.2555 ในการประชุมสุดยอดผู้นำอาเซียนครั้งที่ 9 ได้เห็นชอบให้มีการดำเนินการเร่งรัดในกลุ่มสินค้าสุขภาพ (Health Care Products) ดังนั้นเพื่อให้เป็นไปตามข้อตกลงดังกล่าว กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ที่มีหน้าที่หลักในการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ด้านยาดำเนินการหลายๆ ส่วน เพื่อให้เกิดมีข้อกำหนดด้านเอกสาร (ASEAN Common Technical Dossier (ACTD)) และข้อกำหนดทางเทคนิคสำหรับการขึ้นทะเบียน ASEAN Common Technical Requirement (ACTR) เพื่ออำนวยความสะดวกและป้องกันการกีดกันทางการค้าระหว่างกลุ่มประเทศสมาชิก โดยมีข้อสังเกตว่าการดำเนินการในช่วงแรกไม่ได้แยกการควบคุมดูแลยาเคมีและยาชีววัตถุออกจากกัน

นอกจากนั้นสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีการร่วมมือกับองค์การอนามัยโลก ในการใช้ช่องทางการประเมินตำรับคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา หรือคำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ เช่น วัคซีน รวมทั้งยาชีววัตถุใหม่ โดยยาดังกล่าวจำเป็นต้องเป็นตำรับยาที่อยู่ใน WHO list of Prequalified Medicinal Products แล้วทำให้สามารถอ้างอิงผลการประเมินและผลการตรวจตราจากองค์การอนามัยโลก หากเข้าเงื่อนไขตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด เพื่อให้การขึ้นทะเบียนและการแก้ไขเปลี่ยนแปลงมีประสิทธิภาพและรวดเร็วมากยิ่งขึ้น ทำให้ลดระยะเวลาการขึ้นทะเบียนหรือแก้ไขเปลี่ยนแปลงของวัคซีนจาก 280 วันทำการ และยาชีววัตถุใหม่จาก 220 วันทำการ ทำให้สามารถประเมินได้เสร็จภายใน 90 วันทำการเท่านั้น [7]

นอกจากการดำเนินงานร่วมกันระหว่างองค์การอนามัยโลกในเรื่องช่องทางการประเมินทะเบียนตำรับยาแล้ว ยังมีความร่วมมือกันในเรื่องวัคซีน เนื่องจากวัคซีนเป็นผลิตภัณฑ์ชีววัตถุชนิดหนึ่งที่มีความแตกต่างจากยาทั่วไป ผลิตจากสิ่งมีชีวิตทำให้มีความแตกต่างในขั้นตอนการผลิตสูง การควบคุมกำกับดูแลวัคซีนจึงต้องมีความเข้มงวดมากยิ่งขึ้น เพื่อให้เกิดความมั่นใจในด้านความปลอดภัย ประสิทธิภาพที่มีความคงที่ในทุกขั้นตอนการผลิต ดังนั้น อย. มีการปรับระบบการขึ้นทะเบียนวัคซีนตามระบบสากลโดยการสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) โดย WHO ได้มีข้อเสนอแนะให้หน่วยงานที่มีหน้าที่รับผิดชอบด้านการควบคุมกำกับดูแลวัคซีนของประเทศมีการดำเนินงานตามข้อกำหนด 6 ข้อ (six control functions) [8] ได้แก่

1. A published set of clear requirements for licensing (of products and manufacturers)
2. Surveillance of vaccine field performance (safety and efficacy)
3. System of lot release
4. Use of laboratory when needed
5. Regular inspections of manufacturers for GMP compliance
6. Evaluation of clinical performance through authorized clinical trials

ทั้งนี้ประเทศไทยมีการผลิตวัคซีน ทำให้ต้องควบคุมดูแลครบทั้ง 6 ข้อกำหนด โดยภายหลังจากคณะผู้เชี่ยวชาญขององค์การอนามัยโลกได้มาตรวจประเมินศักยภาพในการกำกับดูแลวัคซีนของประเทศไทยในครั้งแรกเมื่อวันที่ 23-29 เมษายน พ.ศ. 2539 แล้ว WHO ได้แนะนำให้ดำเนินการควบคุมกำกับดูแลวัคซีนแยก

ออกมาจากยาทั่วไป ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้แยกการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุออกจากยาเคมี ในปี พ.ศ. 2540 [9]

ตามที่ยาชีววัตถุมีความแตกต่างจากยาเคมีทั่วไป โดยยาชีววัตถุมีโมเลกุลใหญ่ต่างจากยาเคมี มีโครงสร้างโมเลกุลและกระบวนการผลิตที่ซับซ้อน จึงควรมีการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุตามหลักวิชาการ และสอดคล้องกับมาตรฐานสากล ทั้งจากผลการประชุม ACCSQ-PPWG และคำแนะนำการควบคุมกำกับดูแลด้านวัคซีนขององค์การอนามัยโลก ทำให้กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยามีการเปลี่ยนแปลงโดยได้แยกการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุออกจากยาเคมี ในปี พ.ศ.2540 [9] และมีประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในการกำกับดูแลการขึ้นทะเบียน เรื่อง การนำข้อตกลง ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration สู่อำนาจปฏิบัติเต็มรูปแบบ ลงวันที่ 2 พฤศจิกายน 2550 ซึ่งระบุให้ข้อมูลประกอบในการขึ้นทะเบียนเป็นไปตามข้อกำหนด ASEAN Technical Requirements โดยเริ่มให้ผู้รับอนุญาตเริ่มดำเนินการยื่นคำขอและใช้เอกสารตามที่กำหนดตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2551 [10] หลังจากนั้น มีประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในการกำกับดูแลการขึ้นทะเบียน เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลง ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration ลงวันที่ 26 ธันวาคม 2551 เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลง ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration [11] เพื่อให้การยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาต่างๆ รวมทั้งยาชีววัตถุ ขึ้นขึ้นทะเบียนยาได้แบบ ASEAN Harmonization ได้เท่ากัน ซึ่งตามประกาศฉบับนี้กำหนดให้ตำรับยาสามัญ ยาใหม่ ยาสามัญใหม่ และยาชีววัตถุนั้น ต้องยื่นคำขอขึ้นทะเบียนและมีเอกสารเป็นไปตาม “คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตามประเภทตำรับยาชนิดนั้นๆ เช่น การขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุ ต้องขึ้นทะเบียนและใช้เอกสารตาม “คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์ (Biological Products) แบบ ASEAN Harmonization” และ “เอกสารที่ต้องยื่นในการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ (Biological Products) แบบ ASEAN Harmonization จำแนกตามประเภทยาชีววัตถุ”

กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จัดเป็นองค์กรหลักในการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ โดยในการจัดประเภทผลิตภัณฑ์ชีววัตถุในประเทศไทยได้แบ่งประเภทยาชีววัตถุเป็นไปตามแบบ ASEAN Harmonization ดังนี้

จากคู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์ (Biological Products) แบบ ASEAN Harmonization ให้นิยาม ยาชีววัตถุไว้ว่า สารก่อภูมิแพ้ สารก่อภูมิแพ้ (allergens) แอนติเจน (antigens) วัคซีน (vaccines) ฮอร์โมน (hormones) ไซโตไคน์ (cytokines) เอนไซม์ (enzymes) ผลิตภัณฑ์จากเซลล์ต้นกำเนิด (stem cells) ผลิตภัณฑ์จากเนื้อเยื่อ (tissues) ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเลือดหรือพลาสมาของมนุษย์ (human whole blood and plasma derivatives) เซรั่ม (immune sera) อิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulins) แอนติบอดีที่ได้จากกลุ่มของเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดียว (monoclonal antibodies) ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการหมักหรือจากดีเอ็นเอสายผสม สารช่วยในการพิเคราะห์โรคที่ใช้โดยตรงกับมนุษย์หรือสัตว์ หรือยาแผนปัจจุบันที่ผลิตโดยกระบวนการอย่างหนึ่งอย่างใด ดังต่อไปนี้

1. การเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์ หรือเซลล์ชั้นสูง (eukaryotic cells)
2. การสกัดสารจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิตทั้งมนุษย์ สัตว์ และพืช (extraction of substances from biological tissues including human, animal and plant tissue (allergen))

3. เทคนิคดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA or rDNA techniques)
4. เทคนิคการผสมต่างพันธุ์ (hybridoma technique)
5. การขยายพันธุ์จุลินทรีย์ในตัวอ่อนหรือในสัตว์ (propagation of microorganisms in embryo or animals)
6. กระบวนการอื่นๆ ตามที่รัฐมนตรีประกาศ

ความในวรรคหนึ่งไม่หมายความรวมถึง ยาปฏิชีวนะ และยาแผนปัจจุบัน ที่สามารถตรวจวิเคราะห์ ความบริสุทธิ์ (purity) ความแรงสารออกฤทธิ์ (potency) และส่วนประกอบ (composition) ได้โดยวิธีทางเคมี (chemical) หรือ เคมีกายภาพ (physicochemical) ยกเว้นวัคซีน

ตาม ASEAN Harmonization ได้แบ่งประเภทยาชีววัตถุออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่

1. ยาชีววัตถุใหม่ (new biological products) ที่มีคำจำกัดความยาใหม่ ว่าเป็นยาชีววัตถุที่มีตัวยาสัญชาติใหม่ ข้อบ่งใช้ใหม่ สูตรผสมใหม่ หรือ รูปแบบการบริหารยาแบบใหม่ รูปแบบยาแบบใหม่ ความแรงแบบใหม่ หรือ แหล่งการผลิตใหม่
2. ยาชีววัตถุที่ไม่ใช่ยาชีววัตถุใหม่ (conventional biological products)

จากการแบ่งประเภทยาชีววัตถุทำให้เกิดแนวทางกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทั้งสองประเภทที่แตกต่างกัน จึงใช้เอกสารในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาต่างกัน โดยเนื้อหาหลักจะต้องเตรียมเอกสารจำนวน 4 ส่วน เพื่อพิสูจน์ถึงคุณภาพ (Quality) ความปลอดภัย (safety) และ ประสิทธิภาพ (efficacy) ของยาชีววัตถุ ดังนี้

1. เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (administrative data and product information)
2. เอกสารแสดงข้อมูลคุณภาพของยา (quality document)
3. เอกสารแสดงข้อมูลความปลอดภัยของยา: ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (safety: Non-clinical document)
4. เอกสารแสดงข้อมูลประสิทธิภาพของยา: ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Efficacy: Clinical document)

ในปี พ.ศ. 2554 จากการประชุม ACCSQ-PPWG ครั้งที่ 18 มีการริเริ่มการทำงานด้านเทคนิคด้านยาชีววัตถุขึ้นครั้งแรกโดยต้องการแยกการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุออกจากข้อกำหนดด้านยาเคมี เห็นได้จากการประชุมจากการประชุม ACCSQ-PPWG ครั้งที่ 21 ในปี พ.ศ. 2557 [12] มีการจัดเตรียมข้อกำหนดเอกสารและหลักเกณฑ์ของตำรับวัคซีนด้านต่างๆ เช่น draft ACTR on quality of vaccines, draft guideline on manufacturing process validation for vaccines, draft guideline on analytical method validation for vaccines และ draft SOP for conflict of interest and data confidentiality และการประชุม ACCSQ-PPWG ครั้งที่ 22 ในปี พ.ศ. 2558 เริ่มมีการยกถามคำตอบเกี่ยวกับข้อกำหนดการประเมินด้านความคงสภาพของวัคซีน (1st draft of Q&A on WHO GL on stability evaluation of vaccines) [13] จะเห็นได้ว่าการประชุม ACCSQ-PPWG ถึงแม้จะมีการแยกการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุออกมาจากข้อกำหนดด้านยาเคมี แต่ยังไม่ครอบคลุมถึงยาชีววัตถุคล้ายคลึง

นอกจากนี้ตามที่มีผลิตภัณฑ์ชีววัตถุแบ่งประเภทย่อยๆ หลายชนิด เช่น วัคซีน ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเลือดหรือพลาสมา ผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดและผลิตภัณฑ์จากเซลล์ต้นกำเนิด และยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar) ทำให้ประเทศไทยต้องมีการกำกับดูแลเป็นหลักเกณฑ์เฉพาะสำหรับยาชีววัตถุแต่ละประเภทด้วย โดย อย.ทำการประกาศดูแลเพิ่มเติมบางส่วน เช่น

- ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง หลักเกณฑ์เกี่ยวกับการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยาประเภทวัคซีนสำหรับมนุษย์ วันที่ 10 พฤษภาคม พ.ศ. 2561

- ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง มาตรการควบคุม กำกับ ดูแล ผลิตภัณฑ์ Botulinum toxin ลงวันที่ 11 กุมภาพันธ์ 2557

- ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การควบคุม กำกับ ดูแลยาที่เป็นผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิดและผลิตภัณฑ์จากเซลล์ต้นกำเนิด ลงวันที่ 27 มีนาคม 2552 และมีการทบทวนปรับปรุงในประกาศ อย. เรื่อง แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ลงวันที่ 10 พฤษภาคม พ.ศ. 2561 ซึ่งการดำเนินงานด้านผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (Advance cell therapy) ในเบื้องต้นมีความร่วมมือกับหน่วยงานด้านยาและเครื่องมือแพทย์ (Pharmaceutical and Medical Devices Agency: PMDA) และJapan International Cooperation Agency (JICA) ประเทศญี่ปุ่น ในการจัด workshop เพื่อประเมินและติดตามเฝ้าระวังด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว

- ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ลงวันที่ 22 ตุลาคม 2556 และ เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ฉบับที่ 2 (พ.ศ. 2561) ลงวันที่ 20 เมษายน พ.ศ. 2561 โดยจะมีการกล่าวถึงเพิ่มเติมในบทที่ 3

ทำให้ในปัจจุบันประเทศไทยมีการแบ่งประเภทยาชีววัตถุ เป็นดังนี้

1. ยาชีววัตถุใหม่ (New Biological Products) หมายถึง ยาชีววัตถุ ซึ่ง

- ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญเป็นตัวยาใหม่ (New Biological Active Pharmaceutical Ingredients) หรืออนุพันธ์ใหม่ (New Derivatives) รวมถึงสารประกอบเชิงซ้อนใหม่ (New Complex Substances) เอสเทอร์ใหม่ (New Ester) เกลือใหม่ (New Salt) หรือสายพันธุ์ใหม่ (New Strain) ที่ไม่เคยมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมาก่อน

- ตำรับยาที่มีข้อบ่งใช้ใหม่ (New Indication)

- ตำรับยาที่เป็นสูตรผสมใหม่ (New Combination) ซึ่งหมายถึง ตำรับยาผสมที่ประกอบด้วยตัวยาใหม่และ/หรือ ตัวยาสำคัญที่ขึ้นทะเบียนไว้แล้วตั้งแต่ 2 ชนิดผสมกันแต่ไม่ซ้ำกับตำรับยาผสมที่ขึ้นทะเบียนแล้วตำรับยาที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่ (New Route of Administration)

- ตำรับยาที่มีช่องทางการให้ยาแบบใหม่ (New Route of Administration)

- ตำรับยาที่มีรูปแบบใหม่ (New Dosage Form) ของยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว

- ตำรับยาที่มีความแรงใหม่ (New strength) ของยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว

- ตำรับยาที่มีวิธีการผลิตโดยวิธีทางพันธุวิศวกรรมหรือวิธีทางเทคโนโลยีชีวภาพใหม่ (Genetic engineering or Other newer biotechnological techniques)

- ตำรับยาที่มีตัวยาสำคัญได้มาจากแหล่งกำเนิดใหม่ (New Source of Origin)
- ตำรับยาที่มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของตัวยาสำคัญจากเชื้อตายมาเป็นเชื้อเป็น หรือจากเชื้อเป็นมาเป็นเชื้อตาย

2. วัคซีน (Vaccines)

3. ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วอย่างเต็มรูปแบบ โดยยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องมี International Nonproprietary Name (INN) เดียวกันกับยาชีววัตถุอ้างอิง โดยที่ไม่รวมถึงวัคซีน ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพลาสมาและอนุภาคของวัคซีนหรือพลาสมาที่ได้จากการตัดต่อทางพันธุกรรม (recombinant analogues) ทั้งนี้การกำกับดูแลเป็นไปตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ฉบับที่ 2 (พ.ศ. 2561)

4. ยาชีววัตถุที่ไม่ใช่ยาชีววัตถุใหม่หรือยาชีววัตถุสามัญ (Conventional biological products) หมายถึง ยาชีววัตถุที่ไม่เป็นไปตามนิยามของยาชีววัตถุใหม่ ยาชีววัตถุคล้ายคลึง และวัคซีน

ทั้งนี้การเตรียมเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนรวมทั้งการยื่นคำขอของยาชีววัตถุใหม่และวัคซีน มีรูปแบบเดียวกัน ต่างกันเฉพาะระยะเวลาการดำเนินการเท่านั้น

จากประกาศ อย.เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drug) และยาชีววัตถุใหม่ (New Biological Products) พบว่า นอกจากรูปแบบการเตรียมเอกสารแบบ ASEAN แล้ว หากยาใหม่หรือยาชีววัตถุใหม่นั้นเป็นตัวยาที่มีตัวยาสำคัญชนิดใหม่ (new chemical entities) ผู้รับอนุญาตยังสามารถเตรียมเอกสารแบบ ICH CTD ได้ โดย The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) คือ กลุ่มประเทศ เช่น สหภาพยุโรป ญี่ปุ่น หรือ สหรัฐอเมริกา โดยรวมตัวกันเพื่อประสานความร่วมมือในการจัดทำข้อตกลงด้านต่างๆ ของผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้ในมนุษย์ โดยแบ่งการทำงานในด้านต่างๆ เช่น ใน module 4 เป็นการเตรียมชุดเอกสารในการขึ้นทะเบียน (Common Technical Document) ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์การประเมินเอกสารที่ดี (Good Review Practice) [14] ดังนั้นการเตรียมเอกสารแบบ ICH CTD ยังเป็นการอำนวยความสะดวกให้แก่ผู้รับอนุญาตที่ขอขึ้นทะเบียนตัวยาที่มีตัวยาสำคัญชนิดใหม่ (new chemical entities) ที่ได้รับการพัฒนาจากกลุ่มประเทศ ICH โดยไม่จำเป็นต้องเสียเวลาเตรียมเอกสารแบบ ASEAN อีกครั้งหนึ่งด้วย

นอกจากการจัดประเภทผลิตภัณฑ์สำหรับการขึ้นทะเบียนแล้ว อย. มีการดำเนินงานในส่วนอื่น เช่น การแก้ไขเปลี่ยนแปลงทะเบียนยาชีววัตถุที่ได้ขึ้นไว้แล้วต่อ อย. ให้มีการแก้ไขเป็นไปตาม ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง กำหนดเอกสารหรือหลักฐานการแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบัน ลงวันที่ 28 มิถุนายน พ.ศ. 2556 (Variation Guideline) ทั้งนี้ระยะเวลาการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาเป็นไปตามประกาศ อย. เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drug) และยาชีววัตถุใหม่ (New Biological Products) ลงวันที่ 27 กรกฎาคม 2558 ซึ่งในยาชีววัตถุใหม่หากประเมินผ่านช่องทางปกติใช้ระยะเวลา 320 วันทำการ ช่องทาง Priority review ใช้เวลา 220 วันทำการ ส่วนวัคซีนสำหรับมนุษย์ใช้ระยะเวลา 350 วันทำการ แต่ช่องทาง Priority review ใช้เวลา 280 วันทำการเท่านั้น

2. ระบบการให้คำปรึกษา (consultation system)

ตามระบบของประเทศที่มีการควบคุมดูแลอย่างเข้มแข็ง (Stringent National Authority) เช่น ญี่ปุ่น สหภาพยุโรป มักมีการให้คำแนะนำปรึกษาตลอดวงจรผลิตภัณฑ์ชีวิตารวมทั้งผลิตภัณฑ์ชีววัตถุด้วย

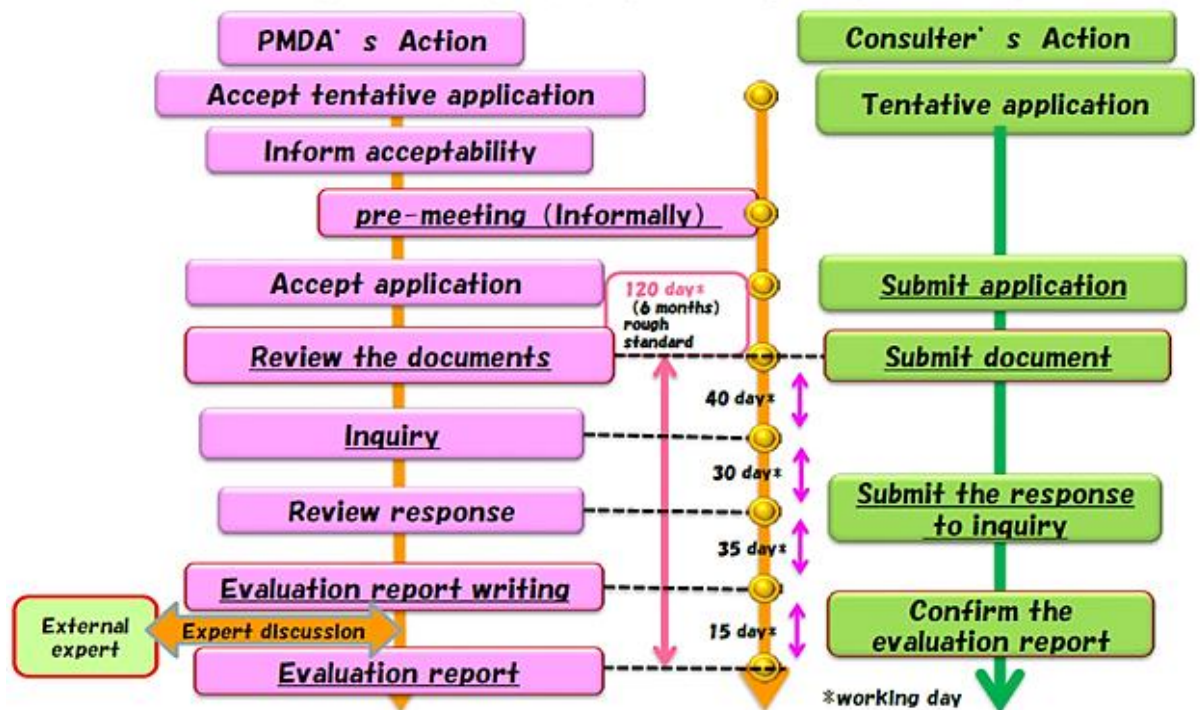
ระบบการให้คำปรึกษาของประเทศญี่ปุ่น [15]

หน่วยงาน Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) เป็นองค์กรหลักที่ทำหน้าที่หลัก 3 ด้าน ได้แก่ การบรรเทาความเสียหายจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ADR relief work) ประเมินข้อมูลทางวิชาการของคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาและเครื่องมือแพทย์ ซึ่งรวมถึงการให้คำแนะนำทางวิชาการ และงานกำกับดูแลด้านความปลอดภัย

ในด้านการประเมินทางวิชาการ (Regulatory review) ซึ่งเป็นหน้าที่ตามกฎหมายตาม Article 14.2 และระบบการให้คำปรึกษา (Scientific consultation system) ตลอดวงจรการผลิตภัณฑ์ตั้งแต่กระบวนการวิจัยและพัฒนาไปจนถึงขั้นตอนการขึ้นทะเบียน การให้คำปรึกษานั้นมีวัตถุประสงค์เพื่อลดระยะเวลาให้เกิด drug-lag น้อยที่สุด ลดค่าใช้จ่ายที่อาจเกิดขึ้นโดยไม่จำเป็น และลดการเกิดปัญหาร้ายแรงในการขึ้นทะเบียนด้วย โดยการให้คำปรึกษาหลักๆ มี 4 ระยะคือ

1. Clinical trial consultation
2. Regulatory science strategy consultation
3. Prior-assessment consultation
4. SAKIGAKE comprehensive assessment consultation

ระยะเวลาการเกิด drug-lag คือระยะเวลาที่ PMDA พิจารณาทะเบียนตำรับยาจนถึงวันที่ได้รับอนุมัติทะเบียน ช่วงเวลาดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยเสียโอกาสที่จะไม่ได้รับยาใหม่ๆ ในการรักษา ดังนั้นจึงจำเป็นต้องย่นย่อระยะเวลาดังกล่าวให้น้อยที่สุดเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาจำเป็นได้เร็วขึ้น ซึ่งระยะเวลาการอนุมัติทะเบียนตำรับยาในปี 2009 จำนวน 600 วัน ในขณะที่ปี 2018 สามารถลดลงเหลือ 300 กว่าวัน โดยการให้คำแนะนำที่สำคัญต่อการขึ้นทะเบียนตำรับยา นำไปสู่การประสบความสำเร็จของการขึ้นทะเบียนคู่ขนานไปกับการลดระยะเวลาการขึ้นทะเบียน คือการให้คำแนะนำแบบ Prior assessment consultation ซึ่งเริ่มจาก PMDA ได้รับร่างคำขอจากผู้ต้องการรับคำแนะนำการวิจัย ซึ่งจะจัดเตรียมข้อมูลผลิตภัณฑ์โดยย่อ (briefing document) ซึ่งประกอบด้วยบทสรุปผู้บริหาร (executive summary) ข้อมูลพื้นฐานของผลิตภัณฑ์ การศึกษาวิจัยที่ได้ดำเนินการ คำถามที่ต้องการรับคำแนะนำ คู่มือผู้วิจัย (Investigator's Brochure) และข้อมูลประกอบการพิจารณาอื่นๆ ให้แก่ PMDA หลังจากนั้นจะมีการประชุมเพื่อแลกเปลี่ยนข้อมูลการวิจัยอย่างไม่เป็นทางการ พร้อมทั้งสอบถามปัญหาที่ผู้ประกอบการต้องการขอรับคำแนะนำการวิจัย จนได้ปัญหาหรือคำถามการวิจัยที่ชัดเจนแล้ว PMDA จะรับคำขอนั้นแล้วประเมินข้อมูล หากมีข้อมูลใดที่ PMDA ต้องการใช้ประกอบการให้คำแนะนำการวิจัยเพิ่มเติมจะสามารถร้องขอให้ผู้ประกอบการจัดส่งเอกสารหรือข้อมูลเพิ่มเติมได้ เมื่อสิ้นสุดขั้นตอนการให้แนะนำการวิจัยแล้ว เจ้าหน้าที่จาก PMDA จะเขียนรายงานผลการให้คำแนะนำการวิจัยพร้อมทั้งยืนยันผลกับผู้ขอรับการให้คำแนะนำ แล้วจัดส่งเป็นรายงานการให้คำแนะนำการวิจัยต่อไปโดยกระบวนการรวมระยะเวลาทั้งสิ้น 120 วันทำการ (เริ่มนับจากวันที่ PMDA รับคำขอการให้คำปรึกษา) รายละเอียดตามแผนภาพที่ 1



แผนภาพที่ 1 ขั้นตอนและระยะเวลาการให้คำแนะนำการประเมินก่อนการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาของประเทศญี่ปุ่น [15]

ระบบการให้คำปรึกษาของประเทศเยอรมนี [16]

หน่วยงาน Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) และ Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit (GIZ) GmbH สหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมนี เป็นผู้รับผิดชอบหลักในการให้คำปรึกษา โดยผู้รับอนุญาตสามารถเลือกขอรับการให้คำแนะนำได้ 2 ช่องทาง คือ

(1) ระดับประเทศ (national scientific advice) ผ่านหน่วยงาน Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) และ The Paul-Ehrlich-Institut (PEI) หรือ

(2) ระดับสหภาพยุโรป central scientific advice ซึ่งการให้คำปรึกษาในแต่ละระดับนั้นมีค่าธรรมเนียมต่างกัน ทั้งนี้หากผู้รับอนุญาตยื่นขอคำแนะนำทางวิทยาศาสตร์ต่อสหภาพยุโรปแล้ว จะไม่สามารถนำกลับมาพิจารณาในระดับประเทศได้อีก

ประเภทของการให้คำแนะนำทางวิทยาศาสตร์

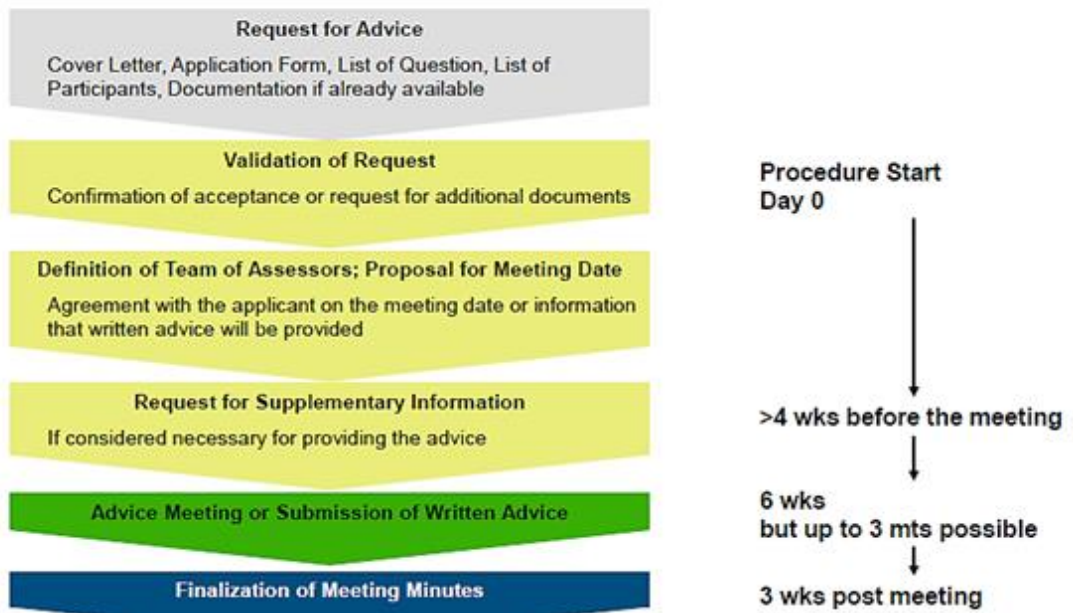
(1) Scientific & Regulatory Advice คือ การให้คำแนะนำทางวิทยาศาสตร์ในระหว่างขั้นตอนการพัฒนา

(2) Pre-submission Meeting คือ การให้คำแนะนำก่อนการยื่นขึ้นทะเบียนตำรับยา ตัวอย่างเช่น กฎหมายที่เกี่ยวข้องกับทะเบียนตำรับนั้นๆ รูปแบบหรือเนื้อหาของคำขอขึ้นทะเบียน ขั้นตอนการขึ้นทะเบียน หรือร่างการจัดทำเอกสารกำกับยา เป็นต้น

ขั้นตอนการขอรับคำแนะนำทางวิทยาศาสตร์ของหน่วยงาน Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) สหพันธ์รัฐเยอรมนี เริ่มเมื่อ BfArM ได้รับร่างคำขอจากผู้ต้องการรับ

คำแนะนำ โดยต้องจัดเตรียมข้อมูลผลิตภัณฑ์ เช่น จดหมายที่สรุปข้อมูลสำคัญและคำร้องขอรับคำแนะนำ (cover letter) แบบฟอร์มคำร้องยื่นขอรับคำแนะนำทางวิทยาศาสตร์ (application form) คำถามที่ต้องการรับคำแนะนำ (list of questions) ข้อมูลพื้นฐานของผลิตภัณฑ์ การศึกษาวิจัยที่ได้ดำเนินการ คู่มือผู้วิจัย (Investigator's Brochure) และข้อมูลประกอบการพิจารณาอื่นๆ ให้แก่ BfArM หลังจากนั้นหน่วยงานจะตรวจสอบคำร้องแล้วจึงยืนยันคำร้องขอนั้น หรืออาจขอเอกสารเพิ่มเติมหากจำเป็น แล้ว BfArM จะจัดตั้งทีมผู้ประเมินผลิตภัณฑ์นั้นๆ โดยมีการตกลงวันประชุมการรับคำแนะนำทางวิทยาศาสตร์กับผู้ประกอบการร่วมกัน เพื่อแลกเปลี่ยนข้อมูลการวิจัย ซึ่งหากมีข้อมูลที่ BfArM ต้องการใช้ประกอบการให้คำแนะนำการวิจัยเพิ่มเติมจะสามารถร้องขอให้ผู้ประกอบการจัดส่งเอกสารหรือข้อมูลเพิ่มเติมได้ เมื่อสิ้นสุดขั้นตอนการให้แนะนำการวิจัยแล้ว เจ้าหน้าที่จาก BfArM จะเขียนรายงานผลการให้คำแนะนำการวิจัยพร้อมทั้งยืนยันผลกับผู้ขอรับการให้คำแนะนำ แล้วจัดส่งเป็นรายงานการให้คำแนะนำการวิจัยต่อไปโดยกระบวนการรวมระยะเวลาทั้งสิ้นประมาณ 13 สัปดาห์ (เริ่มนับจากวันที่ BfArM ยืนยันคำร้องขอการให้คำแนะนำ)

Application Process



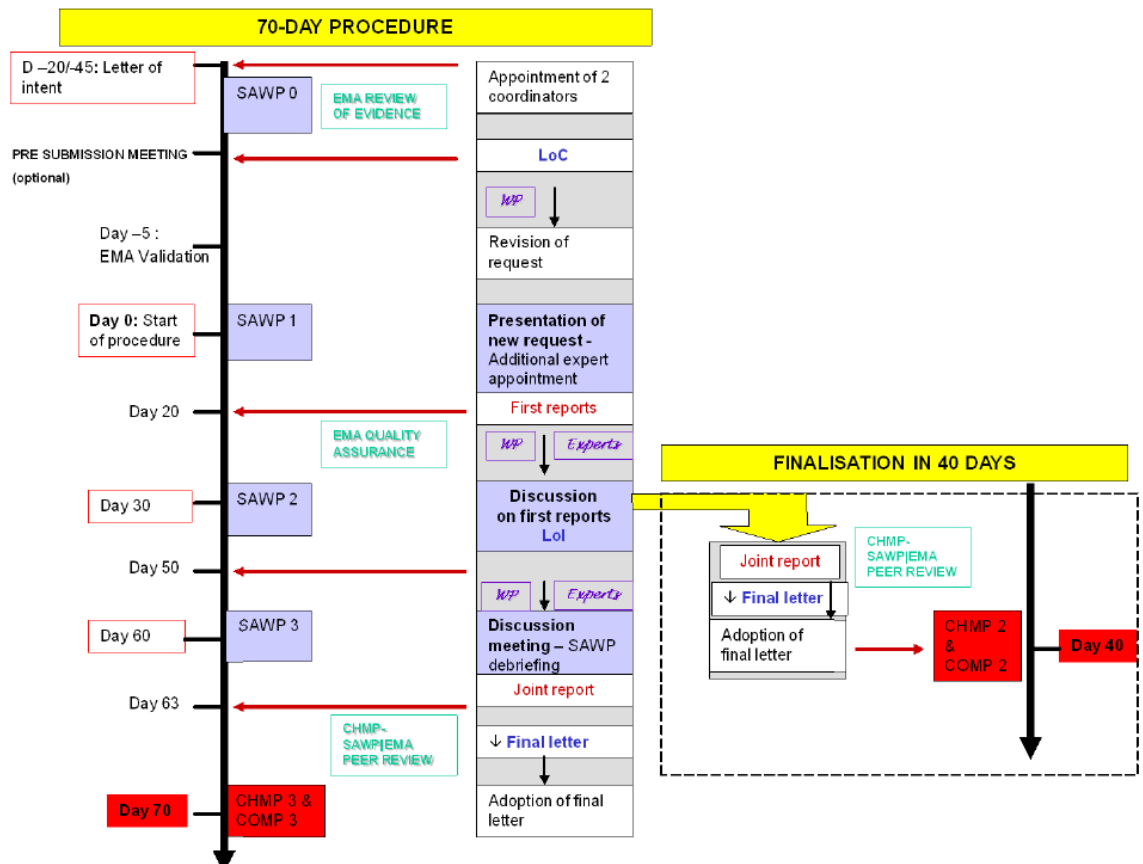
แผนภาพที่ 2 ขั้นตอนและระยะเวลาการให้คำแนะนำของเยอรมนี [16]

ระบบการให้คำปรึกษาของสหภาพยุโรป [17]

ระบบการให้คำปรึกษาของสหภาพยุโรปเรียกว่า scientific advice จัดเป็นการให้คำปรึกษาระบบกลาง (central scientific advice) ผ่านทางคณะกรรมการผลิตภัณฑ์ยาสำหรับมนุษย์ (Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) โดยคำแนะนำของคณะทำงานให้คำแนะนำทางวิทยาศาสตร์ (Scientific Advice Working Party; SAWP) มีหน้าที่ให้คำปรึกษาด้านคุณภาพ (รวมทั้ง manufacturing, chemical, pharmaceutical และ biological testing) ด้านการศึกษาที่ไม่ใช่คลินิก (toxicological and pharmacological tests) และด้านการศึกษาทางคลินิก ต่างกับการให้คำปรึกษาแบบโครงการ (protocol assistance) ที่เป็นการมีมติจากคณะทำงานยากำพร้า (the Committee for

Orphan Medicinal Products; COMP) อนุญาตว่าทะเบียนตำรับนั้นถือว่ามีสถานะเป็นยากำพร้า (orphan drug) หรือไม่ ภายหลังจากนั้นผู้รับอนุญาตจึงจะสามารถขอรับคำปรึกษาแบบโครงการได้ก่อนการยื่นคำขอขึ้นทะเบียน ซึ่งมักเน้นการให้คำแนะนำด้านการออกแบบข้อบ่งใช้

ขั้นตอนการขอรับคำแนะนำทางวิทยาศาสตร์หรือการรับคำแนะนำแบบโครงการนั้น แบ่งเป็น 2 ระยะหลัก ได้แก่ ระยะที่ 1 เรียกว่าระยะการวางแผน เริ่มต้นจากผู้รับอนุญาตเขียนจดหมายแจ้งความจำนง (Letter of Intent) และร่างคำขอรับคำแนะนำ (draft package) ตาม template ที่กำหนด โดยจัดส่งให้ EMA ในรูปแบบจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ (electronic final package) หลังจากนั้นประมาณ 7 สัปดาห์จะมีการจัดประชุม face-to-face meeting หรือเรียกกระบวนการนี้ว่า pre-submission meeting ก่อนเริ่มเข้าสู่กระบวนการให้คำแนะนำ (ในกรณีที่ผู้รับอนุญาตมีการร้องขอ) หากไม่มี pre-submission meeting แล้วกระบวนการให้คำแนะนำจะเริ่มภายใน 3 สัปดาห์หลังจากการส่งร่างคำขอฯ ระยะที่ 2 เรียกว่า ระยะการประเมิน โดยผู้รับอนุญาตจะส่งรายงานเพื่อขอรับคำแนะนำให้แก่ agency secretariat เพื่อส่งต่อให้กับคณะทำงาน SAWP หรือคณะทำงานที่เกี่ยวข้องในการให้คำแนะนำต่างๆ ในวันที่ 40 SAWP จะมีการอภิปรายร่วมกันเฉพาะในประเด็นข้อสงสัยข้อสงสัยเพิ่มเติมเท่านั้น หลังจากนั้นในวันที่ 70 SAWP จะเชิญผู้รับอนุญาตมาประชุมเพื่ออภิปราย (discussion meeting) อีกครั้ง เฉพาะในกรณีที่ผู้รับอนุญาตไม่เห็นด้วยต่อการให้คำแนะนำ นอกจากนี้ผู้รับอนุญาตอาจยกเว้นประเด็นคำถามอื่นได้เพิ่มเติมได้ด้วย ทั้งนี้ขั้นตอนการขอรับคำแนะนำเป็นไปดังแผนภาพที่ 3



แผนภาพที่ 3 ขั้นตอนและระยะเวลาการให้คำแนะนำของสหภาพยุโรป [17]

ระบบการให้คำแนะนำของประเทศไทย

กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เป็นหน่วยงานหลักในการให้คำแนะนำด้านยาและผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ โดยกองยาเปิดรับคำแนะนำด้านต่างๆ ทั้งแบบไม่เป็นทางการ เช่น การปรึกษาผ่านโทรศัพท์ การสอบถามกับเจ้าหน้าที่หรือผู้ที่เกี่ยวข้อง หรือการให้คำแนะนำแบบเป็นทางการ เช่น การประชุมปรึกษาหารือ การตอบหนังสือข้อสอบถาม แต่ในช่วงแรกกองยาไม่ได้รวมศูนย์การรับเรื่องการให้คำแนะนำไว้ที่ใดที่หนึ่งจึงไม่มีระบบการรับคำแนะนำที่ชัดเจน

ในปี พ.ศ. 2562 กองยามีความพยายามในการจัดตั้งระบบการให้คำแนะนำ เรียกว่า “การขอรับการปรึกษาทางวิชาการสำหรับการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์นวัตกรรมยาก่อนการยื่นคำขอทะเบียนตำรับยา (pre-submission consultation) โดยจัดให้มีหน่วยบริการให้คำปรึกษาที่ชัดเจน และมีขั้นตอนการยื่นคำขอรับการปรึกษา เริ่มจากผู้รับอนุญาตจัดส่งหนังสือคำขอรับการปรึกษาตามแบบที่กำหนด เรียกว่า “คำขอรับการปรึกษาทางวิชาการสำหรับการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์นวัตกรรมยาก่อนการยื่นคำขอทะเบียนตำรับยา” โดยระบุข้อมูลให้ครบถ้วนทุกหัวข้อ พร้อมแนบเอกสารวิชาการประกอบคำขอฯ แล้วกองยาจะพิจารณาให้การปรึกษาโดยมีขอบเขตตามที่ระบุในแบบคำขอฯ เท่านั้น หลังจากนั้นหน่วยบริการให้คำปรึกษา จะพิจารณาประเภทคำปรึกษาว่าเป็นยาเคมีหรือผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ แล้วจัดส่งไปยังผู้ประสานงานของงานยาเคมีหรืองานชีววัตถุ กลุ่มกำกับดูแลก่อนออกสู่ตลาด เพื่อประเมินและพิจารณาว่าจะมีการจัดประชุมหารือหรือไม่ หากมีการจัดประชุมหารือผู้ประสานงานจะแจ้งขอข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อประกอบการจัดประชุมหารือ รวมทั้งนัดวันเวลาการประชุมผ่านทางหน่วยบริการให้คำปรึกษาฯ แต่หากผู้ประสานงานเห็นว่าไม่จำเป็นต้องมีการจัดประชุมจะสามารถแจ้งผู้รับอนุญาตทางวาจาหรือตอบเป็นหนังสือทางการแล้วแต่กรณี

3. การประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์

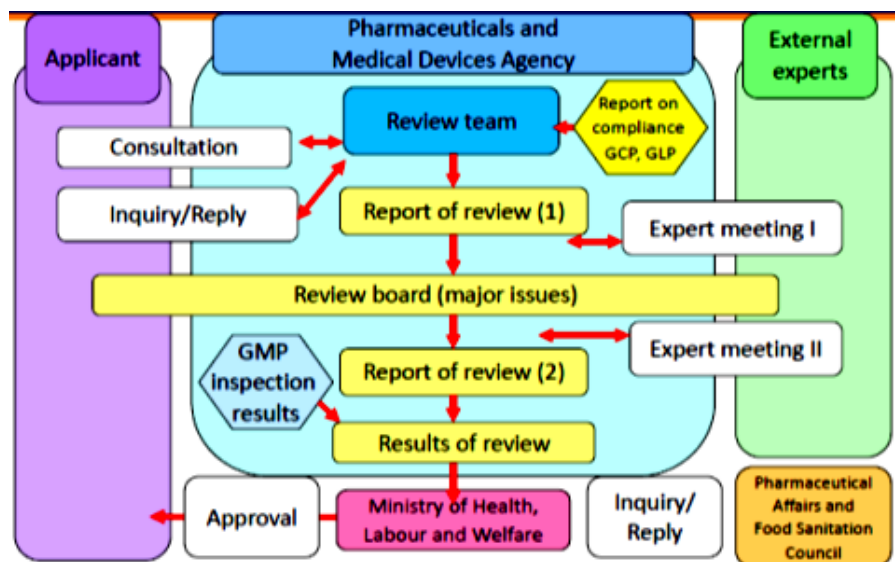
ระบบการประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์ของประเทศไทย [18]

PMDA รับผิดชอบด้านการประเมินทางวิชาการ (Regulatory review) ซึ่งเป็นหน้าที่ตามกฎหมายตาม Article 14.2 และระบบการให้คำปรึกษา (Scientific consultation system)

ระบบการประเมินทางวิชาการแยกตามกลุ่มโรค เช่น กลุ่มยาโรคกระดูกและข้อ ยาโรคมะเร็ง เป็นต้น มีกระบวนการอนุมัติผลการประเมินทางวิชาการตามแผนภาพที่ 4 ซึ่งเมื่อสิ้นสุดขั้นตอนการประเมินแล้วเจ้าหน้าที่จะเขียนรายงานการประเมินทางวิชาการ (review report) ประกอบด้วยข้อมูล 4 ส่วนใหญ่ ได้แก่

- 1) คำขอเพื่อยื่นขึ้นทะเบียนตำรับยา
- 2) สรุปผลการประเมินโดย PMDA ที่มีข้อมูลสำคัญ เช่น ประวัติการวิจัยและการใช้ในต่างประเทศ ข้อมูลด้านคุณภาพ การศึกษาด้านคลินิก
- 3) ผลการประเมินเกี่ยวกับข้อมูลคำขอและข้อสรุปจาก PMDA และ
- 4) ผลการทบทวนภาพรวมทั้งหมด รวมทั้งสิ้นประมาณ 100 หน้า ซึ่งสรุปผลการศึกษา และผลการประเมินจาก PMDA นี้จะเผยแพร่สู่สาธารณะบนเว็บไซต์ของ PMDA ทั้งนี้ข้อมูลความลับต่างๆ เช่น ชื่อบุคคล กระบวนการผลิต จะมีการป้ายทับข้อความด้วยสีดำ นอกจากนั้นกระทรวงสาธารณสุขแรงงานและสวัสดิการ (MHLW) จะนำรายงานการประเมินทางวิชาการนี้ไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาด้านราคายา และการต่อรองราคาต่อไป อย่างไรก็ตามกระทรวงสาธารณสุข แรงงาน และสวัสดิการ (Ministry of

Health, Labour, and Welfare: MHLW) เป็นผู้มีอำนาจในการอนุมัติทะเบียนตำรับยาขั้นสุดท้าย โดยพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาจากรายงานการประเมินทะเบียนตำรับยาจาก PMDA เพื่อใช้ประกอบการพิจารณาแล้วนำเสนอใน Advisory committee หากผ่านการพิจารณาแล้ว MHLW จะทำหน้าที่อนุมัติทะเบียนตำรับนั้นต่อไปซึ่งใช้ระยะเวลาประมาณ 2 เดือนตั้งแต่รับเรื่องจาก PMDA



แผนภาพที่ 4 กระบวนการประเมินทางวิชาการของ PMDA [18]

ระบบการประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์ของสหภาพยุโรป

ตามระบบการขึ้นทะเบียนของสหภาพยุโรปแบ่งออกเป็น 2 ประเภทใหญ่ คือ ระบบ centralized procedure และ national marketing authorization procedures โดยในระบบกลางหรือระดับสหภาพ (centralized procedure) นั้น หน่วยงานการควบคุมยาในระดับประเทศสามารถให้ความคิดเห็นและให้ผลการประเมินสู่ระดับสหภาพได้ แต่การประเมินระดับประเทศนั้นเป็นการประเมินคำขอขึ้นทะเบียนซึ่งแต่ละประเทศมีสิทธิการอนุญาตได้ด้วยตนเอง สิ่งที่สำคัญที่ทุกประเทศต้องใช้ข้อมูลชุดเดียวกันคือ เอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และเอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน (product information)

1. National regulatory authorities [19]

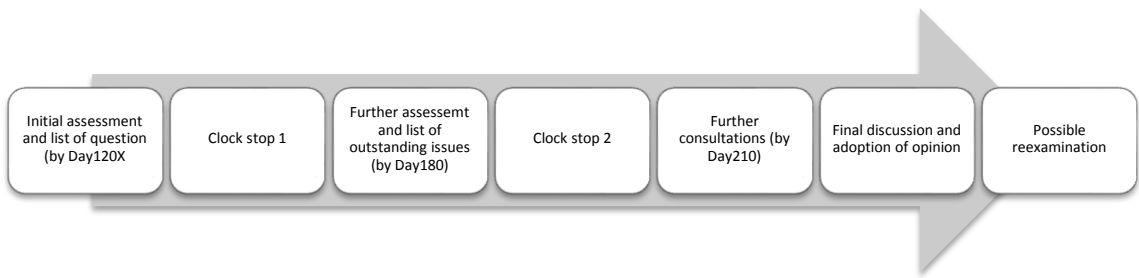
ทุกประเทศในสหภาพยุโรปจะมีหน่วยงานที่ควบคุมการดูแลกำกับยาที่มีอำนาจทางกฎหมายภายในประเทศและกฎหมายของสหภาพยุโรปในการประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์ ในบางประเทศนอกจากอำนาจด้านการประเมินผลิตภัณฑ์แล้วอาจมีบทบาทในการประเมินการศึกษาวิจัยทางคลินิก การให้คำแนะนำการขึ้นทะเบียนตำรับยา การออกใบอนุญาตหรือใบอนุญาตวางจำหน่ายผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด (national marketing authorization/product license) รวมถึงการออกใบอนุญาตการผลิตด้วย ดังนั้นการประเมินคำขอขึ้นอยู่กับการพิจารณาของแต่ละประเทศ จึงเป็นสาเหตุให้มีการร่วมมือกันในระดับสหภาพ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1985 เป็นต้นไป

2. Centralized procedure [20]

จากระบบ centralized procedure เป็นการประเมินคำขอขึ้นทะเบียนจากหนึ่งทะเบียนตำรับไปสู่การนำไปใช้โดยสมาชิกของสหภาพยุโรปทั้ง 28 ประเทศ รวมถึงไอซ์แลนด์ นอร์เวย์ และลิกเตนสไตน์ ซึ่งจะมีกลุ่มยาบางกลุ่มที่จำเป็นต้องยื่นการประเมินในระดับสหภาพเท่านั้น ได้แก่ ยาที่ใช้รักษาโรคที่พบน้อย

มาก (rare diseases) ยาที่ใช้สำหรับรักษา HIV ยารักษาโรคมะเร็ง ยารักษาเบาหวาน ยาสำหรับ neurodegenerative disorders, auto-immune diseases, viral diseases ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุทุกประเภท ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด (gene therapy) แอนติบอดีที่ได้จากกลุ่มของเซลล์ที่เกิดจากเซลล์เดียว (monoclonal antibodies) และผลิตภัณฑ์นวัตกรรมอื่นๆ (other innovative products) ซึ่งจะมีคณะกรรมการ รวมถึงผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้องมาดูแลเป็นการเฉพาะ

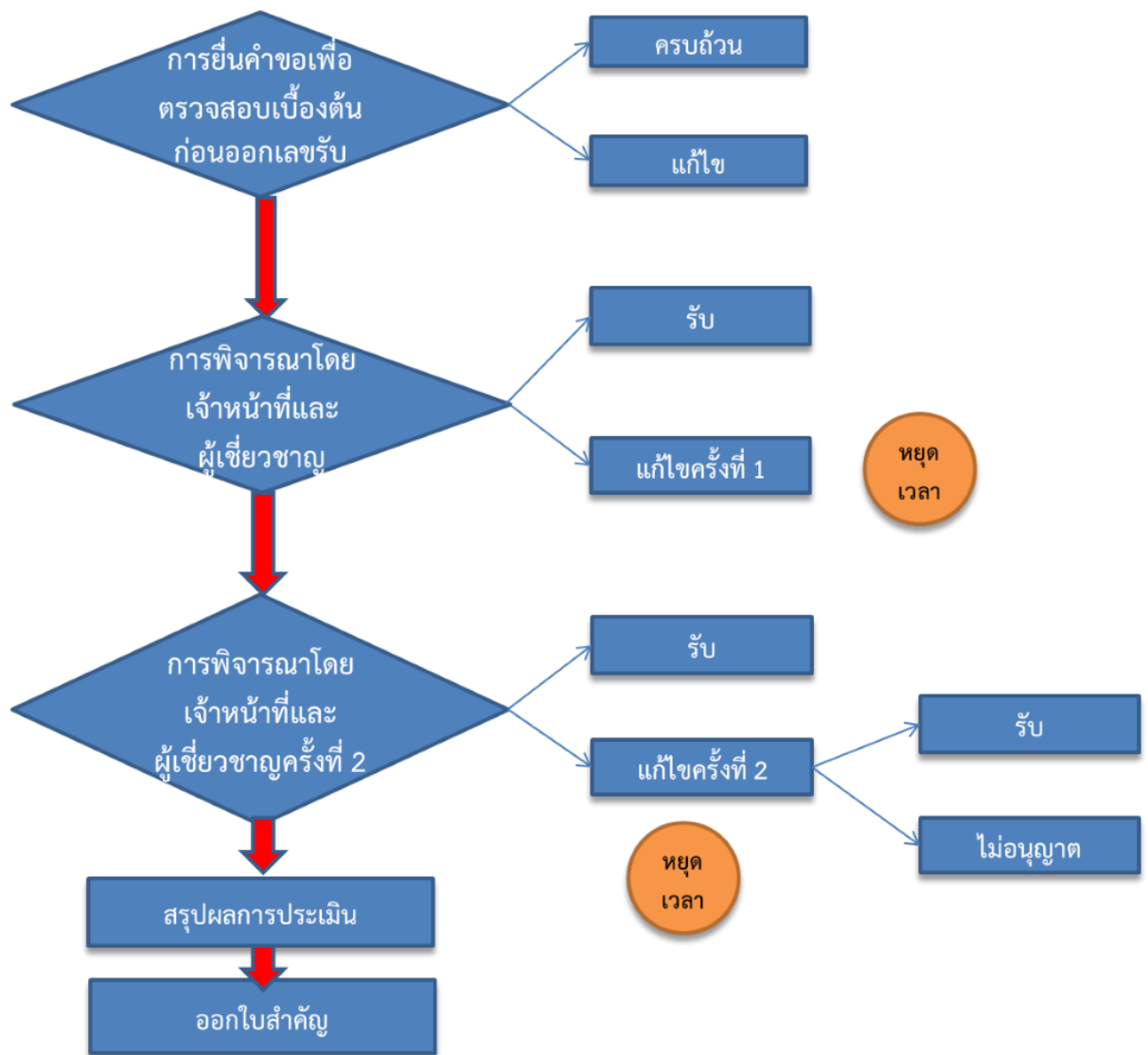
เมื่อได้รับคำขอภายใต้การดำเนินงานระดับ centralized procedure แล้วผู้ประสานงานหลัก (rapporteur) และผู้ประสานงานจะเริ่มประเมินขั้นต้น (Initial assessment) เขียนรายงานการประเมิน (assessment report) โดยเฉพาะประเด็นข้อกังวลต่างๆ อย่างเป็นอิสระ ภายในระยะเวลา 120 วัน ผู้ประสานงานหลักโดยการเห็นชอบจากคณะกรรมการ อาจไปตรวจสอบสถานที่การผลิต สถานที่ในการทดสอบ การศึกษาทาง non-clinical และ clinical study หรือ การดำเนินการด้าน pharmacovigilance ที่เกี่ยวข้องกับคำขอขึ้นทะเบียนนั้นๆ ในขณะเดียวกันคณะกรรมการด้าน Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) อาจนัดผู้ประสานงานหลักเพื่อเข้าไปประเมินการจัดการความเสี่ยง (risk management plan) ด้วย ขั้นตอนต่อไป CHMP จะทำการประเมินข้อมูลทั้งหมดรวมทั้งข้อมูลจากผู้ประสานงานหลักได้เขียนลงในรายงานการประเมินในการประชุม “peer review meeting” ทำให้ข้อมูลขั้นต้นทั้งหมดถูกรวบรวมไว้อย่างสมบูรณ์ แล้วส่งข้อคำถามคืนแก่ผู้รับอนุญาต หลังจากการประเมินครั้งแรกใน 120 วัน ระยะเวลาการดำเนินการจะถูกหยุดเวลาครั้งที่ 1 (first clock-stop) เพื่อให้ผู้รับอนุญาตตอบคำถามและข้อสงสัยของ CHMP ภายในระยะเวลา 3 ถึง 6 เดือน ขั้นต่อไปเป็นการประเมินและการค้นหาประเด็นสำคัญ โดยผู้ประสานงานจะประเมินคำตอบของผู้รับอนุญาตตามที่ CHMP ระบุไว้ แล้วปรับปรุงข้อคำตอบนั้นไว้ในรายงานการประเมินด้วย จากนั้นทั้ง CHMP และ PRAC จะมีการประชุมเพื่อประเมินรายงานการประเมินอีกรอบหนึ่งเพื่อให้ข้อมูลครบถ้วนและสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น ภายในวันที่ 180 นับจากวันเริ่มประเมิน ในขั้นตอนนี้หากมีข้อคำถามที่เกิดขึ้นเพิ่มเติม เรียกคำถามนั้นว่า list of outstanding issues ซึ่งผู้รับอนุญาตจำเป็นต้องตอบคำถามภายใน 1-3 เดือน หรืออาจต้องเข้ามาประชุมเพื่ออภิปรายข้อมูลกับ CHMP ด้วย (oral explanation) ทำให้การดำเนินการจะถูกหยุดเวลาครั้งที่ 2 (second clock-stop) ในขั้นต่อไป ผู้ประสานงานหรือ CHMP อาจจำเป็นต้องปรึกษากับคณะทำงานที่เกี่ยวข้องในคำถามบางข้อ เช่น การใช้ยาในทางปฏิบัติ แล้ว CHMP ประเมินและทบทวนข้อมูลทั้งหมดในคำขอขึ้นทะเบียนตำรับนั้นๆ ก่อนจะเพิ่มเติมข้อมูลในรายงานการประเมินภายในวันที่ 210 แล้วให้ความเห็นต่อคำขอ นั้นๆ เพื่อตัดสินว่าจะอนุญาตรับขึ้นทะเบียนหรือไม่ รวมถึงการอนุมัติข้อมูลฉลากและเอกสารกำกับยาด้วย อย่างไรก็ตาม ผู้รับอนุญาตมีสิทธิให้ CHMP ทบทวนการประเมินคำขอฯ ซ้ำอีกครั้งในขั้นตอน initial opinion ภายใน 15 วันนับจากวันที่ได้รับข้อคำถามของ CHMP โดยต้องมีข้อมูลทางวิทยาศาสตร์สนับสนุน การดำเนินการจะพิจารณาโดยผู้ประสานงานกลุ่มใหม่ เฉพาะประเด็นที่ผู้รับอนุญาตนำเสนอเท่านั้น ในขั้นตอนนี้ต้องดำเนินการภายในระยะเวลา 60 วัน หลังจากนั้น CHMP จะให้ความเห็นเป็นครั้งสุดท้าย [21] สรุปขั้นตอน centralized procedure แสดงในแผนภาพที่ 5



แผนภาพที่ 5 ขั้นตอนการประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์ในสหภาพยุโรปผ่านระบบ Centralized Procedure European Medicines Agency [ที่มา: ผู้ดำเนินการศึกษา]

ระบบการประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์ในประเทศไทย

ในประเทศไทย ขั้นตอนการขึ้นทะเบียนโดยยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุพร้อมเอกสารประกอบการพิจารณา ประกอบด้วย การเตรียมเอกสารตามหลักเกณฑ์ประกอบคู่มือประชาชนสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยหลักประกอบด้วยข้อมูล 2 ส่วนคือ ส่วนที่ 1 การยื่นเอกสารการผลิต/นำเข้ายาตัวอย่างเข้ามาในราชอาณาจักร เอกสารที่ต้องใช้ประกอบ ได้แก่ แบบฟอร์ม ผย.8/นย.8 แล้วแต่กรณี, หากเป็นยารักษาต้องมี Certificate of Free sale, GMP, สูตรส่วนประกอบของตำรับยา, ฉลาก/เอกสารกำกับยา และ ส่วนที่ 2 การยื่นคำขอขึ้นทะเบียน ที่ศูนย์บริการผลิตภัณฑ์สุขภาพเบ็ดเสร็จ โดยเตรียมเอกสารตามคู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุใหม่ ยาชีววัตถุสามัญ วัคซีน หรือยาชีววัตถุคล้ายคลึง แล้วแต่กรณี ตามคู่มือประชาชน ระบุว่า ขั้นตอนการดำเนินการจะเริ่มตั้งแต่เจ้าหน้าที่ตรวจสอบเอกสารครบถ้วนตามที่ระบุไว้ในคู่มือประชาชนเรียบร้อยแล้ว ทั้งนี้ในกรณีที่คำขอหรือเอกสารหลักฐานไม่ครบถ้วน และ/หรือมีความบกพร่องไม่สมบูรณ์ เป็นเหตุให้ไม่สามารถพิจารณาได้ เจ้าหน้าที่จะจัดทำบันทึกความบกพร่องของรายการเอกสารหรือเอกสารหลักฐานที่ต้องยื่นเพิ่มเติม โดยผู้ยื่นคำขอจะต้องดำเนินการแก้ไขและ/หรือยื่นเอกสารเพิ่มเติมภายในระยะเวลาที่กำหนดในบันทึก หากไม่ปฏิบัติตามจะถือว่าผู้ยื่นคำขอละทิ้งคำขอ โดยเจ้าหน้าที่และผู้ยื่นคำขอหรือผู้ที่ได้รับมอบอำนาจจะลงนามบันทึกดังกล่าว และมอบสำเนาบันทึกความบกพร่องดังกล่าวให้ผู้ยื่นคำขอหรือผู้ที่ได้รับมอบอำนาจไว้เป็นหลักฐาน อย่างไรก็ตามในคู่มือประชาชนได้ระบุไว้ว่า ระยะเวลาที่ระบุ ไม่ได้ระบุระยะเวลาที่ผู้ประกอบการแก้ไขเอกสาร ซึ่งมีได้ไม่เกิน 2 รอบการหยุดเวลา แต่หากระยะเวลาที่หยุดเวลานี้เกินที่กำหนดไว้ อย. จำหน่ายเรื่องดังกล่าว หรือพิจารณาคำขอฯ ต่อไปโดยใช้ข้อมูลเท่าที่มีอยู่ในการพิจารณา ซึ่งขั้นตอนการอนุญาตผลิตภัณฑ์เป็นไปตามแผนภาพที่ 6



แผนภาพที่ 6 ขั้นตอนการประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์ของกองยา [ที่มา: ผู้ดำเนินการศึกษา]

ช่องทางการยื่นคำขอขึ้นทะเบียน [22] แบ่งเป็นดังนี้

1. ช่องทางการประเมินปกติ
2. ช่องทางการประเมินแบบอ้างอิงการขึ้นทะเบียนยาที่หน่วยงานควบคุมยาที่ อย. ยอมรับ หรือ ช่องทางการประเมินอย่างย่อ (Abridged evaluation)

โดยทั้งสองช่องทางข้างต้นสามารถขอ priority review ได้ ใน 2 เงื่อนไข คือ 1) กลุ่มยาที่มีความจำเป็นเร่งด่วนในการแก้ไขปัญหาสาธารณสุขของประเทศหรือปัญหาสุขภาพของประชาชน หรือเป็นยาที่มีอันตรายร้ายแรงที่เป็นอันตรายต่อชีวิต เช่น ยารักษาโรคเอดส์ มะเร็ง วัณโรค มาลาเรีย และยาอื่นๆ ตามที่สำนักงานคณะกรรมการเห็นสมควร หรือ 2) ยาที่มีการวิจัยและพัฒนาในประเทศไทยเป็นหลักโดยได้รับความเห็นชอบของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก่อน โดยระยะเวลาตลอดกระบวนการเป็นไปดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ระยะเวลาการประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์

ประเภทของการขึ้นทะเบียน	ช่องทางการประเมินปกติ (วันทำการ)	ช่องทางการประเมินแบบ อ้างอิง* (วันทำการ)
ยาใหม่	220	200
ยาใหม่ที่จัดเป็น Priority Review	200	150
ยาชีววัตถุใหม่	220	200
ยาชีววัตถุใหม่ที่จัดเป็น Priority Review	200	150
วัคซีน	280	250
วัคซีนที่จัดเป็น Priority Review	250	220
ยาสามัญ	135	-

หมายเหตุ ตามเงื่อนไขของช่องทางการประเมินแบบอ้างอิงหน่วยงานควบคุมยาที่ อย. ยอมรับ เช่น

- US FDA
- EMA, EU (Centralized procedure)
- MHRA, UK
- Swiss Medic
- TGA, Australia
- Health Canada, Canada
- PMDA, Japan

โดยมีเงื่อนไขอื่นๆ ตามท้ายประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New drugs) ชีววัตถุใหม่ (New Biological Products) และวัคซีนสำหรับมนุษย์ ได้แก่

- กำหนดให้ยื่นคำขอภายในเวลาไม่เกิน 2 ปี นับจากวันที่ได้รับการอนุญาตจากหน่วยงานควบคุมยาที่ อย. ยอมรับ
- คำขอขึ้นทะเบียนนั้นต้องเป็นยาเดียวกันที่มีข้อบ่งใช้ ขนาดการใช้ วิธีการให้ยา กลุ่มผู้ป่วย เช่นเดียวกับที่ได้รับอนุญาตจากหน่วยงานควบคุมยาที่ อย. ยอมรับ
- ต้องมีเอกสารรายงานการประเมินฉบับเต็ม (full assessment report) ที่มีประเด็นคำถามและคำตอบระหว่างการประเมินตลอดทั้งกระบวนการ ซึ่งออกโดยหน่วยงานการควบคุมยาที่ อย. ยอมรับ
- ตำรับยานั้นๆ รวมถึงข้อบ่งใช้ ขนาด วิธีใช้ วิธีการให้ยา กลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา ต้องไม่มีการยกเลิกไม่รับ เพิกถอน เคยมีหรืออยู่ระหว่างการอุทธรณ์ ระงับการพิจารณา หรือมีการอนุญาตโดยผ่านการอุทธรณ์ การพิจารณาจากหน่วยงานควบคุมยาใดๆ

อย่างไรก็ตาม มีการปรับระยะเวลาการประเมินอีกครั้ง ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ระยะเวลาการประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์

ประเภทของการขึ้นทะเบียน	กรณี มติรับทุกด้านในครั้งแรก (วันทำการ)	กรณีมีมติแก้ไขแล้วรับ (วันทำการ)	กรณีเสนอคณะอนุกรรมการ (วันทำการ)
ยาชีววัตถุใหม่	130	195	220
วัคซีนสำหรับมนุษย์	185	250	280
ตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง	140	200	230
ยาชีววัตถุสามัญและวัคซีนสำหรับสัตว์	100	130	160

บทที่ 3

วิธีดำเนินการศึกษา

การศึกษานี้เป็นงานวิจัยเอกสาร (Documentation research) เพื่อศึกษาแนวทางการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงทั้งในต่างประเทศและประเทศไทย โดยมีรายละเอียดการดำเนินการศึกษา ดังนี้

ขั้นตอนการดำเนินการศึกษา

1. ทบทวนวรรณกรรมข้อมูลพื้นฐานด้านขั้นตอนการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ
2. ทบทวนวรรณกรรมแนวทางการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงภาพรวมตามแนวทางมาตรฐานสากลที่เป็นที่ยอมรับ เช่น WHO EMA และ US FDA และจากประเทศไทย
3. ศึกษาแนวทางการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงในด้านคุณภาพ (quality) ด้านการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก และด้านคลินิก รวมไปถึงการพิจารณาหลักเกณฑ์ด้าน interchangeability, substitution และ switching รวมไปถึงกรณีศึกษาการตรวจสอบด้านคุณลักษณะและการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน (comparability exercise) ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง
4. สรุปผลและข้อเสนอแนะแนวทางการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย

สถานที่ดำเนินการ

กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ระยะเวลาการดำเนินการ

เดือนเมษายน – กรกฎาคม 2563

บทที่ 4

ผลการศึกษา

ข้อมูลในการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึงในต่างประเทศและในประเทศไทย

การพัฒนาแนวทางประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงในต่างประเทศ [23]

สหภาพยุโรปเป็นกลุ่มแรกที่เริ่มจัดทำแนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงขึ้นในปี ค.ศ. 2005 และอนุมัติยาชีววัตถุคล้ายคลึงตัวแรกในปี ค.ศ. 2006 หลังจากนั้นก็มีการอนุมัติเพิ่มขึ้น ส่วนในปี ค.ศ. 2009 องค์การอนามัยโลก (WHO) เริ่มพัฒนาแนวทางยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีข้อมูลในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ และด้านคุณภาพ เพื่อให้หน่วยงานกำกับดูแลใช้เป็นตัวอ้างอิงในการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้ ภายหลังจากนั้นการพัฒนาแนวทางการประเมินเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วโดยมีหน่วยงาน EMA และ WHO เป็นหลัก และยังมีหน่วยงานระดับประเทศมีการพัฒนาแนวทางการประเมินของประเทศตนเอง โดยอาจจะใช้แนวทางการประเมินจาก EMA เป็นร่างการดำเนินงาน เช่น ออสเตรเลียใช้แนวทางการประเมินของ EMA โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงหัวข้อใดๆ ในขณะที่สิงคโปร์และมาเลเซียข้อมูลตามหลักการแล้วจะยึดถือข้อมูลตาม EMA แต่มีการแก้ไขหัวข้อบางส่วน ส่วนประเทศบราซิลและคิวบา เลือกใช้แนวทางการประเมินตาม WHO และแนวทางการประเมินจากแคนาดา เป็นต้น ทั้งนี้คำจำกัดความของยาชีววัตถุคล้ายคลึง ยาชีววัตถุอ้างอิง ย่อมมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ แสดงดังตาราง 3

ตารางที่ 3 คำจำกัดความของยาชีววัตถุคล้ายคลึงในแต่ละกลุ่มประเทศ

นิยาม	กลุ่มประเทศ/ องค์กร	คำจำกัดความ
Similar biological medicinal product	EMA (2006)	Comparability studies are needed to generate evidence substantiating the similar nature, in terms of quality, safety, and efficacy, of the new similar biological medicinal product and the chosen reference medicinal product authorized on the basis of a complete dossier in the community.
Similar biotherapeutic product	WHO (2009)	A biotherapeutic product which is similar in terms of quality, safety, and efficacy to an already licensed reference biotherapeutic product.
Biosimilar	Korea (2009)	A biological product which demonstrated its equivalence to an already approved reference product with regard to quality, safety, and efficacy.
Subsequent entry biologic	Canada (2010)	A biologic drug that enters the market subsequent to a version previously authorized in Canada, and with demonstrated similarity to a reference biologic drug. A subsequent entry biologic relies in part on prior information regarding safety and efficacy that is deemed relevant due to the demonstration of similarity to the reference biologic

นियาม	กลุ่มประเทศ/ องค์กร	คำจำกัดความ
		drug and which influences the amount and type of original data required.
Similar biologics	India (2012)	Similar biologics contain well-characterized proteins as their active substance. The demonstration of similarity depends upon detailed and comprehensive product characterization and preclinical and clinical studies carried out in comparison with a reference biologic.
Biological product/biosimilar	US FDA (2012)	“The biological product is highly similar to the reference product notwithstanding minor differences in clinically inactive components,” and that “there are no clinically meaningful differences between the biological product and the reference product in terms of the safety, purity, and potency of the product.”

สหภาพยุโรป

สหภาพยุโรปถือเป็นกลุ่มประเทศแรกของกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง โดย European Commission เป็นแห่งแรกที่บังคับใช้วิธีการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึงตามข้อกำหนดทางกฎหมายและมีการประเมินยาในกลุ่มนี้แตกต่างไปจากการประเมินตามช่องทางยาสามัญ (generic pathway) พร้อมทั้งมีคำจำกัดความที่ชัดเจน เช่น ยาชีววัตถุอ้างอิงต้องเป็นยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในสหภาพยุโรป [25] ทั้งด้านการวิเคราะห์ ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก และการศึกษาทางคลินิก รวมถึงข้อกำหนดเอกสารที่ต้องยื่นพิจารณาอย่างเฉพาะเจาะจงด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบความคล้ายคลึง (comparability studies) ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ซึ่งตามแนวทางการประเมินของ EMA นั้นจะมีความเข้มงวด และในบางข้อมูลจากการประเมินจะขึ้นอยู่กับลักษณะของผลิตภัณฑ์นั้นๆ ซึ่งต้องพิจารณาอย่างรอบด้านเนื่องจากความซับซ้อนของโมเลกุลของยาชีววัตถุนั้น อย่างไรก็ตามแนวทางการประเมินของ EMA จะประกอบด้วยหลักการประเมินทั่วไปในส่วนของคุณภาพ การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก และการศึกษาทางคลินิก และมีแนวทางเฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์ด้วย ซึ่งการดำเนินการนี้จะปฏิบัติตามหน่วยงานด้านผลิตภัณฑ์สำหรับมนุษย์ (Committee for Medicinal Products for Human Use: CHMP) เช่น erythropoietin, growth hormone, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), insulin, interferon beta, low-molecular weight heparins, และ monoclonal antibodies โดยมีกลุ่มประเทศที่นำแนวทางของ EMA มาใช้ในการประเมิน ได้แก่ ออสเตรเลีย แคนาดา สหรัฐเกาหลีใต้ และแอฟริกาใต้ เป็นต้น

สหรัฐอเมริกา โดยหน่วยงานองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA)

US FDA อนุญาตยาชีววัตถุผ่านกฎหมายการบริการทางสุขภาพ (Public Health Service Act) ส่วนยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็กจะใช้กฎหมายที่เรียกว่า Federal Food, Drug and Cosmetics Act

ในวันที่ 23 มีนาคม ค.ศ. 2010 ได้มีการร่างกฎหมายด้าน Biologics Price Competition and Innovation Act (BPCIA) ขึ้นเพื่อเป็นส่วนหนึ่งของกฎหมายด้าน Patient Protection and Affordable Care Act ซึ่งกฎหมายนี้ได้เพิ่มช่องทางการขึ้นทะเบียนของยาชีววัตถุคล้ายคลึงขึ้น โดยสามารถขึ้นทะเบียน

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงภายใต้กฎหมาย Public Health Service Act หัวข้อ 351(k) [23] หลังจากนั้น US FDA ได้เสนอร่างแนวทางการขึ้นทะเบียนในปี ค.ศ.2012 และสิ้นสุดการจัดทำในปี ค.ศ.2015 โดยที่มีทั้งรายละเอียดของแนวทางด้านการควบคุมคุณภาพและข้อกำหนดเกี่ยวกับยาชีววัตถุอ้างอิงเพื่อให้ผู้ประกอบการสามารถใช้เป็นแนวทางการขึ้นทะเบียนได้ ดังนี้ [24]

- Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product
- Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product
- Biosimilars: Questions and answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009

นอกจากนี้ยังมีร่างแนวทางอื่นที่เกี่ยวข้องกับยาชีววัตถุอ้างอิง ดังนี้

- Clinical pharmacology data, to support a demonstration of biosimilarity to a reference product, released in May 2014
- Formal meetings between FDA and biosimilar sponsors, released in March 2013
- Reference product exclusivity

ซึ่งกฎหมายนี้จะให้คำจำกัดความพร้อมทั้งบอกหลักการการเปรียบเทียบยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงที่จำเป็นต้องมีกลไกการออกฤทธิ์ ซ้ำบ่งใช้เดียวกัน รวมไปถึงหลักการทดแทนการใช้ยาชีววัตถุอ้างอิงด้วยยาชีววัตถุอ้างอิง (interchangeable with originator's product) ทั้งนี้กฎหมายนี้ครอบคลุมในการให้ระยะเวลาพิเศษ (exclusivity period) แก่ยาชีววัตถุอ้างอิงด้วย โดยกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับสิทธิบัตรของยาชีววัตถุอ้างอิงและชีววัตถุคล้ายคลึงได้กล่าวถึงในกฎหมายฉบับนี้ด้วยเช่นกัน อย่างไรก็ตามกฎหมายนี้ไม่ได้ระบุการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงที่เฉพาะเจาะจง เช่น การศึกษา interchangeability หรือไม่ได้ระบุว่าในขั้นตอนการวิเคราะห์ด้านต่างๆ เช่น ในการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก และการศึกษาทางคลินิกต้องดำเนินการอย่างไรเป็นต้น แต่กฎหมายนี้จะกล่าวถึงการดำเนินการในรูปแบบเฉพาะเจาะจงกับลักษณะของแต่ละผลิตภัณฑ์ มากกว่านำเสนอข้อมูลแบบเป็นกลุ่มของผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ส่วนที่สำคัญคือ ในปี ค.ศ.2012 US FDA เสนอให้การประเมินยาในกลุ่มนี้เป็นแบบการประเมินแบบขั้นใด (stepwise approach) โดยการประเมินจะขึ้นอยู่กับข้อมูลทั้งหมดที่ประกอบการขึ้นทะเบียนว่ามีครบถ้วนมากเพียงใด (totality of evidence) สรุปโดยคร่าวแนวทางการประเมินจะประกอบด้วยข้อมูลดังนี้

การศึกษาด้านการควบคุมคุณภาพและข้อมูลด้านการวิเคราะห์ เพื่อแสดงว่าผลิตภัณฑ์นั้นมีความเหมือนกับยาชีววัตถุอ้างอิงมากที่สุด โดยไม่ส่งผลต่อความแตกต่างด้านคลินิก โดย US FDA จะพิจารณาปัจจัยที่สำคัญต่างๆ เช่น กระบวนการผลิตที่สอดคล้องกัน ความคล้ายคลึงทางโครงสร้าง ผล potency assay ที่สอดคล้องไปกับด้านต่างๆ เช่น กระบวนการออกฤทธิ์ การศึกษาด้านเภสัชพลศาสตร์ เป็นต้น ทั้งนี้ในด้าน physicochemical characterization จำเป็นต้องมีแสดงความสอดคล้องของโครงสร้างตั้งแต่ขั้นปฐมภูมิ (primary order structure) ไปจนถึงโครงสร้างในขั้นที่สูงกว่า (higher order structure) post-translational และ chemical modifications ในขณะที่ในด้าน biological characterization จำเป็นต้องมีการศึกษาเปรียบเทียบถึงด้าน potency และ receptor binding assays ด้วย

การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก จะรวมไปถึงข้อมูลการศึกษาความเป็นพิษ เภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์ และการศึกษาความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity)

การศึกษาทางคลินิก รวมถึงข้อมูลการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ การศึกษาความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผล นอกจากนี้ยังรวมถึงข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงที่บอกรับช่วงการยอมรับทั้ง upper และ lower margin ด้วย ทั้งนี้ US FDA ยังมีข้อเสนอแนะให้ผู้รับอนุญาตเข้าร่วมโครงการรับคำปรึกษากับ US FDA อย่างเป็นทางการในช่วง preliminary data และในช่วงการพัฒนาผลิตภัณฑ์เพื่อให้เข้าใจถึงข้อมูลประกอบการพิจารณาร่วมกันก่อนด้วย ส่วนหากผู้รับอนุญาตมีผลการศึกษา interchangeability ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงจะทำให้มีข้อมูลสนับสนุนการปรับเปลี่ยนจากยาชีววัตถุอ้างอิงเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยปราศจากข้อโต้แย้งจากแพทย์ผู้สั่งใช้ยาอีกด้วย กรณีเช่น การอนุมัติยาชีววัตถุคล้ายคลึงตัวแรกในปี ค.ศ.2015 ชื่อการค้า Zarxio (filgrastim-sndz) injection โดยมีข้อบ่งใช้เหมือนกับยาชีววัตถุอ้างอิง Neupogen ซึ่งยา Zarxio ไม่มีการศึกษา interchangeable study ดังนั้นจึงไม่สามารถแทนที่การใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงนี้กับยาชีววัตถุอ้างอิงได้

ในเดือนกันยายน ค.ศ.2014 US FDA ได้เผยแพร่ purple book ที่มีรายการยาชีววัตถุและยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่สามารถใช้ทดแทนกันได้ (interchangeable biosimilars) ที่ได้รับอนุญาตในสหรัฐอเมริกา ซึ่งประกอบไปด้วยข้อมูลวันที่ได้รับอนุมัติของยาชีววัตถุอ้างอิง วันที่ที่ยาชีววัตถุอ้างอิงได้รับสิทธิบัตร รวมไปถึงวันที่สิทธิบัตรนั้นหมดอายุ โดยวันดังกล่าวมีความสำคัญต่อผู้รับอนุญาตเนื่องจากในแนวทางกำหนดให้ยาชีววัตถุที่เป็นต้นแบบนั้นมีสิทธิบัตรคุ้มครองจำนวน 12 ปี

ประเทศแคนาดา โดยหน่วยงาน Health Canada [24]

ยาชีววัตถุจะถูกกำกับดูแลด้วยกฎหมาย Biologics and Generic Therapies Directorate (BGTD) ซึ่งกฎหมายนี้คุ้มครองทั้งด้านยาและอาหาร โดยยาชีววัตถุและยาชีววัตถุคล้ายคลึงจะกำกับดูแลภายใต้ Schedule C และ Schedule D ต่อมาในเดือนมีนาคม ค.ศ.2010 แคนาดาออกประกาศแนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึง Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs) โดยยาชีววัตถุคล้ายคลึงในแคนาดาใช้คำที่แตกต่างจากประเทศอื่นๆ ว่า Subsequent Entry Biologics นอกจากนี้ยังมีแนวทางอื่นๆ ในการกำกับดูแล เช่น

- Publication of Updates to Guidance Document: Data Protection under C.08.004.1 of the Food and Drug Regulations (8 March 2010)
- Publication of Updates to Guidance Document: Patented Medicines (Notice of Compliance) Regulations (8 March 2010)
- Questions and Answers to Accompany the Final Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs) (27 May 2010)

โดยยาชีววัตถุคล้ายคลึง (SEB) ขึ้นอยู่กับข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่เกี่ยวข้องเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง การขยายผลด้านข้อบ่งใช้ขึ้นขึ้นอยู่กับข้อมูลการเปรียบเทียบตั้งแต่การเปรียบเทียบด้านคุณลักษณะ และยาชีววัตถุอ้างอิงต้องไม่แตกต่างทั้งในตัวยาสำคัญที่จะส่งผลต่อกลไกการออก

ฤทธิ์ รูปแบบการบริหารยา ขนาดยา รวมไปถึง PD/PK profile เช่น ในสหภาพยุโรปขึ้นทะเบียน Inflectra และ Remsima ในข้อบ่งใช้ Crohn's disease แต่เนื่องจากมีความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุอ้างอิง ทำให้ Health Canada ไม่อนุมัติในข้อบ่งใช้ Crohn's disease

ประเทศญี่ปุ่น โดยหน่วยงาน Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) [23]

ประเทศญี่ปุ่นเริ่มมีช่องทางการขึ้นทะเบียนแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึงขึ้นในปี ค.ศ.2009 โดยเอกสารในส่วนการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงนั้นสามารถเทียบได้กับสหภาพยุโรป โดยกฎระเบียบต่างๆ มีความสอดคล้องกับกฎระเบียบจากสากล เช่น International Committee on Harmonization (ICH) โดยเฉพาะในส่วน Q5E ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตและการประเมินความคล้ายคลึงของกระบวนการผลิตกัน หรือตามแนวทาง Q6B ที่ประเมินความคล้ายคลึงของผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงตามนิยามของ PMDA ครอบคลุมในยาประเภท Recombinant plasma proteins, recombinant vaccines, PEGylated recombinant proteins, และ nonrecombinant proteins ที่มีความบริสุทธิ์และสามารถแยกได้ง่ายสามารถจัดอยู่ตามแนวทางนี้ด้วย ซึ่งแตกต่างจากแนวทางของสหภาพยุโรป เช่น polyglycans (low molecular weight heparin) และ synthetic peptides ไม่จัดอยู่ในช่องทางนี้ เนื่องจากยากกลุ่มนี้สามารถแยกได้ง่าย (extensive characterization) และเป็นโมเลกุลที่ไม่ซับซ้อน จึงไม่มีโครงสร้างระดับ higher order structure อย่างไรก็ตามหากต้องการยื่นขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึงในญี่ปุ่นแล้วการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงนั้นเป็นการศึกษาที่จำเป็นต้องมี โดยแนวทางที่ใช้อ้างอิงในประเทศญี่ปุ่นโดยหลักมีดังนี้

- “Guidelines for the Quality, Safety, and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics” (Yakushokushinsahatu 0304007 by MHLW/March 4, 2009)
- “Nonproprietary Name and Brand Name of Follow-on Biologics” (Yakushokushinsahatu 0304011 by MHLW/March 4, 2009)
- “Revision of Marketing Approval Application” (Yakushokushinsahatu 0331015 by MHLW/ March 4, 2009).

ในกระบวนการพิจารณานั้น PMDA มีระบบให้คำปรึกษาร่วมด้วย และลดระยะเวลาของการพิจารณาจากกระบวนการปกติจากระยะเวลา 21 เดือน เป็น 12 เดือน แต่การพิจารณาแบบเร่งด่วนลดลงจาก 12 เดือน เป็น 9 เดือนเท่านั้น

สาธารณรัฐเกาหลี – โดยกระทรวงอาหารและยาของสาธารณรัฐเกาหลี (Ministry of Food and Drug Safety; MFDS) [23]

ช่องทางการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุเริ่มขึ้นเมื่อ ค.ศ.2009 โดยกฎหมาย Pharmaceutical Affairs Act ภายใต้ข้อบังคับเรื่อง the Notification of the Regulation on Review and Authorization of Biological Products ไปพร้อมกับแนวทางการประเมิน (the Guideline on Evaluation of Biosimilar Products) โดยข้อกำหนดต่างๆ จะมีความคล้ายคลึงกับแนวทางการประเมินจากองค์การอนามัยโลก ยกเว้นในการศึกษาด้านคลินิกเพื่อศึกษาความคล้ายคลึง โดยทาง MFDS จะเน้นการเปรียบเทียบระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงแบบ head-to-head ในทุกด้านตั้งแต่ physicochemical & biological characteristics, immunogenicity efficacy และ safety ผ่านการศึกษาทั้งด้าน quality, non-clinical,

clinical studies โดยการศึกษาทั้งหมดต้องศึกษาแบบ stepwise-approach ซึ่งเน้นย้ำว่าต้องระบุช่วงการยอมรับทั้ง upper และ lower margins ให้ชัดเจนในการศึกษาเปรียบเทียบ และมีช่องทางสำหรับกรณี extrapolation จากข้อมูลประสิทธิภาพจากข้อบ่งใช้จากยาชีววัตถุอ้างอิงด้วย

ประเทศอินเดีย [24]

กฎหมายหลักในการควบคุมยาใหม่คือกฎหมาย Drug and Cosmetics Act ในปี ค.ศ.1940 โดยกฎหมายนี้กำกับดูแลทั้งการส่งออก การผลิต การซื้อ รวมถึงการกระจายยาเคมี ยาชีววัตถุ เครื่องสำอาง เครื่องมือแพทย์ รวมไปถึงยาที่เกี่ยวข้องกับสัตว์

ส่วนองค์กรหลักที่กำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในอินเดีย ได้แก่ กระทรวงสาธารณสุขและครอบครัว (Ministry of Health and Family Welfare) ที่ประกอบไปด้วยหน่วยงาน Central Drug Standard Control Organization (CDSCO) และ Drug Controller General India (DCGI) ที่จะรับคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญจากหน่วยงานด้านชีววัตถุ 2 หน่วยงาน ได้แก่ Review Committee on Genetic (RCGM) และ Genetic Engineering Approval Committee (GEAC) ทั้งนี้เนื่องจากการกำกับดูแลในแต่ละรัฐมีความแตกต่างกัน ดังนั้นจึงเป็นหน้าที่ในระดับรัฐ (state authority) ในการควบคุมกำกับผลิตภัณฑ์

แนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงเริ่มขึ้นเมื่อเดือนกันยายน ค.ศ.2012 โดย CDSCO และ Department of Biotechnology (DBT) ซึ่งยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่อินเดียนี้ หมายความว่ารวมถึงยาชีววัตถุที่มีการผลิตโดยวิธีตัดต่อทางพันธุกรรม (genetic engineering) และได้กล่าวอ้างว่ามีความคล้ายคลึงในด้านความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนอย่างเต็มรูปแบบไว้แล้วที่อินเดียโดยหน่วยงาน DCGI แต่หากยาชีววัตถุนั้นไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนในอินเดียแล้ว คณะกรรมการด้านการขึ้นทะเบียนสามารถพิจารณาให้ยาชีววัตถุนั้นจัดเป็นยาชีววัตถุอ้างอิงต่อเมื่อยานี้ขึ้นทะเบียนในอินเดียแล้วอย่างน้อย 4 ปี และเป็นยาต้นแบบที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยอย่างมีนัยสำคัญ และยังมีขนาดยา ความแรง และวิธีการบริหารยาที่เหมือนกันในการศึกษาการเปรียบเทียบ นอกจากนี้ยังต้องมีการศึกษาเปรียบเทียบแบบ head to head ทั้งในด้านการควบคุมคุณภาพ (characterization specification และ stability data) ด้านการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก และด้านการศึกษาทางคลินิกด้วย อย่างไรก็ตามการศึกษาในด้านคลินิกสามารถยกเว้นได้ในกรณีที่ผู้รับอนุญาตวิเคราะห์แล้วว่า structural และ functional comparability study ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีความคล้ายคลึงอย่างมากเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง (high degree of confidence) ในด้าน physicochemical, in vitro studies, PK/PD studies, pre-clinical studies รวมไปถึง post-marketing risk management plan

อย่างไรก็ตามแนวทางนี้ไม่ครอบคลุมถึงการศึกษาระหว่างการแลกเปลี่ยน (interchangeability) หรือ ชื่อยาสามัญ (nomenclature) ของยาชีววัตถุคล้ายคลึง

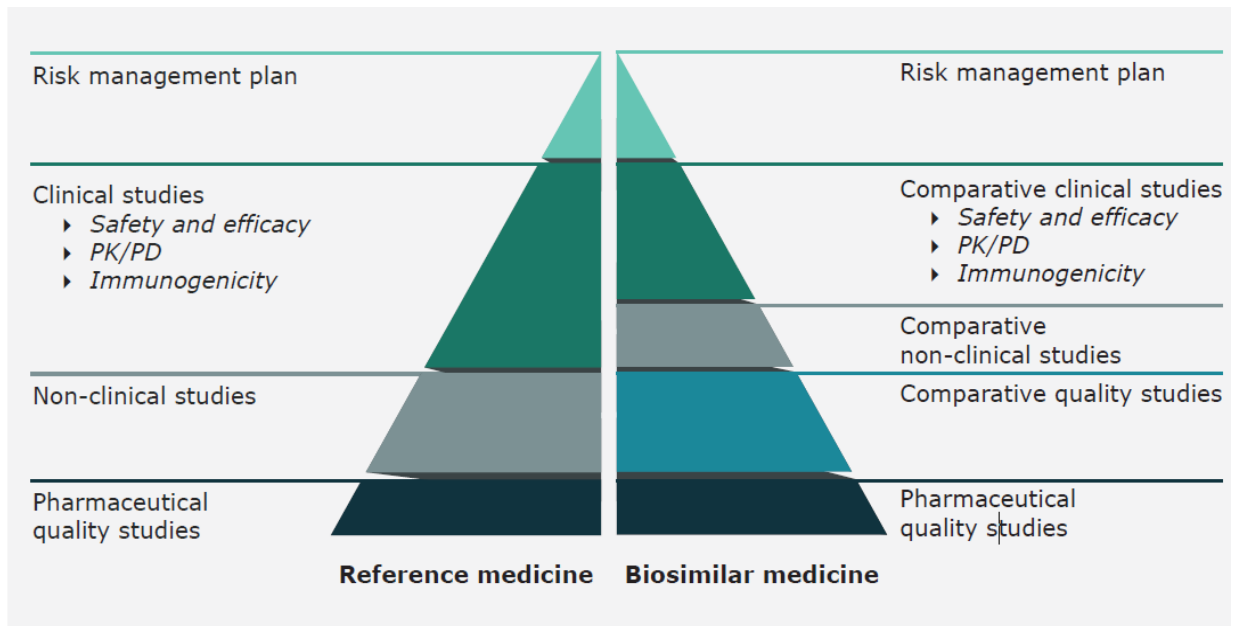
ข้อมูลพื้นฐานและการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย

ด้วยยาชีววัตถุมีโมเลกุลใหญ่ โดยมีโครงสร้างโมเลกุลและกระบวนการผลิตที่ซับซ้อน ประกอบไปด้วยคุณลักษณะด้านต่างๆ ในทางกายภาพ เคมี และทางชีวภาพ ที่เรียกว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณภาพ (quality attributes) คุณสมบัตินี้ทำให้ยาชีววัตถุมีความแตกต่างจากยาเคมี และความแตกต่างของบางปัจจัยจะส่งผลโดยตรงต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุนั้นๆ ที่เรียกว่า critical quality attributes

(CQAs) ความซับซ้อนในแต่ละคุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์นี้ ทำให้ยาชีววัตถุยากต่อการผลิต และยากต่อการเลียนแบบ ดังนั้นการพัฒนาชีววัตถุคล้ายคลึงจึงมีหลักการและการพิจารณาที่แตกต่างจากยาสามัญ (generic drug) โดยไม่สามารถเลียนแบบให้เหมือนกับยาชีววัตถุต้นแบบ (reference product) ได้โดยสมบูรณ์ แต่เป็นการพัฒนาให้มีความคล้ายคลึงมากที่สุด (highly similar) โดยมุ่งเน้นในด้านคุณภาพหรือ critical quality attributes ที่จะส่งผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์มากที่สุดก่อนจะนำมาเปรียบเทียบในด้านประสิทธิภาพทางคลินิก (clinical efficacy) และ ความปลอดภัย (safety) [25]

ในประเทศไทยให้คำนิยามยาชีววัตถุคล้ายคลึงว่า ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วอย่างเต็มรูปแบบ โดยยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องมี International Nonproprietary Name (INN) เดียวกันกับยาชีววัตถุอ้างอิง โดยที่ไม่รวมถึงวัคซีน ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพลาสมาและอนุภาคของวัคซีนหรือพลาสมาที่ได้จากการตัดต่อทางพันธุกรรม (recombinant analogues) ทั้งนี้การกำกับดูแลเป็นไปตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ฉบับที่ 2 (พ.ศ. 2561) แนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทยเป็นการปรับปรุงมาจากแนวทางการกำกับดูแลจากหน่วยงานสหภาพยุโรป (European Medicines Agency) ซึ่งทำให้หลักการสำคัญของการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงของประเทศไทยคล้ายกับสหภาพยุโรป

หลักการสำคัญในกระบวนการผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึง จะเป็นหน้าที่ของผู้ผลิตที่จะทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบกับยาชีววัตถุต้นแบบหรือยาชีววัตถุอ้างอิงในการศึกษาเดียวกัน (head-to-head comparison) โดยใช้ยาชีววัตถุต้นแบบจำนวนหลายๆ รุ่นที่เพียงพอที่จะแสดงแนวโน้มของความคล้ายคลึงได้แล้วเปรียบเทียบเป็นลำดับขั้น (stepwise approach) ด้วยการเปรียบเทียบคุณลักษณะด้านคุณภาพเป็นขั้นแรก ได้แก่ โครงสร้างทั้งระดับต้นและระดับสูง (primary and higher order structure) ส่วนประกอบต่างๆ บนโมเลกุลของยา เช่น ชนิดของหมู่น้ำตาล (glycosylation) charge variants และอื่นๆ เช่น ชนิดและปริมาณสารปนเปื้อน การออกฤทธิ์ทางชีวภาพ หากไม่มีความแตกต่างใดที่กระทบต่อคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยก็จะดำเนินการศึกษาเปรียบเทียบในขั้นต่อไป คือ non-clinical study หากข้อมูลแสดงความคล้ายคลึงอย่างเพียงพอก็จะทำการศึกษาในมนุษย์ (clinical study) เพื่อดูความปลอดภัยและประสิทธิภาพต่อไป [25] โดยการประเมินเพื่อพิจารณาว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นมีความแตกต่างจากยาชีววัตถุต้นแบบหรือไม่นั้นจะพิจารณาจากข้อมูลทุกด้านรวมกัน (total of evidence) ตามหลักการประเมินความเสี่ยง (risk-based approach) ตามแผนภาพที่ 7



แผนภาพที่ 7 แสดงความแตกต่างระหว่างการพัฒนา ยาชีววัตถุอ้างอิงและยาชีววัตถุคล้ายคลึง [5]

แนวทางการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึง

การนำเอายาชีววัตถุคล้ายคลึงมาเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง หรือ การเปรียบเทียบความคล้ายคลึง (comparability exercise) ในการทดสอบเดียวกัน (head to head comparison) นั้น มีภาพรวมของการศึกษาเปรียบเทียบ ดังนี้

การเปรียบเทียบด้านการควบคุมคุณภาพ [26][27]

ยาชีววัตถุอ้างอิงที่ใช้ในการเปรียบเทียบต้องขึ้นทะเบียนในประเทศไทยอย่างเต็มรูปแบบ โดยผู้รับอนุญาตจำเป็นต้องแสดงข้อมูลให้ชัดเจนทั้งชื่อทางการค้า รูปแบบทางเภสัชกรรม cell substrate สูตรส่วนประกอบในตำรับ ความแรง สถานที่ผลิต รุ่นการผลิต และอายุของรุ่นการผลิต โดยควรใช้ยาชีววัตถุอ้างอิงจำนวนหลายรุ่นการผลิตในการเปรียบเทียบด้วย เป็นต้น

โดยการศึกษาเปรียบเทียบด้านคุณภาพนั้น มักมุ่งเน้นไปที่คุณลักษณะทางเคมีกายภาพ (physicochemical properties) ซึ่งจำเป็นต้องพิจารณาตั้งแต่ primary structure รวมไปถึงโครงสร้างระดับอื่นที่สูงขึ้น การจัดเรียงลำดับกรดอะมิโนที่เหมือนกันยาชีววัตถุอ้างอิง การปรับแต่งโครงสร้างคาร์โบไฮเดรต glycosylation profile การตรวจสอบชนิด ปริมาณน้ำตาลบนโมเลกุลโดยใช้เครื่องมือที่เหมาะสม การตรวจสอบความบริสุทธิ์ สารปนเปื้อน

การตรวจสอบ primary structure ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงควรเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงได้อย่างสมบูรณ์ การใช้เครื่องมือในการทดสอบจึงควรใช้หลากหลายเทคนิค เช่นการใช้ Electrospray ionization–mass spectrometry (ESI–MS) เพื่อยืนยันโครงสร้างระดับปฐมภูมิรวมถึง molecular mass ได้ในระดับ intact molecular level โดยเฉพาะ monoclonal antibodies (mAbs) ซึ่งมักตรวจสอบในระดับ domain level ด้วยการใช้น้ำยาเอนไซม์ย่อยสลายเป็น 25 KD subunits และวิเคราะห์หัตถ์ด้วย liquid chromatography–mass spectrometry (LC–MS) ส่วนการตรวจสอบระดับ peptide level ใช้

เทคนิค enzymatic digestion ให้ได้ peptide แล้ววิเคราะห์ด้วยการใช้ LC-MS peptide mapping techniques นอกจากนั้นการตรวจสอบลำดับ N-terminal sequencing ด้วยวิธี Edman degradation ในการตรวจสอบระดับ amino acid level ก็สามารถใช้ประเมิน primary structure ด้วยเช่นเดียวกัน [28]

การตรวจสอบโครงสร้าง glycan ที่เกาะอยู่กับโปรตีนสามารถวิเคราะห์ได้ด้วยการใช้เทคนิค ESI-MS ทั้งนี้ glycan profile โดยปกติแล้วจะทำได้ด้วยการตัด N-linked glycan ออกจากโปรตีน ด้วยการใช้เอนไซม์ peptide N-glycosidase F (PNGase F) แล้วติดฉลาก (labeling) N-linked glycan ด้วย fluorescent probe 2-aminobenzamide หลังจากนั้นใช้เทคนิค chromatography ในการแยก (separation) ด้วย normal phase liquid chromatography แล้วตรวจสอบด้วย fluorescent detection เป็นต้น

ในส่วนการวิเคราะห์ Fc glycosylation pattern ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการพัฒนาชีวิตภูคัลยาลักษณ์จำพวก mAb นั้น glycan chain ที่อยู่บน Fc region สามารถส่งผลต่อ protein activity และ PK profile โดยที่บางครั้งอาจส่งผลกระทบต่อ antigenicity ได้ด้วย เช่น หากกระบวนการ glycosylation ของ ยา rituximab เกิดอย่างไม่เหมาะสม หรือเกิดผิดตำแหน่งจะส่งผลต่อ therapeutic effect ของยานั้น โดยทั่วไปแล้วการวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือ LC-MS สามารถตรวจสอบตำแหน่งของการเกาะของ glycan structure และ peptide mapping เพื่อวิเคราะห์ตำแหน่งของสายกรดอะมิโนหลัก (amino acid backbone) ไปพร้อมกับ glycan structure ได้

กระบวนการ Post-translation modification มักมีผลต่อ protein activity และอาจส่งผลต่อ function, stability, bioavailability, และ immunogenicity ของโปรตีน โดยการประเมินตำแหน่งของ disulfide bond pairing สามารถวิเคราะห์ได้ด้วยการใช้ native peptide map ไปพร้อมกับ MS detection ได้ นอกจากนั้นการหาจำนวนของ sulfhydryl groups ของแต่ละโปรตีน ตรวจได้โดยการใช้ Ellman's assay ส่วนการทดสอบการเกิด deamidation และ oxidation นั้น มักตรวจสอบด้วยการใช้ peptide mapping เช่นเดียวกัน ส่วน C-terminal lysine ตรวจได้ด้วย intact MS, peptide mapping และ ion exchange chromatography (IEC)

การพิจารณาความบริสุทธิ์ และสิ่งปนเปื้อน (impurities) ซึ่งความปลอดภัยของยาชีวิตภูคัลยาลักษณ์จำพวก ต้องปราศจากสารที่จะก่อให้เกิดอันตราย จึงต้องทำการทดสอบด้วยการใช้เทคนิคการวิเคราะห์ที่หลากหลาย เช่น การใช้ size-exclusion (SE) high-performance liquid chromatography (SE-HPLC) และ capillary gel electrophoresis (CGE) โดยหากจะตรวจหาปริมาณตะกอน (aggregate) และปริมาณ monomer ในโปรตีน มักใช้เครื่องมือ SE-HPLC ควบคู่ไปกับ ultraviolet (UV) spectrophotometer ส่วน เครื่องมือ capillary gel electrophoresis (CGE) มักใช้ในการตรวจหาตะกอนที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อย หรือมีลักษณะเป็น fragment species

การตรวจหาความแตกต่างระหว่างประจุของโปรตีนมักใช้เทคนิค isoelectric focusing (IEC) และ isoelectric capillary electrophoresis (iCE) โดยการใช้เทคนิคนี้เหมาะสมต่อการแยกโปรตีนที่มีความเป็นกรด ความเป็นกลาง และมีความเป็นเบส เครื่องมือ Isoelectric focusing นี้อาศัยหลักการการเปลี่ยนแปลง ประจุบวกหรือประจุในคอลัมน์ของ chromatography เพื่อแยก intact protein เช่นเดียวกับเครื่องมือ iCE ที่จะใช้หลอด capillary ในการแยก denatured proteins โดยทั้ง IEC และ iCE มักใช้ควบคู่กับ UV detector ซึ่งจะได้กราฟ เพื่อนำมาคำนวณ percentage area ของแต่ละ peak อีกทีหนึ่ง โดยเฉพาะยาชีว

วัตถุคล้ายคลึงกลุ่ม mAb มักใช้เครื่อง IEC ควบคู่กับ UV detector เพื่อให้สามารถวิเคราะห์แต่ละส่วนของโปรตีนผ่าน peak ที่เกิดขึ้นจากผลของเครื่อง UV ในสถานะทั้ง reduced และ non-reduced protein ได้

ในการวิเคราะห์โครงสร้างระดับ higher order structure ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง เพื่อตรวจสอบโครงสร้างระดับที่สูงขึ้นที่จะเกี่ยวข้องกับการทำงานของโปรตีน โดยมักใช้เครื่องมือ X-ray crystallography เครื่องมือนี้ให้ผลที่มีความแม่นยำสูงในการตรวจสอบ protein fragments (Fab และ Fc region) ทั้งนี้การเปรียบเทียบโครงสร้างแบบทุติยภูมิ (Secondary structure) มักใช้ far-UV circular dichroism และ Fourier transform infrared spectroscopy ส่วนการเปรียบเทียบโครงสร้างแบบตติยภูมิ (tertiary structure) นั้นมักใช้ near-UV circular dichroism และ fluorescence spectroscopy ส่วน differential scanning calorimetry ใช้ตรวจสอบ thermal stability ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับการพับม้วนของโปรตีน นอกจากนี้บางเทคนิคจะใช้เครื่องมือ hydrogen deuterium exchange mass spectrometry (HDX-MS) และ proton nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹H-NMR) ในการเปรียบเทียบโครงสร้างระดับทุติยภูมิด้วย โดยที่ HDX-MS มักใช้เพื่อประเมินความแตกต่างที่เล็กน้อยในโครงสร้างโปรตีนตามหลักการของ ion exchange rates ส่วน ¹H-NMR ใช้หลักการประเมินระดับพลังงานที่แตกต่างกันของโปรตอนในนิวเคลียสที่แวดล้อมโปรตีนนั้นๆ ซึ่งอยู่ภายใต้อิทธิพลของสนามแม่เหล็ก นอกจากการจำแนกคุณลักษณะทางโครงสร้างของยาชีววัตถุคล้ายคลึงแล้ว ยังจำเป็นต้องมีการพิจารณาในด้านการทดสอบที่จำเป็นอื่นๆ รวมไปถึงการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (biological activity) ร่วมด้วยเพื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและการทำหน้าที่ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นๆ เช่น target binding, receptor binding, complement binding assays, cell-mediated toxicity, และ cytotoxicity ตามความเหมาะสมของแต่ละผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้จากโครงสร้างโปรตีนที่มีความซับซ้อน การใช้การวิเคราะห์การออกฤทธิ์ที่จำเพาะจะเป็นตัวชี้วัดถึงคุณสมบัติทางคลินิก เช่น การทดสอบคุณลักษณะทางโครงสร้างของยาชีววัตถุคล้ายคลึง rituximab โดยจำเป็นต้องใช้การวิเคราะห์มากกว่าหนึ่งวิธีเพื่อยืนยันผล โดยตารางที่ 4 จะแสดงตัวอย่างของเทคนิคการวิเคราะห์ซึ่งสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ทางชีววิทยา และตารางที่ 5 แสดงพารามิเตอร์ด้านการควบคุมคุณภาพที่อาจมีผลเกี่ยวข้องของคุณสมบัติด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ตารางที่ 4 ตัวอย่างของเทคนิคการวิเคราะห์ซึ่งสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ทางชีววิทยา

Testing methods	Biological activity
Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	Comparison of binding affinity
<i>In vitro</i> neutralization	Comparison of neutralizing effect of API
surface Plasmon resonance (SPR)	Comparison of F _c binding affinity
complement dependent cytotoxicity (CDC)	Comparison of CDC activity

ตารางที่ 5 พารามิเตอร์ด้านการควบคุมคุณภาพที่อาจมีผลเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึง [25]

	Quality attribute	Pharmacokinetics	Efficacy	Safety/Immunogenicity
Structure	High-order structure	Variable effect (product dependent)	Misfolding or truncation can lead to lower efficacy	Misfolding can lead to lower efficacy
	Aggregates	Lower absorption and bioavailability	Variable impact on Fc γ binding	Higher aggregates can lead to ADA formation
	Charge heterogeneity	Variable effect (product dependent)	Can impact potency (depending on source)	
Content	Protein concentration		Can impact dose/potency	Can impact safety
Glycosylation profile	High mannose	Longer half-life with higher mannose	Higher Fc γ RIII and ADCC with higher mannose	Can elicit immunogenic response
	Fucosylation		Higher Fc γ RIII and ADCC with higher mannose	Can elicit immunogenic response
Biological activity	Binding to Fc γ receptors		Variable impact on ADCC	
	FcRn affinity	Higher FcRn affinity with longer half-life	Variable impact on CDC	
Process impurities	Host cell DNA			Can elicit immunogenic response

การศึกษาในหลอดทดลองด้านการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก (in vitro non-clinical studies)

[29]

การศึกษาเปรียบเทียบด้านการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกมีความจำเป็นเพื่อยืนยันความคล้ายคลึงระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงในคุณสมบัติของความสามารถในการจับกับแอนติเจน (antigen binding affinity and avidity) และคุณสมบัติด้านอื่นๆ เช่น การจับกับ Fc receptor for IgG (Fc receptor) neonatal Fc receptor นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติด้าน complement component อื่นๆ เช่น คุณสมบัติที่จะเกี่ยวข้องในการจับกับ antigen ที่ตำแหน่ง Fab fragment (เช่น neutralization และ receptor activation or blockade) หรือ คุณสมบัติที่อยู่ตำแหน่ง Fc region (เช่น กระบวนการเกิด antibody dependent, cell mediated cytotoxicity, complement dependent cytotoxicity และการเกิด cell apoptosis)

การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกในร่างกาย (in vivo non-clinical studies) [29]

การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกในสัตว์ทดลองนั้นอาจไม่จำเป็นต้องดำเนินการถ้าหากว่าข้อมูลด้านการศึกษาทางคุณภาพหรือด้านกระบวนการผลิตของยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นสามารถบอกได้อย่างชัดเจนว่าไม่มีความแตกต่างกับยาชีววัตถุอ้างอิง รวมไปถึงข้อมูลด้าน impurities หรือสูตรตำรับ ซึ่งจะส่งผลต่อข้อมูลด้าน ประสิทธิภาพ (efficacy) และความเป็นพิษ (toxicity) แต่หากไม่เป็นแบบดังกล่าว ก็จำเป็นต้องมีการศึกษาในสัตว์ทดลองด้วย

การศึกษาทางคลินิกแบบ randomized controlled trials (RCTs) [29]

การศึกษาแบบ RCTs ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีจุดประสงค์เพื่อลดการเกิดความไม่แน่นอนที่อาจเกิดขึ้นได้ในกระบวนการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันในทาง physicochemical และ in vitro โดยการศึกษาทางคลินิกมีหลักการที่ว่า หากยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงแล้ว ผลทางคลินิกย่อมมีประโยชน์ (benefit) เหนือความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น ดังนั้นยาชีววัตถุคล้ายคลึงจำเป็นต้องทำการศึกษา single pharmacokinetic study เพื่อวิเคราะห์ความเท่าเทียมกันกับยาชีววัตถุอ้างอิง และศึกษาทางคลินิกแบบ RCT ในประชากรที่มากพอเพื่อวิเคราะห์ผลทางคลินิกที่เกิดขึ้นไปพร้อมกับการเปรียบเทียบด้านความปลอดภัย (safety) และการศึกษาความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ซึ่ง equivalence margins จาก RCT นั้นมักจะนำมาจาก meta-analysis จากการศึกษา placebo controlled phase III RCTs ของยาชีววัตถุอ้างอิง

จำนวนประชากรในการศึกษาด้าน pharmacokinetic และ efficacy studies นั้นควรเป็นตัวแทน และสามารถบ่งชี้ถึงข้อบ่งใช้ที่ต้องการศึกษา เช่น ตัวยา infliximab ประชากรที่ใช้ในการศึกษาควรรวมถึงผู้ป่วย rheumatoid arthritis และผู้ป่วย ankylosing spondylitis แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาคความคล้ายคลึงนั้นจำเป็นต้องให้การทดสอบทางคลินิก (clinical testing) ที่เหมาะสมที่สุดที่เป็นผลมาจากการศึกษาด้าน physicochemical และ in vitro ด้วย ทั้งนี้หน่วยงานที่กำกับดูแลสามารถอนุญาตให้มีการศึกษาขยายข้อบ่งใช้ (extrapolation) ระหว่างข้อบ่งใช้หนึ่งไปยังอีกข้อบ่งใช้หนึ่งหากข้อมูลด้าน ประสิทธิภาพนั้น สามารถบ่งชี้ได้ว่าผ่านกลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action) เดียวกัน ดังนั้นในกรณีของตัวยา infliximab ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ผ่าน tumour necrosis factor inhibitor ทำให้ข้อบ่งใช้ rheumatoid arthritis, psoriasis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, และ Crohn's disease ไม่จำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกแยกในแต่ละข้อบ่งใช้ ดังนั้นยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถศึกษาเปรียบเทียบ

กับยาชีววัตถุอ้างอิงในข้อบ่งใช้อย่างน้อยหนึ่งการศึกษา เป็นต้น ส่วนการศึกษาความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันนั้นเป็นปัจจัยสำคัญ โดยอาจมีผลต่อหลายๆ ปัจจัย เช่น วิธีการบริหารยา ระยะเวลาการให้ยา โรคที่อาจเกิดขึ้น genetic profile ของผู้ป่วย ยาอื่นๆ ที่กินร่วมกัน การตกตะกอน (aggregation) ในผลิตภัณฑ์ และการเกิด post-translation modification ทั้งนี้ผลกระทบที่เกิดขึ้นจาก post-translation modification เช่น glycosylation ซึ่งไม่สามารถคาดการณ์ผลต่อ immunogenicity ได้ นอกจากนั้นหน่วยงานควบคุมดูแลจะขอให้ผู้รับอนุญาตส่งข้อมูลด้าน immunogenicity ภายหลังผลิตภัณฑ์นั้นออกสู่ท้องตลาดด้วย เพื่อติดตามความปลอดภัยภายหลังการใช้ยาอย่างเป็นระยะตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์นั้นๆ

การ switching substitution และ interchangeability [29]

จากสถานการณ์เช่น แพทย์เปลี่ยนยา (switch) จากยาต้นแบบ (originator) ให้เป็นยาสามัญ (generic drug) ที่เป็นยาที่มี international non-proprietary name (INN) เดียวกันนั้น จะไม่มีความยุ่งยากซับซ้อนหากยานั้นไม่ใช่ยาชีววัตถุคล้ายคลึง เนื่องจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงไม่ได้เหมือนกับยาชีววัตถุอ้างอิงทุกประการ ดังนั้นการเปลี่ยนยาให้ผู้ป่วย จึงขึ้นอยู่กับพิจารณาของแพทย์ด้วยเหตุผล เช่น มีการศึกษาทางคลินิกที่มีการปรับเปลี่ยนยาในการศึกษา ประสิทธิภาพในการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นๆ ของแพทย์ รวมไปถึง ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีราคาถูกกว่า เป็นต้น

การแทนที่ยาชีววัตถุอ้างอิงด้วยยาชีววัตถุคล้ายคลึง (substitution) เป็นคำจำกัดความตามองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration) ในกรณีที่เภสัชกรสามารถเปลี่ยนจากยาชีววัตถุอ้างอิงตามที่แพทย์สั่งจ่ายยาและระบุไว้ในใบสั่งยาให้เป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้ ในกรณีที่ยาชีววัตถุอ้างอิงชื่อการค้าอื่นๆ ไม่มีจำหน่ายในร้านยาดังกล่าว อย่างไรก็ตามประเด็นการแทนที่ยาลักษณะนี้ในทางปฏิบัติยังเป็นข้อถกเถียงกันอย่างกว้างขวาง นอกจากนั้น US FDA ได้เสนอให้ผู้รับอนุญาตทำการศึกษาเพื่อวิเคราะห์ว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นสามารถ interchange กับยาชีววัตถุอ้างอิงโดยที่ไม่ทำให้เกิด immunogenicity ทั้งนี้หากมีการศึกษาดังกล่าวที่ได้ผลการศึกษาที่สนับสนุนว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นสามารถใช้ทดแทนยาชีววัตถุอ้างอิงได้ ทำให้เภสัชกรสามารถ switch หรือแทนที่ substitute ได้ทันที

ในขณะที่สหภาพยุโรปหรือแม้แต่ในประเทศไทย ไม่ได้มีข้อกำหนดทางกฎหมายถึงการจัดการเรื่องการแทนที่ยาชีววัตถุคล้ายคลึงด้วยยาชีววัตถุอ้างอิง โดยสรุปการดำเนินการของสหภาพยุโรปได้นิยามการ switching และ interchangeability เป็นนิยามเดียวกัน โดยในทางปฏิบัติการเปลี่ยนมาใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงในข้อบ่งใช้เดียวกันนั้นจำเป็นต้องผ่านการพิจารณาโดยแพทย์ผู้สั่งใช้ยาก่อน โดยสรุปได้ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 การเปรียบเทียบนิยามการ switching, substitution, และ interchangeability จากสหรัฐอเมริกาและสหภาพยุโรป

	US FDA	EMA
Legal basis	Defined in BPCI act	Defined in consensus document
Interchangeability	<ul style="list-style-type: none"> ● The biological product is biosimilar to the reference product ● Produce the same clinical result as reference product ● For a product administered more than once to an individual, the risk in safety and diminished efficacy of alternating or switching between use of product is not greater than the risk of using the reference product without such alternation of switch 	<ul style="list-style-type: none"> ● In context of biosimilar, term of switching and interchangeability is synonym ● The medical practice of changing one medicine for another that is expected to achieve the same clinical effect in a given clinical setting and in any patient on the initiative, or with the agreement of the prescriber
Substitution	<ul style="list-style-type: none"> ● The biological product may be substituted for the reference product without the intervention of the health care provider who prescribed the reference product. 	<ul style="list-style-type: none"> ● An administrative measure ● Practice of dispensing one medicine instead of another equivalent and interchangeable medicine at the pharmacy level without consulting the prescriber
Agency role	<ul style="list-style-type: none"> ● FDA may approve a product as interchangeable ● Additional data is required to support the interchangeability 	<ul style="list-style-type: none"> ● EMA does not have authority to designate interchangeability

การควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ภายหลังออกสู่ตลาด

จากขั้นตอนการประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์แล้ว การควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์จะเข้าสู่ระยะการกำกับดูแลยาภายหลังออกสู่ตลาดประโยชน์ ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุรวมถึงยาชีววัตถุคล้ายคลึงเป็นกลุ่มยาที่มีความเสี่ยงสูงเนื่องมาจากกระบวนการผลิตจากสิ่งมีชีวิตทำให้มีความแตกต่างในขั้นตอนการผลิตสูง การเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยมีโอกาสกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อยาที่ได้รับส่งผลต่อความปลอดภัยของผู้ป่วยที่อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ ดังนั้น การควบคุมกำกับดูแลจึงต้องมีความเข้มงวดมากยิ่งขึ้นตลอดทั้งวงจรผลิตภัณฑ์ (drug lifecycle) โดยใช้หลักเกณฑ์และแนวทางต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น Good Manufacturing Practice, Good Distribution and Supplying Practice, Good Registration Management, Good Pharmacy Practice และ Good Pharmacovigilance Practice เป็นต้น เพื่อให้เกิดความมั่นใจในด้านความปลอดภัย ประสิทธิภาพที่มีความคงที่ในทุกขั้นตอนการผลิต นอกจากนี้ ยาที่ได้รับอนุมัติทะเบียนและจำหน่ายออกสู่ตลาดอาจมีความเสี่ยงที่ไม่สามารถค้นพบได้ในช่วงแรกของการพัฒนา มีข้อจำกัดที่ศึกษาเฉพาะในกลุ่มประชากรบางกลุ่ม หรือศึกษาในประชากรไม่มากพอ ทำให้ภายหลัง

ยาออกสู่ตลาดแล้วจำเป็นต้องมีมาตรการประเมินความเสี่ยงเปรียบเทียบกับประสิทธิภาพของยาอย่างต่อเนื่อง ดังนั้นมาตรการเฝ้าระวังความปลอดภัย (Pharmacovigilance) จึงเป็นมาตรการที่นำมาใช้เพื่อค้นหา ประเมิน และป้องกันเหตุการณ์ไม่ถึงประสงค์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยานั้นๆ เช่นเดียวกับการกำกับดูแลด้วย แผนการจัดการความเสี่ยงด้านยา (Risk Management Plan; RMP) ที่จัดทำพร้อมกับเอกสารประกอบการขออนุมัติทะเบียน โดยกำหนดแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยและแผนลดความเสี่ยงตามข้อมูลที่พบได้ในระยะก่อน ยาออกสู่ตลาด หรือในกรณีที่พบข้อมูลความปลอดภัยยาใหม่ภายหลังยาออกสู่ตลาดแล้วผู้รับอนุญาตต้องมีการ ปรับปรุง RMP ตามความเสี่ยงที่พบอย่างเหมาะสม จัดเป็นมาตรการอันสำคัญในการคุ้มครองผู้บริโภคให้ได้รับ ยาอย่างปลอดภัย ในประเทศไทยตามประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการจัดทำ แผนจัดการความเสี่ยงด้านยาสำหรับยาชีววัตถุ กำหนดให้จัดทำรูปแบบแผนเฝ้าระวังความปลอดภัย (Pharmacovigilance plan) และแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา (Risk Management Plan) โดยมีขอบเขตใน ผลิตภัณฑ์บางกลุ่มเท่านั้น ได้แก่ ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar), Erythropoietin และ Botulium Toxin ทั้งนี้ยาชีววัตถุใหม่สามารถยื่นข้อมูลนี้ประกอบการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาได้โดยสมัครใจ [30] โดยการเฝ้า ระวังความปลอดภัยของยาชีววัตถุใหม่รวมทั้งยาใหม่ที่ได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับยาอย่างมีเงื่อนไข โดย กำหนดให้ผู้รับอนุญาตต้องมีการติดตามความปลอดภัยของยา (safety monitoring program; SMP) เป็น ระยะเวลา 2 ปีนับจากวันที่ผลิตภัณฑ์เริ่มจำหน่าย โดยเรียกวิธีการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาแบบนี้ว่า Intensified/Stimulated reporting ซึ่งเป็นการเฝ้าระวังแบบ spontaneous reporting ที่มีการดำเนิน กิจกรรมบางอย่างเพิ่มเติม ทั้งนี้ spontaneous reporting หมายถึง กระบวนการที่เมื่อผู้ใช้ยาเกิดอาการไม่พึง ประสงค์ที่เกิดขึ้นกับแล้วบุคลากรทางการแพทย์หรือผู้รับอนุญาตรายงานอาการไม่พึงประสงค์นั้นๆ ตาม แบบฟอร์มที่กำหนด แล้วส่งให้ศูนย์เฝ้าระวังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Product Vigilance Center; HPVC) กองแผนงานและวิชาการ เพื่อจะได้เก็บรวบรวมข้อมูลเข้าสู่ฐานข้อมูล ระดับประเทศ เรียกว่า “Thai Vigibase” นอกจากนี้ อาจมีการดำเนินการร่วมกับหน่วยงานหรือเครือข่ายการ เฝ้าระวังความปลอดภัย เพื่อสื่อสารข้อมูลความปลอดภัยและภาวะเบี่ยงกลับไปยังบุคลากรทางการแพทย์ ผู้ป่วยและประชาชนทั่วไปด้วย [31]

ในส่วนของการจัดทำ Risk management plan ในยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้น มีรายละเอียดตาม ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการจัดทำแผนจัดการความเสี่ยงด้านยาสำหรับ ยาชีววัตถุ ลงวันที่ 28 เมษายน 2560 [30] ประกอบด้วยการดำเนินการ 4 ขั้นตอน ดังแผนภาพที่ 8 ทั้งนี้เนื่อง ด้วยการจัดทำ RMP เป็นเรื่องใหม่ อย. เลยประกาศกำหนดให้การจัดทำ RMP นั้นผู้รับอนุญาตสามารถเลือก จัดทำตามรูปแบบ Thai-RMP ที่ประยุกต์จากรูปแบบของประเทศญี่ปุ่น โดยครอบคลุมการจัดทำข้อมูลความ ปลอดภัยของยา แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยและการจัดการลดความเสี่ยงของยา หรือสามารถอ้างอิงจาก European-RMP หรืออ้างอิงจาก US FDA ที่ใช้การจัดการความเสี่ยงแบบ Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) แล้วสรุปแผนจัดการความเสี่ยงที่จะดำเนินการในประเทศไทยมายื่นขึ้นทะเบียนพร้อมกัน ด้วย



แผนภาพที่ 8 ขั้นตอนการจัดทำ Risk management plan

ในขณะที่ในต่างประเทศ เช่น สหภาพยุโรป ผลิตภัณฑ์ยาทุกประเภทที่ยื่นคำขอผ่านระบบ centralized marketing authorization procedure หลังจากวันที่ 2 กรกฎาคม 2012 หรือผ่านระบบ mutual recognition marketing authorization procedure หรือ decentralized marketing authorization procedure ภายหลังจากวันที่ 21 กรกฎาคม ค.ศ.2012 ต้องยื่น RMP ทุกตัว [32] ต่างจาก สหรัฐอเมริกาที่เรียกการจัดการความเสี่ยงด้านยานี้ว่า Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) ซึ่งเป็นกระบวนการที่ทำให้มั่นใจได้ว่ายานั้นมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น โดยในยาใหม่ (new drug) ใช้ REMs เป็นข้อมูลส่วนหนึ่งในการประกอบการพิจารณาขึ้นทะเบียนโดยที่ไม่ได้บังคับให้ยื่นข้อมูลนี้ประกอบการขึ้นทะเบียน แต่ข้อมูลนี้สามารถอธิบายเป็นแบบแผนเฝ้าระวังความปลอดภัย โดยออกแบบให้มีการวิเคราะห์ สังเคราะห์ ป้องกัน และการจัดลดความเสี่ยงที่เกิดจากการใช้ยานั้น เพื่อใช้ในการประเมิน ประสิทธิภาพของการใช้ยาและเพื่อสื่อสารด้านความเสี่ยงกับผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ที่จะใช้ยาเหล่านั้นได้ นอกจากนี้ในการกำกับดูแลในด้านความปลอดภัยของยาทุกรายการในสหรัฐอเมริกาด้วยแผนการจัดการ ความเสี่ยง ยังเกี่ยวข้องกับกิจกรรมต่างๆ ดังนี้

- การเปลี่ยนแปลงข้อความบนฉลากและเอกสารกำกับยา ที่เกี่ยวข้องกับอาการไม่พึงประสงค์ คำเตือน ข้อควรระวังจากการใช้ยา
- การแสดงการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับข้อมูลความปลอดภัยหลังยาออกสู่ตลาดเพิ่มเติม เช่น การศึกษา observational claim หรือ registry studies เป็นต้น
- การจำกัดการใช้ยาในยาใหม่ (restricting use program) ด้วยกระบวนการจัดการ ความเสี่ยงแบบ REMs
- จัดทำรูปแบบแผนเฝ้าระวังความปลอดภัย (Pharmacovigilance plan)
- การเรียกเก็บยาคืน (product recalls)
- การเพิกถอนทะเบียนยา (market withdrawal)

กรณีศึกษาการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ด้านการควบคุมคุณภาพ

เพื่อให้เกิดความเข้าใจในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงมากยิ่งขึ้น จึงขอยกตัวอย่างผ่านกรณีศึกษาเพื่อพิจารณาความคล้ายคลึงด้านคุณภาพโดยวิเคราะห์ถึงคุณลักษณะด้านการควบคุมคุณภาพต่างๆ ทั้งนี้ในการประเมินคำขอขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึงในสถานการณ์จริง จะมีพารามิเตอร์ที่ต้องประเมินครอบคลุมมากกว่าในกรณีศึกษา

กรณีศึกษาอ้างอิงจาก M. Schiestl et al. 2014 [33] แสดงถึงการเปรียบเทียบระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่มีความประสงค์จะขอขึ้นทะเบียนจำนวน 3 คำขอเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงตามพารามิเตอร์ด้านการควบคุมคุณภาพด้านต่างๆ โดยกำหนดให้พารามิเตอร์อื่นๆ นอกเหนือจากที่แสดงในภาพเปรียบเทียบนั้นเช่น primary structure, higher order structure หรือ process related impurities (เช่น host cell proteins, DNA, หรือ toxic process reagents) ไม่มีความแตกต่างจากยาชีววัตถุอ้างอิง

ยาชีววัตถุอ้างอิง A กำหนดให้เป็น monoclonal IgG1 สำหรับใช้ในการรักษาโรคมะเร็งภูมิคุ้มกันบกพร่อง (autoimmune disorder) โดยออกแบบให้มีการจับกับ receptor ที่ cell surface แล้วกระตุ้นให้เกิด Fc mediated cell killing ผ่านกระบวนการ CDC ADCC และ cell apoptosis ในการรักษาจากบางข้อบ่งชี้พบว่า 20% ของผู้ป่วยเกิดการกระตุ้นแอนติบอดีจากการใช้ยาชีววัตถุอ้างอิง A ทำให้ประสิทธิภาพต่อยานี้ลดลงในผู้ป่วยกลุ่มหนึ่ง อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบแน่ชัดของโครงสร้างที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด immunogenicity

ในขณะที่ยาชีววัตถุอ้างอิง B กำหนดให้เป็น monoclonal IgG1 สำหรับใช้ในการรักษาโรคมะเร็งภูมิคุ้มกันบกพร่อง (autoimmune disorder) แต่ยานี้ไม่จับกับ receptor ที่ cell surface และไม่พบโครงสร้างของ Fc ที่จะส่งผลต่อ in vivo activity

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่มีความประสงค์จะขอขึ้นทะเบียนจำนวน 3 คำขอ โดยยาชีววัตถุคล้ายคลึงตัวที่ 1 และตัวที่ 2 พัฒนาเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง A ในขณะที่ยาชีววัตถุคล้ายคลึงตัวที่ 3 พัฒนาเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง B โดยกำหนดให้ทุกตัวมีการเปรียบเทียบจำนวน 10 รุ่นการผลิต

จากรูปความยาวของช่วงแสดงถึงช่วงการยอมรับด้านการควบคุมคุณภาพเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง โดยเส้นสีดำด้านซ้ายมือกำหนดให้เป็นค่าเริ่มต้น (point of origin)

Quality attribute	Product	Min/max ranges	Bar diagram
G0F-GlcNac	RBP A SBP candidate 1	0.05 – 0.3 % 0.00 – 0.2 %	
G0	RBP A SBP candidate 1	1.2 – 2.1 % 1.5 – 2.0 %	
G0F	RBP A SBP candidate 1	20.3 – 32.1 % 25.3 – 33.0 %	
Man5	RBP A SBP candidate 1	0.0 – 0.9 % 0.2 – 0.5 %	
(1,6)G1F	RBP A SBP candidate 1	2.5 – 4.1 % 3.0 – 3.9 %	
(1,3)G1F	RBP A SBP candidate 1	1.6 – 2.3 % 1.7 – 2.2 %	
G2F	RBP A SBP candidate 1	10.5 – 25.7 % 11.0 – 24.4 %	
G2FS1	RBP A SBP candidate 1	35.3 – 39.1 % 36.2 – 38.5 %	
G2FS2	RBP A SBP candidate 1	11.4 – 13.2 % 11.4 – 13.0 %	
NGNA	RBP A SBP candidate 1	3.3 – 5.5 % 1.1 – 2.0 %	
Deamidation	RBP A SBP candidate 1	0.9 – 2.4 % 0.3 – 1.5 %	
Oxidation	RBP A SBP candidate 1	1.2 – 4.3 % 1.0 – 4.1 %	
Dimer	RBP A SBP candidate 1	0.0 – 2.1 % 0.0 – 0.8 %	
Higher aggregates	RBP A SBP candidate 1	0.0 – 0.8 % 0.0 – 0.2 %	
Binding assay	RBP A SBP candidate 1	91 – 106 % 93 – 105 %	
CDA activity	RBP A SBP candidate 1	84 – 110 % 90 – 111 %	
ADCC activity	RBP A SBP candidate 1	75 – 132 % 82 – 115 %	

แผนภาพที่ 9 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพ
ระหว่างยาตัวที่ 1 และยาชีววัตถุอ้างอิง A

Quality attribute	Product	Min/max ranges	Bar diagram
G0F-GlcNac	RBP A SBP candidate 2	0.05 – 0.3 % 0.00 – 0.2 %	
G0	RBP A SBP candidate 2	0.4 – 2.1 % 9.2 – 12.0 %	
G0F	RBP A SBP candidate 2	20.3 – 32.1 % 25.3 – 33.0 %	
Man5	RBP A SBP candidate 2	0.0 – 0.9 % 0.2 – 0.5 %	
(1,6)G1F	RBP A SBP candidate 2	2.5 – 4.1 % 3.0 – 4.2 %	
(1,3)G1F	RBP A SBP candidate 2	1.6 – 2.3 % 1.5 – 2.0 %	
G2F	RBP A SBP candidate 2	10.5 – 25.7 % 11.0 – 24.4 %	
G2FS1	RBP A SBP candidate 2	35.3 – 39.1 % 36.2 – 38.5 %	
G2FS2	RBP A SBP candidate 2	11.4 – 13.2 % 11.4 – 13.0 %	
NGNA	RBP A SBP candidate 2	3.3 – 5.5 % 3.4 – 5.8 %	
Deamidation	RBP A SBP candidate 2	0.9 – 2.4 % 0.3 – 1.5 %	
Oxidation	RBP A SBP candidate 2	1.2 – 4.3 % 1.0 – 4.1 %	
Dimer	RBP A SBP candidate 2	0.0 – 2.1 % 0.0 – 0.8 %	
Higher aggregates	RBP A SBP candidate 2	0.0 – 0.8 % 0.0 – 0.2 %	
Binding assay	RBP A SBP candidate 2	91 – 106 % 93 – 105 %	
CDA activity	RBP A SBP candidate 2	84 – 110 % 90 – 111 %	
ADCC activity	RBP A SBP candidate 2	82 – 118 % 380 – 475 %	

แผนภาพที่ 10 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพ
ระหว่างยาตัวที่ 2 และยาชีววัตถุอ้างอิง A

Quality attribute	Product	Min/max ranges	Bar diagram
G0F-GlcNAc	RBP B	0.05 – 0.3 %	
	SBP candidate 3	0.00 – 0.2 %	
G0	RBP B	1.2 – 2.1 %	
	SBP candidate 3	1.5 – 2.0 %	
G0F	RBP B	20.3 – 32.1 %	
	SBP candidate 3	30.8 – 38.9 %	
Man5	RBP B	0.0 – 0.9 %	
	SBP candidate 3	0.2 – 0.5 %	
(1,6)G1F	RBP B	2.5 – 4.1 %	
	SBP candidate 3	5.2 – 7.5 %	
(1,3)G1F	RBP B	1.6 – 2.3 %	
	SBP candidate 3	3.0 – 3.2 %	
G2F	RBP B	10.5 – 25.7 %	
	SBP candidate 3	5.3 – 7.2 %	
G2FS1	RBP B	35.3 – 39.1 %	
	SBP candidate 3	32.1 – 34.5 %	
G2FS2	RBP B	11.4 – 13.2 %	
	SBP candidate 3	9.7 – 11.6 %	
NGNA	RBP B	3.3 – 5.5 %	
	SBP candidate 3	3.8 – 4.2 %	
Deamidation	RBP B	0.9 – 2.4 %	
	SBP candidate 3	1.1 – 1.6 %	
Oxidation	RBP B	1.2 – 4.3 %	
	SBP candidate 3	1.0 – 4.1 %	
Dimer	RBP B	0.0 – 2.1 %	
	SBP candidate 3	0.0 – 0.8 %	
Higher aggregates	RBP B	0.0 – 0.8 %	
	SBP candidate 3	0.0 – 0.2 %	
Binding assay	RBP B	91 – 108 %	
	SBP candidate 3	93 – 105 %	

แผนภาพที่ 11 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพ

ระหว่างยาตัวที่ 3 และยาชีววัตถุอ้างอิง B

จากแผนภาพที่ 9 พบว่า พารามิเตอร์ด้านการควบคุมคุณภาพมีการคาบเกี่ยวกัน (overlap) โดยไม่มี ความแตกต่างกันของตัวยา 2 ชนิด อย่างไรก็ตาม ปริมาณของ NGNA deamidation และ aggregate พบว่า ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีปริมาณต่ำกว่ายาชีววัตถุอ้างอิงเล็กน้อย ดังนั้นจึงควรพิจารณาข้อจำกัดของวิธีวิเคราะห์ เช่น ช่วงการยอมรับของ deamidation ที่ 0.3-1.5% จะเห็นได้ว่าเป็นช่วงที่แคบมาก และอาจจะส่งผลกระทบต่อ analytical variability จึงควรเพิ่มเติมข้อมูล deamidated peak จากการทำ peptide mapping chromatogram นอกจากนี้ยังอาจจำเป็นต้องดูผลกระทบต่อเนื่องในการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก และการศึกษาด้านคลินิกเพิ่มขึ้นด้วย นอกจากนี้จากผลการศึกษาที่พบว่า 20% ของผู้ป่วยเกิดการกระตุ้นแอนติบอดีจากการใช้ยาชีววัตถุอ้างอิง A อาจเกิดขึ้นจาก NGNA และ/หรือ aggregation ทั้งนี้ในการศึกษาด้าน คลินิกจำเป็นต้องเพิ่มความระมัดระวังในผู้ป่วยที่สามารถพัฒนาไปสู่การกระตุ้นแอนติบอดีได้ง่าย เช่น ในผู้ป่วย ภูมิคุ้มกันบกพร่อง และเปรียบเทียบกับ in vivo PK profile และต้องมีการเฝ้าระวังการเกิด immunogenicity จากผลกระทบจากปริมาณ NGNA และ aggregation ด้วย

ในการเปรียบเทียบยาชีววัตถุอ้างอิงตัวที่ 2 จากแผนภาพที่ 10 จะเห็นได้ว่าผลการศึกษาจากยาชีว วัตถุคล้ายคลึงพบว่า พารามิเตอร์ส่วนใหญ่มีช่วงการยอมรับใกล้เคียงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ยกเว้น G0 ที่มีค่าสูง กว่ายาชีววัตถุอ้างอิงมากซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อ ADCC activity ถึงสี่เท่า ซึ่งผลกระทบนี้จัดว่าเป็น critical attribute และส่งผลต่อเนื่องถึง non-clinical in vivo study ดังนั้นผู้รับอนุญาตต้องอธิบายและแสดง หลักฐานให้เห็นว่าผลการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกไม่แตกต่างจากยาชีววัตถุอ้างอิง โดยลดความไม่แน่นอน (uncertainty) ที่อาจเกิดขึ้นในการศึกษา in vitro ADCC activity ที่มีความเกี่ยวเนื่องไปกับ in vivo study ได้ นอกจากนี้ในกรณีนี้การศึกษา safety และ efficacy ของยาชีววัตถุอ้างอิงตัวที่ 2 นั้น อาจจำเป็นต้อง พิจารณาในแต่ละข้อบ่งชี้แยกออกจากกันด้วย โดยสรุปว่ากรณีที่เกิดขึ้นนี้เหมาะจะพิจารณาในช่องทางการขึ้น ทะเบียนแบบยาชีววัตถุใหม่ (stand-alone novel drug) มากกว่าช่องทางยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ในการเปรียบเทียบยาชีววัตถุอ้างอิงตัวที่ 3 จากแผนภาพที่ 11 จะเห็นได้ว่า พารามิเตอร์ ส่วนใหญ่ โดยเฉพาะในส่วนของ glycan structure มีช่วงการยอมรับแตกต่างจากยาชีววัตถุอ้างอิง B ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อโครงสร้างและการออกฤทธิ์ของ Fc function และอาจส่งผลต่อ PK profile ด้วย แต่พบว่า qualitative glycosylation profile ไม่แตกต่างจากยาชีววัตถุอ้างอิง B เช่น high mannose glycan Man5 ที่อาจส่งผลต่อค่า clearance และค่า biological activity ยังอยู่ในช่วงการยอมรับของยาชีววัตถุอ้างอิง B จากผลการเปรียบเทียบดังกล่าวจึงขึ้นอยู่กับหลักฐานที่ผู้รับอนุญาตแสดงหลักฐานเพิ่มเติมว่ายังสามารถจัดเป็นยาชีววัตถุอ้างอิงได้หรือไม่ หากมีหลักฐานบ่งชี้ได้ว่า Fc function ที่มีค่าแตกต่างกันนั้น ไม่ได้เกิดผลกระทบโดยตรงต่อกลไกทางออกฤทธิ์ (mechanism of action) และ glycosylation ก็ยังสามารถพิจารณาได้ว่ายานี้ยังสามารถจัดเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการเปรียบเทียบในขั้นตอนต่อไปว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงตัวที่ 3 นี้ไม่มีความแตกต่างทางคลินิกกับยาชีววัตถุอ้างอิง B โดยจำเป็นต้องศึกษา bioactivity study ต่างๆ เพื่อประเมินโครงสร้างของ Fc โดยประเมินทั้ง physiological และ biological function อย่างเต็มรูปแบบ นอกจากนั้นผู้รับอนุญาตอาจจำเป็นต้องมีการศึกษา Fc receptor binding study เพิ่มเติมเพื่อทำให้เกิดความมั่นใจว่าโมเลกุลเป้าหมายจับกับ receptor ที่ตำแหน่งใด และการศึกษาวิจัยยังสามารถนำไปใช้ประกอบการศึกษาเพื่อขยายข้อบ่งชี้ทางคลินิก (extrapolation of clinical indication) ได้อีกด้วย ทั้งนี้ผลกระทบต่อส่วนอื่น เช่น glycosylation ต่อ PK/PD profile ควรมีการศึกษาใน non-clinical study ก่อนที่จะศึกษาในมนุษย์ สรุปได้ว่ายาตัวที่ 3 นี้ยังสามารถขึ้นทะเบียนเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้ ต่อเมื่อมีหลักฐานว่าความแตกต่างที่เกิดขึ้นจากโครงสร้างที่เกิดขึ้นนั้นไม่ส่งผลกระทบหรือไม่มีความแตกต่างในการศึกษาทางคลินิก

บทที่ 5

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

สรุปผลและข้อเสนอแนะแนวทางการประเมินยาชีววัตถุในประเทศไทย

ตามที่ได้กล่าวว่าการบวนการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ชีววัตถุประกอบไปด้วย 3 ส่วนใหญ่ได้แก่ 1) ระบบการจัดประเภทผลิตภัณฑ์ (regulatory pathways) 2) ระบบการให้คำปรึกษา (consultation system) และ 3) การประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์นั้น จะเห็นได้ว่า การจัดประเภทผลิตภัณฑ์ชีววัตถุของ US FDA, EMA และประเทศไทยมีความต่างกันที่การจัดประเภทโดยยึดตัวผลิตภัณฑ์เป็นหลัก แล้วใช้กฎหมาย (Act) หรือหลักเกณฑ์ (guideline) รวมทั้งคณะกรรมการเข้ามาควบคุมดูแล เช่น ทำให้ผลิตภัณฑ์นวัตกรรมใหม่ๆ เช่น Advanced therapy medicinal product มีการควบคุมดูแลภายใต้กฎหมายหรือหลักเกณฑ์ที่เป็นร่มใหญ่ อย่างไรก็ตามภายในประเทศไทยระบุให้การช่องทางการขึ้นทะเบียนตามคำจำกัดความมีตามแนวทางของ ASEAN ทำให้สามารถแบ่งลักษณะผลิตภัณฑ์ใหญ่ๆ ได้เพียงวัคซีน และยาชีววัตถุคล้ายคลึงเท่านั้น ส่วนในยาชีววัตถุใหม่ เป็นการติดตามภาพกว้างที่มีความสัมพันธ์กับการจัดเอกสารหลักฐานประกอบการขึ้นทะเบียนและเวลาที่ใช้ในการพิจารณาประเมินอนุญาตผลิตภัณฑ์เท่านั้น ทำให้หากมีผลิตภัณฑ์นวัตกรรมใหม่ๆ เช่น Advanced therapy medicinal product จะไม่มีประกาศรองรับ เพียงแค่ระบุว่าเป็นยาชีววัตถุใหม่ แต่การควบคุมกำกับดูแลที่บางครั้งมีองค์ประกอบการดูแลแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอื่น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจำเป็นต้องออกประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หรือประกาศอื่นที่เกี่ยวข้อง เพื่อควบคุมดูแลแยกออกมาจากผลิตภัณฑ์อื่น อย่างไรก็ตามมาตรการการออกประกาศฯ จำเป็นต้องใช้ระยะเวลาในการดำเนินการ ทำให้ช่วงเปลี่ยนผ่านอาจเกิดความไม่ต่อเนื่องของการกำกับดูแลได้

จากตัวอย่างของระบบการให้คำแนะนำระหว่างประเทศที่มีระบบการควบคุมอย่างเข้มแข็ง เช่น เยอรมนี และญี่ปุ่นแล้ว พบว่า ระบบการให้คำแนะนำเป็นส่วนหนึ่งของการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพโดยลดระยะเวลาการขึ้นทะเบียน ไม่เกิดคำถามเหนือความคาดหมาย (outstanding question) จากการวิจัยและพัฒนาที่ผ่านมาซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้การขึ้นทะเบียนนั้นไม่ประสบผลสำเร็จ ส่วนในประเทศไทยจะเห็นได้ว่า ในการจัดตั้งหน่วยงานให้คำปรึกษาแต่ระบบการให้คำปรึกษาของกองยายังอยู่ในขั้นต้นเท่านั้น ยังไม่มีรายละเอียดขั้นตอนการทำงานว่ามีผลผูกพันทางกฎหมายหรือไม่ ไม่มีกฎหมายการดำเนินการที่เกี่ยวข้อง ไม่มีประเภทการขอรับคำปรึกษา ไม่สามารถกำหนดระยะเวลาที่ชัดเจนตลอดวงจรการให้คำปรึกษาไม่ได้กำหนดค่าธรรมเนียม รวมทั้งไม่สามารถบอกได้ว่าเกี่ยวข้องกับขึ้นทะเบียนหรือไม่ ซึ่งนำไปสู่ที่ผู้รับอนุญาตไม่สามารถกำหนดหรือวางแผนการทำงานตลอดวงจรผลิตภัณฑ์ได้ ยกตัวอย่างเช่น PMDA ที่ผู้ประสานงานจะมีหน้าที่รับผิดชอบตำรับนั้นหากเมื่อผู้รับอนุญาตมาขึ้นทะเบียน ทำให้ผู้ประสานงานสามารถรู้ประเด็นที่เกี่ยวข้องกับตำรับนั้นทั้งหมด จึงสามารถช่วยลดระยะเวลาการขึ้นทะเบียนและเป็นประโยชน์ต่อผู้รับอนุญาตและผู้ป่วยในการเข้าถึงยาที่แท้จริง

ในขณะที่เมื่อเปรียบเทียบระบบการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุภายหลังออกสู่ตลาดระหว่างต่างประเทศและประเทศไทย พบว่าประเทศไทยมีการจัดทำแผนเฝ้าระวังความปลอดภัย (Pharmacovigilance plan) และแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา (Risk Management Plan) ที่เป็นส่วนหนึ่งในการกำกับดูแลด้านความปลอดภัยในประเทศไทย ในระยะเริ่มต้นเท่านั้น โดยเฉพาะการกำกับดูแลในยาชีว

วัตถุ จะมุ่งเน้นเฉพาะบางผลิตภัณฑ์ ได้แก่ ยาชีววัตถุคล้ายคลึง Erythropoietin และ Botulism Toxin เท่านั้น ในขณะที่ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอื่นและวัคซีนที่สามารถยื่นข้อมูลนี้ได้แบบสมัครใจ ทำให้เกิดช่องว่างใน กำกับดูแล ต่างจากการกำกับดูแลในประเทศ จึงควรมีการพัฒนาหลักเกณฑ์และแนวทางการจัดทำ มาตรการเฝ้าระวังความปลอดภัยและแผนการจัดการความเสี่ยงด้านยาให้ครอบคลุมสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีว วัตถุและวัคซีนในทุกประเภท ทั้งนี้ในส่วนแผนการจัดการความเสี่ยงด้านยาของยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้น มี ผู้เชี่ยวชาญที่สามารถประเมินและวิเคราะห์ความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ข้อมูลดังกล่าวอย่างจำกัด ทำให้การ ประเมินในส่วนนี้ผูกไปกับผู้เชี่ยวชาญด้านคลินิกเพียงส่วนเดียว จึงเห็นควรมีการพัฒนาหลักเกณฑ์และแนว ทางการจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยงด้านยา (Risk Management Plan) ขึ้น เพื่อให้ผู้รับอนุญาตใช้เป็น แนวทางในการการติดตามความปลอดภัย ทั้งยังช่วยส่งเสริมให้เจ้าหน้าที่และผู้เกี่ยวข้องสามารถประเมิน วิเคราะห์ความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุและวัคซีนในภาพรวมได้

สรุปผลและข้อเสนอแนะแนวทางการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึง

จากการศึกษาแนวทางการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงจากต่างประเทศและในประเทศไทย สามารถ สรุปผลการศึกษา ได้ดังตารางที่ 7 สรุปแนวทางการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศต่างๆ ดังนี้

ตารางที่ 7 สรุปแนวทางการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศต่างๆ

ประเทศ	พิจารณาโดย	หลักการการประเมิน	หลักเกณฑ์หรือ เอกสารที่ใช้อ้างอิง	หมายเหตุ
สหภาพยุโรป	หน่วยงานด้านผลิตภัณฑ์ สำหรับมนุษย์ (Committee for Medicinal Products for Human Use: CHMP)	ประเมินข้อมูลด้านควบคุม คุณภาพ การศึกษาที่ไม่ใช่ ทางคลินิก และการศึกษา ทางคลินิก และมีแนวทาง เฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์ (Product-specific biosimilar guidelines)	Guideline on similar biological medicinal products	-
สหรัฐอเมริกา	หน่วยงานองค์การ อาหารและยาของ สหรัฐอเมริกา (US FDA) ผ่านกฎหมายการบริการ ทางสุขภาพ (Public Health Service Act)	ประเมินด้านควบคุมคุณภาพ จะพิจารณาปัจจัยที่สำคัญ ต่างๆ เช่น กระบวนการผลิต ที่สอดคล้องกัน ความ คล้ายคลึงทางโครงสร้าง การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก และการศึกษาทางคลินิก รวมไปถึงการศึกษา interchangeability	• Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product	แนะนำให้ผู้รับอนุญาต เข้าร่วมโครงการรับ คำปรึกษา (consultation) ตั้งแต่ใน ขั้นตอน preliminary data เพื่อให้การประเมิน เป็นไปอย่างราบรื่น
แคนาดา	หน่วยงาน Health Canada ผ่านกฎหมาย Biologics and Generic Therapies Directorate (BGTD)	การประเมินขึ้นอยู่กับข้อมูล ด้านประสิทธิภาพและความ ปลอดภัยที่เกี่ยวข้องเมื่อ เปรียบเทียบกับยาชีววัตถุ อ้างอิง	Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent	ยาชีววัตถุคล้ายคลึงใน แคนาดาใช้คำที่แตกต่าง จากประเทศอื่นๆ ว่า Subsequent Entry Biologics

ประเทศ	พิจารณาโดย	หลักการการประเมิน	หลักเกณฑ์หรือเอกสารที่ใช้อ้างอิง	หมายเหตุ
	ภายใต้ Schedule C และ Schedule D		Entry Biologics (SEBs)	
ประเทศญี่ปุ่น	หน่วยงาน Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)	แนวทางประเมินคล้ายกับสหภาพยุโรป	Guidelines for the Quality, Safety, and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics	ยาชีววัตถุคล้ายคลึงตามนิยามของ PMDA จะครอบคลุมในยาประเภท Recombinant plasma proteins, recombinant vaccines, PEGylated recombinant proteins, และ nonrecombinant proteins ที่มีความบริสุทธิ์และสามารถแยกได้ง่ายด้วย
สาธารณรัฐเกาหลี	กระทรวงอาหารและยาของสาธารณรัฐเกาหลี (Ministry of Food and Drug Safety; MFDS) โดยกฎหมาย Pharmaceutical Affairs Act ภายใต้ข้อบังคับเรื่อง the Notification of the Regulation on Review and Authorization of Biological Products	เน้นการเปรียบเทียบระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงแบบ head-to-head ในทุกด้านตั้งแต่ physicochemical & biological characteristics, immunogenicity, efficacy และ safety	The Guideline on Evaluation of Biosimilar Products	
อินเดีย	กระทรวงสาธารณสุขและครอบครัว (Ministry of Health and Family Welfare) ผ่านกฎหมาย Drug and Cosmetics Act	การศึกษาความคล้ายคลึงในด้านความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนอย่างเต็มรูปแบบไว้แล้วที่อินเดีย ทั้งในด้านการควบคุมคุณภาพ (characterization specification และ stability data) ด้านการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก และด้านการศึกษาทาง	Guidelines on Similar Biologics: Regulatory Requirements for Marketing Authorization in India, 2016	ยาชีววัตถุคล้ายคลึงตามนิยามของประเทศอินเดีย หมายความว่า รวมถึงยาชีววัตถุที่มีการผลิตโดยวิธีตัดต่อทางพันธุกรรม (genetic engineering) ด้วย

ประเทศ	พิจารณาโดย	หลักการการประเมิน	หลักเกณฑ์หรือเอกสารที่ใช้อ้างอิง	หมายเหตุ
		คลินิกด้วย		
ประเทศไทย	สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	แนวทางประเมินคล้ายกับสหภาพยุโรป โดยยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องมีตัวยาสำคัญเดียวกับยาชีววัตถุต้นแบบ และมีลักษณะคล้ายคลึงในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยแล้วอย่างเต็มรูปแบบ	แนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ฉบับปรับปรุง) พ.ศ. 2561	ยาชีววัตถุคล้ายคลึงตามนิยามของประเทศไทยไม่รวมถึงวัคซีน ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพลาสมาและอนุาล็อกของวัคซีนหรือพลาสมาที่ได้จากการตัดต่อทางพันธุกรรม (recombinant analogues)

ในขั้นตอนการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้น การเปรียบเทียบด้านคุณภาพทั้งทางเคมีกายภาพและการออกฤทธิ์ทางชีวภาพนั้นแม้ไม่แตกต่างจากยาชีววัตถุอ้างอิง แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลดังกล่าวยังไม่เพียงพอเพื่อให้ผู้ที่ใช้ยาได้เกิดความมั่นใจในความคล้ายคลึงนั้นได้ ทำให้ผู้ผลิตจำเป็นต้องมีการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก เพื่อศึกษาถึง PK/PD profile รวมไปถึงการศึกษาทางคลินิกเพื่อดูการศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามการศึกษาทั้งการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกนั้นย่อมจัดทำขึ้นตามความจำเป็นของแต่ละการศึกษาซึ่งเป็นผลสืบเนื่องจากการเปรียบเทียบด้านคุณภาพ เพื่อตอบคำถามหากเกิดความแตกต่างกันในด้านคุณภาพดังเช่นกรณีศึกษาของยาตัวที่ 3 ให้เกิดความมั่นใจได้ว่าผลความแตกต่างที่เกิดขึ้นในด้านคุณภาพ ไม่ได้ส่งผลกระทบต่อทางคลินิก เป็นต้น ดังนั้นในขั้นตอนการพิจารณาช่องทางยาชีววัตถุคล้ายคลึง ผลการพิจารณาจะขึ้นอยู่กับความครบถ้วนสมบูรณ์ของเอกสาร (totality of evidence) ในการสนับสนุนว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นไม่แตกต่างกับยาชีววัตถุอ้างอิง เพื่อให้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นเป็นอีกตัวเลือกหนึ่งในการใช้แทนยาชีววัตถุอ้างอิงด้วยประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่แตกต่างกันแต่มีราคาถูกกว่ายาชีววัตถุอ้างอิง

บรรณานุกรม

1. FDA 101: Regulating Biological Products [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2008 [cited 10 October 2019]. Available from: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-101-regulating-biological-products>
2. Types of Applications [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2014 [cited 10 October 2019]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/how-drugs-are-developed-and-approved/types-applications>
3. About Biosimilars and Interchangeable Products [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2017 [cited 10 September 2019]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-and-interchangeable-products>
4. Marketing authorisation - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. [cited 15 October 2019]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation>
5. Biosimilar medicines: marketing authorisation - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. [cited 15 October 2019]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/biosimilar-medicines-marketing-authorisation>
6. ACCSQ Pharmaceutical Product Working Group - ASEAN [Internet]. ASEAN | ONE VISION ONE IDENTITY ONE COMMUNITY. 2012 [cited 10 October 2019]. Available from: https://asean.org/?static_post=accsq-pharmaceutical-product-working-group
7. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาและการแก้ไขเปลี่ยนแปลงในทะเบียนตำรับยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์ที่เป็นยาใหม่ วัคซีน ยาสามัญใหม่ ยาสามัญ โดยช่องทางการประเมินแบบอ้างอิงผลการประเมินจากองค์การอนามัยโลก. นนทบุรี; 2018.
8. World Health Organization. Informal consultation of experts on national regulation of vaccines, Geneva, 21-22 January 1999 [Internet]. Apps.who.int. 1999 [cited 10 October 2019]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65966>
9. บัณฑิตานุกูล ว. รายงานการพัฒนาระบบการกำกับดูแลยาชีววัตถุในประเทศไทย กรณีศึกษา epoetin. สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข [Internet]. 2012 [cited 10 October 2019];. Available from: <http://kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228/3687?show=full>
10. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การนำข้อตกลง ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration สู่อำนาจปฏิบัติเต็มรูปแบบ. นนทบุรี; 2007.
11. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การขึ้น

- ทะเบียนตำรับยาตามข้อตกลง ASEAN Harmonization Product on Pharmaceutical Registration. นนทบุรี; 2008.
12. สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. รายงานสรุปสาระสำคัญจากการเข้าร่วมประชุม 21st ASEAN Consultative Committee for Standards and Quality (ACCSQ) PPWG (Pharmaceutical Product Working Group) Meeting. นนทบุรี; 2019.
 13. Report The Twenty First Meeting of The Implementation Working Group. Penang; 2019 p. 2-4.
 14. M4: The Common Technical Document [Internet]. Ich.org. 2019 [cited 10 October 2019]. Available from: <https://www.ich.org/page/ctd>
 15. Outline of Reviews and Related Services [Internet]. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. [cited 6 May 2020]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/outline/0001.html>
 16. BfArM - Advice Procedures [Internet]. Bfarm.de. 2013 [cited 6 May 2020]. Available from: https://www.bfarm.de/EN/BfArM/Organisation/Advice_Procedures/_node.html
 17. Scientific advice and protocol assistance - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. [cited 15 October 2019]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance>
 18. Regulatory Information | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. Pmda.go.jp. 2020 [cited 6 May 2020]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/regulatory-info/0002.html>
 19. Walsh G. Pharmaceutical Biotechnology Concepts and Applications. 2nd ed. England: Wiley; 2007.
 20. Bere N. Centralized Procedure European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cited 15 October 2019]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency_en.pdf
 21. The evaluation of medicines, step-by-step - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. [cited 15 October 2019]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/evaluation-medicines-step-step>
 22. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) ชีววัตถุใหม่ (New Biological Products) และ วัคซีนสำหรับมนุษย์. นนทบุรี; 2018.

23. Malhotra H, Krishnan A, Mody R. Global regulatory landscape of biosimilars: emerging and established market perspectives. *Biosimilars*. 2015;2015:5:19-32.
24. Kumar R, Sigala S. Biosimilars: Regulatory Status and Implications across the World. *Journal of Pharmacovigilance*. 2016;04(s3):1-14.
25. Vulto A, Jaquez O. The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production?. *Rheumatology*. 2017;56(suppl_4):iv14-iv29.
26. ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี และ แนวทางการเปรียบเทียบความคล้ายคลึง ด้านคุณภาพ. 1st ed. กรุงเทพฯ: บริษัท ปียอนด์ ฟัปิลิสซิ่ง จำกัด; 2018.
27. Guidance on Registration of Biosimilar Products [Internet]. Biosimilar product application. 2019 [cited 6 May 2020]. Available from: http://appendix-15_guidance-on-registration-of-biosimilar-products.pdf
28. Kirchhoff C, Wang X, Conlon H, Anderson S, Ryan A, Bose A. Biosimilars: Key regulatory considerations and similarity assessment tools. *Biotechnology and Bioengineering*. 2017;114(12):2696-2705.
29. Isaacs J, Gonçalves J, Strohal R, Castañeda-Hernández G, Azevedo V, Dörner T et al. The biosimilar approval process: how different is it?. *Considerations in Medicine*. 2017;1(1):3-6.
30. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการจัดทำแผนจัดการความเสี่ยงด้านยาสำหรับยาชีววัตถุ. นนทบุรี; 2017.
31. สวรรค์ปัญญาเลิศ ป, สุวรรณเกษาวงษ์ ว. ระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ประเทศไทย [Internet]. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. 2019 [cited 29 November 2019]. Available from: http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_1_2_0_100708.pdf
32. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) [Internet]. European Medicines Agency. 2016 [cited 15 October 2019]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-ii_en-0.pdf
33. Schiestl M, Li J, Abas A, Vallin A, Millband J, Gao K et al. The role of the quality assessment in the determination of overall biosimilarity: A simulated case study exercise. *Biologicals*. 2014;42(2):128-132.