

## ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars)

ดร.ภก.อนันต์ชัย อัศวเมฆิน

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุเช่น อินซูลิน อีโปรอีติน โมโนโคลนัลแอนติบอดี ฯลฯ มีการนำมาใช้รักษาโรคมานานพอควรและได้รับการยอมรับว่าสามารถรักษาโรคที่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตรวมทั้งโรคเรื้อรังได้จริง อย่างไรก็ตามเนื่องด้วยต้นทุนที่สูง ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวจึงมีข้อจำกัดในการเข้าถึงของผู้ป่วยโดยเฉพาะในประเทศที่กำลังพัฒนา แต่ไม่นานนี้สิทธิบัตรและ/หรือสัญญาการคุ้มครองข้อมูลของบรรดาผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ชีววัตถุต้นแบบกลุ่มแรกที่ได้รับการขึ้นทะเบียนได้หมดอายุลง จึงเปิดทางให้มีการผลิตผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilars) กับผลิตภัณฑ์ต้นแบบ (originator) ขึ้น และเนื่องจากการผลิตผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ต้นแบบไม่ต้องลงทุนวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์มากนัก จึงส่งผลให้ต้นทุนในการผลิตผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึงต่ำกว่าต้นทุนในการผลิตของผลิตภัณฑ์ต้นแบบ ราคาของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ต้นแบบจึงต่ำกว่ามาก ทำให้มีผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นที่มีโอกาสได้ใช้ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ แต่สิ่งสำคัญที่ไม่ควรมองข้ามคือการประเมินผลิตภัณฑ์ดังกล่าวเพื่ออนุมัติให้ใช้ในทางการแพทย์ ซึ่งข้อมูลบางส่วนได้อ้างอิงข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลจากผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้ว นอกจากนี้ประสบการณ์ในการรักษาโรครวมทั้งข้อมูลความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบยังช่วยสนับสนุนการเกิดการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง ซึ่งปัจจุบันมีหลายหน่วยงานในโลกได้บัญญัติศัพท์หลากหลายกันไปเพื่อนิยามผลิตภัณฑ์ดังกล่าว เช่น ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายกัน (similar biotherapeutic products, biosimilars) ผลิตภัณฑ์โปรตีนเลียนแบบ (follow-on protein products) และผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ได้รับการนำเข้าสู่ท้องตลาดในภายหลัง (subsequent-entry biologics) ซึ่งยาชีววัตถุคล้ายคลึงจะหมายถึงผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ได้จากการตัดต่อทางพันธุกรรมด้วยกระบวนการทางเทคโนโลยีชีวภาพ โดยต้องเป็นยาที่ได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลาย และผ่านการตรวจสอบลักษณะอย่างดี (well-established and well-characterized biological medicinal products) ทั้งนี้ ไม่รวมถึง วัคซีน ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพลาสมา และอนุภาคของวัคซีนหรือพลาสมาที่ได้จากการตัดต่อทางพันธุกรรม (recombinant analogues) ส่วนยาชีววัตถุที่ไม่เป็นทั้งผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบและยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้น ต้องการข้อมูลที่ครบถ้วนแบบเดียวกับยาชีววัตถุต้นแบบในการประเมินการขึ้นทะเบียนตำรับยา

คำว่า ยา “สามัญ” นั้นเป็นคำที่ใช้อธิบายถึงผลิตภัณฑ์เคมีและผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของโมเลกุลขนาดเล็กซึ่งมีโครงสร้างและประสิทธิผลในการรักษาเทียบเท่ากับผลิตภัณฑ์ต้นแบบซึ่งสิทธิบัตรและ/หรือสัญญาการคุ้มครองข้อมูลของการผลิตได้หมดอายุลง วิธีการและข้อมูลที่ถูกกำหนดให้ยื่นต่อองค์กรที่ประเมินและอนุมัติการใช้ยาเพื่อแสดงให้เห็นว่ายาสามัญมีความสมมูลทางการรักษา (therapeutic equivalence) กับผลิตภัณฑ์อ้างอิงมักจะเหมาะสม และเพียงพอที่จะรับรองประสิทธิผลที่เทียบเท่าระหว่างยาสามัญกับผลิตภัณฑ์อ้างอิง

แต่แนวทางที่เคยกำหนดขึ้นสำหรับเปรียบเทียบความสมมูลทางการรักษาของยาสามัญนั้นไม่สามารถนำมาใช้กับการพัฒนา การประเมิน และการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงทั้งนี้เพราะลักษณะโมเลกุลของยาชีววัตถุ แบ่งออกเป็นแบบที่มีโมเลกุลไม่ซับซ้อนมากและง่ายต่อการพิสูจน์หรือแยกสาร ตัวอย่างเช่น อินซูลิน เป็นเปปไทด์ฮอร์โมนที่มีโครงสร้างโมเลกุลไม่ซับซ้อน เปรียบเทียบและลอกแบบได้โดยตรง แต่ยาชีววัตถุคล้ายคลึงบางกลุ่ม เช่น interferon, epoetin, monoclonal antibody เป็นต้น เป็นโปรตีนที่มีกลุ่มน้ำตาลเกาะอยู่ในโมเลกุล (glycosylated protein) หรือมี isoform ที่ต่างกัน โมเลกุลลักษณะนี้จึงมีความซับซ้อนมากกว่าและยากที่จะพิสูจน์คุณลักษณะ ดังนั้นความแตกต่างในกระบวนการผลิตของโมเลกุลประเภทนี้อาจส่งผลกระทบต่อคุณสมบัติด้านโครงสร้าง ความแตกต่างทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ ทำให้เกิดความแตกต่างในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา คุณภาพและมาตรฐานของหลักฐานที่ใช้สนับสนุนการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึงจึงเป็นสิ่งจำเป็นซึ่งต้องมีเพียงพอเพื่อแสดงว่าผลิตภัณฑ์นี้ผ่านเกณฑ์ที่ยอมรับได้ในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผล เพื่อประโยชน์ทางการสาธารณสุข นอกจากนี้ ยังเป็นที่คาดหวังว่าความละเอียดครบถ้วนของข้อมูลที่ต้องการและการพิจารณาเพื่อขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์เหล่านี้จะช่วยผลักดันให้เกิดการพัฒนาผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่มีคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผล ปัจจุบันการรักษาโรคด้วยยาชีววัตถุมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น องค์กรควบคุมยาทั่วโลกได้ออกแนวทางในการอนุญาตการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึง ปัจจุบันจึงมีหลายประเทศที่ได้ออกข้อกำหนด (เช่น สหภาพยุโรป ออสเตรเลีย สิงคโปร์ มาเลเซีย ซาอุดีอาระเบีย ไต้หวัน เกาหลี ญี่ปุ่น เป็นต้น) หรือขอแนะนำจากองค์การอนามัยโลก (WHO) ในการประเมินและอนุญาตยาชีววัตถุที่เป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึง สำหรับประเทศไทย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในฐานะหน่วยงานที่รับผิดชอบการอนุญาตทะเบียนตำรับยาได้เล็งเห็นถึงความปลอดภัยของผู้บริโภคในการได้รับยา จึงได้ดำเนินการร่างแนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทยและจัดทำหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย เพื่อให้ได้ยาที่มีคุณภาพ

ประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยสำหรับประชาชนไทย เหตุที่จำเป็นต้องมีการควบคุม ยาชีววัตถุ คล้ายคลึงอย่างเข้มงวดเพราะมีรายงานการเกิด immunogenicity ในยาชีววัตถุหลายชนิดทั่วโลกรวมทั้ง ประเทศไทย

ในการประเมินยาชีววัตถุว่าเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นขึ้นอยู่กับความครบถ้วนของข้อมูล ทั้งหมด (totality of evidence) ของการศึกษาเปรียบเทียบ (comparability exercises) ที่สามารถแสดง คุณสมบัติความคล้ายคลึง (biosimilarity) กับยาชีววัตถุอ้างอิงในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และ ประสิทธิภาพ โดยต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบในประเด็นต่างๆ (รูปที่ 1) ดังนี้

1. **ข้อมูลการเปรียบเทียบในด้านการผลิตและการระบุลักษณะเฉพาะ** การศึกษาเปรียบเทียบ ความคล้ายคลึงด้านคุณภาพกับยาชีววัตถุอ้างอิงเป็นข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นที่ใช้ประเมินความ เหมือนหรือความแตกต่างด้านคุณภาพระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ยาชีววัตถุ คล้ายคลึงต้องแสดงให้เห็นถึงข้อมูลด้านคุณภาพที่มีความคล้ายคลึงอย่างมากกับยาชีววัตถุอ้างอิง ซึ่งหากพบความแตกต่างด้านคุณภาพจำเป็นต้องแสดงให้เห็นว่าความแตกต่างดังกล่าวไม่ส่งผลกระทบต่อ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา เนื่องจากผลิตภัณฑ์ชีววัตถุประกอบด้วยโปรตีน ที่มีขนาดใหญ่และซับซ้อนอันทำให้บอกคุณลักษณะได้ยาก เช่น โครงสร้างสามมิติ, ปริมาณสัดส่วน ความหลากหลายของไอโซฟอร์ม (isoform) หรือการดัดแปลงโมเลกุลโปรตีนหลังแปลรหัส (post-translational modifications) เช่น การเติมหมู่น้ำตาลให้กับโปรตีน (glycosylation) เป็นต้น ทำให้ การตรวจสอบคุณลักษณะ (characterization) ยากกว่ายาทั่วไปที่เป็นผลิตภัณฑ์เคมี ยาชีววัตถุที่จะ ได้รับการพิจารณาว่า มีความเหมาะสมเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงขึ้นอยู่กับวิธีการวิเคราะห์ กระบวนการผลิต และการควบคุมคุณภาพที่เหมาะสมที่สุดเท่าที่มีในปัจจุบัน (state of the art) โดยต้องพัฒนาให้ได้กระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพจนเกิดความสม่ำเสมอในกระบวนการ เหล่านั้น รวมทั้งประสบการณ์ทางคลินิกและการกำกับดูแล ซึ่งเรียกว่า การออกแบบคุณภาพ (quality by design) ในกระบวนการผลิตเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีลักษณะพึงประสงค์ รวมทั้งการตรวจสอบคุณลักษณะเฉพาะ (molecular characterization) ของตัวยาสำคัญ (active pharmaceutical ingredient) และยาสำเร็จรูปของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (finished product) เทียบเคียงกับยาชีววัตถุต้นแบบ
2. **ข้อมูลการเปรียบเทียบในขั้นตอนการผลิต** เนื่องจากกระบวนการผลิต (manufacturing process) ส่งผลกระทบต่อคุณลักษณะเฉพาะระดับโมเลกุลของตัวยาสำคัญและสิ่งปนเปื้อน/สารที่เกี่ยวข้อง

กับผลิตภัณฑ์ (product related substances) ซึ่งคุณลักษณะเฉพาะระดับโมเลกุลดังกล่าวเป็นสิ่งบ่งบอกถึงคุณลักษณะเฉพาะของยาชีววัตถุคล้ายคลึง นอกจากนี้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงยังมีกระบวนการผลิตตัวยาสำคัญและยาสำเร็จรูปเฉพาะของตนเอง ดังนั้นกระบวนการผลิตควรได้รับการปรับให้เหมาะสมโดยอาศัยข้อมูลการผลิตที่ทันสมัย ได้แก่ expression system , เซลล์สับสเตรท (cell substrate) , การเพาะเลี้ยง (culture), การทำให้บริสุทธิ์ (purification) , ความปลอดภัยจากไวรัส (viral safety), สารปรุงแต่งยา (excipient), การตั้งตำรับ (formulation), ปฏิกริยาของบรรจุภัณฑ์ที่สัมผัสโดยตรงกับยา และอื่นๆ ซึ่งเป็นหน้าที่ของผู้ผลิตที่ต้องแสดงให้เห็นว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงผลิตด้วยกระบวนการผลิตที่มีความสม่ำเสมอและมีการพัฒนาจนเกิดความเชื่อมั่นในกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพ เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่ดีในการผลิตยาชีววัตถุ นอกจากนี้ควรมีการศึกษาสูตรตำรับในกระบวนการพัฒนาการผลิตยา เพื่อหารูปแบบยาที่เหมาะสม ถึงแม้ว่าสารช่วยอื่นๆ จะมีคุณสมบัติและปริมาณเช่นเดียวกับยาชีววัตถุอ้างอิงก็ตาม ซึ่งควรแสดงให้เห็นถึงความเหมาะสมของการตั้งสูตรตำรับโดยคำนึงถึงความคงตัวหรือคงสภาพความเข้ากันได้ (เช่น ความเข้ากันได้กับสารปรุงแต่งอื่น ตัวทำเจือจาง และวัสดุบรรจุภัณฑ์) และความสมบูรณ์ (integrity) ของตัวยาสำคัญทั้งทางชีวภาพและทางเคมีกายภาพ และผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงจำเป็นต้องจัดทำรายละเอียดการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันควรเป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะของยาแต่ละชนิดที่ระบุในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ และตามหลักเกณฑ์เฉพาะของยาแต่ละชนิด รวมถึงข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ที่ได้รับการยอมรับ

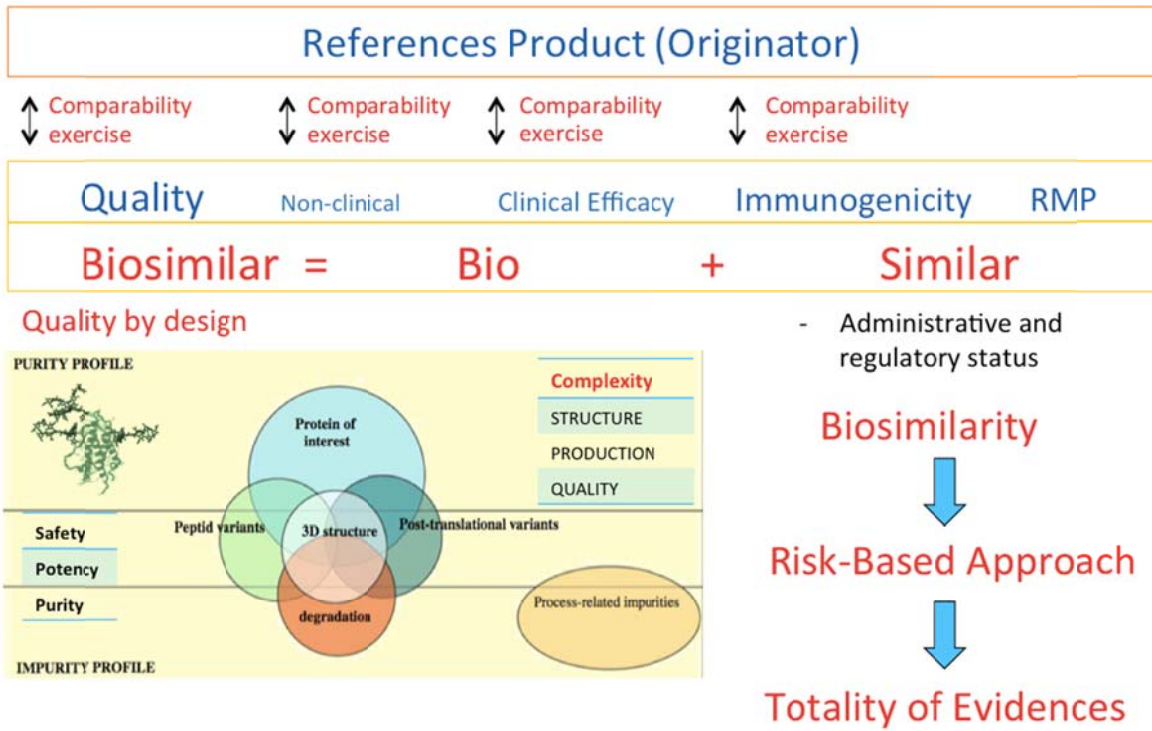
3. **ข้อมูลการเปรียบเทียบในการศึกษาด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ** ก่อนจะเริ่มการศึกษาทางคลินิก ควรทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงในการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ก่อน (non-clinical study) โดยออกแบบระเบียบวิธีการศึกษาให้สามารถตรวจพบความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงได้ โดยอาศัยผลจากการศึกษาทางเคมีกายภาพและคุณลักษณะเฉพาะทางชีวภาพในจุดที่อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัย (risk-based approach) การพิจารณาเรื่องความปลอดภัย และประสิทธิภาพ ของยาชีววัตถุคล้ายคลึง

การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงทางคลินิกควรจะเป็นขั้นตอน โดยเริ่มจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ แล้วจึงตามด้วยการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา

ทางคลินิก หรือในบางกรณีผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ อาจใช้เพื่อแสดงความเท่าเทียมกันของผลทางคลินิก เพราะฉะนั้น ข้อกำหนดในการศึกษาทางคลินิกจึงขึ้นกับองค์ความรู้ที่มีอยู่ของยาชีววัตถุอ้างอิงและข้อบ่งใช้ของยา รวมทั้งแนวทางในการรักษาโรคด้วยยานั้นๆ นอกจากนี้ ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่จะนำมาศึกษาวิจัยทางคลินิกต้องเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพเดียวกันกับผลิตภัณฑ์ที่จะผลิตเพื่อจำหน่าย ซึ่งจะต้องพิสูจน์ความคล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอ้างอิง อย่างชัดเจนก่อนว่าไม่มีความแตกต่างในผลการรักษาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และต้องมีการติดตามเฝ้าระวังการเกิด immunogenicity อย่างน้อย 12 เดือน และหลังจากที่ยาชีววัตถุคล้ายคลึงออกสู่ตลาด

4. ข้อมูลแผนจัดการความเสี่ยง เนื่องจากข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกก่อนได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาอาจไม่เพียงพอที่จะแสดงถึงความแตกต่างทั้งหมดที่มีผลต่อความปลอดภัยทางคลินิกได้ ดังนั้นจำเป็นต้องติดตามความปลอดภัยทางคลินิกของยาชีววัตถุคล้ายคลึงอย่างใกล้ชิดหลังได้รับอนุญาต ซึ่งรวมถึงการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของการใช้ยาดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องมีการติดตามความปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาชีววัตถุคล้ายคลึง โดยต้องจัดให้มีแผนจัดการความเสี่ยง (risk management plan; RMP)

เนื่องจากผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ผลิตจากแหล่งผลิตต่างกัน (ผลิตภัณฑ์จากต่างบริษัท) จะทำให้เกิดความแตกต่างของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยแต่ละราย การใช้ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุสลับไปมา (switching) หรือเปลี่ยนใช้ผลิตภัณฑ์จากแหล่งผลิตอื่น (substitution) ยังไม่มีแนวทางทางวิชาการฉบับใดที่แนะนำวิธีปฏิบัติอย่างถูกต้องเพื่อหลีกเลี่ยงการเหนี่ยวนำ immunogenicity อันจะนำไปสู่ การสูญเสียประสิทธิผลของยา (loss of efficacy) และ/หรือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น การเกิด pure red cell aplasia ในกรณีที่เกิด immunogenicity จากการใช้ epoetin EMA (European Medicines Agency) ได้เคยระบุไว้ว่าให้อยู่ในดุลยวินิจของแพทย์ผู้สั่งใช้ยาในกลุ่มนี้ เพื่อให้การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและสามารถคาดเดาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้



รูปที่ 1 แสดงถึงข้อมูลที่ต้องการในการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุว่าเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงหรือไม่ ที่ขึ้นอยู่กับความครบถ้วนของข้อมูลทั้งหมด (totality of evidence) ของการศึกษาเปรียบเทียบ (comparability exercises) ที่สามารถแสดงคุณสมบัติความคล้ายคลึง (biosimilarity) กับยาชีววัตถุอ้างอิง (references product) โดยต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ และเสนอแผนจัดการความเสี่ยงเพื่อให้ติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและสามารถคาดเดาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้