

ปัญหาการคัดเลือกยาชีววัตถุในศตวรรษที่ 21

อาจารย์ ดร.ภก. อหันทชัย อัสวเมธิน

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยมหิดล

คงปฏิเสธไม่ได้ว่าการรักษาที่เป็นมาตรฐานของโรคนั้นมีการใช้ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุกันอย่างกว้างขวาง เช่น epoetin, monoclonal antibody, granulocyte stimulating factor เป็นต้น ในประเด็นของประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาชีววัตุนั้นเป็นที่ทราบกันดีว่าเป็นประเด็นสำคัญอันดับแรกๆ เนื่องจากการใช้ยาชีววัตถุมักจะมีอาการไม่พึงประสงค์จากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ (immunogenicity) การคัดเลือกยาในนโยบายส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผลของระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า มีบทบาทสำคัญในการคัดเลือกยาเพื่อจัดซื้อยาให้กับผู้ป่วยทั่วประเทศ ในบริบทประเทศไทยที่มีรายได้ต่อหัวไม่มากนักจึงเป็นปัญหาในการเข้าถึงยา เมื่อมียาชีววัตถุต้นแบบได้หมดการคุ้มครองทางสิทธิบัตรลงจึงมีการผลิตยาชีววัตถุเลียนแบบขึ้น ทำให้เกิดคำถามตามมา 3 คำถามที่สำคัญคือ 1) ยาชีววัตุนั้นมียาชีววัตถุชื่อสามัญ (biogeneric) หรือไม่ 2) ยาชีววัตถุเลียนแบบที่ยังไม่ผ่านการพิสูจน์การเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุต้นแบบในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ถือว่าเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงหรือไม่ หรือต้องมีความคล้ายคลึงเพียงใดจึงจะจัดได้ว่าคล้ายคลึงเพียงพอ และ 3) ยาชีววัตถุคล้ายคลึง สามารถเปลี่ยนแทน (interchange หรือ substitute) กับยาชีววัตถุอ้างอิงในทำนองเดียวกันกับผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่ผ่านการพิสูจน์ความเท่าเทียมในการบำบัดรักษากับยาต้นแบบด้วยการศึกษาชีวสมมูลแล้วได้หรือไม่ หรือเมื่อไรสามารถเปลี่ยนแทนกันได้

สำหรับคำถามข้อที่ 1

คำว่า ยา “สามัญ” นั้นเป็นคำที่ใช้อธิบายถึงผลิตภัณฑ์เคมีและผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของ โมเลกุลขนาดเล็กซึ่งมีโครงสร้างและประสิทธิภาพในการรักษาเทียบเท่ากับผลิตภัณฑ์ต้นแบบซึ่งสิทธิบัตรและ/หรือ สัญญาการคุ้มครองข้อมูลของการผลิตได้หมดอายุลง วิธีการและข้อมูลที่ถูกกำหนดให้ยื่นต่อองค์กรที่ประเมินและอนุมัติการใช้ยา เพื่อแสดงให้เห็นว่ายาสามัญมีความสมมูลทางการรักษา (therapeutic equivalence) กับผลิตภัณฑ์อ้างอิงมักจะเหมาะสมและเพียงพอที่จะรับรองประสิทธิภาพที่เทียบเท่าระหว่างยาสามัญกับผลิตภัณฑ์อ้างอิง แต่แนวทางที่เคยกำหนดขึ้นสำหรับเปรียบเทียบความสมมูลทางการรักษาของยาสามัญ นั้นไม่สามารถนำมาใช้กับการพัฒนา การประเมินและการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุได้เนื่องจากการผลิตยาชีววัตถุเป็นกระบวนการที่ซับซ้อนและยุ่งยากกว่าการผลิตยาเคมีทั่วไป จึงเป็นไปได้ยากที่ยาชีววัตถุที่ผลิตเลียนแบบยาชีววัตถุต้นแบบนั้นจะมีโครงสร้างที่เหมือนกับยาชีววัตถุต้นแบบ จึงไม่ใช่คำว่า ยาชีววัตถุชื่อสามัญ

สำหรับคำถามข้อที่ 2

ในการประเมินยาชีววัตถุว่าเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นขึ้นอยู่กับความครบถ้วนของข้อมูลทั้งหมด (totality of evidence) ของการศึกษาเปรียบเทียบ (comparability exercises) ที่สามารถแสดงคุณสมบัติความคล้ายคลึง (biosimilarity) กับยาชีววัตถุอ้างอิงในด้านคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพ โดยต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบในประเด็นต่างๆ อย่างเป็นลำดับขั้น (stepwise comparability exercise) ซึ่งเป็นหลักการที่สำคัญอย่างยิ่งของการพิสูจน์ความคล้ายคลึง กล่าวคือ ต้องเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพเป็นลำดับแรก คือ ข้อมูลการเปรียบเทียบในด้านการผลิตและการระบุลักษณะเฉพาะ โดยประกอบด้วยการวิเคราะห์โครงสร้างของปฏิกิริยาไปจนถึงการวิเคราะห์คุณสมบัติเฉพาะเจาะจงบางประการที่ส่งผลกระทบต่อ

ออกฤทธิ์ทางคลินิก และ/หรือความปลอดภัย ที่เรียกว่า critical quality attributes และการเปรียบเทียบในการศึกษาด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ ประกอบด้วยการออกฤทธิ์ทางชีววิทยาหรือเภสัชวิทยา รวมไปถึงการศึกษาในสัตว์ทดลองและการทดลองในคนต่อไปเป็นลำดับขั้น สรุปคือ ยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับยาชีววัตถุอ้างอิงในแง่คุณภาพยา ประสิทธิภาพของการรักษา และความปลอดภัยจากยาชีววัตถุอ้างอิง

สำหรับคำตอบข้อสุดท้าย

แม้กระทั่งว่าการพิสูจน์ว่าเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงแล้วนั้น ก็ยังคงหลีกเลี่ยงความแตกต่างของโครงสร้างไม่ได้ การใช้ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ผลิตจากแหล่งผลิตต่างกัน (ผลิตภัณฑ์จากต่างบริษัท) จะทำให้เกิดความแตกต่างของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยแต่ละราย การใช้ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุสลับไปมา (switching) การเปลี่ยนใช้ผลิตภัณฑ์เปลี่ยนแทน (substitution หรือ interchange) ยังไม่มีแนวทางทางวิชาการฉบับใดที่แนะนำวิธีปฏิบัติอย่างถูกต้องเพื่อหลีกเลี่ยงการเหนี่ยวนำ immunogenicity อันจะนำไปสู่การสูญเสียประสิทธิภาพของยา (loss of efficacy) และ/หรือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น การเกิด pure red cell aplasia ในกรณีที่เกิด immunogenicity จากการใช้ epoetin EMA (European Medicines Agency) ได้เคยระบุไว้ว่าให้อยู่ในดุลยวิญญูของแพทย์ผู้สั่งใช้ยาในกลุ่มนี้ และอาจจะพิจารณายาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นกับผู้ป่วยรายใหม่ เพื่อให้การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและสามารถคาดเดาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้

ดังนั้น การพิจารณาคัดเลือกยาชีววัตถุจากประเด็นการเข้าถึงยา การใช้การประมูลราคาและการจัดซื้อเพียงยาชื่อการค้าเพียงหนึ่งชื่อการค้า นั้น อาจจะทำให้เกิดผลกระทบต่อความปลอดภัยและสวัสดิภาพของประชาชนผู้ใช้ยา ซึ่งจะเห็นได้ว่ายาชีววัตถุเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการการประเมินคุณภาพและความปลอดภัยในแง่มุมต่างๆ อย่างเข้มงวดมากกว่ายาเคมีมาก ความแตกต่างเพียงเล็กน้อยของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุนั้นจะส่งผลให้เกิดปัญหาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการรักษาและความปลอดภัยของผู้ใช้ยาเป็นอย่างมาก

เอกสารอ้างอิง

1. EMA Product-specific biosimilars guidelines
2. WHO Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)
3. Kuhlmann MandMarre M. Lessons learned from biosimilars epoetins and insulins. Br J Diabetes Vasc Dis 2010;10:90-97.
4. Kramerl. Pharmacy and pharmacology of biosimilars. J Endocrinol Invest 2008;31:479-488.
5. SchellekensH. The first biosimilars epoetin: But how similar is it? Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:174-178.
6. RogerSD. Biosimilars: how similar or dissimilar are they? Nephrology (Carlton). 2006;11(4):341-6.
7. KayJ. Biosimilars: a regulatory perspective from America. Arthritis Res Ther.2011;13(3):112.
8. Hennessy S, Leonard CE, Platt R. Assessing the safety and comparative effectiveness of follow-on biologics (biosimilars) in the United States. Clin Pharmacol Ther. 2010; 87(2):157-9.
9. Davis GC, Beals JM, Johnson C etal. Recommendations regarding technical standards for

- follow-on biologics: comparability, similarity, interchangeability. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (7):1655-61.
10. European Medicines Agency. Pre authorization Evaluation of Medicines for Human Use. Withdrawal Assessment Report for Insulin Human Rapid Marvel. 21 February 2008. London: EMEA, 2008. Document reference EMEA/CHMP/317778/ 2007.
 11. European Medicines Agency. European Medicines Agency. Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Withdrawal Assessment Report for Insulin Human Long Marvel. 21 February 2008. London: EMEA, 2008. Document reference EMEA/ CHMP/70349/2008.
 12. European Medicines Agency. European Medicines Agency. Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Withdrawal Assessment Report for Insulin Human 30/70 Mixed Marvel. 21 February 2008. London: EMEA, 2008. Document reference EMEA/CHMP/70179/2008.
 13. European Medicines Agency. European Medicines Agency. Press release: Marvel LifeSciences Ltd withdraws its marketing authorisation applications for Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel and Insulin Human 30/70 Mix Marvel. 16 January 2008. London: EMEA, 2008. EMEA/2435/2008.
 14. Sekhon BS and Saluja S. Biosimilars: an overview. *Biosimilars* 2011;11–11.
 15. Wang J and Chow SC. On the Regulatory Approval Pathway of Biosimilar Products. *Pharmaceuticals* 2012;5,353-368.
 16. Heinemann L. Biosimilar insulins. *Expert Opin Biol Ther.* 2012 Aug;12(8):1009-16.
 17. Weise M, Bielsky MC, Smet KD, Ehmann F, et al. Biosimilars—why terminology matters. *Nature Biotechnology* 29, 690–693 (2011).
 18. Misra A. Are biosimilars really generics? *Expert Opin Biol Ther.* 2010 Apr;10(4):489-94.
 19. Beck A. Biosimilar, biobetter and next generation therapeutic antibodies. *MAbs.* 2011 Mar-Apr;3(2):107-10.
 20. Niels Boone, Hugo van der Kuy, Mike Scott, et al. How to select a biosimilars. *Eur J Hosp Pharm* 2013;20:275-286.