



วารสารอาหารและยา
ปีที่ 28 ฉบับที่ 1 (2564): มกราคม-เมษายน
<https://he01.tci-thaijo.org/index.php/fdajournal/index>

THAI FOOD AND DRUG JOURNAL
Vol. 28 No. 1 (2021): January-April



การศึกษาวิจัยทางคลินิกสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง

จuthamas พิสปิงคำ¹ วิทวัส วิริยะบัญชา¹

¹กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา นนทบุรี

ที่อยู่ติดต่อ: จuthamas พิสปิงคำ กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ถนนติวานนท์ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000
juthamas.p@fda.moph.go.th

Clinical Trial Development for Biosimilars

Juthamas Pispingkam¹, Wittawat Viriyabacha¹

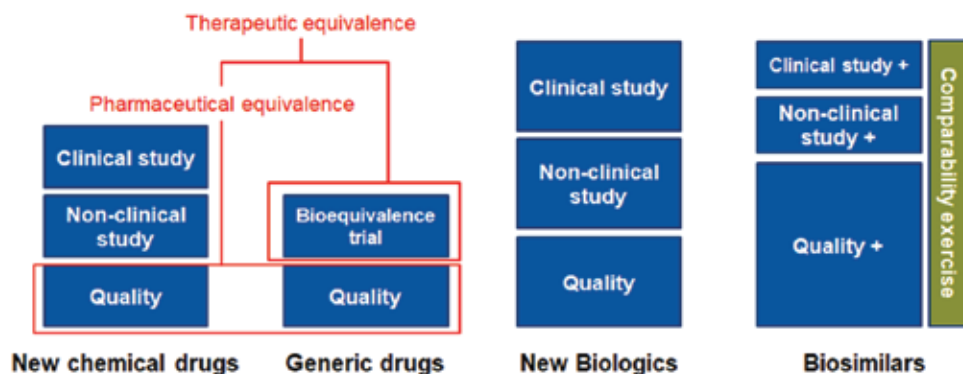
¹Medicines Regulation Division, Food and Drug Administration, Nonthaburi, Thailand

Contact address: Juthamas Pispingkam, Medicines Regulation Division, Food and Drug Administration, Tiwanon Road, Mueang District, Nonthaburi, 11000, Thailand, juthamas.p@fda.moph.go.th

Received: 22 May 2019, **Revised:** 30 March 2020, **Accepted:** 10 August 2020

ปัจจุบันการเติบโตของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงเป็นไปอย่างรวดเร็วและมีความต่อเนื่องอันเนื่องมาจากผลของการที่สิทธิบัตรของผลิตภัณฑ์ต้นแบบได้หมดอายุลง¹ จึงทำให้ผู้วิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์มีความสนใจในการพัฒนาผลิตภัณฑ์โดยเลียนแบบผลิตภัณฑ์ต้นแบบ แต่อย่างไรก็ตาม การเลียนแบบผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุนั้น ไม่สามารถนำมามองของการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาสามัญซึ่งเป็นยาเคมีเข้ามาใช้ได้ เนื่องจากคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่มีความแตกต่างกันทั้งในแง่ของความซับซ้อนของ

โครงสร้างโมเลกุล ไปจนถึงกระบวนการและวิธีวิเคราะห์ที่นำมาใช้ ซึ่งไม่สามารถอ้างอิงได้จากการใช้เฉพาะวิธีทางเคมีกายภาพโดยทั่วไป ดังเช่นที่ปฏิบัติกับผลิตภัณฑ์ยาสามัญซึ่งเป็นยาเคมี²⁻³ ดังนั้นกระบวนการวิจัยและพัฒนาของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงจึงมีความแตกต่างออกไปจากผลิตภัณฑ์ยาสามัญซึ่งเป็นยาเคมีอย่างสิ้นเชิง ดังรูปที่ 1 ที่แสดงความแตกต่างของการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาสามัญ (generic drugs) และยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilars)



รูปที่ 1 ความแตกต่างทางหลักการระหว่างการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาสามัญและผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง

การพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาสามัญเลียนแบบยาใหม่นั้น ต้องพิสูจน์ว่ายาสามีความเท่าเทียมในการรักษา (therapeutic equivalence) กับยาใหม่ (new chemical drugs) โดยแสดงได้จากข้อมูลความสมมูลทางเภสัชกรรม (pharmaceutical equivalence) และชีวสมมูลของยา (bioequivalence) แต่การพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง ผู้วิจัยต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบ (comparability exercise) ทั้งด้านคุณภาพ การศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (non-clinical study) และการศึกษาทางคลินิก (clinical study) โดยมีปริมาณข้อมูลที่มาสนับสนุนที่แตกต่างกัน ซึ่งผู้วิจัยและพัฒนาจะต้องเผชิญกับการพัฒนาผลิตภัณฑ์ภายใต้ข้อมูลที่มีอยู่อย่างจำกัด

อย่างไรก็ตาม หลักการเกี่ยวกับการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงในเรื่องของคุณภาพนั้น มีให้พบเห็นอยู่บ่อยครั้งและสามารถเข้าถึงได้ ดังนั้นในบทความฉบับนี้ ผู้เขียนจึงเน้นเนื้อหาไปที่การศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง ซึ่งเป็นประเด็นที่มีความน่าสนใจและมีความสำคัญไม่น้อยไปกว่าประเด็นทางด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ทั้งยังมีความสำคัญในแง่ของการนำไปใช้ในทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวด้วย จากการกล่าวอ้างข้อบ่งใช้ของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงให้เป็นไปตามผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง

การศึกษาทางคลินิกสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีความแตกต่างจากการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ เนื่องจากในการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ มีวัตถุประสงค์หลักอยู่ที่การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ในข้อบ่งใช้หรือโรคหนึ่งที่ทำการศึกษากับการรักษาที่ใช้อยู่ในปัจจุบันหรือเมื่อเทียบกับการไม่ได้รับการรักษา แต่สำหรับการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีวัตถุประสงค์หลักคือเพื่อทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาขึ้นกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงในลักษณะ

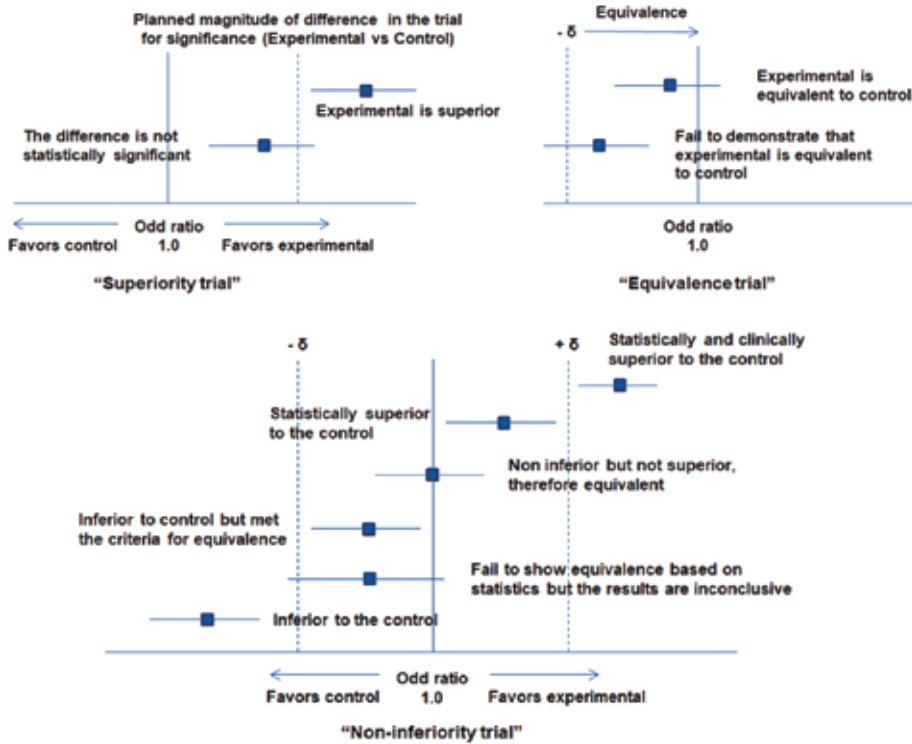
แบบเปรียบเทียบโดยตรง (head to head comparison) ดังนั้น วัตถุประสงค์ของการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงจึงเป็นการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงของประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงกับผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาขึ้นที่จะนำมาใช้ในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันทางชีวภาพ (biosimilarity) ด้วยเหตุนี้ การออกแบบการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงจึงควรคำนึงถึงประเด็นต่าง ๆ ในเบื้องต้น⁴⁻⁵ ดังนี้

1. รูปแบบการศึกษา

ดังที่กล่าวไปแล้วว่าตามปกติการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยา มักพบเห็นในรูปแบบของการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกที่เปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับผลิตภัณฑ์ยาและกลุ่มควบคุมที่ได้รับผลิตภัณฑ์ยาหลอก (placebo) หรือผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน (existing or standard treatment) เพื่อหาประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยาที่พัฒนาขึ้นซึ่งมีลักษณะเป็นการศึกษาวินิจฉัยเพื่อทดสอบความเหนือกว่า (superiority trial) ในขณะที่ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีความแตกต่างในเชิงหลักการที่ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวต้องการพิสูจน์ถึงความคล้ายคลึงกันของผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาขึ้นและผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง ในส่วนของความปลอดภัยและประสิทธิผล ดังนั้น การศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง อาจดำเนินการได้ในรูปแบบการศึกษาอื่น (ดังแสดงในรูปที่ 2) เช่น การศึกษาวินิจฉัยเพื่อทดสอบความเสมอภาคกัน (equivalence trial) ซึ่งมีวัตถุประสงค์หลักคือการเปรียบเทียบความเท่าเทียมกัน ในส่วนของประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ ผ่านการพิสูจน์สมมติฐานว่าง (null hypothesis) ที่ว่าผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองไม่เท่าเทียมกัน (ไม่ว่าจะดีกว่าหรือแยกว่าก็ตาม) ซึ่งผลลัพธ์ที่ได้จะอยู่ในรูปของคำตอบว่าผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงนี้มีความเสมอภาคกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงหรือไม่ ในขณะที่การศึกษาวินิจฉัยเพื่อทดสอบความไม่ด้อยกว่า (non-inferiority trial) ก็เป็นอีกแนวทางหนึ่งในการออกแบบการศึกษาวินิจฉัย

ทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง โดยให้ผลลัพธ์สำคัญเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ที่ทำการศึกษาวินิจฉัยว่าผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงดังกล่าวมีความเหนือกว่าเสมอภาค หรือดีน้อยกว่าผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง โดยที่ทั้งการศึกษาวินิจฉัยเพื่อทดสอบความเสมอภาคกัน และทดสอบความไม่ดียิ่งกว่านั้น จะต้องมีการพิจารณาถึงค่าทางสถิติเพื่อใช้ในการระบุถึงความแตกต่างสำคัญเป็นอย่างน้อยในทางคลินิก (minimally clinically

important difference) หรือค่า δ ร่วมด้วย ซึ่งผลลัพธ์ของการศึกษาต่าง ๆ ที่กล่าวมานี้มีความจำเป็นอย่างยิ่งในกระบวนการพิจารณาทะเบียนตำรับยาของหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ยา หรือกองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อใช้ในการพิสูจน์ความคล้ายคลึงกันทางชีวภาพ ตลอดจนการขยายข้อบ่งใช้ของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงดังกล่าวต่อไป



รูปที่ 2 การแปลผลจากรูปแบบการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงในรูปแบบต่าง ๆ (ภาพบนซ้าย: รูปแบบการศึกษาวินิจฉัยเพื่อทดสอบความเหนือกว่า (superiority trial) เป็นรูปแบบที่นิยมใช้สำหรับการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยาโดยทั่วไปโดยมีการเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาที่ใช้เป็นมาตรฐานสำหรับการรักษาโรครุณในปัจจุบันหรือเปรียบเทียบกับกรณีที่ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ยา, ภาพบนขวา: รูปแบบการศึกษาวินิจฉัยเพื่อทดสอบความเสมอภาคกัน (equivalence trial), ภาพล่าง: รูปแบบการศึกษาวินิจฉัยเพื่อทดสอบความไม่ดียิ่งกว่า (non-inferiority trial)⁴

2. ข้อบ่งใช้ที่มีความไวและเหมาะสมต่อการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิก (sensitive indication)

สำหรับข้อบ่งใช้ที่ควรนำมาใช้ในการศึกษาทางคลินิกสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้น สิ่งแรกที่ต้องคำนึงถึงคือ กลไกการออกฤทธิ์ของตัวยาสำคัญที่มีต่อข้อบ่งใช้ดังกล่าว (mechanism

of action) โดยตัวยาสำคัญควรออกฤทธิ์โดยตรงที่ตัวรับหรือจุดเกิดโรคนั้น และข้อบ่งใช้ดังกล่าวควรมีขนาดของอิทธิพลหรือความหมายทางคลินิกสูง (large effect size) กล่าวคือ ข้อบ่งใช้ที่นำมาใช้ในการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงควรมีลักษณะที่สามารถแสดงผลลัพธ์จาก

การใช้ผลิตภัณฑ์ได้ง่าย โดยผู้ออกแบบการวิจัย อาจศึกษาขนาดของอิทธิพลได้จากรายงานการวิจัย ของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุต้นแบบ หรือการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง นอกจากนี้เมื่อกล่าวถึงประเด็นต่าง ๆ ข้างต้นแล้ว จะเห็นได้ว่าความเป็นไปได้ในการดำเนินการศึกษาวิจัยทางคลินิก (feasibility) นั้น จำเป็นอย่างยิ่งที่ผู้ออกแบบการวิจัยต้องคำนึงถึง อาทิ ความยากง่ายในการหาประชากรหรือกลุ่มตัวอย่าง สำหรับการศึกษางบประมาณ ความพร้อมของผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา เป็นต้น

3. การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity)

เนื่องจากผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุมีโครงสร้างโมเลกุลของตัวยาสำคัญที่มีขนาดใหญ่ ซึ่งระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายอาจทำการตอบสนองเมื่อผลิตภัณฑ์ยาเข้าสู่ร่างกาย และอาจมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา หรือความปลอดภัยของผู้ที่ใช้ยาได้ในขณะที่ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นมีความแตกต่างกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงแม้เพียงเล็กน้อยก็ตาม ด้วยเหตุนี้ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองหรือกระตุ้นภูมิคุ้มกันจากผลิตภัณฑ์ยาของผู้ป่วยหรือผู้ที่ได้รับผลิตภัณฑ์ยา จึงจำเป็นอย่างยิ่งสำหรับการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง ดังนั้นในการออกแบบการศึกษาทางคลินิกจึงควรมีการพิจารณาถึงประเด็นดังกล่าวในกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องการทำการศึกษาร่วมด้วยการกล่าวอ้างข้อบ่งใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่นอกเหนือจากข้อบ่งใช้ที่ทำการศึกษาทางคลินิกแล้วนั้น ยาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจได้รับการอนุมัติข้อบ่งใช้อื่นของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง แม้ว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นจะไม่ได้ทำการศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ของยาชีววัตถุอ้างอิงนั้นโดยตรง ทั้งนี้ ในการดำเนินการดังกล่าวควรคำนึงถึงปัจจัยและเหตุผลสนับสนุนทางวิทยาศาสตร์เพื่อใช้ในการอนุมานผลการศึกษาทางคลินิกไปยังข้อบ่งใช้อื่น ๆ (extrapolation) ซึ่งการอนุมานข้อมูลการศึกษาทางคลินิกข้ามข้อบ่งใช้นี้จะกระทำได้อีกต่อเมื่อผลิตภัณฑ์นั้นเป็นไปตาม

ข้อกำหนดของการขึ้นทะเบียนเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึง โดยพิจารณาจากความครบถ้วนของหลักฐานและข้อมูล (totality of evidence) ประกอบกับข้อมูลสนับสนุนการพิจารณาความคล้ายคลึงกันทางชีวภาพ (biosimilarity) สำหรับแต่ละข้อบ่งใช้ตามที่ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงเคยได้รับการอนุมัติไว้⁶ ดังแสดงในรูปที่ 3

Totality of the evidence: A key for biosimilar approval

	Reference product	Biosimilar
Structural attributes	← Matched →	← Matched →
Biological functions	← Matched →	← Matched →
Non-clinical studies	← Matched →	← Matched →
PK/PD in human	← Matched →	← Matched →
Sensitive indication	← Matched →	← Matched →
Less sensitive indication 1		Justification
Less sensitive indication 2		Justification

รูปที่ 3 การพิจารณาความครบถ้วนของหลักฐานและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง⁵

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอต่อการพิจารณาการอนุมานข้อมูลการศึกษาทางคลินิกข้ามข้อบ่งใช้⁷ ดังนั้น นอกจากการพิจารณารูปแบบการศึกษาทางคลินิกที่ไวต่อการตอบสนอง (sensitive clinical test model) ซึ่งสามารถตรวจพบความแตกต่างที่เป็นไปได้ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงแล้ว⁸ ควรพิจารณาจากข้อมูลอื่น ๆ ด้วย ได้แก่

1. กลไกการออกฤทธิ์ในแต่ละข้อบ่งใช้ที่ต้องการขอเพิ่มเติม^{6,9} โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ของตัวยาสำคัญและตัวรับในร่างกายหรือจุดเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์ยาเหมือนกัน กล่าวคือ ตัวยาสำคัญของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้น มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองของตัวรับที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ที่ต้องการขยาย รวมถึงการตอบสนองของตัวรับต่อขนาดหรือความเข้มข้นของผลิตภัณฑ์ยา และรูปแบบการส่งสัญญาณระดับโมเลกุลและตำแหน่งการแสดงออกของตัวรับ ที่ควรมีความสอดคล้องกันกับข้อบ่งใช้ตามที่ได้ทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกไว้

2. เกล็ดซจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) เกล็ดซพลศาสตร์ (pharmacodynamics) และการกระจายทางชีวภาพ (biological distribution) ของผลิตภัณฑ์ยาในประชากรผู้ป่วยที่แตกต่างกัน อันเนื่องมาจากข้อบ่งใช้ที่ต้องการขยาย

3. การกระตุ้นภูมิคุ้มกันของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุในประชากรผู้ป่วยที่แตกต่างกัน⁷ เช่น ข้อมูลการศึกษาการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ได้จากผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการกดระดับภูมิคุ้มกัน อาจไม่สามารถอนุมานผลไปยังข้อบ่งใช้ในผู้มีสุขภาพดีหรือผู้ป่วยที่เป็นโรคแพ้ภูมิตนเองได้ และในทางกลับกัน ข้อมูลการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในผู้มีสุขภาพดีหรือผู้ป่วยที่เป็นโรคแพ้ภูมิตนเองอาจสามารถอนุมานผลไปยังข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการกดระดับภูมิคุ้มกันได้⁸

4. ข้อมูลและเหตุผลสนับสนุนเชิงวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยในแต่ละข้อบ่งใช้ที่ต้องการขยายตามผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง^{6,9}

ทั้งนี้ การขยายข้อบ่งใช้ของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้น อาจพิจารณาได้จากตัวอย่างที่เกิดขึ้นกับกลุ่มสหภาพยุโรปในกรณีของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงฟิลแกรสติม (filgrastim) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในสหภาพยุโรปหลายผลิตภัณฑ์ โดยมีข้อบ่งใช้เหมือนกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการอนุมัติไว้¹⁰ ซึ่งเคยได้รับการวิพากษ์วิจารณ์และคำเตือนเกี่ยวกับการอนุมานผลการศึกษาทางคลินิกของข้อบ่งใช้ในการรักษา neutropenia ไปยังข้อบ่งใช้ mobilization of stem cells in healthy donors ซึ่งทางคณะกรรมการผลิตภัณฑ์ยาสำหรับมนุษย์ (Committee for Medicinal Products for Human Use) ได้ให้เหตุผลเชิงวิทยาศาสตร์ที่สนับสนุนการอนุมานผลการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีอยู่ไปยังข้อบ่งใช้ดังกล่าว เช่น ยาชีววัตถุคล้ายคลึงฟิลแกรสติมมีความคล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงสูงมากทั้งในแง่ของโครงสร้าง

โมเลกุลตัวยาสำคัญและฤทธิ์ทางชีวภาพ รวมถึงข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่มีความเทียบเคียงกันได้ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวสนับสนุนการอนุมานถึงการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในทางที่ดี ประกอบกับข้อบ่งใช้ทั้งหมดของฟิลแกรสติมออกฤทธิ์ผ่านตัวรับจำเพาะชนิดเดียวกัน (a single affinity-class cell receptor) จึงสามารถคาดการณ์ได้ว่าผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงฟิลแกรสติมและผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงสามารถให้ผลที่เทียบเคียงกันได้ สำหรับการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของฟิลแกรสติมนั้น พบว่าแอนติบอดีของฟิลแกรสติม (antifilgrastim antibodies) นั้นไม่พบบ่อยนัก และไม่มีความสัมพันธ์กับประสิทธิผลทางคลินิกที่เกี่ยวข้องของผลิตภัณฑ์ จึงไม่จัดเป็นข้อกังวลสำคัญในการอนุมัติทะเบียนตำรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงฟิลแกรสติม อย่างไรก็ตาม ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงดังกล่าวก็ต้องดำเนินการติดตามข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยหลังจากอนุมัติทะเบียนตำรับยาเพื่อนำผลที่ได้มายืนยันประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ต่อไป ซึ่งในปัจจุบันผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงดังกล่าวได้รับการยืนยันถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยแล้ว

จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่า การวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงในขณะนี้ มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเนื่องจากสิทธิบัตรของยาต้นแบบเริ่มหมดอายุลง โดยการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อเปรียบเทียบความคล้ายคลึงของความเสถียรและประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงกับผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาขึ้นเป็นส่วนหนึ่งที่สำคัญของการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง ซึ่งในเบื้องต้นจำเป็นจะต้องพิจารณาถึงการออกแบบการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีความเหมาะสม ตั้งแต่การเลือกข้อบ่งใช้ที่มีความไวและเหมาะสมต่อการศึกษาวิจัยทางคลินิก ตลอดจนการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาขึ้น เพื่อพิสูจน์ถึงความคล้ายคลึงกันทั้งในแง่ของความปลอดภัยและประสิทธิผลเมื่อ

เปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงที่นำมาใช้เป็นต้นแบบ และสามารถอนุมานผลการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกไปยังข้อบ่งใช้อื่น ๆ ได้ตามที่ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงเคยได้รับการอนุญาตไว้อย่างเหมาะสมผ่านการพิจารณาจากความครบถ้วนของหลักฐานและข้อมูลการศึกษาของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่พัฒนาขึ้น ดังนั้นการออกแบบการศึกษาทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงจึงเป็นสิ่งสำคัญและมีหลายปัจจัยที่ควรคำนึงถึง

เอกสารอ้างอิง

1. Derbyshire M. Patent expiry dates for biologicals. *GaBI* 2017;7(1):29-34. doi: 10.5639/gabij.2018.0701.007.
2. Sanjeev KG, Chaudhari PS, Rajalaxmi N. Opportunities and challenges in biosimilar development [internet]. Burlington MA: BioProcess International; 2017 [cited 2019 May 6]. Available from: <https://bioprocessintl.com/manufacturing/biosimilars/opportunities-challenges-biosimilar-development/>
3. Verbeeck RK. Bioequivalence, therapeutic equivalence and generic drugs. *Acta Clinica Belgica* 2009;64(5):379-383. doi: 10.1179/acb.2009.063.
4. Dranitsaris G, Dorward K, Hatzimichael E, Amir E. Clinical trial design in biosimilar drug development. *Investigational New Drugs* 2012;31(2):479-487. doi: 10.1007/s10637-012-9899-2.
5. Perks B. Supporting biosimilarity and extrapolation. *Generics and Biosimilars Initiative* 2015;4(4):180-183. doi: 10.5639/gabij.2015.0404.041.
6. U.S. Food and Drug Administration. Biosimilar development, review, and approval: Can a biosimilar be approved for an indication that is approved for the reference product even if the biosimilar is not directly studied in that indication? [Internet]. U.S FDA; 2015. [cited 2019 May 6]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-development-review-and-approval#indication>
7. U.S. Food and Drug Administration. Guidance document: Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product [Internet]. U.S FDA; 2015. [cited 2019 May 6]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
8. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic product (SBPs) [Internet]. WHO; 2009. [cited 2019 May 6]. Available from: https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
9. Tesser JR, Furst DE, Jacobs I. Biosimilars and the extrapolation of indications for inflammatory conditions. *Biologics: targets & therapy* 2017;11:5-11. doi: 10.2147/BTT.S124476.
10. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014;124(22):3191-3196. doi: 10.1182/blood-2014-06-583617.