



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

ชื่อเรื่อง	การพัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึง: ถึงเวลาเปลี่ยนกระบวนทัศน์ (Biosimilars development: Time for a paradigm shift)
รหัส	1003-1-000-008-11-2566
จำนวน	2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง	21 พฤศจิกายน 2566
วันที่หมดอายุ	20 พฤศจิกายน 2567
ชื่อ-นามสกุล ผู้เขียน	ผศ.ดร.ภญ.สุนทรา เอกอนันต์กุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

วัตถุประสงค์ เพื่อให้ผู้อ่านสามารถ

1. อธิบายหลักการของการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึง
2. ทราบถึงแนวทางการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึงขององค์การอนามัยโลก ฉบับปรับปรุง ค.ศ. 2022

บทคัดย่อ

ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilars) คือชีวเภสัชภัณฑ์ (biopharmaceuticals) ที่เข้ามามีบทบาทในการรักษาโรคในปัจจุบัน และมีการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงแทนยาต้นแบบ (originator products) มากขึ้น ซึ่งการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึง มีความแตกต่างจากแนวทางการกำกับดูแลยาสามัญ (generic drugs) ที่เป็นยาเคมี เนื่องจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีคุณลักษณะทางเคมี กายภาพ โครงสร้าง และฤทธิ์ทางชีวภาพที่แตกต่างจากยาเคมีโดยสิ้นเชิง ทำให้องค์กรที่กำกับดูแลการขึ้นทะเบียนยาได้พัฒนาแนวทางการกำกับดูแลการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึง เพื่อให้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ผ่านการขึ้นทะเบียนมีคุณภาพ มีความปลอดภัย และมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างไปจากยาต้นแบบ ตลอดระยะที่ผ่านมาแนวทางการกำกับดูแลขององค์กรต่าง ๆ ได้มีการปรับปรุงแก้ไขให้ทันสมัยมากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะแนวทางขององค์การอนามัยโลกที่มีการปรับปรุงใน ค.ศ. 2022 (1) ดังนั้นบทความนี้จะอธิบายความแตกต่างในประเด็นสำคัญที่มีการเปลี่ยนแปลงเพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจถึงหลักการในการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่มีข้อกำหนดที่เปลี่ยนแปลงไป

คำสำคัญ

ยาชีววัตถุคล้ายคลึง แนวทางการขึ้นทะเบียน biosimilars, regulatory pathway

บทนำ

ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilars) คือชีวเภสัชภัณฑ์ที่มีความคล้ายคลึงกับยาต้นแบบในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ ซึ่งมีการใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ยาชีววัตถุคล้ายคลึงตัวแรกที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดย European Medicines Agency (EMA) ในค.ศ. 2006 คือ somatropin ในสหภาพยุโรปมีจำนวนยาชีววัตถุคล้ายคลึงขึ้นทะเบียน 93 รายการ (2) สหรัฐอเมริกามีจำนวน 45 รายการ (3) และประเทศไทยมีจำนวน 42 รายการ (4) (ข้อมูลวันที่ 1 กันยายน 2566) ยาชีววัตถุคล้ายคลึงเหล่านี้มีทั้งชีวเภสัชภัณฑ์ที่ไม่ใช่แอนติบอดี เช่น somatropin, insulin aspart, insulin glargine, insulin lispro, epoetin alfa, filgrastim,

etanercept และกลุ่มที่เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดี เช่น adalimumab, bevacizumab, infliximab, rituximab, trastuzumab

ปัจจุบันทั่วโลกมีประสบการณ์การใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมากกว่า 15 ปี ดังนั้นในระยะเวลาที่ผ่านมาหน่วยงานที่ทำหน้าที่กำกับดูแลการขึ้นทะเบียนยา (regulatory authority) ได้ทำการปรับปรุงแก้ไขแนวทางการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึงให้ทันสมัยเพื่อให้สอดคล้องกับองค์ความรู้เรื่องยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่มีมากขึ้น รวมถึงประสบการณ์ในการประเมินทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่เพิ่มขึ้น และวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ตรวจสอบคุณลักษณะของยามีความก้าวหน้าและมีความจำเพาะมากยิ่งขึ้น เช่น แนวทางยาชีววัตถุคล้ายคลึงขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ฉบับแรกใน ค.ศ. 2009 และได้มีการปรับปรุงแก้ไขใน ค.ศ. 2022 โดย Expert Committee on Biological Standardization (ECBS) ซึ่งมีรายละเอียดที่แตกต่างไปจากเดิม ดังนั้นบทความนี้จะอธิบายความแตกต่างในประเด็นสำคัญที่มีการเปลี่ยนแปลงเพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจถึงหลักการในการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่มีข้อกำหนดที่เปลี่ยนแปลงไป

แนวทางการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึงขององค์การอนามัยโลก (1,5)

องค์การอนามัยโลกเห็นถึงความสำคัญของเรื่องยาชีววัตถุคล้ายคลึง จึงได้กำหนดแนวทางในการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึงขึ้นใน ค.ศ. 2009 เพื่อให้เป็นแนวทางสำหรับประเทศต่าง ๆ นำไปปรับใช้กับการกำกับดูแลการขึ้นทะเบียนยาที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศตนเอง เนื้อหาในเอกสารได้แนะนำแนวทางในการพัฒนาและประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยมีหลักการสำคัญ คือการทำการศึกษายาอย่างเป็นขั้นตอนตามลำดับ (stepwise approach) เพื่อแสดงให้เห็นว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงมีความคล้ายคลึงกับยาต้นแบบหรือยาชีววัตถุอ้างอิง (reference product) แต่แนวทางฉบับปรับปรุง ค.ศ. 2022 มีการปรับให้ข้อกำหนดต่าง ๆ มีความยืดหยุ่นมากยิ่งขึ้นเพื่อที่จะช่วยลดระยะเวลาและต้นทุนในการพัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึง แต่ยังคงหลักการสำคัญพื้นฐานของการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน (comparability exercise) ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง แนวทางฉบับใหม่เน้นย้ำถึงความสำคัญของการประเมินข้อมูลด้านคุณภาพและฤทธิ์ทางชีวภาพในหลอดทดลอง (quality and functional *in vitro* assessment) ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง โดยระบุว่าให้ใช้วิธีการที่ทันสมัยที่เป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน (state-of-the-art methodologies) ในการตรวจสอบคุณลักษณะ (characterization) ด้านโครงสร้าง คุณสมบัติทางเคมี กายภาพ และฤทธิ์ทางชีวภาพของยา

การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ (key updates) (1,5)

แนวทางฉบับ ค.ศ. 2022 มีการเปลี่ยนแปลงหลายด้าน ได้แก่ คำนิยามและขอบเขต วิธีการและหลักการสำคัญ (ตารางที่ 1) การประเมินด้านคุณภาพ (ตารางที่ 2) และการประเมินด้านที่ไม่ใช่คลินิกและด้านคลินิก (ตารางที่ 4)

คำนิยามและขอบเขต (terminology and scope) (1,5)

เดิมองค์การอนามัยโลกใช้คำศัพท์ similar biotherapeutic product (SBP) แต่แนวทางฉบับใหม่เปลี่ยนมาใช้คำว่า biosimilar แทนเพื่อให้สอดคล้องกับแนวทางสากลที่ใช้คำว่า biosimilar เป็นหลักและได้มีการปรับคำนิยามใหม่เนื่องจากคำนิยามของคำศัพท์เดิมนั้นครอบคลุมเฉพาะชีวเภสัชภัณฑ์ (biotherapeutic product หรือ biopharmaceutical) แต่คำนิยามของคำศัพท์ใหม่นี้ครอบคลุมทั้งชีวเภสัชภัณฑ์และยาชีววัตถุที่มีการตรวจสอบคุณลักษณะอย่างดี (well-characterized biological products) ที่แสดงความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ โดยแนวทางใหม่นี้กำหนดขอบเขตว่าใช้ได้กับชีวเภสัชภัณฑ์และอาจรวมถึง low-molecular weight heparins และอนุพันธ์ของผลิตภัณฑ์จากพลาสมา (recombinant analogs of plasma-derived products) นอกจากนี้ยังเปลี่ยนคำศัพท์ที่เรียกยาชีววัตถุอ้างอิงจากคำว่า reference biotherapeutic product (RBP) มาเป็นคำว่า reference product (RP) และคำว่า extrapolation of indications เป็นคำว่า authorization of indications แทน

วิธีการและหลักการสำคัญ (approach and key principles) (1,5)

แนวทางเดิมกล่าวว่าการพัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึงจะเป็นแนวทางที่เป็นขั้นตอนตามลำดับ (stepwise approach) โดยเริ่มทำการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงในด้านคุณภาพก่อนแล้วค่อยทำการศึกษาด้านที่ไม่ใช่คลินิก และด้านคลินิกตามลำดับ ส่วนแนวทางใหม่เปลี่ยนไปใช้คำว่า “tailored approach” คือการพัฒนาสามารถปรับให้เหมาะสมกับยาแต่ละตัวและมีการอธิบายหลักการสำคัญที่ละเอียดกว่าเดิม เช่น การพัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึงควรเริ่มจากการตรวจสอบคุณลักษณะด้านคุณภาพของยาชีววัตถุอ้างอิงก่อน แล้วค่อยทำการศึกษาเปรียบเทียบยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงด้านโครงสร้างยา/ฤทธิ์ของยา (structural/functional aspect) และการศึกษาทางคลินิก ความคล้ายคลึงกันด้านโครงสร้างและฤทธิ์ของยาเป็นข้อกำหนดเบื้องต้นที่มีความสำคัญมากที่จะส่งผลต่อการออกแบบการศึกษาทางคลินิกภายหลัง โดยที่ยาแต่ละชนิดอาจมีการออกแบบการศึกษาที่ปรับให้เหมาะสมตามความจำเป็น (tailored clinical data package) ที่แตกต่างกันได้

ตารางที่ 1 ความแตกต่างทั่วไปของแนวทางยาชีววัตถุคล้ายคลึงขององค์การอนามัยโลก ค.ศ. 2009 และ 2022

รายละเอียด	2009	2022
คำศัพท์ (terminology)	Similar biotherapeutic product (SBP)	Biosimilar
	Reference biotherapeutic product (RBP)	Reference product
	Extrapolation of indications	Authorization of indications
คำนิยาม (definition)	ชีวเภสัชภัณฑ์ที่มีความคล้ายคลึงกับชีวเภสัชภัณฑ์อ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียน	ยาชีววัตถุที่มีความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียน (licensed reference

รายละเอียด	2009	2022
	ทะเบียน (licensed reference biotherapeutic product, RBP) ในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และ ประสิทธิภาพ	product, RP) ในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ
ขอบเขต (scope)	ใช้กับ well-characterized biotherapeutic products เท่านั้น เช่น รีคอมบิแนนท์โปรตีน	ใช้กับ well-characterized biotherapeutic products และอาจรวมถึง low-molecular-weight heparins และอนุพันธ์ของผลิตภัณฑ์จาก พลาสมา
วิธีการ (approach)	A stepwise approach	A tailored approach
หลักการสำคัญ (key principles)	การพัฒนาฯชีววัตถุคล้ายคลึงเป็นการศึกษาเปรียบเทียบแบบเป็นขั้นตอน (stepwise comparability exercise(s)) โดยเริ่มจากการศึกษาเปรียบเทียบด้านคุณภาพ หากสามารถแสดงว่ามีความคล้ายคลึงกันด้านคุณภาพ การศึกษาด้านที่ไม่ใช่คลินิกกับการศึกษาด้านคลินิกก็อาจจะทำการศึกษาลดลงได้	การพัฒนาฯชีววัตถุคล้ายคลึงควรเริ่มจากการตรวจสอบคุณลักษณะด้านคุณภาพของยาชีววัตถุอ้างอิง แล้วถึงทำการศึกษาเปรียบเทียบในด้านโครงสร้างยา/ฤทธิ์ของยา (structural/functional aspect) และด้านคลินิก โดยที่การแสดงให้เห็นถึงความคล้ายคลึงกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงด้านโครงสร้างและฤทธิ์ของยาเป็นข้อกำหนดเบื้องต้นมีความสำคัญมากที่แสดงว่ามีความคล้ายคลึงกันและผลการศึกษาด้านคุณภาพนี้จะส่งผลต่อการออกแบบการศึกษาด้านคลินิกภายหลังที่อาจปรับให้เหมาะสมตามความจำเป็นที่ต้องทำการศึกษา (tailored clinical data package)
Reference product	ใช้ยาชีววัตถุอ้างอิงจากหลายแหล่งที่มา ทั้งแหล่งที่เป็น local และ nonlocal	เพิ่มความยืดหยุ่นในการใช้ยาชีววัตถุอ้างอิง อาจใช้เพียงแหล่งที่เป็น nonlocal
International reference standard	-	เพิ่มเรื่องสารมาตรฐาน (reference standards) เนื่องจากมีสารมาตรฐานให้เลือกหลากหลายขึ้น
Quantity	-	เพิ่มรายละเอียดเรื่องความแรงและความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ (drug substance, DS) ควรมีความแรงและความเข้มข้นเท่ากับยาชีววัตถุอ้างอิง และมีหน่วยวัดเดียวกัน

นอกจากนี้ยังเพิ่มรายละเอียดเรื่องแหล่งที่มาของยาชีววัตถุอ้างอิงว่าอาจใช้ยาชีววัตถุอ้างอิงที่มีแหล่งที่มาจากแหล่งที่เป็น nonlocal เพียงแหล่งเดียวได้ แต่แนวทางเดิมระบุว่าให้ใช้ยาชีววัตถุอ้างอิงจากแหล่งผลิตที่เป็น local และ nonlocal และแนวทางใหม่มีการเพิ่มรายละเอียดเรื่องสารมาตรฐาน (reference standards) และระบุเรื่องความแรงและความเข้มข้นของตัวยาสำคัญของยาชีววัตถุคล้ายคลึงควรจะมี ความแรงและความเข้มข้นเท่ากับยาชีววัตถุอ้างอิงรวมถึงควรมีหน่วยวัดที่เป็นหน่วยเดียวกัน

การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน (comparability exercise)

ด้านคุณภาพ (quality evaluation หรือ comparative analytical assessment) (1,5)

ความแตกต่างของแนวทางยาชีววัตถุคล้ายคลึง ค.ศ. 2009 และ ค.ศ. 2022 ด้านการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันด้านคุณภาพแสดงในตารางที่ 2 การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันด้านคุณภาพยังคงเหมือนหลักการเดิมโดยจะต้องมีการตรวจสอบคุณลักษณะของยา (characterization) รวมถึงความแปรปรวน (variability) ที่อาจเกิดขึ้นได้ของยาชีววัตถุอ้างอิงก่อน การศึกษาด้านคุณภาพประกอบด้วย การประเมินคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ โครงสร้าง และฤทธิ์ทางชีวภาพของยา (physicochemical, structural and functional assessment) โดยใช้วิธีที่ทันสมัยและรอบด้าน (state-of-the-art and orthogonal methods) การประเมินคุณลักษณะที่สำคัญของยา (critical quality attributes, CQAs) ควรใช้หลักการของการประเมินความเสี่ยงว่าแต่ละคุณสมบัติของยาที่ตรวจสอบนั้นมีผลต่อความปลอดภัย ประสิทธิภาพ เภสัชจลนศาสตร์ และการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายหรือไม่ ซึ่งแต่ละคุณสมบัติของยานั้นอาจจะไม่จำเป็นต้องทำการตรวจสอบด้วยจำนวนรุ่นการผลิตที่เท่ากัน แต่จะประเมินจากคุณลักษณะที่สำคัญมากกว่า (criticality of the particular quality attribute(s))ว่าจะใช้จำนวนรุ่นการผลิตมากหรือน้อย ถ้าคุณลักษณะที่ตรวจสอบนั้นมีความสำคัญมากและส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของยา การใช้รุ่นการผลิตจำนวนมากในการศึกษาก็จะช่วยเพิ่มความเชื่อมั่นของผลการวิเคราะห์ได้เพิ่มขึ้น โดยการประเมินความคล้ายคลึงกันควรกำหนดเกณฑ์ similarity range ไว้ก่อนซึ่งอาจใช้สถิติที่แตกต่างกันได้ วิธีทางสถิติ (statistical approaches) ที่นิยมใช้นิยมใช้ค่าทางสถิติเหล่านี้ในการเปรียบเทียบได้แก่ mean \pm x SD, min-max range และ tolerance intervals ตัวอย่างการตรวจสอบคุณลักษณะด้านคุณภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงโมโนโคลนอลแอนติบอดี (biosimilar monoclonal antibodies) และวิธีวิเคราะห์ (analytical methods) แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ความแตกต่างด้านคุณภาพของแนวทางยาชีววัตถุคล้ายคลึงขององค์การอนามัยโลก ค.ศ. 2009 และ 2022

การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน	2009	2022
Quality evaluation	การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันระหว่างยาชีววัตถุอ้างอิงและยาชีววัตถุคล้ายคลึงในด้านคุณสมบัติทางเคมีกายภาพและชีวภาพ	หลักการยังคงเหมือนเดิมแต่เพิ่มรายละเอียดเรื่องจำนวนรุ่นการผลิตของยาชีววัตถุอ้างอิงและยาชีววัตถุคล้ายคลึง รวมถึงหลักการการประเมินความคล้ายคลึงกัน จำนวนรุ่นการผลิตของยาชีววัตถุอ้างอิง <ul style="list-style-type: none">จำนวนรุ่นที่ใช้ขึ้นกับคุณลักษณะด้านคุณภาพที่สำคัญ (critical quality attributes, CQAs) การใช้จำนวนรุ่นที่เพิ่มขึ้นทำให้เข้าใจความแปรปรวนระหว่างรุ่นการผลิตของยามากขึ้น จำนวนรุ่นการผลิตของยาชีววัตถุคล้ายคลึง <ul style="list-style-type: none">รุ่นที่ใช้ทำการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงควรมาจากรุ่นการผลิตที่จะผลิตเพื่อจำหน่าย และผลิตจากตัวยาคำคัญที่มาจากหลายรุ่นการผลิต

		<ul style="list-style-type: none"> ● จำนวนรุ่นที่ใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น COAs, วิธีการที่ใช้ในการประเมินความคล้ายคลึงกัน การใช้จำนวนรุ่นที่ผลิตที่มากขึ้นจะช่วยลดความเสี่ยงของผลการศึกษาที่เป็น false-positive <p>การประเมินความคล้ายคลึงกัน</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ควรกำหนด predetermined similarity ranges ที่ได้มาจากผลการตรวจสอบคุณลักษณะด้านคุณภาพของยาชีววัตถุอ้างอิงจากหลายจำนวนรุ่นการผลิต ● ยาชีววัตถุคล้ายคลึงจะมีความคล้ายกับยาชีววัตถุอ้างอิงก็ต่อเมื่อคุณลักษณะด้านคุณภาพของยาที่ตรวจสอบอยู่ในช่วง predetermined similarity ranges ที่กำหนดไว้
--	--	--

ตารางที่ 3 การตรวจสอบคุณลักษณะด้านคุณภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงโมโนโคลนอลแอนติบอดีและวิธีวิเคราะห์ (6,7)

Category	Quality attributes	Analytical methods
Physicochemical characterization		
Primary structure	Amino acid sequence Molecular mass N-terminal sequencing C-terminal sequencing Oxidation, deamidation	UPLC-ESI-MS/MS UPLC-ESI-MS UPLC-ESI-MS/MS UPLC-ESI-MS/MS UPLC-ESI-MS/MS
Higher order structures	Secondary structure Tertiary structure Thermal stability	CD spectroscopy (Far UV), FTIR CD spectroscopy (Near UV), NMR DSC
Size variants/ size heterogeneity	Monomer Low molecular weight variants High molecular weight variants	SE-HPLC SE-HPLC SE-HPLC, AUC
Charge variants/ charge heterogeneity	%Acidic, basic variants %Main (neutral) peak Subvisible particles Visible particles	CEX-HPLC, cIEF CEX-HPLC, cIEF Light obscuration Visual inspection
Glycan profile	%G0F, G1F, G2F, afucose, high mannose N-linked glycosylation site	HILIC-UPLC UPLC-ESI-MS/MS
Quantity	Protein concentration	UV/VIS spectroscopy
Functional characterization		
Bioactivity (Potency)	Anti-proliferation activity Apoptosis ADCC, CDC activity	Cell-based assay Cell-based assay Cell-based assay
Target binding	Binding to target FcRn binding FcγR binding	Cell-based binding assay SPR SPR

ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity, CDC: complement dependent cytotoxicity
 AUC: analytical centrifugation, CD spectroscopy: circular dichroism spectroscopy, CEX-HPLC: cation exchange HPLC, cIEF: capillary isoelectric focusing, DSC: differential scanning calorimeter, FTIR: fourier transform infrared spectroscopy, HILIC-UPLC: hydrophilic interaction ultra performance liquid chromatography, NMR spectroscopy: nuclear magnetic resonance spectroscopy, SE-HPLC: size exclusion HPLC, SPR: surface plasmon resonance, UPLC-ESI-MS/MS: ultra-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry

ตัวอย่างคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่ต้องตรวจสอบ ได้แก่ primary structure, higher order structures, glycan profile, charge variants, size variants และความเข้มข้นของโปรตีน (protein concentration หรือ quantity) สำหรับฤทธิ์ทางชีวภาพของยาต้องตรวจสอบการจับกับเป้าหมายยา (target binding) และตรวจสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ (bioactivity or functional activity) ที่สัมพันธ์กับกลไกการออกฤทธิ์ของยา เช่น ถ้ากลไกการออกฤทธิ์ของแอนติบอดีเกี่ยวข้องกับโครงสร้างส่วน Fc ของแอนติบอดี ดังนั้นการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันควรทำการศึกษาให้ครอบคลุมเรื่องการจับกับ Fc γ receptor หรือการจับ C1q และการตรวจสอบรูปแบบของไกลแคนที่ Fc ด้วย เนื่องจากคุณลักษณะเหล่านี้สามารถส่งผลกระทบต่อฤทธิ์ของแอนติบอดี เช่น การเกิด ADCC หรือ CDC ที่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพยาได้

การศึกษาด้านที่ไม่ใช่คลินิก (nonclinical evaluation) (1,5)

ความแตกต่างของแนวทางยาชีววัตถุคล้ายคลึง ค.ศ. 2009 และ ค.ศ. 2022 ด้านที่ไม่ใช่คลินิกแสดงในตารางที่ 4 แนวทาง ค.ศ. 2022 มีการแก้ไขในส่วนที่เป็นการศึกษาด้านที่ไม่ใช่ทางคลินิก แนวทางใหม่ให้ความสำคัญอย่างมากกับการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro* studies) โดยเฉพาะเรื่องการจับกับเป้าหมายยา

ตารางที่ 4 ความแตกต่างของแนวทางยาชีววัตถุคล้ายคลึงด้านที่ไม่ใช่คลินิกและด้านคลินิก ขององค์การอนามัยโลก ค.ศ. 2009 และ 2022

ประเด็น	2009	2022
Nonclinical evaluation	ควรทำการศึกษาความเป็นพิษแบบให้ยาซ้ำ (repeat-dose toxicity study)	มีการเปลี่ยนแปลงโดยเริ่มจากการศึกษาในหลอดทดลองก่อนแล้วจึงทำการประเมินว่าการศึกษาในสัตว์ทดลองยังมีความจำเป็นหรือไม่ หากมีความจำเป็นต้องทำการศึกษาในสัตว์ทดลองให้ใช้หลักการ 3Rs
Clinical evaluation	ควรทำการศึกษาเริ่มจากการศึกษาเปรียบเทียบด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic, PK) และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic, PD) แล้วถึงทำการศึกษาด้านประสิทธิภาพ (efficacy study) โดยจะต้องมีการเก็บข้อมูลเรื่องความปลอดภัย (safety) และการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immunogenicity) และในกรณีที่เป็นยาที่ต้องใช้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ควรมีการเก็บข้อมูลเรื่องการกระตุ้นภูมิคุ้มกันอย่างน้อย 1 ปี	มีการปรับเปลี่ยนเรื่องการศึกษาด้านคลินิกโดยจะพิจารณาแล้วแต่กรณี โดยที่การศึกษาเปรียบเทียบด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์เพียงพอสำหรับการประเมินด้านคลินิก ขณะที่การศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยอาจจะไม่มีความจำเป็นหากการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันด้านอื่น ๆ แสดงให้เห็นอย่างเพียงพอว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงมีความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง โดยยังคงเก็บข้อมูลเรื่องความปลอดภัยจากการศึกษาเปรียบเทียบด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ และควรมีการเก็บข้อมูลเรื่องการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายด้วย ยกเว้น อินซูลิน somatropin filgrastim และ teriparatide อาจจะไม่มีความจำเป็น

และฤทธิ์ทางชีวภาพของยา เนื่องจากการศึกษาในหลอดทดลองมีความจำเพาะและมีความไวในการตรวจสอบความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงได้ดีกว่าการศึกษาในสัตว์ทดลอง (*in vivo studies*) ดังนั้นในแนวทางใหม่นี้ จึงไม่แนะนำให้ทำการศึกษาในสัตว์ทดลอง หากมีความจำเป็นควรปฏิบัติตามหลัก 3Rs (replace, reduce, refine) เพื่อลดการใช้สัตว์ทดลองในการศึกษาให้มากที่สุดและใช้เท่าที่มีความจำเป็น

การศึกษาด้านคลินิก (clinical evaluation) (1,5)

ความแตกต่างของแนวทางยาชีววัตถุคล้ายคลึง ค.ศ. 2009 และ ค.ศ. 2022 ด้านคลินิกแสดงในตารางที่ 4 วัตถุประสงค์ของการศึกษาด้านคลินิกเพื่อที่จะเป็นการยืนยันว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง แนวทาง ค.ศ. 2022 ได้ปรับปรุงให้มีความยืดหยุ่นมากขึ้น โดยระบุว่าข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics, PK) และ/หรือเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics, PD) รวมถึงข้อมูลเรื่องความปลอดภัยและการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายนั้นเพียงพอสำหรับการประเมินความคล้ายคลึงกันด้านคลินิกระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง โดยการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่มีความจำเป็นอีกต่อไป ถ้าข้อมูลส่วนอื่น ๆ ได้พิสูจน์แล้วว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงมีความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ดังนั้นความจำเป็นในการศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย (confirmatory efficacy and safety studies) จะพิจารณาเป็นกรณีไป

ตัวอย่างกรณีศึกษา เช่น อินซูลินเป็นยาที่มีการตรวจสอบคุณลักษณะอย่างครอบคลุมทุกด้าน (well-characterized) และมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ชัดเจน ดังนั้นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงอินซูลินกับอินซูลินต้นแบบหรือยาชีววัตถุอ้างอิงโดยการศึกษา euglycemic clamp ร่วมกับการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ก็เพียงพอที่จะยืนยันความคล้ายคลึงกันของประสิทธิภาพของยาได้ กรณี filgrastim สามารถใช้จำนวน absolute neutrophil และจำนวนเซลล์ที่มี CD34⁺ เป็นตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic markers) ร่วมกับการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ก็เพียงพอสำหรับการประเมินความคล้ายคลึงกันของประสิทธิภาพของยาเช่นกัน โดยระหว่างที่ทำการศึกษา PK/PD ควรจะมีการเก็บข้อมูลเรื่องความปลอดภัยระหว่างทำการศึกษาร่วมด้วย และต้องมีการจัดทำแผนจัดการความเสี่ยง (risk management plan) เพื่อติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาภายหลังที่ยาออกสู่ท้องตลาด

สำหรับประเด็นการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย ถ้ายาชีววัตถุคล้ายคลึงมีความคล้ายกับยาชีววัตถุอ้างอิงมากและจากการประเมินโดยอ้างอิงจากความเสี่ยง (risk-based evaluation) แล้วพบว่ามีความเสี่ยงต่ำที่ยาจะกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย การศึกษาการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายอาจจะไม่มีความจำเป็นเลย เช่น กรณีอินซูลิน เนื่องจาก anti-insulin antibodies ไม่ได้มีผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัย แต่ในทางตรงกันข้าม กรณีของ erythropoietin การศึกษาเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงยังมีความจำเป็นเนื่องจากในอดีตมีรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (serious adverse events) ของยาชีววัตถุอ้างอิง กรณีการขออนุมัติขยายข้อบ่งใช้

แนวทางฉบับปรับปรุงกล่าวว่าการที่จะอนุมัติขยายข้อบ่งชี้ใด ๆ ของยาชีววัตถุคล้ายคลึง จะขึ้นกับข้อมูล การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่มีอย่างเพียงพอ มากกว่าที่จะอนุมัติขยายข้อบ่งชี้ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงไปยังทุก ๆ ข้อบ่งชี้ของยาชีววัตถุอ้างอิง

บทสรุป

แนวทางยาชีววัตถุคล้ายคลึง ฉบับปรับปรุง ค.ศ. 2022 มีการปรับปรุงแก้ไขข้อกำหนดต่าง ๆ ให้เข้ากับองค์ความรู้เรื่องยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่เปลี่ยนแปลงไปและปรับให้มีความสอดคล้องกับแนวทางขององค์กรสากลอื่น ๆ รวมถึงกำหนดให้ข้อกำหนดต่าง ๆ มีความชัดเจนและมีความยืดหยุ่นมากขึ้นกว่าแนวทางฉบับเดิม โดยเฉพาะในประเด็นการศึกษาด้านคลินิกที่ปรับให้มีความยืดหยุ่นมากขึ้นเนื่องจากองค์ความรู้และหลักฐาน การศึกษาต่าง ๆ จำนวนมากที่แสดงความคล้ายคลึงกันของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาต้นแบบที่สั่งสมมาจนถึง ปัจจุบัน จึงส่งผลให้แนวทางการกำกับดูแลในปัจจุบันและมุมมองของการกำกับดูแลการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุ คล้ายคลึงมีการปรับเปลี่ยนกระบวนทัศน์ (paradigm shift) และมีความผ่อนปรนมากยิ่งขึ้นกว่าในอดีต อย่างไรก็ตามแนวทางฉบับปรับปรุงใหม่นี้ยังคงเน้นย้ำความสำคัญของการประเมินความคล้ายคลึงกันด้าน คุณภาพและฤทธิ์ทางชีวภาพของยาที่มากกว่าเดิมเนื่องจากความก้าวหน้าด้านเครื่องมือวิเคราะห์และเทคนิค ต่าง ๆ ที่ช่วยให้เข้าใจความสัมพันธ์ด้านโครงสร้างยากับฤทธิ์ทางชีวภาพของยามากขึ้น รวมถึงประสบการณ์ ของผู้กำกับดูแลการขึ้นทะเบียนและประสบการณ์การพัฒนาชีววัตถุคล้ายคลึงของอุตสาหกรรมยาด้วย

นอกจากนี้แนวทาง WHO ฉบับปรับปรุงนี้มีความสอดคล้องกับ (ร่าง) แนวทางการกำกับดูแลยา ชีววัตถุคล้ายคลึงของ International Council for Harmonization (ICH) ที่ได้เสนอหลักการสำคัญว่า การศึกษาในสัตว์ทดลองและการศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกอาจจะไม่มีความจำเป็นเนื่องจากการศึกษา เปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันด้านประสิทธิภาพทางคลินิกมีความไว้น้อยที่สุด (least sensitive) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ด้านคุณภาพ เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (8,9) ดังนั้นแนวทางฉบับปรับปรุงนี้น่าจะช่วยสนับสนุน ประเทศที่ยังไม่มีกฎระเบียบในการกำกับดูแลการขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึง ให้มีแนวทางที่ชัดเจนมากขึ้น และแนวทางนี้ยังช่วยสนับสนุน WHO prequalification program ที่นำแนวทางไปประยุกต์ใช้กับการ คัดเลือกยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่มีคุณภาพ (prequalified biosimilars) ซึ่ง WHO prequalification program ได้กำหนดยาชีววัตถุคล้ายคลึงไว้ 3 รายการ ได้แก่ rituximab, trastuzumab และ insulins โดยสรุปแนวทาง ฉบับปรับปรุงของ WHO นี้จะส่งผลต่อการพัฒนาชีววัตถุคล้ายคลึง ต่อไปในอนาคตอันใกล้ จะช่วยลดทั้ง ระยะเวลาและต้นทุนในการพัฒนา ยา เกิดการแข่งขันในอุตสาหกรรมยาซึ่งจะส่งผลต่อราคา ยา และทำให้ผู้ป่วย สามารถเข้าถึงชีวเภสัชภัณฑ์ที่จำเป็น มีคุณภาพดี มีราคาสมเหตุสมผลในการรักษาโรคได้มากยิ่งขึ้นต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. (2022). Guidelines on evaluation of biosimilars. Replacement of annex 2 of WHO technical report series, No. 977. In WHO Expert Committee on Biological Standardization: Seventy-fifth report. Geneva: World Health Organization.
2. European Medicines Agency. Medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>. (Accessed on 2023 Sept 1).
3. US Food & Drug Administration. Purple book: Lists of licensed biological products with reference product exclusivity and biosimilarity or interchangeability evaluations. <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/purple-book-lists-licensed-biological-products-reference-product-exclusivity-and-biosimilarity-or>. (Accessed on 2023 Sept 1).
4. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ระบบค้นหาข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/FRM_SEARCH_DRUG.aspx. (Accessed on 2023 Sept 1).
5. Kang HN, Wadhwa M, Knezevic I, Ondari C, Simao M. WHO guidelines on biosimilars: Toward improved access to safe and effective products. *Ann N Y Acad Sci.* 2023 Mar;1521(1):96-103.
6. Visser J, Feuerstein I, Stangler T, Schmiederer T, Fritsch C, Schiestl M. Physicochemical and functional comparability between the proposed biosimilar rituximab GP2013 and originator rituximab. *BioDrugs.* 2013 Oct;27(5):495-507.
7. Nupur N, Joshi S, Gulliarne D, Rathore AS. Analytical similarity assessment of biosimilars: Global regulatory landscape, recent studies and major advancements in orthogonal platforms. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Feb 9;10:832059. doi: 10.3389/fbioe.2022.832059.
8. Niazi SK, Al-Shaqha WM, Mirza Z. Proposal of International Council for Harmonization (ICH) guideline for the approval of biosimilars. *J Mark Access Health Policy.* 2022 Nov 17;11(1):2147286. doi: 10.1080/20016689.2022.2147286.
9. Cohen HP, Turner M, McCabe D, Woollett GR. Future evolution of biosimilar development by application of current science and available evidence: The developer's perspective. *BioDrugs.* 2023 Sep;37(5):583-593. doi: 10.1007/s40259-023-00619-0.