

สรุปหลักการการศึกษาเปรียบเทียบสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตและความแตกต่างจากการศึกษาเปรียบเทียบสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง

A brief concept of comparability study for manufacturing process change of biological products and its difference from biosimilar products

วิทวัส วิริยะบัญชา อาภาสินี สานุพันธ์

สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

บทนำ

ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะโครงสร้างที่ซับซ้อนประกอบด้วยคุณสมบัติต่างๆ ที่แตกต่างกันอย่างยิ่งเมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาเคมี⁽¹⁾ ทำให้ผลิตภัณฑ์ประเภทนี้ไม่สามารถใช้การทดสอบคุณสมบัติทางเคมีกายภาพเพียงอย่างเดียวในการระบุว่าผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาขึ้นหรือผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นหลังมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งมีคุณสมบัติเช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ต้นแบบหรือผลิตภัณฑ์ก่อนการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต ซึ่งการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตอาจส่งผลกระทบต่อคุณลักษณะสำคัญของผลิตภัณฑ์ ดังนั้นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบคุณลักษณะหรือคุณสมบัติต่างๆ ของผลิตภัณฑ์ ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต หรือที่เรียกว่า การศึกษาเปรียบเทียบ (comparability study/comparability exercise) จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งสำหรับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ

การศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ อาจพบเห็นได้ในบริบทอื่นที่แตกต่างออกไป เช่น ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่ผลิตขึ้นโดยมีลักษณะคล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง หรือที่เรียกว่า ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilars) นั้น ก็จำเป็นต้องมีการดำเนินการเพื่อเปรียบเทียบคุณลักษณะต่างๆ ของผลิตภัณฑ์เทียบกับผลิตภัณฑ์ต้นแบบเช่นกัน⁽²⁾ เพื่อยืนยันว่าผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาขึ้นมีคุณสมบัติต่างๆ ไม่ต่างไปจากผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงทั้งด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ซึ่งการศึกษาเปรียบเทียบสำหรับผลิตภัณฑ์ประเภทนี้มักเรียกว่า การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึง (comparability exercise) ซึ่งเป็นคำเดียวกันกับการศึกษาเปรียบเทียบที่กล่าวไว้ก่อนหน้านี้

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีรายละเอียดและกระบวนการที่ซับซ้อนกว่ามากเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต แม้ว่าเป็นการศึกษาที่มีหลักการคล้ายกันก็ตาม ด้วยเหตุนี้ในบทความนี้จะนำเสนอเฉพาะหลักการและวิธีดำเนินการสำหรับของการศึกษาความเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต รวมทั้งความแตกต่างระหว่างการศึกษาความเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงและการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันของยาชีววัตถุคล้ายคลึงเพื่อให้ผู้อ่านมีความเข้าใจในประเด็นสำคัญของการศึกษาประเภทนี้และสามารถปรับประยุกต์ใช้ในงานที่เกี่ยวข้องได้

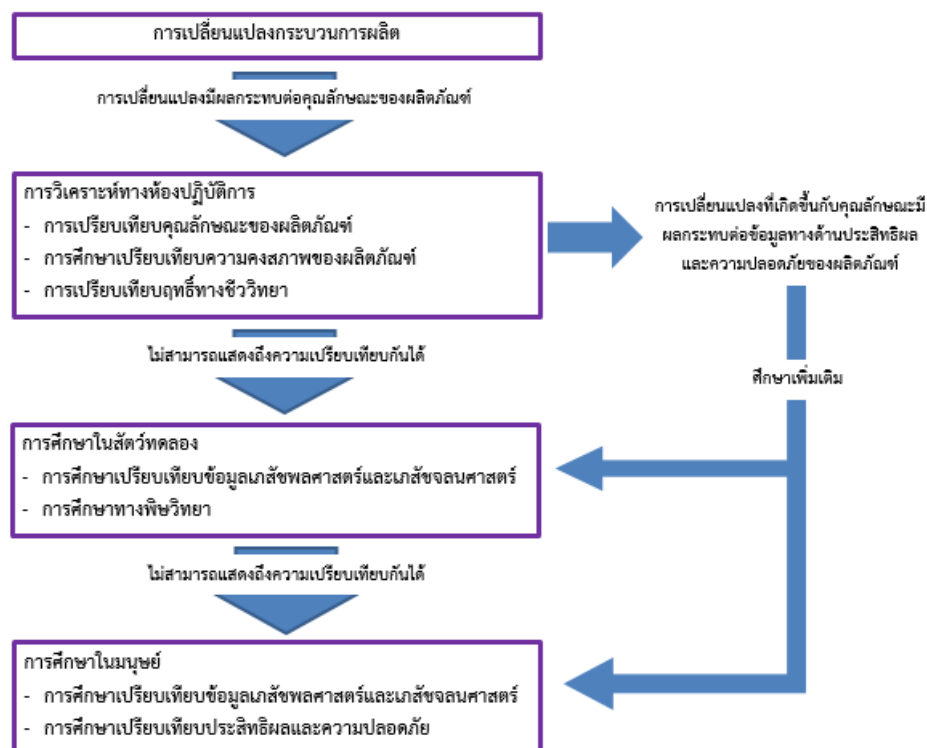
การศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต

เนื่องจากผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุมีลักษณะโครงสร้างที่ซับซ้อน ทำให้กระบวนการผลิตที่ใช้มีความแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ยาเคมี จึงอาจกล่าวในอีกนัยหนึ่งได้ว่าผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุนั้นคือ ผลิตภัณฑ์ที่ถูกกำหนดโดยกระบวนการผลิต (process-defined product)⁽³⁾ ด้วยเหตุนี้เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น อาทิ การเปลี่ยนสถานที่ผลิต การ

เปลี่ยนแปลงปริมาณการผลิตตัวยาสำคัญ การปรับปรุงสูตรตำรับ การเปลี่ยนชนิดสารเคมีหรืออุปกรณ์ การเปลี่ยนชนิดของเซลล์ที่ใช้ผลิตตัวยาสำคัญ ฯลฯ การเปลี่ยนแปลงทั้งหลายล้วนเกิดผลกระทบกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุได้ทั้งนั้น ไม่ว่าจะเป็นระหว่างกระบวนการวิจัยและพัฒนาหรือหลังผลิตภัณฑ์ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับแล้วก็ตาม เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์สามารถเกิดขึ้นได้ตลอดวงจรชีวิตของผลิตภัณฑ์ ซึ่งผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนี้จะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น จึงต้องมีการทดสอบเพื่อยืนยันว่าการเปลี่ยนแปลงที่นำมาปรับใช้กับกระบวนการผลิตไม่มีผลกระทบต่อภาพรวมของผลิตภัณฑ์ โดยอ้างอิงจากการศึกษาที่แสดงความเปรียบเทียบกันได้ของผลิตภัณฑ์ควรสอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาทางด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ก่อนมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตหรือตามที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาไว้ ด้วยเหตุนี้การศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตจึงมีวัตถุประสงค์สำคัญเพื่อยืนยันว่า ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตมีความแตกต่างกันหรือไม่ โดยสามารถระบุได้ว่าผลจากการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์นั้นทำให้ผลิตภัณฑ์มีข้อมูลทั้งทางด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยจากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่เปรียบเทียบกันได้กับผลิตภัณฑ์ที่เป็นต้นแบบหรือผลิตภัณฑ์ก่อนมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตอย่างไร⁽⁴⁾ โดยพิจารณาจากผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบคุณลักษณะที่สำคัญ หรือผลการทดสอบในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์ของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต ทั้งนี้ผลลัพธ์ของการเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์จากการศึกษาดังกล่าว ไม่จำเป็นจะต้องแสดงถึงความเหมือนกันระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตที่นำมาเปรียบเทียบ แต่ผลลัพธ์ของการศึกษาต้องสามารถแสดงถึงความเปรียบเทียบกันได้

แนวทางการศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต

การทดสอบความเปรียบเทียบกันได้มีหลากหลายวิธีการขึ้นอยู่กับความเสี่ยงของการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับตัวผลิตภัณฑ์ ตลอดจนผลกระทบต่อคุณลักษณะสำคัญของผลิตภัณฑ์ไม่ว่าผลกระทบนั้นจะเกี่ยวข้องกับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ข้อมูลประสิทธิผล และความปลอดภัยที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ใช้ผลิตภัณฑ์



ภาพที่ 1 ลำดับวิธีการศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต

โดยทั่วไปหลักการทดสอบด้วยการวิเคราะห์ อาทิ การทดสอบคุณสมบัติทางเคมีกายภาพและชีวเคมี การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ การทดสอบความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ ฯลฯ เป็นวิธีดำเนินการในขั้นแรกที่ยินยอมใช้เพื่อยืนยันความเปรียบเทียบกันได้ระหว่างผลิตภัณฑ์⁴ ทั้งนี้เพื่อเชื่อมโยงไปถึงความเปรียบเทียบกันได้ของผลิตภัณฑ์ในส่วนของคุณภาพประสิทธิผลและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ต่อไป ซึ่งในกรณีที่ผลจากการวิเคราะห์ไม่สามารถยืนยันถึงความเปรียบเทียบกันได้ของผลิตภัณฑ์อย่างเหมาะสม การพิจารณาเพื่อศึกษาความเปรียบเทียบกันได้ในสัตว์ทดลองไม่ว่าจะเป็นการศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ หรือการทดสอบพิษวิทยาของผลิตภัณฑ์อาจนำมาใช้เพื่อยืนยันข้อมูลความเปรียบเทียบกันได้ของผลิตภัณฑ์ในส่วนที่ยังบกพร่องอยู่ และในกรณีที่คุณลักษณะของผลิตภัณฑ์หลังเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตที่ไม่สามารถพิสูจน์ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้จากการวิเคราะห์ที่กำหนดไว้หรือจากการศึกษาในสัตว์ทดลองก็ตาม การศึกษาทดลองในมนุษย์ด้วยรูปแบบการศึกษาที่เหมาะสมเป็นวิธีดำเนินการในลำดับถัดไปเพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ว่าไม่แตกต่างไปจากเดิม

ขั้นตอนการดำเนินการเพื่อการศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต

สำหรับการวางแผนวิธีการเปรียบเทียบและการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ สิ่งแรกที่ควรคำนึงถึงคือการวิเคราะห์ปัจจัยวิกฤตหรือคุณลักษณะสำคัญของผลิตภัณฑ์ (Critical quality attributes: CQAs)⁽³⁾ ที่หากมีการเปลี่ยนแปลงหรือแตกต่างไปจากเดิมจะส่งผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์ โดยผลกระทบที่กล่าวถึงนั้นมีความหมายครอบคลุมตั้งแต่คุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ ข้อมูลประสิทธิผล และข้อมูลความปลอดภัยของยา การวิเคราะห์ดังกล่าวนอกจากจะทำให้ทราบถึงปัจจัยที่มีความสำคัญต่อผลิตภัณฑ์แล้ว ยังทำให้ทราบถึงผลของความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากผลกระทบของปัจจัยนั้นๆ ของผลิตภัณฑ์ ซึ่งสามารถใช้ในการติดตามและควบคุมความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงได้

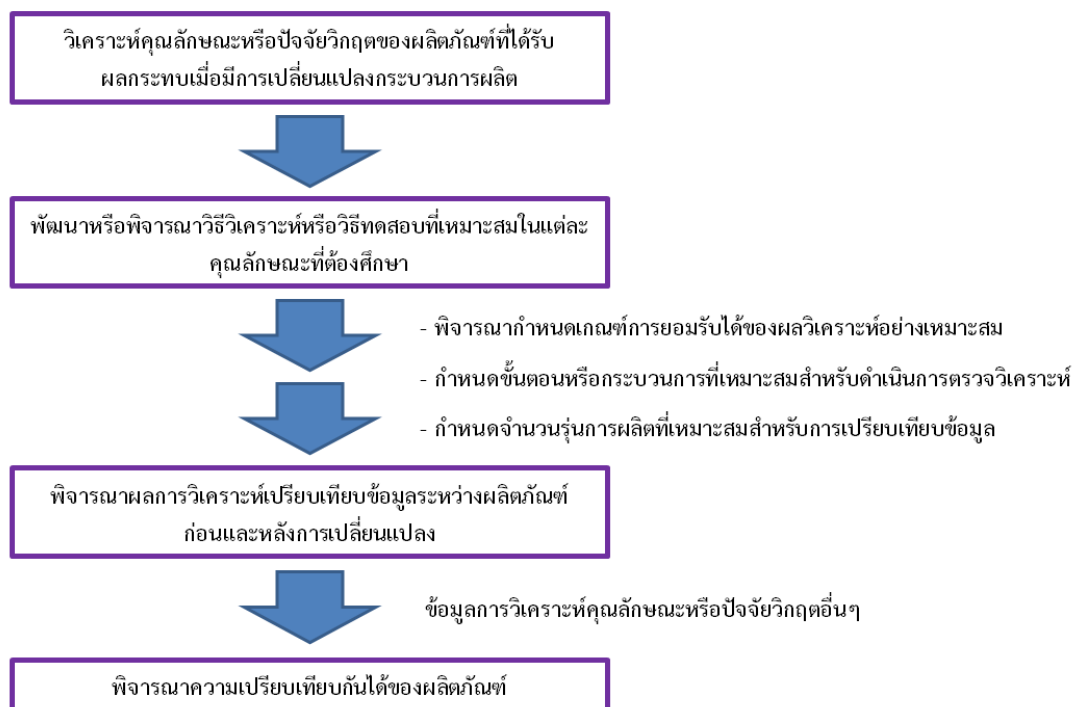
เมื่อทราบถึงปัจจัยสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อผลิตภัณฑ์แล้ว การกำหนดวิธีวิเคราะห์ให้มีความเหมาะสมต่อการตรวจสอบหรือเปรียบเทียบองค์ประกอบดังกล่าวระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตควรพิจารณาอย่างระมัดระวัง โดยวิธีวิเคราะห์ที่นำมาใช้ไม่จำเป็นจะต้องเป็นวิธีวิเคราะห์ที่กำหนดไว้ในทะเบียนตำรับยาตามที่ได้รับอนุมัติ แต่การทดสอบที่นำมาใช้ควรมีความละเอียดอ่อนเพียงพอที่จะตรวจสอบหรือติดตามความแตกต่างของคุณลักษณะใดลักษณะหนึ่งของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการเปรียบเทียบได้ โดยการคัดเลือกวิธีวิเคราะห์อาจพิจารณาข้อมูลในส่วนอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น มูลค่าที่ต้องใช้ในการทดสอบ ความเชี่ยวชาญของบุคลากรในการดำเนินการ ความจำเพาะต่อคุณลักษณะของวิธีวิเคราะห์ เป็นต้น⁽⁵⁾ นอกจากนี้ในการเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ควรพิจารณาถึงการนำวิธีการทดสอบคุณสมบัติต่างๆ หลายด้านมาใช้ร่วมกันด้วย เนื่องจากในหลายๆ ครั้ง การวิเคราะห์ด้วยวิธีวิเคราะห์เพียงวิธีเดียวอาจไม่เพียงพอที่จะระบุถึงผลลัพธ์ในทุกทางที่จะใช้ยืนยันความคล้ายคลึงและความเปรียบเทียบกันได้ของผลิตภัณฑ์ และไม่สามารถนำไปใช้ในการสรุปผลความเปรียบเทียบกันได้ของผลิตภัณฑ์ในเวลาต่อมา⁽⁴⁾

การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น	ตัวอย่างปัจจัยที่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลง	ตัวอย่างวิธีวิเคราะห์ที่สามารถนำมาใช้ได้
Amino acid sequence - Amino acid substitution - Deamidation - Oxidation	- การเปลี่ยน fermentation media - การเปลี่ยนกระบวนการ purification - ความคงตัวของ Cell line ใหม่ที่นำมาใช้ - การปรับเปลี่ยนสูตรตำรับ	- TPM/MS - CE - IEF - IEC-HPLC - CD
Aggregation	- การปรับเปลี่ยนสูตรตำรับ - การเพิ่มความเข้มข้นของผลิตภัณฑ์ยา	- AUC - Light scattering - SEC-HPLC
Glycosylation profile	- การเปลี่ยนระยะเวลาของกระบวนการ fermentation - การเปลี่ยนชนิดของ cell line - การเปลี่ยนสภาวะแวดล้อมระหว่างกระบวนการ fermentation	- CE - LC-MS - MS/MS - ESI - MALDI-TOF
Disulfide shuffling/rearrangement	- การเปลี่ยนสภาวะแวดล้อมระหว่างกระบวนการ fermentation	- TPM papain digestion/ HIC HPLC

ภาพที่ 2 ตัวอย่างการวิเคราะห์ผลกระทบเมื่อเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุและวิธีการวิเคราะห์ที่สามารถนำมาใช้ดำเนินการได้⁽⁵⁾ (TPM = Trypsin peptide mapping, MS = Mass spectrometry, CE = Capillary electrophoresis, IEF = Isoelectric focusing gel electrophoresis, IEC = Ion-exchange chromatography, HPLC = High-performance liquid chromatography, CD = Circular dichroism, AUC = Analytical ultracentrifugation, SEC = Size exclusion chromatography, LC = Liquid chromatography, ESI = Electrospray ionization mass spectrometry, MALDI-TOF = Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight, HIC = Hydrophobic interaction column)

เมื่อกำหนดวิธีวิเคราะห์ที่เหมาะสมได้แล้ว การกำหนดเกณฑ์การยอมรับ (acceptance criteria) ของผลวิเคราะห์ อาจพิจารณาได้จากการวิเคราะห์แนวโน้ม (trend analysis) ของผลการวิเคราะห์จากกระบวนการผลิตที่เคยดำเนินการมาก่อนหน้านี้ ซึ่งปริมาณข้อมูลผลการวิเคราะห์จากกระบวนการผลิตที่มากเพียงพอจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการใช้พิจารณาความเบี่ยงเบนของกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ที่เคยเกิดขึ้นและนำมาใช้ในการกำหนดช่วงของเกณฑ์การยอมรับตามลำดับ⁽³⁾ ทั้งนี้ ตามปกติการกำหนดช่วงของเกณฑ์การยอมรับของผลวิเคราะห์ในการศึกษาความเปรียบเทียบกับกันได้ไม่ควรกว้างกว่าหรือเท่ากับที่พบในรายการวิธีวิเคราะห์ของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป ซึ่งเป็นข้อมูลที่มีการอ้างอิงจากข้อมูลระหว่างการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ในขณะนั้น และเป็นการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ทางคุณภาพขั้นพื้นฐาน แต่ในการทดสอบความเปรียบเทียบกับกันได้ของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตนั้น เนื่องจากผลิตภัณฑ์มีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นและอาจส่งผลกระทบต่อภาพรวมของผลิตภัณฑ์ ทำให้ผลิตภัณฑ์แสดงคุณลักษณะต่างๆ ออกมาไม่เหมือนกับผลิตภัณฑ์ที่ผลิตก่อนหน้านี้ ด้วยเหตุนี้บ่อยครั้งที่ผลิตภัณฑ์หลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตมีผลการทดสอบที่เข้าเกณฑ์การยอมรับได้ตามรายการวิธีวิเคราะห์ในทะเบียนตำรับยาที่ได้รับอนุมัติ⁽⁴⁾ แต่ไม่สามารถสรุปถึงความเปรียบเทียบกับกันได้กับผลิตภัณฑ์ก่อนเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต ดังนั้นในการศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของผลิตภัณฑ์เป็นหลัก เกณฑ์การยอมรับได้ของผลการทดสอบจึงควรกำหนดให้อยู่ในช่วงที่มีความรัดกุมกว่าที่ระบุในรายการวิธีวิเคราะห์ ประกอบกับการวิเคราะห์โดยมีจำนวนรุ่นการผลิตที่เหมาะสม เพื่อนำมายืนยันความเปรียบเทียบกับกันได้ของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต และเพื่อยืนยันถึงคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่แสดงถึงข้อมูลประสิทธิภาพและข้อมูลความปลอดภัยของยาที่ไม่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม อย่างไรก็ตามการกำหนดเกณฑ์การยอมรับได้ของวิธีวิเคราะห์ อาจต้องพิจารณาความ

เบี่ยงเบน (variability) ในการแสดงผลลัพธ์ของวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ควบคุมไปด้วย เนื่องจากแต่ละวิธีวิเคราะห์ก็มีคุณสมบัติและข้อจำกัดที่ต่างกันอย่างออกป⁽³⁾



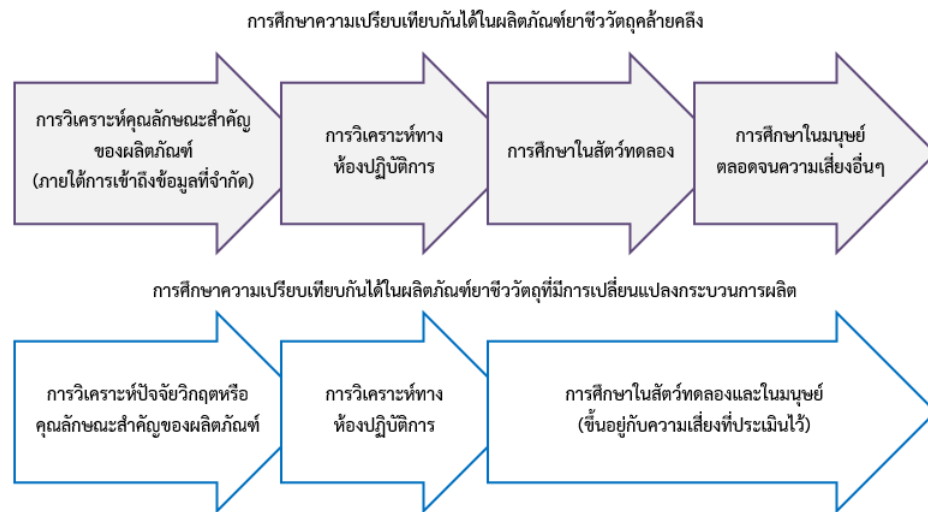
ภาพที่ 3 ลำดับการดำเนินการเพื่อวิเคราะห์ความเปรียบเทียบกับได้ของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต

คุณลักษณะสำคัญของผลิตภัณฑ์บางอย่างอาจไม่สามารถพิสูจน์ได้อย่างถ้อยแท้ โดยการอ้างอิงจากผลทดสอบตามวิธีวิเคราะห์เพียงอย่างเดียว และทำให้ไม่สามารถประเมินถึงความเปรียบเทียบกับได้ตามลำดับเนื่องจากการทดสอบดังกล่าวอาจไม่สามารถระบุถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้อย่างสมเหตุสมผล เช่น การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ข้อมูลพิษวิทยา อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เป็นต้น การพิจารณาเพื่อทำการศึกษาเพิ่มเติมในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์ จึงมีความจำเป็นเพื่อใช้ยืนยันถึงประสิทธิภาพและข้อมูลความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ว่าไม่มีความแตกต่างจากผลิตภัณฑ์ก่อนเปลี่ยนแปลงที่นำมาใช้เป็นต้นแบบ

ความแตกต่างระหว่างการศึกษเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตและการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง

การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่พัฒนาขึ้นและผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงนั้น แม้ว่าจะมีหลักการในภาพรวมที่คล้ายกันกับของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต การศึกษาเปรียบเทียบในบริบทนี้มีความซับซ้อนและรัดกุมกว่ามากเมื่อเทียบกับการศึกษาในประเด็นที่กล่าวมาก่อนหน้านี้⁽⁶⁾ ทั้งการแสดงความคล้ายคลึงกันทางด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์เมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง เนื่องจากการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นผู้ผลิตจำเป็นต้องพัฒนากระบวนการผลิตตั้งแต่กระบวนการขั้นต้นไปจนถึงผลิตภัณฑ์สุดท้าย โดยมีจุดมุ่งหมายให้ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นมาสามารถแสดงคุณสมบัติในด้านต่างๆ ที่คล้ายคลึงกันกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง (biosimilarity) บนพื้นฐานความครบถ้วนของข้อมูลการศึกษาต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ (totality of evidence)⁽⁷⁾ ดังนั้นกระบวนการควบคุมความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวจึงมีมากกว่าผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มี

การเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตบางส่วนที่ต้องการทราบถึงความเสี่ยงที่เทียบกันได้ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ ก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต



ภาพที่ 4 ความแตกต่างระหว่างการศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตและผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง

การศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงและผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอ้างอิงด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ถือเป็นข้อมูลพื้นฐานที่สำคัญสำหรับการประเมินความคล้ายคลึงของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ ซึ่งก่อนดำเนินการศึกษาเปรียบเทียบนั้น การศึกษาคุณลักษณะสำคัญของผลิตภัณฑ์อย่างละเอียด ตลอดจนวิธีที่เหมาะสมในการวิเคราะห์หรือเปรียบเทียบคุณลักษณะต่างๆ รวมทั้งการกำหนดค่าความยอมรับได้ของผลวิเคราะห์นั้น มีความสำคัญอย่างยิ่งเพื่อใช้ในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงระหว่างผลิตภัณฑ์ และเป็นองค์ประกอบที่สำคัญอย่างหนึ่งในการวิเคราะห์เพื่อสรุปถึงความเทียบกันได้ของผลิตภัณฑ์ หากแต่ว่าการเข้าถึงข้อมูลของผลิตภัณฑ์ต้นแบบนั้นอย่างจำกัดเป็นปัญหาที่พบได้ทั่วไป เนื่องจากผู้ผลิตและผู้พัฒนาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นเป็นคนละคนกันกับผู้ผลิตผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง⁽⁸⁾

นอกจากการเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ในประเด็นทางด้านคุณภาพแล้ว สิ่งหนึ่งที่ทำให้การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงและการศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตมีความแตกต่างกันอย่างมาก คือ ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงจำเป็นต้องดำเนินการศึกษาเปรียบเทียบทั้งการศึกษาในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์ร่วมด้วยเสมอ⁽⁶⁾ ไม่ว่าผลจากการศึกษาเปรียบเทียบทางด้านคุณภาพจะมีเพียงพอแล้วก็ตาม ทั้งนี้เพื่อยืนยันว่าผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาขึ้นให้คล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงนี้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ผลิตภัณฑ์ไม่ต่างไปจากผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง โดยการศึกษาอาจเริ่มจากการศึกษาทางด้านเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ก่อน แล้วจึงนำผลดังกล่าวมาใช้ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์เมื่อนำมาใช้ทางคลินิก ในขั้นตอนนี้จะเห็นได้ว่าสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตอาจไม่ต้องดำเนินการในขั้นนี้หากการวิเคราะห์ที่ใช้สามารถยืนยันความเทียบกันได้ของผลิตภัณฑ์ได้อย่างเพียงพอแล้ว นอกจากนี้สำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจจำเป็นต้องดำเนินการศึกษาตามหลักการของแผนการจัดการความเสี่ยง (Risk management plan; RMP หรือ Risk evaluation and mitigation strategy; REMS) ร่วมด้วย เพื่อติดตามความเสี่ยงอื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้นหรือยังไม่พบการรายงานในระหว่างที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบ

สรุป

การศึกษาเปรียบเทียบเป็นหลักการสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง แม้ว่าจะมีหลักการที่คล้ายกันก็ตาม โดยการศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตนั้นประกอบด้วย การวิเคราะห์และวางแผนการดำเนินการอย่างเหมาะสมตั้งแต่การพิจารณาปัจจัยวิกฤตหรือคุณลักษณะสำคัญของผลิตภัณฑ์ไปจนถึงการคัดเลือกวิธีวิเคราะห์และการกำหนดค่าความยอมรับได้ของผลวิเคราะห์ให้เป็นไปอย่างเหมาะสมและสามารถประเมินความเปรียบเทียบกันได้ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต การศึกษาเปรียบเทียบอาจมีการดำเนินการตั้งแต่การทดสอบคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ยาตามวิธีวิเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นหรือกำหนดไว้ ไปจนถึงการศึกษาในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์เพื่อยืนยันว่าประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่พัฒนาขึ้นหลังเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตนั้นไม่แตกต่างไปจากผลิตภัณฑ์ก่อนที่จะมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต ทั้งนี้สำหรับผู้สนใจสามารถศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับรายละเอียดการศึกษาเปรียบเทียบของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตได้จากแนวทางของ International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) “Q5E: Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process”

เอกสารอ้างอิง

- 1.Ramanan S, Grampp G. Drift, evolution, and divergence in biologics and biosimilars manufacturing. BioDrugs. 2014; 28(4): 363-372.
- 2.ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง. ลงวันที่ 22 ตุลาคม 2556.
- 3.Schelegel M, Bobinnec Y. Comparability protocols for biotechnological products: A five step methodology. Bioprocess international. 2013; 11(6): 30-41.
- 4.International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Q5E: Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. 2004. [Available in: www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/.../Q5E_Guideline.pdf]
- 5.Chirino AJ, Mire-Sluis A. Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. Nat Biotechnol. 2004; 22(11): 1383-1391.
- 6.US Food and Drug Administration. Guidance for industry: Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. 2015. [Available in: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf>]
- 7.Chow SC, Song F, Bai H. Analytical similarity assessment in biosimilar studies. The AAPS Journal. 2016; 18: 670-7.

8. Azevedo V, Hassett B, Fonseca JE, Atsumi T, Coindreau J, Jacobs I, Mahgoub E, O'Brien J, Singh E, Vicik S, Fitzpatrick B. Differentiating biosimilarity and comparability in biotherapeutics. Clin Rheumatol. 2016; 35: 2877-86.