คู่มือและหลักเกณฑ์

การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars)

สำนักยา
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ISBN : 978-616-11-3736-6

คู่มือและหลักเกณฑ์

การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars)

ISBN : 978-616-11-3736-6

จัดพิมพ์โดย : สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
พิมพ์ที่ : สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์
จำนวน : 1,000 เล่ม
ปีที่พิมพ์ : 2561

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ฉบับที่ ๒ (พ.ศ.๒๕๖๑)

ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกประกาศเรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ลงวันที่ ๒๒ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๕๖ และได้กำหนดแนวทางในการพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทยไว้ตามคู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) แนบท้ายประกาศ โดยได้อ้างอิงจาก Overarching Biosimilars Guidelines ในปี พ.ศ.๒๕๔๘ (ค.ศ. ๒๐๐๕) ของ European Medicines Agency (EMA) ซึ่งประกอบไปด้วยแนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงภาพรวมทั้งในด้านคุณภาพ การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก และการศึกษาทางคลินิกนั้น

เนื่องจากในปี พ.ศ. ๒๕๕๖ (ค.ศ. ๒๐๑๓) European Medicines Agency (EMA) ได้มีการปรับปรุง Biosimilars Guidelines เพื่อให้สอดคล้องกับสถานการณ์การพัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึงทั่วโลกในปัจจุบัน และได้ประกาศใช้เมื่อวันที่ ๓๐ เมษายน พ.ศ. ๒๕๕๘ (ค.ศ. ๒๐๑๕)

ดังนั้น เพื่อให้แนวทางการควบคุม กำกับดูแล และการพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) ในประเทศไทยเป็นไปตามมาตรฐานสากล และมีความเหมาะสมต่อบริบทในสถานการณ์ปัจจุบัน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจึงออกประกาศไว้ ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ประกาศนี้ให้ใช้บังคับนับตั้งแต่วันถัดจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ข้อ ๒ ให้ยกเลิกคู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) แนบท้ายประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง เอกสารหลักฐานการขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ลงวันที่ ๒๒ ตุลาคม พ.ศ. ๒๕๕๖ และให้ใช้คู่มือและหลักเกณฑ์ตามแนบท้ายประกาศฉบับนี้แทน

ประกาศ ณ วันที่ ๒๐ เมษายน พ.ศ. ๒๕๖๑

(นายวันชัย สัตยาวุฒิพงศ์)
เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

คำนำ

การพัฒนาองค์ความรู้และเทคโนโลยีทางการแพทย์และเภสัชกรรมอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุหลายชนิดถูกคิดค้นขึ้นอย่างมากมายในปัจจุบัน เนื่องจากยาชีววัตถุมีโครงสร้างโมเลกุลที่ซับซ้อนจึงต้องการการควบคุมคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยที่เข้มงวดมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) ที่ต้องมีการศึกษาเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ (Reference Biological Product) ดังนั้น หน่วยงานกำกับดูแลที่เกี่ยวข้องจึงจำเป็นที่ต้องพัฒนาศึกษาหาข้อมูลความรู้เทคโนโลยีใหม่เพื่อพัฒนาการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ให้มีความทันสมัยอยู่เสมอ เพื่อให้เกิดประโยชนสูงสุดต่อประชาชนผู้บริโภค รวมถึงผู้ประกอบการในอุตสาหกรรมยาของประเทศไทย

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยสำนักยา จึงได้พัฒนาปรับปรุงคู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (ฉบับปรับปรุง) โดยขยายหลักเกณฑ์การพิจารณายาชีววัตถุอ้างอิง และเพิ่มแนวทางการประเมินเฉพาะด้านของยาชีววัตถุคล้ายคลึง เพื่อเป็นหลักเกณฑ์เฉพาะสำหรับยาชีววัตถุ ประเภท Somatropin, Interferon alfa, Interferon beta, Recombinant Follicle-Stimulating Hormone, Recombinant Granulocyte-Colony-Stimulating Factor, Monoclonal antibody และ Insulin

สุดท้ายนี้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยสำนักยา ในฐานะผู้รับผิดชอบจัดทำคู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึง (ฉบับปรับปรุง) ขอขอบพระคุณคณะอนุกรรมการจัดทำแนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย และผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่านเป็นอย่างยิ่งที่มีส่วนร่วมในการสนับสนุนการจัดทำคู่มือฉบับนี้ให้สำเร็จด้วยดี และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าคู่มือฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อภาคอุตสาหกรรมยา ผู้ใช้ยา ผู้เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนและการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึง ตลอดจนผู้สนใจทุกท่าน

คณะผู้จัดทำ

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	ก
คำนำ	ข
แนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ฉบับปรับปรุง)	2
● ขอบเขต	2
● นิยามศัพท์	2
● หลักการสำคัญ	4
● ประเด็นสำคัญสำหรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง	5
● หลักเกณฑ์การพิจารณายาชีววัตถุอ้างอิง	22
แนวทางการประเมิน Somatropin แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง	23
แนวทางการประเมิน Interferon alfa แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง	28
แนวทางการประเมิน Interferon beta แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง	33
แนวทางการประเมิน Recombinant Follicle Stimulating Hormone แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง	40
แนวทางการประเมิน Recombinant Granulocyte Colony Stimulating Factor แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง	46
แนวทางการประเมิน Monoclonal antibody แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง	50
แนวทางการประเมิน Insulin แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง	66
แนวทางการประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ Monoclonal antibody	76
คำรับรองต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง	86
รายการเอกสารประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง	97

แนวทางการกำกับดูแล ยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ฉบับปรับปรุง)

➲ วัตถุประสงค์

เพื่อใช้เป็นแนวทางการควบคุม กำกับดูแล และการพิจารณาขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย

➲ ขอบเขต

แนวทางนี้ใช้กับยาชีววัตถุที่เป็นโปรตีนที่ได้จากการตัดต่อทางพันธุกรรมด้วยกระบวนการทางเทคโนโลยีชีวภาพ โดยเป็นยาที่ได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลาย และผ่านการตรวจสอบคุณลักษณะอย่างชัดเจน (well-established and well-characterized biological medicinal products) ทั้งนี้ไม่รวมถึงวัคซีน ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากพลาสมาและอนาล็อกของวัคซีนหรือพลาสมาที่ได้จากการตัดต่อทางพันธุกรรม (recombinant analogues)

การเตรียมเอกสารสำหรับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ดูใน **“รายการเอกสารประกอบคำขอขึ้นทะเบียน”**

➲ นิยามศัพท์

“ยาชีววัตถุคล้ายคลึง” (biosimilars)

หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วอย่างเต็มรูปแบบ โดยยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องมี International Nonproprietary Name (INN) เดียวกันกับยาชีววัตถุอ้างอิง

“ยาชีววัตถุ”

หมายถึง ยาแผนปัจจุบันซึ่งผลิตจากสิ่งมีชีวิตโดยกระบวนการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์หรือเซลล์ชั้นสูง (eukaryotic cells) การสกัดสารจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิตทั้งมนุษย์ สัตว์ และพืช [extraction of substances from biological tissues including human, animal, and plant tissues (allergens)] เทคนิคดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA or rDNA techniques) เทคนิคการผสมต่างพันธุ์ (hybridoma techniques) การขยายพันธุ์จุลินทรีย์ในตัวอ่อนหรือในสัตว์ (propagation of microorganisms in embryo or animals) การสกัดหรือแยกจากเลือดและพลาสมา (derived from blood and plasma) หรือกระบวนการอื่นที่รัฐมนตรีกำหนดเพิ่มเติมโดยประกาศในราชกิจจานุเบกษา

“ยาชีววัตถุที่ยอมรับอย่างแพร่หลาย” (well-established biological medicinal products)

หมายถึง ยาชีววัตถุที่ได้รับการขึ้นทะเบียนและวางจำหน่ายมาแล้วระยะเวลาหนึ่ง โดยได้รับการพิสูจน์ในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ

[1] กฎกระทรวงว่าด้วยการรับรองรุ่นการผลิตยาแผนปัจจุบันที่เป็นยาชีววัตถุ พ.ศ. 2553

“ยาชีววัตถุต้นแบบ” (originator product)

หมายถึง ยาชีววัตถุที่ได้รับการขึ้นทะเบียนภายใต้เงื่อนไขการขึ้นทะเบียนด้วยเอกสารอย่างเต็มรูปแบบ ทั้งด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ โดยเป็นผลิตภัณฑ์แรกในโลก

“ยาชีววัตถุอ้างอิง” (reference biological medicinal product: RBP)

หมายถึง ยาชีววัตถุที่นำมาใช้อ้างอิงในการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันกับยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยตรง และเป็นยาชีววัตถุต้นแบบที่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยอย่างเต็มรูปแบบ หรือตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศกำหนด

“การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน” (comparability exercise)

หมายถึง การนำยาชีววัตถุคล้ายคลึงมาเปรียบเทียบโดยตรง (head-to-head) กับยาชีววัตถุอ้างอิง เพื่อพิสูจน์ความคล้ายคลึงกันในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ โดยเป็นการเปรียบเทียบในการศึกษาเดียวกัน ด้วยวิธีการศึกษาที่เหมือนกัน

“การเปรียบเทียบโดยตรง” (head-to-head comparison)

หมายถึง การเปรียบเทียบคุณสมบัติของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงโดยตรงในการศึกษาเดียวกัน

“สมมูล” (equivalent)

หมายถึง ความเทียบเท่าหรือเหมือนกันของตัวแปรที่ใช้ศึกษา

“ประสิทธิภาพที่สมมูลกัน” (equivalent efficacy)

หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองมีประสิทธิภาพคล้ายคลึงกัน (ไม่เหนือกว่าและไม่ด้อยกว่า) และความแตกต่างใดๆ ที่สังเกตได้ไม่มีผลทางคลินิก

“การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน” (immunogenicity)

หมายถึง ความสามารถของสารในการเหนี่ยวนำหรือกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันหรือปฏิกิริยา เช่น การเกิดแอนติบอดี (antibody) ที่เฉพาะเจาะจง การตอบสนองของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์ ปฏิกิริยาภูมิแพ้หรือแอนาฟิแล็กซิส (anaphylaxis)

“สิ่งปนเปื้อน” (impurity)

หมายถึง ส่วนประกอบใดๆ อันไม่พึงประสงค์ ที่พบอยู่ในตัวยาสำคัญหรือผลิตภัณฑ์ยาหรือสารที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์หรือกระสายยารวมทั้งส่วนประกอบของสารละลายบัฟเฟอร์ โดยอาจเกิดจากกระบวนการผลิต

“ไม่ด้อยกว่า” (non-inferior)

หมายถึง ความไม่ด้อยกว่าของตัวแปรที่ศึกษา เมื่อเปรียบเทียบกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง

“การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา” (pharmacovigilance)

หมายถึง กิจกรรมต่างๆ หรือข้อมูลทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับการตรวจหา การประเมิน การค้นหาสาเหตุ และการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หรือปัญหาอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับยา

“ความคล้ายคลึงกัน” (similarity)

หมายถึง ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในตัวแปรที่ศึกษา

➲ หลักการสำคัญ

ยาชีววัตถุคล้ายคลึง คือ ยาชีววัตถุที่มีตัวยาสำคัญเดียวกับยาชีววัตถุต้นแบบ และมีลักษณะคล้ายคลึงในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วอย่างเต็มรูปแบบ

ในทางปฏิบัตินั้นความสำเร็จของการพัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึงขึ้นกับความสามารถในการผลิตยาให้มีความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง โดยต้องแสดงให้เห็นถึงความคล้ายคลึงได้ชัดเจนในด้านคุณลักษณะทางเคมีกายภาพ คุณลักษณะทางชีวภาพ การเปรียบเทียบและองค์ความรู้ที่ใช้ในการแปลผลความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง

1) ในการแสดงความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุไม่สามารถใช้เพียงหลักการชีวสมมูลของยาสามัญซึ่งใช้กับยาเคมีทั่วไปได้ เนื่องจากยาชีววัตถุมีความซับซ้อนจึงต้องใช้หลักการของชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar approach) ซึ่งตั้งอยู่บนพื้นฐานของการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน (comprehensive comparability exercise)

2) หลักการทางวิทยาศาสตร์ของการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงเป็นพื้นฐานสำหรับการประยุกต์ใช้ในการประเมินผลกระทบที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตของยาชีววัตถุ (ตามแนวทางใน ICH Q5E)

3) หลักการของยาชีววัตถุคล้ายคลึงจะนำมาใช้กับผลิตภัณฑ์ใดได้หรือไม่นั้น จะพิจารณาจากวิธีการวิเคราะห์ที่เหมาะสม และทันสมัย (state-of-the-art analytical method) กระบวนการผลิตและรูปแบบทางคลินิก เพื่อประเมินความคล้ายคลึงกัน

4) หลักการของยาชีววัตถุคล้ายคลึงจะนำมาประยุกต์ใช้ได้อย่างดีกับผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์สูงและสามารถระบุคุณลักษณะได้ชัดเจน (ได้แก่ ยาที่ผลิตจากเทคโนโลยีชีวภาพ) แต่มีความยุ่งยากในการใช้กับยาชีววัตถุประเภทอื่นที่ไม่สามารถระบุคุณลักษณะได้ชัดเจน เช่น ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการสกัดจากแหล่งทางชีวภาพ และ/หรือผลิตภัณฑ์ที่มีการศึกษาทางคลินิกหรือประสบการณ์ในการกำกับดูแลน้อย

5) ตัวยาสำคัญของยาชีววัตถุคล้ายคลึงจะต้องเหมือนกับตัวยาสำคัญของยาชีววัตถุอ้างอิงในระดับโมเลกุลและชีวภาพ ตัวอย่างเช่น ตัวยาสำคัญที่เป็นโปรตีนควรมีลำดับกรดอะมิโนเหมือนกัน

6) วิธีการใช้ยาและวิธีการบริหารยาของยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องเหมือนกับยาชีววัตถุอ้างอิง

7) ในกรณีที่มีความแตกต่างไปจากยาชีววัตถุอ้างอิง เช่น ความแรง รูปแบบยา สูตรตำรับ ส่วนประกอบอื่นๆ หรือรูปแบบบรรจุภัณฑ์ (Presentation) ผู้รับอนุญาตต้องแสดงเหตุผลหรือยื่นข้อมูลเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามความแตกต่างเหล่านี้จะต้องไม่ส่งผลต่อความปลอดภัย

8) ผลิตภัณฑ์ที่มีการเปลี่ยนแปลงเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยา เช่น การปรับหมู่น้ำตาล จะไม่จัดเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึง ทั้งนี้ไม่รวมถึงการเปลี่ยนแปลงเพื่อเพิ่มความปลอดภัย เช่น การลดปริมาณสิ่งปนเปื้อนหรือลดการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

9) ควรพิจารณาข้อมูลด้านคุณภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงอย่างเต็มรูปแบบ

10) การเปรียบเทียบด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงนั้น ให้ผู้รับอนุญาต ปฏิบัติตามแนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงฉบับนี้ร่วมกับแนวทางเฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์ เว้นแต่มีเหตุผลที่อ้างอิงหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่เหมาะสมให้เสนอสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณาเป็นแต่ละกรณีไป

11) เมื่อยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้แสดงความคล้ายคลึงในประสิทธิภาพสำหรับข้อบ่งใช้หนึ่งแล้ว อาจขอขยายข้อบ่งใช้ไปยัง ข้อบ่งใช้อื่นของยาชีววัตถุอ้างอิงได้โดยแสดงข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้องและเหมาะสมประกอบการพิจารณา

➲ ประเด็นสำคัญสำหรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

1. การเลือกยาชีววัตถุอ้างอิง

1) ยาชีววัตถุอ้างอิงต้องได้รับอนุมัติทะเบียนในประเทศไทย โดยมีการยื่นเอกสารแบบเต็มรูปแบบหรือเป็นรายการยาชีววัตถุอ้างอิงตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศ

2) ในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึง ควรเลือกใช้ยาชีววัตถุอ้างอิงเพียงผลิตภัณฑ์เดียวตลอดกระบวนการพัฒนา ทั้งด้านคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพ

3) เพื่อเป็นการสนับสนุนการพัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึงและลดการศึกษาทางคลินิกที่ซ้ำซ้อน ผู้รับอนุญาตอาจทำการศึกษาเปรียบเทียบด้านคลินิก และการศึกษาเปรียบเทียบ in vivo non-clinic ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ไม่ได้รับอนุมัติทะเบียนในประเทศไทยตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศ ทั้งนี้ผู้รับอนุญาตต้องแสดงข้อมูลที่สามารถเชื่อมโยงยาชีววัตถุอ้างอิง ที่เลือกใช้กับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยตามหลักการสากลทางวิทยาศาสตร์ที่ยอมรับได้

4) เพื่อแสดงความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุคล้ายคลึงด้านคุณภาพ ผู้รับอนุญาตต้องใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงจากแหล่งผลิตและขนาดการผลิตเพื่อจำหน่ายจริงในการเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับอนุมัติทะเบียนในประเทศไทย แต่ในการจัดทำ Quality Target Product Profile (QTPP) นั้น ผู้รับอนุญาตสามารถใช้ยาชีววัตถุอ้างอิงที่ไม่ได้รับอนุมัติทะเบียนในประเทศไทยร่วมกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับอนุมัติทะเบียนในประเทศไทยได้

5) ถ้าผู้รับอนุญาตใช้ยาชีววัตถุอ้างอิงที่ไม่ได้รับอนุมัติทะเบียนในประเทศไทยในการศึกษาทางคลินิกและ in vivo non-clinical ต้องยื่นข้อมูลเปรียบเทียบที่เพียงพอและยอมรับได้ในการเชื่อมโยงกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับอนุมัติทะเบียนในประเทศไทย ข้อมูลที่ใช้เชื่อมโยงต้องประกอบด้วยข้อมูลจากการวิเคราะห์ (เช่น ข้อมูลโครงสร้างและการออกฤทธิ์ของตัวยาสำคัญ) ซึ่งเปรียบเทียบทั้ง 3 ผลิตภัณฑ์ ได้แก่ ยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับอนุมัติทะเบียนในประเทศไทย ยาชีววัตถุที่เลือกใช้ และ ยาชีววัตถุคล้ายคลึง และอาจรวมถึงข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์และ/หรือ ข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ด้วย ทั้งนี้หลักการทางวิทยาศาสตร์ที่ยอมรับได้ขึ้นกับชนิดและข้อมูลที่ใช้เชื่อมโยงของแต่ละกรณีหรือข้อมูลของแต่ละผลิตภัณฑ์

2. หลักการความคล้ายคลึง

หลักการพัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึง คือ การพัฒนาให้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงคล้ายกับยาชีววัตถุอ้างอิงมากที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ เพื่อให้มั่นใจว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงมีความปลอดภัยและประสิทธิภาพเทียบได้กับยาชีววัตถุอ้างอิง ยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นต้องมีความคล้ายคลึงอย่างมากกับยาชีววัตถุอ้างอิงในด้านเคมีกายภาพ และด้านชีวภาพ โดยต้องพิจารณาถึงความแตกต่างที่พบที่อาจส่งผลต่อความปลอดภัยและประสิทธิภาพ

ควรพัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึงอย่างเป็นขั้นตอนตลอดกระบวนการ โดยเริ่มต้นด้วยการระบุคุณลักษณะที่ชัดเจนทางเคมี ภายภาพและทางชีวภาพ ขอบเขตและลักษณะของการศึกษาในกายที่ไม่ใช่ทางคลินิก (non-clinic in vivo) และ การศึกษาทางคลินิกขึ้นอยู่กับระดับของหลักฐานที่ได้รับจากการศึกษาขั้นตอนก่อนหน้ารวมถึงความสม่ำเสมอของข้อมูลเคมีกายภาพ ชีวภาพและ การศึกษานอกร่างกายที่ไม่ใช่ทางคลินิก (non-clinic in vitro)

วัตถุประสงค์ของการใช้ข้อมูลทางคลินิกเพื่อใช้พิจารณาความแตกต่างเพียงเล็กน้อยที่พบในขั้นตอนก่อนหน้าและเพื่อยืนยันว่าผลทางคลินิกสามารถเทียบกันได้ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง แต่หากข้อมูลด้านคุณภาพมีความแตกต่างกันมากจะไม่สามารถใช้ข้อมูลทางคลินิกเพื่อยืนยันความคล้ายคลึงได้

ถ้าผลการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงแสดงให้เห็นว่ามีความแตกต่างระหว่างยาที่ต้องการยื่นอนุมัติทะเบียนแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ยาดังกล่าวไม่ควรขออนุมัติทะเบียนแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง แต่ผู้รับอนุญาตควรยื่นขออนุมัติทะเบียนแบบยาชีววัตถุใหม่แทน

วัตถุประสงค์หลักของการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงคือเพื่อตรวจหาความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ดังนั้นการออกแบบการดำเนินการศึกษา จุดยุติและหรือกลุ่มประชากรนั้นต้องไวมากพอที่จะตรวจพบความแตกต่างได้

ในบางกรณีอาจไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาทางคลินิกเพื่อยืนยันความปลอดภัยและประสิทธิภาพที่คล้ายคลึงกันหากสามารถอนุมานได้จาก ความคล้ายคลึงด้านเคมีกายภาพ การออกฤทธิ์ทางชีวภาพ ความแรง เภสัชจลนศาสตร์และ/หรือเภสัชพลศาสตร์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง นอกจากนี้ต้องแน่ใจว่าสิ่งปนเปื้อนและสารปรุงแต่งอื่นในตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงไม่มีผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัย

3. การควบคุมคุณภาพ

ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงจำเป็นต้องจัดทำรายละเอียดการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึง กับยาชีววัตถุอ้างอิง โดยการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันต้องเป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะของยาแต่ละชนิดที่ระบุในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ (ถ้ามี) และตามหลักเกณฑ์เฉพาะของยาแต่ละชนิด รวมถึงข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ที่ได้รับการยอมรับ

การผลิตและควบคุมคุณภาพยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นต้องใช้วิธีการวิเคราะห์ที่เหมาะสมและทันสมัย รวมถึงการพิจารณาข้อมูลเกี่ยวข้องที่เป็นปัจจุบัน การพัฒนาผลิตภัณฑ์ควรปฏิบัติตามแนวทางสากลที่เกี่ยวข้องในด้านคุณภาพของยาชีววัตถุ

ในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงไม่สามารถใช้ข้อกำหนดมาตรฐานที่มีอยู่เท่านั้น เช่น มาตรฐานตาม monograph ในตำรายา แต่จะต้องแสดงให้เห็นถึงข้อมูลว่า ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงทั้งในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ อย่างครอบคลุมและชัดเจน

เป็นที่ทราบกันดีว่าผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลทั้งหมดเพื่อทำการเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงได้ทุกประเด็น โดยเฉพาะอย่างยิ่งกระบวนการผลิต อย่างไรก็ตามข้อมูล

จากการวิเคราะห์ต้องยืนยันได้ว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงนั้นมีความคล้ายคลึงกันในด้านเคมีกายภาพและชีวภาพ

ควรเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในระดับคุณภาพ ซึ่งประกอบด้วยการวิเคราะห์ตามปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณภาพ (quality attribute) โดยการใช้เครื่องมือที่มีความไวเพียงพอ ผู้รับอนุญาตควรยื่นเอกสารด้านคุณภาพตาม “รายการเอกสารประกอบคำขอขึ้นทะเบียน” รวมถึงอาจต้องแสดงข้อมูลการเปรียบเทียบการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกตามหลักเกณฑ์เฉพาะ ของยาแต่ละชนิดด้วย

แนวทางการประเมินยาชีววัตถุคล้ายคลึงด้านคุณภาพนี้ นำไปใช้กับยาชีววัตถุที่ต้องการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกับยา ชีววัตถุอ้างอิงที่เป็นโปรตีนที่ได้จากการตัดต่อทางพันธุกรรมและอนุพันธ์ของโปรตีนนั้น การนำหลักการของยาชีววัตถุคล้ายคลึง ไปใช้กับยาชีววัตถุอื่นๆ นั้นขึ้นกับแต่ละกรณี โดยแนวทางนี้ไม่ครอบคลุมถึงกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตในระหว่างการพัฒนาและภายหลังได้รับอนุมัติทะเบียนแล้ว

3.1 กระบวนการผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึง

การพัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึงและการเตรียมเอกสารควรคำนึงตามหลักการดังนี้

1) ควรมีการเปรียบเทียบคุณลักษณะเฉพาะระดับโมเลกุลและปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึง กับยาชีววัตถุอ้างอิง

2) ควรแสดงให้เห็นถึงความสม่ำเสมอของกระบวนการผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ข้อมูลคุณลักษณะด้านคุณภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงควรอยู่บนพื้นฐานของข้อมูลของยาชีววัตถุอ้างอิงที่เลือกใช้ รวมถึงข้อมูลที่ทราบโดยทั่วไปและข้อมูลที่ได้รับจากการหาคุณลักษณะเฉพาะของยาชีววัตถุอ้างอิง ควรใช้โปรไฟล์ของผลิตภัณฑ์เป้าหมายด้านคุณภาพที่กำหนดไว้ (Quality Target Product Profile; QTPP) เป็นเครื่องมือในการพัฒนา ซึ่ง target range อาจมีการเปลี่ยนแปลงในระหว่างการพัฒนา ตามข้อมูลของยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับเพิ่มเติม

กระบวนการผลิตและควบคุมคุณภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นถูกพัฒนาโดยผู้ผลิตเอง โดยคำนึงถึงข้อมูลที่เหมาะสมและทันสมัยของกระบวนการผลิตนั้นและผลกระทบต่อคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ซึ่งทำให้พบ ความแตกต่างในโครงสร้างโมเลกุลรวมถึงสิ่งปนเปื้อนที่เกิดขึ้นในระหว่างกระบวนการผลิต เช่นเดียวกับยาชีววัตถุอื่นๆ คุณลักษณะเฉพาะของยาชีววัตถุคล้ายคลึง จะถูกกำหนดจากส่วนประกอบระดับโมเลกุลของตัวยาสำคัญที่ได้จากกระบวนการผลิต ซึ่งทำให้เกิดความแตกต่างโมเลกุลของตัวยาสำคัญเอง หรือไอโซฟอร์ม หรือสารที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ รวมถึงสิ่งปนเปื้อนที่เกิดจากกระบวนการผลิต ดังนั้นควรออกแบบกระบวนการผลิตให้เหมาะสมเพื่อให้บรรลุถึงเป้าหมายด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่กำหนดไว้โดยการเลือก expression system อย่างระมัดระวังโดยคำนึงถึงว่าการใช้ expression system ที่แตกต่างกันจะทำให้เกิดผลที่ไม่พึงปรารถนาตามมาได้ เช่น รูปแบบการเติมหมู่น้ำตาลที่ผิดปรกติ ความแปรปรวนสูงขึ้น หรือเกิดสิ่งปนเปื้อนที่ต่างออกไปเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง

ควรคัดเลือกสูตรตำรับที่เหมาะสมและทันสมัยโดยไม่จำเป็นต้องเหมือนกับสูตรตำรับของยาชีววัตถุอ้างอิง โดยคำนึงถึงความคงสภาพ ความเข้ากันได้กับสารอื่นในตำรับ (ได้แก่ การเกิดปฏิกิริยากับสารอื่นในตำรับ ตัวทำละลาย และวัสดุที่ใช้ทำบรรจุภัณฑ์) ความสมบูรณ์ (integrity) การออกฤทธิ์ และความแรงของตัวยาสำคัญ หากพบความแตกต่างของสูตรตำรับ และ/หรือภาชนะบรรจุ หรือระบบปิดภาชนะที่ต่าง

ไปจากของยาชีววัตถุอ้างอิง (รวมถึงวัสดุที่สัมผัสกับตัวยาได้) แล้วอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้น ควรต้องพิจารณาอย่างเหมาะสม รวมทั้งการศึกษาความคงสภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงควรดำเนินการตามแนวทางสากล เช่น ICH Q5C

เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิต (ตัวยาสำคัญและ/หรือยาสำเร็จรูป) ในระหว่างการพัฒนาผู้รับอนุญาตต้องจัดทำ การประเมินเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ตามหลักเกณฑ์สากล เช่น ICH Q5E เพื่อให้เกิดความชัดเจนควรจัดเอกสารการเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ในกรณีเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตแยกออกจากการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงซึ่งผู้รับอนุญาตจำเป็นต้องจัดทำข้อมูลเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยา ชีววัตถุอ้างอิง โดยใช้ยาที่ผลิตจากกระบวนการผลิตเพื่อจำหน่าย

3.2 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณภาพกับยาชีววัตถุอ้างอิง

1) ยาชีววัตถุอ้างอิง

ยาชีววัตถุอ้างอิงที่นำมาใช้ในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันต้องแจ้งรายละเอียดให้ชัดเจน เช่น ชื่อการค้า รูปแบบยา สูตรตำรับ ความแรง แหล่งของยาชีววัตถุอ้างอิง จำนวนรุ่นการผลิต เลขรุ่นการผลิต อายุของรุ่นการผลิตที่ใช้ควรใช้ยาชีววัตถุอ้างอิงหลายๆ รุ่นการผลิตเพื่อให้ได้ข้อมูลการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงที่สม่ำเสมอในการจัดทำข้อมูลด้านคุณภาพ กรณีที่มีหลายความแรงหรือหลายรูปแบบบรรจุภัณฑ์ควรพิจารณาเลือกใช้ให้เหมาะสมนอกจากนี้ควรพิจารณาอายุของยาชีววัตถุอ้างอิงที่แตกต่างกันในแต่ละรุ่นการผลิต (สัมพันธ์กับวันหมดอายุของยา) เมื่อต้องนำมากำหนดเป้าหมายด้านคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่กำหนดไว้

ไม่สามารถใช้สารอ้างอิงมาตรฐานที่มีจำหน่ายอย่างแพร่หลาย (เช่น สารมาตรฐานของ Ph.Eur.) เป็นยาชีววัตถุอ้างอิงเพื่อแสดงความคล้ายคลึงได้ (การใช้สารอ้างอิงมาตรฐานนี้จะมีความสำคัญในขั้นตอนการตรวจสอบความถูกต้องและการจัดทำมาตรฐานของวิธีวิเคราะห์ รายละเอียดปรากฏตามหัวข้อ การพิจารณาวิธีวิเคราะห์)

2) การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ผู้รับอนุญาตต้องแสดงให้เห็นว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงในด้านคุณภาพอย่างมากด้วย การวิเคราะห์อย่างครอบคลุม ไม่เพียงเพื่อพิจารณาความคล้ายคลึงเท่านั้นแต่เพื่อหาความแตกต่างที่อาจเกิดขึ้นในคุณลักษณะ เชิงคุณภาพได้ โดยต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบแบบควบคู่กันไปเว้นแต่จะมีเหตุผลสมควรและความแตกต่างในปัจจัยที่ส่งผล ต่อคุณภาพที่พบนั้นจะต้องมีการพิจารณาว่าส่งผลต่อความปลอดภัยและประสิทธิภาพหรือไม่ ถ้ามีความแตกต่างด้านคุณภาพ ที่อาจสัมพันธ์กับความปลอดภัยและประสิทธิภาพจะยากต่อการพิจารณาเช่น ไม่พบผลกระทบทางคลินิกที่สัมพันธ์กับความแตกต่างที่เกิดขึ้นดังนั้นการให้ผู้รับอนุญาตยื่นข้อมูลแบบเต็มรูปแบบจะมีความเหมาะสมกว่า หรืออีกทางเลือกหนึ่งคือผู้รับอนุญาตอาจพิจารณาทบทวนกระบวนการผลิตเพื่อลดหรือหลีกเลี่ยงความแตกต่างเหล่านั้น

วัตถุประสงค์ของการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุคล้ายคลึงคือเพื่อแสดงว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึง และยาชีววัตถุอ้างอิงนั้นมีความคล้ายคลึงกันในระดับของยาสำเร็จรูป แต่ก็ไม่คาดหวังว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงจะต้องเหมือนกับของยาชีววัตถุอ้างอิงทุกประการ อย่างไรก็ตามความแตกต่างด้านคุณภาพและปริมาณที่ตรวจพบนั้นต้องแสดงให้เห็นว่าไม่มีผลกระทบต่อผลการรักษาซึ่งข้อมูลที่แสดงนั้นอาจประกอบด้วยข้อมูลเพิ่มเติมด้านการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกและข้อมูลด้านคลินิกตามแนวทางของยาชีววัตถุคล้ายคลึง นอกจากนี้ควรให้ความสนใจในปัจจัยด้านคุณภาพที่ส่งผลต่อการกระตุ้น ภูมิคุ้มกัน หรือฤทธิ์ทางชีวภาพ หรือปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณภาพที่ยังไม่มีข้อมูลจากยาชีววัตถุอ้างอิง

ผู้รับอนุญาตควรแสดงให้เห็นว่าสารที่ต้องการ (รวมถึงสารที่เกี่ยวข้อง) ในผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงมีความคล้ายคลึงกัน ถึงแม้ว่าสารปนเปื้อนจากกระบวนการผลิตของยาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจแตกต่างไปจากยาต้นแบบได้แต่ก็ควรลดสารปนเปื้อนนั้นให้เหลือน้อยที่สุดโดยอาศัยกระบวนการทำบริสุทธิ์มากกว่าการพิสูจน์ด้วยการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก ความแตกต่างที่อาจเป็นข้อดีในเรื่องความปลอดภัย (เช่น มีระดับสารปนเปื้อนมีปริมาณต่ำกว่า) ไม่ได้ตัดความเป็นไปได้ของความคล้ายคลึงแต่ให้อธิบายความแตกต่างนี้

ควรกำหนดช่วงของการยอมรับในเชิงปริมาณสำหรับการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงไว้ โดยให้กำหนดจากช่วงของปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณภาพจากยาชีววัตถุอ้างอิง และไม่ควรกว้างกว่าช่วงความแปรปรวนของรุ่นการผลิตของยาชีววัตถุอ้างอิงนอกจากจะมีเหตุผลอันควร

การอธิบายเกี่ยวกับช่วงที่กำหนดให้พิจารณาจากจำนวนรุ่นการผลิตของยาชีววัตถุอ้างอิงที่ใช้ทดสอบปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณภาพ อายุยาของรุ่นการผลิตที่นำมาใช้ทดสอบและวิธีการที่ใช้ทดสอบ ควรใช้หลักการทางสถิติเชิงพรรณนาเพื่อระบุช่วงของคุณลักษณะเชิงคุณภาพ การกำหนดช่วงการยอมรับที่ใช้ในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงนั้นควรแยกจากการกำหนดช่วงการยอมรับสำหรับข้อกำหนดมาตรฐานในการปล่อยยาออกสู่ท้องตลาด

ยาชีววัตถุอ้างอิงอาจมีการพัฒนาปรับปรุงกระบวนการผลิตตลอดวัฏจักรของผลิตภัณฑ์ และอาจส่งผลให้ตรวจพบความแตกต่างด้านคุณภาพบางประการ เหตุการณ์ดังกล่าวก็อาจเกิดขึ้นในระหว่างกระบวนการพัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึงได้และอาจส่งผลให้การพัฒนาของผลิตภัณฑ์ด้านคุณภาพไม่เป็นไปตามเป้าหมาย เชิงคุณภาพที่กำหนดไว้ (QTPP) ซึ่งอาจไม่สอดคล้องกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่จำหน่ายในท้องตลาด โดยช่วงที่กำหนดไว้ก่อนและหลังการปรับข้อมูลด้านคุณภาพจะใช้สนับสนุนการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุคล้ายคลึง ในระดับคุณภาพได้ เนื่องจากช่วงดังกล่าวทั้งสองสามารถใช้เป็นตัวแทนของยาชีววัตถุอ้างอิงได้หากพบว่าค่าดังกล่าวอยู่นอกช่วงทั้งหมดหรืออยู่ทั้งนอกและในช่วงของค่าที่กำหนดไว้ต้องอธิบายเหตุผลอย่างเหมาะสม ถึงผลกระทบด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยทั้งนี้ไม่มีข้อกำหนดให้ผู้รับอนุญาตที่ได้รับอนุมัติทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึงแล้วต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงใหม่

3) การพิจารณากระบวนการวิเคราะห์

ควรใช้วิธีวิเคราะห์ที่เหมาะสมและทันสมัยในการเปรียบเทียบคุณลักษณะเฉพาะของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง โดยศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในแบบคู่ขนาน เพื่อให้มั่นใจว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงมีคุณภาพเทียบเคียงได้กับยาชีววัตถุอ้างอิง ผู้รับอนุญาตต้องแสดงให้เห็นว่าวิธีที่เลือกใช้เปรียบเทียบความคล้ายคลึงนั้นสามารถตรวจพบความแตกต่างเพียงเล็กน้อยในทุกแง่มุมเกี่ยวกับการประเมินด้านคุณภาพ (เช่น มีความไวสูงในการตรวจหา variant forms อื่นๆ) วิธีที่ใช้ในการศึกษาคุณลักษณะเฉพาะจะเป็นข้อมูลที่สำคัญในชุดเอกสารด้านคุณภาพและควรเป็นวิธีที่เหมาะสมสำหรับนำมาใช้ในการเปรียบเทียบ ถ้าเป็นไปได้ควรใช้สารมาตรฐาน (standards) หรือวัสดุอ้างอิง (reference materials) (เช่น จาก European Pharmacopoeia หรือองค์การอนามัยโลก) ในการตรวจสอบความถูกต้องและการสอบเทียบมาตรฐาน บางครั้งวิธีวิเคราะห์โดยตรงหรือการวิเคราะห์แบบคู่ขนานกันไประหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงอาจเป็นไปไม่ได้ หรืออาจให้ข้อมูลที่จำกัด (เช่น กรณีที่ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญต่ำ และ/หรือมีการรบกวนของสารช่วยในตำรับ เช่น albumin) ตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์อาจเตรียมจากยาสำเร็จรูปได้ (เช่น การสกัด การทำให้สารเข้มข้นขึ้น และ/หรือเทคนิคอื่นที่เหมาะสม) ในกรณีดังกล่าวควรระบุเทคนิคที่ใช้ในการเตรียมตัวอย่างและอธิบายผลกระทบที่จะเกิดกับตัวอย่าง (เช่น การเปรียบเทียบตัวยาสำคัญก่อนใช้ในสูตรตำรับและเมื่ออยู่ในสูตรตำรับ รวมทั้งเมื่อสกัดแยกออกมาจากสูตรตำรับ)

3.1) คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ

การเปรียบเทียบทางเคมีกายภาพ ประกอบด้วยการประเมินพารามิเตอร์ทางเคมีกายภาพและการระบุโครงสร้างของสารที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์และสิ่งปนเปื้อน ข้อมูลของคุณลักษณะเฉพาะด้านเคมีกายภาพควรรวมถึงการพิจารณาส่วนประกอบ คุณสมบัติทางกายภาพ โครงสร้างระดับปฐมภูมิและระดับอื่นๆ ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยใช้วิธีการศึกษาที่เหมาะสม ควรแสดงให้เห็นถึงลำดับกรดอะมิโนที่เป็นเป้าหมายของยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่เหมือนกับของยาชีววัตถุอ้างอิง เปรียบเทียบลำดับกรดอะมิโนที่ปลาย N และ C กลุ่ม sulfhydryl อิสระ และพันธะไดซัลไฟด์ตามความเหมาะสม

ควรระบุปริมาณของ modification/truncation และอธิบายความผันแปรอันเนื่องมาจากปัจจัยภายในหรือระบบการแสดงออก (intrinsic or expression system) ความแตกต่างใดๆ ที่พบระหว่างยาชีววัตถุคลายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงควรต้องนำมาพิจารณาโดยคำนึงถึงรูปแบบที่แตกต่างกันของกรดอะมิโน เช่น ความแตกต่างของกรดอะมิโนไลซีนที่ปลาย C

ควรเปรียบเทียบโครงสร้างคาร์โบไฮเดรตรวมถึง glycan profile รูปแบบการเติม หมู่น้ำตาลที่แต่ละตำแหน่งและตำแหน่งที่มีการเติมน้ำตาล การพบรูปแบบของการเติมหมู่น้ำตาลหรือ variant ที่ไม่พบในยาชีววัตถุอ้างอิงต้องนำมาพิจารณาโดยเฉพาะโครงสร้างน้ำตาลที่ไม่พบในร่างกายมนุษย์ตามธรรมชาติ (เช่น รูปแบบการต่อเชื่อม ลำดับและชนิดของน้ำตาล)

3.2) ฤทธิ์ทางชีวภาพ

ในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงนั้นการประเมินคุณสมบัติทางชีวภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงเป็นขั้นตอนที่จำเป็นที่จะใช้ระบุคุณลักษณะอย่างสมบูรณ์ ฤทธิ์ทางชีวภาพ

เป็นความสามารถจำเพาะของผลิตภัณฑ์ที่จะให้ผลทางชีวภาพสำหรับการวิเคราะห์ทางชีวภาพอาจใช้แนวทางที่แตกต่างกันหลายๆ แนวทางซึ่งเสริมกันอย่างเหมาะสมเพื่อประเมินฤทธิ์ทางชีวภาพโดยรวม

ควรพิจารณาความแตกต่างด้านคุณสมบัติทางชีวภาพของผลิตภัณฑ์เพื่อเลือกใช้รูปแบบการวิเคราะห์ที่แตกต่างกัน (เช่น การจับกันของตัวรับกับลิแกน การวิเคราะห์ฤทธิ์ของเอนไซม์ การวิเคราะห์ด้วยการใช้เซลล์ การวิเคราะห์ตามสมรรถนะ) โดยต้องพิจารณาถึงข้อจำกัดของวิธีเหล่านี้ หากไม่สามารถใช้วิธีวิเคราะห์ฤทธิ์ทางชีวภาพเพียงวิธีเดียวได้ควรพิจารณาใช้แนวทางแบบ complementary หรือ orthogonal ในการประเมินการจับกับตัวรับและการกระตุ้นตัวรับควรใช้วิธีวิเคราะห์ที่แยกกัน อาจอ้างอิงไปยังข้อมูลการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกและทางคลินิกในเอกสารการขึ้นทะเบียนตำรับยาตามความเหมาะสม โดยแสดงให้เห็นว่าการวิเคราะห์หาฤทธิ์ทางชีวภาพมีความไว ความจำเพาะ และสามารถแยกความแตกต่างได้อย่างเหมาะสม ควรแสดงผลของฤทธิ์ทางชีวภาพและใช้หน่วยเป็น unit of activity ที่เทียบกับสารอ้างอิงมาตรฐานของประเทศหรือสากลตามความเหมาะสม การวิเคราะห์ควรเป็นไปตามข้อกำหนดของตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ

3.3) คุณสมบัติด้านเคมีภูมิคุ้มกัน (Immunochemical properties)

ดังรายละเอียดที่ได้กำหนดไว้ในแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody) แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง ควรมีการเปรียบเทียบคุณสมบัติหรือฤทธิ์ทางภูมิคุ้มกันวิทยาของยาโมโนโคลนอล แอนติบอดี และยาที่คล้ายกัน เช่น fusion proteins based on IgG Fc ซึ่งโดยปกติควรรวมถึงความสามารถในความชอบจับของยากับเป้าหมาย นอกจากนั้นควรเปรียบเทียบความสามารถในการจับของส่วน Fc กับตัวรับที่เกี่ยวข้อง (เช่น FcγR, C1q, FcRn) เว้นแต่จะมีเหตุผลอย่างอื่น ควรนำเอาวิธีที่เหมาะสมมาใช้ในการเปรียบเทียบความสามารถในการเหนี่ยวนำให้เกิดฤทธิ์ทางชีวภาพที่เกิดจากส่วนของ Fab และ Fc effector

3.4) ความบริสุทธิ์และสิ่งปนเปื้อน

การจัดทำข้อมูลความบริสุทธิ์และสิ่งปนเปื้อนของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงควรเปรียบเทียบทั้งด้านปริมาณและคุณภาพโดยใช้วิธีวิเคราะห์หลายวิธีร่วมกันควรใช้วิธี orthogonal และ วิธีการที่เหมาะสมและทันสมัยเพื่อระบุและเปรียบเทียบ product related substance และสิ่งปนเปื้อน โดยพิจารณาถึงวิถีในการสลายตัวของยาชีววัตถุคล้ายคลึง (เช่น oxidation, deamidation, aggregation) และการดัดแปลงโมเลกุลโปรตีนหลังการแปลรหัส ควรคำนึงถึงอายุของยาชีววัตถุอ้างอิง ณ เวลาที่ทำการทดสอบและอภิปรายถึงผลกระทบต่อคุณภาพของยา ข้อมูลการเปรียบเทียบตัวแปรต่างๆ ได้แก่ ปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณภาพ การทดสอบตัวแปรต่างๆ ณ เวลา และสภาวะการเก็บรักษาที่กำหนดไว้ (เช่น สภาวะเร่งหรือสภาวะเครียด) สามารถนำมาใช้สนับสนุนความคล้ายคลึงกันของวิถีการสลายตัวของยาชีววัตถุอ้างอิงและยาชีววัตถุคล้ายคลึง

สิ่งปนเปื้อนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต (เช่น host cell proteins, host cell DNA, reagents, downstream impurities ฯลฯ) จะแตกต่างกันเชิงคุณภาพตามกระบวนการผลิตที่แตกต่างกัน ดังนั้นการเปรียบเทียบพารามิเตอร์ด้านคุณภาพเหล่านี้อาจจะไม่เหมาะสมในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน อย่างไรก็ตามควรใช้เทคนิคการวิเคราะห์ที่เหมาะสมและทันสมัยตามแนวทางที่ปรากฏอยู่

และเป็นไปตามข้อกำหนดในตำรายาควรระบุความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากสิ่งปนเปื้อน (เช่น การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน) ไว้ในเอกสารที่ยื่นขออนุญาตทะเบียนอย่างเหมาะสม

3.5) การวิเคราะห์เชิงปริมาณ

การวิเคราะห์เชิงปริมาณควรใช้วิธีวิเคราะห์ที่เหมาะสม โดยใช้หน่วยเดียวกันกับยาชีววัตถุอ้างอิง และยืนยันให้เห็นว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงมีความแรงที่เทียบได้กับยาชีววัตถุอ้างอิง

4. ข้อกำหนดมาตรฐาน

การเลือกหัวข้อทดสอบวัตถุดิบตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเทคโนโลยีชีวภาพ ควรเป็นไปตามข้อกำหนดของยาแต่ละชนิด และแนวทางปฏิบัติตามระดับสากล เช่น ICH Q6B ให้ระบุเหตุผลในการกำหนดช่วงที่ยอมรับได้ (range of acceptance criteria) ในข้อกำหนดมาตรฐานสำหรับการทดสอบที่ใช้เป็นประจำ

การระบุอายุของยาชีววัตถุคล้ายคลึงควรกำหนดจากข้อมูลความคงสภาพที่ทำการศึกษาแบบเต็มรูปแบบ โดยไม่ต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบความคงสภาพแบบ real time และ real condition ของยาชีววัตถุอ้างอิงและยาชีววัตถุคล้ายคลึง

5. การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก

การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงที่ไม่ใช่ทางคลินิกและทางคลินิก ผู้รับอนุญาตต้องใช้แนวทางเฉพาะสำหรับแต่ละผลิตภัณฑ์ร่วมกับรายละเอียดที่ระบุตามแนวทางฉบับนี้ แนวทางฉบับนี้ไม่ครอบคลุมถึงกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตทั้งในขั้นตอนระหว่างการพัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึงและภายหลังได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแล้ว

ยาชีววัตถุอ้างอิงมีคุณสมบัติและความซับซ้อนที่จะส่งผลต่อขอบเขตของการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกในการยืนยันความคล้ายคลึง ความแตกต่างที่พบจากการวิเคราะห์ทางเคมีกายภาพและทางชีวภาพ เป็นข้อมูลประกอบการวางแผนการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก นอกจากนี้ปัจจัยอื่นๆ ที่ควรนำมาใช้พิจารณา คือ กลไกการออกฤทธิ์ของตัวยาสำคัญตามข้อบ่งใช้ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนของยาชีววัตถุอ้างอิง (เช่น ชนิดของตัวรับต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง) กลไกของพยาธิกำเนิดและพยาธิสภาพที่ส่งผลกับข้อบ่งใช้ (เช่น กลไกร่วมสำหรับข้อบ่งใช้ที่หลากหลาย) ตลอดจนการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของยาชีววัตถุอ้างอิง

ผู้รับอนุญาตควรทบทวนข้อมูลจากยาชีววัตถุอ้างอิงเพื่อทำนายค่าที่จะได้จากการศึกษานอกร่างกายหรือการศึกษาโดยใช้สัตว์ทดลองตลอดจนการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา/การได้รับยาและเภสัชพลศาสตร์และควรพิจารณาถึงความเกี่ยวข้องของเภสัชพลศาสตร์กับการตอบสนองทางคลินิกด้วย การมีตัวบ่งชี้ต่างๆ ทางชีวภาพที่เหมาะสมอาจจะลดการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกและทางคลินิกได้ ข้อมูลความปลอดภัยของยาชีววัตถุอ้างอิงจะเป็นตัวกำหนดการศึกษาความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึงทั้งก่อนและหลังได้รับอนุมัติทะเบียน

หากผลจากการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงบ่งชี้ถึงความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงจะส่งผลให้ยาชีววัตถุนั้นไม่ถูกพิจารณาเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึง ผู้รับอนุญาตควรยื่นข้อมูลเพื่อขออนุมัติทะเบียนแบบยาชีววัตถุใหม่

ก่อนจะเริ่มการศึกษาทางคลินิก ควรทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงในการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก แนะนำให้ประเมินความคล้ายคลึงอย่างเป็นขั้นตอน ควรทำการศึกษาวิเคราะห์ด้านคุณภาพและการศึกษาเภสัชพิษวิทยานอกร่างกายก่อนเพื่อกำหนดขอบเขตของการศึกษาในสัตว์ทดลองต่อไปหากจำเป็น

ในการออกแบบการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกอย่างเหมาะสมผู้รับอนุญาตจำเป็นต้องทำความเข้าใจคุณลักษณะของยาชีววัตถุอ้างอิงอย่างถ่องแท้ควรทบทวนผลการศึกษาเปรียบเทียบคุณลักษณะทางเคมีกายภาพและทางชีวภาพในประเด็นที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัย

5.1 ขั้นตอนที่ 1 การศึกษานอกร่างกาย

ในการประเมินความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงในด้านฤทธิ์ทางชีวภาพควรแสดงข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบภายนอกร่างกายซึ่งข้อมูลบางส่วนอาจมีอยู่แล้วจากการวิเคราะห์ด้านคุณภาพการศึกษาเหล่านี้ควรรวมถึงการวิเคราะห์ที่เกี่ยวข้องดังนี้

1) การจับกับเป้าหมายที่เกี่ยวข้องกับผลทางเภสัชพิษวิทยา และ/หรือเภสัชจลนศาสตร์ของยาชีววัตถุอ้างอิง (เช่น ตัวรับ แอนติเจน เอนไซม์)

2) การส่งสัญญาณภายในเซลล์และการออกฤทธิ์/การมีชีวิตอยู่ของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับผลทางเภสัชพิษวิทยาของยาชีววัตถุอ้างอิง

การศึกษาควรมีลักษณะเป็นการศึกษาเปรียบเทียบและไม่ควรประเมินเฉพาะการตอบสนองเพียงอย่างเดียวเท่านั้น โดยเป็นวิธีที่ถูกต้องตามหลักเกณฑ์วิทยาศาสตร์และสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของการศึกษา นอกจากนี้การศึกษาควรมีความไว ความจำเพาะ และสามารถแยกความแตกต่าง เพื่อให้ข้อมูลว่าความแตกต่างที่พบในด้านคุณภาพนั้นไม่ส่งผลทางด้านคลินิก การศึกษาควรเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นกับการออกฤทธิ์หรือการจับกับตัวรับทางเภสัชวิทยา โดยครอบคลุมช่วงความเข้มข้นที่มีความไวมากที่สุดในการตรวจพบความแตกต่าง

ควรทำการศึกษาด้วยจำนวนรุ่นการผลิตของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงที่เหมาะสมเพื่อนำไปเป็นข้อมูลสำหรับการใช้ในทางคลินิกการวิเคราะห์และความแปรปรวนจากรุ่นการผลิตหนึ่งไปอีกรุ่นหนึ่งจะส่งผลต่อจำนวนรุ่นที่ต้องทำการศึกษา จำนวนของการทดสอบควรจะเพียงพอเพื่อสรุปความแปรปรวนและของพารามิเตอร์ต่างๆ สำหรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง และสรุปความคล้ายคลึงของยาทั้งสอง

จำนวนรุ่นการผลิตของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงที่นำมาศึกษานั้นต้องเพียงพอและสามารถเป็นตัวแทนของยาที่ใช้ทางคลินิก การทดสอบและความแปรปรวนจากรุ่นการผลิตหนึ่งไปอีกรุ่นหนึ่งจะส่งผลต่อจำนวนรุ่นที่ต้องใช้ในการศึกษา ทั้งนี้เพื่อให้ได้ข้อสรุปที่แสดงถึงความแตกต่างและความเหมือนของพารามิเตอร์ที่ต้องการวัดของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง นอกจากนี้การทดสอบเหล่านี้ควรต้องครอบคลุมเภสัชวิทยาหรือพิษวิทยาทุกด้านที่เกี่ยวข้องกับผลทางคลินิก

ผู้รับอนุญาตควรอธิบายว่าการศึกษาแบบนอกร่างกายมีความสอดคล้องและข้อจำกัดในการเป็นตัวแทนหรือทำนายผลทางคลินิกได้มากน้อยเพียงใดโดยอาศัยองค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์ที่เป็น

ปัจจุบันเนื่องจากการศึกษานอกร่างกายมักจะมีความจำเพาะเจาะจงและมีความไวในการตรวจหาความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงมากกว่าการศึกษาในสัตว์ทดลอง จึงอาจพิจารณาใช้เป็นการศึกษาหลักเพื่อเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในขั้นตอนการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก

5.2 ขั้นตอนที่ 2 การพิจารณาความจำเป็นสำหรับการศึกษาในร่างกาย

โปรตีนที่ได้จากเทคโนโลยีชีวภาพอาจให้ผลในร่างกายที่ไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจนด้วยการศึกษานอกร่างกาย ดังนั้นจึงอาจมีความจำเป็นต้องประเมินจากการศึกษาในร่างกาย เพื่อให้ได้ข้อมูลสนับสนุนทั้งนี้ต้องมีรูปแบบการศึกษารวมถึงสายพันธุ์สัตว์ทดลองที่เหมาะสม ปัจจัยที่ต้องนำมาพิจารณาเมื่อต้องทำการศึกษาในร่างกาย เช่น

- กรณีพบปัจจัยที่อาจส่งผลต่อคุณภาพ ซึ่งยังไม่เคยตรวจพบในยาชีววัตถุอ้างอิง เช่น โครงสร้างใหม่ที่เกิดจากการดัดแปลงโมเลกุลโปรตีนหลังแปลรหัส (New post-translational modification structure)
- กรณีพบว่าอาจเกิดความแตกต่างเชิงปริมาณของปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณภาพระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง
- กรณีที่พบความแตกต่างที่สำคัญในสูตรตำรับ เช่น มีการใช้สารเติมแต่งที่ไม่ได้ใช้กันอย่างแพร่หลาย

แม้ว่าจะพบปัจจัยดังกล่าวข้างต้นก็ไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาในร่างกายเสมอไป แต่ควรนำมาพิจารณาถึงความจำเป็นที่ต้องทำการศึกษาในร่างกายด้วยหรือไม่อย่างไร

หากทำการศึกษาคุณลักษณะทางเคมีกายภาพและชีวภาพรวมถึงการศึกษานอกร่างกายในขั้นที่ 1 ได้ผลเป็นที่น่าพอใจแล้วและไม่พบประเด็นที่ระบุในขั้นที่ 2 ซึ่งห้ามมิให้ศึกษาทางคลินิกโดยตรง การศึกษาในร่างกายมักจะพิจารณาว่าไม่จำเป็น

หากปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับคุณสมบัติของยาที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และ/หรือ การกระจายของยาในร่างกาย (เช่น การเติมหมู่น้ำตาลจำนวนมาก) ซึ่งไม่สามารถได้ข้อมูลอย่างเพียงพอจากการตรวจคุณลักษณะจำเพาะในขั้นตอนการวิเคราะห์คุณภาพและการศึกษานอกร่างกาย อาจจำเป็นต้องทำการศึกษาในร่างกาย ผู้รับอนุญาตควรต้องพิจารณาอย่างรอบคอบว่าควรทำการศึกษาในสัตว์ทดลองหรือควรเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาทางคลินิก เช่น ทำการศึกษาเฉพาะในอาสาสมัครสุขภาพดี

หากจำเป็นต้องมีข้อมูลการศึกษาในร่างกายเพิ่มเติมควรพิจารณาใช้สายพันธุ์หรือสัตว์ทดลองอื่นที่เหมาะสม เช่น สัตว์ที่มีการดัดแปลงพันธุกรรมหรือได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อหากไม่มีสัตว์ทดลองที่เหมาะสม ผู้รับอนุญาตอาจเลือกทำการศึกษาต่อไปในมนุษย์เพื่อลดความเสี่ยงต่างๆ

5.3 การศึกษาภายในร่างกาย

ควรออกแบบการศึกษาในสัตว์ทดลองเพื่อให้ใช้ประโยชน์จากข้อมูลที่ได้ให้มากที่สุดการใช้สัตว์ทดลองในการศึกษาควรให้เป็นไปตามหลัก 3 R (replacement refinement reduction) ซึ่งอาจไม่จำเป็นต้องฆ่าสัตว์ทดลองเมื่อสิ้นสุดการศึกษาทั้งนี้ขึ้นกับจุดยุติของการศึกษาและควรกำหนดช่วงเวลา

การศึกษา (รวมถึงช่วงการสังเกตผล)ให้เหมาะสมเพื่อให้สามารถแสดงให้เห็นลักษณะด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาชีววัตถุอ้างอิงและการใช้ยาในทางคลินิก

หากเป็นไปได้ควรทำการเปรียบเทียบเชิงปริมาณทั้งด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง รวมถึงการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับการตอบสนองต่อยาที่ครอบคลุมขนาดยาที่ใช้รักษาในมนุษย์

การศึกษาความปลอดภัยควรพิจารณาใช้หลักการที่ยืดหยุ่นได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีเพียงสัตว์ไพรเมทที่ไม่ใช่มนุษย์เท่านั้นที่เป็นสายพันธุ์ที่เหมาะสม ไม่แนะนำให้ศึกษาความเป็นพิษจากการให้ยาซ้ำในสัตว์ไพรเมทที่ไม่ใช่มนุษย์ หากต้องทำการศึกษาความเป็นพิษจากการให้ยาซ้ำควรออกแบบปรับการศึกษา (เช่น การใช้ขนาดยาเพียงขนาดเดียวและ/หรือเพศเดียว และ/หรือไม่ใช้สัตว์ที่เพิ่งฟื้นตัว) หรือการประเมินพารามิเตอร์ด้านความปลอดภัยในขณะที่สัตว์ยังมีชีวิตอยู่ เช่น อาการทางคลินิก น้ำหนักตัว และสัญญาณชีพ (vital functions) สำหรับการศึกษาความเป็นพิษจากการให้ยาซ้ำที่ใช้ขนาดยาเพียงขนาดเดียวควรเลือกขนาดยาสูงที่ยังอยู่ในช่วงขนาดยาและเป็นช่วงที่คาดว่าจะเกิดพิษจากข้อมูลของยาชีววัตถุอ้างอิง

ไม่แนะนำให้ศึกษาความเป็นพิษโดยใช้สัตว์สายพันธุ์ที่ไม่เหมาะสมเพื่อประเมินความเป็นพิษที่ไม่จำเพาะอันเกิดจากสิ่งปนเปื้อนเท่านั้นเนื่องจากผู้ผลิตยาชีววัตถุอ้างอิงและยาชีววัตถุคล้ายคลึงใช้กระบวนการผลิตที่มีความแตกต่างกัน จึงส่งผลให้เกิดความแตกต่างของสิ่งปนเปื้อนจากกระบวนการผลิต (เช่น โปรตีนของเซลล์เจ้าบ้าน) วิธีที่ดีที่สุดเพื่อลดความเสี่ยงคือการทำให้สิ่งปนเปื้อนอยู่ในระดับต่ำที่สุด

ความแตกต่างเชิงคุณภาพหรือเชิงปริมาณของ product-related variants (เช่น รูปแบบ glycosylation, charge variants)อาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของโปรตีนที่ได้จากเทคโนโลยีชีวภาพ ดังนั้นจึงต้องประเมินด้วยวิธีวิเคราะห์ภายนอกร่างกายที่เหมาะสม ความแตกต่างและสิ่งปนเปื้อนเหล่านี้ อาจส่งผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันและอาจเป็นสาเหตุของการแพ้ยาได้เป็นที่ทราบกันดีว่าผลการกระตุ้นภูมิคุ้มกันทำนายได้เหล่านี้ยากจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง จึงควรประเมินเพิ่มเติมในการศึกษาทางคลินิกต่อไป

การประเมินการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในสัตว์ทดลองโดยปกติไม่สามารถทำนายผลการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในมนุษย์ได้แต่อาจจำเป็นต้องใช้ในการแปลผลการศึกษาในสัตว์ทดลองควรเก็บตัวอย่างเลือดไว้สำหรับใช้ในการประเมินเภสัชจลนศาสตร์หรือพิษจลนศาสตร์หากมีความจำเป็นในภายหน้า

การศึกษาด้านเภสัชวิทยาความปลอดภัย ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ การก่อมะเร็ง และความทนต่อยาเฉพาะที่ ไม่ได้เป็นข้อกำหนดสำหรับการทดสอบในการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกของยาชีววัตถุคล้ายคลึงอย่างไรก็ตามหากมีการใช้สารเติมแต่งในตำรับโดยที่ประสบการณ์เกี่ยวกับการใช้สารนั้นในช่องทางการบริหารยาที่ใช้มีน้อยหรือไม่มีอาจต้องทำการประเมินการทนต่อยาเฉพาะที่ หากมีการศึกษาอื่นภายในร่างกายอาจออกแบบการประเมินความทนต่อยาเฉพาะที่ให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษานั้นโดยไม่ต้องทำการศึกษาแยกต่างหาก

6. การศึกษาทางคลินิก

เนื่องจากมีการปรับกระบวนการผลิตให้มีความเหมาะสมที่สุดในระหว่างการพัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึงดังนั้นจึงแนะนำให้ทำการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคลินิกจากรุ่นที่ใช้ในกระบวนการ

ผลิตเดียวกันกับรุ่นที่จำหน่าย ซึ่งข้อมูลด้านคุณภาพจะเป็นตัวแทนข้อมูลของรุ่นการผลิตเพื่อจำหน่าย หากไม่เป็นไปตามนี้ให้ชี้แจงเหตุผลและยื่นข้อมูลเชื่อมโยงที่เพียงพอตามข้อกำหนดของ ICH Q5E

ควรดำเนินการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงทางคลินิกทีละขั้นตอนโดยเริ่มจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ และถ้าเป็นไปได้ควรทำการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ตามด้วยการทดสอบด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิก ในบางกรณีต้องมีการศึกษายืนยันทางเภสัชจลนศาสตร์และพลศาสตร์ไปพร้อมกัน (confirmatory PK/PD studies) เพื่อแสดงถึงความคล้ายคลึงทางคลินิก

6.1 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์

ควรออกแบบการศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์โดยพิจารณาถึงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญ เพื่อแสดงความคล้ายคลึงทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง

การออกแบบการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์จะขึ้นกับปัจจัยที่หลากหลายซึ่งรวมถึงบริบททางคลินิก ความปลอดภัย คุณลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาชีววัตถุอ้างอิง (target-mediated disposition, linear or non-linear PK, time dependency, half-life และอื่นๆ) นอกจากนี้การวิเคราะห์ทางชีวภาพควรเหมาะสมกับข้อบ่งใช้ และได้รับการตรวจสอบความถูกต้องอย่างเพียงพอตามแนวทางที่เกี่ยวข้อง

ควรกำหนดขอบเขตของพารามิเตอร์หลักทางเภสัชจลนศาสตร์พร้อมระบุเหตุผลก่อนเริ่มการศึกษา ในกรณีที่ไม่มีเกณฑ์เฉพาะสำหรับยาชีววัตถุบางชนิด อาจนำหลักการศึกษาชีวสมมูลสำหรับยารับประทาน เป็นพื้นฐานสำหรับการวางแผนการศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์ได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาชีวสมมูลของยาชีววัตถุอาจไม่สามารถแปลผลได้โดยตรงเช่นเดียวกับยาเคมีที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก สำหรับยาเคมีนั้นโมเลกุลของยาจะเหมือนกันทุกประการซึ่งแตกต่างจากยาชีววัตถุที่ใช้การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงในเรื่องปฏิสัมพันธ์กับร่างกาย แม้จะตรวจพบอัตราส่วนระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงอยู่ในช่วงยอมรับที่ 90% ซึ่งได้กำหนดไว้ล่วงหน้าแล้วอาจไม่เพียงพอ ควรพิจารณาตำแหน่งและความกว้างของช่วงความเชื่อมั่นในการแปลผลความคล้ายคลึงกัน เช่น จำเป็นต้องอธิบายความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่อยู่ในช่วงการยอมรับที่ 90% รวมถึงพิจารณาว่าไม่เป็นอุปสรรคต่อความคล้ายคลึง ในทางกลับกันถ้าช่วงของการยอมรับที่ 90% ข้ามขอบเขตที่กำหนดไว้ ผู้รับอนุญาตจำเป็นต้องอธิบายความแตกต่างและหาสาเหตุของความแตกต่างนั้นด้วย

การปรับค่าปริมาณโปรตีนในการศึกษาเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงอาจยอมรับได้โดยพิจารณาเป็นแต่ละกรณีไป โดยใช้ผลจากการวิเคราะห์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง หากในแผนการศึกษามีการกำหนดไว้ล่วงหน้าและมีเหตุผลเพียงพอ

แม้ว่าการเปรียบเทียบ target-mediated clearance เป็นประเด็นหลักในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงก็ตาม แต่อาจจะไม่สามารถดำเนินการในผู้ป่วยเนื่องจากระบบการแสดงออกของเป้าหมายมีความแตกต่างกันอย่างมาก รวมถึงความผันแปร ณ เวลาต่างๆ อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษาแบบนอกกายเป็นการแสดงให้เห็นปฏิสัมพันธ์ของยากับเป้าหมาย (รวมทั้ง FcRn สำหรับยาโมโนโคลนอล แอนติบอดี) ที่เทียบกันได้ระหว่างยาชีววัตถุอ้างอิงกับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ดังนั้นจึงไม่ต้องทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ดังกล่าวในประชากรกลุ่มเป้าหมายได้ถ้ามีการเก็บข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์เพิ่มเติมในระหว่างการศึกษา

ประสิทธิภาพความปลอดภัยและ / หรือการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ เนื่องจากจะช่วยให้สามารถตรวจสอบผลกระทบทางคลินิกของเภสัชจลนศาสตร์ที่ผันแปรไปและการเปลี่ยนแปลงของค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่อาจเกิดขึ้นในช่วงเวลาต่างๆ ซึ่งวิธีดังกล่าวอาจทำได้โดยการหารูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มย่อยหรือเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร

ควรทำการศึกษาโดยใช้รูปแบบการให้ยาครั้งเดียวแบบข้ามกลุ่มโดยเก็บข้อมูลคุณลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบเต็มรูปแบบ ซึ่งรวมถึงระยะสุดท้ายของการขจัดยา ส่วนรูปแบบการศึกษาแบบกลุ่มคู่ขนานอาจจำเป็นต้องใช้กับตัวยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวและ/หรือยาที่มีความเสี่ยงสูงที่จะกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ขนาดยาในการให้ยาครั้งเดียวสำหรับการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีอาจจะมีขนาดต่ำกว่าขนาดการรักษาที่แนะนำ การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดีไม่สามารถทำได้เสมอไป ในกรณีนี้จำเป็นต้องทำการศึกษาในผู้ป่วยซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาการให้ยาหลายขนาดถ้าไม่สามารถทำการศึกษาแบบให้ยาครั้งเดียวได้ ควรใช้รูปแบบหรือประชากรที่มีความไวโดยทำให้มีปัจจัยที่แตกต่างกันน้อยลงเพื่อลดความผันแปรระหว่างบุคคลหรือความแตกต่างอันเนื่องจากเวลาที่ต่างกัน

ถ้ายาชีววัตถุอ้างอิงมีวิธีการให้ยาได้ทั้งทางหลอดเลือดดำและใต้ผิวหนังการประเมินของการให้ยาใต้ผิวหนังก็ครอบคลุมได้ทั้งการดูดซึมและการขจัดยาถ้าพบความคล้ายคลึงของการดูดซึมยาและการขจัดยาเมื่อให้ยาใต้ผิวหนังก็อาจไม่ต้องทำการศึกษาความคล้ายคลึงโดยการให้ยาทางหลอดเลือดดำ กรณีที่ไม่ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ เช่น ในกรณีที่โมเลกุลนั้นมีค่าคงที่ของการดูดซึมน้อยกว่าค่าคงที่ของการขจัดยามาก (flip flop kinetics)จำเป็นต้องแสดงเหตุผลพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

<u>การศึกษาแบบให้ยาครั้งเดียว</u>

- พารามิเตอร์ปฐมภูมิสำหรับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ คือ $AUC_{(0\text{-}inf)}$ และควรวัดค่าพารามิเตอร์ทุติยภูมิ คือ t_{max}, V_d และ $t_{1/2}$ ด้วย
- ในกรณีที่ให้ยาใต้ผิวหนัง ควรกำหนดให้ C_{max} และ $AUC_{(0\text{-}inf)}$ เป็นพารามิเตอร์ปฐมภูมิ

<u>การศึกษาแบบให้ยาหลายครั้ง</u>

- พารามิเตอร์ปฐมภูมิ ควรเป็นค่า truncated AUC ตั้งแต่หลังการให้ยาครั้งแรกจนถึงการให้ยาครั้งที่สอง ($AUC_{0\text{-}t}$) และ AUC ที่อยู่ในช่วงของการให้ยา (dosage interval) จนถึง ณ เวลาที่ระดับยาในเลือดคงที่ (AUC_{τ})
- พารามิเตอร์ทุติยภูมิ คือ Cmax และ C_{τ} ณ เวลาที่ระดับยาในเลือดคงที่

ควรมีการวัดระดับแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยาควบคู่ไปกับการประเมินทางเภสัชจลนศาสตร์ ณ เวลาที่เหมาะสมที่สุดในการเก็บตัวอย่างเลือด

6.2 การศึกษาเภสัชพลศาสตร์

หากเป็นไปได้ควรเพิ่มตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ไว้ในการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ควรเลือกตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์จากผลทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง ในบางกรณีการศึกษาเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงอาจเพียงพอที่จะแสดงความเท่าเทียมกันทางคลินิกได้ เมื่อเป็นไปตามเงื่อนไขดังต่อไปนี้

1) ตัวชี้วัดทางเภสัชพลศาสตร์หรือตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่เลือกมานั้นต้องเป็นตัวบ่งชี้แทน (surrogate marker) ซึ่งเป็นที่ยอมรับ และเกี่ยวข้องกับผลการรักษาในผู้ป่วยที่สามารถแสดงให้เห็นได้ว่า หากผลตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์คล้ายกันผลทางคลินิกก็จะคล้ายกันด้วย ตัวอย่างเช่น การวัดจำนวน absolute neutrophil เพื่อประเมินผลของ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) การวัด early viral load reduction ของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีชนิดเรื้อรังเพื่อประเมินผลของแอลฟ่าอินเตอร์ฟีรอนการใช้ euglycaemic clamp test เพื่อเปรียบเทียบอินซูลิน 2 ชนิด และการใช้ Magnetic resonance imaging ของรอยโรคเพื่อเปรียบเทียบเบต้าอินเตอร์ฟีรอนในการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (Multiple sclerosis)

2) ในกรณีที่ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ไม่เป็นที่ยอมรับว่าเป็นตัวบ่งชี้แทนสำหรับประสิทธิภาพ ของยา แต่มีความเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของตัวยาสำคัญ และมีความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองกับขนาดยา/ความเข้มข้นอย่างชัดเจน การศึกษาการตอบสนองจากการให้ยาครั้งเดียวหรือหลายครั้งโดยใช้ขนาดยาที่ต่างกัน 2 ขนาดหรือมากกว่า 2 ขนาดยาขึ้นไปก็เพียงพอสำหรับการยกเว้นการศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิก โดยการออกแบบการศึกษาต้องทำให้มั่นใจว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงสามารถเปรียบเทียบกันได้ในส่วนชันของกราฟความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองกับขนาดยา

3) การยกเว้นการศึกษาทางคลินิกอาจเป็นไปได้หากข้อมูลทางเคมีกายภาพ โครงสร้าง การวิเคราะห์ฤทธิ์ทางชีวภาพแบบนอกร่างกายและการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในมนุษย์ร่วมกับตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ที่แสดงให้เห็นถึงการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและความเข้มข้นของตัวยาสำคัญ สามารถให้หลักฐานที่แน่ชัดถึงความคล้ายคลึงกัน

ในกรณีที่ใช้การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และสนับสนุนด้วยข้อมูลการศึกษาที่ใช้ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์/ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพซึ่งไม่เป็นตัวบ่งชี้แทน เพื่อสนับสนุนความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้น ควรหารือกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา แผนการศึกษานี้ควรรวมถึงข้อเสนอเกี่ยวกับช่วงความเท่าเทียมโดยได้พิจารณาจากผลทางคลินิกและมาตรการที่จะแสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยที่เปรียบเทียบกันได้

6.3 การศึกษาประสิทธิภาพ

ในกรณีที่ไม่มีตัวบ่งชี้แทนด้านประสิทธิภาพ ผู้รับอนุญาตจำเป็นต้องแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพทางคลินิกที่เปรียบเทียบกันได้ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงอย่างชัดเจน ควรเป็นการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิกที่มีจำนวนประชากรในกลุ่มตัวอย่างมากเพียงพอ เป็นกลุ่มคู่ขนาน แบบสุ่ม ปกปิด 2 ด้าน โดยใช้จุดยุติด้านประสิทธิภาพ กลุ่มประชากรตัวอย่างควรเป็นผู้ป่วยที่เป็นตัวแทนสำหรับข้อบ่งใช้ของยาชีววัตถุอ้างอิงและมีความไวพอที่จะตรวจหาความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ในบางครั้งการเบี่ยงเบนไปจากแนวทางเวชปฏิบัติอาจจำเป็นซึ่งแตกต่างไปจากข้อบ่งใช้ที่ได้รับอนุมัติแล้ว เช่น ในการใช้ยาร่วมกันในการรักษาแนวทางการรักษาหรือความรุนแรงของโรค ซึ่งความเบี่ยงเบนนี้ควรหารือกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ทั้งนี้ต้องเป็นไปตามข้อบ่งใช้ของยาชีววัตถุอ้างอิง

6.3.1 รูปแบบการศึกษา

โดยทั่วไปควรใช้รูปแบบการศึกษาความเท่าเทียมกัน (equivalence trial) อาจใช้รูปแบบการศึกษาแบบไม่ด้อยกว่า (non-inferiority trial) หากมีเหตุผลทางวิทยาศาสตร์สนับสนุนอย่างแน่ชัดรวมถึงควรพิจารณาคุณลักษณะของยาชีววัตถุอ้างอิง เช่น ข้อมูลความปลอดภัยหรือการทนต่อยา ช่วงของขนาดยา ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับการตอบสนอง การศึกษาความไม่ด้อยกว่าจะได้รับการยอมรับก็ต่อเมื่อต้องมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์และกลไกการออกฤทธิ์ที่แสดงการเพิ่มขึ้นของประสิทธิภาพอย่างมีนัยสำคัญและสัมพันธ์กับผลทางคลินิกที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามการใช้การศึกษาความไม่ด้อยกว่าควรพิจารณาถึงความไวของการวิเคราะห์เช่นเดียวกับ equivalence trial และควรหารือการใช้การศึกษาความไม่ด้อยกว่านี้กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

6.3.2 จุดยุติด้านประสิทธิภาพ

การศึกษาประสิทธิภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพียงเพื่อแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพเพียงอย่างเดียวเพราะมีข้อมูลจากยาชีววัตถุอ้างอิงอยู่แล้วแต่มีวัตถุประสงค์เพื่อยืนยันให้เห็นถึงผลทางคลินิกที่เทียบกันได้ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง

โดยทั่วไปเป้าหมายของข้อมูลทางคลินิกคือเพื่อระบุความแตกต่างเพียงเล็กน้อยที่พบจากการศึกษาในขั้นตอนก่อนหน้าและเพื่อยืนยันถึงผลทางคลินิกที่เปรียบเทียบกันได้ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ไม่สามารถใช้ข้อมูลทางคลินิกเพื่อแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างในปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณภาพได้

ความสัมพันธ์ระหว่าง hard clinical endpoints กับจุดยุติทางเภสัชพลศาสตร์หรือทางคลินิกซึ่งมีความไวที่มากกว่าในการตรวจหาความแตกต่างที่มีความสำคัญทางคลินิกอาจแสดงไว้แล้วในการศึกษาทางคลินิกของยาชีววัตถุอ้างอิง ในกรณีนี้จึงไม่จำเป็นต้องใช้จุดยุติปฐมภูมิทางคลินิกที่เหมือนกับจุดยุติที่ใช้ในการขออนุมัติของยาชีววัตถุอ้างอิง อย่างไรก็ตามแนะนำให้ใช้จุดยุติที่ใช้ทั่วไป (เช่นเป็น จุดยุติทุติยภูมิ) เพื่อช่วยให้ง่ายต่อการเปรียบเทียบผลทางคลินิกกับยาชีววัตถุอ้างอิง

ควรกำหนดขอบเขตการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงไว้ก่อนโดยพิจารณาจากข้อมูลด้านสถิติและทางคลินิกของยาชีววัตถุอ้างอิง (ดูใน ICH หัวข้อ E9 หลักการทางสถิติสำหรับการศึกษาทางคลินิก) ควรคำนึงถึงความไวในการวิเคราะห์สำหรับทุกรูปแบบการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิกด้วย

6.4 ความปลอดภัยทางคลินิก

ความปลอดภัยทางคลินิกมีความสำคัญตลอดโปรแกรมการพัฒนาทางคลินิกและมีการเก็บข้อมูลในระหว่างเริ่มการประเมินเภสัชจลนศาสตร์และ/หรือเภสัชพลศาสตร์ และเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาหลักด้านประสิทธิภาพทางคลินิกโดยควรรวบรวมข้อมูลและเปรียบเทียบด้านความปลอดภัยก่อนได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา จำนวนข้อมูลจะขึ้นอยู่กับชนิดและความรุนแรงของประเด็นด้านความปลอดภัยที่ทราบจากยาชีววัตถุอ้างอิง ระยะเวลาของการติดตามความปลอดภัยต้องมีความเหมาะสมควรให้ความสำคัญกับการเปรียบเทียบประเภท ความรุนแรง และความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่อธิบายไว้ในเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์อ้างอิง

ผู้รับอนุญาตควรจัดให้มีการประเมินความเสี่ยงที่เฉพาะเจาะจงที่คาดการณ์ได้จากยาชีววัตถุคล้ายคลึง รวมถึงการอธิบายถึงความปลอดภัยอันเป็นผลจากกระบวนการผลิตที่แตกต่างไปจากยาชีววัตถุอ้างอิง โดยเฉพาะปฏิกิริยาจากการฉีดยาหรือการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

การประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของยาชีววัตถุคล้ายคลึงควรเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงตามแนวทางที่เกี่ยวข้องในกรณีของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีให้ประเมินตาม “แนวทางการประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันโมโนโคลนอลแอนติบอดี” ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ควรศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงโดยใช้รูปแบบการวิเคราะห์และการสุ่มตัวอย่างแบบเดียวกันซึ่งจำเป็นต้องใช้มาตรฐานที่เป็นปัจจุบันทั้งหมด ควรทำการวิเคราะห์ทั้งยาชีววัตถุอ้างอิงและยาชีววัตถุคล้ายคลึงในแบบคู่ขนาน (ในรูปแบบปกปิด) เพื่อวัดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อยาของผู้ป่วยแต่ละรายวิธีวิเคราะห์ที่ใช้ควรสามารถตรวจหาแอนติบอดีต่อยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง หรืออย่างน้อยควรตรวจหาแอนติบอดีต่อยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้ทั้งหมดโดยทั่วไปควรระบุอุบัติการณ์การเกิดและคุณสมบัติของแอนติบอดีและค่าไตเตอร์ของแอนติบอดี (เช่น cross-reactivity, target epitopes และ neutralizing activity) ควรประเมินและแปลผลในด้านผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นกับพารามิเตอร์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ควรพิจารณาระยะเวลาของการศึกษาการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเป็นแต่ละกรณีซึ่งขึ้นกับระยะเวลาของการรักษา การหมดไปของยาในกระแสเลือด (เพื่อหลีกเลี่ยงการรบกวนของแอนติเจนในการวิเคราะห์) และเวลาในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของมนุษย์ (อย่างน้อย 4 สัปดาห์ภายหลังได้รับยากดภูมิคุ้มกัน) ช่วงเวลาในการติดตามก็ควรพิจารณาจากช่วงเวลาในการรักษาและคุณลักษณะของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอันไม่พึงประสงค์ที่ได้ข้อมูลจากยาชีววัตถุอ้างอิง เช่น มีความเสี่ยงต่ำในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่มีนัยสำคัญทางคลินิกหรือไม่มีแนวโน้มของการเพิ่มการกระตุ้นภูมิคุ้มกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเวลาผ่านไปในกรณียาที่ใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานานควรมีข้อมูลการติดตามความปลอดภัย 1 ปีก่อนได้รับอนุมัติทะเบียนอาจใช้ข้อมูลในช่วงเวลาที่สั้นกว่านี้ได้ (เช่น 6 เดือน) ขึ้นอยู่กับข้อมูลการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของยาชีววัตถุอ้างอิงหากจำเป็นอาจต้องยื่นข้อมูลการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเพิ่มเติมอีกเป็นเวลา 1 ปีภายหลังยาได้รับอนุมัติทะเบียนแล้วและควรอ้างอิงแนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยาของแต่ละผลิตภัณฑ์

การกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงอาจจะกลายเป็นประเด็นในการประเมินประโยชน์/ความเสี่ยงและจะเป็นคำถามถึงความคล้ายคลึงอย่างไรก็ตามยาชีววัตถุคล้ายคลึงก็อาจมีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ต่ำกว่าซึ่งไม่เป็นอุปสรรคในการอนุมัติยาชีววัตถุคล้ายคลึงในกรณีที่ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีการเกิดแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยาน้อยกว่ายาชีววัตถุอ้างอิง การวิเคราะห์ประสิทธิภาพของกลุ่มประชากรที่ศึกษาอาจทำให้เกิดความเข้าใจผิดว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงมีประสิทธิภาพมากกว่ายาชีววัตถุอ้างอิงจึงแนะนำให้มีการกำหนดไว้ล่วงหน้าถึงการวิเคราะห์เพิ่มเติมในกลุ่มย่อยเพื่อหาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองเนื่องจากมีการสร้างแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยาในระหว่างการศึกษาทางคลินิกซึ่งการวิเคราะห์กลุ่มย่อยนี้จะช่วยระบุได้ว่าประสิทธิภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงมีความคล้ายคลึงกันตามหลักการหากไม่มีผลกระทบจากการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

7. การขยายข้อบ่งใช้จากข้อบ่งใช้หนึ่งไปยังข้อบ่งใช้อื่นของยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ผู้รับอนุญาตทะเบียนยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถขยายข้อบ่งใช้ได้โดยให้เป็นไปตามแนวทางเฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์

➲ หลักเกณฑ์การพิจารณายาชีววัตถุอ้างอิง

1. กรณีที่ยาชีววัตถุคล้ายคลึงทำการศึกษาเปรียบเทียบด้านคุณภาพกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับอนุญาตในประเทศไทย และต้องการเปรียบเทียบด้านที่ไม่ใช่ทางคลินิกและ ทางคลินิกกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ไม่ได้รับอนุญาตในประเทศไทย สามารถทำได้โดยผู้รับอนุญาตยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องยื่นข้อมูลด้านคุณภาพที่อ้างอิงหลักการวิทยาศาสตร์สากลที่ยอมรับได้ เช่น ICH เพื่อเชื่อมโยงข้อมูลของยาชีววัตถุอ้างอิงที่เลือกใช้กับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

2. กรณีที่มียาชีววัตถุต้นแบบมากกว่า 1 รายขึ้นไปและมีการจำหน่ายในท้องตลาดก่อนที่จะมีการประกาศคู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะพิจารณาประกาศยาชีววัตถุต้นแบบเหล่านั้นเป็นยาชีววัตถุอ้างอิง

3. กรณีที่ยาชีววัตถุต้นแบบมีสถานที่ผลิตมากกว่า 1 แหล่งผลิต (รวมถึง ในกรณีที่ ชื่อการค้าเดียวกัน แต่มีมากกว่า 1 ทะเบียน) สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะประกาศยาชีววัตถุต้นแบบที่ขึ้นทะเบียนแบบเอกสารสมบูรณ์ (Full dossier) เท่านั้น เป็นยาชีววัตถุอ้างอิง

4. กรณีที่ยาชีววัตถุต้นแบบได้รับอนุมัติทะเบียนในประเทศไทย แต่ทะเบียน อยู่ในสถานะไม่สามารถใช้งานได้ (inactive) ผู้รับอนุญาตสามารถยื่นให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณายาชีววัตถุต้นแบบรายอื่นพิจารณาเป็นยาชีววัตถุอ้างอิงได้ โดยพิจารณาแยกเป็น 2 กรณีคือ

4.1 กรณีที่ยาชีววัตถุต้นแบบคงทะเบียนในประเทศไทย แต่ไม่มียาจำหน่ายในประเทศไทย สามารถใช้ยาชีววัตถุต้นแบบที่มีจำหน่ายในต่างประเทศเป็นยาชีววัตถุอ้างอิงได้โดยกำหนดเงื่อนไขว่ายาชีววัตถุต้นแบบที่เลือกใช้ต้องเป็นแหล่งผลิตเดียวกับที่ได้รับอนุญาตในประเทศไทย

4.2 กรณียกเลิกทะเบียนในประเทศไทยและไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย ให้พิจารณาประกาศกำหนดยาชีววัตถุต้นแบบอื่นเป็นยาชีววัตถุอ้างอิงเพิ่มเติมได้

5. กรณีที่ยาชีววัตถุอ้างอิงมีการแก้ไขเปลี่ยนแปลง ยกเว้นการเปลี่ยนแหล่งผลิต (site change) การพิจารณาประกาศยาชีววัตถุอ้างอิงใดให้พิจารณาจากข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงของ ยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงนั้น โดยช่วงเวลาของการศึกษาเปรียบเทียบต้องอยู่ในช่วงเวลาเดียวกับที่ยาชีววัตถุอ้างอิงนั้นมีการจำหน่ายในประเทศไทย

แนวทางการประเมินยา Somatropin แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Non-Clinical Studies) และการศึกษาทางคลินิก (Clinical Studies)

1. บทนำ

ยา somatropin ที่เป็น recombinant human growth hormone ที่จะขอขึ้นทะเบียนเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงจะต้องแสดงข้อมูลการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ตามคู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

human growth hormone เป็นโพลีเปปไทด์สายเดี่ยวขนาด 22 กิโลดัลตัน ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโนที่ไม่มีการเติมหมู่น้ำตาล จำนวน 191 ลำดับ สร้างขึ้นจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า

สำหรับ growth hormone ที่ใช้ในทางคลินิก ซึ่งผลิตโดยเทคโนโลยี recombinant โดยใช้ E. coli เซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม (mammalian cells) หรือ ยีสต์ เป็น expression system จะมีลำดับกรดอะมิโนที่เหมือนกับ human growth hormone

การตรวจสอบคุณลักษณะเฉพาะของโครงสร้างและฤทธิ์ทางชีวภาพสามารถดำเนินการด้วยวิธีทางเคมีกายภาพและทางชีวภาพที่เหมาะสม ซึ่งมีเทคนิคและวิธีวิเคราะห์ทางชีวภาพหลายวิธีที่สามารถตรวจหาคุณลักษณะเฉพาะทั้งของตัวยาสำคัญ (active substance) และสารที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ (product-related substances) หรือสิ่งปนเปื้อน (impurities) เช่น deamidated form, oxidized form และ aggregates

growth hormone มีฤทธิ์แรงด้าน anabolic ด้านการสลายไขมัน และด้านการต้านฤทธิ์อินซูลิน growth hormone มีผลทั้งทางตรง (เช่น ผลต่อเซลล์ไขมันและเซลล์ตับ) และทางอ้อมผ่านการกระตุ้น insulin-like growth factors (IGF) ที่สำคัญคือ IGF-1

somatropin มี therapeutic window ที่กว้างในเด็กระยะเจริญเติบโต ในขณะที่ผู้ใหญ่มีความไวต่อการเกิดอาการข้างเคียงจากยาได้มากกว่าในเด็ก

มีรายงานว่าพบแอนติบอดีต่อ somatropin ซึ่งรวมถึงแอนติบอดีที่ทำให้ยาหมดฤทธิ์ (neutralizing antibody) ที่พบน้อยมาก ปัญหาที่พบอาจเกี่ยวข้องกับสิ่งปนเปื้อนและความไม่คงสภาพของสูตรตำรับและยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าการให้ยา somatropin ทางใต้ผิวหนังจะเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย

2. ขอบเขต

แนวทางการประเมินเฉพาะนี้เป็นหลักการสำคัญเกี่ยวกับการศึกษาเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึงชนิด recombinant human somatropin ในระยะการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์และการศึกษาทางคลินิก

➲ 3. การศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Non-Clinical Studies)

ก่อนเริ่มการศึกษาทางคลินิกควรทำการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ก่อนโดยออกแบบให้มีการเปรียบเทียบด้านคุณสมบัติเฉพาะและสามารถตรวจพบความแตกต่างทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่เป็น recombinant somatropin และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง

3.1 การศึกษาเภสัชพลศาสตร์

3.1.1 การศึกษาภายนอกร่างกาย (in vitro studies)

การประเมินความแตกต่างของความไวต่อปฏิกิริยาระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงสามารถทำได้โดยการเปรียบเทียบการวิเคราะห์ทางชีวภาพ เช่น การศึกษาการจับกับตัวรับ (receptor-binding studies) การวิเคราะห์การเพิ่มจำนวนของเซลล์ (cell proliferation assays) ซึ่งข้อมูลเหล่านี้หลายส่วนอาจมีอยู่แล้วจากการวิเคราะห์ทางชีวภาพที่สัมพันธ์กับคุณภาพ (quality-related bioassay)

3.1.2 การศึกษาภายในร่างกาย (in vivo studies)

ควรมีการศึกษาภายในร่างกายที่เหมาะสม โดยใช้สัตว์ตระกูลฟันแทะ เช่น การวิเคราะห์น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น (weight-gain assay) และ/หรือการวิเคราะห์การเจริญเติบโตของกระดูกแข้ง (tibia growth assay) ในหนูแรทที่ยังไม่เจริญเต็มวัยและถูกตัดต่อมใต้สมองออกเพื่อใช้เปรียบเทียบฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์เชิงปริมาณระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง

3.2 การศึกษาพิษวิทยา

3.2.1 ควรมีข้อมูลจากการศึกษาพิษวิทยาจากการให้ยาซ้ำอย่างน้อย 1 การศึกษาในสัตว์ทดลองที่เหมาะสม (เช่น หนูแรท) โดยควรทดสอบเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์

3.2.2 การศึกษาด้านพิษวิทยาควรดำเนินการศึกษาให้สอดคล้องกับแนวทางที่ได้รับการยอมรับในสากล โดยเนื้อหาควรจะให้ความสำคัญต่อการพิจารณาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

3.2.3 ควรมีข้อมูลจากการศึกษาการทนต่อการใช้ยาเฉพาะที่ (local tolerance testing) ในสัตว์ทดลองอย่างน้อย 1 ชนิดและหากเป็นไปได้สามารถดำเนินการเป็นส่วนหนึ่งในการศึกษาการเกิดพิษจากการให้ยาซ้ำ

3.2.4 หากไม่พบการเกิดพิษจากการให้ยาซ้ำ ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจไม่จำเป็นต้องนำเสนอผลการทดสอบพิษวิทยาพิเศษ (special toxicity tests) เช่น เภสัชวิทยาด้านความปลอดภัย ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ การก่อกลายพันธุ์ และการก่อมะเร็ง

➲ 4. การศึกษาทางคลินิก

4.1 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์

4.1.1 การศึกษาเปรียบเทียบด้านเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง สามารถทำการศึกษา แบบ single dose crossover โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

4.1.2 ต้องมีการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยการให้ analogue ของ somatostatin เพื่อกดการสร้าง endogeneous growth hormone

4.1.3 ควรกำหนดให้พื้นที่ใต้กราฟ (AUC) เป็นพารามิเตอร์ปฐมภูมิทางเภสัชจลนศาสตร์ และใช้ค่าความเข้มข้นสูงสุดของระดับยาในพลาสมา (C_{max}) และ ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) เป็นพารามิเตอร์ทุติยภูมิรวมทั้งต้องระบุขอบเขตของการเปรียบเทียบพร้อมด้วยเหตุผลที่เหมาะสมก่อนเริ่มการศึกษา

4.2 การศึกษาเภสัชพลศาสตร์

4.2.1 การศึกษาเภสัชพลศาสตร์ควรถูกประเมินเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์

4.2.2 ขนาดยาที่เลือกควรอยู่ในช่วงเส้นตรงขาขึ้นของกราฟ dose-response curve

4.2.3 IGF-1 เป็นตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์สำหรับฤทธิ์ของ somatropin จึงแนะนำให้ใช้ IGF-1 ในการศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชพลศาสตร์ นอกจากนี้ยังอาจใช้ตัวบ่งชี้อื่นๆ เช่น IGFBP-3 ร่วมด้วย

4.2.4 IGF-1 เป็นตัวบ่งชี้แทนที่ไม่เหมาะสมสำหรับการศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกของ somatropin เนื่องจากขาดความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างระดับ IGF-1 ในซีรัมและการตอบสนองที่เป็นการเจริญเติบโต

4.3 การศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิก

4.3.1 การออกแบบการศึกษา

ควรมีอย่างน้อย 1 การศึกษาที่ดีมากพอ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพทางคลินิกระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่ม คู่ขนาน และควรปกปิดแบบ 2 ด้าน เพื่อหลีกเลี่ยงอคติ หรืออย่างน้อยต้องปกปิดแผนการรักษาต่อผู้ทำการวัดส่วนสูง

4.3.2 กลุ่มประชากรผู้ป่วย (Patient population)

4.3.2.1 ควรเลือกกลุ่มเป้าหมายเป็นเด็กที่มีภาวะขาด growth hormone และไม่เคยได้รับการรักษาด้วย growth hormone มาก่อนเนื่องจากการตอบสนองต่อ growth hormone ในสภาวะที่ขาด growth hormone จะไวกว่าในสภาวะปกติ

4.3.2.2 ผู้รับการทดลองควรอยู่ในวัยก่อนเริ่มเจริญพันธุ์ (pre-puberty) ทั้งในช่วงก่อนระยะเปรียบเทียบและในช่วงระยะการเปรียบเทียบของการศึกษา โดยจำกัดอายุหรืออายุของกระดูกของผู้รับการทดลองในการศึกษานี้ เพื่อหลีกเลี่ยงผลรบกวนจาก puberty

4.3.2.3 ควรจัดกลุ่มของผู้รับการทดลองให้มีคุณลักษณะพื้นฐานที่สมดุลกัน (balanced baseline characteristics) เนื่องจากมีผลต่อความไวของการศึกษาและความถูกต้องของจุดยุติ

4.3.3 จุดยุติของการศึกษา (endpoints)

4.3.3.1 จุดยุติปฐมภูมิ (primary endpoints) ได้แก่ height velocity หรือ height velocity standard deviation score จาก height velocity เริ่มต้นถึงจุดที่ได้กำหนดไว้ในระยะเปรียบเทียบของการศึกษา

4.3.3.2 จุดยุติทุติยภูมิ (secondary endpoints) ได้แก่ height standard deviation score หากพบปัจจัยที่ส่งผลต่อการเจริญเติบโตที่ตอบสนองต่อ somatropin ควรนำมาพิจารณาร่วมด้วย

4.3.4 การดำเนินการศึกษาและระยะเวลาการศึกษา

4.3.4.1 ในช่วงระยะเปรียบเทียบของการศึกษาควรวัดความสูงของผู้รับการทดลองซ้ำอย่างน้อย 3 ครั้ง ในคราวเดียวกัน แล้วแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย และใช้เครื่องมือวัดส่วนสูงที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง

4.3.4.2 การวัดความสูงอย่างต่อเนื่องควรจัดทำให้เป็นมาตรฐานและวัดส่วนสูงที่เวลาเดียวกันของแต่ละวัน รวมถึงใช้เครื่องมือวัดเดียวกัน ผู้วัดส่วนสูงที่ได้รับการฝึกหากเป็นไปได้ควรเป็นคนเดียวกัน เพื่อลดความผิดพลาดและความแปรปรวนจากการวัด

4.3.4.3 การวัดความสูงในช่วงเวลาก่อนได้รับการรักษาควรมีมาตรฐาน โดยใช้เครื่องมือวัดที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว เพื่อให้การพิจารณาค่าเริ่มต้นของอัตราการเจริญเติบโตมีความน่าเชื่อถือ

4.3.4.4 ช่วงเวลาการสังเกตเพื่อคำนวณอัตราการเจริญเติบโตก่อนได้รับการรักษาไม่ควรน้อยกว่า 6 เดือน

4.3.4.5 ก่อนทำการศึกษาควรพิจารณาและระบุขอบเขตของการเปรียบเทียบพร้อมด้วยเหตุผลอย่างเหมาะสมบนพื้นฐานทางคลินิก และยึดเป็นหลักการสำหรับการศึกษาต่อไป

4.3.4.6 ควรกำหนดช่วงเวลาในระยะเปรียบเทียบอย่างน้อย 12 เดือน เนื่องจากความ

แปรปรวนที่มีนัยสำคัญจากการเจริญเติบโตในช่วงเวลาสั้นๆ จากความแปรปรวนตามฤดูกาลและจากความผิดพลาดในการวัดการเจริญเติบโตในช่วงเวลาสั้น

4.4 ความปลอดภัยทางคลินิก

4.4.1 ควรมีข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่เพียงพอ เพื่อใช้เป็นข้อมูลความปลอดภัยก่อนการจำหน่าย

4.4.2 ผู้รับอนุญาตควรให้ข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบด้านการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาประสิทธิภาพในระยะเวลา 12 เดือน โดยเก็บตัวอย่างทุก 3 เดือน และทดสอบโดยการใช้วิธีวิเคราะห์ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องในด้านความเฉพาะเจาะจงและความไวที่เพียงพอ

4.4.3 ต้องมีผลการตรวจเลือด เช่น IGF-1, IGFBP-3, fasting insulin, ระดับน้ำตาลในเลือด, HbA1C, Liver function test, BUN, creatinine clearance และอื่นๆ ตามความเหมาะสม

4.5 แผนการติดตามความปลอดภัยและแผนการจัดการความเสี่ยงด้านยา

ให้ดำเนินการตาม “คู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) ปี 2561”

แนวทางการประเมินยา Recombinant Interferon Alfa แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Non-Clinical Studies) และการศึกษาทางคลินิก (Clinical Studies)

1. บทนำ

โปรตีนอินเตอร์เฟอรอน อัลฟา ซับไทป์ 2a หรือ 2b ตามธรรมชาติในร่างกายมนุษย์ (Human interfon-alfa 2a or 2b) ประกอบด้วย กรดอะมิโนจำนวน 165 กรดอะมิโน น้ำหนักโปรตีนขณะที่ยังไม่ถูกเติมหมู่คาร์โบไฮเดรต (non-glycosylated protein) ประมาณ 19,240 ดาลตัน มีพันธะไดซัลไฟด์ 2 พันธะ โดยพันธะที่หนึ่งเกิดขึ้นระหว่างกรดอะมิโนซิสทีอีนตำหน่งที่ 1 และ 98 ส่วนพันธะที่สองระหว่างกรดอะมิโนซิสทีอีนตำแหน่งที่ 29 และ 138 ซึ่งในลำดับกรดอะมิโนมีตำแหน่งสำหรับเติมหมู่คาร์โบไฮเดรตชนิดโอไกลโคซิลเลชัน (O-glycosylation site) ที่สำคัญหลายตำแหน่ง พบว่าในปัจจุบันนี้ มีวิธีการทดสอบทางกายภาพ-เคมี (physic-chemical method) และ วีการทดสอบทางชีววิทยา (biological method) หลายวิธี ที่ใช้ศึกษาคุณสมบัติเฉพาะของโปรตีนชนิดนี้

ขนาดยาและแผนการรักษาแปรผันไปตามข้อบ่งใช้

อินเตอร์เฟอรอน อัลฟา นิยมฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous, sc) แต่อาจฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramusculsr, im) หรือหลอดเลือดดำได้ (intravenous, iv) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์เมื่อใช้อินเตอร์เฟอรอน อัลฟา ซับไทป์ 2a หรือ 2b อาจทำให้มีไข้ อ่อนเพลีย ปวดกล้ามเนื้อ อาการผิดปรกติทางจิต ความผิดปรกติของค่าทางโลหิตวิทยาและไต

การรักษาด้วย อินเตอร์เฟอรอน อัลฟา ซับไทป์ 2a หรือ 2b อาจกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิต้านทานต่อตนเอง (auto-antibodies) ซึ่งอาจทำให้เกิดโรค เช่น โรคไทรอยด์ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคลูปัสอีริทิมาโตซัส (Systemic lupus erythematosus; SLE) โรคปลายประสาทอักเสบ โรคหลอดเลือดอักเสบ นอกจากนั้น อาจจะกระตุ้นแอนติบอดีทั้งแบบไม่ทำลายฤทธิ์ยา (non-neutralising) และแบบทำลายฤทธิ์ยา (neutralising)

2. ขอบเขต

แนวทางการกำกับดูแลเฉพาะนี้เป็นหลักการสำคัญเกี่ยวกับการศึกษาเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง ชนิดรีคอมบิแนนท์อินเตอร์เฟอรอน อัลฟา ซับไทป์ 2a หรือ 2b ในระยะการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์และการศึกษาทางคลินิก ซึ่งในเอกสารฉบับนี้ คำว่า ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดรีคอมบิแนนท์อินเตอร์เฟอรอน หมายถึง ผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึง ชนิดรีคอมบิแนนท์อินเตอร์เฟอรอน อัลฟา ซับไทป์ 2a และ 2b

3. การศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์

ก่อนเริ่มการศึกษาทางคลินิกต้องมีการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ก่อน โดยออกแบบให้มีการเปรียบเทียบด้านคุณสมบัติเฉพาะของสาร และสามารถตรวจพบความแตกต่างด้านเภสัชวิทยาและพิษวิทยา ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่เป็นอินเตอร์เฟอรอน อัลฟา และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง

3.1 การศึกษาเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamice studies)

3.1.1 การศึกษาภายนอกร่างกาย (In vitro studies)

เพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ทางชีวภาพ (biological activity) ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงและผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง ต้องแสดงข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบการสอบปริมาณโดยชีววิธี (comparative bioassay) ด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น การศึกษาการจับกับตัวรับ (receptor-binding studies) การต้านไวรัสในเซลล์เพาะเลี้ยง (antiviral activity studies) การต้านการเพิ่มจำนวนเซลล์เนื้องอกของมนุษย์ ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ อาจมีอยู่แล้วในเอกสารด้านคุณภาพ

ทั้งนี้การศึกษาฤทธิ์ต้านไวรัสตับอักเสบซี ในระบบเซลล์เพาะเลี้ยง มีข้อจำกัด และผลการศึกษาที่ไม่อาจไม่สัมพันธ์กับการตอบสนองทางคลินิก

3.1.2 การศึกษาภายในร่างกาย (In vivo studies)

เพื่อสนับสนุนการศึกษาข้อบ่งใช้ทางคลินิกจำเป็นต้องมีการศึกษาเปรียบเทียบเชิงปริมาณในด้านเภสัชพลศาสตร์ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงและผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง

- รูปแบบการศึกษาเภสัชพลศาสตร์ในสัตว์ทดลองที่เหมาะสม เช่น การวัดระดับของตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ โดยอาจประเมินฤทธิ์เอนไซม์ 2',5'-oligoadenylate synthetase ในซีรั่ม หากเป็นไปได้ การศึกษาเหล่านี้ อาจดำเนินการโดยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาพิษวิทยา
- รูปแบบการศึกษาผลต่อเนื้องอกในสัตว์ทดลองที่เหมาะสม เช่น หนูภูมิคุ้มกันบกพร่องที่มีการปลูกถ่ายเซลล์เนื้องอกของมนุษย์ (nude mice bearing human tumour xenografts)
- รูปแบบการศึกษาผลต้านไวรัสในสัตว์ทดลองที่เหมาะสม

3.2 การศึกษาพิษวิทยา (Toxicological studies)

3.2.1 ต้องมีการศึกษาการเกิดพิษจากการใช้ยาซ้ำอย่างน้อย 1 การศึกษา (one repeat dose toxicity study) ในสัตว์ทดลองที่เหมาะสมต่อการเกิดพิษอันเนื่องจากมาจากอินเตอร์เฟอรอน อัลฟา เช่น หนูไซเรียนโกลเด้นแฮมสเตอร์ (Syrian golden hamster) โดยควรทดสอบเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์

3.2.2 การศึกษาด้านพิษวิทยาควรดำเนินการศึกษาให้สอดคล้องกับแนวทางที่ได้รับการยอมรับในสากล

3.2.3 ต้องมีการศึกษาการทนต่อการใช้ยาเฉพาะที่ (local tolerance testing) ในสัตว์อย่างน้อย 1 สปีชีส์ (species) และหากเป็นไปได้ สามารถดำเนินการเป็นส่วนหนึ่งในการศึกษาการเกิดพิษจากการใช้ยาซ้ำ

3.2.4 หากไม่พบการเกิดพิษจากการใช้ยาซ้ำ ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจไม่จำเป็นต้องนำเสนอผลการทดสอบยาพิษวิทยาพิเศษ (special toxicity tests) เช่น เภสัชวิทยาด้านความปลอดภัย ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ การก่อกลายพันธุ์ และการก่อมะเร็ง

➲ 4. การศึกษาทางคลินิก

4.1 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic studies)

การศึกษาเปรียบเทียบด้านเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงและผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงสามารถทำการศึกษาแบบ single dose crossover studies ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี

โดยให้ยาทางการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และ ฉีด เข้าหลอดเลือดดำ ซึ่งแนะนำให้ใช้พื้นที่ใต้กราฟ (Area under curve, AUC) เป็นพารามิเตอร์ปฐมภูมิ (primary pharmacokinetic parameter) และใช้ค่าความเข้มข้นสูงสุดของระดับยาในพลาสมา (C_{max}) และค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) หรือ ค่า CL/F เป็นพารามิเตอร์ทุติยภูมิ (secondary pharmacokinetic parameter) ทั้งนี้ ต้องมีการกำหนดขอบเขตความเท่าเทียม (Equivalence margins) ไว้อย่างชัดเจนและเหมาะสมก่อนการศึกษา

4.2 การศึกษาเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic studies)

ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างอินเตอร์เฟอรอนอัลฟา และระบบภูมิคุ้มกันมีหลายชนิด เช่น ไมโครโกลบูลิน ชนิดเบต้าสอง (β2 microglobulin) นีออพเทอริน (neopterin) และฤทธิ์ของเอนไซม์ 2',5'-oligoadenylate synthetase ในซีรั่ม

เลือกขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาให้อยู่ในช่วงเส้นตรงของกราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและการตอบสนองการรักษา (dose-response curve) และเนื่องจากยังไม่ทราบความสัมพันธ์ทางเภสัชพลศาสตร์ในข้อบ่งใช้ที่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงต้องมีการศึกษาแยกเฉพาะในแต่ละข้อบ่งใช้

4.3 การศึกษาประสิทธิภาพ (Efficacy studies)

4.3.1 กลุ่มประชากรผู้ป่วย (Patient population)

ต้องมีการศึกษาความคล้ายคลึงในด้านประสิทธิภาพระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงและผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง โดยให้ทำการศึกษาในกลุ่มประชากรผู้ป่วยประเภทเดียวกัน และไวรัสตับอักเสบซี จีโนไทป์เดียวกัน ตามที่ได้ถูกกำหนดให้เป็นข้อบ่งใช้ในการรักษาของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง

4.3.2 การออกแบบการศึกษาและระยะเวลาการศึกษา (Study design and duration)

4.3.2.1 ให้ใช้รูปแบบการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่ม คู่ขนาน ปกปิด 2 ด้าน โดยควรทำการศึกษาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 48 สัปดาห์ ในกรณีที่ไม่ใช่การศึกษาแบบปกปิด 2 ด้าน จะต้องมีการกำหนดเกณฑ์ที่ใช้ในการตัดสินใจให้ชัดเจน เพื่อลดและกำจัดอคติ

4.3.2.2 ขนาดยา วิถีการให้ยา และวิธีการบริหารยา ในการศึกษาต้องเหมือนกับผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิงตามมาตรฐานการรักษาที่ได้รับอนุมัติ

4.3.2.3 การวิเคราะห์ประสิทธิภาพปฐมภูมิ (primary efficacy analysis) ควรทำที่สัปดาห์ที่ 12 สำหรับผู้ป่วยทุกราย และควรศึกษาในผู้ป่วยที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี จีโนไทป์เดียวกัน แต่ถ้าทำการศึกษาหลายจีโนไทป์ ควรแยกวิเคราะห์ประสิทธิภาพปฐมภูมิ ตามจีโนไทป์นั้นๆ

4.3.3 จุดยุติของการศึกษา (Endpoints)

4.3.3.1 จุดยุติปฐมภูมิ (Primary endpoints)

- การตอบสนองทางไวรัสวิทยา (virologic response) โดยเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา ณ สัปดาห์ที่ 12 เป็นจุดยุติปฐมภูมิ โดยต้องตรวจไม่พบปริมาณอาร์เอนเอ (RNA) ของ HCV ในเลือดผู้ป่วยด้วยวิธี quantitative PCR
- อาจใช้การลดลงของไวรัส 2 log เป็นจุดยุติร่วม

4.3.3.2 จุดยุติทุติยภูมิ (Secondary endpoints)

- การตอบสนองทางไวรัสวิทยา ณ สัปดาห์ที่ 4 การตอบสนองทางไวรัสวิทยาเมื่อสิ้นสุดการรักษา และการตอบสนองทางไวรัสวิทยา 24 สัปดาห์หลังจากหยุดยา (sustained

virologic response) เป็นจุดยุติทุติยภูมิ โดยต้องตรวจไม่พบปริมาณอาร์เอนเอ (RNA) ของ HCV ในเลือดผู้ป่วย เมื่อสิ้นสุดการรักษา และที่ 24สัปดาห์หลังจากหยุดยา ร่วมกับการลดลงของเอนไซม์ transaminase

4.4 การศึกษาด้านความปลอดภัย (Safety studies)

ต้องแสดงข้อมูลด้านความปลอดภัยจากผู้ป่วยหลังจากให้ยาซ้ำในการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิก ตลอดเวลาการรักษาจนถึง 24 สัปดาห์หลังหยุดการรักษา และต้องมีจำนวนผู้ป่วยเพียงพอ รวมทั้งมีข้อมูลทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับความผิดปรกติของระบบภูมิคุ้มกัน ข้อมูลด้านความปลอดภัยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ทั่วไป ควรคล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอ้างอิง เช่น อาการคล้ายไข้หวัด (flu-like illness) ผมร่วง (alopecia) ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia) ภาวะโลหิตจาง (anaemia) และภาวะเกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)

4.4.1 การศึกษาการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน

4.4.1.1 ศึกษาข้อมูลเปรียบเทียบด้านการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (ระดับแอนติบอดีต่อยา) ตลอดการรักษาจนถึง 24 สัปดาห์หลังหยุดการรักษา

4.4.1.2 หากพบว่ามีการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีเกิดขึ้น ควรทำการประเมินว่าแอนติบอดีที่เกิดขึ้นส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของยารีคอมบิแนนท์อินเตอร์เฟอรอน อัลฟา หรือไม่ รวมถึงผลต่ออินเตอร์เฟอรอนที่ร่างการสร้างเอง และผลที่กระตุ้นแบบภูมิคุ้มกันนี้ ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบคาดเดาไม่ได้ หรือเกิดความผิดปรกติของร่างกายอันเกิดจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน

5. การอนุมานข้อมูล

หลักการอนุมานข้อบ่งใช้หนึ่งไปเป็นข้อบ่งใช้อื่น อาจกระทำได้ต่อเมื่อ มีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกัน และ/หรือมีตัวรับ (Receptor) เดียวกันภายใต้สภาวะที่ทำการศึกษาความคล้ายคลึงกันของประสิทธิภาพหากต้องการแสดงข้อบ่งใช้อื่นที่ยังไม่ทราบว่ามีกลไกการออกฤทธิ์ที่เหมือนกันหรือไม่ การอนุมานจะทำได้ต่อเมื่อมีข้อมูลที่เพียงพอ

6. แผนการติดตามความปลอดภัยและแผนการจัดการความเสี่ยงด้านยา

ให้ดำเนินการตาม “คู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars)” ข้อ 5 “การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา” และข้อ 6 “การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน”

เอกสารอ้างอิง

1. Directive 200/83/EC, as amended.
2. Part II of the Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended.
3. Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/40)
4. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : non-clinical and clinical issues (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005)
5. Note for guidance on repeated dose toxicity (CPMP/SWP/1042/99)
6. Note for guidance on toxicokinetics : A Guidance for assessing systemic exposure in toxicological studies (CPMP/ICH/384/95)
7. Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medical products (CPMP/SWP/2145/00)
8. Guidance on risk management systems for medicinal products for human use (EMEA/CHMP/96286/2005).
9. Note for Guidance on Good Clinical Safety Data Management : Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95)
10. ICH Note for Guidance on Planning Pharmacovigilance Activities (CPMP/ICH/5716/03-Final approval by CHMP on PHV.)
11. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14927/2006).
12. แนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย
13. คู่มือหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars) ปี 2561

แนวทางการประเมิน Interferon beta แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง

1. บทนำ

ปัจจุบันผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ recombinant INF-β สำหรับการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis; MS) นั้นมีความแตกต่างในโครงสร้างโมเลกุล การบริหารยา ขนาดยาที่แนะนำ และ ข้อบ่งใช้ในการรักษา multiple sclerosis ซึ่งrecombinant IFN-β มี 2 ประเภทได้แก่ recombinant IFN-β-1a และ IFN-β-1b

- recombinant IFN-β-1a เป็นโพลีเปปไทด์สายเดี่ยวประกอบด้วยกรดอะมิโน 166 ตัวที่มีการเติมหมู่น้ำตาล มี 2 ประเภทคือประเภทที่บริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) และฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intra-muscular)

- recombinant IFN-β-1b เป็นโพลีเปปไทด์สายเดี่ยวประกอบด้วยกรดอะมิโน 165 ตัว ที่ไม่มีการเติมหมู่น้ำตาล ไม่มี methionineที่ปลาย N ของสายโพลีเปปไทด์และมีการแทนที่กรดอะมิโน cysteine ด้วย serine ที่ตำแหน่งที่ 17 ของสายโพลีเปปไทด์ บริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous)

ในปัจจุบันยา recombinant IFN-β มีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ การกลับเป็นซ้ำของ MS รวมไปถึงผู้ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็น MS ภายหลังการเกิด single demyelinating event กลไกในการออกฤทธิ์ของ IFN-β ในการรักษา MS นั้นยังไม่ชัดเจน แต่มีสมมติฐานว่าเกิดจากการที่ IFN-β ออกฤทธิ์เป็นสารกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน โดย

1) รบกวนการทำงานของ T-cell โดยผ่านหลายเส้นทาง รวมถึงการลดการแสดงออกของ Type II MHC molecule การยับยั้งการสร้าง pro-inflammatory cytokines โดย Th1 cell เพิ่มการสร้าง anti-inflammatory cytokinesโดย Th2 cell การกระตุ้นการทำงานของ suppressor T-cell และ

2) การยับยั้งการแพร่ของ T-cell ที่จะไปสู่ระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) ผ่าน blood brain barrier

ผลทางคลินิกจากการใช้ยา recombinant IFN-β ให้ผลปานกลาง โดยช่วยลดความถี่ในการเกิดอาการกำเริบของโรคได้ประมาณ 30% เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยาหลอก แต่ผลป้องกันภาวะทุพลภาพยังไม่แน่ชัด

ยาชีววัตถุ recombinant INF-β ทั้งหมด มักจะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาคล้ายกันที่พบได้บ่อยที่สุดคือ influenza-like symptoms (ไข้ สั่น ปวดข้อ ไม่สบายตัว เหงื่อออก ปวดศีรษะ และปวดกล้ามเนื้อ) อาการไม่พึงประสงค์ที่จะพบได้บ่อยขึ้นในผลิตภัณฑ์ที่มีการบริหารยาแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง คือ ปฏิกิริยาบริเวณที่มีการฉีดยา (injection site reactions) และเกิดความผิดปกติของตับและเม็ดเลือดขาวได้แต่มักจะไม่แสดงอาการ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ไม่บ่อย เช่น ภาวะซึมเศร้า และการเกิดภาวะ autoimmune disorder ที่มักจะทำให้การทำงานของต่อมไทรอยด์และไตผิดปกติไป ผลิตภัณฑ์ยา INF-β ทุกผลิตภัณฑ์จะเหนี่ยวนำให้เกิดแอนติบอดีขึ้นโดยเฉพาะแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยา

สัปดาห์ละครั้ง ไปจนถึง 45% ในผลิตภัณฑ์ IFN-β-1b ที่บริหารยาโดยการฉีดใต้ผิวหนัง และบริหารยาวันเว้นวัน ส่วนใหญ่แล้วการเกิดแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยาขึ้นนั้นมักจะเกิดขึ้นในช่วงปีแรกของการให้การรักษา และ แอนติบอดีต้านฤทธิ์ยาจะส่งผลต่อผลทางคลินิกเมื่อผ่านไป 18-24 เดือน หลังการให้การรักษา

2. ขอบเขต

ผลิตภัณฑ์ยา recombinant INF-β ที่จะขออนุญาตทะเบียนเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึง จะต้องแสดงข้อมูลการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยหรือที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศ

แนวทางการกำกับดูแลเฉพาะนี้ เป็นหลักการสำคัญเกี่ยวกับการศึกษาเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง ชนิด recombinant INF-β ในระยะการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์และการศึกษาทางคลินิก

3. การศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Non-Clinical Studies)

ก่อนเริ่มการศึกษาทางคลินิกควรทำการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ก่อน โดยออกแบบให้มีการเปรียบเทียบด้านคุณสมบัติเฉพาะและสามารถตรวจพบความแตกต่างทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาระหว่างผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่เป็น recombinant INF-β และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุอ้างอิง

การศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ควรเริ่มจากการศึกษาแบบนอกกาย (in vitro studies) ก่อน แต่หากข้อมูลที่ได้ยังไม่สมบูรณ์ หรือไม่สามารถตัดสินผลการศึกษาได้ ให้ทำการศึกษาแบบในกาย (in vivo studies) ด้วย แล้วจึงนำข้อมูลจากการศึกษาที่ได้ทั้งหมดมารวบรวมและสรุปเป็นข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์

3.1 การศึกษาแบบนอกกาย (in vitro studies)

การประเมินความแตกต่างของฤทธิ์ทางชีวภาพระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง สามารถทำได้โดยการเปรียบเทียบการวิเคราะห์หาปริมาณโดยชีววิธี (bioassays) หรือการศึกษาทางเภสัชวิทยา (pharmacological studies) เช่น การศึกษาการจับกับตัวรับ (receptor-binding studies) การศึกษาคุณสมบัติของฤทธิ์ต้านไวรัส (assays for characterization of antiviral) การศึกษาฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (cell anti-proliferative assays) และฤทธิ์ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory effects assays) โดยบางการวิเคราะห์อาจเป็นส่วนหนึ่งในการวิเคราะห์คุณภาพของผลิตภัณฑ์อยู่แล้ว

การศึกษานอกกายที่เปรียบเทียบยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ต้องมีการออกแบบการศึกษาที่มีความไวเพียงพอที่จะสามารถตรวจพบความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงได้อย่างไรก็ตามควรเทียบมาตรฐาน และตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ (standardized and validated) ให้สอดคล้องกับคู่มือที่เกี่ยวข้อง (เช่น การประเมินฤทธิ์ในการต้านไวรัสในเซลล์เพาะเลี้ยงตาม the provisions of the European Pharmacopoiea, general chapter 5.6 Assay of interferons)

3.2 การศึกษาในกาย (in vivo studies)

โดยปกติแล้วไม่แนะนำให้ทำการศึกษาในสัตว์ทดลองแต่จะทำการศึกษาต่อเมื่อการประเมินผลด้านคุณภาพ และ/หรือ ผลการศึกษานอกกายทางชีววิธี (in vitro bioassays) หรือการศึกษานอกกายทางเภสัชวิทยา (in vitro pharmacological studies) ให้ผลการศึกษาที่ไม่ชัดเจนเกี่ยวกับการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง

ควรออกแบบการศึกษาในกายสัตว์ทดลองให้มีความจำเพาะเจาะจงเพื่ออธิบายผลที่ยังไม่ชัดเจน ซึ่งสามารถคลอบคลุมไปถึงการศึกษาในกาย ทางเภสัชวิทยา (in vivo pharmacological study) และ/หรือ การศึกษาพิษวิทยาจากการให้ยาซ้ำในขนาดยาปกติ (general repeated dose toxicity study) ในสายพันธุ์ของสัตว์ทดลองที่เหมาะสม

การทำการศึกษาต่อในสัตว์ทดลองที่ให้ผลการตอบสนองต่อยาควรทำต่อเมื่อคาดว่าการศึกษานั้นจะให้ข้อมูลที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติมได้เท่านั้น

➲ 4. การศึกษาทางคลินิก (Clinical studies)

การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ที่ทำการศึกษาวิจัยในมนุษย์ควรทำเป็นลำดับขั้นโดยเริ่มจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics studies) เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics studies) แล้วตามด้วยการศึกษาประสิทธิภาพ (efficacy) และความปลอดภัย (safety) ตามลำดับ

4.1 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์

การศึกษาเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับกับยาชีววัตถุอ้างอิง ควรเป็นการศึกษาแบบ crossover study ในยาที่มีรูปแบบการบริหารยาแบบเดียวกัน การศึกษาจะทำในอาสาสมัครสุขภาพดี ขนาดยาที่เลือกมาใช้ในการศึกษาจะต้องอยู่ในช่วง เส้นตรงขาขึ้นของกราฟขนาดยา-ระดับยาในเลือด (linear part of dose-concentration curve) แต่ถ้าหากข้อมูลของยาชีววัตถุอ้างอิงที่จะนำมาใช้เปรียบเทียบนั้นมีจำกัด ให้ทำการศึกษาในขนาดยามากกว่าหนึ่งขนาดยา โดยพิจารณาขนาดยาที่ให้ครั้งเดียวหรือขนาดยาที่ให้ซ้ำ (เช่น การให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์) มักใช้การให้ยาเพียงครั้งเดียวเป็นวิธีวิเคราะห์ทางชีวภาพซึ่งมีความไวเพียงพอที่จะให้ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ที่สมบูรณ์ได้ แม้ว่าการเกิดแอนติบอดีต่อยาจะไม่เกิดขึ้นใน 2-3 ครั้งแรกของการให้ยา แต่ควรตรวจหาแอนติบอดีทั้งก่อนและหลังการรักษาในแต่ละครั้งเพื่อกำจัดปัจจัยที่รบกวนทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา

ความเข้มข้นของ IFN-β ในเลือดจะลดต่ำมากหลังการให้ยาในขนาดการรักษา ซึ่งการวัดปริมาณจะทำได้ยาก มีหลายวิธีที่ใช้ตรวจหาระดับยาในเลือดรวมถึงวิธี cell-based myxovirus resistance protein A (MxA) induction assay ซึ่งจะใช้ศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ (biological activity) ของ IFN-β ได้ และวิธี ELISA assays ซึ่งใช้ตรวจวัดระดับปริมาณโปรตีนของ INF-β การนำวิธีวิเคราะห์ใดมาใช้จะต้องมีการระบุเหตุผลที่เหมาะสม

การออกแบบการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ควรเป็นไปตามข้อกำหนดใน guideline ที่เหมาะสม เช่น the Guideline on the pharmacokinetics of therapeutic proteins ของ EMA เป็นต้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งพารามิเตอร์ที่ควรสนใจ เช่น AUC, Cmax, T1/2 หรือ Clearance ควรมีการระบุขอบเขตของความคล้ายคลึงไว้ล่วงหน้าและพิจารณาอย่างเหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีความแปรปรวนของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์สูงอาจวางแผนรูปแบบการศึกษา 2 ขั้นตอนไว้ใน

หลักการที่ระบุความสำคัญที่จะใช้สำหรับแต่ละการวิเคราะห์ตาม guideline ที่เหมาะสม เช่น Guideline on bioequivalence ของ EMA เป็นต้น

4.2 การศึกษาเภสัชพลศาสตร์

ควรเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้วิธีวิเคราะห์ที่ตรวจสอบแล้ว ในปัจจุบันยังไม่มีตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ(biological marker) ที่สัมพันธ์กับกลไกการออกฤทธิ์ที่จะสามารถใช้บ่งชี้ผลทางคลินิกจากการใช้ IFN-β ในการรักษา MS ได้โดยตรง อย่างไรก็ตาม มีตัวบ่งชี้ฤทธิ์ทางชีวภาพของ IFN-β ที่รู้จักกันดีจำนวนหนึ่ง และสามารถใช้ในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ได้สามารถตรวจวัดการเกิด MxA induction ได้จาก peripheral blood leukocytes จากทั้งระดับโปรตีนและระดับ mRNA ในปัจจุบัน MxA จัดเป็นหนึ่งในตัวบ่งชี้ที่มีความไวมากที่สุดที่ใช้ในการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของ Type I interferons ควรตรวจหา Neopterin เพื่อแสดงให้เห็นถึงความสอดคล้องและความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและการตอบสนองที่ชัดเจน ตัวบ่งชี้อื่นที่อาจใช้ตรวจวัดร่วมด้วย คือ serum (2'-5')oligo-adenylate-synthetase activity, interleukin 10 หรือ TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL).

Magnetic resonance imaging (MRI) เป็นเครื่องมือที่ใช้สำหรับตรวจหารอยโรคในระบบประสาทส่วนกลางข้อมูลจาก MRI จะบ่งบอกการดำเนินของโรคในระยะที่แตกต่างกัน เช่น gadolinium-enhancing T1-weighted lesions หรือ new/enlarging T2-weighted lesions จะสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรค

4.3 การศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิก

การออกแบบการศึกษา

การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันในด้านประสิทธิภาพทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงจะต้องเป็นการศึกษาความเท่าเทียมกันทางคลินิก (equivalence clinical trial) ที่แสดงให้เห็นว่าข้อมูลที่ได้มีความถูกต้องในระดับความเชื่อมั่นที่สูงเพียงพอ (adequately powered) มีการเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบสุ่ม ทำการศึกษาเป็นแบบคู่ขนาน (parallel group) และแบบปกปิด 2 ด้าน (double-blind) ถ้าไม่สามารถใช้ blinding technic ได้ การจะใช้วิธีศึกษาอื่นควรทำด้วยความระมัดระวังเพื่อป้องกันข้อมูลที่เป็นอคติ และในการทำการศึกษาจะต้องบริหารยาวิธีเดียวกับที่ยาชีววัตถุอ้างอิงใช้ตามแนวทางการใช้ยาสำหรับรักษาโรค Multiple sclerosis ตัวแปรปฐมภูมิที่แสดงประสิทธิภาพการรักษา RMS ซึ่งเป็นที่ยอมรับ คือ อัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) ซึ่งเป็นตัวแปรสำคัญที่ใช้ในการศึกษาหลักทางคลินิกที่แสดงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุ INF-β

ในกรณีของยาชีววัตถุคล้ายคลึงหลักการที่ระบุข้างต้นอาจไม่จำเป็น เนื่องจากการศึกษาทางคลินิกของยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความเท่าเทียมกันกับยาชีววัตถุอ้างอิง ซึ่งสามารถนำไปเชื่อมโยงกับประโยชน์-ความเสี่ยงของยาชีววัตถุอ้างอิงได้

จุดยุติของการศึกษา (Endpoints)

- จุดยุติปฐมภูมิ (Primary endpoints) ได้แก่ MRI ของรอยโรคในภาวะ RMS ในการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในด้านผลทางคลินิกของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง

- จุดยุติทุติยภูมิ (Secondary endpoint) ได้แก่ อัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) หรือร้อยละของผู้ป่วยที่ไม่กลับเป็นซ้ำ (percentage of relapse-free patientsเพื่อสนับสนุนผลตรวจ MRI

การออกแบบการศึกษาความสมมูลกันจะต้องมีความไวเพียงพอ (ได้แก่ การเลือกรูปแบบของการวิจัย (study design) ประชากร ระยะเวลาในการศึกษา และจุดยุติปฐมภูมิ (MRI endpoints)) เพื่อสามารถตรวจหาความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงหากมีความแตกต่างจริง

การออกแบบการวิจัย ความไวของการศึกษาได้จากรูปแบบการศึกษาแบบ three-arm trial โดยต้องมีกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในช่วงเวลาสั้นๆ (เช่น 4 เดือน) ซึ่งเพียงพอที่จะแสดงให้เห็นว่ายาชีววัตถุอ้างอิงและยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก โดยใช้ MRI เป็นจุดยุติ

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกหลังจากครบระยะเวลาตามการศึกษาแล้ว อาจเปลี่ยนมารับยาชีววัตถุคล้ายคลึงต่อในรูปแบบการศึกษา two active arms อีกทางเลือกหนึ่งคือการศึกษาแบบ three-arm trial ด้วยยาชีววัตถุอ้างอิงและยาชีววัตถุคล้ายคลึง 2 ขนาด เพื่อจำแนกความแตกต่างทางคลินิกและผล MRI ในระยะเวลามากกว่า 12 เดือน ถ้า MRI curves ไม่สามารถแยกความต่างของขนาดยาชีววัตถุคล้ายคลึง 2 ขนาดได้ การแปลผลการศึกษาจะทำได้ยาก และอาจเกิดข้อสงสัยเกี่ยวกับความไวของวิธีวิเคราะห์ของการศึกษานี้ขึ้นได้

การกำหนดระยะเวลาในการศึกษาไม่ควรน้อยกว่า 12 เดือน เพื่อแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่เปรียบเทียบความแตกต่างกันของ MRI (MRI endpoints) และผลทางคลินิก ควรเลือกกลุ่มประชากรที่มีความไวต่อยามากที่สุด ได้แก่ กลุ่มประชากรที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น relapsing-remitting MS (RRMS) ที่ได้รับการติดตามการกลับเป็นซ้ำในระยะเวลาที่มากพอเพื่อคัดเลือกกลุ่มประชากรได้อย่างถูกต้อง และ/หรือ การตรวจพบความเปลี่ยนแปลงทาง MRI

การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันอาศัยการตรวจ MRI เป็นหลักร่วมกับการติดตามอาการทางคลินิกซึ่งมักจะเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางเดียวกัน ควรจำแนกการกลับเป็นซ้ำออกจากการกำเริบเทียมโดยระบุข้อมูลการวินิจฉัยให้ชัดเจน ควรมีการทำ MRI ซ้ำในระหว่างการศึกษาด้วย

ควรปฏิบัติตามคำแนะนำในการใช้เทคนิค MRI ตามวิธีการใช้งานเครื่องมือที่ทันสมัยและมีการจัดทำมาตรฐานวิธีการปฏิบัติงาน เพื่อทำให้มั่นใจได้ว่าข้อมูลที่ได้จากการทำ MRI เป็นข้อมูลที่มีคุณภาพและมีความน่าเชื่อถือสูงสุด

การอ่านผลจากภาพถ่าย MRI จะต้องมีความเป็นกลางและปกปิดข้อมูลผู้ป่วยไม่ให้ผู้อ่านผลทราบ combined unique active lesions (CUA คือ new gadolinium-enhancing T1-weighted lesion และ new/enlarging T2-weighted lesions โดยไม่มีการนับซ้ำที่รอยโรคตำแหน่งเดียวกัน) เป็นตัวชี้วัดที่มีความไวมากที่สุดที่ได้จากการทำ MRI ควรนำข้อมูลการตรวจ MRI ทั้งหมดมาคำนวณรวมกัน ส่วนผลผิดปกติอื่นๆ จากภาพ MRI สามารถนำมาใช้เป็นจุดยุติปฐมภูมิได้หากมีเหตุผลเพียงพอ

ควรกำหนดขอบเขตของจุดยุติปฐมภูมิ (primary MRI endpoint) ที่เท่าเทียมกันไว้ก่อน โดยพิจารณาจากข้อมูล MRI ของยาชีววัตถุอ้างอิงเทียบกับยาหลอก หรือถ้าไม่มีข้อมูลดังกล่าวควรอนุมานจากข้อมูลอื่นที่เกี่ยวข้องกับ IFN-β ข้อมูลเหล่านี้มีความสำคัญในขั้นตอนการวางแผนการศึกษา แต่ไม่มีความจำเป็นในการแปลผล เนื่องจากความไวของการตรวจจะปรากฏให้เห็นในการศึกษา ควรให้ความสำคัญกับโปรโตคอลการศึกษาในส่วนที่เกี่ยวข้องกับอัตราผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาและวิธีการจัดการข้อมูลที่ขาดหายไป เพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีความเชื่อมั่นสูงเพียงพอ (adequately powered)

4.4 ความปลอดภัยทางคลินิก

โดยทั่วไปข้อมูลเปรียบเทียบความปลอดภัยที่ได้จากการศึกษาด้านประสิทธิภาพ มักจะเพียงพอที่จะระบุการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยและให้ข้อมูลความปลอดภัยที่เพียงพอก่อนได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยา แต่สำหรับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อยนั้น อาจระบุได้ภายหลังการได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาแล้ว

ยา IFN-β สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้การประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันนั้นทำได้โดยการทดสอบจากซีรัมของผู้ที่ได้รับยา IFN-β โดยควรเป็นไปตามแนวทางสากล เช่น การตรวจสอบหาความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของผลิตภัณฑ์กลุ่มโปรตีนที่ใช้รักษา (Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins) จุดประสงค์หลักเพื่อเปรียบเทียบข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง เนื่องจากคุณลักษณะและผลของแอนติบอดีเปลี่ยนแปลงไปตามช่วงเวลาจากการเกิด affinity maturation และ/หรือ epitope spreading

ควรใช้ระยะเวลาในการศึกษาเปรียบเทียบการกระตุ้นภูมิคุ้มกันอย่างน้อย 12 เดือนเพื่อที่จะขอขึ้นทะเบียนยา และหลังจากได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วให้ทำการศึกษาการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของยาชีววัตถุคล้ายคลึงต่อไปอีกอย่างน้อย 6 เดือน วิธีการนี้รวมไปถึงการเก็บตัวอย่างซีรัมที่จุดเริ่มต้นของการรักษาและช่วงเวลาที่สม่ำเสมอ (regular intervals) เป็นข้อมูลสำคัญที่ใช้ในการประเมินความเปรียบเทียบกันได้ทางด้านพลศาสตร์ของการเกิดแอนติบอดีในระหว่างการรักษา เช่น มีการเก็บข้อมูลในช่วงแรกของการรักษาทุกๆเดือนในช่วง 3 เดือนแรก แล้วหลังจากนั้นจึงเก็บข้อมูลทุกๆ 3 เดือน

ต้องใช้วิธีวิเคราะห์แอนติบอดีที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องมีความไวสูงสามารถตรวจหาแอนติบอดีได้ทุกชนิด (ได้แก่ ความชอบจับที่แตกต่างกัน กลุ่มและกลุ่มย่อยของแอนติบอดี) ควรระมัดระวังการเกิด specific masking of particular epitope(s) เนื่องจากจะทำให้เกิดผลลบเทียมได้ หลังจากตรวจยืนยันตัวอย่างที่แสดงผลบวกแล้วจำเป็นต้องมีการตรวจคุณลักษณะเฉพาะอื่นๆ รวมถึงความสามารถในการสะเทินฤทธิ์ทางชีวภาพของ IFN-β และปฏิกิริยาข้ามกัน แนะนำให้ใช้การ วิเคราะห์ MxA protein NAb assay ที่ได้รับการตรวจสอบมาตรฐานแล้ว หรือ NAb assay ที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องเทียบกับวิธี MxA protein NAb assay ในการวิเคราะห์ MxA protein NAb assay ตามกระบวนการสากล วิธีการที่ใช้ในการหาความไวของวิธีวิเคราะห์ (เช่น การใช้ cut-off points ที่แตกต่างกัน) จะต้องสามารถอธิบายได้แต่อย่างไรก็ตามควรแสดงการกระจายของไตเตอร์ ณ เวลาต่างๆ ของแต่ละกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาท้ายสุดผู้ป่วยจะต้องได้รับการจัดกลุ่มตามการดำเนินไปของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันตลอดช่วงเวลาที่ได้ระบุไว้ก่อนการศึกษาโดยใช้เกณฑ์ที่กำหนดเอาไว้ก่อนล่วงหน้าแล้ว

ตัวอย่างเช่น กรณีที่ผลการตรวจแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยาของผู้ป่วยถูกระบุว่าเป็นลบ (ทุกตัวอย่างภายหลังการรักษาให้ผลลบซึ่งเป็นไปตามผลของ dilutions หรือ ไตเตอร์ที่ระบุไว้ก่อนว่ามีค่าเท่าไรจึงจัดว่าต่ำหรือสูง) ซึ่งสามารถจัดกลุ่มเป็น 'transiently positive' (1 หรือมากกว่า1 ตัวอย่างที่ให้ผลบวกภายหลังการรักษา หลังจากนั้นตามด้วยตัวอย่างที่ให้ผลลบติดต่อกันโดยตลอดและมีผลลบอย่างน้อย ณ 2 จุดเวลาที่เก็บตัวอย่าง) หรือ 'persistently positive' (2 หรือมากกว่า 2 ตัวอย่างที่ให้ผลบวกติดต่อกันภายหลังการรักษาและได้ผลเช่นนี้ต่อเนื่องกันโดยตลอด) ผลลัพธ์ทางคลินิกซึ่งเกิดจากผลของแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยาอาจไม่เกิดขึ้นภายในระยะเวลา 12 เดือน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการประเมินภายหลังการได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา โดยให้จัดเป็นส่วนหนึ่งของแผนจัดการความเสี่ยง

ประสิทธิภาพและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ในด้านอุบัติการณ์และไตเตอร์ของแอนติบอดีทั้งชนิดต้านฤทธิ์ยาและไม่ต้านฤทธิ์ยา (neutralising and non-neutralising) ควรคล้ายคลึงกันถึงแม้ว่าผลทางคลินิกที่เกิดจากการจับกันของแอนติบอดีชนิดไม่ต้านฤทธิ์ยา (non-neutralising) จะยังมีข้อมูลไม่ชัดเจนแต่ความถี่ที่เพิ่มขึ้นของการเกิดแอนติบอดีจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงจะขัดแย้งกับหลักการของความคล้ายคลึงกัน อย่างไรก็ตามความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ต่ำกว่าเพียงอย่างเดียวอาจไม่ทำให้ขาดความคล้ายคลึงกันแต่ต้องได้รับการอธิบายถ้ามีประสิทธิภาพที่เทียบเคียงกันได้ในกลุ่มผู้ป่วยต่างๆ ซึ่งจัดกลุ่มตามการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ได้ระบุไว้ก่อนหน้า และมีข้อมูลสนับสนุนอื่นๆ ทั้งหมดที่แสดงความคล้ายคลึงกันระหว่างยาชีววัตถุ (ข้อมูลด้านคุณภาพ ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และข้อมูลความปลอดภัย)

➲ 5. การเฝ้าระวังความปลอดภัยของยา

ให้ดำเนินการตาม แนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ฉบับปรับปรุง) โดยในแผนจัดการความเสี่ยงควรจะระบุความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นตามข้อบ่งใช้ที่ได้รับอนุญาตของยาชีววัตถุอ้างอิงหรือที่กล่าวอ้างในการขยายข้อบ่งใช้ ควรมีแผนจัดการความเสี่ยงที่ระบุถึงเหตุการณ์ที่พบได้น้อยมาก เช่น ภาวะภูมิต้านทานตนเอง ความเป็นพิษต่อตับ และภาวะซึมเศร้าผลที่อาจเกิดจากการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ไม่พึงประสงค์

ข้อมูลสำคัญที่ขาดหายไป เช่น ความปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์ (ต้องมีการลงทะเบียนหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยา IFN-β) ซึ่งสามารถจัดการผ่านการเฝ้าระวังความปลอดภัยที่ปฏิบัติเป็นประจำ และเสริมโดยการขยายการศึกษาก่อนการอนุญาต (โดยเฉพาะความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ได้อ้างถึงก่อนหน้า) การศึกษาแบบ observational study หรือการเข้าร่วมที่มีอยู่แล้ว

➲ 6. การอนุมานข้อบ่งใช้

การอนุมานประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิกที่ยืนยันการรักษา RRMS อาจขยายไปยังข้อบ่งใช้อื่นของยาชีววัตถุอ้างอิงที่ใช้รักษา MS ได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับหลักฐานที่ได้จากการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน

แนวทางการประเมิน Recombinant Follicle Stimulating Hormone แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง

1. บทนำ

ยา recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH) ที่จะขอขึ้นทะเบียนเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงจะต้องแสดงข้อมูลการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยหรือที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประกาศ

Follicle Stimulating Hormone (FSH) เป็นฮอร์โมนไกลโคโปรตีนสร้างขึ้นจากต่อมใต้สมอง มีบทบาทหลักในการควบคุมการทำงานของระบบสืบพันธุ์ทั้งในเพศชายและหญิงทำหน้าที่เกี่ยวกับการเจริญพันธุ์ทั้งในเพศชายและเพศหญิง FSH เป็น heterodimeric hormone ที่ประกอบด้วยสายไกลโคโปรตีนที่ต่างกัน 2 หน่วยมาจับกันเป็นคู่ ได้แก่ สายแอลฟาประกอบด้วยกรดอะมิโน 92 ลำดับ เช่นเดียวกับไกลโคโปรตีนฮอร์โมนอื่นๆ และสายเบต้าประกอบด้วยกรดอะมิโน 111 ลำดับ ซึ่งมีลักษณะเฉพาะ สายไกลโคโปรตีนทั้งสองหน่วยประกอบด้วยโครงสร้างของโอลิโกแซคคาไรด์ที่มีตำแหน่งของคาร์โบไฮเดรตที่แตกต่างกันปริมาณ sialic acid ที่ต่างกันจะทำให้เกิดไอโซฟอร์มของ FSH ที่ต่างกัน โดยไอโซฟอร์มที่มีปริมาณ sialic acid สูงจะคงอยู่ในระบบไหลเวียนเลือดได้นานกว่า การตรวจสอบคุณลักษณะเฉพาะของโปรตีนสามารถดำเนินการด้วยวิธีทางฟิสิกส์-เคมีและทางชีวภาพที่เหมาะสม

r-hFSH ใช้ในเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (Assisted Reproductive Technologies; ART) สำหรับเพศหญิงเพื่อกระตุ้นการเจริญเติบโตของกลุ่มฟองไข่ในรังไข่และสำหรับในเพศชายจะเหนี่ยวนำให้มีการสร้างและการคงอยู่ของกระบวนการสร้างเซลล์อสุจิ บริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง หรือในบางกรณีอาจฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ

ผลข้างเคียงที่สำคัญที่สุดของการรักษาด้วย FSH ในการกระตุ้นรังไข่ คือ การเกิดภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป (ovarian hyperstimulation syndrome; OHSS) โดยลักษณะอาการที่รุนแรงที่สุด ดังนี้ ภาวะท้องมาน (ascites) ภาวะความเข้มข้นของเลือดสูงขึ้น (haemoconcentration) ภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ และรังไข่มีขนาดโตขึ้นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป ได้แก่ การมีฟองไข่จำนวนมากในรังไข่ และระดับของเอสตราไดออลที่สูงมาก

จนถึงปัจจุบันพบว่า r-hFSH มีผลกระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันได้น้อยมากรวมทั้งไม่เคยมีรายงานการเกิดแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยา (neutralising antibody) มีรายงานการเกิด generalized hypersensitivity ร้อยละ 0.2 และพบอุบัติการณ์น้อยกว่า 1 : 10,000 ในผู้ที่ได้รับยา r-hFSH สองชนิดที่ต่างกัน แต่อาจพบการเกิด local reaction ด้วยความถี่ที่มากกว่า (ร้อยละ 3 และอุบัติการณ์มากกว่า 1 : 10 ในผู้ที่ได้รับยา r-hFSH สองชนิดที่ต่างกัน)

2. ขอบเขต

แนวทางการกำกับดูแลเฉพาะนี้ เป็นหลักการสำคัญเกี่ยวกับการศึกษาเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง ชนิด recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH) ในระยะการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์และการศึกษาทางคลินิก

➲ 3. การศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Non-clinical studies)

ก่อนเริ่มการศึกษาทางคลินิกควรทำการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ก่อน โดยออกแบบให้มีการเปรียบเทียบด้านคุณสมบัติเฉพาะและสามารถตรวจพบความแตกต่างทางด้านการตอบสนองต่อยาของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง

3.1 การศึกษาเภสัชพลศาสตร์

3.1.1 การศึกษาแบบนอกกาย (in vitro studies)

การประเมินความแตกต่างที่อาจเกิดขึ้นในทางเภสัชพลศาสตร์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงสามารถทำได้โดยการเปรียบเทียบการวิเคราะห์ทางชีววิธีแบบนอกกาย (in vitro bioassays) ที่แสดงถึงความสามารถในการจับกับตัวรับและการกระตุ้นตัวรับ (โดยบางการวิเคราะห์อาจเป็นส่วนหนึ่งในการวิเคราะห์คุณภาพของผลิตภัณฑ์) โดยมี 2 ลักษณะ ดังนี้

ก. <u>การใช้เซลล์ primary granulosa หรือเซลล์ sertoli</u>

- ข้อดี คือ สามารถตรวจสอบการจับกับตัวรับของ FSH ในลักษณะเดียวกับที่เกิดขึ้นในร่างกายจริง
- ข้อด้อย คือ เนื่องจากแหล่งของเซลล์ที่นำมาใช้มีจำนวนจำกัด ส่งผลให้มีข้อจำกัดดังต่อไปนี้
  1) จำนวนครั้งของการทดสอบซ้ำ
  2) จำนวนความแตกต่างของความเข้มข้นที่จะใช้ในการทดสอบ

ซึ่งข้อจำกัดดังกล่าวส่งผลต่อความน่าเชื่อถือในการหาความสัมพันธ์ระหว่างตอบสนองต่อการกระตุ้นตัวรับกับปริมาณความเข้มข้นของยา r-hFSH

ข. <u>การใช้เซลล์เพาะเลี้ยงถาวร (permanently cultured cells)</u> เช่น CHO เซลล์ (Chinese hamster ovary cells) ที่มีการปลูกถ่ายตัวรับของ h-FSH

- ข้อดี คือ สามารถเตรียมจำนวนเซลล์ได้มากตามต้องการ
- ข้อด้อย คือ เป็นรูปแบบของเซลล์ที่สร้างเลียนแบบเซลล์ธรรมชาติ

วิธีที่ใช้ในการทดสอบการเปรียบเทียบกันได้ควรมีความไวที่เหมาะสมเพื่อตรวจหาความแตกต่างที่อาจเกิดขึ้นโดยมีจำนวนของ dilutions ที่เพียงพอครอบคลุมทุกช่วงในกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองและความเข้มข้นของยา การศึกษาการจับกับตัวรับควรรวมถึง on-off kinetics ตลอดจนวัดการกระตุ้นตัวรับ เช่น การผลิต plasminogen activator (เฉพาะการวิเคราะห์ในเซลล์ granulosa) หรือการสะสมของ cAMP ภายในเซลล์ จุดยุติอื่นๆ ที่เป็นไปได้ (เช่น การกระตุ้น reporter gene) โดยผู้รับอนุญาตควรอธิบายหลักการต่างๆ ให้ชัดเจน

3.1.2 การศึกษาแบบในกาย (in vivo studies)

FSH เป็นโปรตีนที่มีการเติมหมู่น้ำตาลสูง (highly glycosylated protein) ซึ่งการศึกษาแบบนอกกายอาจไม่สามารถเป็นตัวแทนวัดการตอบสนองของร่างกายที่มีระบบการทำงานที่ซับซ้อนได้เท่ากับการศึกษาแบบในกายดังนั้นเพื่อยืนยันถึงความแตกต่างที่อาจเกิดขึ้นของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงจึงจำเป็นต้องทำการศึกษาแบบในกายเปรียบเทียบร่วมด้วย

ในปัจจุบันการประเมินความแรงของยา r-hFSH ใช้วิธีเทียบกับ international reference standard (หรือ internal reference standard ที่ได้สอบเทียบกับ international reference standard โดยวิธี Steelman-Pohley assay) ซึ่งการประเมินความแรงของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงในการศึกษาแบบในกายอาจใช้วิธีการประเมินดังกล่าว การออกแบบการศึกษาเปรียบเทียบยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงโดยทำควบคู่ไปกับการสอบเทียบกับ international reference standard อาจจะช่วยลดจำนวนปริมาณการวิเคราะห์ต่างๆ ให้น้อยลงได้ เมื่อการวิเคราะห์น้อยลงทำให้ลดความแปรผันและลดค่าใช้จ่ายในการใช้สารเคมีและสัตว์ทดลอง

การวิเคราะห์แบบ Steelman-Pohleyแสดงให้เห็นเพียงฤทธิ์ทางชีวภาพ แต่ไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างเพียงเล็กน้อยของความแรงระหว่างยาชีววัตถุอ้างอิงกับยาชีววัตถุคล้ายคลึง หากเป็นไปได้ควรมีจุดยุติด้านความปลอดภัย (safety endpoints) เช่น น้ำหนักตัวและการทนต่อการใช้ยาเฉพาะที่ (local tolerance) รวมไว้ในการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์แบบในกายด้วย

ต้องชี้แจงเหตุผลถ้าใช้ชีววิธีอื่นเพื่อเปรียบเทียบผลกระทบหลายอย่างร่วมกัน (pleiotropic effects) ของ FSH ในสภาพแวดล้อมที่สะท้อนถึงภาวะภายในร่างกาย เช่นวิธีศึกษา ex vivo ตัวอย่างเช่น การเพาะเลี้ยงฟองไข่ทั้งฟอง (whole follicle culture) หรือการเพาะเลี้ยงเซลล์ primary granulosaวิธีเหล่านี้อาจช่วยลดจำนวนสัตว์ทดลอง ลดความแปรผันในสัตว์ทดลองและสามารถแปลผลทางเภสัชพลศาสตร์ได้หลากหลาย

3.2 การศึกษาพิษวิทยา

ไม่จำเป็นต้องแยกการศึกษาพิษวิทยาจากการให้ยาซ้ำ ยกเว้นในบางกรณี เช่น กรณีที่ใช้สารช่วยใหม่หรือสารที่มีข้อมูลการศึกษาไม่เพียงพอในตำรับยานั้นจำเป็นต้องมีการศึกษาพิษวิทยาเพิ่มเติม

การศึกษาเภสัชวิทยาด้านความปลอดภัยและความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ ไม่ได้เป็นข้อกำหนดทั่วไปในการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึง r-hFSH ยกเว้นกรณีที่ใช้สารช่วยใหม่หรือสารที่มีข้อมูลการศึกษาไม่เพียงพอในวิธีการบริหารยานั้นอาจจะต้องมีการศึกษาการทนต่อการใช้ยาเฉพาะที่ระบุไว้ในหัวข้อนี้ด้วย หากมีการศึกษาในกายอื่นๆ อาจทำการประเมินการทนต่อยาเฉพาะที่เป็นส่วนหนึ่งในการศึกษาดังกล่าว

4. การศึกษาทางคลินิก

4.1 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์

4.1.1 การศึกษาเชิงสัมพัทธ์ด้านเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงควรทำการศึกษาแบบ single dose cross-over โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังโดยรูปแบบการศึกษาควรพิจารณาให้เป็นไปตามแนวทางสากล

4.1.2 ควรศึกษาในอาสาสมัครเพศหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีสุขภาพดี โดยการให้ยา Gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH agonist) หรือยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม เพื่อกดการสร้าง endogenous follicle stimulating hormone

4.1.3 ขนาดยาที่เลือกมาใช้ในการศึกษาจะต้องอยู่ในช่วงเส้นตรงขาขึ้นของกราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับการตอบสนอง (the linear part of dose response curve) เพื่อตรวจสอบความแตกต่างที่อาจเกิดขึ้นในทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง

4.1.4 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สนใจ ได้แก่ พื้นที่ใต้กราฟ (AUC), ค่าความเข้มข้นสูงสุดของระดับยาในพลาสมา (C_{max}), เวลาที่ความเข้มข้นของระดับยาสูงสุด (t_{max}), ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) และค่าการขจัดยา

4.1.5 สำหรับพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) และค่าความเข้มข้นสูงสุดของระดับยาในพลาสมา (C_{max}) ซึ่งเป็นจุดยุติปฐมภูมิ อัตราส่วนช่วงความเชื่อมั่น 90% ของยาที่ทดสอบเปรียบเทียบต่อยาชีววัตถุอ้างอิง ควรอยู่ในช่วง 80% - 125% ซึ่งเป็นช่วงที่ยอมรับได้ทั่วไปสำหรับการศึกษาชีวสมมูล (bioequivalence) หากมีการกำหนดอัตราส่วนเป็นอย่างอื่นควรแสดงเหตุผลไว้ด้วย

4.1.6 สำหรับพารามิเตอร์อื่น ควรใช้สถิติเชิงพรรณนา

4.1.7 ไม่จำเป็นต้องมีการศึกษาเภสัชวิทยาสำหรับการบริหารยาโดยการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อแยกออกมาต่างหาก

4.2 การศึกษาเภสัชพลศาสตร์

ควรพิจารณาให้พารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาทางคลินิกเฟส

4.3 การศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิก

4.3.1 การออกแบบการศึกษา

ควรมีอย่างน้อย 1 การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพทางคลินิกระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่ม คู่ขนาน ที่มีอำนาจในการทำนายที่ดีพอ (adequately powered)

รูปแบบการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบ คือ การศึกษาการกระตุ้นการเกิด multifollicular ในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเพื่อกระตุ้นให้ตกไข่มากกว่าปกติด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (ART) เช่น การปฏิสนธิภายนอกร่างกาย (IVF), การทำกิฟท์ (Gamete Intrafallopian Transfer; GIFT) หรือ การทำซิฟท์ (Zygote Intrafallopian Transfer; ZIFT) และควรเปรียบเทียบประสิทธิภาพในรอบของการรักษาครั้งแรก

ควรเป็นการศึกษาแบบปกปิด 2 ด้าน หากไม่สามารถทำได้ ควรต้องปกปิดผู้ประเมินที่ทำการตรวจอัลตราซาวน์ และ ประเมินพารามิเตอร์ที่เกี่ยวกับคุณภาพของ oocyte หรือ embryo เพื่อลดผลกระทบจากปัจจัยผู้ประเมิน

ขนาดยา r-hFSH ควรจะคงที่ใน 5 วันแรกของการกระตุ้นรังไข่ สามารถใช้ยา GnRH agonist หรือยา GnRH antagonist ได้ตามแผนการศึกษาวิจัยที่กำหนดไว้

4.3.2 **จุดยุติของการศึกษา (Endpoints)**

จุดยุติปฐมภูมิ (primary endpoint) ได้แก่

- จุดยุติปฐมภูมิที่แนะนำ คือ จำนวน oocytes ที่ได้รับ ต้องมีการกำหนดขอบเขตความเท่าเทียมกันในด้านประสิทธิภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง สำหรับปริมาณ oocytes ที่ได้จากการกระตุ้นไว้ล่วงหน้า โดยต้องพิจารณาเกี่ยวกับการกระตุ้นที่มากเกินปกติหรือน้อยเกินไปจะสามารถส่งผลให้เกิดการยกเลิกรอบการศึกษาและไม่สามารถเก็บ oocyte ได้ ดังนั้นข้อมูลดังกล่าวควรมีรายละเอียดการเปรียบเทียบสาเหตุของการยกเลิกรอบการศึกษา

- จุดยุติปฐมภูมิอื่นที่ยอมรับได้ คือ การศึกษาความไม่ด้อยกว่า (non-inferiority) ในระยะเวลาการตั้งครรภ์ต่อเนื่องอย่างน้อย 10 สัปดาห์หลังจากการย้ายตัวอ่อน (embryo transfer) โดยใช้จำนวน oocytes ที่ได้รับจากการศึกษาเป็นจุดยุติปฐมภูมิร่วม โดยที่มีขอบเขตความเท่าเทียมที่เหมาะสมหรือใช้เป็นจุดยุติทุติยภูมิ (secondary endpoints) ที่สำคัญที่สุด

จุดยุติทุติยภูมิ (secondary endpoints) ควรพิจารณาจากประเด็นต่างๆ ดังนี้

เมื่อเลือกจำนวน oocyte เป็นจุดยุติปฐมภูมิ ควรกำหนดให้ อัตราการตั้งครรภ์อย่างต่อเนื่องใน 10 สัปดาห์หลังจากการย้ายตัวอ่อน (embryo) เป็นจุดยุติทุติยภูมิ (secondary endpoints)

ในการรักษาด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (ART) อาจมีการปรับขนาดยาของ r-hFSH ตามการตอบสนองของรังไข่ต่อยาในภายหลัง ซึ่งขนาดของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงอาจแตกต่างกัน จุดยุติทุติยภูมิในกรณีนี้ ได้แก่ ขนาดยาทั้งหมดของ r-hFSH ที่ใช้, จำนวนวันของการกระตุ้นรังไข่ด้วยยา r-hFSH และเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเพิ่มหรือลดขนาดยา ซึ่งความแตกต่างของขนาดยาดังกล่าวอาจไม่สอดคล้องกับหลักการของการศึกษาความคล้ายคลึงกัน

ควรมีพารามิเตอร์ที่สนับสนุนการเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ซึ่งในทุกๆ จุดยุติควรมีข้อมูลของจำนวนและขนาดของฟองไข่ในระหว่างการรักษาและในวันที่มีการชักนำให้เกิดการตกไข่ อาจมีจุดยุติเพิ่มเติมที่ครอบคลุมถึงผลเริ่มต้นทางเภสัชพลศาสตร์ของยา r-hFSH ต่อรังไข่ซึ่งเป็นจำนวนฟองไข่หลังจาก 5 วันที่ได้รับการกระตุ้นด้วย FSH (ก่อนการปรับขนาดยา) นอกเหนือจากนี้อาจมีการวัดระดับของ inhibin-B, estradiol, luteinizing hormone และ progesterone ในเลือด

ควรมีตัวบ่งชี้คุณภาพของไข่ (oocyte) หรือ ตัวอ่อน (embryo) และควรมีข้อมูลแสดงจำนวนของ oocyte หรือ embryo ที่มีคุณภาพดี

5. ความปลอดภัยทางคลินิก

ข้อมูลจากการศึกษาด้านประสิทธิภาพเพียงพอต่อการระบุข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึง

หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ ภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป (OHSS) ต้องมีการบันทึกรายละเอียดโดยแบ่งเป็นระดับต่างๆ (mild, moderate, severe) และจำแนกความแตกต่างระหว่างภาวะ OHSS ชนิดเกิดเร็ว (early onset OHSS) และชนิดเกิดช้า (late onset OHSS)

ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันจากการได้รับยาประเภทโปรตีนมักเกิดจาก การได้รับยาแบบเว้นระยะมากกว่าการได้รับยาแบบต่อเนื่องและการบริหารยาโดยทางใต้ผิวหนังมากกว่าทางเส้นเลือดดำ จาก 2 ปัจจัยดังกล่าวนี้ อาจส่งผลเช่นเดียวกันในการใช้ยา r-hFSH กับกลุ่มผู้เข้ารับการรักษาด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (ART) มากกว่า 1 รอบการรักษา ดังนั้นจึงควรมีรายงานข้อมูลความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในผู้หญิงทั้งหมดที่เข้าร่วมในการศึกษาประสิทธิภาพของยาและผู้หญิงที่ได้รับการรักษาด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (ART) มากกว่า 1 รอบการรักษา

การทดสอบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันควรทำต่อเนื่องเป็นเวลา 3 เดือนหลังจากให้การรักษาด้วยยา r-hFSH โดยใช้วิธีวิเคราะห์ที่มีการตรวจสอบความถูกต้องในเรื่องความไวรับและมีความจำเพาะที่เพียงพอหากตรวจพบแอนติบอดีต่อฮอร์โมน FSH ควรต้องประเมินผลกระทบต่อประสิทธิภาพและ/หรือความปลอดภัย และอาจจำเป็นต้องตรวจหาคุณลักษณะจำเพาะเพิ่มเติม เช่น ความสามารถในการทำลายฤทธิ์ของยา

6. แผนการเฝ้าระวังผลิตภัณฑ์หลังออกสู่ตลาด

ให้ดำเนินการตามแนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ฉบับปรับปรุง)

7. การขยายข้อบ่งใช้

การแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่คล้ายคลึงกันของการเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงเพื่อกระตุ้นให้เกิด multifollicular ในผู้ป่วยที่มีภาวการณ์ตกไข่จำนวนมาก (superovulation) ในการรักษาด้วยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (ART) จะอนุญาตให้อนุมานข้อมูลไปยังข้อบ่งใช้อื่นๆ ของยาชีววัตถุอ้างอิงได้

แนวทางการประเมิน Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง

1. บทนำ

ผู้รับอนุญาตที่จะขออนุญาตทะเบียนตำรับยา rG-CSF ที่กล่าวอ้างว่ามีความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงนั้นให้แสดงความคล้ายคลึงกันกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยแล้ว

human G-CSF เป็นโพลีเปปไทด์สายเดี่ยวมีลำดับกรดอะมิโน 174 ตัว มีหมู่น้ำตาลที่อะตอมของออกซิเจนใน threonine residue 1 ตำแหน่ง recombinant G-CSFs ที่ผลิตจาก E. coli (filgastrim) และผลิตจาก CHO (lenogastrim) เป็น G-CSF ที่ใช้ในทางคลินิก ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับ G-CSF ที่ได้จากมนุษย์และเซลล์เพาะเลี้ยงจากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะพบว่าโปรตีนจาก E. coli นั้นจะมีการเติม methionine ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนลำดับสุดท้ายและไม่มีการเติมหมู่ glycoprotein r-GCSF ประกอบด้วย cysteinyl residue อิสระ 1 ตำแหน่ง และพันธะ disulfide 2 พันธะ ซึ่งมีวิธีทางเคมีกายภาพและทางชีวภาพในการตรวจหาคุณลักษณะของโปรตีนนั้น

ผลของ G-CSF ต่อเซลล์เป้าหมายขึ้นกับการจับกับลิแกน โดยการเหนี่ยวนำผ่าน transmembrane receptor ทำให้เกิดการสร้างสารประกอบที่มีโมเลกุล 2-3 โมเลกุลที่เหมือนกัน (homo-oligomeric complexes) ไอโซฟอร์มที่หลากหลายของ G-CSF รีเซ็ปเตอร์เกิดจาก alternative RNA splicing ซึ่งทำให้เกิดความหลากหลายของ intracytoplasmic sequences หนึ่งในไอโซฟอร์มที่รู้จักกันโดยทั่วไปเป็นไอโซฟอร์มที่ละลายได้ (soluble isoform) อย่างไรก็ตามไอโซฟอร์มที่จับกับลิแกนภายนอกเซลล์เป็น transmembrane receptor นั้นมีความเหมือนกัน ดังนั้นผลของ rG-CSF คือ กระตุ้นผ่านกลุ่มของรีเซปเตอร์ที่มีความชอบจับอย่างเดียว (a single affinity class of receptors)

พบการเกิดแอนติบอดีต่อ r-GCSF ที่ผลิตจาก E. coli ที่จำหน่ายในปัจจุบันน้อย ซึ่งยังไม่มีรายงานว่ามีผลกระทบที่สำคัญต่อประสิทธิภาพหรือความปลอดภัย สามารถฉีด rG-CSF ทั้งทางใต้ผิวหนังหรือทางหลอดเลือดดำ ทั้งนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดถึงปัจจัยเสี่ยงจากตัวผู้ป่วยที่เป็นไปได้ในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

2. ขอบเขต

แนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยา rG-CSF แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึงฉบับนี้ได้ระบุข้อกำหนดทั่วไปเพื่ออธิบายลักษณะที่คล้ายคลึงกันของยา rG-CSF ที่กล่าวว่าเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพแนวทางฉบับนี้ใช้ประกอบกับ แนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ฉบับปรับปรุง)

3. หัวข้อหลัก

3.1 การศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์

ควรดำเนินการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ก่อนที่จะเริ่มทำการศึกษาทางคลินิกควรออกแบบการศึกษาเปรียบเทียบการตอบสนองทางเภสัชพิษวิทยาระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ไม่ใช่เพื่อดูการตอบสนองเท่านั้นต้องแสดงแนวทางการศึกษาไว้ในภาพรวมของข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (non-clinical overview)

การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์

การศึกษาภายนอกร่างกาย (in vitro studies)

ควรแสดงความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงโดยการวิเคราะห์ทางชีวภาพของเซลล์ภายนอกร่างกาย (in vitro cell based bioassays) หรือ การวิเคราะห์การจับกับตัวรับ (receptor-binding assay) ที่เหมาะสม ข้อมูลเหล่านี้อาจมีอยู่แล้วในการวิเคราะห์ทางชีวภาพซึ่งใช้วัดความแรงของฤทธิ์ยา (potency) ในการประเมินคุณลักษณะทางชีวภาพ สิ่งสำคัญคือการวิเคราะห์เพื่อใช้เปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันต้องมีความไวที่เหมาะสมเพื่อตรวจหาความแตกต่าง และการทดลองนั้นจะต้องมีจำนวนของความเข้มข้นของสารละลาย (dilutions per curve) ที่เพียงพอเพื่อแสดงลักษณะความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นกับการตอบสนองได้อย่างครบถ้วน

การศึกษาภายในร่างกาย (in vivo studies)

ควรใช้สัตว์ฟันแทะที่มีและไม่มีภาวะ neutropenia เพื่อเปรียบเทียบผลทางเภสัชพลศาสตร์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง

การศึกษาพิษวิทยา

ควรมีการศึกษาพิษวิทยาของการให้ยาซ้ำอย่างน้อย 1 การศึกษาในสายพันธุ์สัตว์ที่เกี่ยวข้อง ระยะเวลาในการศึกษาอย่างน้อย 28 วันโดยการศึกษานั้นควรปฏิบัติตามข้อกำหนดมาตรฐานสากล ซึ่งรวมถึง (1) การวัดทางเภสัชพลศาสตร์และ (2) การวัดพิษจลนศาสตร์ โดยเนื้อหาในส่วนนี้ควรเน้นเป็นพิเศษให้มีการสังเกตการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

ควรมีข้อมูลการทนต่อยาเฉพาะที่ในสัตว์ทดลองอย่างน้อย 1 สายพันธุ์ตามมาตรฐานสากล หากเป็นไปได้การทดสอบการทนต่อยาเฉพาะที่อาจเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาพิษวิทยาของการให้ยาซ้ำ

การศึกษาเภสัชวิทยาความปลอดภัย การศึกษาการเกิดพิษในระบบสืบพันธุ์การก่อลูกวิรูป และการเกิดมะเร็งไม่เป็นข้อกำหนดทั่วไปสำหรับการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ของยาชีววัตถุที่มี rG-CSF เป็นส่วนประกอบ

3.2 การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์

ควรมีการเปรียบเทียบคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง โดยทำการศึกษาการให้ยาครั้งเดียวแบบข้ามกลุ่มที่ให้ทางใต้ผิวหนังและทางหลอดเลือดดำพารามิเตอร์ปฐมภูมิทางเภสัชจลนศาสตร์คือ AUC และพารามิเตอร์ทุติยภูมิคือ C_{max} และ $t_{1/2}$ นอกจากนั้นควรปฏิบัติตามหลักการทั่วไปสำหรับการแสดงชีวสมมูลด้วย

การศึกษาเภสัชพลศาสตร์

absolute neutrophil count (ANC) เป็นตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ที่เหมาะสมสำหรับการออกฤทธิ์ของ rG-CSF ควรเปรียบเทียบผลทางเภสัชพลศาสตร์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงในอาสาสมัครสุขภาพดีควรเลือกขนาดยาในส่วนเส้นตรงขาขึ้นของกราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับการตอบสนอง (ascending part of the dose-response curve) การศึกษาโดยให้ยามากกว่าหนึ่งขนาดอาจเป็นประโยชน์ ควรรายงานจำนวน $CD34^+$ cell เป็นจุดยุติทุติยภูมิทางเภสัชพลศาสตร์ ควรมีการกำหนดช่วงการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงอย่างเหมาะสม

การศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิก

rG-CSF ใช้ในวัตถุประสงค์ที่หลากหลาย ได้แก่

- การลดช่วงเวลาของการเกิด neutropenia ภายหลังการให้เคมีบำบัดในโรคมะเร็ง หรือการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรืออาจร่วมกับการฉายรังสี (myeloablative therapy) ก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก
- การเพิ่มปริมาณ peripheral blood progenitor cells (PBPCs)
- การรักษา neutropenia ชนิดรุนแรงที่เป็นมาแต่กำเนิด (severe congenital neutropenia) cyclic neutropenia หรือ neutropenia ที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic neutropenia)
- การรักษา neutropenia ชนิดเรื้อรังในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องเนื่องจากการติดเชื้อ HIV การให้ยาจะแตกต่างกันในสภาวะเหล่านี้

รูปแบบการศึกษาทางคลินิกที่แนะนำเพื่อแสดงความคล้ายคลึงกันของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง คือ การป้องกันการเกิด neutropenia ชนิดรุนแรงภายหลังการให้ยาเคมี

บำบัดที่เป็นพิษต่อเซลล์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีคุณลักษณะที่ไม่แตกต่างกัน เช่น ชนิดของก้อนเนื้อ เคมีบำบัดที่ได้รับก่อนหน้าและแผนการให้เคมีบำบัดตามระยะของโรครูปแบบการศึกษานี้กำหนดให้ใช้สูตรการรักษาด้วยเคมีบำบัดซึ่งทราบกันดีว่าจะทำให้เกิด neutropenia ชนิดรุนแรง การศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงแบบ 2 กลุ่ม (two-arm comparability study) นั้นเพียงพอสำหรับรูปแบบการรักษาด้วยเคมีบำบัดซึ่งทราบความถี่และช่วงเวลาในการเกิด neutropenia ชนิดรุนแรงหากใช้สูตรการรักษาด้วยเคมีบำบัดแบบอื่น อาจจำเป็นต้องทำการศึกษาแบบ 3 กลุ่ม (three-arm) รวมถึงกลุ่มที่ใช้ยาหลอกด้วย ผู้รับอนุญาตต้องพิจารณาความต่างของการเปรียบเทียบตัวแปรปฐมภูมิด้านประสิทธิภาพคือช่วงเวลาของการเกิด neutropenia ชนิดรุนแรง (จำนวน absolute neutrophil count ต่ำกว่า 0.5 x 10^9/l) ตัวแปรทุติยภูมิ คือ อุบัติการณ์เกิด febrile neutropenia การติดเชื้อ และขนาดยา rG-CSF สะสม โดยให้ความสำคัญกับการให้เคมีบำบัด cycle แรก

การแสดงความคล้ายคลึงกันทางคลินิกของ neutropenia ที่เกิดจากเคมีบำบัดนั้นอาจสามารถอนุมานผลไปยังข้อบ่งใช้อื่นของยาชีววัตถุอ้างอิง ถ้ามีกลไกการออกฤทธิ์ที่เหมือนกัน

สามารถใช้รูปแบบการศึกษาอื่นเพื่อแสดงความคล้ายคลึงกันซึ่งรวมถึงการศึกษาเภสัชพลศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดี ในกรณีเช่นนี้ผู้รับอนุญาตควรปรึกษากับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเกี่ยวกับรูปแบบการศึกษา ระยะเวลา ขนาดยา ประสิทธิภาพ/จุดยุติด้านประสิทธิภาพ/เภสัชพลศาสตร์ และขอบเขตของความคล้ายคลึง

ความปลอดภัยทางคลินิก

ให้รวบรวมข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาตามแผนของผู้ป่วยภายหลังการให้ยาซ้ำซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงทางคลินิก การให้ยา r-GCSF ควรสอดคล้องกับการให้เคมีบำบัดตลอดการรักษา ซึ่งควรมีการติดตามข้อมูลความปลอดภัยในผู้ป่วยต่อไปอีกอย่างน้อย 6 เดือนจำนวนของผู้ป่วยควรเพียงพอสำหรับการประเมินข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ รวมถึงอาการปวดกระดูกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการข้อมูลความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันควรรวบรวมตามที่ได้ระบุไว้ใน แนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ฉบับปรับปรุง)

3.3 การเฝ้าระวังความปลอดภัย

ให้ดำเนินการตาม แนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ฉบับปรับปรุง) โดยมุ่งเน้นความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันและอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงแต่พบได้น้อยโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อเนื่องควรติดตามประสิทธิภาพที่ลดลงโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาเพื่อเพิ่มปริมาณ peripheral blood progenitor cells (PBPCs)

แนวทางการประเมิน Monoclonal antibody แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง

1. บทนำ

โมโนโคลนอลแอนติบอดี (Monoclonal antibody) จัดเป็นกลุ่มหลักของยาที่พัฒนาด้วยเทคโนโลยีชีวภาพ โมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ต่างกันมีคุณสมบัติบางอย่างที่เหมือนกัน เช่น ความเป็นพิษต่อเป้าหมาย (cytotoxic to their target) หรือทำลายฤทธิ์ไซโตไคน์ (neutralizing a cytokine) แต่มีความแตกต่างกันในด้านกลไกการออกฤทธิ์ โมโนโคลนอลแอนติบอดีมีโครงสร้างซับซ้อนและอาจมีหลาย functional domain ภายในโมเลกุลเดียวกัน ขึ้นกับไอโซไทป์ (isotype) (antigen-binding region, complement-binding region, constant part interacting with Fc receptor) โมโนโคลนอล แอนติบอดีแต่ละชนิดจะแสดงคุณสมบัติเฉพาะตัวตาม antigen-binding region, Fc cytotoxic effector function และ constant part ที่ทำปฏิกิริยากับ Fc receptor

ในหลายปีที่ผ่านมามีการพัฒนาวิธีวิเคราะห์หลายวิธีเพื่อศึกษาคุณลักษณะเฉพาะเชิงลึกของโปรตีนที่มีความซับซ้อนทั้งระดับเคมีกายภาพ (physicochemical) และระดับการทำงาน (functional level) เช่น การวิเคราะห์ความแรง นอกจากนี้กระบวนการผลิตโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่แตกต่างกันอาจส่งผลให้เกิดความแตกต่างเชิงคุณภาพ อย่างไรก็ตามด้วยองค์ความรู้ที่มีอยู่ในปัจจุบันเป็นการยากที่จะแปลผลความแตกต่างกันเล็กน้อยด้านคุณภาพในเรื่องคุณลักษณะทางเคมีกายภาพและคุณลักษณะทางชีวภาพ เมื่อเปรียบเทียบยาชีววัตถุคล้ายคลึงโมโนโคลนอลแอนติบอดีกับยาชีววัตถุอ้างอิง

แนวทางฉบับนี้ระบุข้อกำหนดของการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์และการศึกษาทางคลินิกสำหรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilars) ที่ประกอบด้วยโมโนโคลนอลแอนติบอดีซึ่งอ้างว่าคล้ายคลึงกับยาต้นแบบที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยแล้ว ซึ่งควรมีการวางแผนการศึกษาเพื่อตรวจหาความแตกต่างใดๆ ที่อาจเกิดขึ้นระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง และเพื่อพิจารณาความสัมพันธ์กันของความแตกต่างเหล่านั้นว่าเกิดขึ้นหรือไม่

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงโมโนโคลนอลแอนติบอดีควรคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงในด้านเคมีกายภาพและชีวภาพความแตกต่างใดๆที่พบควรได้รับการพิสูจน์อย่างเหมาะสมและสามารถแตกต่างไปจากหลักการโดยทั่วไปในด้านคุณภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้สำหรับด้านคุณภาพให้ปฏิบัติตามแนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ฉบับปรับปรุง)

2. ขอบเขต

แนวทางการประเมินทะเบียนตำรับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึงฉบับนี้ได้ระบุข้อกำหนดทั่วไปเพื่ออธิบายลักษณะที่คล้ายคลึงกันของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่กล่าวว่าเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ แนวทางฉบับนี้ใช้ประกอบกับแนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ฉบับปรับปรุง) แม้ในเล่มแนวทางฉบับนี้จะเฉพาะเจาะจงกับโมโนโคลนอลแอนติบอดีก็ตาม แต่ในหลักการแล้วสามารถนำไปใช้กับตัวยาสำคัญที่เกี่ยวข้อง เช่น fusion protein based on IgG Fc (-cept molecule) ได้เช่นกัน

สำหรับโมโนโคลนอลแอนติบอดี ในรุ่นถัดไปซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและ/หรือการทำงานเพื่อพัฒนาผลทางคลินิกหรือให้ได้ผลทางคลินิกที่แตกต่างไปเมื่อเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง

(เช่น glycol-engineered mAbs เพื่อให้มีความแรงเพิ่มมากขึ้น) ไม่จัดเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงตามขอบเขตในแนวทางฉบับนี้

3. การศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Non-clinical studies)

ตามแนวทางการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์นั้นควรประเมินความคล้ายคลึงกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงอย่างเป็นขั้นตอนควรดำเนินการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ก่อนที่จะเริ่มทำการศึกษาทางคลินิก โดยทำการศึกษาภายนอกร่างกายเป็นลำดับแรกเพื่อที่จะใช้เป็นข้อมูลในการตัดสินใจ และระบุขอบเขตของการศึกษาภายในร่างกายวิธีที่เลือกใช้ต้องระบุหลักการและเหตุผลที่เหมาะสมอย่างครบถ้วนไว้ในส่วนภาพรวมของการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์

3.1 ขั้นตอนที่ 1 การศึกษาภายนอกร่างกาย

ควรเตรียมข้อมูลจากการศึกษาเปรียบเทียบภายนอกร่างกายหลายๆการศึกษาเพื่อประเมินความแตกต่างของฤทธิ์ทางชีวภาพระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงซึ่งข้อมูลบางส่วนนั้นอาจมีอยู่แล้วจากการวิเคราะห์ด้านคุณภาพ

จำนวนรุ่นของการผลิตที่ใช้ในการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ซึ่งเป็นการศึกษาภายนอกร่างกายนั้นต้องเหมาะสมที่จะใช้เป็นตัวแทนของผลิตภัณฑ์ที่จะใช้ในการศึกษาทางคลินิกต่อไป การศึกษาเหล่านี้ควรรวมถึงการวิเคราะห์ที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

- การจับกับแอนติเจนเป้าหมาย
- การจับกับตัวแทนไอโซฟอร์มของตัวรับ Fc gamma ทั้ง 3 รูปแบบ (Fc ɣRI, FcɣRII และ FcɣRIII) FcRn และ complement (C1q)
- หน้าที่ที่เกิดจากการจับของส่วน Fab (Fab-associated functions) เช่น การทำลายฤทธิ์ของลิแกนที่ละลายได้ (neutralization of a soluble ligand) การกระตุ้นหรือขัดขวางตัวรับ (receptor activation or blockade)
- หน้าที่ที่เกิดจากการจับของส่วน Fc (Fc-associated function) เช่น ความเป็นพิษต่อเซลล์ซึ่งเกิดจากการที่แอนติบอดีไปกระตุ้นเซลล์อื่นที่สามารถก่อพิษต่อเซลล์เป้าหมาย (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC) ความเป็นพิษต่อเซลล์ซึ่งออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ (complement-dependent cytotoxicity; CDC) การกระตุ้นคอมพลีเมนต์ (complement activation)

การศึกษาเหล่านี้ควรมีลักษณะเป็นการศึกษาเปรียบเทียบและออกแบบให้มีความไวเพียงพอที่จะตรวจหาความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงในด้านความสัมพันธ์กันระหว่างความเข้มข้นของยากับการออกฤทธิ์ และไม่ควรประเมินเฉพาะผลการตอบสนองต่อยาเพียงอย่างเดียวเท่านั้นการประเมิน ADCC และ CDC ไม่ใช่ข้อกำหนดทั่วไปสำหรับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีชนิดที่จับโดยตรงต่อเป้าหมายที่ไม่ได้อยู่บนผิวเซลล์ตามที่ระบุในแนวทาง ICH S6 (R1) การศึกษาการเกิดปฏิกิริยาข้ามกันของเนื้อเยื่อ (tissue cross-reactivity studies) ไม่เหมาะสมที่จะใช้ตรวจสอบหาความเปลี่ยนแปลงที่ซับซ้อนในคุณลักษณะด้านคุณภาพที่สำคัญ (critical quality attributes) ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้การศึกษาดังกล่าวในการประเมินความคล้ายคลึง

การศึกษาทั้งหมดนี้ควรครอบคลุมถึงหน้าที่การทำงานของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีถึงแม้ว่าบางการศึกษาอาจพิจารณาว่าไม่จำเป็นกับการออกฤทธิ์ในการรักษาก็ตามเนื่องจากการศึกษาที่ทำภายนอกร่างกาย (in vitro) อาจจะมีความจำเพาะเจาะจงและมีความไวมากกว่าการศึกษาในสัตว์ทดลอง การศึกษาเหล่านี้จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในขั้นตอนการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์

เมื่อทำการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงโดยใช้วิธีดังกล่าวข้างต้นแล้วพบว่ายาโมโนโคลนอลแอนติบอดีไม่สามารถพิจารณาให้เป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้ควรพิจารณาการพัฒนาผลิตภัณฑ์นั้นให้เป็นยาชีววัตถุใหม่

3.2 ขั้นที่ 2 การพิจารณาความจำเป็นสำหรับการศึกษาภายในร่างกาย

เป็นที่ทราบกันว่ายาโมโนโคลนอลแอนติบอดีบางชนิดอาจมีการออกฤทธิ์ที่ไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจนด้วยการศึกษาภายนอกร่างกายดังนั้นจึงอาจมีความจำเป็นต้องประเมินจากการศึกษาภายในร่างกาย โดยมีรูปแบบการศึกษาและชนิดของสัตว์ทดลองที่เหมาะสม มีหลายปัจจัยที่ใช้ในการพิจารณา เช่น

- กรณีที่พบคุณลักษณะด้านคุณภาพบางอย่าง ซึ่งยังไม่เคยตรวจพบในยาชีววัตถุอ้างอิง เช่น โครงสร้างใหม่ที่เกิดจากการดัดแปลงโมเลกุลโปรตีนหลังแปลรหัส (new post-translational modification structure)
- กรณีที่พบคุณลักษณะด้านคุณภาพในปริมาณที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง
- กรณีที่พบความแตกต่างที่สำคัญในสูตรตำรับ เช่น การใช้สารเติมแต่งที่เป็นสารซึ่งไม่ได้ใช้กันอย่างแพร่หลายสำหรับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี

แม้ว่าการศึกษาภายในร่างกายอาจไม่จำเป็นตามแต่ละปัจจัยดังกล่าวข้างต้น แต่ควรพิจารณาปัจจัยเหล่านี้ร่วมกันเพื่อประเมินระดับของข้อกังวลและพิจารณาถึงความจำเป็นที่จะทำการศึกษาภายในร่างกาย

หากดำเนินการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงในการศึกษาภายนอกร่างกายในขั้นตอนที่ 1 เป็นที่น่าพอใจแล้วและไม่มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่ระบุให้ทำในขั้นตอนที่ 2 หรือปัจจัยของข้อกังวลเหล่านี้ไม่เป็นอุปสรรคในการศึกษาในมนุษย์อาจไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาในสัตว์ทดลอง

หากจำเป็นต้องมีข้อมูลเพิ่มเติมควรพิจารณาใช้สายพันธุ์หรือชนิดของสัตว์ทดลองที่เหมาะสม เช่น สัตว์ที่มีการดัดแปลงพันธุกรรมหรือได้รับการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อเนื่องจากยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีมีความเฉพาะเจาะจงดังนั้นสายพันธุ์ที่ใช้ในการศึกษาส่วนใหญ่จะเป็นไพรเมท (primate) ที่ไม่ใช่มนุษย์ในทุกกรณีควรคำนึงถึงข้อจำกัดในการศึกษาภายในร่างกาย เช่น ความไว และความแปรปรวน

หากไม่มีสัตว์ทดลองที่เหมาะสมผู้รับอนุญาตอาจเลือกที่จะทำการศึกษาต่อไปในมนุษย์โดยพิจารณาการลดความเสี่ยงต่างๆ

3.3 ขั้นที่ 3 การศึกษาภายในร่างกาย

หากเห็นว่าการศึกษาภายในร่างกายมีความจำเป็น ควรมุ่งเน้นการศึกษาให้ได้ข้อมูลที่ต้องการเพิ่มเติม (เภสัชจลนศาสตร์ และ/หรือเภสัชพลศาสตร์ และ/หรือความปลอดภัย) ควรออกแบบ

การศึกษาในสัตว์ทดลองเพื่อให้ได้ข้อมูลมากที่สุดนอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับจุดยุติต่างๆ ที่ต้องการอาจไม่จำเป็นต้องฆ่าสัตว์ทดลองเมื่อสิ้นสุดการศึกษาเมื่อมีการออกแบบการศึกษาภายในร่างกายควรพิจารณาใช้หลักการ 3Rs (replacement, refinement, reduction) ช่วงเวลาของการศึกษา (รวมถึงช่วงเวลาในการสังเกต) ควรพิจารณาให้เหมาะสมเพื่อที่จะสามารถแสดงให้เห็นลักษณะด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี และผลของการใช้ยาในทางคลินิก

หากเป็นไปได้ควรทำการเปรียบเทียบเชิงปริมาณทั้งด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงรวมถึงการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับการตอบสนองต่อยาที่ครอบคลุมขนาดยาที่ใช้รักษาในมนุษย์

ไม่แนะนำให้ศึกษาความเป็นพิษจากการให้ยาซ้ำในสัตว์ไพรเมทที่ไม่ใช่มนุษย์ รวมถึงไม่แนะนำให้ศึกษาความเป็นพิษในสัตว์สายพันธุ์ที่ไม่เหมาะสม เช่น เพื่อประเมินความเป็นพิษที่มีสาเหตุจากสิ่งปนเปื้อนแบบที่ไม่เจาะจงเพียงอย่างเดียวเนื่องจากผู้ผลิตยาชีววัตถุอ้างอิงและยาชีววัตถุคล้ายคลึงใช้กระบวนการผลิตที่มีความแตกต่างกันจึงส่งผลให้เกิดความแตกต่างของสิ่งปนเปื้อนจากกระบวนการผลิต (เช่น host cell protein) วิธีที่ดีที่สุดเพื่อลดความเสี่ยงคือ การทำให้สิ่งปนเปื้อนอยู่ในระดับต่ำที่สุดซึ่งความแตกต่างเชิงคุณภาพหรือปริมาณของตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ (เช่น รูปแบบ glycosylation charge variants) อาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี และต้องประเมินด้วยวิธีวิเคราะห์ภายนอกร่างกายที่เหมาะสมความแตกต่างด้านคุณภาพเหล่านี้อาจส่งผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันและอาจเป็นสาเหตุของการแพ้ยาได้เป็นที่ทราบกันดีว่าผลการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเหล่านี้ยากที่จะทำนายได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลองจึงควรทำการประเมินเพิ่มเติมในการศึกษาทางคลินิกต่อไป การประเมินการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในสัตว์ทดลองโดยปกติไม่สามารถทำนายผลการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในมนุษย์ได้ แต่อาจจำเป็นต้องใช้ในการแปลผลการศึกษาในสัตว์ทดลอง ควรเก็บตัวอย่างเลือดไว้สำหรับใช้ในการประเมินในอนาคตหากมีความจำเป็น

การศึกษาด้านเภสัชวิทยาความปลอดภัยและความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ไม่ได้เป็นข้อกำหนดสำหรับการทดสอบในการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีคล้ายคลึง รวมถึงการศึกษาความทนต่อยาเฉพาะที่ด้วย หากมีการใช้สารเติมแต่งในตำรับซึ่งประสบการณ์เกี่ยวกับการใช้สารดังกล่าวน้อยหรือไม่มีอาจต้องมีการประเมินการทนต่อยาเฉพาะที่ หากมีการศึกษาอื่นภายในร่างกายอาจออกแบบการประเมินความทนต่อยาเฉพาะที่เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษานั้นโดยไม่ต้องทำการศึกษาแยกต่างหาก

4. การศึกษาทางคลินิก

ควรมีการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิกระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงโดยที่จำนวนและชนิดของการศึกษาอาจจะแปรตามยาชีววัตถุอ้างอิงและควรพิจารณาบนพื้นฐานเหตุผลทางวิทยาศาสตร์ แนะนำให้ดำเนินการศึกษาทีละขั้นตอนตามแผนการดำเนินงานซึ่งขอบเขตและลักษณะของแผนการดำเนินงานเพื่อทำการศึกษาทางคลินิกขึ้นกับระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานที่ได้รับในขั้นตอนต่างๆ ก่อนหน้านี้ ในขั้นตอนการศึกษาทางคลินิกผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาควรมีความสอดคล้องกับระดับของหลักฐานที่ได้รับจากขั้นตอนต่างๆ ก่อนหน้านี้ซึ่งจะสนับสนุนให้สามารถทำการเปรียบเทียบกันได้

4.1 ขั้นที่ 1 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

การเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงเป็นขั้นตอนแรกของการพัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึงโมโนโคลนอลแอนติบอดี การออกแบบการศึกษาขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ ดังนี้ บริบททางคลินิก ความปลอดภัย คุณลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของแอนติบอดี (เช่น Target-mediated disposition เภสัชจลนศาสตร์แบบเส้นตรงและไม่เป็นเส้นตรง ค่าครึ่งชีวิต ฯลฯ) และควรดำเนินการตามแนวทางการปฏิบัติที่เกี่ยวข้องซึ่งเป็นที่ยอมรับตามมาตรฐานสากล นอกจากนี้วิธีการวิเคราะห์ทางชีวภาพควรเป็นวิธีที่เหมาะสมกับข้อบ่งใช้ของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี และได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง

4.1.1 รูปแบบการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาต่างๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อแสดงให้เห็นว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงมีความคล้ายคลึงกันในกลุ่มประชากรที่มีความไวต่อการตอบสนองเพียงพอและเป็นประชากรที่มีคุณลักษณะที่ไม่แตกต่างกัน (homogeneous population) ทั้งนี้คาดว่าจะลดความแปรปรวนและทำให้การแปลผลได้ง่ายขึ้น นั่นก็คือขนาดของตัวอย่างที่เหมาะสมที่ต้องใช้เพื่อพิสูจน์ความเท่าเทียมกัน

ในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีมักจะมีความแปรปรวนน้อยในด้านเภสัชจลนศาสตร์ ทั้งนี้เพราะ target-mediated clearance อาจจะไม่เป็นประเด็นสำคัญเท่ากับในกลุ่มผู้ป่วย หากเป็นไปได้แนะนำว่า ควรทำการศึกษาการให้ยาครั้งเดียวในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีซึ่งจะได้ข้อมูลที่สำคัญของความคล้ายคลึงทางชีวภาพในมุมมองด้านเภสัชจลนศาสตร์ควรใช้รูปแบบการศึกษาแบบให้ยาครั้งเดียวข้ามกลุ่มซึ่งให้ผลของคุณลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างครบถ้วน (รวมถึงช่วงระยะท้ายของการกำจัดยา) รูปแบบการศึกษาแบบกลุ่มคู่ขนานอาจจำเป็นเนื่องจากยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีส่วนใหญ่มีค่าครึ่งชีวิตยาวและมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีอาจไม่สามารถทำได้ในกรณีที่กลไกการออกฤทธิ์ส่งผลให้เกิดพิษหรือในกรณีที่ข้อมูลที่จะได้จากการศึกษานั้นไม่เพียงพอที่จะระบุว่ามีความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง ในกรณีเหล่านี้การให้ยาครั้งเดียวในผู้ป่วยน่าจะเป็นทางเลือกที่ดีกว่า หากการให้ยาครั้งเดียวในผู้ป่วยไม่เหมาะสม ควรทำการศึกษาการให้ยาหลายครั้งในผู้ป่วยแทน

อาจจำเป็นต้องมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรตัวอย่างที่แตกต่างไปจากที่ได้เลือกไว้เพื่อแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพทางคลินิกที่คล้ายคลึงกันเนื่องจากกลุ่มประชากรที่ไวที่สุดที่ใช้ในการเปรียบเทียบคุณลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แตกต่างจากกลุ่มประชากรที่ไวที่สุดในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัย แนะนำให้ตรวจวัดเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรตัวอย่างในระหว่างการศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกเนื่องจากข้อมูลเหล่านี้อาจเป็นข้อมูลเสริมเพื่อใช้ยืนยันถึงความคล้ายคลึง

ควรแสดงเหตุผลในการเลือกกลุ่มตัวอย่างประชากรผู้ป่วยที่ใช้สำหรับการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์อย่างครอบคลุมบนพื้นฐานการพิจารณาข้อมูลทางวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับความไวของกลุ่มประชากรตัวอย่างนั้นๆ และความเป็นไปได้ที่จะอนุมานผลทางเภสัชจลนศาสตร์ไปยังข้อบ่งใช้ทางคลินิกอื่นๆ ของยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ได้รับอนุมัติแล้ว

ในกรณีที่ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดี เพื่อจะสนับสนุนชีวสมมูลกันนั้นควรนำข้อมูลผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ทางคลินิกในผู้ป่วยมาสนับสนุนความคล้ายคลึงกัน

ปัจจัยที่มีผลกระทบต่อแบบแผนการประเมินทางเภสัชจลนศาสตร์มีดังต่อไปนี้

ลักษณะเฉพาะของโรคและผู้ป่วย

ปัจจัยที่อาจส่งผลกระทบต่อการคัดเลือกกลุ่มประชากรที่เป็นผู้ป่วย เช่น อายุที่มักพบอาการและช่วงของอายุ (age of usual manifestation and age range) (เนื่องจากอายุที่น้อยกว่าอาจมีแนวโน้มน้อยกว่าที่จะมีสภาวะทางคลินิกอื่นร่วมด้วย) จำนวนของการรักษาที่ได้รับมาก่อนหน้า การรักษาร่วมอื่นๆ หรือการแสดงออกของแอนติเจน (expression of antigen) (ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับระยะดำเนินของโรค)

สำหรับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่มีข้อบ่งใช้ทั้งใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันหรือยาเคมีบำบัดอาจมีเหตุผลเพียงพอที่จะทำการศึกษาเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของการใช้ยาเดี่ยวในการรักษาเพื่อลดสาเหตุที่ทำให้เกิดความแปรปรวน อย่างไรก็ตามในการรักษาครั้งแรก (first line setting) ซึ่งผู้ป่วยยังมีสภาวะดีทางคลินิกหรือกรณีรักษาเสริม (adjuvant setting) ในผู้ป่วยมะเร็งระยะเริ่มต้นซึ่งปริมาณเซลล์มะเร็งยังต่ำอยู่ในกรณีเหล่านี้มักใช้ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีร่วมกับการรักษาแบบอื่น

คุณลักษณะเฉพาะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอลแอนติบอดี

เภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านมะเร็งที่เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีอาจจะเป็นแบบ time dependent (ระดับยาในเลือดลดลงตามระยะเวลาที่นานขึ้น) เนื่องจากปริมาณเซลล์มะเร็งอาจเปลี่ยนแปลงไปภายหลังการให้ยาหลายครั้ง (เช่น ค่าครึ่งชีวิตที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากการให้ยาหลายครั้ง) ดังนั้นควรคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ในการออกแบบการศึกษา

หากมีการกำจัดยาแบบ target-mediated clearance ที่นอกเหนือจากการกำจัดแบบ non target-mediated clearance อาจจะมีผลต่อจำนวนการศึกษาที่ต้องดำเนินการ ในกรณีที่ไม่เกี่ยวข้องกับ target-mediated clearance การศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์เพียงการศึกษาเดียวอาจเพียงพอ หากยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอลแอนติบอดีถูกกำจัดออกจากร่างกายด้วยกลไกทั้งแบบ target-mediated clearance และแบบ non target-mediated clearance ควรแสดงเภสัชจลนศาสตร์ที่คล้ายคลึงกันในส่วนของกลไกการกำจัดออกจากร่างกายที่เด่นกว่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งควรมี 1 การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีสำหรับการศึกษา non target-mediated clearance และอีก 1 การศึกษา เพื่อใช้สนับสนุนเป็นการศึกษาในผู้ป่วย ซึ่งอาจเป็นส่วนหนึ่งในการศึกษาประสิทธิภาพเพื่อพิจารณาเปรียบเทียบ target-mediated clearance

สำหรับเป้าหมายของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่เกี่ยวข้องกับ receptor shedding แนะนำให้ทำการวัดระดับของ shed receptor ที่ baseline (ตอนเริ่มทำการศึกษา) และ

ระหว่างทำการศึกษา (ถ้าสามารถกระทำได้) เพื่อยืนยันว่าระดับ shed receptor ตอนเริ่มทำการศึกษา (baseline level) ของกลุ่มที่ได้รับการรักษานั้นสามารถเปรียบเทียบกันได้ หากเป็นไปได้ควรแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามปริมาณเซลล์มะเร็ง (tumour burden) หรือระดับของ receptor shedding เพื่อช่วยยืนยันความสามารถในการเปรียบเทียบกันได้ของค่า baseline อาจใช้วิธีวิเคราะห์เชิงสำรวจทางสถิติของความคล้ายคลึงกันของ post-baseline ณ เวลาที่เหมาะสม เพื่อสรุปความสมมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ (PK equivalence)

สำหรับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ได้รับอนุมัติข้อบ่งใช้ทางคลินิกหลายข้อบ่งใช้นั้น โดยปกติแล้วไม่มีความจำเป็นที่จะทดสอบเภสัชจลนศาสตร์สำหรับทุกข้อบ่งใช้ อย่างไรก็ตามถ้ายาโมโนโคลนอลแอนติบอดีตัวหนึ่งใช้รักษาได้หลายกลุ่มโรคที่แตกต่างกัน (เช่น ภาวะแพ้ภูมิตนเองและโรคมะเร็ง) อาจจำเป็นต้องทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์แยกต่างหากหากพบว่ากลุ่มโรคเหล่านั้นมี target-mediated clearance ที่แตกต่างกัน

ขนาดยา

โดยหลักการแล้วไม่จำเป็นต้องทำการทดสอบทุกขนาดยาของแผนการรักษา ควรเลือกขนาดยาที่ไวที่สุดเพื่อตรวจสอบหาความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง

เมื่อมีข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับขนาดยาที่ไวที่สุดที่ใช้ตรวจหาความแตกต่าง แนะนำให้ทำการศึกษาในขนาดยาที่ต่ำหรือที่ต่ำที่สุดที่ใช้รักษาโดยอาศัยสมมุติฐานว่า target-mediated clearance ยังคงไม่อิ่มตัว และศึกษาขนาดยาที่สูงหรือสูงที่สุดที่ใช้รักษา โดยเชื่อว่าใช้กลไกหลักในการกำจัดเป็นแบบ non specific clearance

ถ้ามี target-mediated clearance ที่ต่างกัน รูปแบบที่เหมาะสมที่สุดเพื่อการวิเคราะห์ความแตกต่างของ target-mediated clearance คือ การศึกษาการให้ยาครั้งเดียวด้วยขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ใช้รักษาในผู้ป่วย

วิธีการให้ยา

ถ้าในทางคลินิกสามารถให้ยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอลแอนติบอดีได้ทั้ง 2 ทาง ด้วยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำและเข้าใต้ผิวหนัง หากยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องการระบุการใช้ทั้ง 2 ทางควรมีการศึกษาวิธีการให้ยาทั้ง 2 ทางเช่นกัน อย่างไรก็ตามการประเมินการให้ยาด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังจะครอบคลุมทั้งการดูดซึมและการกำจัดยาด้วย จึงเป็นไปได้ที่จะยกเว้นการประเมินการให้ยาทางหลอดเลือดดำถ้าในการศึกษาการให้ยาด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังสามารถแสดงให้เห็นถึงความคล้ายคลึงทั้งด้านการดูดซึมและการกำจัดยา โดยใช้พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เพิ่มเติม เช่น ค่า partial AUCs

4.1.2 เวลาในการเก็บตัวอย่าง

ในการศึกษาการให้ยาครั้งเดียว ควรเลือกเวลาในการเก็บตัวอย่างเลือดที่สามารถแสดงลักษณะเฉพาะทางเภสัชจลนศาสตร์ทั้งหมดรวมทั้งระยะที่ยาถูกกำจัดหมดจากร่างกาย สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีการให้ยาต่อเนื่อง 2 ครั้ง (หรือมากกว่า) ข้อมูลจากการให้ยาครั้งแรกและครั้งสุดท้ายจะเป็นประโยชน์ เนื่องจากการให้ยาครั้งแรกมักใช้เพื่อวัตถุประสงค์ของการเปรียบเทียบ และข้อมูลจากการให้ยาครั้งสุดท้ายเป็นข้อมูลของการกำจัดยาจนหมดจากร่างกายที่ไม่สามารถตรวจสอบได้จากการให้ยาครั้งแรก

หากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยเพื่อแสดงถึงความคล้ายคลึงระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงเป็นการให้ยาหลายครั้งและถ้าการกำจัดยาภายหลังการให้ยาครั้งสุดท้ายนั้นยังไม่สามารถบ่งบอกคุณลักษณะใดได้ควรทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลาทั้งภายหลังการให้ยาครั้งแรกและครั้งต่อๆ ไป ช่วงที่เหมาะสมที่สุดของการเก็บตัวอย่างเลือดคือเมื่อระดับยาในเลือดคงที่ (steady state) การแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลาอย่างเต็มรูปแบบ ณ เวลาที่ระดับยาในเลือดคงที่มีความสำคัญอย่างยิ่งในกรณีที่ยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอลแอนติบอดีมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง เช่น ยาต้านมะเร็งที่เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีซึ่งมีเป้าหมายที่ยาไปออกฤทธิ์อยู่ที่ระดับเซลล์ โดยมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ขึ้นกับขนาดหรือระยะเวลาที่ได้รับยา หรือการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในด้านการกระจายตัวของยาหรือการกำจัดยาอันเนื่องมาจากความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity)

4.1.3 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ควรสนใจ

<u>การศึกษาแบบให้ยาครั้งเดียว</u>

- พารามิเตอร์ปฐมภูมิ คือ $AUC_{(0\text{-}inf)}$
- พารามิเตอร์ทุติยภูมิ คือ C_{max}, t_{max}, V_d และ $t_{1/2}$ ควรทำการประมาณค่าด้วย
- ในกรณีที่ให้ยาด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ควรกำหนดให้ C_{max} เป็นพารามิเตอร์ปฐมภูมิร่วมด้วย

นอกจากนี้ถ้าไม่มีข้อมูลการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ควรประเมินค่า partial AUCs เพื่อยืนยันความคล้ายคลึงกันทั้งเรื่องการดูดซึมและการกำจัดยา

<u>การศึกษาแบบให้ยาหลายครั้ง</u>

- พารามิเตอร์ปฐมภูมิ ควรเป็นค่า truncated AUC ตั้งแต่หลังการให้ยาครั้งแรกจนถึงการให้ยาครั้งที่สอง ($AUC_{0\text{-}t}$) และ AUC ที่อยู่ในช่วงของการให้ยา (dosage interval) จนถึง ณ เวลาที่ระดับยาในเลือดคงที่ (AUC_{τ})
- พารามิเตอร์ทุติยภูมิ คือ C_{max}, C_{τ} ณ เวลาที่ระดับยาในเลือดคงที่

ควรมีการวัดระดับแอนติบอดีที่มีฤทธิ์ต่อต้านยาควบคู่ไปกับการประเมินทางเภสัชจลนศาสตร์ ณ เวลาที่เหมาะสมที่สุดในการเก็บตัวอย่างเลือด

ควรระบุขอบเขตของความคล้ายคลึงกันไว้ล่วงหน้าและพิจารณาอย่างเหมาะสม สำหรับยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอลแอนติบอดีบางชนิดมีความแปรปรวนของพารามิเตอร์บางตัวระหว่างอาสาสมัครมาก ความแปรปรวนนั้นอาจมีผลต่อการกำหนดขอบเขตของความคล้ายคลึงกันอย่างน้อยต่อพารามิเตอร์นั้นๆ

ตามหลักการแล้วพารามิเตอร์ปฐมภูมิที่ขยายขอบเขตความเท่าเทียมเกินจาก 80-125% ต้องมีการแสดงหลักการและเหตุผลอย่างละเอียดถี่ถ้วนรวมถึงการประเมินผลกระทบต่อ

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิกด้วยสำหรับพารามิเตอร์ทุติยภูมิช่วงค่าความเชื่อมั่น (confidence interval: CI) ของอัตราส่วนหรือความแตกต่างสามารถรายงานร่วมกันได้ด้วยสถิติเชิงบรรยาย แต่ไม่จำเป็นต้องกำหนดช่วงของการยอมรับและต้องอธิบายความสัมพันธ์กันทางคลินิกของค่าความแตกต่างโดยประมาณและช่วงค่าความเชื่อมั่นที่เกี่ยวข้องด้วย

4.1.4 เวลาในการประเมินเภสัชจลนศาสตร์

โดยทั่วไป การพิสูจน์ความคล้ายคลึงของคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ควรดำเนินการก่อนทำการศึกษาวิจัยประสิทธิภาพทางคลินิก อย่างไรก็ตามในบางกรณี เช่น ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่เภสัชจลนศาสตร์มีความแปรปรวนสูงที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ภายใต้ข้อบ่งใช้ทางคลินิกเดียวกัน อาจจำเป็นต้องศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์โดยรวมเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาทางคลินิก ซึ่งเป็นรูปแบบที่แสดงถึงความคล้ายคลึงกันในด้านประสิทธิภาพทางคลินิก เนื่องจากการศึกษานี้จะเป็นการศึกษาที่มีจำนวนตัวอย่างมากพอที่จะแสดงความเท่าเทียมกันทางเภสัชจลนศาสตร์

การเริ่มศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพทางคลินิกรวมถึงการประเมินทางเภสัชจลนศาสตร์โดยไม่เคยมีการศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างเป็นแบบแผนมาก่อน อาจจะเกิดปัญหาได้ในกรณีที่ไม่เคยมีการทดลองให้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงโมโนโคลนอลแอนติบอดีในมนุษย์มาก่อน รวมถึงกรณีที่ข้อมูลการศึกษาภายในร่างกายที่ไม่ได้ทำในมนุษย์มีจำกัดด้วยซึ่งขึ้นอยู่กับชนิดของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี ดังนั้นควรพิจารณาความเหมาะสมของแผนการศึกษาแต่ละกรณีจากข้อมูลด้านคุณภาพและการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์

4.2 เภสัชพลศาสตร์

พารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์อาจจะสนับสนุนการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันได้สำหรับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีบางชนิดและบางข้อบ่งใช้ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของยาโมโนโคลนอล แอนติบอดี และจุดยุติต่างๆ ทางเภสัชพลศาสตร์ สถานการณ์ที่จะกล่าวต่อไปนี้เป็นไปได้ตามหลักทฤษฎี

4.2.1 ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ที่ช่วยสนับสนุนการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์สามารถนำมาใช้ร่วมกับจุดยุติทางเภสัชพลศาสตร์ที่มีอยู่แล้ว ซึ่งจะเพิ่มความน่าเชื่อถือให้ข้อมูลในการศึกษาเปรียบเทียบทั้งหมดตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์จะมีความน่าเชื่อถือเป็นพิเศษหากมีความไวเพียงพอในการตรวจค้นหาความแตกต่างที่มีอยู่เพียงเล็กน้อย และสามารถวัดได้แม่นยำเพียงพอ แนะนำให้ใช้ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์หลายๆ ตัวบ่งชี้ (หากมี) เนื่องจากการประเมินทางเภสัชพลศาสตร์ส่วนใหญ่จะไม่มีจุดยุติที่เฉพาะเจาะจง ดังนั้นจึงอาจจะต้องอาศัยผลประเมินจากการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ เช่น การศึกษาภายนอกร่างกาย (in vitro)

4.2.2 ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์เป็นหลักฐานสำคัญของการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน

ผู้รับอนุญาตควรหาความเป็นไปได้ที่จะศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับการตอบสนองหรือความสัมพันธ์ระหว่างเวลากับการตอบสนองเนื่องจากหากการศึกษานี้ประสบ

ผลสำเร็จอาจทำให้ข้อมูลของความคล้ายคลึงกันมีความน่าเชื่อถือมากขึ้นทั้งนี้ขนาดยาที่เลือกใช้ในการศึกษาจะต้องอยู่ในช่วงของเส้นตรงของกราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับการตอบสนอง

เพื่อที่จะยอมรับว่าตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์สามารถประกอบกันเป็นหลักฐานสำคัญสำหรับการศึกษาการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านประสิทธิภาพต้องเป็นไปตามเงื่อนไขดังต่อไปนี้

- มีความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับการตอบสนองที่ชัดเจน
- มีตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์อย่างน้อย 1 ตัวที่ได้รับการยอมรับว่าเป็นตัวบ่งชี้แทน (surrogate marker) และแสดงความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ของการรักษาผู้ป่วย โดยการแสดงผลความคล้ายคลึงกันของตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ทำให้มั่นใจว่าจะเกิดผลลัพธ์ทางคลินิกที่คล้ายคลึงกัน

ถ้ามิได้เป็นไปตามที่กล่าวมาข้างต้นให้ดำเนินการในขั้นตอนที่ 2 ได้แก่ ประสิทธิภาพทางคลินิก

เมื่อมีการวางแผนว่าจะใช้ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์เป็นหลักฐานสำคัญในการระบุความคล้ายคลึงกันแล้วต้องอธิบายหลักการและเหตุผลของการเลือกใช้ตัวบ่งชี้นั้นๆ ไว้ในเอกสารที่ยื่นต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา รวมถึงต้องส่งระเบียบการศึกษาวิจัยที่มีการกำหนดขอบเขตของความเท่าเทียมกันและหลักการทางคลินิกในการพิจารณาตัดสินในกรณีที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

การศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาครั้งเดียวหรือการให้ยาซ้ำในช่วงที่เส้นกราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาความเข้มข้น การตอบสนองคงที่ (the saturation part of the dose-concentration-response curve) อาจไม่สามารถแยกแยะฤทธิ์ยาที่แตกต่างกัน

หากศึกษาเปรียบเทียบด้วยขนาดยาในช่วงที่การตอบสนองเป็นเส้นตรงของกราฟอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่ต่ำเกินไปได้

ยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอลแอนติบอดีอาจไม่มีข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับการตอบสนองต่อการรักษา ฉะนั้นการที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีในขนาดค่อนข้างต่ำนั้นอาจมีผลเสียที่ร้ายแรง คือ กระตุ้นให้เกิดแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยา ซึ่งจะส่งผลต่อเนื่องให้เกิดการดื้อต่อการรักษา อย่างไรก็ตามอาจมีการศึกษานี้ของยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอลแอนติบอดีบางชนิดในบางภาวะทางคลินิกการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันก็จะสามารถทำได้

4.3 ขั้นตอนที่ 2 ประสิทธิภาพทางคลินิก

ถ้าการศึกษาเปรียบเทียบขนาดยาและการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความไวสูง ยังไม่สามารถทำให้เกิดความมั่นใจในการแสดงให้เห็นถึงความคล้ายคลึงกันในลักษณะทางคลินิกที่สำคัญ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อที่จะแสดงประสิทธิภาพทางคลินิกที่คล้ายคลึงกันควรใช้รูปแบบการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิกที่เป็นการศึกษาแบบสุ่ม คู่ขนาน ปกปิด 2 ด้าน โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เพียงพอ และโดยทั่วไปเป็นการศึกษาความเท่าเทียมกัน (equivalence trial)

สภาวะทางคลินิกต่างๆ ส่วนใหญ่ซึ่งได้รับอนุญาตสำหรับโมโนโคลนอลแอนติบอดีนั้น เป็นไปตามแนวทางเฉพาะของการศึกษาที่แสดงประสิทธิภาพทางคลินิก เพื่อใช้แสดงประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตามเพื่อจะระบุถึงความคล้ายคลึงกันนั้น การเบี่ยงเบนไปจากแนวทางดังกล่าว เช่น การเลือกจุดยุติ เวลาในการวิเคราะห์จุดยุติ ลักษณะหรือขนาดยาของการรักษาร่วมอื่นๆ เป็นต้น จะยอมรับได้ในบางกรณี

การเบี่ยงเบนไปจากแนวทางดังกล่าวต้องมีการชี้แจงเหตุผลทางวิทยาศาสตร์บนพื้นฐานแนวคิดทางคลินิกที่ได้เสนอไว้ซึ่งออกแบบเพื่อพิสูจน์ถึงความคล้ายคลึงทางชีวภาพโดยใช้ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์หรือผลลัพธ์ทางคลินิกหรือทั้งสองอย่าง

หลักการคือการแสดงความคล้ายคลึงกันในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง ไม่ใช่ศึกษาเพื่อแสดงประโยชน์ต่อผู้ป่วย ซึ่งข้อมูลส่วนนี้มีระบุไว้แล้วโดยยาชีววัตถุอ้างอิง ดังนั้นโดยทั่วไปจึงเลือกประชากรผู้ป่วยและจุดยุติทางคลินิกที่มีความไวมากที่สุดเพื่อให้สามารถตรวจหาความแตกต่างที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ (product related differences) ได้ในขณะเดียวกันเพื่อลดปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคลงให้น้อยที่สุดเพื่อเพิ่มความแม่นยำและง่ายต่อการแปลผล ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกันและเคยได้รับการรักษาด้วยแนวทางที่แตกต่างกันอาจตอบสนองต่อยาได้แตกต่างกัน และทำให้ไม่สามารถสรุปความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงได้

ควรพิสูจน์ความคล้ายคลึงกันด้วยรูปแบบและการดำเนินการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีความไวอย่างเหมาะสมทางวิทยาศาสตร์และเงื่อนไขของการศึกษาและผู้รับอนุญาตควรพิสูจน์ว่ารูปแบบการศึกษามีความเหมาะสมในการแสดงความคล้ายคลึงกันด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย และไวพอที่จะแสดงความคล้ายคลึงกันตามข้อบ่งใช้ที่ได้ยื่นขออนุญาตไว้ ไม่ควรผ่อนปรนหรือยกเว้นเรื่องความปลอดภัยของผู้ป่วยด้วยการอ้างอิงผลที่ได้จากการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึง ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาที่ได้รับการรับรองทางการแพทย์เท่านั้น ในกรณีที่ไม่มีจุดยุติที่มีความไวเพียงพอที่จะตรวจหาความแตกต่างที่เกี่ยวข้องได้ ผู้รับอนุญาตจำเป็นต้องดำเนินการตรวจเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ชุดข้อมูลทางคลินิกที่มีความไวเพียงพอ เช่นการศึกษานี้อาจเป็นการศึกษาร่วมกับการศึกษาการให้ยาหลายครั้ง หรือผู้รับอนุญาตอาจจะวัดตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ที่นอกเหนือจากจุดยุติทางคลินิกเพื่อสนับสนุนความคล้ายคลึงกันได้

การศึกษาทางคลินิกในกลุ่มประชากรพิเศษ เช่นกลุ่มประชากรเด็กหรือผู้สูงอายุ ปกติไม่ได้ถูกกำหนดไว้ให้ทำเนื่องจากวัตถุประสงค์โดยรวมของการจัดทำแผนการดำเนินงานเพื่อทำการศึกษานี้ก็เพื่อกำหนดความคล้ายคลึงกันได้ และดังนั้นการเลือกกลุ่มประชากรผู้ป่วยกลุ่มหลักจึงจำเป็นต้องจัดหากลุ่มที่มีคุณลักษณะที่ไม่แตกต่างกัน (homogeneity) และไวต่อตัววัดที่ทำการศึกษา

การใช้ผู้ป่วยที่ไม่ใช่ชาวเอเชียอาจเป็นไปได้ถ้าไม่มีความแตกต่างของปัจจัยภายใน (intrinsic differences) ซึ่งควรมีข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุอ้างอิง ในพื้นที่เฉพาะ เพื่อกำหนดขอบเขตของความเท่าเทียม (equivalence margin) หากมีผู้ป่วยจากพื้นที่ต่างๆทั่วโลกร่วมในการศึกษา ควรจัดแบ่งเป็นกลุ่มย่อยและวิเคราะห์กลุ่มย่อยอย่างเหมาะสม เพื่อแสดงความสม่ำเสมอของผลที่ได้ทั้งหมด แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาควรเปรียบเทียบกันได้เพื่อป้องกันอิทธิพลของปัจจัยภายนอก

4.3.1 ข้อพิจารณาเพิ่มเติมสำหรับโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่มีข้อบ่งใช้เป็นยาต้านมะเร็ง

การแสดงให้เห็นความคล้ายคลึงกันด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิกอาจทำได้ยากในกรณีของยาต้านมะเร็งซึ่งจุดยุติที่นิยมใช้เพื่อพิสูจน์ข้อบ่งใช้ในการต้านมะเร็ง อาจจะเป็น progression free survival (PFS) Disease free survival (DFS) หรือ Overall survival (OS) เนื่องจากจุดยุติเหล่านี้มีความสำคัญในการบอกถึงประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากยาต้านมะเร็งตัวใหม่ แต่

อาจไม่เหมาะสมหรือมีความไวเพียงพอที่จะใช้เพื่อแสดงให้เห็นถึงความคล้ายคลึงกันได้ เพราะจุดยุติเหล่านี้อาจจะเป็นผลจากหลายปัจจัยซึ่งไม่ได้เกิดเนื่องจากความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง แต่เกิดจากปัจจัยอื่นๆ เช่น ปริมาณเซลล์มะเร็ง ความแข็งแรงของผู้ป่วย แนวทางการรักษาก่อนหน้าและภายหลัง (สำหรับ OS) โรคประจำตัว และอื่นๆ สิ่งเหล่านี้อาจไม่เหมาะสมที่จะแสดงให้เห็นถึงความชัดเจนของประสิทธิภาพที่คล้ายคลึงกัน

หลักการคือการแสดงความคล้ายคลึงกันในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง ไม่ใช่ศึกษาเพื่อแสดงประโยชน์ต่อผู้ป่วย ซึ่งข้อมูลส่วนนี้มีระบุไว้แล้วโดยยาชีววัตถุอ้างอิง ดังนั้นโดยทั่วไปจึงเลือกประชากรผู้ป่วยและจุดยุติทางคลินิกที่มีความไวมากที่สุดเพื่อให้สามารถตรวจหาความแตกต่างที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ (product related differences) ได้ในขณะเดียวกันเพื่อลดปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคลงให้น้อยที่สุดเพื่อเพิ่มความแม่นยำของการศึกษา

ในการศึกษาทางคลินิกในกลุ่มประชากรผู้ป่วยที่มีคุณลักษณะที่ไม่แตกต่างกัน ควรใช้การวัดการตอบสนองต่อการรักษาของยาเป็นจุดยุติปฐมภูมิ เช่น อาจจะใช้ overall response ratio; ORR, complete response; CR หรือ partial response; PR อาจจะคุ้มค่าที่จะหาอัตราการตอบสนองโดยรวมที่วัด ณ เวลาหนึ่งๆ หรือร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของก้อนเนื้องอกจากค่าตั้งต้น (ก่อนการรักษา)หรือการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ทางพยาธิวิทยาในบางการศึกษาทางคลินิก ผู้รับอนุญาตควรประเมินตามมาตรฐานและให้คำจำกัดความของจุดยุติให้ชัดเจนและทำการประเมินผู้ป่วย ณ ช่วงเวลาที่เหมาะสม หากเป็นไปได้ควรบันทึก PFS และ OS ด้วย ควรแปลผลการมีชีวิตรอดด้วยความระมัดระวัง ทั้งนี้เพราะมีปัจจัยต่างๆหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการมีชีวิตรอดซึ่งมีอิทธิพลเหนือกว่าผลจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงหรือยาชีววัตถุอ้างอิง อย่างไรก็ตามในกรณีที่ PFS มีความไวในการวัดผลได้มากกว่า ORR ควรเลือกตัวชี้วัดนี้ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกแม้ว่าจะส่งผลให้ระยะเวลาในการศึกษานานขึ้น

อาจทำการทดสอบจุดยุติเพิ่มเติมได้ เช่น เวลาที่ตอบสนอง และผลที่ได้อาจเพิ่มข้อมูลสนับสนุนสำหรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

4.4 ความปลอดภัยทางคลินิก

การศึกษาความปลอดภัยทางคลินิกเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องติดตามตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษาทางคลินิกและตรวจหาได้ตั้งแต่เริ่มประเมินการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์และ/หรือการประเมินทางเภสัชพลศาสตร์ รวมถึงการศึกษาที่สำคัญทางคลินิกที่แสดงถึงความคล้ายคลึงกัน ควรระมัดระวังเมื่อมีการเปรียบเทียบชนิด ความรุนแรงและความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่ระบุว่าพบจากยาชีววัตถุอ้างอิง หากไม่มีคำจำกัดความของพารามิเตอร์ด้านความปลอดภัยซึ่งเป็นที่ยอมรับทั่วไป เช่น การวัดระดับความเป็นพิษต่อหัวใจ แนะนำให้ใช้คำจำกัดความเดียวกันกับยาชีววัตถุอ้างอิงซึ่งมีระบุไว้ในแผนการดำเนินงานเพื่อทำการศึกษาของยาชีววัตถุอ้างอิงนั้น หรือคำจำกัดความที่ใช้ระหว่างการติดตามหลังการได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยา การเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ที่มีสาเหตุจากผลทางเภสัชวิทยา เช่น ระดับความเป็นพิษต่อหัวใจ สามารถนำตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ที่เกี่ยวกับความปลอดภัยมาใช้เป็น

ข้อมูลสนับสนุนความคล้ายคลึงกันทางคลินิกและสามารถทำการวิเคราะห์ด้วยวิธีที่คล้ายคลึงกับที่ได้กล่าวไว้แล้วสำหรับตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพ

กรณีที่ใช้การศึกษาเปรียบเทียบเภสัชพลศาสตร์เพื่อพิสูจน์ความคล้ายคลึงกันมีความไวมากพอที่จะใช้เป็นหลักฐานสำคัญในการแสดงความเท่าเทียมกันด้านประสิทธิภาพทางคลินิกผู้รับอนุญาตจะต้องเก็บข้อมูลความปลอดภัยทางคลินิกร่วมด้วย รวมถึงความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันก่อนที่จะได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยา ทั้งนี้ระยะเวลาในการติดตามความปลอดภัยควรมีความเหมาะสม

ผู้รับอนุญาตอาจดำเนินการเก็บข้อมูลด้านความปลอดภัยหรือเก็บข้อมูลด้านความปลอดภัยเพิ่มเติมภายหลังจากได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาตามที่จะได้กล่าวต่อไป สำหรับกรณีของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ซึ่งพบได้น้อยมาก เช่น progressive multifocal leukencephalopathy อาจจะตรวจไม่พบในขั้นตอนก่อนอนุมัติทะเบียน ดังนั้นผู้รับอนุญาตต้องเสนอแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาและการจัดการความเสี่ยงภายหลังที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแล้วในขั้นตอนการยื่นขอขึ้นทะเบียน โดยทั่วไปแล้วนอกเหนือจากการดำเนินการเปรียบเทียบโดยตรงกับยาชีววัตถุอ้างอิงแล้ว ผู้รับอนุญาตยังต้องจัดให้มีการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาชีววัตถุในลักษณะเช่นเดียวกับที่ยาชีววัตถุอ้างอิงดำเนินการ ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลด้านนี้ที่ได้จากการศึกษาเปรียบเทียบมักจะแปลผลได้ยาก เพราะเป็นอุบัติการณ์ที่ไม่ค่อยพบจึงส่งผลให้ขาดความแม่นยำในการประมาณค่าความแตกต่าง ผู้รับอนุญาตต้องแสดงวิธีการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำโดยในขั้นตอนการยื่นขอขึ้นทะเบียนควรแสดงแนวคิดเรื่องการวัดความปลอดภัยอย่างเป็นระบบ เช่น ข้อบ่งใช้ในการรักษามะเร็ง ซึ่งผู้ป่วยต้องได้รับยาหลายรอบการรักษา หากเป็นไปได้และมีเหตุที่จะต้องทำแนะนำให้ขยายระยะเวลาการศึกษาทางคลินิกไปเป็นการศึกษาเพื่อติดตามผลการใช้ยาภายหลังได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาเพื่อให้ครอบคลุมจนสิ้นสุดแผนการรักษา

ผู้รับอนุญาตควรประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยอ้างอิงตามแนวทางที่มีอยู่ การประเมินเชิงเปรียบเทียบอย่างเป็นระบบรวมถึงการอธิบายเรื่องความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเป็นหลัก เนื่องจากส่งผลต่อเนื่องทางคลินิก เช่น สูญเสียประสิทธิภาพและดื้อต่อยาชีววัตถุอ้างอิงในการรักษาต่อๆ ไป แนะนำว่าถ้าเป็นไปได้ไม่ควรเป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอลแอนติบอดีมาก่อนหรือระบุล่วงหน้าว่าให้มีการวิเคราะห์แยกกลุ่มย่อยสำหรับผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าวมาก่อนแล้วจึงทำการวิเคราะห์เพื่อสำรวจถึงผลกระทบต่อความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันจากการที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอลแอนติบอดีมาก่อน เพราะการรักษาก่อนหน้าอาจส่งผลให้มีการตอบสนองด้วยการสร้างแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยา ซึ่งอาจทำให้การแปลผลข้อมูลด้านความปลอดภัยผิดพลาดจากที่เป็นจริงและยังลดความไวสำหรับการตรวจหาความแตกต่างด้วย ในการประเมินเปรียบเทียบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ไม่พึงประสงค์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงโดยปกติแล้วมักจะดำเนินการเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาทางคลินิกเพื่อระบุความคล้ายคลึงกันด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิกโดยใช้วิธีวิเคราะห์เดียวกันที่ได้ตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่มีจำนวนครั้งการเก็บตัวอย่างน้อยมาก และตรวจหาความเข้มข้นของยาร่วมกับแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยานั้นเป็นแนวทางที่ยอมรับได้ อย่างไรก็ตามสำหรับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีบางชนิด สามารถตรวจพบแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยาได้ดีกว่าในอาสาสมัครสุขภาพดีเนื่องจากมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอย่างชัดเจนภายในระยะเวลา 2-3 วันหลังจากการได้รับยาครั้งเดียวขนาดของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ให้เป็นปัจจัยสำคัญที่ต้องพิจารณาในการตรวจหา

ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีบางชนิดยับยั้งการสร้างแอนติบอดีเมื่อให้ขนาดสูง ดังนั้นหากเป็นไปได้ในทางการแพทย์ควรศึกษาด้วยขนาดยาที่ต่ำ ซึ่งมีความไวมากกว่าในการเปรียบเทียบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง

การประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันซึ่งเป็นปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เป็นเรื่องสำคัญอย่างยิ่งเมื่อมีการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มี expression system ที่ต่างกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง เช่น คุณลักษณะด้านคุณภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ไม่พบในยาชีววัตถุอ้างอิง อาทิ โครงสร้างยาที่มีการปรับเปลี่ยนใหม่หลังการแปลรหัส (new posttranslational modification structure) ซึ่งอาจมีผลให้การกระตุ้นภูมิคุ้มกันเกิดมากขึ้น เรื่องนี้จึงมีความสำคัญหากมีประสบการณ์จำกัดเกี่ยวกับการใช้ expression system นี้เพื่อผลิตยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์ดังนั้นควรมีคำอธิบายถึงหลักการและเหตุผลเกี่ยวเรื่องนี้ในเอกสารที่ยื่นขออนุญาตทะเบียนตำรับยา

ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอลแอนติบอดี อาจจะกลายเป็นประเด็นในการวิเคราะห์ประโยชน์/ความเสี่ยง และเป็นข้อสงสัยในความคล้ายคลึงของผลิตภัณฑ์อย่างไรก็ตามเป็นไปได้ที่ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของยาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจต่ำกว่ายาชีววัตถุอ้างอิง ซึ่งไม่ควรตัดสินในทันทีว่าไม่มีความคล้ายคลึงในที่นี้การวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยาในกลุ่มประชากรผู้ป่วยทั้งหมดอาจให้ผลว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงมีประสิทธิภาพมากกว่า เนื่องจากมีผู้ป่วยที่เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันจำนวนน้อยกว่าและดังนั้นจึงมีผู้ป่วยจำนวนมากกว่าที่ได้ผลการรักษาจากการได้รับยาชีววัตถุคล้ายคลึงโมโนโคลนอลแอนติบอดี ดังนั้นแนะนำให้ระบุการวิเคราะห์ผู้ป่วยกลุ่มย่อยเพิ่มอีกหนึ่งกลุ่มเพื่อใช้ศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพิ่มเติมในกรณีที่ไม่พบแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยาในกลุ่มผู้ป่วยในช่วงของการศึกษาทางคลินิก การวิเคราะห์ดังกล่าวจะช่วยยืนยันประสิทธิภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงว่ามีความคล้ายคลึงกันตามหลักการ เมื่อไม่มีผลกระทบจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันมาเกี่ยวข้อง

ภายหลังจากที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแล้ว อาจต้องมีข้อมูลการติดตามผลการใช้ยาในระยะยาวเพิ่มเติมทั้งข้อมูลเกี่ยวกับความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันและความปลอดภัยของยาไว้ในแผนจัดการความเสี่ยง เช่น ในกรณีที่ระยะเวลาในการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านประสิทธิภาพทางคลินิกเป็นช่วงเวลาที่สั้น หากพิจารณาว่าจำเป็นผู้รับอนุญาตควรมีแผนดำเนินการนอกเหนือจากการเฝ้าระวังตามปกติ

ภายหลังอนุมัติทะเบียนตำรับยาแล้วสำหรับข้อมูลด้านความปลอดภัยและความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของข้อบ่งใช้ต่างๆที่ยาชีววัตถุอ้างอิงได้รับอนุมัติแล้วหากผู้รับอนุญาตต้องการอ้างอิงใช้จำเป็นต้องส่งข้อมูลด้านความปลอดภัยและการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของแต่ละข้อบ่งใช้เพิ่มเติม

➲ 5. การอนุมานข้อบ่งใช้

การอนุมานข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิกไปยังข้อบ่งใช้อื่นของยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอลแอนติบอดี ซึ่งเป็นข้อบ่งใช้ที่ไม่ได้ทำการศึกษาอย่างเฉพาะเจาะจงในระหว่างที่ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีการดำเนินการศึกษาทางคลินิกอาจเป็นไปได้ทั้งนี้ขึ้นกับหลักฐานทั้งหมดของความคล้ายคลึงที่ได้จากการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงและด้วยหลักการและเหตุผลที่เพียงพอหากพบว่า

หลักฐานสำคัญสำหรับความคล้ายคลึงนั้นขึ้นกับผลการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์และข้อบ่งใช้ที่กล่าวอ้างนั้นพบว่ามีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างที่พบว่ามีความสำคัญ (หรือมีความไม่แน่นอน) ผู้รับอนุญาตควรจัดหาข้อมูลที่สำคัญ (หรือมีความไม่แน่นอน) รวมถึงข้อมูลที่สำคัญเพื่อสนับสนุนการอนุมานไปยังทุกข้อบ่งใช้ทางคลินิกที่ได้กล่าวอ้างไว้ ซึ่งข้อมูลการอนุมานนั้นๆ ควรอธิบายความอย่างละเอียดในทุกแง่มุมของงานวิจัยที่มี ซึ่งรวมถึงทั้งตัวรับแอนติเจน (antigen receptor(s)) และกลไกการออกฤทธิ์

ยกตัวอย่างเช่น กรณีที่ยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอลแอนติบอดี ที่ได้รับอนุมัติข้อบ่งใช้เป็นตัวปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulator) และเป็นแอนติบอดีที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง (anticancer antibody) การอ้างเหตุผลทางวิทยาศาสตร์เพื่ออนุมานข้อบ่งใช้ระหว่างสองข้อบ่งใช้นี้เป็นเรื่องที่ควรพิจารณาอย่างละเอียดหลักพื้นฐานสำหรับการอนุมานจะต้องมีข้อมูลที่ครอบคลุมทั้งด้านคุณภาพและการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ รวมถึงการวิเคราะห์ความแรงและการวิเคราะห์ในการศึกษานอกร่างกายซึ่งครอบคลุมหน้าที่การทำงานของโมเลกุลเสริมด้วยข้อมูลทางคลินิกที่เกี่ยวข้องตามที่ได้อธิบายเพิ่มเติมไว้ในเอกสารนี้ ความเป็นไปได้ของการอนุมานผลด้านความปลอดภัยรวมถึงข้อมูลความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันควรพิเคราะห์พิจารณาอย่างรอบคอบ และอาจต้องมีการศึกษาเฉพาะเจาะจงเพิ่มเติม (ดูในส่วนที่ 4 การศึกษาทางคลินิก และ 6 การเฝ้าระวังความปลอดภัยของยา)

สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ เช่น การทำให้เซลล์ต่างๆในระบบภูมิคุ้มกันลดลง อาจมีหลายกลไกที่มีบทบาทในสภาวะต่างๆกันทางคลินิก เช่น ADCC จะมีความสำคัญในข้อบ่งใช้หนึ่งมากกว่าในข้อบ่งใช้อื่นการค้นหางานวิจัยทางการแพทย์เพื่อระบุถึงสิ่งที่ทราบอยู่แล้วอาจจะเป็นประโยชน์เพื่อให้ได้หลักฐานที่มากขึ้นเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ เช่น การทดสอบ ADCC/CDC ซึ่งไม่ได้ครอบคลุมผลของยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อการยับยั้งสัญญาณภายในเซลล์ในการเหนี่ยวนำโดยตรงอย่างเฉพาะเจาะจงของการเกิด apoptosis ผลเหล่านี้จะให้ข้อมูลทางวิชาการเพิ่มเติมที่อาจใช้เพื่อสนับสนุนความสามารถในการเปรียบเทียบกันได้ในระดับโมเลกุล

➲ 6. การเฝ้าระวังความปลอดภัยของยา

สำหรับขั้นตอนการขออนุญาตทะเบียนตำรับยา ผู้รับอนุญาตควรแสดงแผนจัดการความเสี่ยง/แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาตามข้อกำหนดในแนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ฉบับปรับปรุง) กิจกรรมต่างๆ เพื่อลดความเสี่ยงจากการใช้ยาที่ระบุไว้สำหรับยาชีววัตถุอ้างอิงควรนำมาใช้ในแผนจัดการความเสี่ยงของยาชีววัตถุคล้ายคลึงด้วย

นอกจากการพิจารณาเรื่องความปลอดภัยที่ได้กล่าวไว้แล้ว ผู้รับอนุญาตควรให้กรอบความคิดที่มีเนื้อหาครอบคลุมถึงวิธีการศึกษาด้านความปลอดภัยภายหลังจากได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาแล้ว รวมถึงประเด็นต่างๆ ดังนี้

- ให้ส่งข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ยาในข้อบ่งใช้ที่ได้รับอนุมัติแล้วและเหมือนกับข้อบ่งใช้ของยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอลแอนติบอดี ซึ่งจะกล่าวอ้างด้วยการอนุมานข้อมูลการศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย รวมถึงข้อมูลความปลอดภัยของการใช้ยาในระยะยาว ยกเว้นแต่มีเหตุผลอันควรที่อนุโลมให้ไม่ต้องพิสูจน์
- ให้รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงเป็นพิเศษของยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอล แอนติบอดีที่มีอุบัติการณ์เกิดน้อยมากและประมาณการณ์การเกิดเหตุการณ์เหล่านั้น ด้วยองค์ความรู้ทางเภสัชวิทยา ควรจัดทำแผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาตามสัดส่วนความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์

ไม่พึงประสงค์ต่างๆตามที่เคยระบุไว้และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น และควรอยู่ภายใต้ข้อกำหนดเฉพาะด้านความปลอดภัยสำหรับยาชีววัตถุอ้างอิงโมโนโคลนอลแอนติบอดีนอกเหนือจากองค์ความรู้ที่สัมพันธ์โดยตรงกับยาชีววัตถุคล้ายคลึงตามความเหมาะสม

- ให้ติดตามสัญญาณความปลอดภัยใหม่ๆ (novel safety signals) เช่นเดียวกับยาชีววัตถุอื่นๆ
- ทำการศึกษาเพื่อให้ได้ข้อมูลด้านความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเพิ่มเติมหากจำเป็น

นอกเหนือจากข้อพิจารณาด้านความปลอดภัยที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น ในขั้นตอนการขออนุญาตทะเบียนตำรับยา ผู้รับอนุญาตควรอธิบายแนวคิดอย่างละเอียดในทุกแง่มุมเกี่ยวกับการศึกษาความปลอดภัยเพิ่มเติมภายหลังได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา โดยดำเนินการดังต่อไปนี้

จากแนวคิดข้างต้นควรมีแนวทางที่เข้มงวดในการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาที่นอกเหนือจากที่ปฏิบัติเป็นประจำ เช่น หากเป็นไปได้อาจต้องมีการขึ้นทะเบียนเพื่อบันทึกประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยหรือจัดทำฐานข้อมูลของประชากรกลุ่มใหญ่ๆ ซึ่งมีการรวบรวมข้อมูลด้วยวิธีการที่เป็นมาตรฐานเพื่อยืนยันความถูกต้องแม่นยำและความสม่ำเสมอของการเก็บ/การทบทวนข้อมูล นอกจากนี้แนะนำให้มีการเข้าร่วมการลงทะเบียนการใช้ยาของผู้ป่วยและผลที่รวบรวมได้จากการลงทะเบียนการใช้ยาของผู้ป่วยควรนำเสนอเป็นส่วนหนึ่งในแผนการจัดการความเสี่ยง ข้อมูลเหล่านี้ต้องมีมากพอสำหรับการประเมินความปลอดภัยเมื่อยื่นขออนุญาตทะเบียนตำรับยาซึ่งข้อมูลทั้งหมดนี้ได้จากการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึง และข้อมูลด้านความปลอดภัยของยาชีววัตถุอ้างอิงกิจกรรมที่จะลดความเสี่ยงเพิ่มเติมนั้นต้องได้รับการประเมินอย่างชัดเจนโดยนำข้อกำหนดของยาชีววัตถุอ้างอิงมาร่วมพิจารณาด้วย

ถ้าสงสัยว่าอาการไม่พึงประสงค์เกิดจากยาชีววัตถุจะต้องระบุให้ชัดเจนว่าเป็นผลิตภัณฑ์ใด รวมถึงสิ่งสำคัญคือกระบวนการผลิตของผลิตภัณฑ์นั้น ดังนั้น ควรทำการตรวจสอบอย่างเหมาะสมทุกวิถีทางเพื่อที่จะระบุชัดเจนว่าเป็นผลิตภัณฑ์ใดโดยระบุชื่อผลิตภัณฑ์และรุ่นการผลิต

การสลับหรือเปลี่ยนไปใช้ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีชื่อการค้าอื่นอาจเกิดขึ้นได้ ทั้งนี้ขึ้นกับแนวทางเวชปฏิบัติของแต่ละสาขาในประเทศไทยดังนั้นแนะนำให้ผู้รับอนุญาตติดตามแนวทางเวชปฏิบัติของแต่ละสาขาและพิจารณารวมเป็นส่วนหนึ่งของแผนจัดการความเสี่ยง

แนวทางการประเมิน Insulin แบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง

แนวทางฉบับนี้ระบุข้อกำหนดของการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิกสำหรับอินซูลิน ที่ประกอบไปด้วยอินซูลินของมนุษย์(human insulin) และอนุพันธ์ของอินซูลิน (insulin analogues) (ทั้งสองอ้างเป็นอินซูลิน) ซึ่งกล่าวอ้างว่าคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา ส่วนของการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ได้ระบุถึงข้อกำหนดของการศึกษาเภสัชพลศาสตร์ภายนอกร่างกาย (in vitro pharmacodynamic studies) และกรณีศึกษาเมื่อมีความต้องการเพิ่มเติมในการประเมินพิษวิทยาภายในร่างกาย ส่วนของการศึกษาทางคลินิกได้ระบุถึงข้อกำหนดทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และการศึกษาความปลอดภัยซึ่งรวมไปถึงแผนจัดการความเสี่ยง

แนวทางฉบับนี้ครอบคลุมถึงอินซูลินที่ออกฤทธิ์ปานกลาง อินซูลินที่ออกฤทธิ์ยาว และอนุพันธ์ของอินซูลิน สำหรับการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์แบบในกายได้พิจารณาตามหลักการความเสี่ยง มีรายละเอียดเกี่ยวกับการออกแบบการทดลอง ประชากรศึกษา ขนาดยาอินซูลินและ จุดยุติของการศึกษา insulin clamp นอกจากนี้ยังมีการอธิบายเพิ่มเติมเกี่ยวกับการศึกษาความปลอดภัย และยังรวมไปถึงเกณฑ์การผ่อนผันการทำการศึกษาด้านความปลอดภัยด้วย

➲ บทนำ

เอกสารคำขออนุญาตขึ้นทะเบียนตำรับยาของ รีคอมบิแนนท์ฮิวแมนอินซูลิน (recombinant human insulin) หรือ อนุพันธ์ของอินซูลิน (insulin analogues) ซึ่งอ้างว่าคล้ายคลึงกับยาต้นแบบที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับแล้ว ต้องแสดงถึงความคล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ที่นำมาใช้เป็นยาชีววัตถุอ้างอิง

อินซูลินของมนุษย์เป็น non-glycosylated มีพันธะของ disulphide เชื่อมสายโพลีเปปไทด์สองสายที่แตกต่างกัน (disulphide-bonded heterodimer) ของ 51 กรดอะมิโน อนุพันธ์ของอินซูลินแตกต่างจากอินซูลินของมนุษย์ โดยการแทนที่กรดอะมิโน หรือมีการเปลี่ยนแปลงทางเคมีอื่นๆ เช่น การเติมกรดไขมันเข้าไปในสายโมเลกุล แต่ละรูปแบบของอินซูลินมีความแตกต่างอย่างสิ้นเชิงในรูปแบบของเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ โดยสามารถแบ่งกลุ่มได้เป็น อินซูลินแบบออกฤทธิ์เร็ว (ออกฤทธิ์เร็วกว่าอินซูลินของมนุษย์ชนิดใส) ออกฤทธิ์ระยะสั้น (เช่น อินซูลินของมนุษย์ชนิดใส) ออกฤทธิ์ระยะกลาง (เช่น human isophane insulin = NPH insulin) และ รูปแบบออกฤทธิ์ระยะยาว (อินซูลินที่มีรูปแบบการออกฤทธิ์ยาวนานกว่า NPH insulin) และ ใช้ในรูปแบบยาเดี่ยวหรือการฉีดผสมหรือรูปแบบผสมล่วงหน้า (premixed preparation) ของแบบออกฤทธิ์เร็ว/ออกฤทธิ์สั้น และ แบบออกฤทธิ์ระยะกลาง/ออกฤทธิ์ระยะยาว (biphasic) ในหลากหลายสัดส่วน

ความเหมาะสมของวิธีการทางเคมีกายภาพ (physico-chemical) และทางชีวภาพ (biological) ให้ครอบคลุมโครงสร้างปฐมภูมิ ทุติยภูมิ และตติยภูมิของโมเลกุลของ recombinant insulin รวมถึงการจับของอินซูลินกับตัวรับและการทำงานทางชีวภาพทั้งภายนอกและภายในร่างกาย ควรคำนึงถึงสารหรือสิ่งเจือปนที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์และสิ่งเจือปนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิต และโดยเฉพาะอย่างยิ่ง desamido forms, glycosylated forms และรูปแบบอื่นๆ ซึ่งอาจเกิดจากระบบการแสดงออก(expression system) หรือเกิดขึ้นจากขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงโดยการนำ C-peptide ออกและ ทำให้เกิดโครงสร้างสามมิติ

อินซูลินที่มีจำหน่าย มีวิธีการให้ยาได้ทั้งทางการฉีดเข้าใต้ผิวหนังและการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยมีผลผ่านการกระตุ้นตัวรับอินซูลิน แต่อินซูลินเป็นตัวจับที่อ่อนต่อตัวรับ insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

แอนติบอดีที่เกิดจากอินซูลินนั้นเกิดขึ้นได้บ่อยครั้ง ส่วนใหญ่เกิดจากการทำปฏิกิริยาข้ามกันกับแอนติบอดี โดยปกติไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพหรือความปลอดภัย ดังนั้นจึงควรมีการประเมินศักยภาพการพัฒนาของแอนติบอดีที่จำเพาะต่อผลิตภัณฑ์/สิ่งเจือปนและปัจจัยเสี่ยงต่างๆที่สัมพันธ์กับผู้ป่วยที่อาจก่อให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ไม่ทราบได้

ขอบเขต

แนวทางการประเมินฉบับนี้ระบุข้อกำหนดของการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกและการศึกษาทางคลินิก เพื่อแสดงความคล้ายคลึงของ human insulin และ insulin analogue ที่ได้จากการตัดต่อพันธุกรรม โดยใช้ประกอบกับ แนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ฉบับปรับปรุง)

การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก (Non-clinical studies)

ควรดำเนินการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกก่อนที่จะเริ่มทำการศึกษาทางคลินิก การศึกษาเหล่านี้ควรมีลักษณะเป็นการเปรียบเทียบและออกแบบให้มีความไวเพียงพอที่จะตรวจหาความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงในด้านความสัมพันธ์ของการตอบสนองและการออกฤทธิ์ วิธีที่เลือกใช้ต้องระบุหลักการและเหตุผลที่เหมาะสมอย่างครบถ้วนไว้ในส่วนภาพรวมการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก

การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์

การศึกษาภายนอกร่างกาย (in vitro studies)

เพื่อให้สามารถแยกความแตกต่างของคุณสมบัติของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงได้ ผู้รับอนุญาตควรแสดงการเปรียบเทียบการวิเคราะห์ภายนอกร่างกายเพื่อวิเคราะห์การจับกันกับตัวรับ (receptor binding) ตลอดจนการทดสอบการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ ซึ่งข้อมูลบางส่วนนั้นอาจมีอยู่แล้วจากการวิเคราะห์ทางชีวภาพที่ใช้หาฤทธิ์ของยา (potency) ในการประเมินคุณลักษณะทางเคมีกายภาพ ประเด็นสำคัญคือวิธีวิเคราะห์ที่ใช้สำหรับเปรียบเทียบนั้นต้องมีความไวเพียงพอที่จะตรวจหาความแตกต่างและการทดสอบนี้ยังขึ้นกับจำนวนการทดลองที่เพียงพอ จำนวนความเข้มข้นของสารละลาย (dilution) หรือ เวลา ณ จุดใดๆบนกราฟ เพื่อระบุคุณลักษณะเฉพาะทั้งหมดของความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นกับการตอบสนอง หรือ เวลากับการตอบสนองได้อย่างถูกต้อง ยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงควรจะเปรียบเทียบแบบ head-to-head ในการทดลองเดียวกัน ทุกวิธีวิเคราะห์ควรมีการควบคุมอย่างเหมาะสมเพื่อแสดงให้เห็นถึงความถูกต้องและความเหมาะสมของวิธี

ควรแสดงผลการเปรียบเทียบการจับกับตัวรับของ human insulin ทั้ง IR-A และ IR-B รวมถึง on-off kinetics โดยสามารถใช้เซลล์ที่มีการแสดงออกของตัวรับชนิด IR-A หรือ IR-B ในการทดสอบตามลำดับในกรณีที่ใช้เซลล์ที่มีการแสดงออกทั้ง IR-A และ IR-B จะต้องแสดงให้เห็นว่ามีตัวรับที่แสดงออกเพียงชนิดเดียวเท่านั้น หากใช้วิธีการอื่นนอกเหนือจากนี้ต้องระบุเหตุผลอย่างเหมาะสม

ควรเปรียบเทียบฤทธิ์ทางชีวภาพทั้งสองระดับคือ

1) การเติมหมู่ฟอสเฟตของตัวรับ (receptor autophosphorylation)

2) ฤทธิ์ทางชีวภาพที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมเมตาบอลิซึม (metabolic activity)

โดยทั่วไปฤทธิ์ที่เกี่ยวกับ mitogenic ผ่านตัวรับ IGF-1ไม่เกี่ยวข้องกับการลดน้ำตาลของ human insulin และอนุพันธ์ของอินซูลิน (insulin analogue) ส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตามอาจเปรียบเทียบการจับกับตัวรับ IGF-1 เพื่อประเมินผลทางพิษวิทยาที่เกิดขึ้นการตรวจหา receptor autophosphorylation นั้นควรคำนึงถึง dynamic range เนื่องจาก dynamic range ที่จำกัดเกินไปจะลดความสามารถในการตรวจหาความแตกต่างของ receptor autophosphorylation การศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพที่เกี่ยวกับเมตาบอลิซึมมีหลายวิธีซึ่งสามารถศึกษาโดยใช้เซลล์หลายชนิดในการตรวจสอบฤทธิ์ทางชีวภาพที่เกี่ยวกับเมตาบอลิซึม เช่น glycogen formation, lipogenesis, inhibition of stimulated lipolysis ตลอดจน glucose transport โดยต้องใช้อย่างน้อย 3 วิธีเพื่อยืนยันผลและข้อมูลควรแสดงให้เห็นถึงการเปรียบเทียบคุณสมบัติการกระตุ้นตัวรับของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงอย่างชัดเจน หากใช้วิธีอื่นควรแสดงเหตุผลอย่างเหมาะสม

การศึกษาภายในร่างกาย (in vivo studies)

ไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบผลทางเภสัชพลศาสตร์ในสัตว์ทดลอง เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวอาจมีความไวไม่เพียงพอที่ตรวจพบความแตกต่างที่ไม่สามารถตรวจพบจากการศึกษาภายนอกร่างกาย

การศึกษาพิษวิทยา

โดยทั่วไป ไม่จำเป็นต้องแยกทำการศึกษาพิษวิทยาของการให้ยาซ้ำยกเว้นในบางกรณี เช่น เมื่อมีการใช้สารปรุงแต่งชนิดใหม่ ความจำเป็นในการศึกษาพิษวิทยาให้คำนึงตามหลักความเสี่ยง (ดูที่ แนวทางการกำกับดูแลยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ฉบับปรับปรุง)หัวข้อ การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก และการศึกษาทางคลินิก)

การศึกษาความปลอดภัยทางเภสัชวิทยา การเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ และการก่อมะเร็ง ไม่ได้เป็นข้อกำหนดสำหรับการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกของยาชีววัตถุคล้ายคลึงอินซูลิน หรืออนุพันธ์ของอินซูลิน รวมถึงไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาความทนต่อยาเฉพาะที่ ยกเว้นมีการใช้สารปรุงแต่งอื่นที่ไม่เคยใช้มาก่อนหรือมีประสบการณ์การใช้น้อยในวิธีการบริหารยานั้นๆ ซึ่งการศึกษาความทนต่อยาเฉพาะที่อาจผนวกเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาอื่นๆ ข้างต้นที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาเภสัชวิทยา

นอกจากความคล้ายคลึงของคุณลักษณะเฉพาะด้านเคมีกายภาพและหน้าที่แล้ว การแสดงความคล้ายคลึงในด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ถือเป็นสิ่งสำคัญของการพิสูจน์ความคล้ายคลึงด้านประสิทธิภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง ซึ่งการศึกษาที่เหมาะสมที่สุดคือ hyperinsulinaemic euglycaemic clamp studies โดยทำการศึกษาแบบข้ามกลุ่ม ปกปิด 2 ด้าน และให้ยาครั้งเดียวโดยการฉีดใต้ผิวหนัง โดยให้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงสลับกับยาชีววัตถุอ้างอิง ระยะเวลาในการหยุดยาในระหว่างการศึกษาควรพิจารณาจากระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของรูปแบบอินซูลินที่ศึกษาเพื่อหลีกเลี่ยงผลตกค้าง ควรทำการศึกษาความสัมพันธ์ของความเข้มข้นกับเวลาและการออกฤทธิ์กับเวลา

ไปพร้อมๆ กัน (ในการศึกษาเดียวกัน) อาจทำการศึกษาเภสัชวิทยาสำหรับการให้ยาทางหลอดเลือดดำเพิ่มเติมได้ แต่ไม่เป็นข้อกำหนด

ประชากรศึกษา

กลุ่มประชากรควรมีลักษณะเดียวกันและมีความไวต่ออินซูลิน เพื่อสามารถตรวจหาความแตกต่างของผลิตภัณฑ์ได้ดีที่สุด กลุ่มประชากรอาจประกอบด้วยอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีน้ำหนักตัวปกติหรือผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 1

นอกจากการที่อาสาสมัครสุขภาพดีจะถูกนำเข้าร่วมในการศึกษาได้มากกว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิด 1 แล้วยังพบความแปรปรวนจากปัจจัยภายในของแต่ละบุคคลน้อยกว่า แต่ก็มีข้อเสียที่วิธีวิเคราะห์ไม่สามารถแยกอินซูลินในร่างกายของอาสาสมัครออกจากอินซูลินที่ให้ไปได้ยกเว้นเป็นอนุพันธ์ของอินซูลิน ควรใช้วิธีกดระดับของอินซูลินในร่างกายหรือปรับระดับความเข้มข้นของอินซูลินที่วัดได้ในซีรัม เพื่อจะสามารถประมาณระดับของอินซูลินในร่างกายได้

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่เข้าร่วมการศึกษาควรได้รับการตรวจวัดระดับความเข้มข้นของ C-peptide เพื่อทำให้มั่นใจว่าไม่มีการหลั่งของอินซูลินที่เหลืออยู่ภายในร่างกาย เพื่อให้สภาวะพื้นฐานมีความเหมาะสมในการเปรียบเทียบ ทุกการศึกษาจำเป็นต้องระบุระดับเริ่มต้นของกลูโคสในซีรัมที่คงที่และที่เทียบเคียงได้รวมถึงระดับอินซูลิน ณ เวลาก่อนที่จะเริ่มการศึกษา (ภายใน 1 ชั่วโมง) ซึ่งการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 อาจจะยากกว่าในอาสาสมัครสุขภาพดี

ในการศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของอินซูลินที่ออกฤทธิ์สั้นหรือออกฤทธิ์ปานกลางควรเลือกตัวอย่างเป็นอาสาสมัครสุขภาพดีหรือผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ส่วนอินซูลินที่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ยาวควรเลือกตัวอย่างเป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

ความไวของอินซูลินในผู้หญิงอาจแตกต่างกันไปในระหว่างรอบการมีประจำเดือนและยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าจะมีผลต่อผลการศึกษาหรือไม่ ดังนั้นการกำหนดตัวอย่างประชากรเป็นเพศชายเท่านั้นอาจเหมาะสมกว่า

Insulin clamp studies

วิธีการที่ดีสุดสำหรับวัดการออกฤทธิ์ของอินซูลิน คือ euglycaemic hyperinsulinaemic clamp technique ซึ่งจะทำให้ระดับของอินซูลินในพลาสมาสูงขึ้น (เช่น โดยการฉีดอินซูลินเข้าใต้ผิวหนัง) และคงระดับของกลูโคสในเลือด (clamped) ณ ระดับที่ได้กำหนดไว้ก่อนโดยการให้กลูโคสทางหลอดเลือด

วิธีการศึกษาและขั้นตอนวิธีการในการคงระดับน้ำตาลในเลือดมีวิธีการที่แตกต่างกันการศึกษาการออกฤทธิ์ของอินซูลินแบบ clamp นี้สามารถทำได้ด้วยขั้นตอนแบบ manually หรือแบบ automate ซึ่งทั้งสองเทคนิคจำเป็นต้องมีประสบการณ์ อย่างไรก็ตามทั้งสองเทคนิคนี้พบรายงานว่าให้ผลที่คล้ายคลึงกันและให้ผลที่สามารถทำซ้ำได้ตราบเท่าที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความต้องการกลูโคสอย่างรวดเร็ว ซึ่งไม่แนะนำให้ใช้ในการศึกษาแบบ manual ณ เวลาที่อยู่ในช่วงระหว่างการวัดระดับกลูโคสในเลือด แนะนำให้ใช้การศึกษาแบบปกปิด 2 ด้าน โดยเฉพาะกรณีที่มีแนวโน้มจะเกิดอคติโดยผู้ศึกษาในแบบ manual มากกว่า แบบ automate ถ้าไม่สามารถทำได้ควรใช้วิธีการอื่นในการลดอคติที่อาจเกิดจากผู้ทำการศึกษา

สภาวะการศึกษาจำเป็นต้องมีมาตรฐานเพื่อลดความแปรปรวนที่จะเกิดขึ้นให้ได้มากเท่าที่จะทำได้ ผู้เข้าร่วมการศึกษาในการทดลอง clamp นี้ ควรอดอาหารอย่างน้อย 10-12 ชั่วโมง และควรอดอาหารไปตลอดการทดลอง เพื่อลดผลกระทบต่อผลการศึกษาจากการรบกวนดังกล่าว ควรลดผลตกค้างจากการฉีดอินซูลินก่อนเข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน ในทางอุดมคติควรทำให้ระดับกลูโคสถึงเป้าหมายอย่างน้อย 1 ชั่วโมงก่อนให้อินซูลินและจะไม่ฉีดกลูโคสอีกในระหว่างชั่วโมงสุดท้ายก่อนถึงเป้าหมาย การจัดทำมาตรฐานของเทคนิคของการศึกษา clamp และปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อความไวของอินซูลิน อาทิเช่น เวลาของแต่ละวัน กิจกรรม และอาหารที่รับประทาน/การอดอาหาร หลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอลล์ การดื่มคาเฟอีน การสูบบุหรี่ การได้รับยาอื่นในช่วงการศึกษาและโรคที่เป็นอยู่/การติดเชื้อ หรือสภาวะความเครียด ซึ่งปัจจัยดังกล่าวเป็นสิ่งที่สำคัญเพื่อเป็นประโยชน์ต่อการศึกษา ผู้เข้าร่วมการศึกษาควรมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมให้สอดคล้องกับสภาวะการทดลอง เพื่อทำให้สภาวะทางเมตาบอลิซึมสามารถเปรียบเทียบกันได้และควรอยู่ในสภาพแวดล้อมที่ผ่อนคลายและหลีกเลี่ยงการทำกิจกรรมตลอดการศึกษา ซึ่งปัจจัยเหล่านี้เป็นรายละเอียดที่สำคัญ

เมื่ออาสาสมัครสุขภาพดีเข้าร่วมการศึกษา การสร้างอินซูลินของร่างกายอาจส่งผลรบกวนต่อการวัดเภสัชจลนศาสตร์และ/หรือเภสัชพลศาสตร์ ควรใช้การวิเคราะห์ที่เฉพาะเจาะจงที่สามารถใช้ในการแยกระหว่างอินซูลินภายในร่างกายและอินซูลินที่ได้รับจากภายนอกร่างกายสำหรับบางอนุพันธ์ของอินซูลิน สำหรับการประเมิน prandial insulin การฉีดอินซูลินในขนาดสูงครั้งเดียวคาดว่าจะเพียงพอในการกดการหลั่งของอินซูลินในระหว่างการศึกษา โดยทั่วไปอินซูลินในร่างกายสามารถถูกยับยั้งได้โดยการคงระดับของกลูโคสในเลือดให้ต่ำกว่าระดับของ fasting glucose ของอาสาสมัคร

อีกวิธีหนึ่งโดยการให้ อินซูลินที่ออกฤทธิ์เร็วหรือออกฤทธิ์สั้นในครั้งแรก แล้วตามด้วยการให้อินซูลินในระดับคงที่ (เช่น 0.10 - 0.15 mU/นาที/กิโลกรัม) แต่การให้ร่วมกับ basal insulin โดนการหยดทางหลอดเลือดดำจะทำให้เปลี่ยน glucodynamic profile ช่วงท้ายของ NPH insulin โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลจากอินซูลินที่ออกฤทธิ์ระยะยาว ทำให้การประเมินผลของอินซูลินจากการศึกษาสูงเกินไป มีการใช้ somatostatin สำหรับยับยั้งการหลั่งของอินซูลิน glucagon และ growth hormone ภายในร่างกายในระหว่างการศึกษา แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในกรณีทั่วไป เนื่องจากมีประเด็นการทนต่อยา นอกจากนี้ควรสังเกตว่า somatostatin จะลดการขจัดของอินซูลินทำให้ดูเหมือนว่าการออกฤทธิ์ของอินซูลินยาวนานขึ้น ในการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีควรวัดปริมาณ C-peptide ควบคู่กับการวัดความเข้มข้นของอินซูลินตลอดการศึกษาเพื่อประเมินขอบเขตและความสม่ำเสมอของการยับยั้งการหลั่งของอินซูลินในร่างกาย ในกรณีที่ไม่มีการยับยั้งอินซูลินอาจต้องใช้วิธี C-peptide correction ไม่ว่าจะใช้วิธีใดก็ตามควรมีเหตุผลสนับสนุนและจัดทำอย่างสม่ำเสมอตลอดการศึกษาเพื่อให้มั่นใจว่าสภาวะการทดสอบสามารถเทียบเท่ากันได้

- ขนาดของอินซูลินที่ใช้โดยทั่วไปในการศึกษาอินซูลินที่ออกฤทธิ์เร็วหรือออกฤทธิ์สั้นคือ 0.2-0.3 ยูนิต/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม
- อินซูลินที่ออกฤทธิ์ปานกลาง คือ 0.3-0.4 ยูนิต/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม
- อินซูลินที่ออกฤทธิ์ยาว คือ 0.4-0.6 ยูนิต/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

ขนาดยาในค่าสูงจะให้ผลการตอบสนองทางเภสัชพลศาสตร์ที่น่าเชื่อถือมากกว่า ผลของการศึกษาควรมาจากส่วนชันของกราฟความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองกับขนาดอินซูลิน ซึ่งคาดว่าจะมีความไวสูงในการตรวจหาความแตกต่างในข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างการออกฤทธิ์กับเวลาของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงเพื่อลดความแปรปรวน ควรคำนึงถึงตำแหน่งที่ฉีดและวิธีการฉีดที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน

- ในอาสาสมัครสุขภาพดีระดับความเข้มข้นของกลูโคสในเลือดจะถูกควบคุมให้ต่ำกว่าระดับของคนที่อดอาหาร (เช่น 0.3 mmol/L; 5 mg/dL) หรือให้อยู่ที่ระดับ 4.4 – 5.6 mmol/L (80-100 mg/dL)
- ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ระดับความเข้มข้นของกลูโคสในเลือดจะถูกควบคุมที่ 5.6 mmol/L (100 mg/dL)

ควรกำหนดค่าความแปรปรวนที่ยอมรับได้ของระดับน้ำตาลในเลือดจากช่วงการศึกษาไว้ก่อนทำการศึกษา ควรหลีกเลี่ยงระดับกลูโคสที่ต่ำกว่า 3.3 mmol/L (60 mg/dL) เนื่องจากจะส่งผลกระตุ้นฮอร์โมนที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด (เช่น epinephrine, glucagon, cortisol, growth hormone) ทำให้ไปเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดและส่งผลให้การตอบสนองต่ออินซูลินลดลงอย่างรวดเร็ว ซึ่งจะมีผลต่อการประเมินข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างการออกฤทธิ์ของอินซูลินกับเวลา

ระหว่างการศึกษาจำเป็นต้องพิจารณาระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของอินซูลินและปริมาณการใช้ ระยะเวลาของการออกฤทธิ์ในการศึกษาอาจต้องระบุไว้ ณ เวลาที่ฉีดอินซูลินจนถึง glucose infusion rate กลับมายังระดับเริ่มต้นหรือค่าที่ระบุไว้ก่อนหน้านี้ (เช่น 0.5 mg/kg/min)หรือในผู้ป่วยเบาหวานระดับกลูโคสในเลือดจะเกินกว่าค่าที่ระบุไว้ เช่น 8.3 mmol/L (150 mg/dL) ระยะเวลาของการศึกษาสามารถแบ่งตามการออกฤทธิ์ของอินซูลินได้ดังนี้

- สำหรับอินซูลินที่ออกฤทธิ์เร็วคือ 8-10 ชั่วโมง
- อินซูลินที่ออกฤทธิ์สั้น คือ 10-12 ชั่วโมง
- อินซูลินที่ออกฤทธิ์ปานกลางและยาว ระยะเวลาแนะนำที่ใช้ในการศึกษาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง

เหตุผลสำหรับการเลือกระยะเวลาในการศึกษามักจะพิจารณาผลของขนาดของอินซูลินและการใช้ somatostatin ในช่วงการออกฤทธิ์ของอินซูลินและความแตกต่างของชาติพันธุ์ในการขจัดอินซูลิน

จุดยุติ/การวิเคราะห์ทางสถิติ

เภสัชจลนศาสตร์

<u>สำหรับอินซูลินที่ออกฤทธิ์เร็วและอินซูลินที่ออกฤทธิ์สั้น</u>

- จุดยุติปฐมภูมิ คือ AUC(0-t) และ Cmax
- จุดยุติทุติยภูมิ คือ AUC(0-∞) partial AUCs tmax and $t_{1/2}$

<u>สำหรับอินซูลินที่ออกฤทธิ์ปานกลางและอินซูลินที่ออกฤทธิ์สั้น</u>

- จุดยุติปฐมภูมิ คือ AUC(0-T) และ Cmax
- จุดยุติทุติยภูมิ คือ AUC(0-t), AUC(0-∞) , partial AUCs, tmax and $t_{1/2}$

สำหรับอินซูลินที่ออกฤทธิ์ยาว

เนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ของอินซูลินแบบออกฤทธิ์ยาวมีลักษณะเป็นเส้นกราฟราบเรียบ ดังนั้นอาจไม่สามารถพิจารณาค่า Cmax และ Tmax ได้และไม่มีความหมายในทางคลินิก ในกรณีนี้ควรกำหนดจุดยุติดังนี้

- จุดยุติปฐมภูมิ คือ AUC(0-T)
- จุดยุติทุติยภูมิ คือ partial AUCs (เช่น AUC(0-$T_{50\%}$), AUC($T_{50\%}$-T))

หากเป็นไปได้ อาจวัด $t_{1/2}$ ร่วมด้วย

สำหรับจุดยุติปฐมภูมิทางเภสัชจลนศาสตร์ ควรระบุขอบเขตของความเท่าเทียมกันของอัตราส่วนระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงไว้ที่ระดับความเชื่อมั่น 90% ของขอบเขตที่ระบุไว้ล่วงหน้า ในกรณีที่ไม่มีค่าการยอมรับที่เฉพาะสำหรับยาชีววัตถุหรือเฉพาะสำหรับอินซูลิน แนะนำให้ใช้ช่วงการยอมรับสำหรับชีวสมมูล คือ 80-125% เว้นแต่จะมีเหตุผลเป็นอย่างอื่น หากคาดว่าจะมีความแปรปรวนสูง ควรใช้การศึกษาแบบทำซ้ำ (เช่น 3-period cross-over design with replication of reference) เพื่อทำให้ค่าการยอมรับกว้างขึ้น

การศึกษาเภสัชพลศาสตร์

glucose infusion rate (GIR) จะใช้อธิบายรูปแบบการออกฤทธิ์ของอินซูลิน

- สำหรับอินซูลินที่ออกฤทธิ์เร็วและอินซูลินที่ออกฤทธิ์สั้นจุดยุติปฐมภูมิ คือ GIR-AUC(0-t) และ GIRmax
- สำหรับอินซูลินที่ออกฤทธิ์ระยะปานกลางจุดยุติปฐมภูมิ คือ GIRmax
- สำหรับอินซูลินที่ออกฤทธิ์ระยะยาวจุดยุติปฐมภูมิ คือ GIR-AUC(0-T)

นอกจากนี้จุดยุติอื่นที่มีความสำคัญทางเภสัชพลศาสตร์สำหรับอินซูลินที่มีการออกฤทธิ์เร็ว สั้นและระยะปานกลาง คือ เวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (onset of action) เวลาที่ glucose infusion rate สูงสุด (tGIRmax) ส่วน GIRAUC นั้นจะมีความหมายกับอินซูลินแต่ละชนิด

ในกรณีที่คุณลักษณะด้านการวิเคราะห์และการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกภายนอกร่างกายนั้นมีความไว ใช้วิธีแบบ orthogonal และวิธีที่ทันสมัยและเหมาะสม ซึ่งสามารถบ่งบอกถึงความคล้ายคลึงของคุณลักษณะทางเคมีกายภาพและหน้าที่ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงได้อย่างชัดเจนนั้น อาจจะระบุให้พารามิเตอร์ที่สัมพันธ์กับ GIR ทั้งหมดเป็นจุดยุติทุติยภูมิได้ แต่ผลทางเภสัชพลศาสตร์ควรจะเป็นเหตุผลสนับสนุนผลทางเภสัชจลนศาสตร์

สำหรับพารามิเตอร์ปฐมภูมิทางเภสัชพลศาสตร์ ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% ของอัตราส่วนระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงควรอยู่ในขอบเขตของความเท่าเทียมกันซึ่งได้ระบุไว้ก่อนหน้า ในกรณีการศึกษาแบบทำซ้ำความแปรปรวนภายในของแต่ละบุคคลควรระบุไว้สำหรับจุดยุติทางเภสัชพลศาสตร์ด้วย

คุณภาพของการศึกษา Insulin clamps

การควบคุมระดับกลูโคสในเลือดในระหว่างการศึกษาไม่ใช่เรื่องง่าย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับช่วงเวลาการวัดและขั้นตอนการตอบสนอง และขึ้นกับความล่าช้าของการวัดแบบปกติระหว่างการสุ่มตัวอย่างและการเริ่มต้นการให้กลูโคส ซึ่งจะส่งผลให้เกิดความล่าช้าของการเปลี่ยนแปลงระดับกลูโคสในเลือดในการตอบสนองต่อ GIR ที่เปลี่ยนแปลงตามมา ค่ากลูโคสในเลือดมักจะไม่ตรงตามค่าเป้าหมายแต่จะแตกต่างกันไป

เพื่อจัดการกับความแปรปรวนที่เกิดขึ้นจาก GIR ผู้รับอนุญาตควรประมาณคุณภาพของการศึกษา เช่น โดยการคำนวณค่าเฉลี่ย รากที่สองของค่าเฉลี่ยเบี่ยงเบน (root mean square deviation) และค่าสัมประสิทธิ์ของความแปรปรวน (coefficient of variation) ของความเข้มข้นกลูโคสในเลือด ให้อธิบายผลและถ้าเป็นไปได้ควรเปรียบเทียบผลเหล่านี้กับค่าที่รายงานไว้ในเอกสารวิชาการ ควรระบุรายงานของแต่ละการศึกษา สามารถลดสิ่งรบกวนของการวัด GIR ที่จะใช้สำหรับคำนวณค่า GIR_{max} และ พารามิเตอร์ที่สัมพันธ์กับเวลา (เช่น $tGIR_{max}$) โดยการใส่แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ ควรระบุขั้นตอนวิธีการปรับ GIR ไว้ล่วงหน้าและแสดงให้เห็นถึงความเหมาะสมของวิธีที่ใช้ ในทางตรงกันข้าม GIR-AUC มักไม่ได้รับอิทธิพลมากจาก fluctuation และอาจคำนวณได้จากข้อมูล unsmoothed GIR

<u>กรณีเฉพาะสำหรับอินซูลินที่ออกฤทธิ์ยาว</u>

อินซูลินที่ออกฤทธิ์ยาวออกแบบมาเพื่อให้มีการออกฤทธิ์ยาวนานเท่าที่จะเป็นไปได้ โดยการประมาณจากการหลั่งของ basal insulin ในร่างกาย ในกรณีที่กราฟแสดงเภสัชจลนศาสตร์ราบเรียบมากอาจไม่สามารถหาค่า Cmax และ tmax ของอินซูลินและ GIR ได้และอาจไม่มีความหมาย เนื่องจากการออกฤทธิ์ของอินซูลินลดลงช้าและความแปรปรวนที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ของ GIR โดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วนปลายของกราฟ GIR จึงยากที่จะพิจารณาระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของอินซูลินที่ออกฤทธิ์ยาวโดยเฉพาะในอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีการรบกวนจากอินซูลินในร่างกาย ดังนั้นกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จึงเหมาะสมสำหรับการพิจารณาข้อมูลการออกฤทธิ์ของอินซูลินที่ออกฤทธิ์ยาว

ในทางตรงข้ามการเปรียบเทียบข้อมูลอินซูลิน หรือ GIR ตรงส่วนปลายของอินซูลินที่ออกฤทธิ์ยาว เช่น การให้ยาวันละครั้ง อาจไม่มีผลสำคัญทางคลินิกเนื่องจากอินซูลินที่ตกค้างอยู่และการออกฤทธิ์ของอินซูลินนั้นจะพบเพียงเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับผลจากการให้อินซูลินครั้งต่อไป ในกรณีนี้แนะนำให้ใช้ $AUC_{(0-\tau)}$ แทน $AUC_{(0-t)}$ เป็นจุดยุติปฐมภูมิ (ดูในหัวข้อ จุดยุติ/การวิเคราะห์ทางสถิติ) ผู้รับอนุญาตควรใช้กลุ่มประชากรและรูปแบบวิธีทดสอบที่จะตรวจหาความแตกต่างทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง

ทั้งที่อินซูลินที่ออกฤทธิ์ยาวมีข้อจำกัดตามที่ได้กล่าวมาข้างต้นและมีความแปรปรวนภายในแต่ละบุคคลเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับอินซูลินที่ออกฤทธิ์สั้น แต่การศึกษา hyperinsulinaemic euglycaemic ก็ยังคงใช้สำหรับการเปรียบเทียบเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ในการอนุมัติทะเบียนอินซูลินที่ออกฤทธิ์ยาว

<u>ข้อกำหนดสำหรับอินซูลินรูปแบบอื่นที่มีตัวยาสำคัญเดียวกัน</u>

ในกรณีผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้พัฒนาอินซูลินรูปแบบอื่น เช่น อินซูลินที่ออกฤทธิ์สั้น ปานกลางและแบบ biphasic ที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญเดียวกัน ไม่จำเป็นต้องมีข้อมูลสำหรับอินซูลินทุกรูปแบบดังกล่าวในการแสดงความคล้ายคลึงของประสิทธิภาพของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงควรดำเนินการดังนี้

1) สำหรับยาอินซูลินชนิดใสต้องแสดงให้เห็นถึงความคล้ายคลึงของเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง

2) สำหรับอินซูลินรูปแบบอื่นต้องแสดงให้เห็นถึงความคล้ายคลึงของเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิง และถ้ามีข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์ระหว่างการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ด้วยก็ควรแสดงไว้

ประสิทธิภาพทางคลินิก

ไม่มีความจำเป็นต้องทำการศึกษาประสิทธิภาพที่เฉพาะเจาะจง เนื่องจากจุดยุติของการศึกษาส่วนใหญ่จะใช้ HbA1c ซึ่งไม่มีความไวพอที่จะตรวจหาความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุอ้างอิงและยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้

ความปลอดภัยทางคลินิก

โดยทั่วไปการศึกษาความปลอดภัยควรมุ่งเน้นไปที่การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน โดยต้องมีจำนวนที่เหมาะสมของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และถ้าใช้กลุ่มประชากรตัวอย่างแบบผสมจำเป็นต้องจำแนกข้อมูลของกลุ่มประชากรตัวอย่างตามชนิดของเบาหวานและการมีอยู่ของแอนติบอดีต่ออินซูลิน เป็นที่ทราบกันดีว่าไม่สามารถใช้การศึกษาแบบปกปิดผู้เข้าร่วมการศึกษาได้ แต่อย่างน้อยควรกำหนดการปกปิดเรื่องแอนติบอดีต้านฤทธิ์อินซูลิน เนื่องจากแอนติบอดีต้านฤทธิ์อินซูลินจะเพิ่มระดับในช่วงเริ่มต้นการศึกษา ดังนั้นการใช้การศึกษาเปรียบเทียบในช่วง 6 เดือนและระดับของแอนติบอดีของยาชีววัตถุอ้างอิงและคล้ายคลึงก็เพียงพอ ไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาความไม่ด้อยกว่าในการกระตุ้น ภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตามขนาดของการศึกษาคาดว่าจะไม่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน หากพบแอนติบอดีต้านฤทธิ์อินซูลินควรตรวจสอบผลกระทบต่อการควบคุมระดับน้ำตาล ความต้องการอินซูลินและความปลอดภัยโดยเฉพาะภาวะตอบสนองไวเกินเฉพาะที่และทั่วกาย

ถ้ามีการให้อินซูลินที่เคยได้รับอยู่ในระหว่างการศึกษา (เช่น prandial insulin หรือ basal insulin ที่ได้รับอนุมัติทะเบียนแล้ว) ไม่ควรเปลี่ยนชนิดหรือวิธีการให้อินซูลินนั้นในช่วงที่ทำการศึกษา ในกรณีที่ผู้ผลิตยาชีววัตถุคล้ายคลึงพัฒนาอินซูลินรูปแบบอื่น (เช่น อินซูลินที่ออกฤทธิ์ระยะสั้น ระยะปานกลางและ แบบ biphasic ที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญเดียวกัน) การศึกษาความปลอดภัยควรรวมอินซูลินชนิดที่อาจก่อให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันมากที่สุดด้วย (แบบยาเดี่ยวหรือแบบยาสูตรผสม) และถ้าในสูตรตำรับใช้สารปรุงแต่งที่ไม่เคยมีประสบการณ์ในการใช้หรือมีน้อยจำเป็นต้องระบุความปลอดภัยหรือการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของสูตรตำรับนั้นด้วย

ในบางกรณีสามารถยกเว้นการศึกษาความปลอดภัยหรือการศึกษาการกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ โดยมีเงื่อนไขดังนี้

1) มีความคล้ายคลึงกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุอ้างอิงซึ่งเชื่อมั่นได้จากข้อมูลการเปรียบเทียบคุณลักษณะทางเคมีกายภาพและหน้าที่ซึ่งใช้วิธีวิเคราะห์ที่ไวพอ เป็นวิธีแบบ orthogonal มีความเหมาะสมและทันสมัย มีการเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์และพลศาสตร์

ซึ่งข้อมูลเหล่านี้สามารถยืนยันได้ว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (เช่น ภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด) จะมีความถี่ที่คล้ายกัน

2) ปริมาณและชนิดของสิ่งปนเปื้อนของตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงจะไม่ก่อให้เกิดความกังวล ควรระบุเหตุผลตามหลักวิทยาศาสตร์ที่เหมาะสมสำหรับการยกเว้นไม่ทำการศึกษาความปลอดภัยหรือการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

➲ แผนการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยา

ผู้รับอนุญาตต้องจัดทำแผนจัดการความเสี่ยง โดยคำนึงถึงความเสี่ยงที่ตรวจพบแล้วและที่อาจเกิดขึ้นกับการใช้ยาชีววัตถุอ้างอิง และควรอธิบายรายละเอียดเกี่ยวกับการติดตามความปลอดภัยภายหลังได้รับอนุมัติทะเบียนตามแนวทางที่เกี่ยวข้อง

➲ การขยายข้อบ่งใช้

การแสดงให้เห็นถึงความคล้ายคลึงกันของคุณลักษณะทางเคมีกายภาพและการออกฤทธิ์ รวมถึงเภสัชจลนศาสตร์และรูปแบบทางเภสัชพลศาสตร์ และในกรณีที่ไม่มีประเด็นเรื่องความปลอดภัยที่ให้โดยการฉีดใต้ผิวหนังจึงจะอนุญาตให้มีการขยายข้อบ่งใช้ไปยังวิธีการฉีดเข้าหลอดเลือดดำได้ และถ้ามีการขยายข้อบ่งใช้ไปยังข้อบ่งใช้อื่นหรือกลุ่มผู้ป่วยอื่นต้องเป็นส่วนที่ได้รับอนุญาตแล้วในยาชีววัตถุอ้างอิงด้วย

แนวทางการประเมิน ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ Monoclonal antibody

1. บทนำ

ปัญหาสำคัญในการรักษาผู้ป่วยด้วยยาชีววัตถุ คือ ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ของยาท หลักการส่วนใหญ่ของการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีไม่แตกต่างจากโปรตีนที่ใช้รักษาตัวอื่นๆ แต่มีหลักการที่เฉพาะเจาะจงหลายประเด็นที่ต้องพิจารณาเป็นพิเศษ โดยคาดว่ายาโมโนโคลนอลแอนติบอดีจะไม่เหนี่ยวนำแอนติบอดีที่ทำปฏิกิริยาข้ามกันจนทำให้ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีและโปรตีนที่จำเพาะในร่างกายหมดฤทธิ์ (เช่น ในกรณีของ EPO) และยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีไม่ได้นำไปใช้ในการบำบัดทดแทนการรักษาหรือการวินิจฉัยด้วยโมโนโคลนอลแอนติบอดีนั้นมักมีการรักษาหรือวินิจฉัยอื่นที่เป็นทางเลือกอยู่แล้ว อย่างไรก็ตามมีประเด็นที่จำเพาะเกี่ยวกับความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีหรืออนุพันธ์ใหม่ของยา เช่น Fab fragments scFv nanobodies minibodies และประเด็นเหล่านี้ได้ระบุไว้ในแนวทางฉบับนี้

ผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดีประกอบด้วยสารชีวภาพที่ใช้ในการรักษาซึ่งเป็นกลุ่มใหญ่และสำคัญขอบเขตของข้อบ่งใช้ในการรักษาด้วยยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีนั้นมีมากมายเป็นที่ทราบกันดีว่ายาโมโนโคลนอลแอนติบอดีหลายตัวมีความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ไม่พึงประสงค์และในบางกรณีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันส่งผลให้การตอบสนองต่อการรักษาลดลง หรือทำให้เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงซึ่งต้องได้รับการรักษาเนื่องจากมีการพัฒนายาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่มีความหลากหลายและได้รับอนุมัติด้วยข้อบ่งใช้ทางคลินิกที่มีความแตกต่างกัน จึงยากต่อการกำหนดแนวทางเฉพาะที่เหมาะสมกับทุกสถานการณ์

2. ขอบเขต

หลักการโดยทั่วไปที่นำมาใช้และอธิบายไว้ในเอกสารฉบับนี้เพื่อใช้ในการพัฒนาและการประเมินอย่างเป็นระบบของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ใช้รักษาหรือที่ใช้วินิจฉัยภายในร่างกาย แนวทางนี้ใช้กับผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดีอนุพันธ์ของโมโนโคลนอลแอนติบอดีและผลิตภัณฑ์ที่มีโมโนโคลนอลแอนติบอดีเป็นส่วนประกอบ เช่น conjugates Fc linked fusion proteins

แนวทางฉบับนี้จะพิจารณาประเด็นด้านคุณภาพและด้านคลินิก ซึ่งมีความสำคัญเพียงพอต่อการระบุถึงปัญหาที่เกี่ยวกับการตรวจหาการตอบสนองอันไม่พึงประสงค์และความเสี่ยงที่เกิดจากอาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีในข้อบ่งใช้ทางคลินิกนั้นๆ แนวทางฉบับนี้ใช้สำหรับยาที่ยื่นขออนุญาตทะเบียนตำรับยา อย่างไรก็ตามมีหลักการหลายอย่างที่นำไปใช้ในการพัฒนายาในระยะแรกๆ

3. ปัญหาที่พบในการตรวจคัดกรองและการวิเคราะห์ยืนยันที่ใช้ในการประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี

3.1 การตรวจวิเคราะห์หาแอนติบอดี

โดยหลักการแล้วรูปแบบใดๆ ที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ทางภูมิคุ้มกันสามารถนำมาใช้เพื่อวัดสารแอนติบอดีต่อโมโนโคลนอลแอนติบอดีได้ อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์ที่ใช้เพื่อตรวจหาแอนติบอดีต่อผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดีมักประสบปัญหาเชิงเทคนิค รูปแบบการวิเคราะห์มาตรฐานหลายรูปแบบที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารต้านอิมมูโนโกลบูลิน เช่น แอนติบอดีที่ต่อต้านอิมมูโนโกลบูลิน โปรตีน A หรือโปรตีน G แต่สารเหล่านี้ไม่เหมาะกับการหาแอนติบอดีต่อผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดีเพราะสารเหล่านี้จะจับกับตัวผลิตภัณฑ์เอง ตัวอย่างเช่น การวิเคราะห์แบบ simple ELISAs และการวิเคราะห์แบบ radio-immunoprecipitation ไม่เหมาะสำหรับใช้กับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีเสมอไป ยกเว้นว่าวิธีเหล่านั้นจะถูกปรับเพื่อแก้ปัญหาเหล่านี้ได้ ดังนั้นต้องปรับปรุงวิธีการวิเคราะห์ต่างๆ สำหรับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี หลักการทั่วไปคือใช้รูปแบบ เช่น bridging ELISAs หรือการวิเคราะห์แบบ electrochemiluminescence (ECL) ซึ่งไม่ต้องใช้สารต้านอิมมูโนโกลบูลินและสามารถนำไปใช้กับการศึกษายาโมโนโคลนอล แอนติบอดีได้โดยตรง

ในบางกรณีวิธีการข้างต้นอาจจะมีความไวน้อยกว่าวิธีวิเคราะห์ทางภูมิคุ้มกัน และอาจต้องมีการพัฒนาวิธีวิเคราะห์ให้เหมาะสมวิธีนี้อาจไม่มีประสิทธิภาพที่จะหาแอนติบอดีต่อ IgG_4 ซึ่งอาจถูกสร้างขึ้นในบางกรณี วิธีการอื่นๆ ที่ใช้คือ หลักการ Surface Plasmon Resonance (SPR) วิธีนี้ไม่ต้องใช้สารต้านอิมมูโนโกลบูลินสำหรับการตรวจหาแอนติบอดีที่ต้านยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี เนื่องจากเป็นหลักการ real-time ดังนั้นจึงเร็วและตรวจสอบแอนติบอดีที่แยกตัวออก (dissociating antibodies) ได้อย่างรวดเร็วซึ่งวิธีการอื่นอาจไม่สามารถตรวจพบได้ อย่างไรก็ตาม SPR ตรวจหาโปรตีนที่จับกับ coated chip ได้เพียงเท่านั้นจึงจำเป็นต้องยืนยันว่าเป็นสัญญาณจากแอนติบอดี วิธีนี้อาจมีความไวน้อยกว่าวิธีอื่นๆ สำหรับการตรวจหาแอนติบอดีที่มีความชอบจับสูง (affinity) และการที่ไม่มีระบบการเก็บตัวอย่างแบบอัตโนมัติอาจจะทำให้สามารถทดสอบกับตัวอย่างได้จำนวนน้อยในแต่ละครั้งของการวิเคราะห์

ตัวอย่างที่ใช้ทดสอบ (ปกติจะเป็นซีรั่มหรือพลาสมา) อาจจะประกอบด้วยสารซึ่งรบกวนการวิเคราะห์ นั่นคือ matrix effect ที่ส่งผลให้เกิดผลบวกลวงหรือผลลบลวงและ/หรือการประเมินปริมาณของแอนติบอดีที่ไม่ถูกต้อง ตัวอย่างที่รู้จักกันดีของสารรบกวนคือส่วนประกอบต่างๆ ของคอมพลีเมนต์ โปรตีนที่จับกับน้ำตาลแมนโนส, Fc receptors, soluble target molecules, complement receptor 1 และ rheumatoid factors แต่สารอื่นๆ รวมถึงตัวผลิตภัณฑ์เองอาจเป็นสาเหตุของปัญหาได้ บ่อยครั้งที่วิธีวิเคราะห์ต่างๆ จำเป็นต้องปรับเพื่อลดสิ่งรบกวนและเพื่อให้ได้ระดับสัญญาณพื้นหลัง (background signal levels) ความไว (sensitivity) และความจำเพาะเจาะจง (specificity) ที่ยอมรับได้ ผู้รับอนุญาตต้องมีเหตุผลแสดงให้เห็นถึงความเหมาะสมของวิธีที่เลือกใช้โดยพิจารณาถึงข้อจำกัดของวิธีการต่างๆ

3.2 การมียาโมโนโคลนอลแอนติบอดีในตัวอย่างที่วิเคราะห์

โมเลกุลที่สมบูรณ์ของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวและปรากฏอยู่ในกระแสเลือดเป็นเวลายาวนาน แม้แต่ชิ้นส่วนของยายังสามารถอยู่ในเลือดได้หลายวัน ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาอย่างมีนัยสำคัญในการตรวจหาการตอบสนองของแอนติบอดีในร่างกายสิ่งเหล่านี้มักส่งผลให้ตรวจ

พบว่ามีแอนติบอดีอยู่ในตัวอย่างในปริมาณที่ต่ำกว่าที่เป็นจริง มีหลายวิธีที่ได้รับการเสนอเพื่อแก้ไขปัญหานี้ วิธีการหนึ่งที่เป็นไปได้คือการชะลอเวลาการเก็บตัวอย่างไปจนกว่าระดับของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีจะลดลงมากพอที่จะไม่เป็นสาเหตุของปัญหาซึ่งวิธีการนี้มีการอ้างว่าสามารถแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้นกับผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดีบางชนิด แต่ยังจำเป็นต้องมีการประเมินอย่างระมัดระวังเพราะเป็นไปได้ที่ผลการตรวจหาการกระตุ้นภูมิคุ้มกันอาจจะล้มเหลวทั้งนี้เพราะแอนติบอดีที่ถูกเหนี่ยวนำอาจจะลดลงอยู่ในระดับที่ไม่สามารถตรวจพบได้ ณ เวลาที่มีการเก็บตัวอย่าง

อีกวิธีการคือการใช้วิธีที่จะก่อให้เกิดปัญหาน้อยที่สุด การตรวจวิเคราะห์สารภูมิคุ้มกันด้วยวิธี ECL บางวิธีดูเหมือนจะได้รับผลกระทบจากสารที่ตกค้างในตัวอย่างน้อยกว่าวิธีอื่นๆ รวมถึงวิธี bridging ELISAs แบบเดิมด้วย หลักการสำหรับการแก้ไขปัญหาที่มีการอธิบายไว้โดยทั่วไปคือให้เพิ่มขั้นตอนการแยกแอนติเจนและแอนติบอดีออกจากกันเป็นขั้นตอนเบื้องต้นก่อนที่จะวิเคราะห์หาปริมาณแอนติบอดี เพื่อที่สารประกอบเชิงซ้อนใดๆ ที่ปนอยู่จะถูกทำลายหรือกำจัดไปก่อนที่จะตรวจหาแอนติบอดี วิธีวิเคราะห์อื่นๆ รวมถึง acid incubation ซึ่งบางครั้งมีการแนะนำให้ใช้คู่กับวิธีการแยกสารแบบ affinity separation ที่เฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์นั้น แต่จำเป็นต้องประเมินอย่างระมัดระวังเพื่อแสดงว่าขั้นตอนที่เพิ่มขึ้นนั้นจะไม่กระทบต่อความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์

วิธีสุดท้ายคือการเจือจางตัวอย่างเพื่อลดผลรบกวนจากยาที่ตกค้างซึ่งต้องทำด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากอาจจะให้ผลการประเมินการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเป็นผลลบลวงได้ถ้าการวิเคราะห์ไม่มีความไวมากพอที่จะตรวจหาแอนติบอดีในตัวอย่างที่เจือจาง

ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องวิเคราะห์หาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ตกค้างทั้งหมด ในหลายๆ กรณีในการพัฒนาวิธีหาแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยา การทวนสอบความถูกต้อง และการทดสอบต้องอาศัยทั้งสามแนวทางร่วมกันเพื่อลดการรบกวนผลการวิเคราะห์จากยา

3.3 การวิเคราะห์เพื่อยืนยัน

การวิเคราะห์เพื่อยืนยันอาจพบปัญหาเช่นเดียวกับการวิเคราะห์เพื่อคัดกรอง การเลือกวิธีวิเคราะห์ที่เหมาะสมเพื่อยืนยันเป็นสิ่งสำคัญโดยพิจารณาคุณลักษณะเฉพาะของการวิเคราะห์เพื่อคัดกรองการใช้โปรตีน A และโปรตีน G อาจจะเหมาะสมกับการวิเคราะห์เพื่อยืนยัน เพื่อแสดงถึงการตอบสนองที่เป็นผลบวกซึ่งเกิดจากอิมมูโนโกลบูลิน อย่างไรก็ตามอาจนำวิธีอื่นๆ มาใช้ได้ด้วย

3.4 การควบคุม

โดยทั่วไปการผลิตซีรั่มเพื่อใช้เป็นตัวควบคุมที่แสดงผลบวก (positive control sera) เป็นประเด็นที่สำคัญสำหรับการศึกษาการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดีซีรั่มควบคุมผลบวกที่เลือกใช้หรือแอนติบอดีที่ทำให้บริสุทธิ์มีความสำคัญสำหรับการตรวจความไวและความจำเพาะของวิธี

กรณีที่ไม่มีซีรั่มของมนุษย์ (เป็นไปได้ในระยะเริ่มต้นของการพัฒนาผลิตภัณฑ์) จึงจำเป็นต้องใช้ซีรั่มจากสัตว์ การเลือกสายพันธุ์จึงมีความสำคัญต่อผลลัพธ์ที่ได้ ไพรเมทที่ไม่ใช่มนุษย์จะมีการตอบสนองที่ชัดเจนของ anti-CDR (anti-Complementarity-Determining Regions) และ anti-framework ต่อโมโนโคลนอลแอนติบอดีของมนุษย์หรือ humanized monoclonal antibody ซึ่งอาจจะเป็นการตอบสนองที่เลียนแบบการตอบสนองของมนุษย์และอาจเป็นตัวควบคุมที่แสดงผลบวกที่เหมาะสม

อย่างไรก็ตามสายพันธุ์ที่ไม่ใช่ไพรเมทมักจะสร้างแอนติบอดีที่ต้านกับ constant region ของโมโนโคลนอลแอนติบอดี ซึ่งไม่คล้ายคลึงกับการตอบสนองของมนุษย์การใช้ anti-idiotypic antiserum หรือโมโนโคลนอลแอนติบอดีในบางกรณีอาจเป็นตัวควบคุมที่แสดงผลบวกเป็นประโยชน์ได้

การเลือกตัวควบคุมที่แสดงผลลบที่เหมาะสมเป็นสิ่งสำคัญสำหรับการวิเคราะห์เพื่อยืนยันการเติมโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ไม่เกี่ยวข้องกันลงในตัวอย่างสามารถใช้เพื่อยืนยันความจำเพาะเจาะจงได้

➲ 4. การประเมินความสามารถในการทำลายฤทธิ์ของแอนติบอดีที่ถูกเหนี่ยวนำจากยาโมโนโคลนอแอนติบอดี

การออกฤทธิ์ของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีมีกลไกหลายแบบ ตั้งแต่การจับกับแอนติเจนอย่างง่ายแล้วทำให้เกิดผลทางคลินิกโดยลำพัง จนถึงการจับกับแอนติเจนแล้วทำให้เกิดกลไกทางระบบภูมิคุ้มกันหนึ่งหรือมากกว่าซึ่งร่วมกันทำให้เกิดการตอบสนองทางคลินิกในภาพรวม ดังนั้นแม้ว่าการจับอย่างง่ายจะดูเหมือนเป็นกระบวนการของกลไกเพียงอย่างเดียวที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพทางคลินิก แต่ผลอื่นๆ ก็อาจมีบทบาทในประสิทธิภาพทางคลินิกด้วย ในบางกรณียาโมโนโคลนอลแอนติบอดีอาจมีหลายหน้าที่ที่ส่งผลให้เกิดการเพิ่มหรือเสริมฤทธิ์และแสดงผลลัพธ์ทางคลินิกร่วมกัน ในกรณีนี้ทำให้ยากต่อการพิจารณาและอธิบายได้อย่างชัดเจนว่ายาโมโนโคลนอลแอนติบอดีทำให้เกิดผลทางคลินิกได้อย่างไร ดังนั้นถ้าใช้ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่มีโครงสร้างสมบูรณ์ ต้องสรุปผลทางระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการเหนี่ยวนำโดย Fc อย่างระมัดระวัง ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพทางคลินิก แม้ว่าการจับกับแอนติเจนอย่างง่ายจะได้รับการพิจารณาว่าเป็นกลไกการออกฤทธิ์เบื้องต้นก็ตาม ตามที่กล่าวมานี้การใช้วิธีวิเคราะห์แบบ cell based assay เพื่อวัดการทำลายฤทธิ์ (neutralization) จะมีข้อดีกว่าควรพิจารณาคุณลักษณะเฉพาะของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีอย่างละเอียดถี่ถ้วนใช้วิธีวิเคราะห์ทางชีววิทยาและทางวิทยาภูมิคุ้มกันที่เหมาะสมตามที่ได้กล่าวมานี้จำเป็นต้องประเมินคุณสมบัติของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี เพื่อเลือกวิธีวิเคราะห์การทำลายฤทธิ์ที่เหมาะสม

แอนติบอดีที่ทำลายฤทธิ์ทางชีวภาพของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีอาจลดประสิทธิภาพทางคลินิกของยาได้จึงต้องมีการวัดความสามารถในการทำลายฤทธิ์ของแอนติบอดีที่เกิดขึ้น หากไม่ได้ดำเนินการตามนี้ต้องชี้แจงเหตุผล สำหรับยาชีววัตถุส่วนใหญ่การวิเคราะห์แอนติบอดีที่ทำลายฤทธิ์ที่เหมาะสมที่สุดคือการวิเคราะห์ทางชีวภาพ (bioassay) ซึ่งเป็นการวัดการทำลายฤทธิ์ทางชีวภาพด้วยแอนติบอดี อย่างไรก็ตามธรรมชาติของกลไกการออกฤทธิ์ทางคลินิกของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีบ่งบอกว่าแอนติบอดีที่ถูกเหนี่ยวนำนั้นยับยั้งการจับของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีกับเป้าหมาย ซึ่งเกี่ยวข้องมากที่สุดกับประสิทธิภาพทางคลินิกที่ลดลง

ดังนั้นการวิเคราะห์การจับกันแบบ competitive ligand binding อาจจะเป็นทางเลือกในการวิเคราะห์การทำลายฤทธิ์มากกว่าวิธีวิเคราะห์ทางชีวภาพแบบเดิมๆ สิ่งเหล่านี้ทำให้ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีแตกต่างไปจากยาชีววัตถุอื่นๆ ในด้านการประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

➲ 5. การจัดการความเสี่ยงในเรื่องความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี

5.1 การระบุความเสี่ยง

การกระตุ้นภูมิคุ้มกันของผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดีเป็นเรื่องซับซ้อนและมักจะมีปัจจัยหลายอย่างที่ยังไม่เข้าใจซึ่งคาดเดาได้ยากว่าทั้งโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ใช้ในการรักษาหรือที่ใช้วินิจฉัยจะทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับทางคลินิก มีการพัฒนาการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์แบบนอกร่างกาย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อหา T-cell epitopes แต่วิธีการเหล่านี้มีข้อจำกัดในการทำนายการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ใช้สำหรับการรักษาในมนุษย์อย่างไรก็ตามแต่ละหลักการสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการคัดเลือกโมเลกุลเพื่อพัฒนาต่อไป

ข้อมูลการศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันจากการศึกษาทางคลินิกระยะแรกสามารถให้ข้อมูลซึ่งใช้ในการวางแผนการศึกษาในภายหลัง เช่น การประเมินความสามารถของวิธีวิเคราะห์ทางชีวภาพการตรวจหาแอนติบอดีที่มีอยู่ก่อนแล้วหรือปัจจัยอื่นซึ่งทำให้เกิดการรบกวนการตรวจพบแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยา แผนการศึกษาความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันอาจจะปรับเปลี่ยนตามระดับความเสี่ยงและแนวทางในการประเมินซึ่งจะได้กล่าวต่อไป ผู้รับอนุญาตควรแสดงการระบุความเสี่ยงอย่างละเอียดซึ่งพิจารณาจากลักษณะของยาร่วมกับข้อบ่งใช้ของยานั้น

a) ความรู้ที่มีมาก่อน

ข้อพิจารณาที่สำคัญ คือ องค์ความรู้ที่มีหรือไม่มีเกี่ยวกับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่มีคุณสมบัติคล้ายคลึงกัน เช่น การมีกลุ่มเป้าหมายเดียวกัน การใช้ expression system เดียวกัน ควรตระหนักถึงความเสี่ยงมากขึ้นถ้าวิธีการตรวจหาแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยาหรือการตรวจหาผลทางคลินิกของแอนติบอดีต่อยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีนั้นไม่มีความไวเพียงพอ ในกรณีเช่นนี้ควรพิจารณาติดตามการเกิดแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยาต่อผลการรักษาที่เปลี่ยนไปอย่างใกล้ชิด

b) โครงสร้างของโมโนโคลนอลแอนติบอดี

ในหลักการอาจเกิดการสร้างแอนติบอดีที่ต่อต้าน epitopes ต่างๆ ที่ปรากฏอยู่บนส่วนต่างๆ บนโมเลกุลของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีนั้น (เช่น variable หรือ constant regions) สำหรับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ได้จากต่างสายพันธุ์ (heterologous) เช่น rodent sequence หรือ chimeric จะเกิดการจดจำของแอนติบอดีต่อสารแปลกปลอม ซึ่งเป็นหลักการเบื้องต้นของการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับแอนติบอดี (antibody mediated immunity) และแอนติบอดีที่เกิดขึ้นนั้นสามารถต่อต้านส่วนใดส่วนหนึ่งของโมเลกุลยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีได้

สำหรับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีชนิด humanized หรือที่มีลำดับกรดอะมิโนเหมือนของมนุษย์การตอบสนองหลักทางภูมิคุ้มกันเป็นแบบ anti-idiotypic (ลำดับกรดอะมิโนที่ complementarity determining region มีความแปรปรวนมาก) ซึ่งทำให้เกิดการตอบสนองทางคลินิกที่น้อยลงอย่างเห็นได้ชัด อย่างไรก็ตามในบางกรณีมีการเหนี่ยวนำแอนติบอดีต่อ constant region ของ มนุษย์ หรือ humanized mAb และทำให้ผลที่เกิดจากการจับกันระหว่างแอนติเจนกับผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอล แอนติบอดีเปลี่ยนแปลง และอาจส่งผลต่อการตอบสนองทางคลินิก ด้วยประสบการณ์ทางคลินิกที่มีอยู่จำกัดต่อยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีโครงสร้างใหม่ๆ จึงต้องตระหนักถึงความเสี่ยงมากขึ้น ควรพินิจพิเคราะห์เป็นพิเศษสำหรับผลิตภัณฑ์ในรุ่นต่อไป เช่น bispecific monoclonal antibody หรือ ชิ้นส่วนของโมโนโคลนอลแอนติบอดี และความสามารถของสิ่งเหล่านี้ที่จะทำให้ hidden antigenic determinants ปรากฏออกมา

รูปแบบการเติมหมู่น้ำตาลที่เปลี่ยนแปลงไปอาจจะลดหรือเพิ่มคุณสมบัติในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของโมเลกุล เช่น กรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงการบดบังบนโครงสร้างหลักของโปรตีน (shielding of the protein backbone) การเติมหมู่น้ำตาลในรูปแบบที่ไม่เคยมีมาก่อน เช่น เมื่อใช้ expression systems ที่ไม่เคยใช้มาก่อนอาจเพิ่มความเสี่ยงในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ expression system ที่ใช้กันทั่วๆ ไปปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันรวมถึงสิ่งปนเปื้อนจากกระบวนการผลิตและคุณลักษณะด้านคุณภาพอื่นๆ ดังนั้นวิธีการวิเคราะห์และวิธีการทางคลินิกเพื่อประเมิน อธิบายและบรรเทาความเสี่ยงที่มีแนวโน้มว่าจะเกิดขึ้นควรดำเนินการอย่างครอบคลุมและต้องระบุความเสี่ยงที่สัมพันธ์กับคุณภาพของผลิตภัณฑ์ไว้ด้วย เช่น ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่เคยมีประสบการณ์ในการใช้มากมาก่อนหน้านี้แต่หากผลิตด้วย expression system ใหม่ แม้จะไม่มีความต่างในกลไกการออกฤทธิ์ แต่อาจเกิดความเสี่ยงสูงขึ้นเนื่องจากสิ่งปนเปื้อนที่ยังไม่เคยมีข้อมูลความปลอดภัย

c) กลไกการออกฤทธิ์

กลไกการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดี เช่น การทำให้เซลล์แตก (cytolytic) การทำให้เซลล์ตายแบบ apoptotic และลักษณะของโมเลกุลเป้าหมาย เช่น immunosilencing immunostimulating จำเป็นต้องระบุคุณลักษณะเฉพาะที่เพียงพอและตรวจสอบได้อย่างครอบคลุม การตอบสนองของแอนติบอดีต่อผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดีซึ่งมีเป้าหมายเป็นแบบ idiotype มักจะส่งผลให้ประสิทธิภาพของยาลดลง นอกจากนั้นผลกระทบของแอนติบอดีต่อผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดีซึ่งจะจดจำแบบ allotypic หรือที่ส่วนอื่นๆ ควรพิจารณาอย่างระมัดระวัง ทั้งนี้เพราะสารประกอบเชิงซ้อนทางภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นอาจจะส่งผลที่ไม่พึงประสงค์ต่อผู้รับได้

ผลทางอ้อมของแอนติบอดีที่ถูกเหนี่ยวนำโดยยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีอาจมีความสำคัญด้วยเช่นกัน เช่น เป็นไปได้ที่ผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดีที่มีโมเลกุลเป้าหมายเกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดสัญญาณระดับเซลล์ อาจจะเหนี่ยวนำแอนติบอดีที่สามารถจับกับโมเลกุลเป้าหมายในลักษณะที่เป็นการกระตุ้นการทำงานของการส่งสัญญาณ จึงเกิดการเสริมฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน และอาจทำให้เกิดกลุ่มอาการจากการหลั่งไซโตไคน์ อาจจะเป็นเรื่องยากที่จะคาดเดาโอกาสเกิดสิ่งเหล่านี้ในผู้ป่วยแต่ละราย สำหรับผลิตภัณฑ์โมโนโคลนอลแอนติบอดีที่เป็นตัวกระตุ้นการทำงานของการส่งสัญญาณหรือโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ตามทฤษฎีแล้วคาดว่าสามารถจับกับโมเลกุลเป้าหมายแล้วก่อให้เกิดการกระตุ้นทางระบบภูมิคุ้มกัน ผู้รับอนุญาตควรมีการเฝ้าสังเกตผู้ป่วยในการศึกษาทางคลินิกระยะแรกๆ เพื่อดูว่ามีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้นหรือไม่

d) ปัจจัยทางคลินิก

ปัจจัยทางคลินิกต่างๆ มีผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันอย่างมีนัยสำคัญการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีอาจเกี่ยวข้องกับอายุของผู้ป่วย เช่น การสร้างและสลายของโปรตีนซึ่งแตกต่างกันในเด็กกับผู้ใหญ่ทำให้เกิดความแตกต่างในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่สังเกตได้ เช่น ขนาดของแอนติบอดีที่ใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์ในเด็กเทียบกับที่ใช้รักษาในผู้ใหญ่ การที่เคยได้รับสารที่คล้ายหรือสัมพันธ์กับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีมาก่อนอาจมีผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ การรักษาด้วยการให้ยาแบบเว้นระยะอาจกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้มากกว่าการให้ยาแบบต่อเนื่อง

แอนติบอดีที่ต้านยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีจะมีผลทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญเพียงไรขึ้นกับตำแหน่งที่จับบนโมเลกุลยา ความชอบจับ (affinity) ของแอนติบอดีต้านฤทธิ์ยาและระดับ (titer) ของแอนติบอดี แอนติบอดีที่ต้านยาสามารถเกิดขึ้นได้ชั่วคราวและหายไปในระหว่างการรักษาหรือคงอยู่ตลอดการรักษาหรือนานกว่านั้น ในบางกรณีการเกิดแอนติบอดีอาจไม่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีผลทางคลินิกอย่างชัดเจน แต่ในบางกรณีอาจลดประสิทธิภาพ หรือก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้

5.2 การประเมินความเสี่ยง

มีหลายปัจจัยที่ก่อให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี จำเป็นต้องพิจารณาสิ่งเหล่านี้ร่วมในการประเมินความเสี่ยง ปัจจัยที่มีผลต่ออุบัติการณ์และความรุนแรงของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี (ปัจจัยเสี่ยงที่เกิดจากยา จากกระบวนการผลิต จากผู้ป่วย และจากโรค) เป็นตัวกำหนดวิธีการประเมินความเสี่ยง และการลดความเสี่ยง การระบุความเสี่ยงขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ ที่ได้อธิบายไว้ข้างต้น โดยนำความเสี่ยงแต่ละอย่างตามบริบททางคลินิกและโปรแกรมการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ได้รับการออกแบบอย่างเหมาะสมผนวกให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาทางคลินิก

การประเมินความเสี่ยงจำเป็นต้องใช้หลายวิธีร่วมกัน โดยพิจารณาจากความเสี่ยงทั้งหมดที่ตรวจพบ เช่น ความเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับวิธีการควบคุมคุณภาพ สูตรตำรับ การพิจารณาขอบเขตความแปรปรวนที่ยอมรับได้สำหรับค่าต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับยา สิ่งปนเปื้อนจากกระบวนการผลิต รวมถึงการประเมินความเสี่ยงทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันในระหว่างการพัฒนายาในกรณีที่มีการปรับเปลี่ยนใดๆ เกิดขึ้นในขั้นตอนการผลิต

ดังนั้นความสำคัญของการประเมินความเสี่ยงคือการประเมินโอกาสที่จะเกิดและผลทางคลินิกที่เกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ไม่ต้องการ รวมทั้งผลทางคลินิกเหล่านี้สามารถป้องกัน ตรวจวัดหรือรักษาได้หรือไม่ แนวทางการทดสอบความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันอาจจะน้อยหรือมากกว่าที่ระบุไว้ในแนวทางทั่วไปขึ้นอยู่กับความเสี่ยงที่ตรวจพบและมาตรการที่มีอยู่เพื่อติดตามและบรรเทาความเสี่ยงเหล่านี้ ในกรณีนี้ผู้รับอนุญาตควรอธิบายเหตุผลในการเลือกแนวทางการทดสอบนั้น

ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีแต่ละชนิดอาจจะมีผลทางคลินิกไม่เหมือนกันทั้งหมดรวมถึงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ไม่ต้องการด้วย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับ class และ subclass ของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี (ซึ่งส่งผลต่อการทำหน้าที่ของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น Fc receptor-binding) หรือกลไกการออกฤทธิ์ ตัวอย่างเช่น แอนติบอดีสามารถทำลายฤทธิ์ของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีส่งผลให้ประสิทธิภาพลดลง หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการหยดยาทางหลอดเลือดดำ (infusion reaction) และ/หรือการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนทางระบบภูมิคุ้มกัน (immune complex formation) อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการหยดยาทางหลอดเลือดดำอาจรุนแรงแต่สามารถควบคุมได้ (ที่ไม่ใช่ปฏิกิริยาแบบ allergic hypersensitivity) โดยการจัดการทางคลินิกอย่างเหมาะสม เช่น การให้ยาป้องกันอาการข้างเคียง (pre-medication) ก่อนได้รับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี นอกจากนี้หากเกิดการสูญเสียประสิทธิภาพของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี การใช้ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีชนิดอื่นๆ หรือการใช้โปรตีนที่เป็นการรักษาทางเลือกอาจเป็นปัจจัยที่สำคัญในการลดความเสี่ยง

ตามหลักโดยทั่วไปผู้รับอนุญาตต้องนำเสนอข้อมูลที่เพียงพอในการประเมินความรุนแรง โอกาสที่จะเกิดและความสามารถในการตรวจวัดความเสี่ยงต่างๆ เมื่อยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

อาจต้องมีการติดตามเฝ้าระวังผลิตภัณฑ์ยาภายหลังยาออกสู่ตลาด ในการประเมินและลดความเสี่ยงให้เริ่มจากประเด็นดังต่อไปนี้

- การแยกประเภทของความเสี่ยงโดยอาศัยหลักการของการระบุความเสี่ยงตามที่ได้อธิบายไว้ก่อนหน้านี้รวมถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลิตภัณฑ์ เช่น การระบุ intrinsic immunogenic motifs รูปแบบทางเคมีกายภาพ รวมถึงการเกาะกลุ่มของโปรตีน (aggregates) หรือสารเจือปน (variants) ที่มาจากตัวยาหรือกระบวนการผลิต ข้อมูลจากการพัฒนาสูตรตำรับ เช่น การละลายที่ pH ของร่างกาย ตำแหน่งของแอนติเจนเป้าหมาย และอื่นๆ
- สมรรถนะของวิธีวิเคราะห์ที่ได้อธิบายไว้ในแนวทางนี้ อาจมีผลกระทบจากยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ยังอยู่ในกระแสเลือด โดยลดความไวของวิธีวิเคราะห์หาแอนติบอดีต่อยาที่ร่างกายสร้างขึ้น
- กรณีที่มีข้อจำกัดในการตรวจวัดแอนติบอดีที่มีต่อยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี อาจใช้ข้อมูลอื่นเสริม เช่น การตรวจวัดเภสัชพลศาสตร์หรือพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์
- การมีวิธีวิเคราะห์ในการตรวจการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ในช่วงแรก เช่น การวัดการจับของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีช่วงแรก การวัด IgM เพื่อตรวจหาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในช่วงแรก
- ความเปราะบางของกลุ่มประชากร ดัชนีการรักษา (therapeutic index) สภาวะการแพ้ภูมิตนเอง (auto-immune status) การให้ยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วย เป็นต้น
- ในการรักษามะเร็ง การสูญเสียการตอบสนองต่อการรักษาอาจตรวจพบยากกว่าสภาวะทางคลินิกอื่นๆ เนื่องจากยากที่จะเชื่อมโยงการเจริญเติบโตของก้อนเนื้องอกกับการเกิดแอนติบอดี การดำเนินโรคและผลลัพธ์ของการสูญเสียการตอบสนองต่อการรักษามักสังเกตได้ในผู้ป่วยทุกรายหลังจากรักษาไปแล้วระยะหนึ่ง และอาจยากที่จะแยกสิ่งเหล่านี้ออกจากผลที่เกิดจากการกระตุ้นโดยแอนติบอดี ดังนั้นจึงต้องมีการตรวจวัดที่ละเอียดมากขึ้นในระหว่างการศึกษาทางคลินิก เพื่อประมาณการสิ่งที่คาดว่าจะเกิดขึ้นภายหลังได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาแล้ว โดยเฉพาะกรณีที่มีทางเลือกอื่นในการรักษา
- สำหรับวิธีการให้ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีแก่ผู้ป่วยที่บ้านหรือในสถานพยาบาล การรักษาด้วยยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีในสถานพยาบาล อาจจะมีข้อดีกว่าหลายประการในการบรรเทาปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาทางหลอดเลือดหรืออาการแพ้อย่างรุนแรงที่อาจจะเกิดขึ้นได้ในทันที แต่การให้ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีข้อดีกว่าในการดูแลผู้ป่วย ดังนั้นผู้รับอนุญาตต้องประเมินความเสี่ยงของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอันไม่พึงประสงค์และผลที่เกิดจากการใช้ยาทางคลินิก เช่น ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่พบอาการไม่พึงประสงค์ได้บ่อยจากการให้ยาทางใต้ผิวหนังผู้ป่วยควรได้รับการฉีดที่สถานพยาบาล
- การมีทางเลือกในการรักษาหรือวิธีการวินิจฉัยในกรณีที่สูญเสียประสิทธิภาพในการรักษาหรือเหนี่ยวนำปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์หรืออาการแพ้รุนแรง

5.3 การติดตามและการบรรเทาความเสี่ยง

ตามหลักการการระบุความเสี่ยงและการประเมินความเสี่ยง ผู้รับอนุญาตควรจะวางแผนการติดตามและการบรรเทาความเสี่ยงอย่างรอบคอบตั้งแต่เริ่มต้นพัฒนาผลิตภัณฑ์ และตลอดทั้งวัฏจักรของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี ควรมีการทบทวนและปรับแผนเป็นระยะๆ ให้ทันเหตุการณ์ ผู้รับอนุญาตต้องกำหนดระดับความเสี่ยงของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีไว้ที่ระดับที่สูงกว่าที่จะเกิดตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของการพัฒนาทางคลินิกถึงแม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของผลิตภัณฑ์อาจจะไม่ได้ระบุว่ามีความเสี่ยงสูงแต่มีปัจจัยอื่นบ่งถึงความจำเป็นนั้น อาจจำเป็นต้องพิจารณาระดับความเสี่ยงอีกครั้งภายหลังการศึกษาต่างๆ ซึ่งขึ้นอยู่กับผลการศึกษาทางคลินิกที่มีขนาดใหญ่กว่า ผู้รับอนุญาตควรจะแสดงเหตุผลและอธิบายถึงแนวคิดโดยรวมในการออกแบบและขอบเขตของการศึกษาด้านความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ใช้ในระหว่างการพัฒนายาเมื่อยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

สำหรับยาที่กล่าวอ้างว่ามีข้อดีในด้านการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น การกล่าวอ้างในบทสรุปของคุณลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ (Summary of Product Characteristics) ต้องมีข้อมูลที่เหมาะสมในการสนับสนุนการกล่าวอ้างนั้น ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องมีการให้ข้อมูลที่ละเอียดมากขึ้นและการทดสอบเพิ่มเติมในระหว่างการศึกษาทางคลินิก ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับผลลัพธ์ของการประเมินความเสี่ยงที่ได้ การวัดระดับของ subclass IgG หรือ class อื่น ของ Ig ไม่ได้เป็นข้อกำหนดมาตรฐานสำหรับการประเมินการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี แต่อาจต้องมีการวัดระดับของสารเหล่านี้เมื่อมีการตรวจพบความเสี่ยงบางอย่าง ตัวอย่างเช่น

- การตรวจหา IgE ในผู้ป่วยก่อนที่จะให้ยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่มีส่วนประกอบของโครงสร้างคาร์โบไฮเดรตที่ไม่เหมือนในมนุษย์ เช่น galactose-α-1,3-galactose เพื่อป้องกันอาการแพ้อย่างรุนแรง
- การตรวจหา IgE เมื่อพบอุบัติการณ์การแพ้ในระดับสูงจากการได้รับยาครั้งแรกในขั้นตอนการศึกษาทางคลินิกก่อนหน้า
- การตรวจหา IgA ในกรณีที่มีการให้ยาทางจมูก

อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องมีการตรวจหาความสามารถในการทำลายฤทธิ์ของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีว่าเป็นแบบชั่วคราวหรือแบบถาวรโดยการเก็บตัวอย่างซ้ำ

ความถี่และเวลาของการเก็บตัวอย่างและการวิเคราะห์อาจแปรตามระดับความเสี่ยงที่ได้ระบุไว้โดยพิจารณาตามความเหมาะสม สำหรับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่มีความเสี่ยงต่ำซึ่งไม่พบอาการไม่พึงประสงค์หรือการลดลงของประสิทธิภาพ อาจลดความถี่ในการเก็บตัวอย่างในระยะต่อไปของการศึกษาได้ อย่างไรก็ตามต้องจัดเก็บตัวอย่างเลือดอย่างเป็นระบบไว้ตลอดการศึกษา สำหรับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่พิจารณาแล้วว่ามีความเสี่ยงสูงกว่าจำเป็นต้องมีการเก็บตัวอย่างถี่ขึ้นในระหว่างการพัฒนาทางคลินิก ในสถานการณ์แบบนี้แนะนำให้วิเคราะห์ตัวอย่าง ณ เวลาจริง ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกและตลอดช่วงการรักษาซ้ำ จำเป็นต้องวัดระดับแอนติบอดี ตัวบ่งชี้ทางเภสัชจลนศาสตร์ ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพลศาสตร์ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยไปพร้อมๆ กัน เพราะการทำเช่นนี้ทำให้สามารถประเมินนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดแอนติบอดี และทราบว่าผลจากแอนติบอดีมีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลาหรือไม่ ซึ่งจะส่งผลให้เพิ่มค่าไตเตอร์และ/หรือการเปลี่ยนชนิด isotype/ความสมบูรณ์ในการชอบจับของแอนติบอดี แอนติบอดีที่ต้านยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีแบบที่ไม่ทำลายฤทธิ์อาจมีผลต่อประสิทธิภาพทางอ้อมโดยการจับกับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีและมีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของตัวมันเอง

ดังนั้นการตรวจวัดพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อาจจะช่วยในการวางแผนว่าจะวัดการตอบสนองของแอนติบอดีที่ต้านต่อยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีได้อย่างไร

ข้อมูลที่ได้รับจากการวิเคราะห์สามารถใช้ในการจัดการความเสี่ยง เช่น เมื่อการระบุความเสี่ยงและการประเมินความเสี่ยงได้ข้อสรุปว่าการตรวจพบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในระยะแรกจำเป็นต้องหยุดยาโมโนโคลนอลแอนติบอดีการเกิดแอนติบอดีชนิด IgM ที่มีความชอบจับต่ำสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันระยะแรก และการตรวจวัดการตอบสนองของ IgM สามารถช่วยระบุได้ตั้งแต่ระยะแรกว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้การตรวจพบการจับกันของแอนติบอดีหรือแอนติบอดีที่ไม่ทำลายฤทธิ์อาจเป็นการบ่งชี้เริ่มต้นของการเกิดแอนติบอดีทำลายฤทธิ์ในระยะต่อไป

กลยุทธ์ในการลดความเสี่ยง เช่น การศึกษาวิจัยวิธีให้การดูแลอย่างมีประสิทธิภาพแก่ผู้ป่วยที่พบมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน เช่น การให้ยาที่มีความถี่และความแรงมากขึ้นโดยไม่ลดความปลอดภัยของผู้ป่วยและอื่นๆ อย่างไรก็ตามต้องพิจารณาความเป็นไปได้ด้วย

เมื่อผู้รับอนุญาตจัดทำเอกสารเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยาแนะนำให้ผู้รับอนุญาตจัดทำบทสรุปเกี่ยวกับการระบุความเสี่ยง การอธิบายความเสี่ยง การติดตาม การบรรเทาและลดความเสี่ยง เพื่อนำไปจัดทำแผนการจัดการความเสี่ยง (RMP) โดยรวบรวมวิธีการที่เกี่ยวข้องกับการบริหารความเสี่ยง การอภิปรายว่าระบุความเสี่ยงอย่างไรโดยอาศัยข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมา และความเสี่ยงที่มีโอกาสเกิด หรือข้อมูลที่ขาดหายไปควรมีการดูแลจัดการภายหลังการได้รับอนุญาตทะเบียนตำรับยาแล้ว

คำรับรองต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง

1. คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง
2. คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง
3. คำรับรองการควบคุมการจัดส่งและการจัดเก็บยาชีววัตถุคล้ายคลึง
4. คำรับรองการแจ้งข้อมูลการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศต่างๆ
5. คำรับรองการแจ้งข้อมูลสิทธิบัตรยา
6. คำรับรองในการส่งเอกสารเพิ่มเติมในการศึกษาความคงสภาพของยา
7. คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อการส่งออกต่างประเทศ
8. คำรับรองการส่งหนังสือแจ้งผลการพิจารณาหรือหนังสือรับรองมาตรฐานสถานที่ผลิตยาในต่างประเทศ
9. คำรับรองในการส่งเอกสารเพิ่มเติมในการศึกษาความคงสภาพของยา
10. คำรับรองเงื่อนไขการแจ้งรายการเลือกเก็บยาคืน ของผู้รับอนุญาตผลิต และนำหรือสั่งฯ ยาแผนปัจจุบัน และยาแผนโบราณเข้ามาในราชอาณาจักร

คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ข้าพเจ้า .....

☐ ผู้รับอนุญาตผลิตยาฯ ☐ ผู้รับอนุญาตผลิตยาฯ

ในนามของ .....ตาม

ใบอนุญาตเลขที่ .....ซึ่งเป็นผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียน

ตำรับยาชื่อ.....เลขรับที่.....ขอให้คำรับรองดังนี้

ข้าพเจ้าได้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาพร้อมด้วยหลักฐานครบถ้วนตามที่ระบุไว้ในคู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาและส่งมอบยาบรรจุเสร็จตามตำรับที่ขึ้นทะเบียนฯ มาเป็นตัวอย่างจำนวน 1 หน่วยบรรจุให้กับสำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ให้ข้าพเจ้านำตัวอย่างยาตามข้อ 1 มาเก็บไว้ในสถานที่เก็บยาของบริษัทฯ ในสภาพเดิม ซึ่งตั้งอยู่ ณ เลขที่.....ตรอก/ซอย.....

ถนน.....แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....

จังหวัด.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....

ตัวอย่างยาที่คืนให้กับข้าพเจ้าทำเครื่องหมาย.....กำกับไว้

ข้าพเจ้ายินดีส่งมอบตัวอย่างยาให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อประกอบการพิจารณาคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาได้ทุกเวลา

ข้าพเจ้าจะปฏิบัติตามคำรับรองที่ให้ไว้ทุกประการ หากข้าพเจ้าไม่ปฏิบัติตามไม่ว่ากรณีใดๆ ข้าพเจ้ายินยอมให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยายกเลิกคำขอขึ้นทะเบียนตำรับหรือทะเบียนตำรับยาที่ขึ้นได้แล้วของคำขึ้นทะเบียนตำรับยาดังกล่าวข้างต้น

จึงลงชื่อไว้เป็นสำคัญต่อพนักงานเจ้าหน้าที่

ลงชื่อ.....ผู้รับอนุญาต

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงชื่อ.....พนักงานเจ้าหน้าที่

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars Products)

เขียนที่.....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ. .....

ข้าพเจ้า .....

☐ ผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร ☐ ผู้รับอนุญาตผลิตยาฯ

โดยมีผู้ดำเนินกิจการชื่อ .....

ซึ่งเป็นผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงชื่อ.....เลขรับที่.....

ยาชีววัตถุอ้างอิงที่ใช้ในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันชื่อ.....เลขทะเบียนที่.....

ขอให้คำรับรองต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในการขึ้นทะเบียนตำรับยาข้างต้นดังต่อไปนี้

1. จะดำเนินการติดตามความปลอดภัยของยานี้ และรวบรวมข้อมูลนำเสนอสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ทุก.....เดือน โดยดำเนินการให้เป็นไปตามแผนการติดตามความปลอดภัยที่ยื่นและได้รับอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
2. เมื่อได้นำสั่งยาเข้ามาฯ หรือผลิต หรือแบ่งบรรจุแล้ว จะแจ้งปริมาณการนำสั่ง หรือผลิต หรือแบ่งบรรจุ (แล้วแต่กรณี) รวมทั้งสถานที่เก็บยาต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทุกครั้ง ซึ่งเจ้าหน้าที่ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจมาตรวจได้ทุกโอกาส

หากข้าพเจ้าไม่ปฏิบัติตามเงื่อนไขดังกล่าวข้างต้นแล้วข้าพเจ้ายินยอมให้กระทรวงสาธารณสุขเพิกถอนทะเบียนตำรับยาดังกล่าวได้ ในฐานะเป็นยาที่ไม่ปลอดภัยในการใช้ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ 5) พ.ศ. 2530

จึงลงชื่อไว้เป็นสำคัญต่อพนักงานเจ้าหน้าที่

ลงชื่อ.....ผู้รับอนุญาต

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงชื่อ.....พนักงานเจ้าหน้าที่

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

คำรับรองการควบคุมการจัดส่งและการจัดเก็บยาชีววัตถุคล้ายคลึง

เขียนที่.....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ. .....

ข้าพเจ้า .....

☐ ผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร ☐ ผู้รับอนุญาตผลิตยาฯ

โดยมีผู้ดำเนินกิจการชื่อ .....

ซึ่งเป็นผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงชื่อ.....เลขรับที่.....

ยาชีววัตถุอ้างอิงที่ใช้ในการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันชื่อ.....เลขทะเบียนที่.....

ขอให้คำรับรองต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในการขึ้นทะเบียนตำรับยาข้างต้นไว้ว่า

จะดำเนินการควบคุมการจัดส่งและการจัดเก็บยาชีววัตถุคล้ายคลึงข้างต้นนี้ ให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดส่งยา (Guide to Good Distribution Practice; GDP) และหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการจัดเก็บยา (Guide to Good Storage Practice; GSP) ขององค์การอนามัยโลก

หากข้าพเจ้าไม่ปฏิบัติตามเงื่อนไขดังกล่าวข้างต้นแล้วข้าพเจ้ายินยอมให้กระทรวงสาธารณสุขเพิกถอนทะเบียนตำรับยาดังกล่าวได้ในฐานะเป็นยาที่ไม่ปลอดภัยในการใช้ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ 5) พ.ศ. 2530

จึงลงชื่อไว้เป็นสำคัญต่อพนักงานเจ้าหน้าที่

ลงชื่อ.....ผู้รับอนุญาต

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงชื่อ.....พนักงานเจ้าหน้าที่

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

คำรับรองการแจ้งข้อมูลการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศต่าง ๆ

ตำรับยาชื่อ.....เลขรับที่.....

สูตรตัวยาสำคัญ.....

รายชื่อประเทศที่ยานี้ได้รับอนุญาตให้จำหน่ายได้

Country	Approval Date	Category / Condition of Approval	Indication	Registration Name	Remark
ประเทศผู้ผลิต (.....)	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....

ให้ระบุในช่อง Remark ดังนี้

1. Non Approval กรณีไม่มีจำหน่ายเนื่องจากไม่ได้รับอนุญาตให้จดทะเบียน
2. Non Application กรณีไม่มีจำหน่ายเนื่องจากไม่ได้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียน

ลงชื่อ.....ผู้รับอนุญาต

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

คำรับรองการแจ้งข้อมูลสิทธิบัตรยา
หากไม่แจ้งข้อมูลใดๆ จะถือว่ายาไม่มีสิทธิบัตร

ตำรับยาชื่อ.....เลขรับที่.....

สูตรตัวยาสำคัญ.....

รายชื่อประเทศที่ยานี้ได้จดทะเบียนสิทธิบัตร

Country	Application Date	Date of Patent granted	Term of Protection (Expiry Date)
ประเทศแรกที่ยานี้ได้รับจดทะเบียนสิทธิบัตร (.....)	.....	.....	.....
ไทย	.....	.....	.....
ประเทศอื่น ๆ	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....

ลงชื่อ.....ผู้รับอนุญาต

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงชื่อ.....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

หมายเหตุ

1. ต้องมีการรับรองความถูกต้องและความเป็นจริงของข้อมูลที่แจ้งโดยผู้รับอนุญาตฯเป็นผู้ยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยา
2. กรณีได้รับสิทธิบัตรในประเทศอื่นๆ ที่เป็นประเทศแรกในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2529-30 กันยายน 2534 และประสงค์ขอดำเนินการติดตามความปลอดภัยตามมาตรการชั่วคราวต้องส่งเอกสารหลักฐานแสดงการจดสิทธิบัตรในประเทศแรกพร้อมรายละเอียดการประดิษฐ์ซึ่งรับรองความถูกต้องของเอกสารโดยหน่วยงานที่รับผิดชอบในการจดสิทธิบัตร
3. กรณีได้รับสิทธิบัตรในประเทศไทย ให้ส่งเอกสารหลักฐานการจดสิทธิบัตรพร้อมรายละเอียดการ ประดิษฐ์รับรองความถูกต้องของเอกสารโดยผู้รับอนุญาตฯ ซึ่งเป็นผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

คำรับรองในการส่งเอกสารเพิ่มเติมในการศึกษาความคงสภาพของยา

ข้าพเจ้าขอรับรองว่าจะมอบข้อมูลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวในสภาวะที่ระบุไว้ ตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา ชื่อ .....เลขรับที่ .....ของบริษัทฯ/ ห้างฯ .....

เพื่อสนับสนุนการกำหนดอายุการใช้ตามที่ขออนุมัติไว้ และภายหลังจากได้ทะเบียนตำรับยาแล้ว หากพบว่ามียารุ่นหนึ่งรุ่นใดไม่เข้ามาตรฐานตามกำหนด อันเนื่องมาจากความไม่คงสภาพของตัวยาตามที่สภาวะที่ระบุไว้ ผู้ผลิตจะต้องเรียกเก็บยาคืนจากท้องตลาด และรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ลงชื่อ.....ผู้รับอนุญาต
(.....)
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงชื่อ.....ผู้มีหน้าที่ปฏิบัติการ
(.....)
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อการส่งออกต่างประเทศ

เขียนที่.....
วันที่.....เดือน.....พ.ศ. .....

ข้าพเจ้า (ชื่อผู้รับอนุญาต) .....
มีผู้ดำเนินกิจการชื่อ.....ได้รับใบอนุญาต.....
ใบอนุญาตที่..... ณ สถานที่ชื่อ .....

ขอรับรองว่า ตามที่ข้าพเจ้าได้ยื่นทะเบียนตำรับยาชื่อ.....
เลขรับที่.....เพื่อให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พิจารณาทะเบียนตำรับยาเพื่อการส่งออกต่างประเทศอย่างเร่งด่วนนั้น ข้าพเจ้าจะส่งรายงานว่ามีการส่งยาออกจำหน่ายในประเทศพร้อมทั้งแนบหลักฐานแสดงการส่งออกภายในเวลา.....เดือน หลังจากได้รับอนุมัติเลขทะเบียนของตำรับยานี้แล้ว

ในกรณีที่ข้าเจ้าไม่ปฏิบัติหรือดำเนินการดังกล่าวข้างต้น ข้าพเจ้ายินยอมให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาระงับการให้สิทธิ์ในการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อการส่งออกต่างประเทศอย่างเร่งด่วนในคำขอทะเบียนต่อๆ ไป

ลงชื่อ.....ผู้รับอนุญาต
(.....)
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงชื่อ.....พนักงานเจ้าหน้าที่
(.....)
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงชื่อ.....พยาน
(.....)

ลงชื่อ.....พยาน
(.....)

คำรับรองการส่งหนังสือแจ้งผลการพิจารณาหรือหนังสือรับรองมาตรฐานสถานที่ผลิตยาในต่างประเทศ

เขียนที่.....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ. .....

ข้าพเจ้า .....

เป็นผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร ☐ แผนปัจจุบัน ☐ แผนโบราณ ในนามของ (ชื่อสถานที่).....

ตามใบอนุญาตเลขที่.....ซึ่งเป็นผู้ยื่น ☐ คำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ☐ คำขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงสถานที่ผลิตยาในต่างประเทศ ทะเบียนตำรับยา ชื่อ .....

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า จะส่งหนังสือแจ้งผลการพิจารณามาตรฐานสถานที่ผลิตยาในต่างประเทศ หรือหนังสือรับรองมาตรฐานสถานที่ผลิตยาในต่างประเทศที่ออกโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ภายในวันที่ ๓๑ ธันวาคม ของทุกปี หากข้าพเจ้าไม่ปฏิบัติหรือดำเนินการตามระยะเวลาที่กำหนดดังกล่าว ข้าพเจ้าจะยกเลิกคำขอฯ หรือทะเบียนตำรับยาดังกล่าวภายใน ๓๐ วันนับจากวันที่กำหนด

ลงชื่อ.....ผู้รับอนุญาต

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงชื่อ.....พนักงานเจ้าหน้าที่

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงชื่อ.....พยาน

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงชื่อ.....พยาน

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

คำรับรองในการส่งเอกสารเพิ่มเติมในการศึกษาความคงสภาพของยา

ข้าพเจ้าขอรับรองว่าจะส่งมอบข้อมูลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวในสภาวะที่ระบุไว้ตามที่ขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ ..... เลขรับ.....ของบริษัทฯ / ห้างฯ

.....

เพื่อสนับสนุนการกำหนดอายุการใช้ตามที่ขออนุมัติไว้ และภายหลังจากได้ทะเบียนตำรับยาแล้ว หากพบว่ามียารุ่นหนึ่งรุ่นใดไม่เข้ามาตรฐานตามกำหนด อันเนื่องมาจากความไม่คงสภาพของตัวยาตามที่สภาวะที่ระไว้ ผู้ผลิตจะต้องเรียกเก็บยาคืนจากท้องตลาดและรายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ลงชื่อ.....ผู้รับอนุญาต

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงชื่อ.....พนักงานเจ้าหน้าที่

(.....)

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

คำรับรองเงื่อนไขการแจ้งรายการเรียกเก็บยาคืน
ของผู้รับอนุญาตผลิต และนำหรือสั่ง ยาแผนปัจจุบันและแผนโบราณเข้ามาในราชอาณาจักร

เขียนที่.....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ. .....

ข้าพเจ้า .....

☐ ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน / ยาแผนโบราณ ☐ นำหรือสั่งยาแผนปัจจุบัน / แผนโบราณ ในนามของ (ชื่อสถานที่).....ตามใบอนุญาตเลขที่ ..... ซึ่งเป็นผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชื่อ.....เลขรับที่..... เลขทะเบียนที่.....ขอให้คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยา ดังนี้

ข้าพเจ้าขอรับรองว่ากรณีมีการเรียกเก็บยาคืนไม่ว่าจากสาเหตุใด ข้าพเจ้าจะส่งรายละเอียดการเรียกเก็บยาคืนดังกล่าว ตามแบบรายการเรียกเก็บยาคืนที่แนบท้ายคำรับรองนี้ ภายใน ๓๐ วัน นับแต่เริ่มมีการดำเนินการดังกล่าว

ข้าพเจ้าขอรับรองว่าจะปฏิบัติตามคำรับรองที่ให้ไว้ทุกประการ หากข้าพเจ้าไม่ปฏิบัติตามไม่ว่ากรณีใดๆ ข้าพเจ้ายินยอมให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยายกเลิกคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา หรือ ทะเบียนตำรับยาที่ได้รับอนุมัติใบสำคัญแล้วดังกล่าวข้างต้น

จึงลงชื่อไว้เป็นสำคัญต่อพนักงานเจ้าหน้าที่

ลงชื่อ.....ผู้รับอนุญาต
(.....)
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ลงชื่อ.....พนักงานเจ้าหน้าที่
(.....)
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

รายการเอกสารประกอบคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

- แบบ ชค.1 (FORM-SBP 1): รายการเอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (Administrative data and product information)
- แบบ ชค.2 (FORM-SBP 2): รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านคุณภาพ (Quality Document)
- แบบ ชค.3 (FORM-SBP 3): รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Non-clinical document)
- แบบ ชค.4 (FORM-SBP 4): รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านการศึกษาทางคลินิก (Clinical document)
- แบบ ชค.5 (FORM-SBP 5): รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านการติดตามความปลอดภัยและแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา (Pharmacovigilance and risk management plan)

แบบ ชค.1
FORM-SBP 1

รายการเอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลของผลิตภัณฑ์ (Administrative data and product information)

1. ชื่อยาชีววัตถุคล้ายคลึง.....
2. ชื่อยาชีววัตถุอ้างอิง.....
3. ยาชีววัตถุคล้ายคลึงเป็น ☐ ยาเดี่ยว ☐ ยาผสม

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
ส่วนที่ 1 (Part 1) : เอกสารข้อมูลทั่วไปและข้อมูลผลิตภัณฑ์ (ADMINISTRATIVE DATA AND PRODUCT INFORMATION)				
ตอนที่ A (Section A) : คำนำ (Introduction)				
ตอนที่ B (Section B) : สารบัญ (Table of Contents)				
ตอนที่ C (Section C) : เอกสารที่ยื่น				
1. แบบฟอร์มคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา				
1.1 แบบฟอร์มคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ย.1)				
1.2 รูปถ่ายยาที่ขอขึ้นทะเบียน				
2. หนังสือรับรองต่างๆ (Certificates)				
2.1 กรณีที่ผลิตภัณฑ์ผลิตภายในประเทศ				
2.1.1 สำเนาใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน				
2.1.2 หนังสือรับรอง GMP ของสถานที่ผลิต				
2.1.3 Certificate of Origin ของ active ingredient raw material				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
2.2 กรณีที่ผลิตภัณฑ์นำหรือสั่งเข้ามาในราชอาณาจักร				
2.2.1 สำเนาใบอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร				
2.2.2 หนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ยา (Certificate of Pharmaceutical Product) และ ในกรณีที่จะนำมาขึ้นทะเบียนในประเทศไทยประเทศแรก				
2.2.3 สำเนาหนังสือรับรอง GMP ของผู้ผลิตต่างประเทศ				
3. ฉลาก (Labelling)				
4. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา (Product Information)				
4.1 ข้อมูลโดยสรุปของผลิตภัณฑ์ตามแบบ Summary of Product Characteristics (SPC) หรือ Product Data Sheet				
4.2 เอกสารกำกับยา (Package Insert, PI)				
4.3 เอกสารข้อมูลสำหรับผู้ป่วย (Patient Information Leaflet, PIL)*				
5. คำขออนุญาตผลิต/นำสั่งยาตัวอย่าง				
5.1 คำขออนุญาตผลิตยาตัวอย่างเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ ผ.ย.8) ที่ได้รับอนุญาตแล้ว				
5.2 คำขออนุญาตนำหรือสั่งยาตัวอย่างเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา (แบบ น.ย.8) ที่ได้รับอนุญาตแล้ว				
6. คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียน (Applicant Declaration)				
6.1 คำรับรองผู้ยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง				
6.2 คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
6.3 คำรับรองการแจ้งข้อมูลการขึ้นทะเบียนยาในประเทศต่างๆ				
6.4 คำรับรองการควบคุมการจัดส่งและการจัดเก็บยาชีววัตถุคล้ายคลึง				
6.5 คำรับรองอื่นๆ (ถ้ามี)				
6.5.1 คำรับรองในการส่งเอกสารเพิ่มเติมในการศึกษาความคงสภาพของยา				
6.5.2 คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาเฉพาะกลุ่ม (กรณียาจำหน่ายได้เฉพาะในโรงพยาบาล/สถานพยาบาล)				
6.5.3 คำรับรองเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อการส่งออก (แบบ ส.อ.1)				
6.5.4 หนังสือแจ้งชื่อยาสำหรับส่งออก (กรณีที่มีชื่อยาสำหรับส่งออกไม่ตรงกับชื่อยาที่จำหน่ายในประเทศ)				
6.5.5 หนังสือติดต่อระหว่างประเทศคู่ค้า หรือ Invoice หรือ Proforma Invoice หรือ Letter of Credit (กรณีส่งออก)				
6.5.6 หนังสือมอบอำนาจฉบับลงวันที่.....				
7. แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลทะเบียนตำรับยา				
8. ผลวิเคราะห์จากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ระบุหัวข้อและผลที่ได้จากการวิเคราะห์				
ส่วนที่ 2 (Part 2) : เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลด้านคุณภาพของยา (QUALITY DOCUMENT)				
ส่วนที่ 3 (Part 3) : เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลความปลอดภัยของยา : ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก (SAFETY: NONCLINICAL DOCUMENT)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
ส่วนที่ 4 (Part 4) : เอกสารหลักฐานแสดงข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา : ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (SAFETY & EFFICACY : CLINICAL DOCUMENT)				
ส่วนที่ 5 (Part 5) : เอกสารหลักฐานแสดงแผนประกอบข้อมูลด้านการติดตามความปลอดภัยและแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา (Pharmacovigilance and Risk Management Plan)				

* ยื่นเอกสารเพิ่มเติมในกรณีร้องขอ **เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานเฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์

รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านคุณภาพ (Checklist of Common Technical Document : Part Quality)

1. ชื่อยาชีววัตถุคล้ายคลึง.....
2. ชื่อยาชีววัตถุอ้างอิง.....
3. ยาชีววัตถุคล้ายคลึงเป็น ☐ ยาเดี่ยว ☐ ยาผสม
4. รายการเอกสารอื่นที่ยื่น

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
ตอนที่ A (Section A) : สารบัญ (Table of Contents)				
ตอนที่ B (Section B) : บทสรุปโดยรวมด้านคุณภาพ (Quality Overall Summary)				
S วัตถุดิบตัวยาสำคัญ (Drug Substance)				
S1 ข้อมูลทั่วไป (General Information)				
1.1 ชื่อ (Nomenclature)				
1.2 โครงสร้าง (Structure)				
1.3 คุณสมบัติทั่วไป (General Properties)				
S2 การผลิต (Manufacture)				
2.1 ผู้ผลิต (อาจมีมากกว่าหนึ่ง) (Manufacturer(s))				
2.2 คำอธิบายกระบวนการผลิตและวิธีควบคุมกระบวนการผลิต (Description of Manufacturing Process and Process Controls)				
2.3 การควบคุมวัตถุดิบ (Control of Materials)				
2.4 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ และ สารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
2.5 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)				
2.6 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)				
S3 การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization)				
3.1 การแสดงโครงสร้างและลักษณะเฉพาะอื่นๆ (Elucidation of Structure and other characteristics)				
3.2 สิ่งปนเปื้อน (Impurities)				
S4 การควบคุมวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (Control of Drug Substance)				
4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)				
4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures ; State of the art technology)				
4.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)				
4.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analyses)				
4.5 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)				
S5 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)				
S6 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)				
S7 ความคงสภาพ (Stability)				
S8 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณลักษณะ				
8.1 คุณลักษณะเฉพาะ (Characterization)				
8.2 สิ่งปนเปื้อน (Impurity)				
8.3 ความคงสภาพ (Stability) : สภาวะกดดัน และสภาวะเร่ง				
8.4 อื่นๆ (ถ้ามี)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
P ผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product)				
P1 ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and Composition)				
P2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)				
2.1 ข้อมูลการศึกษาพัฒนา (Information on Development Studies)				
2.2 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product)				
2.3 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished Product)				
2.4 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)				
2.5 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)				
2.6 ฤทธิ์ทางชีวภาพ (Biological activity)				
2.7 ความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ (Compatibility)				
P3 การผลิต (Manufacture)				
3.1 สูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch Formula)				
3.2 กระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (Manufacturing Process and Process Control)				
3.3 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ และ สารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)				
3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ และ/หรือ การประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)				
P4 การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of excipients)				
4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)				
4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
4.3 สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ (Excipient of Human or Animal Origin)				
4.4 สารปรุงแต่งที่เป็นสารชนิดใหม่ (Novel Excipients)				
P5 การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Control of Finished Product)				
5.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)				
5.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)				
5.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)				
5.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analyses)				
5.5 การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน (Characterization of Impurities)				
5.6 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)				
P6 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)				
P7 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)				
P8 ความคงสภาพ (Stability)				
P9 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึง (Comparability exercise) ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง				
9.1 การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization)				
9.2 คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (Physicochemical properties)				
9.3 ฤทธิ์ทางชีวภาพ (Biological activity)				
ตอนที่ C (Section C) : เนื้อหาข้อมูลด้านคุณภาพ (Body of Quality Data)				
S วัตถุดิบตัวยาสำคัญ (Drug Substance)				
S1 ข้อมูลทั่วไป (General Information)				
1.1 ชื่อ (Nomenclature)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
1.2 โครงสร้าง (Structure)				
1.3 คุณสมบัติทั่วไป (General Properties)				
S2 การผลิต (Manufacture)				
2.1 ผู้ผลิต (อาจมีมากกว่าหนึ่ง) (Manufacturer(s))				
2.2 คำอธิบายกระบวนการผลิตและวิธีควบคุมกระบวนการผลิต (Description of Manufacturing Process and Process Controls)				
2.3 การควบคุมวัตถุดิบ (Control of Materials)				
2.4 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ และ สารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)				
2.5 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิตและ/หรือการประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)				
2.6 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)				
S3 การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization)				
3.1 การแสดงโครงสร้างและลักษณะเฉพาะอื่นๆ (Elucidation of Structure and other characteristics)				
3.2 สิ่งปนเปื้อน (Impurities)				
S4 การควบคุมวัตถุดิบตัวยาสำคัญ (Control of Drug Substance)				
4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)				
4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)				
4.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)				
4.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analyses)				
4.5 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)				
S5 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
S6 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)				
S7 ความคงสภาพ (Stability)				
S8 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านคุณลักษณะ (ถ้ามี)				
8.1 คุณลักษณะเฉพาะ (Characterization)				
8.2 สิ่งปนเปื้อน (Impurity)				
8.3 ความคงสภาพ (Stability) : สภาวะกดดัน และสภาวะเร่ง				
8.4 อื่นๆ (ถ้ามี)				
P ผลิตภัณฑ์ยา (Drug Product)				
P1 ลักษณะยาและส่วนประกอบ (Description and Composition)				
P2 การพัฒนาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Development)				
2.1 ข้อมูลการศึกษาพัฒนา (Information on Development Studies)				
2.2 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา (Components of the Drug Product)				
2.3 ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Finished Product)				
2.4 การพัฒนากระบวนการผลิต (Manufacturing Process Development)				
2.5 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)				
2.6 ฤทธิ์ทางชีวภาพ (Biological activity)				
2.7 ความเข้ากันได้ของผลิตภัณฑ์ (Compatibility)				
P3 การผลิต (Manufacture)				
3.1 สูตรยาต่อรุ่นการผลิต (Batch Formula)				
3.2 กระบวนการผลิตและวิธีการควบคุมกระบวนการผลิต (Manufacturing Process and Process Control)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
3.3 การควบคุมขั้นตอนการผลิตที่สำคัญ และ สารมัธยันตร์ (Control of Critical Steps and Intermediates)				
3.4 การตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการ และ/หรือ การประเมินผล (Process Validation and/or Evaluation)				
P4 การควบคุมสารปรุงแต่ง (Control of excipients)				
4.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)				
4.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)				
4.3 สารปรุงแต่งที่มีแหล่งกำเนิดจากมนุษย์หรือสัตว์ (Excipient of Human or Animal Origin)				
4.4 สารปรุงแต่งที่เป็นสารชนิดใหม่ (Novel Excipients)				
P5 การควบคุมผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป (Control of Finished Product)				
5.1 ข้อกำหนดเฉพาะ (Specification)				
5.2 วิธีการวิเคราะห์ (Analytical Procedures)				
5.3 การตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการวิเคราะห์ (Validation of Analytical Procedures)				
5.4 การวิเคราะห์การผลิตแต่ละรุ่น (Batch Analyses)				
5.5 การตรวจลักษณะเฉพาะของสารเจือปน (Characterization of Impurities)				
5.6 การชี้แจงเหตุผลของข้อกำหนดเฉพาะ (Justification of Specification)				
P6 สารมาตรฐานหรือวัสดุมาตรฐาน (Reference Standards or Materials)				
P7 ระบบปิดของภาชนะบรรจุ (Container Closure System)				
P8 ความคงสภาพ (Stability)				
P9 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึง (Comparability exercise) ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิง				
9.1 การตรวจลักษณะเฉพาะ (Characterization)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
9.2 คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (Physicochemical properties)				
9.3 ฤทธิ์ทางชีวภาพ (Biological activity)				
ตอนที่ D (Section D) : เอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (Key Literature Reference)				

* ยื่นเอกสารเพิ่มเติมในกรณีร้องขอ **เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานเฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์

รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Checklist of Common Technical Document : Part Non-clinical)

1. ชื่อยาชีววัตถุคล้ายคลึง.....
2. ชื่อยาชีววัตถุอ้างอิง.....
3. ยาชีววัตถุคล้ายคลึงเป็น ☐ ยาเดี่ยว ☐ ยาผสม
4. รายการเอกสารอื่นที่ยื่น

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
ตอนที่ A (Section A) : สารบัญ (Table of Contents)				
ตอนที่ B (Section B) : ภาพรวมของส่วนข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Nonclinical Overall)				
1. เกณฑ์โดยทั่วไป (General Aspect)				
2. เนื้อหาและรูปแบบโครงสร้าง (Content and structural format)				
ตอนที่ C (Section C) : บทสรุปของข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ในลักษณะคำบรรยายและตาราง (Nonclinical Summary : Written and Tabulated)				
1. บทสรุปของข้อมูลที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิกในลักษณะคำบรรยาย (Nonclinical Written Summary)				
1.1 เภสัชวิทยา (Pharmacology)				
1.1.1 เภสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ (Primary Pharmacodynamics)				
1.1.2 เภสัชพลศาสตร์ทุติยภูมิ (Secondary Pharmacodynamics)				
1.1.3 เภสัชวิทยาความปลอดภัย (Safety Pharmacology)				
1.1.4 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmcodynamics Drug Interactions)				
1.2 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)				
1.2.1 การดูดซึม (Absorption)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
1.2.2 การกระจายยา (Distribution)				
1.2.3 การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism)				
1.2.4 การกำจัดยา (Excretion)				
1.3 พิษวิทยา (Toxicology)				
1.3.1 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาครั้งเดียว (Single dose toxicity)				
1.3.2 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ (Repeat dose toxicity)				
1.3.3 การก่อมะเร็ง (Carcinogenicity)*				
1.3.4 ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อน* (Reproductive and developmental toxicity)				
1.3.4.1 ความสามารถในการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อนในระยะแรก* (Fertility and early embryonic development)				
1.3.4.2 พัฒนาการของเอมบริโอ-ตัวอ่อนในครรภ์* (Embryo-fetal development)				
1.3.4.3 พัฒนาการของตัวอ่อนทั้งก่อนคลอดหรือหลังคลอดรวมทั้งหน้าที่ของตัวแม่* (Prenatal and postnatal development)				
1.3.5 ความทนเฉพาะที่ (Local tolerance)				
1.3.6 พิษจลนศาสตร์ (Toxicokinetics)*				
1.4 การเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน				
1.4.1 เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic)				
1.4.2 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)				
1.4.3 พิษวิทยา (Toxicology)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
ตอนที่ D (Section D) : รายงานการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (Nonclinical Study Report)				
1. สารบัญ (Table of Contents)				
2. เภสัชวิทยา (Pharmacology)				
2.1 เภสัชพลศาสตร์ปฐมภูมิ (Primary Pharmacodynamics)				
2.2 เภสัชพลศาสตร์ทุติยภูมิ (Secondary Pharmacodynamics)				
2.3 เภสัชวิทยาความปลอดภัย (Safety Pharmacology)				
2.4 อันตรกิริยาของยาในด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmcodynamics Drug Interactions)				
3. เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)				
3.1 การดูดซึม (Absorption)				
3.2 การกระจายยา (Distribution)				
3.3 การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism)				
3.4 การกำจัดยา (Excretion)				
4. พิษวิทยา (Toxicology)				
4.1 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาครั้งเดียว (Single dose toxicity)				
4.2 ความเป็นพิษที่เกิดจากการให้ยาซ้ำๆ (Repeat dose toxicity)				
4.3 การก่อมะเร็ง (Carcinogenicity) *				
4.3.1 การศึกษาในระยะยาว (Long term studies) *				
4.3.2 การศึกษาในระยะสั้นหรือในระยะปานกลาง (Short or medium term studies) *				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
4.3.3 การศึกษาอื่นๆ (Other studies) *				
4.4 ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อน* (Reproductive and developmental toxicity)				
4.4.1 ความสามารถในการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อนในระยะแรก * (Fertility and early embryonic development)				
4.4.2 พัฒนาการของเอมบริโอ-ตัวอ่อนในครรภ์ (Embryo-fetal development) *				
4.4.3 พัฒนาการของตัวอ่อนทั้งก่อนคลอดหรือหลังคลอดรวมทั้งหน้าที่ของตัวแม่* (Prenatal and postnatal development including Maternal Function)				
4.4.4 การศึกษาในลูกสัตว์ที่ได้รับยา และ/หรือ ได้รับการประเมินเพิ่มเติม * (Studies in which the offspring are dosed and/or further evaluated)				
4.5 ความทนเฉพาะที่ (Local tolerance)				
4.6 การศึกษาพิษวิทยาอื่นๆ* (Other toxicity studies, if available)				
4.6.1 การก่อภูมิต้านทาน (Antigenicity)				
4.6.2 พิษต่อระบบภูมิคุ้มกัน (Immunotoxicity)				
4.6.3 การติดยา* (Dependence)				
4.6.4 เมแทบอไลท์* (Metabolites)				
4.6.5 สารเจือปน* (Impurities)				
4.6.6 อื่นๆ* (Other)				
5. การทดสอบความเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกัน				
5.1 เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic)				
5.2 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)				
5.3 พิษวิทยา (Toxicology)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
ตอนที่ E (Section E) : การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Immunogenicity)**				
ตอนที่ F (Section F) : เอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (List of Key Literature Reference)				

* ยื่นเอกสารเพิ่มเติมในกรณีร้องขอ **เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานเฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์

รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านการศึกษาทางคลินิก (Checklist of Common Technical Document : Part Clinical)

1. ชื่อยาชีววัตถุคล้ายคลึง.....
2. ชื่อยาชีววัตถุอ้างอิง.....
3. ยาชีววัตถุคล้ายคลึงเป็น ☐ ยาเดี่ยว ☐ ยาผสม
4. รายการเอกสารอื่นที่ยื่น

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
ตอนที่ A (Section A) : สารบัญ (Table of Contents)				
ตอนที่ B (Section B) : ภาพรวมข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิก (Comparability Clinical Study Overall)				
1. ภาพรวมของชีวเภสัชกรรม (Overview of Biopharmaceutics)				
2. ภาพรวมของเภสัชวิทยาทางคลินิก (Overview of Clinical Pharmacology)				
3. ภาพรวมด้านประสิทธิภาพในการรักษา (Overview of Efficacy)				
4. ภาพรวมด้านความปลอดภัย (Overview of Safety)				
ตอนที่ C (Section C) : บทสรุปของข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิก (Comparability Clinical Study Summary)				
1. บทสรุปของการศึกษาทางชีวเภสัชกรรมและวิธีวิเคราะห์ที่เกี่ยวข้อง (Summary of Biopharmaceutical Studies and Associated Analytical Method)				
1.1 ความเป็นมาและภาพรวม (Background and Overview)				
1.2 บทสรุปของผลการศึกษาแต่ละการศึกษา (Summary of Results of Individual Studies)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
1.3 การเปรียบเทียบและวิเคราะห์ผลของการศึกษาต่างๆ (Comparison and Analyses of Results Across Studies)				
2. บทสรุปของการเปรียบเทียบความคล้ายคลึงด้านเภสัชวิทยาทางคลินิก(Summary of Clinical Pharmacology Comparability Exercise)				
2.1 ความเป็นมาและภาพรวม (Background and Overview)				
2.2 บทสรุปของผลการศึกษาแต่ละการศึกษา (Summary of Results of Individual Studies)				
2.3 การเปรียบเทียบและวิเคราะห์ผลของการศึกษาต่างๆ (Comparison and Analyses of Results Across Studies)				
2.4 การศึกษาพิเศษต่างๆ (Special Studies)				
3. บทสรุปการศึกษาเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพทางคลินิก (Summary of Clinical Efficacy Comparability Exercise)				
3.1 ความเป็นมาและภาพรวมของประสิทธิภาพทางคลินิก (Background and Overview)				
3.2 บทสรุปของผลการศึกษาแต่ละการศึกษา (Summary of Results of Individual Studies)				
3.3 การเปรียบเทียบและวิเคราะห์ผลของการศึกษาต่างๆ (Comparison and Analyses of Results Across Studies)				
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิกที่สัมพันธ์กับขนาดยาที่แนะนำ (Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations)				
3.5 ความต่อเนื่องของประสิทธิผลและ/หรือ ความทนต่อยา(Persistence of Efficacy and/or Tolerance Effects)				
ภาคผนวก 3 (Appendix 3)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
4. บทสรุปการศึกษาเปรียบเทียบด้านความปลอดภัยทางคลินิก (Summary of Clinical Safety Comparability Exercise)				
4.1 การได้รับยา (Exposure to the Drug)				
4.2 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่างๆ (Adverse Events)				
4.3 การประเมินผลทางคลินิกจากห้องปฏิบัติการ (Clinical Laboratory Evaluations)				
4.4 สัญญาณชีพ, สิ่งที่พบจากการตรวจร่างกาย, และข้อสังเกตอื่นๆ ที่เกี่ยวกับความปลอดภัย (Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety)				
4.5 ความปลอดภัยในกลุ่มพิเศษ และในสถานการณ์พิเศษ (Safety in Special Groups and Situations)				
4.6 ข้อมูลหลังจากการจำหน่ายยา (Post-marketing Data)				
5. บทความย่อของแต่ละการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึง (Synopses of Individual Comparability Exercise)				
ตอนที่ D (Section D) : ตารางรายการของการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงทางคลินิกทั้งหมด (Tabular Listing of All Clinical Comparability Exercise)				
ตอนที่ E (Section E) : รายงานการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงทางคลินิก (Comparability Clinical Study Reports)**				
1. ด้านชีวเภสัชกรรม (Biopharmaceutical Studies)				
2. ด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic Studies)				
4. ด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacokinetic Studies)				
5. ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย (Efficacy and Safety Studies)				
6. รายงานของประสบการณ์หลังจากการจำหน่าย (Post-marketing experience)				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
7. แบบฟอร์มรายงานของผู้รับการทดลองกรณีต่างๆ และผู้ป่วยที่มีการกล่าวถึงแต่ละราย (Case Report Forms and Individual Patient Listing)				
ตอนที่ F (Section F) : การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Immunogenicity)**				
ตอนที่ G (Section G) : เอกสารอ้างอิงที่สำคัญ (List of Key Literature Reference)				

* ยื่นเอกสารเพิ่มเติมในกรณีร้องขอ **เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานเฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์

รายการเอกสารประกอบข้อมูลด้านแผนการติดตามความปลอดภัยและแผนจัดการความเสี่ยงด้านยา
(Checklist of Common Technical Document : Part Pharmacovigilance and Risk Management Plan)

1. ชื่อยาชีววัตถุคล้ายคลึง.....
2. ชื่อยาชีววัตถุอ้างอิง.....
3. ยาชีววัตถุคล้ายคลึงเป็น ☐ ยาเดี่ยว ☐ ยาผสม
4. รายการเอกสารอื่นที่ยื่น

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
ตอนที่ A (Section A) : สารบัญ (Table of Contents)				
ตอนที่ B (Section B) : แผนการจัดการความเสี่ยง (Risk Management Plan)				
1. Safety specification				
1.1 Non-Clinical				
1.2 Clinical				
- Limitations of the human safety database				
- Populations not studied in the pre-authorisation phase				
- Post authorisation experience				
- Adverse events/Adverse reactions				
- Identified and potential interactions with other medicinal products, food and other substances				
- Epidemiology of the indication(s) and important adverse events				
- Pharmacological class effects				
- Additional requirements				

รายการเอกสาร	แฟ้มที่ (Volume)	หน้า (Page)	ผลการตรวจรับคำขอสำหรับเจ้าหน้าที่	
			มี	ไม่มี
- Summary-Ongoing dsafety concerns				
2. Pharmacovigilance plan				
- Routine pharmacovigilance practices				
- Summary of safety concern and planned pharmacovigilance actions				
- Detailed action plan for specific safety concerns				
- Overview of study protocols for the pharmacovigilance plan				
- Summary of outstanding actions, including milestones				
3. Evaluation of the need for risk minimisation activities				
- Potential for medication errors				
4. Risk Minimisation Plan				
5. Summary of the Risk Management Plan				
6. Contact person details				

* ยื่นเอกสารเพิ่มเติมในกรณีร้องขอ **เป็นไปตามข้อกำหนดมาตรฐานเฉพาะของแต่ละผลิตภัณฑ์

Biosimilars

คู่มือและหลักเกณฑ์
การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

สำนักยา
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา