

ยาชีววัตถุ และยาชีววัตถุที่คล้ายคลึง: การผลิตและพัฒนาทางคลินิก

(Biotherapeutics & Biosimilar: Manufacturing & Clinical Development)

ยาชีววัตถุ และยาชีววัตถุที่คล้ายคลึง
การผลิตและพัฒนาทางคลินิก
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อัจฉราวรรณ โตภาคงาม ผู้แปล

วัตถุประสงค์

1. การผลิต

- เข้าใจกระบวนการผลิตยาชีววัตถุซึ่งมีความซับซ้อน
- สามารถอธิบายหลักการในการพิจารณาความคล้ายคลึงของผลิตภัณฑ์ได้

2. การพัฒนาทางคลินิก

- เข้าใจข้อพิจารณาที่สำคัญในการออกแบบการศึกษาทางคลินิกของยาชีววัตถุคล้ายคลึง
- สามารถนำความรู้ที่ได้ไปคาดการณ์หรืออนุมานการใช้ยาชีววัตถุในข้อบ่งใช้อื่นๆ

บทคัดย่อ

การควบคุมโรคเรื้อรังนับว่าเป็นความท้าทายอย่างยิ่งสำหรับระบบสาธารณสุขทั้งในประเทศที่เจริญแล้ว และประเทศกำลังพัฒนา นอกจากการพัฒนาใหม่ๆให้มีประสิทธิภาพในการรักษาที่เพิ่มขึ้นแล้วยังต้องคำนึงถึงการเข้าถึงยาสำหรับผู้ป่วยทุกคนด้วย ซึ่งในปัจจุบันนี้การพัฒนายาใหม่ๆก็ได้นำเอาเทคโนโลยีทางชีวภาพมาใช้ในการพัฒนายา เพื่อให้เกิดยาที่ออกฤทธิ์ได้อย่างเฉพาะเจาะจง ได้ประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีและมีผลข้างเคียงในการรักษาน้อย ซึ่งยากกลุ่มนี้เรียกว่า “ยาชีววัตถุ” ยาชีววัตถุนี้มีกระบวนการผลิตที่ซับซ้อนแตกต่างจากยาเคมีทั่วไป การเปลี่ยนแปลงสถานะควบคุมการผลิตเพียงเล็กน้อยอาจส่งผลให้ได้ยาที่มีรูปแบบโครงสร้างที่แตกต่างกันได้ ดังนั้นหากมีการเลียนแบบโครงสร้างก็ไม่สามารถทำให้เหมือนกันได้ ซึ่งยาที่มีการเลียนแบบโครงสร้างขึ้นมาจะเรียกว่า “ยาชีววัตถุคล้ายคลึง” (Biosimilar)¹

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่มีการพัฒนาขึ้นมาจะมีกระบวนการขออนุมัติขึ้นทะเบียนที่แตกต่างจากยาชีววัตถุต้นแบบ โดยจะต้องมีข้อมูลที่บ่งบอกลักษณะโครงสร้างของยาชีววัตถุคล้ายคลึง เทียบกับยาชีววัตถุต้นแบบ ประกอบกับข้อมูลทางด้านคลินิก ที่ประเมินการตอบสนองต่อยาชีววัตถุของผู้ป่วยด้วย เพื่อนำมาประเมินการเทียบเคียงได้และความคล้ายคลึง หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า Stepwise Approach โดยจะต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบความคล้ายคลึงกันใน 3 ส่วน ดังนี้

- คุณภาพของผลิตภัณฑ์ (Quality data)
- ข้อมูลก่อนการศึกษาทางคลินิก (Pre-clinical data)
- ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical data)

ซึ่งการศึกษาความคล้ายคลึงนี้จะต้องทำการศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีความเหมือนกันและไวเพียงพอที่จะบอกความแตกต่างได้ (Homogenous and Sensitive population) และควรทำการศึกษาแบบ Equivalence trial โดยจะต้องมีจำนวนประชากรเพียงพอที่จะบอกได้ถึงความแตกต่างที่อาจเกิดขึ้นได้ นอกจากนี้ยังต้องทำการศึกษาในส่วนของผลของการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกัน (Immunogenicity) ด้วย การศึกษาความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นหากทำในกลุ่มประชากรที่มีความไวเพียงพอ และมีกลไกการออกฤทธิ์ของแต่ละข้อบ่งใช้เหมือนกัน จะสามารถทำการอนุมานผลของความคล้ายคลึงข้อบ่งใช้อื่นๆได้ เรียกว่า Extrapolation

เนื่องจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงไม่ใช่ยาสามัญ และไม่สามารถทำเสมือนกับยาต้นแบบได้ทั้งหมด นอกจากนั้นสูตรผสมในตำรับยาที่แตกต่างกัน อาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาได้ ฉะนั้นเมื่อคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยแล้ว ยาเหล่านี้ไม่ควรจ่ายทดแทนโดยอัตโนมัติ (AUTOMATIC SUBSTITUTION) หรือจ่ายทดแทนโดยไม่มีการศึกษาหรือไม่ได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้จ่ายยา หากมีความจำเป็นต้องสับเปลี่ยนยา ไม่ว่าจะจากยาต้นแบบไปยาชีววัตถุคล้ายคลึง หรือยาชีววัตถุคล้ายคลึงตัวหนึ่ง ไปยังยาชีววัตถุคล้ายคลึงอีกชนิดหนึ่ง ควรมีการศึกษาข้อมูลหรือขอแนะนำจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาหรือหน่วยงานที่ดูแลกำกับแนวทางการใช้ยาเหล่านี้ก่อนเสมอ

ดังนั้นยาชีววัตถุคล้ายคลึงจึงจำเป็นต้องมีการติดตามผลการใช้หลังออกสู่ตลาด (Pharmacovigilance) หรือการจัดการความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น (Risk Management Plan) อย่างเคร่งครัด เพื่อแสดงให้เห็นถึงผลการใช้ในระยะยาว และควรมีการประเมินคุณภาพของยาเพื่อเลือกยาสำหรับใช้ในโรงพยาบาลได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยเกณฑ์ในการประเมินควรจะต้องประกอบด้วย ข้อมูลประสิทธิภาพการรักษา, คุณภาพผลิตภัณฑ์, คุณภาพผู้ผลิต, ระบบการเก็บยาและกระจายยา, บรรจุภัณฑ์และฉลาก

คำสำคัญ: Biotherapeutics, Biosimilar, Clinical Development, Pharmacovigilance, ชีวบำบัด, ยาชีววัตถุ
คล้ายคลึง, พัฒนาทางคลินิกและงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา, interchangeability, automatic
substitution and switching

“ยาชีววัตถุมีกระบวนการผลิตที่ซับซ้อน”

“Biologics have a complex manufacturing process”

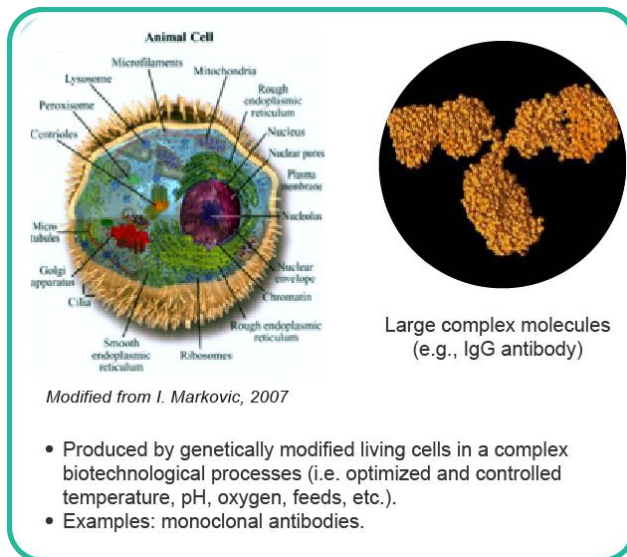
ยาชีววัตถุ (Biologics)

ยาชีววัตถุเป็นยาที่แตกต่างจากยาที่สังเคราะห์ขึ้นจากเคมีทั่วไป เนื่องจากเป็นยาที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ และผ่านการสังเคราะห์ด้วยเทคโนโลยีชีวภาพขึ้นมาเซลล์ของสิ่งมีชีวิตภายใต้สภาวะแวดล้อมต่างๆ เช่น อุณหภูมิ ความเป็นกรดต่าง ปริมาณออกซิเจน เป็นต้น โดยในรูปที่ 1 แสดงถึงความซับซ้อนของยาชีววัตถุ ดังนั้นยาชีววัตถุ จึงมีโครงสร้างโมเลกุลที่ซับซ้อนหลากหลาย (heterogeneity) และมีความแตกต่างระหว่างผู้ผลิต ซึ่งนำมาสู่ความแตกต่างของการออกฤทธิ์และความแรงของตัวยา โดยอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการเกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ต่อผู้ป่วย


แต่ยาสังเคราะห์ทางเคมี (Chemical drugs) ที่ใช้กันอยู่ปัจจุบันนี้ เช่น ยาสามัญ จะมีขนาดโมเลกุลที่เล็กกว่า และใช้ปฏิกิริยาทางเคมีสังเคราะห์อย่างเป็นลำดับขั้นตอน ซึ่งสามารถทำซ้ำได้เหมือนเดิม ดังรูปที่ 2

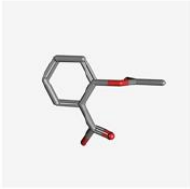
ดังนั้นหากจะเปรียบเทียบความต่างระหว่างยาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน หรือยาที่ได้จากปฏิกิริยาทางเคมี และยาชีววัตถุ² ดังรูปที่ 3 จะเห็นได้ว่า ขนาดและความซับซ้อนของโมเลกุลต่างกันอย่างชัดเจน

รูปที่ 1 ยาชีววัตถุ: ผลิตในเซลล์สิ่งมีชีวิต



รูปที่ 2 ยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก: สังเคราะห์ทางเคมี (Small molecules drugs: chemically synthesized)









Small molecules
(e.g., aspirin)

- Synthesized through a series of chemical reactions.
- Manufacturing process can be reproduced to yield an identical end product (i.e. a generic).

รูปที่ 3 เปรียบเทียบระหว่างยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็กและยาชีววัตถุ

| | ASPIRIN (CHEMICAL MEDICINE) | IgG ANTIBODY (BIOLOGIC MEDICINE) |
|------------|--|--|
| SIZE |  21 ATOMS |  25,000 ATOMS |
| COMPLEXITY |  150 PARTS |  6,000,000 PARTS |

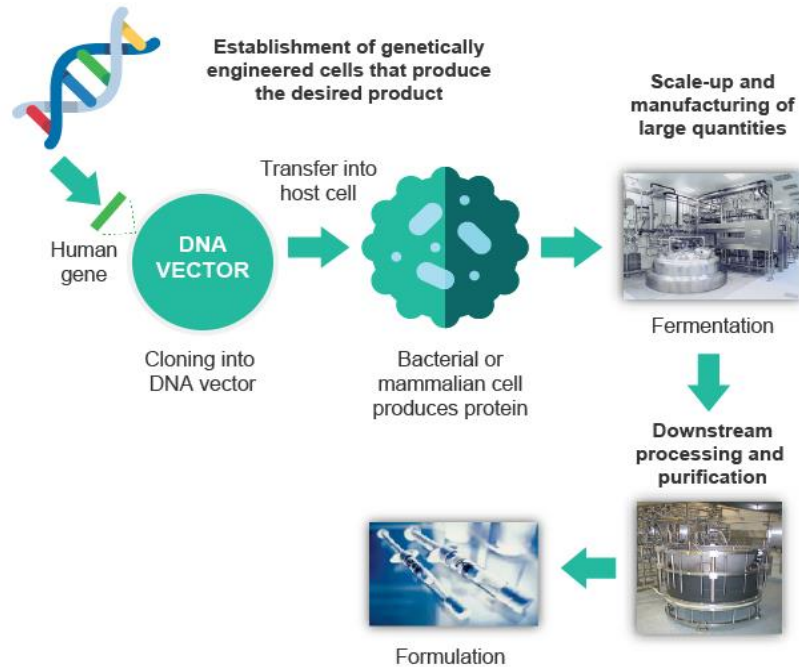
กระบวนการผลิตยาชีววัตถุ (Biologic Production)

กระบวนการผลิตยาชีววัตถุ หากมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยในกระบวนการผลิตในขั้นตอนใดๆ หรือเปลี่ยนแปลงสิ่งแวดล้อมในการผลิต อาจส่งผลเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของยาจนกลายเป็นยาอื่นที่แตกต่างออกไป

ดังรูป 4 การผลิตยาชีววัตุนั้นจะเริ่มจากยีนส์ของมนุษย์โดยนำมาตัดต่อทางพันธุกรรม และจากนั้นนำเข้าสู่

กระบวนการฉีดเข้า host cell เช่น แบคทีเรีย เพื่อเพิ่มขยายจำนวนของยีนส์นั้นๆ โดยผ่านกระบวนการทางชีวภาพต่างๆ เพื่อให้ได้มาซึ่งผลิตภัณฑ์

รูปที่ 4 กระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์



ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilars)

การผลิตยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก โดยการสังเคราะห์ทางเคมี เพื่อให้ได้ยาที่เหมือนยาต้นแบบทุกประการ เป็นเรื่องที่เป็นไปได้ไม่ยาก เพราะยาประเภทนี้มีโครงสร้างทางเคมีที่ชัดเจน และสังเคราะห์ขึ้นซ้ำได้อีกโดยวิธีที่มีการศึกษาไว้แล้ว ยาที่ผลิตเลียนแบบขึ้นมา เราเรียกว่า ยาสามัญ แต่สำหรับการผลิตยาชีววัตถุ แม้ว่าเราจะใช้เทคโนโลยีที่ทันสมัยที่สุด นักวิทยาศาสตร์ก็ไม่สามารถผลิตยาชีววัตถุที่เหมือนกันทุกประการได้ เพราะเป็นการผลิตโดยใช้เซลล์ของสิ่งมีชีวิต ผลิตภัณฑ์ที่ได้ย่อมมีความแปรผันแตกต่างกันโดยธรรมชาติ

อย่างไรก็ตามสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของแต่ละประเทศ ยกตัวอย่างเช่น EMA, US FDA เป็นต้น ก็มีกระบวนการเพื่อพิจารณาความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุและยาชีววัตถุคล้ายคลึงนี้ หากยาที่ผลิตขึ้นเลียนแบบเป็นยาที่มีหน้าตาใกล้เคียงยาชีววัตถุตัวดั้งเดิม มีฤทธิ์ทางชีววิทยา กลไกการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยไม่ต่างจากยาชีววัตถุต้นแบบหรือยาชีววัตถุอ้างอิง ก็เรียกยาชีววัตถุนี้ว่า ยาชีววัตถุคล้ายคลึง และ สามารถได้รับการจดขึ้นทะเบียนเป็นยาได้ ซึ่งต้องมีการพิสูจน์ความคล้ายคลึงทั้งในแง่ของคุณภาพการผลิต, ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา หากไม่มีข้อมูลพิสูจน์ที่มีความน่าเชื่อถือเพียงพอจะไม่สามารถขึ้นทะเบียนเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้ เราสามารถเรียกยาในกลุ่มนี้ได้ว่า “Non-Comparable Biologic (NCB)”

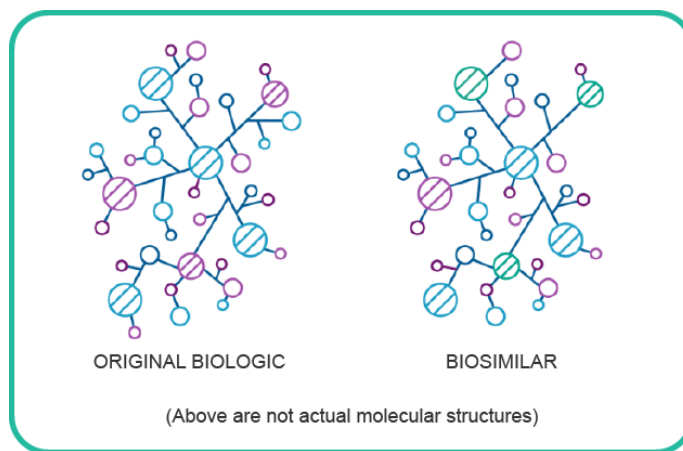
ยาชีววัตถุและชีววัตถุคล้ายคลึง (Biologics vs Biosimilars)

การผลิตยาที่เราารู้โครงสร้างชัดเจนโดยการสังเคราะห์ทางเคมี สามารถผลิตยาสามัญให้เหมือนกับยาต้นแบบได้ทุกประการ แต่การผลิตยาชีววัตถุให้ได้เหมือนกันนั้นเป็นเรื่องที่เป็นไปได้ยาก ยาชีววัตถุที่ผลิตได้จาก

กระบวนการผลิตที่ต่างกัน อาจมีความแตกต่างจากยาต้นแบบ อย่างไรก็ตามหากมีการควบคุมกระบวนการผลิตให้เหมือนกัน ยาทั้งสองอาจมีเพียงความแตกต่างกันบ้างเพียงเล็กน้อย และไม่มีนัยสำคัญต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา

จากรูปที่ 5 จะเห็นได้ว่า ความแตกต่างของยาทั้งสองมีลักษณะโมเลกุลและโครงสร้างที่เหมือนกัน แต่มีเพียงส่วนเล็กน้อยที่แตกต่างกัน ความแตกต่างเพียงเล็กน้อยนี้เกิดขึ้นได้ เนื่องจากการยาชีววัตถุผลิตจากเซลล์สิ่งมีชีวิต จึงมีโอกาสที่จะเกิดความแปรผันได้บ้างเป็นธรรมชาติ

รูปที่ 5 ยาชีววัตถุและยาชีววัตถุคล้ายคลึง

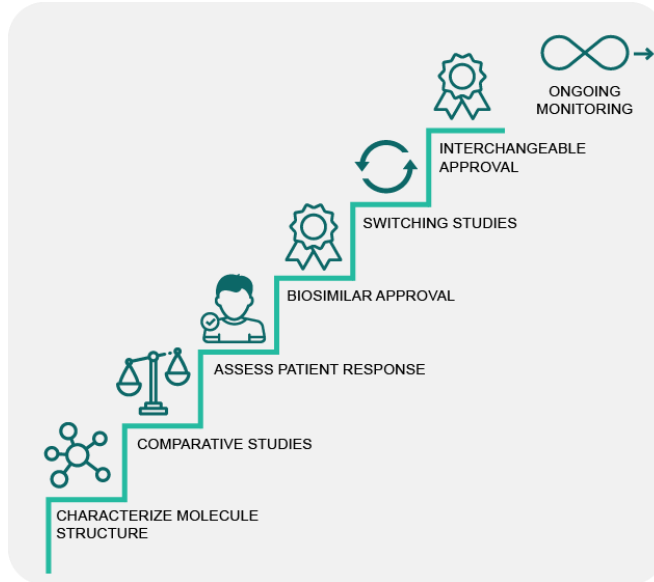


หลักการพิสูจน์ความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุ

การอนุมัติยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องผ่านกระบวนการพิจารณาเพื่อขอการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในการขึ้นทะเบียนเป็นยาดังรูปที่ 6 โดยจะต้องมีข้อมูลที่บ่งบอกลักษณะโครงสร้างของยาชีววัตถุคล้ายคลึงเทียบกับยาชีววัตถุต้นแบบ ประกอบกับข้อมูลทางด้านคลินิก ที่ประเมินการตอบสนองต่อยาชีววัตถุของผู้ป่วยด้วย เพื่อนำมาประเมินการเทียบเคียงได้และความคล้ายคลึง³

รูปที่ 6 ขั้นตอนการขอขึ้นทะเบียน (Stepwise approach)



การประเมินการเทียบเคียงกันได้และความคล้ายคลึงกัน

การประเมินการเทียบเคียงกันได้และความคล้ายคลึงกัน เป็นวิธีการที่ใช้กำหนดการทดสอบกระบวนการผลิตยาเพื่อขอการรับรองการขึ้นทะเบียนเป็นยา โดยจะต้องทำการประเมินความคล้ายคลึงกันในส่วนของประสิทธิภาพการรักษา (Efficacy) และความปลอดภัย (Safety) เทียบกับยาชีววัตถุอ้างอิง^{4,5,6,7} โดยจะต้องทำการศึกษาใน 3 ส่วนดังนี้

- คุณภาพของผลิตภัณฑ์ (Quality data)
- ข้อมูลก่อนการศึกษาทางคลินิก (Pre-clinical data)
- ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก (Clinical data)

ซึ่งควรจะคำนึงถึงคุณภาพในการออกแบบการศึกษาทางคลินิกของยาชีววัตถุคล้ายคลึง เพื่อให้มีประสิทธิภาพสูงสุดในการพิสูจน์ความคล้ายคลึง

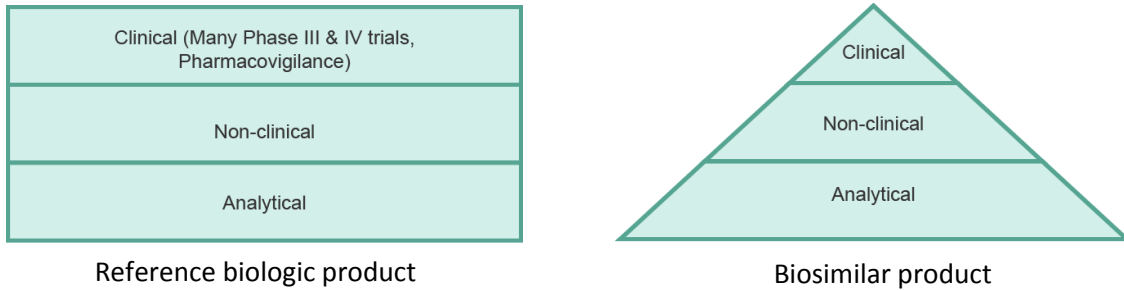
หลักการพิจารณาที่สำคัญในการออกแบบการศึกษาทางคลินิกของยาชีววัตถุคล้ายคลึง

การศึกษาในชั้นคลินิกของยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่จะขอขึ้นทะเบียนเป็นยา แตกต่างจากการศึกษาของผลิตภัณฑ์ที่จะขึ้นทะเบียนเป็นยาอ้างอิงหรือยาต้นแบบ โดยสรุปอย่างคร่าวๆ ดังรูปที่ 7

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ได้รับการทดสอบแล้วในชั้น Analytical test ว่ามีคุณลักษณะ เช่น โครงสร้างรูปร่างยาหรือโปรตีน การปนเปื้อน ไม่แตกต่างจากยาต้นแบบหรือยาอ้างอิง จะนำมาศึกษาต่อในชั้นก่อนคลินิกและคลินิก โดยวัตถุประสงค์ของการศึกษายาชีววัตถุคล้ายคลึงในทางคลินิก คือ เพื่อศึกษาว่ายามีความเทียบเท่าในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยกับยาอ้างอิงหรือยาต้นแบบหรือไม่ หากข้อมูลในชั้น Analytical test แสดงว่ายาทั้งสองไม่ต่างกัน ก็คาดได้ว่ายาทั้งสองจะมีคุณภาพทางคลินิกเหมือนกัน จึงอาจจะสามารถลดการศึกษาทางคลินิกที่ไม่จำเป็นลงได้ โดยอาจทำการศึกษาเพียงแค่ Pharmacokinetic, Pharmacodynamics, Similarity test

ในบางข้อบ่งใช้ที่เป็น Sensitive population ซึ่งจะแตกต่างจากการศึกษาของยาชีววัตถุต้นแบบ ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาใหม่ โดยปราศจากข้อมูลใดๆ เป็นพื้นฐาน ซึ่งต้องทำการศึกษาวิจัยทั้ง Phase I,II, และ III ทำให้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีกระบวนการพัฒนายาที่สั้นกว่าการพัฒนายาชีววัตถุต้นแบบ

รูปที่ 7 การเปรียบเทียบข้อมูลที่ใช้ในการขอขึ้นทะเบียนเป็นยาระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงเมื่อเทียบกับยาต้นแบบหรือยาอ้างอิง



กลุ่มประชากรที่ไวต่อการรักษา (Sensitive population)

“ความไว (sensitivity) ของแบบจำลองการศึกษาในมนุษย์และสถานะของการศึกษา” จำเป็นสำหรับการประเมินความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุในการศึกษาขั้นคลินิก ควรใช้แบบจำลองที่ไวพอและศึกษาภายใต้สภาวะที่เหมาะสม ที่จะประเมินได้ว่าผลิตภัณฑ์นั้นเทียบเคียงกันได้ ผู้ขอขึ้นทะเบียนควรแสดงให้เห็นว่า ประเภทการศึกษาที่เลือกใช้นั้นเหมาะสมสำหรับการประเมินทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัย และไวพอที่จะบ่งบอกความเทียบเคียงกันได้ของผลิตภัณฑ์ ในข้อบ่งใช้ที่ขอขึ้นทะเบียน^๑

- ประชากรในการศึกษา คือ กลุ่ม (ย่อย) ผู้ป่วยที่มีโอกาสมากที่สุดที่จะได้รับประโยชน์จากการรักษา และไวพอที่จะจำแนกความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาอ้างอิงได้ เช่น
 - การศึกษา ยา trastuzumab ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก ที่ได้รับการรักษาแบบ neoadjuvant หรือ adjuvant
 - การศึกษา ยา rituximab ในผู้ป่วย follicular lymphoma หรือ rheumatoid arthritis
 - การศึกษา ยา bevacizumab ในผู้ป่วย Non-small cell lung cancer (NSCLC)
- การศึกษาต้องทำในกลุ่มประชากรที่มีลักษณะเหมือนกัน (homogenous) และไวพอที่จะช่วยเพิ่มอำนาจการจำแนกความแตกต่างระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาอ้างอิงได้

การตอบสนองต่อยาเปรียบเสมือนเป็นจุดปลายทางของการศึกษาชีววัตถุคล้ายคลึง

ปลายทางของการศึกษาและตัวชี้วัดระหว่างยาชีววัตถุและชีววัตถุคล้ายคลึงมีความต่างกันอย่างเห็นได้ชัด ตัวอย่างเช่น จุดปลายทาง (endpoint) ของการศึกษาทางคลินิกของโรคมะเร็งคือการรอดชีวิต ซึ่งอาจไม่ใช่ endpoint สำหรับการศึกษาความคล้ายคลึงของยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ดังนั้น European Medicines Agency (EMA) จึงแนะนำให้ใช้ค่าการตอบสนองต่อยาเป็นจุดปลายทางของการศึกษาชีววัตถุคล้ายคลึง แม้ว่าจะยังไม่บ่งบอกผลลัพธ์การรักษาในระยะยาวก็ตาม

ดังนั้นการพัฒนาทางคลินิกของยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่อยู่ระหว่างการศึกษเพื่อขึ้นทะเบียน จะมีความแตกต่างกับยาต้นแบบ ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่ควรพิจารณาในการพัฒนาทางคลินิกของยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่กำลังอยู่ระหว่าง

| Aspects of development | Biosimilar candidate | Originator product |
|--|---|--|
| Clinical Design | • Comparative vs. originator (normally equivalence) | • Superiority vs. standard of care (SoC*) |
| Patient Population | • Sensitive and homogeneous (patients are <i>models</i>) | • Any |
| Study Endpoints | • Sensitive • Clinically validated PD markers | • Clinical outcomes data or accepted/established surrogates (e.g., OS and PFS) |
| Safety | • Similar safety profile to originator | • Acceptable benefit/risk profile versus SoC* |
| Immunogenicity | • Similar immunogenicity profile to originator | • Acceptable benefit/risk profile versus SoC* |
| Extrapolation to additional indications | • Possible if justified | • Not allowed; clinical trials required in each indication |

การศึกษาเพื่อขึ้นทะเบียน (เทียบกับยาต้นแบบ)

**In some cases SoC may not exist*

OS: overall survival; PD: pharmacodynamic; PFS: progression-free survival; SoC: standard of care

ความแตกต่างของพารามิเตอร์ในทางเภสัชจลนศาสตร์ และการศึกษาความเทียบเท่าในการรักษา⁸

ในการศึกษาความเทียบเท่าในการรักษา จะมีการกำหนดพารามิเตอร์ที่แตกต่างกันสำหรับการเปรียบเทียบ Pharmacokinetic equivalence และ Therapeutic equivalence ในส่วนของ Pharmacokinetic equivalence studies นั้นจะนำเอา Standard endpoint และ Equivalence margins ปกติมาใช้ แต่ในการเปรียบเทียบ Therapeutic equivalence นั้น การกำหนด Endpoints จะขึ้นอยู่กับผลิตภัณฑ์และข้อบ่งใช้ที่ต้องการศึกษา ซึ่งขึ้นอยู่กับแต่ละกรณีไปนี้ (ดังตารางที่ 2)

ซึ่งการกำหนดขอบเขต Equivalence นั้น ควรจะพิจารณาปัจจัยต่อไปนี้

- การเลือก Equivalence margin ที่เหมาะสมในการทำการวิจัยยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นควรจะมีการเลือกจากเหตุผลทางสถิติและเหตุผลทางการรักษาโดยใช้ข้อมูลที่มีอยู่แล้ว เพื่อป้องกันความเป็นไปได้ที่อาจทำให้ประสิทธิภาพในระยะยาวเปลี่ยนไปได้
- ควรมีการทำ Meta-analysis สำหรับ Endpoint โดยการศึกษาข้อมูลของผลิตภัณฑ์อ้างอิง และ Confidence Interval สำหรับขนาดของกลุ่มตัวอย่าง
- Margin ทางสถิติควรจะประกอบไปด้วยปัจจัยดังต่อไปนี้
 - ต้องมีความสำคัญทางคลินิก

- o อ้างอิง Therapeutic effect size ที่เคยมีการรายงานใน Randomized controlled trial (RCT) ที่ผ่านมาสำหรับผลิตภัณฑ์อ้างอิงเปรียบเทียบกับตัวควบคุม
- Response endpoints ควรจะมีความสัมพันธ์กับผลระยะยาวของ Survival outcomes
- การพิจารณาถึงการเลือก Equivalence margin ควรจะต้องมีการรายงานอย่างไร้ประไร

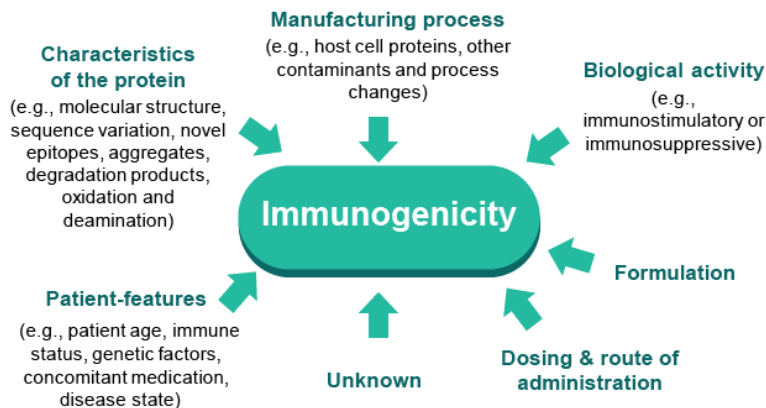
| | Pharmacokinetic equivalence | Therapeutic equivalence |
|----------------------|--|---|
| Endpoint | <ul style="list-style-type: none"> • Geometric mean ratio | <ul style="list-style-type: none"> • Case-by-case, e.g. ORR often reported |
| Equivalence margins | <ul style="list-style-type: none"> • [0.8, 1.25] | <ul style="list-style-type: none"> • Case-by-case, depending on drug, indication, endpoint |
| Confidence intervals | <ul style="list-style-type: none"> • 90% CI | <ul style="list-style-type: none"> • Typically 95% CI |
| Sample sizes | <ul style="list-style-type: none"> • Likely around 100 | <ul style="list-style-type: none"> • Likely more than 600 patients |

ตารางที่ 2 พารามิเตอร์ในทางเภสัชจลนศาสตร์ และการศึกษาความเทียบเท่าในการรักษาของยาชีววัตถุคล้ายคลึง

การกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยยาชีววัตถุ

เนื่องจากการกระตุ้นการตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อยาชีววัตถุขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย และคาดการณ์ไม่ถึง จึงเป็นข้อกังวลเมื่อพัฒนายาชีววัตถุ โดยปัจจัยที่ทำให้เกิดเหตุการณ์คาดไม่ถึงมีหลากหลาย เช่น กระบวนการผลิต การออกฤทธิ์ของยา คุณสมบัติของโปรตีน สภาวะของผู้ป่วย ขนาดและการให้ยา เป็นต้น ดังรูปที่ 8 ซึ่งปัจจัยเหล่านี้เกิดขึ้นได้ทั้งจากยาชีววัตถุต้นแบบและยาชีววัตถุคล้ายคลึง⁹

รูปที่ 8 การกระตุ้นการตอบสนอง



การกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยยาชีววัตถุอาจเกิดขึ้นได้ โดยมากมักเป็นอาการที่ไม่รุนแรง เช่น มีผื่น หรือเจ็บบริเวณที่ฉีดยา อย่างไรก็ตามก็มียาอาการที่พบได้ไม่บ่อยนัก แต่ทำให้เกิดผลกระทบบต่อการรักษาตามมา คือ การเกิดแอนติบอดีต่อต้านยา (Anti-drug antibodies; ADAs)

แอนติบอดีต่อต้านยา (Anti-drug antibodies; ADAs) ก่อให้เกิด:

- การลดล้างฤทธิ์ของยาชีววัตถุ ซึ่งทำให้ประสิทธิภาพยาด้อยลง (เช่น coagulation factors, Epoetin alfa และ Pure red cell aplasia-PRCA, Thyroid peroxidase antibody และ thrombocytopenia)¹⁰
- การดื้อต่อการรักษาด้วยยาอื่นที่คล้ายกันในภายหลัง (ยาชีววัตถุต้นแบบและยาชีววัตถุคล้ายคลึง)
- เกสซจลนศาสตร์ของยาชีววัตถุผิดไปจากเดิม คือ อาจถูกกำจัดจากร่างกายได้เร็วขึ้นหรือช้าลงกว่าปกติ (เช่น insulin, growth hormone)
- ปฏิกิริยาการแพ้ยา
- ปฏิกิริยาที่ผิวหนังบริเวณที่ได้รับยาโดยการฉีดหรือหยดเข้าหลอดเลือด

ตัวอย่างของประเด็นการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อยาชีววัตถุคล้ายคลึง

การกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อยาชีววัตถุคล้ายคลึง somatropin (Recombinant human growth hormone, rhGH)¹¹

- ผลิตภัณฑ์ชุดที่ใช้ในการศึกษาทางคลินิกมี host cell protein (HCP) ในปริมาณสูง ซึ่งไปกระตุ้นการทำงานของแอนติบอดีที่ต่อต้าน growth hormone (GH)
- เกือบ 60% ของผู้ป่วยมีการสร้าง anti-GH antibody ในขณะที่การใช้ยาอ้างอิงเกิดเพียง 2%
- การทำให้ยาชีววัตถุมีความบริสุทธิ์มากขึ้น ช่วยเพิ่มการกำจัด HCP ได้ และลดการเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้

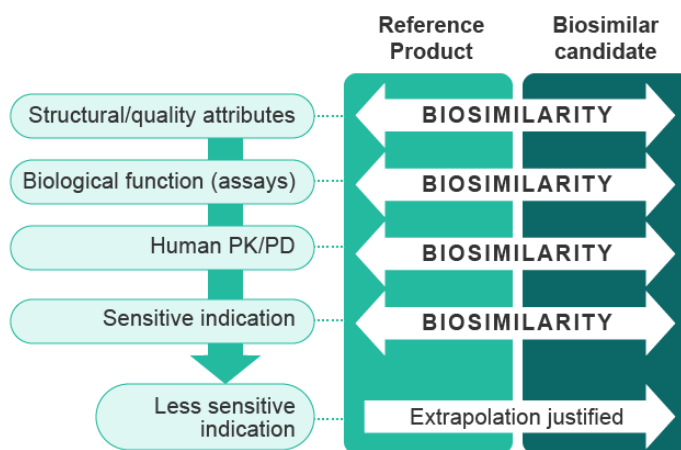
การตรวจพบ anti-Erythropoietin (anti-EPO) Antibody ในผู้ป่วย 2 รายที่เข้าร่วมการศึกษาทางคลินิก ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา HX575 (ยาใหม่ที่หวังจะขึ้นทะเบียนเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับ Erythropoietin (EPO)) ทางใต้ผิวหนัง เพื่อรักษาภาวะโลหิตจางจากโรคไตวายพบว่า ผู้ป่วยหนึ่งรายเกิด Pure Red cell Aplasia (PRCA) และทำให้ต้องยุติการศึกษาที่กำหนด แม้ว่าข้อมูลจากการศึกษาจะระบุว่ายามีประสิทธิภาพเทียบเคียงกับยาต้นแบบ¹² และในประเทศไทยมีรายงานการเกิด PRCA ในผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับ EPO ทำให้ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ไม่เข้าเกณฑ์นิยามการเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงของ EU เนื่องจากไม่ผ่านการประเมินการเทียบเคียงกันได้อย่างเข้มงวด¹³

การอนุมานการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงในข้อบ่งใช้อื่น (Extrapolation)¹⁴

การที่ยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคหนึ่ง เช่น โรคมะเร็งปอด ยาชีววัตถุคล้ายคลึงนั้นๆ จะถูกรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (FDA) ให้ใช้เพื่อการรักษาโรคอื่นด้วย เช่น โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นต้น ในกรณีแบบนี้ เรียกว่า “การอนุมาน” (extrapolation)

การอนุมานจะใช้เฉพาะในกรณีที่เป็นข้อบ่งใช้ในกลุ่มโรคที่คล้ายกัน โรคนั้นต้องอาศัยยาที่ออกฤทธิ์บนตัวรับ (receptor) เดียวกัน หรือ ออกฤทธิ์ที่เป้าหมายสำคัญเดียวกัน โดยจะต้องทำการพิสูจน์ความคล้ายคลึงในข้อบ่งใช้ที่ไวพอ (Sensitive indication) ก่อนจึงจะสามารถอนุมานไปยังข้อบ่งใช้อื่นๆได้ ดังในรูปที่ 9

รูปที่ 9 การอนุมานอยู่บนพื้นฐานของข้อมูลความคล้ายคลึงกันในทุกด้านของยาชีววัตถุและข้อมูลทางคลินิกของยาอ้างอิง



การอนุมานต้องคำนึงด้านความปลอดภัย

- ควรมีข้อมูลความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึงในข้อบ่งใช้ที่อนุมานไป
- ยาชีววัตถุที่ทำการศึกษากทางคลินิกในโรคหรือมี clinical setting ที่แตกต่างกัน อาจส่งผลให้มีข้อมูลความปลอดภัยที่แตกต่างกันได้ (เช่น ความแตกต่างของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน)
- ความเป็นพิษทั้งเชิงปริมาณและเชิงคุณภาพ เกิดจากการรักษาที่ได้ผลไม่เป็นไปตามเป้า หรือเกิดจากการที่ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีฤทธิ์มากหรือน้อยกว่า เมื่อเทียบกับยาต้นแบบ
- ผู้ดูแลการขึ้นทะเบียนต้องมีข้อมูลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของยาชีววัตถุคล้ายคลึงอย่างเพียงพอทั้งในกรณีการรักษาโรคหนึ่งๆ¹⁵ และเพื่อเป็นข้อมูลสนับสนุนการอนุมานไปใช้ในโรคอื่น ๆ ในประชากรผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงสุดที่จะเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน และเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน
- แม้ว่าการอนุมานจะสมเหตุผล ก็ยังจำเป็นต้องมีระบบการติดตามความปลอดภัยเมื่อยาออกสู่ตลาดแล้ว

ประสิทธิภาพในระยะยาว ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่จะขึ้นทะเบียน

ยาต้นแบบโดยส่วนใหญ่แล้วนั้น จะมีข้อมูลที่แสดงประสิทธิภาพในระยะยาว เนื่องจากการศึกษาทั้งทางคลินิก และหลังจากออกจำหน่ายสู่ตลาดแล้วมาอย่างยาวนาน ต่างกับยาชีววัตถุคล้ายคลึง ซึ่งเป็นยาใหม่ที่เพิ่งออกจำหน่ายในตลาด ดังนั้น ยาชีววัตถุคล้ายคลึงจะมีข้อมูลผลลัพธ์การรักษาในระยะยาวจำกัด ณ เวลาที่ขอขึ้นทะเบียนยาเท่านั้น จึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีการเฝ้าระวังความปลอดภัย ทั้งยาต้นแบบและยาชีววัตถุคล้ายคลึงภายหลังจากที่ยาออกสู่ตลาดแล้ว เนื่องจากว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาหลายชนิดที่ไม่พบในการศึกษาทางคลินิก แต่สามารถพบได้เมื่อมีการใช้ในผู้ป่วยจำนวนมากๆ เนื่องจากมีอุบัติการณ์การเกิดน้อย หรือ

เป็นเหตุการณ์เมื่อเกิดขึ้นภายหลังจากการใช้ยาเป็นระยะเวลาหลายๆ สำหรับประเทศไทยคณะกรรมการอาหารและยาได้กำหนดให้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงทุกชนิดต้องทำระบบการจัดการความเสี่ยงในการใช้ (Risk Management Plan)

งานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (PHARMACOVIGILANCE)

งานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยามีความสำคัญอย่างยิ่งสำหรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง:

- ข้อมูลความปลอดภัยของยามีจำกัด ณ เวลาที่ยาได้รับการอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนเป็นยา เนื่องจากการขึ้นทะเบียนของยาชีววัตถุมีขั้นตอนที่สั้นลง
 - งานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาที่เข้มงวดมีส่วนช่วยจำแนกความแตกต่างด้านความปลอดภัยระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาอ้างอิงได้
 - เป็นข้อมูลเพื่อยืนยันความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ถูกอนุมานไปใช้ในข้อบ่งใช้อื่น เมื่อยาถูกจำหน่ายในตลาดและใช้ในผู้ป่วยจริงแล้ว
- อย่างไรก็ตามทั้งยาชีววัตถุทุกชนิด ไม่ว่าจะเป็นยาต้นแบบ หรือยาชีววัตถุคล้ายคลึง ยังต้องอาศัยงานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาแบบปกติที่ดำเนินการอยู่เดิม (เช่น การรายงานอาการไม่พึงประสงค์) และที่ต้องทำเพิ่มเติม เพื่อให้บรรลุเป้าหมาย

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงจำเป็นต้องมีเอกลักษณ์เฉพาะ หรือมีชื่อทางการค้าเฉพาะที่ปรากฏในใบสั่งยา เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยสืบข้อมูลย้อนกลับภายหลังการใช้ยาได้

ชื่อของผลิตภัณฑ์

เพื่อเป็นการช่วยให้งานเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาและการติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น รวมทั้งการป้องกันการทดแทนยาอย่างไม่เหมาะสม ยาชีววัตถุหรือชีววัตถุคล้ายคลึงที่จ่ายให้กับผู้ป่วย ควรมีการกำหนดชื่อให้ชัดเจน ยาชีววัตถุคล้ายคลึงควรมีชื่อการค้าเฉพาะ ที่ไม่ถูกเข้าใจว่าเป็นยาต้นแบบหรือยาชีววัตถุคล้ายคลึงตัวอื่นๆ และเพื่อวัตถุประสงค์ด้านการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยา การแสดงเอกลักษณ์ของยาชีววัตถุ ควรมีข้อมูลอื่นๆ นอกจากชื่อของผลิตภัณฑ์ (International Non Proprietary Names - INN) ยกตัวอย่าง เช่น ประเทศที่ผลิต บริษัทที่ผลิต และรุ่นที่ผลิตด้วย¹⁵

การสลับ (SWITCHING) , การสับเปลี่ยน (INTERCHANGEABILITY) และการทดแทนอัตโนมัติ (AUTOMATIC SUBSTITUTION)^{16,17}

○ การสลับ (SWITCHING)

การตัดสินใจโดยแพทย์ผู้รักษาในการใช้ยาตัวหนึ่งเพื่อแทนยาอีกตัวหนึ่งเพื่อจุดมุ่งหมายการรักษาเดียวกันให้กับผู้ป่วย

○ การสับเปลี่ยนกันได้ (INTERCHANGEABILITY)

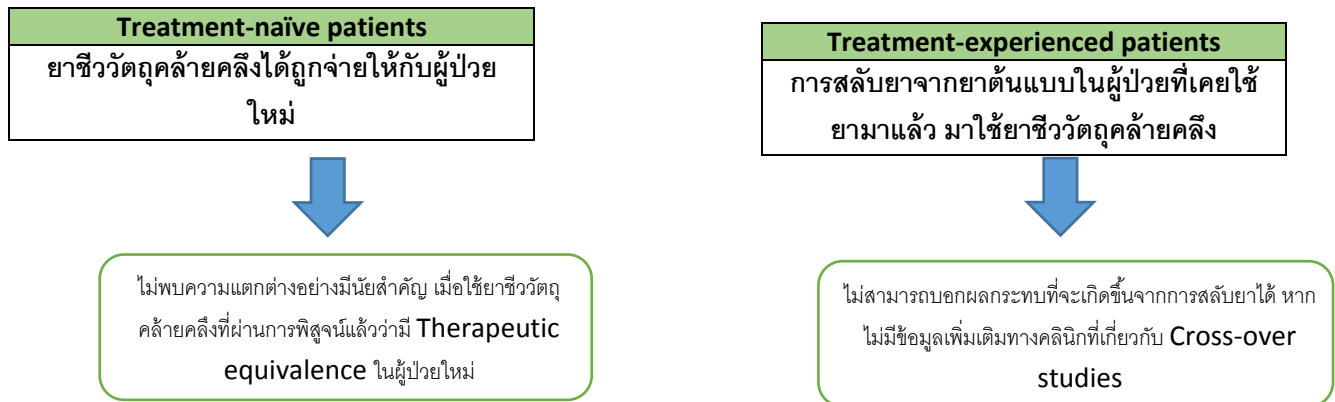
การพิสูจน์ถึงการสลับสับเปลี่ยนยาระหว่างผลิตภัณฑ์อ้างอิงและผลิตภัณฑ์ที่ต้องการศึกษาโดยแสดงให้เห็นได้ว่าหากมีการสลับยาทั้งสองตัวนั้นจะยังคงก่อให้เกิดผลทางคลินิกเหมือนกัน เมื่อทำการรักษาใน Clinical setting แบบเดียวกันไม่ว่าจะใช้กับผู้ป่วยใดๆ ก็ตาม โดยต้องได้รับความยินยอมจากแพทย์ผู้จ่ายยา

○ การทดแทนอัตโนมัติ (AUTOMATIC SUBSTITUTION)

การจ่ายยาตัวหนึ่ง แทนที่จะเป็นยาอีกตัวหนึ่ง ซึ่งให้ผลเท่าเทียมกัน โดยเภสัชกร โดยที่การทดแทนอัตโนมัตินี้ จะไม่มีการปรึกษาหรือได้รับการยินยอมจากแพทย์ผู้จ่ายยา

การใช้ยาชีววัตถุ นั้นไม่ควรมีการสลับยาโดยที่ไม่ได้แจ้งแก่แพทย์หรือผู้ป่วยก่อน (Automatic substitution) เนื่องจากไม่สามารถบอกผลกระทบที่จะเกิดขึ้นจากการสลับยาได้ หากยังไม่มีข้อมูลยืนยันเพิ่มเติมทางคลินิกเกี่ยวกับ Cross-over studies ดังรูปที่ 10

รูปที่ 10 ผลที่อาจเกิดขึ้นจากการสลับยา

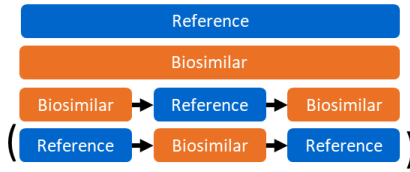


รูปแบบการศึกษาการสับเปลี่ยนยาชีววัตถุเป็นอย่างไร

การศึกษาแบบ Cross-over studies (รูปที่ 11) เพื่ออธิบายความปลอดภัยและประสิทธิภาพเมื่อมีการสับเปลี่ยนยา โดยเปรียบเทียบระหว่างยาต้นแบบและยาชีววัตถุคล้ายคลึง การศึกษาสับเปลี่ยนยาชีววัตถุอ้างอิง และยาชีววัตถุคล้ายคลึงควรจะต้องมีการสลับกันอย่างน้อย 2 จุด เพื่อที่จะทำการศึกษาความเท่าเทียมกันทางประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างยาทั้งสองตัว ซึ่งการศึกษานี้อาจจะทำการผนวกเข้าไปกับการพัฒนาการศึกษาทางคลินิกได้เลย เช่น เป็น Supplementary หรือ Extension study เมื่อทำการศึกษาเพื่อขึ้นทะเบียนยา เป็นต้น¹⁷

รูปที่ 11 ตัวอย่างของการออกแบบการศึกษาการสับเปลี่ยนยาชีววัตถุ

Addition of **parallel** switching arm(s) to registration study



Supplementary switching study following registration study



Extension switching study following registration study



การสับเปลี่ยนกันได้ (INTERCHANGEABILITY) และการทดแทนกัน (SUBSTITUTION)

ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilar) ไม่ใช่ยาสามัญ (Generic drug) และไม่สามารถทำเสมือนกับยาต้นแบบได้ทั้งหมด นอกจากนั้นสูตรผสมในตำรับยาที่แตกต่างกัน อาจส่งผลกระทบต่อการออกฤทธิ์ของยาได้ มากไปกว่านั้นคือ ยาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจจะมีข้อบ่งใช้ที่แตกต่างจากยาต้นแบบ ฉะนั้นเมื่อคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยแล้ว ยาเหล่านี้ไม่ควรจ่ายทดแทนโดยอัตโนมัติ (AUTOMATIC SUBSTITUTION) หรือจ่ายทดแทนโดยไม่มี การปรึกษาหรือไม่ได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้จ่ายยา หากมีความจำเป็นต้องสับเปลี่ยนยา ไม่ว่าจะจากยาต้นแบบไปยาชีววัตถุคล้ายคลึง หรือยาชีววัตถุคล้ายคลึงตัวหนึ่ง ไปยังยาชีววัตถุคล้ายคลึงอีกชนิดหนึ่ง ควรมีการศึกษาข้อมูลหรือข้อแนะนำจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาหรือหน่วยงานที่ดูแลกำกับแนวทางการใช้ยาเหล่านี้ก่อนเสมอ

เกณฑ์การคัดเลือกยาชีววัตถุ^{18,19}

เนื่องจากยาชีววัตถุมีโครงสร้างโมเลกุลที่ซับซ้อนหลากหลาย (heterogeneity) และมีความแตกต่างระหว่างผู้ผลิต นำมาสู่ความแตกต่างของการออกฤทธิ์และความแรงของตัวยา ซึ่งส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการเกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ต่อผู้ป่วย แนวทางในการคัดเลือกและจัดซื้อ ยาชีววัตถุจึงควรมีเกณฑ์การพิจารณาที่แตกต่างและมากกว่ายาเคมีทั่วไป โดยควรคำนึงถึงข้อมูลด้านคุณภาพและประสิทธิภาพด้านอื่นๆเพิ่มเติม เพื่อให้แน่ใจว่าได้ยาชีววัตถุที่ดี มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อผู้ป่วย สำหรับยาชีววัตถุที่ผลิตเลียนแบบยาชีววัตถุต้นแบบจำเป็นต้องพิสูจน์ให้ได้ว่ามีโครงสร้าง หน้าที่การทำงานที่คล้ายคลึง มีการออกฤทธิ์ ตลอดจนผลการรักษาที่ไม่แตกต่างจากยาชีววัตถุต้นแบบ โดยอาจทำการพิจารณาถึงปัจจัยดังต่อไปนี้

1. ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

- ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ (Comparability exercise)
- ข้อมูลการเปลี่ยนสลับยาชีววัตถุระหว่างกัน (Interchangeability study)
- ข้อมูล Immunogenicity
- ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน

2. คุณภาพผลิตภัณฑ์

- หนังสือรับรองผลการวิเคราะห์หัวตฤติบตัวยาสำคัญและผลิตภัณฑ์ยาตรงตามมาตรฐานข้อกำหนดคุณภาพ
- ข้อมูลด้านความคงตัว

3. คุณภาพผู้ผลิต

- กระบวนการผลิตที่ได้มาตรฐานสากล (PIC/S GMP)
- ระบบ Pharmacovigilance
- การบริการที่ผ่านมา

4. ระบบการเก็บยาและกระจายยา

- ระบบการเก็บยาและกระจายยาที่ได้มาตรฐาน

5. บรรจุภัณฑ์และฉลาก

- บรรจุภัณฑ์และฉลากที่เหมาะสม
- ระบบบาร์โค้ด

สรุป

ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (Biosimilar) มีความแตกต่างจากยาสามัญ (Generic drug) เนื่องจากเป็นการเลียนแบบยาชีววัตถุ (Biologic drug) ซึ่งมีขนาดโมเลกุลที่ใหญ่และมีกระบวนการผลิตที่ซับซ้อน การเปลี่ยนแปลงสถานะการผลิตเพียงนิดเดียว อาจส่งผลต่อผลิตภัณฑ์ได้ ดังนั้นจึงไม่สามารถเลียนแบบให้เหมือนกันได้ ทำให้ต้องมีกระบวนการพิสูจน์ความคล้ายคลึงที่แตกต่างไปจากยาสามัญทั่วไป ซึ่งในแต่ละประเทศก็มีการกำหนดแนวทางการอนุมัติยาชีววัตถุคล้ายคลึงไว้ โดยจะต้องทำการพิสูจน์ความคล้ายคลึงในแง่ของคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา และจะต้องทำการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ไวเพียงพอและคล้ายคลึงกันที่จะเห็นความแตกต่างที่จะเกิดขึ้นได้ (Sensitive and homogenous population) ซึ่งต้องทำการออกแบบการศึกษาในลักษณะ Equivalence trial และมีจำนวนประชากรที่เพียงพอในการศึกษา เมื่อผลการศึกษาออกมาคล้ายคลึงกันแล้วก็จะสามารถอนุมานต่อไปยังข้อบ่งใช้อื่นได้ตามความเหมาะสม (Extrapolation) การนำเอายาชีววัตถุคล้ายคลึงมาใช้ในนั้นควรจะต้องมีระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (Pharmacovigilance) ที่ดี มีการทำ Risk management plan และต้องสามารถจำแนกยี่ห้อของยาได้ (Traceability) เพื่อติดตามผลการศึกษาระยะยาวหลังจากออกสู่ตลาดแล้ว และที่สำคัญยาเหล่านี้ไม่ควรจ่ายทดแทนโดยอัตโนมัติ (AUTOMATIC SUBSTITUTION) หรือจ่ายทดแทนโดยไม่มีมีการปรึกษาหรือไม่ได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้จ่ายยาหรือผู้ป่วย ดังนั้นการเลือกยาชีววัตถุคล้ายคลึงเข้ามาใช้ในโรงพยาบาลจึงควรพิจารณาประเด็นต่างๆในเชิงคุณภาพร่วมด้วย อาทิเช่น ข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัย, คุณภาพผลิตภัณฑ์และผู้ผลิต, ระบบการเก็บและกระจายยา, บรรจุภัณฑ์และฉลาก เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อการรักษาผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Kadam V., Badges S., Karpe M. et al. A Comprehensive Overview of Biosimilars. *Curr Protein Pept Sci*: 17(8):756-761.
2. Dorey, E. (2014). Forces Driving the Evolution of Biologics into Biosimilars and Biobetters. *The Pharmaceutical Journal: Clinical Pharmacist*, 6(9). <http://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/features/forcesdriving-the-evolution-of-biologics-into-biosimilars-and-biobetters/20067091.article>. (Accessed date: April 28, 2017)
3. US FDA. FDA Guidance for Industry (2015). Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. <https://www.fda.gov/downloads/drugsguidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291128.pdf>. (Accessed date: April 18, 2018)
4. WHO. Similar Biotherapeutic Products 2017. http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/similar_biotherapeutic_products/en/. (Accessed date: April 18, 2018)
5. US FDA. FDA Guidance on biosimilarity 2015. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>. (Accessed date: April 18, 2018)
6. EMA. Guideline on biosimilars 2014: CHMP/437/04 Rev 1. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf. (Accessed date: April 18, 2018)
7. Rossert J.. EMEA Guidelines on Biosimilars and Their Clinical Implications. *Kidney Blood Press Res* 2007;30(Suppl. 1):13-17.
8. EMA. Guideline on mAb biosimilars 2012: EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-mono-clonal-antibodies-non-clinical_en.pdf. (Accessed date: April 18, 2018)
9. Shankar, et al. A risk-based bioanalytical strategy for the assessment of antibody immune responses against biological drugs. *Nat Biotechnol* 2007;25(5):555-561.
10. EMA. Omnitrope EPAR - scientific discussion. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000607/WC500043692.pdf. (Accessed date: November 14, 2018)
11. Haag-Weber M, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of subcutaneous biosimilar epoetin- α (HX575) in non-dialysis patients with renal anemia: a multi-center, randomized, double-blind study. *Clin. Nephrol* 2012; 77(1):8-17.
12. Praditpornsilpa K., et al. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney Int* 2011;80(1):88-92.
13. EMA. Guideline on mAb biosimilars 2012: EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-mono-clonal-antibodies-non-clinical_en.pdf. (Accessed date: April 18, 2018)
14. EMA. Concept paper on revision of immunogenicity guideline 2014: EMA/275542/2013. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/concept-paper-revision-guideline-immunogenicity-assessment-biotechnology-derived-therapeutic_en.pdf. (Accessed date: November 14, 2018)
15. European Biopharmaceutical Enterprises Tell me the whole story: the role of product labelling in building user confidence in biosimilars in Europe. *Gen Biosimil Initiative J (GaBi J)* 2014;3:188-192.
16. European Commission. What you need to know about biosimilar medicinal products. December 2014 (accessed 15 Aug 2016).
17. Ebbers and Chamberlain. Interchangeability. An insurmountable fifth hurdle?. *GaBi Journal*, 2014;3(2):88-93.
18. Renwick et al. FDA: Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. *Lancet Oncol.* 2016 Jan;17(1):e31-8.
19. Boone N, van der Kuy H, Scott M, Mairs J, Kramer I, Vulto A, et al. How to select a Biosimilar. *European Journal of Hospital Pharmacy.* 2013; 20: 275-86.