

4.9 Drugs used in movement disorders

(เฉพาะ botulinum A toxin)

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
1	Botulinum A toxin (Botox®)	sterile pwdr (เฉพาะ 100 และ 500 IU) (Botox® 100 IU)	<p>บัญชี ๑(2)</p> <p>เงื่อนไข</p> <ol style="list-style-type: none"> ใช้สำหรับโรคคอบิด (cervical dystonia) ชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic) โดยมีแนวทางกำกับการใช้ยาเป็นไปตามรายละเอียดในภาคผนวก 3 ใช้สำหรับโรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีก (hemifacial spasm) ชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic) โดยมีแนวทางกำกับการใช้ยาเป็นไปตามรายละเอียดในภาคผนวก 3
2	Botulinum A toxin (Dysport®)	(Dysport® 500 IU)	
3	Botulinum A toxin (Neuronox®)	sterile pwdr (Neuronox® 100 IU)	<p>บัญชี ๑(2)</p> <p>เงื่อนไข ใช้สำหรับโรคคอบิด (cervical dystonia) ชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic) โดยมีแนวทางกำกับการใช้ยาเป็นไปตามรายละเอียดในภาคผนวก 3</p> <p>ยังไม่ระบุเงื่อนไข hemifacial spasm ในขณะที่พิจารณา เหตุผล botulinum A toxin เป็นยาชีววัตถุ เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์การพิจารณายาชีววัตถุในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้วพบว่า ยาแต่ละชื่อการค้ามีความแตกต่างกัน (เช่น มีขนาดการใช้ที่ต่างกัน) จึงต้องพิจารณาเป็นรายชื่อการค้า ผลการพิจารณาพบว่า</p> <ol style="list-style-type: none"> Neuronox® ไม่ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ hemifacial spasm ในขณะที่พิจารณายาดังกล่าว (off-label indication) จึงไม่ระบุข้อบ่งใช้ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ Neuronox® ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ cervical dystonia (labeled indication) อย่างไรก็ตาม ไม่มีเอกสารทางการทดลองทางคลินิกที่ใช้อ้างอิงเพื่อระบุขนาดยาเริ่มต้นที่ใช้ในการรักษา ตามแนวทางการกำกับการใช้ยาในบัญชี ๑(2) จึงไม่สามารถระบุขนาดยาเริ่มต้นไว้ในบัญชี ๑(2) ได้

Original table ไม่มี

ส่วนที่ 1 ข้อมูลโดยสรุป

Botulinum A toxin เป็นยาที่อยู่ในบัญชียา จ(2) ขอบ่งใช้ hemifacial spasm และ cervical dystonia⁽¹⁾ นอกจากนี้ เนื่องจากยามีคุณสมบัติเป็นยาชีววัตถุ จึงไม่อาจพิจารณาในลักษณะเดียวกับยาเคมีได้⁽²⁻⁴⁾ อีกทั้งยังมีข้อมูลว่า แม้เป็นยาชื่อสามัญเดียวกัน แต่ก็อาจมีความแตกต่างกัน (เช่น ขนาดการใช้ยา เป็นต้น)⁽⁵⁾ และในกรณี botulinum A toxin พบว่า ยาแต่ละชื่อการค้ามีความแตกต่างกัน จึงจำเป็นต้องพิจารณาเป็นรายตัวรับ อย่างไรก็ตาม การพิจารณาเป็นรายตัวรับมิได้มีจุดมุ่งหมายเพื่อคัดเลือกกว่าชื่อการค้าใดที่สมควรบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (การพิจารณายาในบัญชียาหลักแห่งชาติพิจารณาด้วยชื่อสามัญทางยาเท่านั้น) แต่มีจุดมุ่งหมายเพื่อระบุแนวทางการกำกับการใช้ยาในบัญชียา จ(2) ให้สอดคล้องกับหลักฐานทางวิชาการ มีความถูกต้องเหมาะสมในการใช้ยากับผู้ป่วย

จากแนวทางการกำกับการใช้ยาในบัญชียา จ(2) ได้แนะนำขนาดยาเริ่มต้นในการฉีด botulinum A toxin ชื่อการค้า Botox® และ Dysport® ไว้แตกต่างกัน⁽¹⁾ ทั้งสองขอบ่งใช้ อย่างไรก็ตาม กรณี Neuronox® ซึ่งได้รับอนุมัติเฉพาะขอบ่งใช้ cervical dystonia (ณ ขณะเวลาที่พิจารณา การประชุมคณะอนุกรรมการพัฒนายาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 8/2554 วันที่ 16 สิงหาคม 2554) ไม่มีหลักฐานการศึกษาทางคลินิกในขอบ่งใช้นี้ จึงไม่อาจระบุขนาดยาเริ่มต้นไว้ในแนวทางการกำกับการใช้ยาในบัญชียา จ(2) ส่วนเงื่อนไข hemifacial spasm ณ ขณะเวลานั้น ยา Neuronox® ยังไม่ได้อนุมัติในขอบ่งใช้ดังกล่าว คณะอนุกรรมการฯ จึงมีมติไม่ระบุเงื่อนไข hemifacial spasm ของยา Neuronox® ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

หมายเหตุ: เจ้าของผลิตภัณฑ์ ได้ส่งจดหมายมายังฝ่ายเลขานุการฯ ลงวันที่ 6 สิงหาคม 2555 โดยให้ข้อมูลว่ายาน Neuronox® ได้รับอนุมัติในขอบ่งใช้ hemifacial spasm เสร็จสิ้นแล้ว นอกจากนี้ ยังมีรายงานการศึกษาทางคลินิกของขอบ่งใช้ hemifacial spasm เพิ่มเติมอีก 2 ฉบับ^(6, 7) (published article) ข้อมูลดังกล่าว จะนำไปใช้ในการปรับปรุงแนวทางการกำกับการใช้ยา botulinum A toxin ในบัญชียา จ(2) ต่อไป

ส่วนที่ 2 แนวทางการจัดทำข้อมูล

ยา botulinum A toxin สำหรับเงื่อนไข hemifacial spasm และ cervical dystonia เป็นยาที่อยู่ในบัญชียา จ(2) ซึ่งจำเป็นต้องมีแนวทางการกำกับการใช้ยาในแต่ละเงื่อนไข อย่างไรก็ตาม botulinum A toxin ยังเป็นยาชีววัตถุซึ่งพิสูจน์แล้วว่า แม้มียาชื่อสามัญเดียวกัน แต่ผลิตภัณฑ์ในแต่ละชื่อการค้ามีความแตกต่างกัน (เช่น ขนาดยาที่ใช้ เป็นต้น) ดังนั้น การพิจารณายา botulinum A toxin จึงต้องพิจารณาเป็นรายผลิตภัณฑ์ ทั้งนี้ การพิจารณาไม่ได้มีจุดมุ่งหมายเพื่อคัดเลือกกว่าชื่อการค้าใดที่สมควรบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (การพิจารณายาในบัญชียาหลักแห่งชาติพิจารณาด้วยชื่อสามัญทางยาเท่านั้น) แต่มีจุดมุ่งหมายเพื่อระบุแนวทางการกำกับการใช้ยาในบัญชียา จ(2) ให้สอดคล้องกับหลักฐานทางวิชาการ มีความถูกต้องเหมาะสมในการใช้ยากับผู้ป่วย

ประเด็นในการพิจารณา แบ่งออกเป็น 3 ข้อ ดังนี้

- 1) ยา Neuronox® ได้รับอนุมัติขอบ่งใช้ (labeled indication) ใดบ้าง
- 2) ในแต่ละขอบ่งใช้ของยา Neuronox® มีหลักฐานสนับสนุนเป็นอย่างไร

- 3) รายละเอียดเงื่อนไขการสั่งใช้ยา botulinum A toxin ในบัญชี จ(2) ควรมีการแก้ไขเป็นอย่างไร

ข้อมูลที่ใช้ในการพิจารณา ประกอบด้วยแนวทางการพิจารณากลุ่มชีววัตถุ^(2, 4) ยาชีววัตถุคล้ายคลึง^(3, 8) และหลักฐานการศึกษาทางคลินิกของยา botulinum A toxin

ส่วนที่ 3 รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1 ความเป็นมา

จากแนวทางกำกับการใช้ยาในบัญชียา จ๒ botulinum toxin type A ได้ระบุขนาดยาร่วมกับชื่อการค้าเพียง 2 ชื่อ แต่ในขณะนี้บริษัทที่นำเข้า botulinum A toxin 100 unit เพิ่มขึ้นอีก 2 บริษัท ในชื่อการค้า Neuronox® (เริ่มมีการสั่งซื้อยาวันที่ 27 เม.ย. 2552 ซึ่งคณะอนุกรรมการฯ มีการพิจารณาแนวทางการกำกับการใช้ยาไปก่อนหน้านี้แล้ว) และอีกชื่อการค้าคือ BTXA® (เป็นการนำเข้าเพื่อมาเป็นตัวอย่าง ยังไม่มีการวางจำหน่าย)

ด้วยเหตุดังกล่าว บริษัทเซเลส (ประเทศไทย) จำกัด (ผู้นำเข้า Neuronox®) ได้ส่งหนังสือมายังสำนักงานประสานการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ลงวันที่ 22 มกราคม 2553 ขอให้ใช้ชื่อสามัญทางยาในแนวทางการกำกับการใช้ยา botulinum toxin type A ฝ่ายบัญชียาหลักฯ ได้ชี้แจงตอบ (15 กุมภาพันธ์ 2553) ถึงเหตุที่ระบุชื่อการค้าลงไปด้วยเพราะ

- 1) Botulinum toxin type A เป็นยาชีววัตถุ จึงมีความจำเพาะเจาะจงแตกต่างกันในแต่ละผลิตภัณฑ์ เช่น ขนาดยา ความถี่ในการให้ยา เป็นต้น
- 2) ในขณะที่มีมติคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ (ครั้งที่ 7/2551 ณ วันที่ 17 พฤศจิกายน 2551) มี botulinum toxin type A ในท้องตลาดเพียง 2 ผลิตภัณฑ์เท่านั้น และแม้ว่า Neuronox® ได้รับทะเบียนตั้งแต่ 17 ตุลาคม 2551 แต่ก็ยังไม่มีการวางจำหน่าย ณ วันที่ 17 พฤศจิกายน 2551 นอกจากนั้นพบว่าเริ่มมีการสั่งซื้อยาดังกล่าวในวันที่ 27 เมษายน 2552

3.2 ข้อมูลที่ใช้ประกอบการพิจารณา

- 1) Botulinum toxin type A เป็นยาชีววัตถุ มีโครงสร้างซับซ้อนจึงไม่อาจพิจารณาความเหมือนหรือแตกต่าง (ทั้งในด้านประสิทธิภาพ หรือความปลอดภัย) โดยใช้หลักการเดียวกับยาเคมีที่มีโครงสร้างไม่ซับซ้อน⁽³⁾
- 2) การใช้ยาชีววัตถุในข้อบ่งใช้เดียวกัน อาจไม่จำเป็นต้องใช้ขนาดยาเท่ากัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับขั้นตอนการผลิต การทำสารสำคัญให้บริสุทธิ์ การตั้งสูตรตำรับ รวมไปถึงผลการศึกษาที่ได้จากการทดลองทางคลินิก ด้วยเหตุนี้ จึงจำเป็นต้องระบุชื่อการค้าพร้อมขนาดยาลงในเงื่อนไขกำกับการใช้ยา⁽¹⁾ ซึ่งมีจุดมุ่งหมายให้ผู้บริภรยาได้ตระหนักถึงความแตกต่างของผลิตภัณฑ์เท่านั้น (ร่วมกับสถานการณ์ที่ประเทศไทยมีจำหน่ายเพียงสองผลิตภัณฑ์) มิได้มีจุดมุ่งหมายกำหนดให้ใช้เพียงสองผลิตภัณฑ์
- 3) จากการพิจารณาทะเบียนตำรับยา Neuronox® (เลขทะเบียน 1C 44/51 (NG)) มีการพัฒนาผลิตภัณฑ์ในลักษณะ biosimilar products กล่าวคือ ในขั้นตอนยืนยันประสิทธิภาพการรักษาของยาด้วยการศึกษาทาง

คลินิก ใช้วิธีเปรียบเทียบกับ Botox® ในลักษณะ non-inferiority trial (unpublished paper) ในผู้ป่วยที่เป็นโรค essential blepharospasm ผู้ป่วยในแผนค่านวนได้ 60 คน ทำการสุ่มแบ่งเข้ากลุ่มโดยใช้อัตราส่วน 1:1 (กลุ่มทดสอบ 31 คน กลุ่มควบคุม 29 คน) อย่างไรก็ตามการศึกษาทดลองจริงมีผู้ป่วยทั้งหมด 52 คน แบ่งเป็นกลุ่มละ 26 คน ทำการปิดบังแบบ double-blind ติดตามผู้ป่วย 4 สัปดาห์ และวัดผลลัพธ์โดยใช้ Scott's scale ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอัตราการตอบสนองต่อยาไม่แตกต่างกันไม่ว่าจำนวนแบบ per-protocol (N = 52) efficacy rate of investigational product 92.31% Vs efficacy rate of comparator 88.46% ซึ่งผลต่าง (ประสิทธิผลของกลุ่มทดสอบ – ประสิทธิผลของกลุ่มควบคุม = +3.85%) สูงกว่าขอบล่างที่กำหนดไว้ (-0.15%) หรือจำนวนแบบ intent-to-treat (N = 60) efficacy rate of investigational product 90.32% Vs efficacy rate of comparator 86.21% ซึ่งผลต่าง (ประสิทธิผลของกลุ่มทดสอบ – ประสิทธิผลของกลุ่มควบคุม = +3.85%) สูงกว่าขอบล่างที่กำหนดไว้ (-0.15%) และหากพิจารณาในด้านความปลอดภัยแล้ว พบว่าทั้งสองกลุ่มเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน ทั้งในกลุ่มทดลอง (5 คน: 16.13%) และกลุ่มควบคุม (8 คน: 27.59%) (p = 0.2817) และไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง

(ขอความเห็นหน่อยครับ ว่าข้อมูลการทดลองทางคลินิกของยา สามารถเปิดเผยสู่สาธารณะได้หรือไม่ หรือได้มากน้อยแค่ไหน)

- 4) นอกจากการทดลองในผู้ป่วย blepharospasm แล้ว ไม่มีการทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยกลุ่มอื่น ในขณะที่ Botox® ยังมีการทดลองในผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ เช่น cervical dystonia, hemifacial spasm, cerebral palsy, strabismus เป็นต้น (published paper)
- 5) Neuronox® ไม่ขออนุมัติในข้อบ่งใช้ hemifacial spasm
- 6) ในเอกสารกำกับยา Neuronox® หัวข้อ “ข้อบ่งใช้” ไม่ระบุ hemifacial spasm แต่กล่าวถึงข้อบ่งใช้นี้ในหัวข้อ “ขนาดและวิธีการใช้ยา”
- 7) การขยายข้อบ่งใช้ของ botulinum toxin type A ยังไม่มีเกณฑ์เฉพาะ (กรณีต่างกับ IVIg ที่มีเกณฑ์เฉพาะ สามารถทำการทดลองทางคลินิกที่เป็นแม่แบบแล้วขยายข้อบ่งใช้ได้ตามกำหนด) จึงอาจพิจารณาเกณฑ์ similar biotherapeutic products⁽³⁾ ซึ่งแม้ว่าการพัฒนาแนวทางยังไม่เสร็จสิ้น ก็อาจนำแนวคิดมาพิจารณาในเบื้องต้น ดังนี้

10.7 Extrapolation of efficacy and safety data to other clinical indications

970 If similar efficacy and safety of the SBP and RBP have been demonstrated for a particular

971 clinical indication, extrapolation of these data to other indications of the RBP (not studied using

972 independent clinical studies with the SBP) may be possible if all of the following conditions are

973 fulfilled:

974 • A sensitive clinical test model has been used that is able to detect potential differences

975 between the SBP and the RBP

976 • The clinically relevant mechanism of action and/or involved receptor(s) are the same; e.g.,

977 GH action in different conditions of short stature in children; erythropoiesis-stimulating action of
 978 epoetins in different conditions associated with anaemia or for the purpose of autologous blood
 979 donation. If the mechanism of action is different or not known a strong scientific 979 rationale and
 980 additional data (e.g., "PD fingerprint", additional clinical data) will be needed
 981 • Safety and immunogenicity have been sufficiently characterized and there are no
 982 unique/additional safety issues expected for the indication(s) for which clinical data on the SBP
 983 are not being provided
 984 • If the efficacy trial used a non-inferiority study design and demonstrated acceptable
 985 safety and efficacy of the SBP compared to the RBP, the manufacturer applicant should provide
 986 convincing arguments that this finding can be applied to the extrapolated indications
 987 If these prerequisites for extrapolation of efficacy and safety data to other indication(s) of the
 988 RBP are not fulfilled, the manufacturer will need to submit own clinical data to support the
 989 desired indication(s).
 990 If extrapolation of results from clinical studies for one indication to one or more different
 991 indications can be justified based on
 992 • mechanism of action,
 993 • pathophysiological mechanism of the diseases or conditions involved, and
 994 • clinical experiences of the reference biologic drug,
 995 a detailed scientific rationale that appropriately addresses the benefit/risk of such a proposal,
 996 should be provided to adequately support the data extrapolation.

การพิจารณาขยายข้อบ่งใช้ของ botulinum toxin type A ในแต่ละโรคใช้หลักการเดียวกันคือทำให้กล้ามเนื้อเป็นอัมพาตชั่วคราว อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการใดๆ มาสนับสนุนว่า การทดลองทางคลินิกในโรค essential blepharospasm จะเป็นแม่แบบในการขยายข้อบ่งใช้ (extrapolation) ไปยังข้อบ่งใช้อื่นๆ ได้หรือไม่

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อบ่งใช้ที่ได้รับอนุมัติของ Botox®, Dysport®, Neuronox® (ข้อมูลประกอบการประชุม คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 3/2553 วันที่ 10 มีนาคม 2553)

ข้อบ่งใช้	Botox®	Dysport®	Neuronox®
ใช้ในการรักษาอาการของโรค blepharospasm	✓ อนุมัติข้อบ่งใช้ ✓ มีการศึกษาทางคลินิก	✓ อนุมัติข้อบ่งใช้ ✓ มีการศึกษาทางคลินิก	✓ อนุมัติข้อบ่งใช้ ✓ มีการศึกษาทางคลินิก
Hemifacial spasm	✓ อนุมัติข้อบ่งใช้ ✓ มีการศึกษาทางคลินิก	✓ อนุมัติข้อบ่งใช้ ✓ มีการศึกษาทางคลินิก	✗ ไม่ขออนุมัติข้อบ่งใช้ ✗ ไม่มีการศึกษาทางคลินิก
VII Nerve disorders ในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี	✓ อนุมัติข้อบ่งใช้ ? มีการศึกษาทางคลินิก	✗ ไม่ขออนุมัติข้อบ่งใช้	✓ อนุมัติข้อบ่งใช้ ✗ ไม่มีการศึกษาทางคลินิก
ใช้ในการแก้ไขอาการตาเหล่ ในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี	✓ อนุมัติข้อบ่งใช้ ✓ มีการศึกษาทางคลินิก	✗ ไม่ขออนุมัติข้อบ่งใช้	✓ อนุมัติข้อบ่งใช้ ✗ ไม่มีการศึกษาทางคลินิก
ใช้ในการลดอาการของโรค spasmodic torticollis (cervical dystonia) ในผู้ใหญ่	✓ อนุมัติข้อบ่งใช้ ✓ มีการศึกษาทางคลินิก	✓ อนุมัติข้อบ่งใช้ ✓ มีการศึกษาทางคลินิก	✓ อนุมัติข้อบ่งใช้ ✗ ไม่มีการศึกษาทางคลินิก

ใช้ในการรักษา dynamic quinus foot ซึ่งเกี่ยวข้องกับอาการเกร็งที่เกิดในเด็ก cerebral palsy ในรายอายุตั้งแต่ 2 ปี หรือมากกว่า	✓ อนุมัติข้อบ่งใช้ ✓ มีการศึกษาทางคลินิก	✓ อนุมัติข้อบ่งใช้ ✓ มีการศึกษาทางคลินิก	✓ อนุมัติข้อบ่งใช้ ✗ ไม่มีการศึกษาทางคลินิก
ใช้ในการลดรอย glabellar lines หรือรอยคิ้วขมวดขั้วควาว ที่เกี่ยวข้องกับกล้ามเนื้อ corrugator และ/หรือ procerus ในผู้ใหญ่ที่อายุต่ำกว่า 65 ปี	✓ อนุมัติข้อบ่งใช้ ✓ มีการศึกษาทางคลินิก	✗ ไม่ขออนุมัติข้อบ่งใช้	✗ ไม่ขออนุมัติข้อบ่งใช้
ใช้ในการรักษาภาวะเหงื่อออกมากที่รักแร้	✓ ขออนุมัติข้อบ่งใช้	✗ ไม่ขออนุมัติข้อบ่งใช้	✗ ไม่ขออนุมัติข้อบ่งใช้

3.3 สรุปผลการพิจารณา ยา Neuronox®

ตารางที่ 2 สรุปผลการพิจารณา ยา Neuronox® (รายงานการประชุม คณะอนุกรรมการฯ ครั้งที่ 8/2554 วันที่ 16 สิงหาคม 2554)

No.	หัวข้อที่พิจารณา	ผลการพิจารณา
1	สาระสำคัญของแบบเสนอ ยา Neuronox®	ยา Neuronox® มีตัวยาสำคัญคือ botulinum toxin type A ซึ่งบริษัทได้เสนอเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติในข้อบ่งใช้ hemifacial spasm และ cervical dystonia และได้ยื่นเอกสารโดยยื่นเอกสารข้อมูลการวิจัยทางคลินิกที่ทำในผลิตภัณฑ์ Neuronox® เอง ในข้อบ่งใช้ hemifacial spasm มาประกอบการพิจารณา
2	เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาของคณะอนุกรรมการฯ	“ การพิจารณายาชีววัตถุที่แม้มีชื่อสามัญทางยาเดียวกัน แต่มีข้อมูลชัดเจนที่ชี้ว่า ตำรับที่ต่างกันส่งผลให้มีขนาดยาแตกต่างกันให้พิจารณายาเป็นรายตำรับด้วย ”
3	มติคณะอนุกรรมการฯ ที่เกี่ยวกับยา Neuronox® (ครั้งที่ 4/2553 วันที่ 20 เมษายน 2553)	1. “ให้ยา Botulinum A toxin ชื่อการค้า Neuronox® เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติเฉพาะข้อบ่งใช้ที่ปรากฏในทะเบียนตำรับยาของ Neuronox® ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอนุมัติและสอดคล้องกับข้อบ่งใช้ที่กำหนดในบัญชี ๑(2) และไม่ระบุคำแนะนำขนาดยาเริ่มต้นไว้ในบัญชียาหลัก เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอ” 2. ให้ถือเป็นหลักการคัดเลือกยาว่าในบัญชียา ๑(2) ว่าการพิจารณายาชีววัตถุที่แม้มีชื่อสารของยาเดียวกัน แต่มีข้อมูลชัดเจนที่ชี้ว่า ตำรับที่ต่างกันส่งผลให้มีขนาดยาแตกต่างกันให้พิจารณายาเป็นรายตำรับด้วย..”
4	ผลการทบทวนวรรณกรรมและระบบการควบคุมยา Botulinum A toxin ในต่างประเทศ	1. การอนุญาตให้ Botulinum A toxin ใช้ในข้อบ่งใช้ใดๆ ต้องมีการวิจัยทางคลินิกของผลิตภัณฑ์นั้นๆ 2. Botulinum toxin ที่มาจากต่างบริษัทกัน แม้ว่าจะมี serotype เหมือนกัน ก็ไม่สามารถใช้แทนกันได้ เนื่องจากสูตรตำรับและกระบวนการผลิตแตกต่างกัน ส่งผลให้ขนาดยาที่ใช้และผลในการรักษาแตกต่างกัน ⁽⁵⁾
5	เอกสารวิจัยทางคลินิกที่ศึกษาโดยใช้ยา Neuronox®	Neuronox® มีเอกสารวิจัยทางคลินิกเฉพาะใน hemifacial spasm (แนบมาพร้อมแบบเสนอยาเข้าบัญชียาหลักฯ) และ blepharospasm (แนบไว้ในทะเบียนยา)

No.	หัวข้อที่พิจารณา	ผลการพิจารณา
6	สรุปผลการประเมินแบบ เสนอยา Neuronox®	<ol style="list-style-type: none"> 1. ยังมีได้แก้ไขเปลี่ยนแปลงทะเบียนตำรับยา Neuronox® จึงยังมีได้อนุมัติทะเบียนตำรับยาในข้อบ่งใช้ hemifacial spasm 2. ยา Neuronox® ได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับยา แต่ไม่สามารถแนะนำขนาดยาเริ่มต้นได้
7	คทง.ประสาทวิทยา (ครั้งที่ 3/2554 วันที่ 22 เมษายน 2554) และคทง.ประสานผลฯ (ครั้งที่ 11 /2554 วันที่ 3 สิงหาคม 2554)	<ol style="list-style-type: none"> 1. ยา Neuronox® ยังไม่ได้รับอนุมัติทะเบียนในข้อบ่งใช้ hemifacial spasms จึงถือว่ายา Neuronox® ในข้อบ่งใช้ hemifacial spasm ไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติตามมติคณะกรรมการฯ ครั้งที่ 3/2553 เมื่อวันที่ 10 มีนาคม 2553 และควรแนะนำให้บริษัทยื่นขอแก้ไขทะเบียนตำรับยา 2. ยา Neuronox® ในข้อบ่งใช้ cervical dystonia จัดเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ แต่ไม่สามารถระบุขนาดยาและวิธีใช้ในแนวทางกำกับการใช้ยาได้ เนื่องจากยังไม่มีรายงานการวิจัยในคนของยา Neuronox® ในข้อบ่งใช้ cervical dystonia และควรแนะนำให้บริษัทผู้นำเข้า Neuronox® ยื่นเอกสารงานวิจัยในคนที่สนับสนุนขนาดและวิธีการบริหารยา Neuronox® ข้อบ่งใช้ cervical dystonia เพิ่มเติม
8	อนก.บัญชียาหลักแห่งชาติ (ครั้งที่ 8/2554 วันที่ 16 สิงหาคม 2554)	ให้ยา Botulinum A toxin ชื่อการค้า Neuronox® เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี จ(2) ข้อบ่งใช้ hemifacial spasm
9	อนก.บัญชียาหลักแห่งชาติ (ครั้งที่ 1/2555 วันที่ 16 สิงหาคม 2554)	<p>ปรับปรุงเกณฑ์การคัดเลือกยาเป็นดังนี้</p> <p>ข้อ 3 การคัดเลือกและแสดงรายการยา ให้ใช้ชื่อสามัญของยา รูปแบบยา ความแรง ขนาดบรรจุ ยกเว้นในกรณีที่ไม่ระบุจึงใช้ความแรงและขนาดบรรจุอื่นได้ ทั้งนี้ ให้ระบุเงื่อนไขการสั่งใช้ยาหรือ จัดหายาตามความเหมาะสม รวมทั้ง ข้อมูลอื่นๆ ที่จำเป็น ได้แก่ คำเตือน และหมายเหตุ (คำแนะนำ ข้อสังเกต ข้อควรระวัง คำอธิบาย)</p> <p>เว้นแต่ กรณียาชีววัตถุที่มีข้อมูลชัดเจนว่า ตำรับยาชีววัตถุที่ต่างกันนั้นมีผลต่อการรักษาให้พิจารณาเป็นรายตำรับ</p>
10	ข้อมูลเพิ่มเติมจากบริษัท Celeste: การศึกษาทาง คลินิกของยา Neuronox®	<ol style="list-style-type: none"> 1) Cervical dystonia: ณ ขณะนี้ (15 กุมภาพันธ์ 2556) ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกในข้อบ่งใช้ cervical dystonia มาแสดง 2) Hemifacial spasm: 3.4 การศึกษาทางคลินิกที่ใช้อ้างอิงก่อนได้รับอนุมัติข้อบ่งใช้ <ul style="list-style-type: none"> - Kim, et al., 2004⁽⁹⁾ (unpublished article) ขนาดยา Neuronox® เริ่มต้นที่ใช้ในการศึกษา 12.5 - 25 Unit 3.5 การศึกษาทางคลินิกที่เสนอเพิ่มหลังจากได้รับอนุมัติข้อบ่งใช้ <ul style="list-style-type: none"> - Tiamkao, et al., 2012⁽⁷⁾ (published article) ขนาดยา Neuronox® เริ่มต้นที่ใช้ในการศึกษา 15 Unit <ul style="list-style-type: none"> - Kongsengdao, et al., 2012⁽⁶⁾ (published article) ขนาดยา Neuronox® เริ่มต้นที่ใช้ในการศึกษา 12.5 Unit

The Future Role of Biosimilars and Follow-on Biologics in Health Care

Botulinum Toxins

Botulinum toxins have a wide variety of non-cosmetic uses for conditions characterized by excessive neuromuscular activity or chronic pain, including the treatment of blepharospasm (involuntary contraction of the eye muscles), strabismus (crossed or misaligned eyes), and cervical dystonia (a neuromuscular disorder involving the head and neck).⁶ There are seven serologically distinct botulinum neurotoxins, two of which (A and B) have been used clinically. The first botulinum toxin product (Botox, Allergan) contained serotype A and was approved by FDA in 1991. A formulation containing serotype B (Myobloc, Solstice Neurosciences) was approved by FDA in 2000. A different formulation of serotype A (Dysport, Ipsen) was used outside the United States for many years, and it recently (2009) was approved by FDA. The agency does not consider the botulinum toxin products biosimilars or interchangeable, even when the serotype is the same, because of important differences in the manufacturing process and formulation that affect clinical use, including dosing. To resolve the considerable confusion surrounding these products, FDA established new nomenclature for each botulinum toxin product: (1) onabotulinumtoxinA (Botox, Allergan), (2) rimabotulinumtoxinB (Myobloc, Solstice Neurosciences), and (3) abobotulinumtoxinA (Dysport, Ipsen).

A third botulinum toxin serotype A product, incobotulinumtoxinA (Xeomin, Merz Pharmaceuticals), recently was approved by FDA and will be available in late September.^{7,8} The product is not biosimilar to other botulinum toxin products, including those containing serotype A.

Questions about the interchangeability of biopharmaceutical products will likely persist in the future with the implementation of the BPCI Act. Establishing criteria for the designation of biosimilars with equivalent physicochemical characteristics, biological activity, purity, effectiveness, and safety provides the basis for confident decision making in product selection by clinicians.

References:

1. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ. คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี จ(2): การใช้ยาอย่างคุ้มค่าตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข. กรุงเทพฯ: ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2553.
2. World Health Organization. Annex 2: Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. WHO Technical Report Series. 1992;822:31-46.
3. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Geneva: WHO Press; Oct 2009.
4. กลุ่มชีววัตถุ กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์ (biological products) แบบ ASEAN harmonization.
5. American Society of Health-System Pharmacists. The future role of biosimilars and follow-on biologics in health care [online]. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010 [updated 2010 Oct; cited 2011 Aug 16]; Available from: <http://www.ashpadvantage.com/News.aspx>.
6. Kongsengdao S, Kritalukkul S. Quality of life in hemifacial spasm patient after treatment with botulinum toxin A; a 24-week, double-blind, randomized, cross-over comparison of Dysport and Neuronox study. J Med Assoc Thai. 2012;95(Suppl 3):S48-54.
7. Tiamkao S, Tuntapakul S, Sawanyawisuth K, Jitpimolmard S. Clinical efficacy of Neuronox® botulinum toxin treatment in hemifacial spasm patients. Afr J Pharm Pharmacol. 2012;6(39):2787-90.
8. European Medicines Agency. Biosimilar medicines. London: European Medicines Agency; 2013 [updated 2013; cited 2013 Feb 15]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=page/s/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp&mid=WC0b01ac0580281bf0.
9. Kim JC, Jeon SB, Lee WY, Lim HJ. Double blinded, randomized, active drug comparative, parallel designed, multicenter, phase III clinical study for the safety and the efficacy of "MEDITOXIN" in hemifacial spasm patients. In press 2004.