

รายงานฉบับสมบูรณ์

โครงการพัฒนาหลักสูตรวิทยาการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง
(Advanced Therapy Medicinal Products; ATMPs) และจัดทำ
แนวทาง (guideline) เพื่อรองรับการดำเนินการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์
การแพทย์ขั้นสูง ตามทิศทางเทคโนโลยีและตลาดโลก

16 ธันวาคม พ.ศ. 2565

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายนามนักวิจัย

1. ผศ. ดร. รุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์
2. รศ. ดร. สุรีย์ เจียรณมงคล
3. อ. ดร. โอสถ เนระพูสี
4. รศ. ดร. ภูรี อนันตโชติ
5. ผศ. ดร. จิตติมา ชัชวาลย์สายสินธ์
6. ผศ. ดร. สุพรรณนิการ์ ถวิลหวัง
7. อ. ดร. อนุพล พรพุทธพงศ์
8. อ. ดร. สุดาทิพย์ อารีชีวกุล

สารบัญ

ข้อเสนอโครงการพัฒนาหลักสูตรวิทยาการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS; ATMPs) และจัดทำแนวทาง (GUIDELINE) เพื่อรองรับการดำเนินการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงตามทิศทางเทคโนโลยีและตลาดโลก.....	5
แนวทางการจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (advanced therapy medicinal products (ATMP)/cell and gene therapy (CGT) classification) และขั้นตอนการขึ้นทะเบียนรวมทั้งข้อบังคับที่เกี่ยวข้องกับ ATMP/CGT (regulatory requirement of ATMP/CGT)	9
การติดตามความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (Pharmacovigilance for ATMPs products).....	14
ร่างหลักสูตรสำหรับรองรับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT สำหรับนักวิจัย บุคลากรในอุตสาหกรรมยา และบุคลากรของหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพ	31
ความรู้พื้นฐานที่สำคัญสำหรับการพัฒนา ATMP (Essential knowledge for ATMP development)	31
การจัดทำเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียน ASEAN common technical dossier (ACTD) ของผลิตภัณฑ์ ATMP/CGT โดยมุ่งเน้นสำหรับผลิตภัณฑ์ gene therapy.....	35
ภาคผนวก	60
แบบสอบถามประเมินสถานการณ์ปัจจุบันเกี่ยวกับปัญหา อุปสรรคในการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ในประเทศไทย	60
เอกสารอ้างอิง	62

สารบัญตาราง

ตาราง 1	ข้อมูลที่รวบรวมสำหรับการติดตามความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (Pharmacovigilance for ATMPs products).....	15
---------	--	----

สารบัญรูปภาพ

รูป 1	การแบ่งกลุ่มของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMP classification) ของกลุ่มประเทศยุโรป	10
รูป 2	แนวทางการพิจารณาการขอใบอนุญาตของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (regulatory pathway to marketing authorization for ATMPs (รูปมีการดัดแปลงจาก Detela, G. and Lodge, A. (2019)) ¹¹	12
รูป 3	Product development pathway	31
รูป 4	Desired characteristics of potency assays	33
รูป 5	Product integrity profile.....	33
รูป 6	Content summary	37

ข้อเสนอโครงการพัฒนาหลักสูตรวิทยาการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products; ATMPs) และจัดทำแนวทาง (guideline) เพื่อรองรับการดำเนินการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ตามทิศทางเทคโนโลยีและตลาดโลก

1. หลักการและเหตุผล

ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products; ATMPs) ซึ่งนิยมเรียกในประเทศไทยในยุโรป หรือเซลล์และยีนบำบัด (Cellular and gene therapy, CGT) ซึ่งเป็นคำที่นิยมเรียกในสหรัฐอเมริกา ประกอบด้วยเซลล์ที่มีชีวิต ยีนหรือสารพันธุกรรม และเซลล์หรือเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิต ที่สามารถใช้ฟื้นฟูซ่อมแซม และทดแทนเนื้อเยื่อในร่างกายมนุษย์ ATMPs จัดเป็นยาที่มีชีวิต (living drugs) สามารถเพิ่มจำนวนตอบสนองต่อตัวกระตุ้นต่างๆ และเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติในร่างกายผู้ป่วยได้ การผลิต ATMPs/CGT ต้องทำภายใต้กระบวนการผลิตที่จำเพาะต่อบุคคล โดยการเก็บเซลล์จากผู้ป่วย ก่อนจะถูกส่งไปยังสถานที่ผลิตเพื่อผ่านกระบวนการผลิต และส่งกลับมายังโรงพยาบาลเพื่อบริหารยาแก่ผู้ป่วย ปัจจุบันมีการใช้ยาในกลุ่มนี้รักษาโรคมะเร็งและแก้ไขความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ไม่สามารถรักษาด้วยวิธีอื่นมาก่อน¹

ผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ทั่วโลก มีมูลค่าการตลาดมากถึง 12.36 พันล้านดอลลาร์สหรัฐ ในปี พ.ศ. 2564² และมีการคาดการณ์ว่าอัตราการเติบโตรายปี (Compound annual growth rate, CAGR) อยู่ที่ 13.2% ระหว่างปี พ.ศ.2564 - 2571³ องค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (European Medicine Agency, EMA) อนุมัติ ATMPs มากกว่า 500 ผลิตภัณฑ์ ขณะที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration, FDA) ได้อนุมัติ CGT ออกสู่ตลาด 23 ผลิตภัณฑ์ โดย EMA ได้ประกาศ Guideline on human cell-based medicinal products⁴ และ Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products⁵ ซึ่งใช้เป็นแนวทางในการเตรียมเอกสารเพื่อขอยื่นขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ Cell-therapy and tissue engineering ATMPs เมื่อปี ค.ศ. 2006 และ gene therapy เมื่อปีค.ศ. 2014 ตามลำดับ

ในประเทศไทย มีนักวิจัยจำนวนมากที่ทำงานที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาและวิจัยผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ซึ่งรวมถึงผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับเซลล์บำบัด สเต็มเซลล์ หรือเซลล์ต้นกำเนิด ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ถูกจัดเป็นยา ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 แก้ไขเพิ่มเติมฉบับที่ 6 พ.ศ. 2562⁶ เนื่องจากธรรมชาติของยาในกลุ่มนี้มีความแตกต่างจากยาเคมี และยาชีววัตถุทั่วไป จึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีความชัดเจนในการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ซึ่งที่ผ่านมาสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ไม่ได้มีประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การควบคุม กำกับ ดูแลยาที่เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ประกาศ ณ วันที่ 7 มีนาคม 2561⁷ และประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด ประกาศ ณ วันที่ 10 พฤษภาคม 2561⁸

จากร่างการศึกษาวิจัยเชิงลึกในปี พ.ศ. 2564 พบว่ายังมีความต้องการส่งเสริมให้เกิดธุรกิจ บริการ และอุตสาหกรรม โดยเฉพาะระบบนิเวศในช่วง TRL 5-9 อย่างจริงจัง เพื่อเป็นการเตรียมความพร้อมรองรับการคิดค้นพัฒนาและยาในกลุ่มนี้สำหรับนักวิจัย และหน่วยงานที่มีหน้าที่กำกับดูแลผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีการเตรียมความพร้อมบุคลากร นักวิจัย และผู้มีส่วนที่อนุมัติทะเบียนยา ให้มีความรู้เกี่ยวกับการเตรียมข้อมูลสำหรับขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ ตลอดจนการพัฒนาแนวทางการขึ้นทะเบียนยาในกลุ่มนี้ให้มีความ

ชัดเจน ปฏิบัติได้ โดยคำนึงถึงความเสี่ยงและประโยชน์ที่ประชาชนจะได้รับ โดยไม่ประนีประนอมกับความไม่ปลอดภัยที่พึงเกิดขึ้น การเตรียมความพร้อมบุคลากรที่เกี่ยวข้องในวงจรชีวิตผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ตลอดจนการพัฒนาเกณฑ์ และแนวทางการขึ้นทะเบียนยาเป็นการเตรียมความพร้อม ให้งานวิจัย และอุตสาหกรรมด้านนี้เติบโตได้อย่างรวดเร็ว และทันต่อสถานการณ์ เป็นการช่วยให้ประเทศไทยสามารถพึ่งพาตนเองได้ ประหยัดงบประมาณในการนำเข้าผลิตภัณฑ์ยา และยังสามารถส่งเสริมให้เกิดการส่งออกผลิตภัณฑ์ไปยังประเทศอื่นเพื่อนำรายได้เข้าประเทศอีกด้วย

เพื่อเป็นการเตรียมความพร้อมสำหรับงานคิดค้น พัฒนาและวิจัย และการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ของประเทศไทย โครงการนี้จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะพัฒนาหลักสูตรให้ความรู้เรื่องของการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT โดยเฉพาะผลิตภัณฑ์กลุ่มยีนบำบัด เช่น CAR-T cell และจัดทำแนวทางการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT

2. วัตถุประสงค์ของโครงการ

- 2.1 เพื่อรวบรวม และทบทวนแนวทางปฏิบัติเกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT guideline ในประเทศที่มีหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพที่เข้มแข็ง และประเทศไทย
- 2.2 เพื่อพัฒนาหลักสูตรสำหรับรองรับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT สำหรับผู้ที่เกี่ยวข้อง เช่น นักวิจัย บุคลากรในอุตสาหกรรมยา และบุคลากรของหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพ

3. แผนการดำเนินงาน (grant chart)

กิจกรรม	พค-มีย 65	กค-สค 65	กย 65
3.1 วิเคราะห์สถานการณ์การค้นพบ และพัฒนาผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ในประเทศไทย และรวบรวมปัญหา และอุปสรรคในการวิจัยเพื่อขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ในกลุ่มนี้ <ul style="list-style-type: none"> ○ พัฒนาแบบสอบถาม ○ ส่งแบบสำรวจ ○ วิเคราะห์ข้อมูล ○ จัดทำรายงาน 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2 การสำรวจตลาดผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ในประเทศที่มีหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพที่เข้มแข็ง และประเทศไทย <ul style="list-style-type: none"> ○ สืบค้นผลิตภัณฑ์ ATMP/CGT ที่ได้รับการอนุมัติทะเบียนในประเทศต่างๆ ○ จัดทำตารางสรุป 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.3 รวบรวม และทบทวนแนวทางปฏิบัติเกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ในประเทศที่มี			

กิจกรรม	พค-มีย 65	กค-สค 65	กย 65
<p>หน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพที่เข้มแข็ง และประเทศไทย</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ สืบค้นแนวทางปฏิบัติเกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ○ เปรียบเทียบแนวทางการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ของประเทศต่างๆ และประเทศไทย ○ จัดทำข้อเสนอแนะสำหรับแนวทางปฏิบัติที่ควรจะเป็นสำหรับประเทศไทย 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>3.4 พัฒนาหลักสูตรสำหรับรองรับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT สำหรับนักวิจัย บุคลากรในอุตสาหกรรมยา และบุคลากรของหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพ</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ร่าง Module และหัวข้อของเนื้อหาในแต่ละ Module ที่เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ○ จัดประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาร่าง Module และหัวข้อของเนื้อหาเหล่านั้น ○ เตรียมเนื้อหา และคัดเลือกกรณีศึกษา โดยเน้น Gene therapy และ CAR T cell ○ จัดประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพิจารณาหลักสูตร 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>3.5 จัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์ พร้อมข้อเสนอแนะทางนโยบายสำหรับการเตรียมความพร้อมในการพัฒนาและวิจัยผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT เพื่อให้เกิดธุรกิจ บริการ และอุตสาหกรรมในประเทศไทย</p>			<input type="checkbox"/>

4. ระยะเวลาดำเนินงาน 6 เดือน (พค. - ตค. 2565)

5. งบประมาณ 750,000 บาท (เจ็ดแสนห้าหมื่นบาทถ้วน)

ลำดับ	กิจกรรม	งบประมาณ
1	วิเคราะห์สถานการณ์การค้นพบ และพัฒนาผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ในประเทศไทย และรวบรวมปัญหา และอุปสรรคในการวิจัยเพื่อขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ในกลุ่มนี้	50,000
2	การสำรวจตลาดผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ในประเทศที่มีหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพที่เข้มแข็ง และประเทศไทย	50,000

3	รวบรวม และทบทวนแนวทางปฏิบัติเกี่ยวกับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ในประเทศที่มีหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพที่เข้มแข็ง และประเทศไทย	150,000
4	พัฒนาหลักสูตรสำหรับรองรับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT สำหรับนักวิจัย บุคลากรในอุตสาหกรรมยา และบุคลากรของหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพ	350,000
5	เงินอุดหนุนและพัฒนาคณะเภสัชศาสตร์ (10%)	75,000
6	ค่าสาธารณูปโภค (5%)	37,500
7	เงินสำรอง (5%)	37,500
	รวม	750,000

การทบทวนวรรณกรรม

แนวทางการจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (advanced therapy medicinal products (ATMP)/cell and gene therapy (CGT) classification) และขั้นตอนการขึ้นทะเบียนรวมทั้งข้อบังคับที่เกี่ยวข้องกับ ATMP/CGT (regulatory requirement of ATMP/CGT)

แนวทางการจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง และขั้นตอนการขึ้นทะเบียนรวมทั้งข้อบังคับที่เกี่ยวข้องกับ ATMP/CGT มีความแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ/กลุ่มประเทศ โดยประเทศ/กลุ่มประเทศที่นำมาเป็นตัวแทนในการทบทวนวรรณกรรมนี้ได้แก่ สหรัฐอเมริกา กลุ่มสหภาพยุโรป และสิงคโปร์ โดยสหรัฐอเมริกาและกลุ่มสหภาพยุโรปเป็นประเทศ/กลุ่มประเทศที่มีการพัฒนาผลิตภัณฑ์ด้าน ATMP/CGT อย่างก้าวหน้า ทางประเทศสิงคโปร์ถือเป็นตัวแทนของประเทศในภูมิภาคอาเซียน

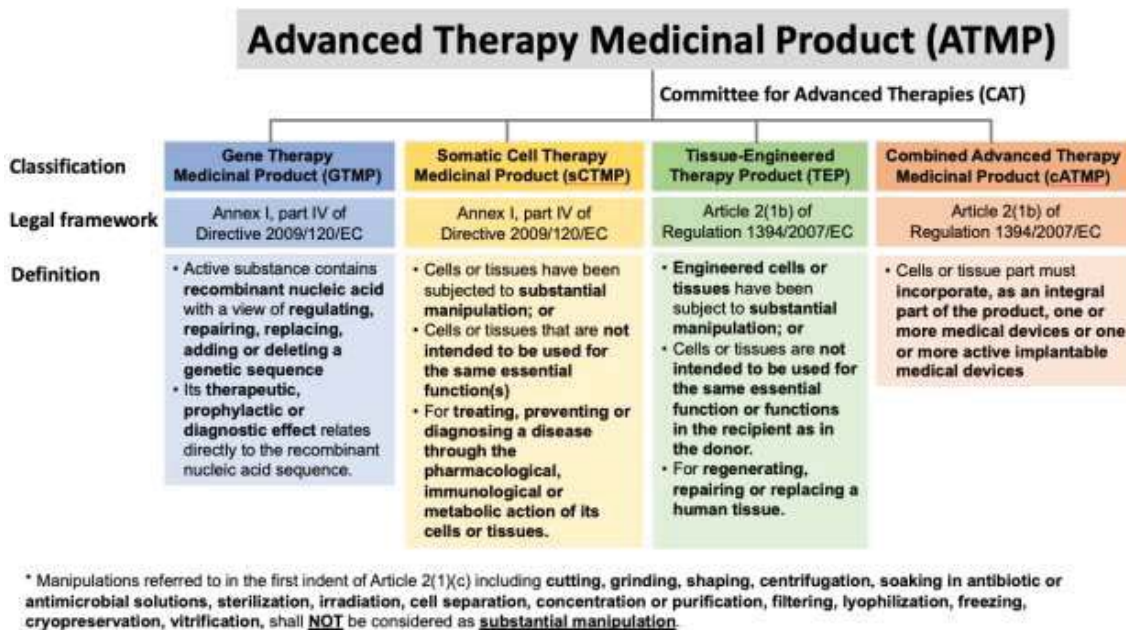
การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของกลุ่มประเทศยุโรป

กลุ่มประเทศยุโรปเรียกผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงว่า advanced therapy medicinal products (ATMPs) โดยแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ (1) gene therapy medicinal product (GTMP), (2) somatic cell therapy medicinal products (sCTMP), (3) tissue-engineered therapy product (TEP), และ (4) combined advanced therapy medicinal product (cATMP) รายละเอียดของแต่ละกลุ่ม แสดงดังต่อไปนี้ (รูปที่ 1)

- (1) Gene therapy medicinal product (GTMP) คือ ผลิตภัณฑ์ที่มีสารสำคัญ (active substance) ประกอบด้วย recombinant nucleic acid เพื่อใช้สำหรับควบคุม (regulating) ซ่อมแซม (repairing), ทดแทน (replacing), เพิ่มหรือลดลำดับพันธุกรรม (adding or deleting a genetic sequence) เพื่อใช้รักษา ป้องกัน หรือวินิจฉัย ซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับ recombinant nucleic acid sequence⁹
- (2) Somatic cell therapy medicinal product (sCTMP) คือ ผลิตภัณฑ์ของเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มีการดัดแปลงอย่างมาก (substantial manipulation) หรือไม่ถูกนำมาใช้เพื่อหน้าที่เดิมของเซลล์หรือเนื้อเยื่อนั้นๆ (not intended to be used for the same essential functions) โดยผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ใช้เพื่อรักษา ป้องกัน และวินิจฉัยโรค โดยเป็นผลทางเภสัชวิทยา (pharmacological effect) หรือผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน (immunological effect) หรือการทำงานของเมตาบอลิกของเซลล์หรือเนื้อเยื่อนั้นๆ⁹
- (3) Tissue-engineered therapy product (TEP) คือ ผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยวิศวกรรมเซลล์ (engineered cells) หรือ วิศวกรรมเนื้อเยื่อ (engineered tissues) ที่มีการดัดแปลงอย่างมาก (substantial manipulation) หรือ เป็นเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่นำมาใช้ในผู้รับ (recipient) เพื่อหวังผลจากหน้าที่ที่แตกต่างไปจากหน้าที่ของเซลล์หรือเนื้อเยื่อนั้นๆ ในผู้ให้ (donor) ซึ่งใช้เพื่อการฟื้นฟู (regenerating), ซ่อมแซม (repairing), หรือ ทดแทน (replacing) เนื้อเยื่อมนุษย์¹⁰
- (4) Combined advanced therapy medicinal product (cATMP) คือ ผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยส่วนของเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่รวมกับผลิตภัณฑ์อื่นๆ เช่น อุปกรณ์การแพทย์ (Medical device) ตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป¹⁰

โดยผลิตภัณฑ์ ATMP ที่ประกอบด้วยเซลล์หรือเนื้อเยื่อทั้งรูปแบบ autologous และ allogeneic ให้จัดอยู่ในรูปแบบ allogeneic นอกจากนี้ผลิตภัณฑ์ ATMP ที่อยู่ในสามารถเป็น ATMP มากกว่า 1 ชนิดให้พิจารณา ดังต่อไปนี้¹⁰

- (1) ผลิตภัณฑ์ที่เป็นทั้ง TEP และ sCTMP ให้จัดอยู่ในกลุ่ม TEP
- (2) ผลิตภัณฑ์ที่เป็นทั้ง TEP หรือ sCTMP และ GTMP ให้จัดอยู่ในกลุ่ม GTMP

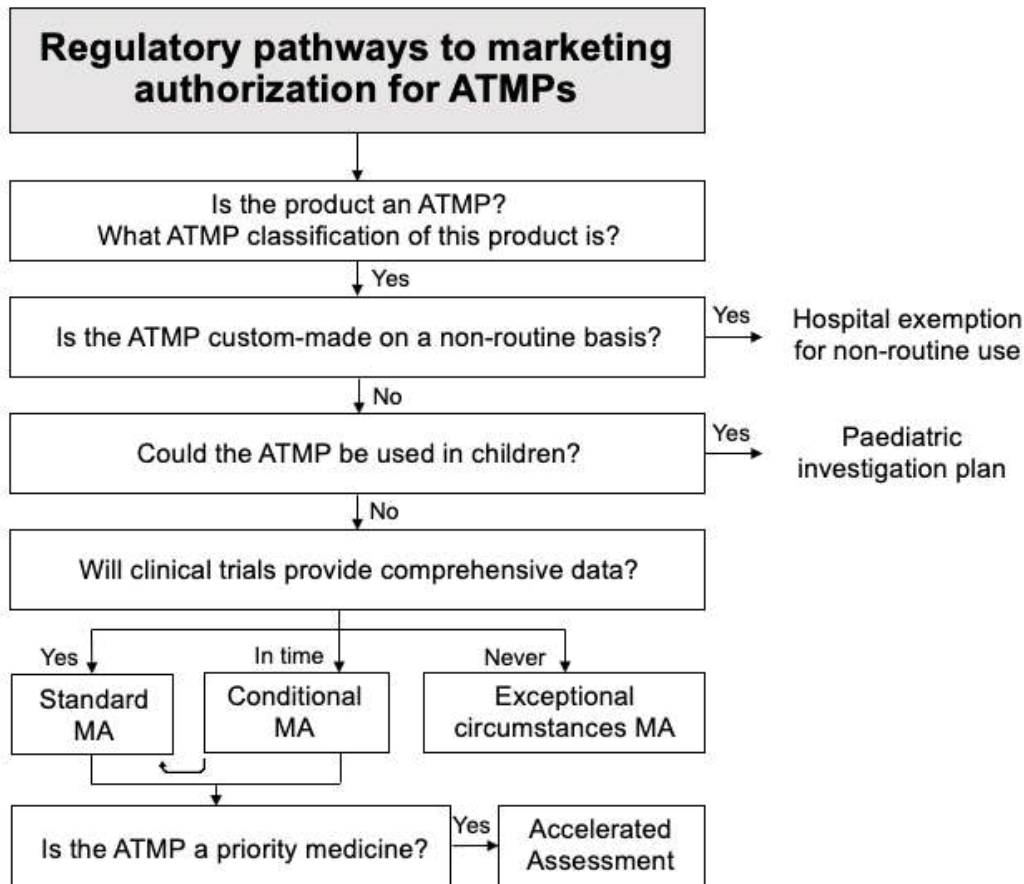


รูป 1 การแบ่งกลุ่มของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMP classification) ของกลุ่มประเทศยุโรป

โดยการขอขึ้นทะเบียน (regulatory pathway) ของผลิตภัณฑ์ ATMP¹¹ มีแนวทางการพิจารณาโดยสรุป ดังแสดงในรูปที่ 2 กล่าวคือ

- (1) ขั้นแรกผู้พัฒนาผลิตภัณฑ์ควรพิจารณาว่าผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาเข้าข่ายเป็น ATMP หรือไม่ และหากเป็น ATMP จัดเป็น ATMP กลุ่มใด (ATMP classification) โดยขั้นตอนนี้ผู้พัฒนาผลิตภัณฑ์สามารถพิจารณาด้วยตนเอง หรือขอคำปรึกษากับ committee for advanced therapies (CAT)
- (2) ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์จัดเป็น ATMP ให้พิจารณาว่าผลิตภัณฑ์เป็นการใช้สำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายและไม่ถูกใช้เป็นประจำ (custom-made on a non-routine basis) หรือไม่ ถ้าเป็นผลิตภัณฑ์สำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายและไม่ถูกใช้เป็นประจำ จะได้รับการยกเว้นขั้นตอนการขออนุญาตก่อนการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ (marketing authorization, MA)
- (3) ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์พัฒนาเพื่อใช้สำหรับการค้า ให้พิจารณาต่อว่าเป็นผลิตภัณฑ์ซึ่งมีเป้าหมายเพื่อใช้สำหรับเด็กหรือไม่ ถ้ามีการใช้สำหรับเด็ก อาจต้องพิจารณาการทำ pediatric investigation plan ร่วมด้วยกับการศึกษาในมนุษย์ (clinical study)

- (4) จากนั้นให้พิจารณาว่าการศึกษาในมนุษย์สามารถรวบรวมข้อมูลได้มากน้อยเพียงใด สำหรับขั้นตอนการขออนุญาตก่อนการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ (MA) ในขั้นตอนนี้มีหน่วยงานที่รับผิดชอบมีหลายส่วน โดยหน่วยงานหลักที่รับผิดชอบขั้นตอนนี้ คือ committee for human medicinal products (CHMP) โดยการขออนุญาตก่อนการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ (MA) สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 กรณี ดังนี้
- กรณีที่สามารรวบรวมข้อมูลการศึกษาในมนุษย์อย่างครบถ้วนและเพียงพอ (comprehensive data) จะสามารถยื่นขอ MA ในรูปแบบ standard MA ซึ่งใบอนุญาตจะมีอายุ 5 ปีหลังจากได้รับอนุมัติ และต้องยื่นขอต่อใบอนุญาตอีกครั้งเพื่อได้รับใบอนุญาตที่มีอายุถาวร
 - กรณีที่สามารรวบรวมข้อมูลการศึกษาในมนุษย์ได้อย่างครบถ้วนและเพียงพอในขั้นตอนการยื่นขอ MA แต่หลังจากได้รับใบอนุญาตแล้วมีแนวโน้มที่จะสามารรวบรวมข้อมูลเพื่อขอเปลี่ยนไปเป็นแบบ standard MA ได้ จะสามารถขอยื่นรับ MA ในรูปแบบ conditional MA ได้ ซึ่งอาจนำมาใช้กับผลิตภัณฑ์ที่ใช้สำหรับโรคที่พบน้อย (rare disease) ใบอนุญาตในกรณี conditional MA มีอายุ 1 ปีหลังจากได้รับอนุมัติและต้องต่ออายุในทุกๆ 1 ปี
 - กรณีที่สามารรวบรวมข้อมูลการศึกษาในมนุษย์ได้อย่างครบถ้วนและเพียงพอในขั้นตอนการยื่นขอรับอนุญาตก่อนการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ และไม่มีแนวโน้มที่จะสามารรวบรวมข้อมูลเพื่อขอเปลี่ยนไปเป็นแบบ standard MA ได้ จะสามารถขอยื่นขอในรูปแบบ exceptional circumstances MA (ECMA) โดยใบอนุญาตในกรณี ECMA มีอายุ 5 ปีหลังจากได้รับอนุมัติและต้องต่ออายุในทุกๆ 1 ปี
- (5) ในกรณีที่ผลิตภัณฑ์เข้าข่ายการขอขึ้นทะเบียนแบบ standard MA หรือ conditional MA และเป็นผลิตภัณฑ์ยังไม่มีกรวางจำหน่ายที่มีผลน่าพึงพอใจสำหรับใช้ในการรักษา ป้องกัน วินิจฉัยโรคหรืออาการหนึ่งๆ ซึ่งอาจจัดอยู่ในยาที่มีลำดับความสำคัญ (priority medicine อาจทำการพิจารณาเพื่อขอเข้าสู่กระบวนการประเมินอย่างเร่ง (accelerated assessment) เพื่อลดระยะเวลาในการพิจารณาการขออนุญาตก่อนการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด



รูป 2 แนวทางการพิจารณาการขอใบอนุญาตของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (regulatory pathway to marketing authorization for ATMPs (รูปมีการดัดแปลงจาก Detela, G. and Lodge, A. (2019))¹¹

การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศสหรัฐอเมริกา

ประเทศสหรัฐอเมริกาเรียกผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงว่า cell and gene therapy (CGT) product โดยเป็นผลิตภัณฑ์ภายใต้กลุ่ม “human cells, tissues, and cellular and tissue-based product (HCT/Ps)” ร่วมกับ gene therapy products โดยผลิตภัณฑ์กลุ่ม HCT/Ps อยู่ภายใต้ Code of Federal Regulation title 21 part 1271 (21 CFR 1271) โดยสามารถจำแนกประเภทตามความเสี่ยง (risk-based approach) ได้เป็น 3 กลุ่มเรียงลำดับจากความเสี่ยงน้อยไปมาก ดังนี้ (1) HCT/Ps ที่เป็นไปตาม 21 CFR 1271.15, (2) HCT/Ps ที่เป็นไปตาม 21 CFR 1271.10, และ (3) HCT/Ps ที่ไม่เข้าข่าย 21 CFR 1271.10 and 21 CFR 1271.15 ^{12, 13}

- (1) ผลิตภัณฑ์ HCT/Ps ที่เป็นไปตาม 21 CFR 1271.15 ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการศึกษาที่ไม่ใช่คลินิก (nonclinical scientific) หรือใช้เพื่อเป้าหมายทางการศึกษา (educational purposes), ผลิตภัณฑ์ที่ได้รับและให้กลับไปในคนเดียวกันและใช้ระหว่างขั้นตอนการผ่าตัดเดียวกัน (same individual during the same surgical procedure) เป็นต้น ซึ่งผลิตภัณฑ์ในกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่ำ ดังนั้นการพัฒนา ผลิต และนำไปใช้ในคนจึงไม่จำเป็นต้องปฏิบัติตามข้อบังคับ 21 CFR 1271 ผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้

ไม่จำเป็นต้องขึ้นทะเบียนกับ center for biologics evaluation and research (CBER) และไม่ต้องทำการศึกษาในมนุษย์ (clinical study) เพื่อขออนุญาตก่อนการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ (premarketing approval) ¹²

- (2) ผลิตภัณฑ์ HCT/Ps ที่เป็นไปตาม 21 CFR 1271.10 จะต้องเป็นไปตามเงื่อนไขดังต่อไปนี้
- ดัดแปลงเพียงเล็กน้อย (minimally manipulated)
 - ใช้สำหรับ homologous เท่านั้น (for homologous use only)
 - ไม่เป็นการใช้ร่วมกันกับสิ่งอื่น (not involve the combination of the cells or tissues with another article) และ
 - ไม่ส่งผลกระทบต่อร่างกายและไม่ขึ้นอยู่กับการทำงานแบบเมตาบอลิซึมของเซลล์ที่มีชีวิตซึ่งเป็นหน้าที่หลักของผลิตภัณฑ์ (no systematic effect and not dependent on metabolic activity of living cells for its primary function)

โดย HCT/Ps กลุ่มนี้ไม่ต้องทำการศึกษาในมนุษย์ (clinical study) เพื่อใช้สำหรับขออนุญาตก่อนการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ (premarketing approval) เพียงแต่ต้องทำการขึ้นทะเบียน (registration) กับ CBER ในทางกฎหมาย HCT/Ps ในกลุ่มนี้อยู่ภายใต้กฎหมาย section 361 of public health service (PHS) act ดังนั้นผลิตภัณฑ์ในกลุ่มนี้มีอีกชื่อว่า 361 product หรือ 361 HCT/Ps ¹²

- (3) ผลิตภัณฑ์ HCT/Ps ที่ไม่เข้าข่าย 21 CFR 1271.10 and 21 CFR 1271.15 หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการดัดแปลงมากกว่าการดัดแปลงเพียงเล็กน้อย (more than minimal manipulation) หรือใช้สำหรับงาน non-homologous โดยผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ถือว่ามีความเสี่ยงสูง จึงต้องขออนุญาตก่อนการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ (premarketing approval) เพื่อให้มีการตรวจสอบข้อมูลด้านคุณภาพ (quality) ความปลอดภัย (safety) และประสิทธิภาพ (efficacy) ก่อนถึงมือผู้บริโภค โดยทางกฎหมาย HCT/Ps ในกลุ่มนี้อยู่ภายใต้กฎหมาย section 361 of PHS และ section 351 of PHS act ผลิตภัณฑ์ในกลุ่มนี้มีอีกชื่อว่า 351 product หรือ 351 HCT/Ps ซึ่งกฎหมาย 351 of PHS act มีการกำหนดให้ผลิตภัณฑ์จะต้องมีการขอใบอนุญาตก่อนการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ (premarketing approval) และผลิตภัณฑ์สามารถถูกเรียกคืน (recall) หรือให้หยุดการจำหน่าย (suspension) ได้ในกรณีที่พบปัญหา โดยผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้มีความเทียบเท่ากับผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของทางกลุ่มประเทศยุโรป ¹²

gene therapy product จัดเป็นส่วนหนึ่งของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศสหรัฐอเมริกา หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่มีการดัดแปลงสารพันธุกรรมของเซลล์ที่มีชีวิต โดยอาจเป็นเซลล์ที่ถูกดัดแปลงภายนอกร่างกาย (ex vivo) ก่อนนำเข้าสู่ร่างกายมนุษย์ หรือภายในร่างกาย (in vivo) โดยยีนบำบัด (gene therapy) ที่ให้เข้าสู่ร่างกายมนุษย์โดยตรง การดัดแปลงพันธุกรรมมีความมุ่งหวังเพื่อใช้ในการรักษา (therapeutic) หรือป้องกัน (prophylactic) หรือทำใช้สำหรับการพิสูจน์เอกลักษณ์ (identification) ในภายหลัง ¹⁴

การจัดประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงของประเทศสิงคโปร์

ประเทศสิงคโปร์เรียกผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงว่า cell, tissue or gene therapy (CTGTP) ซึ่งหมายความว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตเพื่อใช้ในมนุษย์สำหรับการรักษา (therapeutic), ป้องกัน (preventive), ดูแลแบบประคับประคอง (palliative) หรือวินิจฉัย (diagnostic) โดยผลิตภัณฑ์ CTGTP สามารถประกอบด้วย เซลล์หรือ

เนื้อเยื่อมนุษย์หรือสัตว์ที่มีหรือไม่มีชีวิต หรือ recombinant nucleic acid ซึ่งผลิตภัณฑ์ CTGTP สามารถแบ่งตามความเสี่ยงออกได้เป็น 2 กลุ่ม¹⁵ ดังนี้

- (1) Class 1 CTGTP (lower risk) ผลิตภัณฑ์ในกลุ่มนี้ต้องประกอบด้วยลักษณะดังนี้ คือ
 - ดัดแปลงเพียงเล็กน้อย (minimally manipulated) หมายความว่า คุณลักษณะทางชีววิทยา (biological characteristics) หรือหน้าที่ของเซลล์ หรือคุณสมบัติโครงสร้าง (structural properties) ของเนื้อเยื่อไม่มีการเปลี่ยนแปลง
 - ใช้สำหรับ homologous เท่านั้น
 - ไม่เป็นการใช้ร่วมกันผลิตภัณฑ์สำหรับการรักษา (therapeutic products) หรืออุปกรณ์ทางการแพทย์ (medical devices) อื่นๆ

ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ในกลุ่ม เช่น bone grafts, amniotic membrane, skin

- (2) Class 2 CTGTP (Higher risk) ผลิตภัณฑ์ในกลุ่มนี้เป็น ผลิตภัณฑ์ที่ไม่จัดอยู่ใน Class 1 CTGTP ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ในกลุ่ม เช่น gene modified cells, cells grown on scaffold, culture expanded cells เป็นต้น

ทางด้านกฎหมายที่ใช้ควบคุมผลิตภัณฑ์สำหรับการรักษา (therapeutic products) ของประเทศสิงคโปร์ จะอยู่ภายใต้กฎหมาย health product act (HPA) และข้อบังคับ health products (cell, tissue, and gene therapy products) regulations 2021¹⁵

การติดตามความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (Pharmacovigilance for ATMPs products)

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของกลุ่มประเทศยุโรปมีประกาศข้อบังคับการจัดการความเสี่ยง และการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยากกลุ่ม ATMPs ออกมาโดยเฉพาะในปี 2018 ซึ่งแตกต่างจากประเทศอื่นๆ ซึ่งทาง EU ต้องการให้มีการติดตามผู้ป่วยทุกราย ทั้งด้าน ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา ในระยะยาว โดยให้พิจารณาความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้รอบด้านตั้งแต่ในตัวผู้ป่วยที่ได้รับยา, บุตรของผู้ป่วย, ญาติผู้ป่วย, และบุตร บุคลากรทางการแพทย์ที่สัมผัสยา รวมถึงการระบุการสอบสวน (traceability) ของยาที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนี้ ในประกาศยังระบุบทลงโทษหากผู้ประกอบการไม่ปฏิบัติตาม

ในขณะที่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทย มีระบุ ในประกาศ แนวทางปฏิบัติการขึ้นทะเบียนยา กลุ่ม ATMPs ปี 2018 ในหัวข้อ 4.4.7 pharmacovigilance อย่างย่อว่า ให้มีการจัดเตรียม แผนการจัดการความเสี่ยง Risk management plan และติดตามผู้ป่วยในระยะยาว รวมทั้งการสอบสวน (traceability) ของยาที่ใช้ โดยให้พิจารณาเพิ่มเติมความเสี่ยงด้าน immunogenicity, immunosuppression, และการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง (malignant transformation) รวมทั้งการศึกษาความทนทานในสัตว์ทดลอง (in vivo durability) ของเครื่องมือแพทย์ที่เกี่ยวข้อง/ ส่วนประกอบที่เป็นชีววัสดุ ทั้งนี้รายละเอียด RMP และข้อกำหนดอื่น ให้ไปพิจารณาจากประกาศก่อนหน้านี้ ซึ่งได้แก่ประกาศ RMP ของยาชีววัตถุ ปี 2017 และ risk based SMP ปี 2017

ตาราง 1 ข้อมูลที่รวบรวมสำหรับการติดตามความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (Pharmacovigilance for ATMPs products)

EMA	US FDA	HSA	TGA	Thai FDA
(1) References				
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/advanced-therapies/pharmacovigilance-advanced-therapies <input type="checkbox"/> https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview <input type="checkbox"/> https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices <input type="checkbox"/> https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance/legal-framework/implementation-pharmacovigilance-legislation <input type="checkbox"/> https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance/legal-framework/implementation-pharmacovigilance-legislation 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems <input type="checkbox"/> Introduction to Post-marketing Drug Safety Surveillance: Pharmacovigilance in FDA/CDER (https://www.fda.gov/media/96408/download) <input type="checkbox"/> Electronic Common Technical Document (eCTD) v4.0 TECHNICAL CONFORMANCE GUIDE (https://www.fda.gov/media/135573/download) <input type="checkbox"/> Guidance for Industry E2E <input type="checkbox"/> Pharmacovigilance Planning <input type="checkbox"/> Guidance for Industry Development and Use of Risk Minimization Action Plans 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> https://www.hsa.gov.sg/ctgtp/regulatory-overview <input type="checkbox"/> GUIDANCE ON CELL, TISSUE AND GENE THERAPY PRODUCTS REGISTRATION IN SINGAPORE <input type="checkbox"/> GUIDANCE FOR INDUSTRY POST-MARKETING VIGILANCE REQUIREMENTS FOR THERAPEUTIC PRODUCTS AND CELL, TISSUE AND GENE THERAPY PRODUCTS <input type="checkbox"/> Guidance on Cell, Tissue and Gene Therapy Products Registration in Singapore – Appendix 9 Guideline on the Submission of Risk Management Plan Documents (for CTGTP) for details. 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> https://www.tga.gov.au/advanced-therapies <input type="checkbox"/> Risk management plans for medicines and biologicals https://www.tga.gov.au/book/export/html/4188 <input type="checkbox"/> Biovigilance responsibilities of sponsors of biologicals https://www.tga.gov.au/book/export/html/769025 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ATMP- cell therapy guideline 2018 https://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law04-Notification-ThFDA/FDA-20180510.pdf <input type="checkbox"/> Thai RMP guideline 2017 https://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law04-Notification-ThFDA/FDA-20170428.pdf <input type="checkbox"/> Risk based l SMP, Thai FDA guideline 2017 https://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law04-Notification-ThFDA/risk-based-approach-safety-monitoring-program.pdf <input type="checkbox"/> ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา แนวทางสำหรับผู้รับอนุญาตในการรายงานความปลอดภัยของยาที่ใช้ในมนุษย์ยาเสพติดและวัตถุที่ออกฤทธิ์ต่อจิตและ

EMA	US FDA	HSA	TGA	Thai FDA
regulatory/marketing- authorisation/pharmaco- vigilance/risk- management/risk- management-plans <input type="checkbox"/> Guideline on Safety and Efficacy Follow-up – Risk management of Advanced therapy medicinal products <input type="checkbox"/> DIRECTIVE 2001/83/EC <input type="checkbox"/> DIRECTIVE 2010/84/EU (amending DIRECTIVE 2001/83/EC) <input type="checkbox"/> ICH E2 guideline	<input type="checkbox"/> Format and Content of a REMS Document Guidance for Industry (https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/format-and-content-rems-document-guidance-industry) <input type="checkbox"/> 21 CFR 314.80 <input type="checkbox"/> https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-electronic-submissions <input type="checkbox"/> Guidance of Industry – Providing Postmarketing Periodic Safety Reports in the ICH E2C(R2) Format (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)			ประกาศใช้ทางการแพทย์ฯ 2015 https://hpvctth.fda.moph.go.th/%e0%b8%9b%e0%b8%a3%e0%b8%b0%e0%b8%81%e0%b8%b2%e0%b8%a8%e0%b8%aa%e0%b8%b3%e0%b8%99%e0%b8%b1%e0%b8%81%e0%b8%87%e0%b8%b2%e0%b8%99%e0%b8%84%e0%b8%93%e0%b8%b0%e0%b8%81%e0%b8%a3%e0%b8%a1-16/
(2) Dossier				
(2.1) Risk management plan				
EU-Risk management plan (EU-RMP) Format: EU-RMP template in https://www.ema.europa.eu/	Risk Management (Non-REMS) This section contains: 1. Risk management plans (RMP) /	Risk management plan (RMP) Format: <input type="checkbox"/> Singapore-Specific Annex (SSA)	Risk management plan (RMP) Format: <input type="checkbox"/> The format for the EU RMP	A Thai ATMPs-Cell therapy 2018 4.4.7 Pharmacovigilance and risk management plan

EMA	US FDA	HSA	TGA	Thai FDA
<p>en/human-regulatory/marketing-authorisation/pharmacovigilance/risk-management/risk-management-plans#guidance-on-rmp-format-section</p> <p>Content:</p> <p>a. Safety specification</p> <p>It is relevant to identify the specific risks of advanced therapy medicinal product:</p> <p><input type="checkbox"/> Flow-Chart of the logistics of the therapy (for instance, harvesting, transport, controls, manipulation, conditioning, administration, clinical follow-up...)</p> <p><input type="checkbox"/> Risks to living donors (where applicable)</p> <p><input type="checkbox"/> Risks to patients in relation to quality characteristics, storage and distribution of the product</p> <p><input type="checkbox"/> Risks to patients related to administration procedures</p>	<p>Pharmacovigilance planning</p> <p>Format: Not specify</p> <p>Content:</p> <p>a. Safety specification</p> <p><input type="checkbox"/> Elements of the Safety Specification</p> <p>The focus of the safety specification should be on the identified risks, important potential risks, and important missing information. The content can be obtained from non-clinical and clinical data.</p> <p><input type="checkbox"/> Summary of safety specification</p> <p>b. Pharmacovigilance plan</p> <p><input type="checkbox"/> Summary of Ongoing Safety Issues</p> <p><input type="checkbox"/> Routine Pharmacovigilance Practices</p> <p>This routine pharmacovigilance should include the following:</p>	<p><input type="checkbox"/> Latest version of the approved EU-RMP and/or US REMS</p> <p><input type="checkbox"/> Proposed local RMP materials</p> <p>Content:</p> <p>a. A safety overview of the product</p> <p>b. The proposed pharmacovigilance (PV) activities</p> <p>c. The risk minimisation activities (RMAs).</p> <p>Submission:</p> <p><input type="checkbox"/> Submitted to the Advanced Therapy Products Branch via the CTGTP online form or email to HSA_CTGTP@hsa.gov.sg</p> <p><input type="checkbox"/> Provide the RMP within 40 working days from the date of application acceptance</p>	<p><input type="checkbox"/> Guideline on good pharmacovigilance practices: Module V <input type="checkbox"/> Risk management systems</p> <p><input type="checkbox"/> Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU</p> <p><input type="checkbox"/> If no EU RMP exists, then you may submit an alternative RMP, such as a global or core RMP. However, it must:</p> <p><input type="checkbox"/> cover all of the modules of the EU RMP,</p> <p><input type="checkbox"/> be presented in the current EU RMP format, and</p> <p><input type="checkbox"/> be accompanied by an Australia-specific annex (ASA)</p> <p><input type="checkbox"/> Template of ASA</p> <p><input type="checkbox"/> https://www.tga.gov.au/book-page/risk-management-plan-australia-specific-annex</p> <p>Content:</p> <p>a. Safety specification</p> <p><input type="checkbox"/> Any safety concerns</p>	<p><input type="checkbox"/> Risk management plan; RMP included traceability donor-product-recipient</p> <p><input type="checkbox"/> Long-term safety & LOE monitoring</p> <p><input type="checkbox"/> Infection</p> <p><input type="checkbox"/> Immunogenicity</p> <p><input type="checkbox"/> immunosuppression</p> <p><input type="checkbox"/> malignant transformation</p> <p><input type="checkbox"/> in vivo durability of device</p> <p><input type="checkbox"/> pharmacoepidemiology</p> <p>B <u>Risk level- 1 SMP Thailand guideline (2017)</u></p> <p><input type="checkbox"/> actively PV – register and monitor every patient (Cohort event monitoring)</p> <p><input type="checkbox"/> 4 month AE report submission</p> <p><input type="checkbox"/> Contact person for PV</p> <p><input type="checkbox"/> Intensified stimulated PV (HCP remind on AE before and after launch)</p>

EMA	US FDA	HSA	TGA	Thai FDA
<input type="checkbox"/> Risks related to interaction of the product and the patient <input type="checkbox"/> Risks related to scaffolds, matrices and biomaterials <input type="checkbox"/> Risks related to persistence of the product in the patient <input type="checkbox"/> Risks to healthcare professionals, care givers, offspring and other close contacts with the product or its components, or with patients <p>b. Summary of safety specifications</p> <input type="checkbox"/> To represent important safety concerns <p>c. Pharmacovigilance plan (incorporating safety follow-up), i.e., routine pharmacovigilance activities, and additional pharmacovigilance activities</p>	<input type="checkbox"/> Systems and processes that ensure that information about all suspected adverse reactions that are reported to the personnel of the company are collected and collated in an accessible manner <input type="checkbox"/> The preparation of reports for regulatory authorities: — Expedited adverse drug reaction (ADR) reports — Periodic safety update reports (PSURs) <input type="checkbox"/> Continuous monitoring of the safety profile of approved products including signal detection, issue evaluation, updating of labeling, and liaison with		<input type="checkbox"/> For biologicals, it should include additional sections about possible risks specific to a biological <p>b. Pharmacovigilance / Biovigilance plan</p> <input type="checkbox"/> Adverse-event follow-up activities <p>c. Risk minimisation plan</p> <input type="checkbox"/> Describe the proposed additional risk minimisation activities for the generic <input type="checkbox"/> Where known, state whether these differ from the additional risk minimisation activities implemented for the originator, and if so provide a justification for each difference <p>d. To document any differences in safety concerns between the EU and Australia and ensure that these are taken into account in determining an adequate risk management system</p> <p>e. To document any risk management activities not reflected in the EU RMP that are required to adequately</p>	<input type="checkbox"/> Prescribed in hospital clinics setting only <input type="checkbox"/> Triangle warning sign on packaging <input type="checkbox"/> SMP release final report submission by \geq 2 years <ul style="list-style-type: none"> o Global PSUR/PBRER <p>C Thailand RMP -biologics guideline (2017)</p> <input type="checkbox"/> Overall drug information 1. Safety specification <ul style="list-style-type: none"> 1. Non-clinical part of safety specification <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> toxicity <input type="checkbox"/> general safety pharmacology <input type="checkbox"/> drug interactions <input type="checkbox"/> other toxicity-related information or data 2. clinical part of safety specification <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> identified risks <input type="checkbox"/> potential risks <input type="checkbox"/> missing information 3. PV aspects specific to biological products

EMA	US FDA	HSA	TGA	Thai FDA
<ul style="list-style-type: none"> o Any specific aspects of routine pharmacovigilance o Active surveillance should often be put in place o A specific clinical follow-up including laboratory investigations will become a part of normal practice described in the Summary of Product Characteristics (SPC) o Any ongoing compassionate use and follow-up of patients exposed to the product o Use of traceability data for surveillance purposes o Measures proposed to ensure essential safety follow-up of patients <p>d. Evaluation of the need for efficacy follow-up</p> <p><input type="checkbox"/> It should be highlighted that 'loss of efficacy' or 'less than expected efficacy' of a medicinal</p>	<p>regulatory authorities</p> <p><input type="checkbox"/> Other requirements, as defined by local regulations</p> <p><input type="checkbox"/> Action Plan for Safety Issues</p> <p>The plan for each important safety issue should be presented and justified according to the following structure:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Safety issue <input type="checkbox"/> Objective of proposed action(s) <input type="checkbox"/> Action(s) proposed <input type="checkbox"/> Rationale for proposed action(s) <input type="checkbox"/> Monitoring by the sponsor for safety issue and proposed action(s) <input type="checkbox"/> Milestones for evaluation and reporting <p><input type="checkbox"/> Summary of Actions To Be Completed, Including Milestones</p> <p>An overall pharmacovigilance plan for the product bringing together the actions for all</p>		<p>address the safety concerns in Australia</p> <p>f. To record details of the dissemination and evaluation of effectiveness of risk minimisation activities in Australia</p> <p>g. To record milestones and timelines for reporting on additional pharmacovigilance and risk minimisation activities to the TGA</p> <p>(d)-(g) can be included in ASA and submit with EU-RMP or alternative RMP</p> <p>Updated RMP (if): Any updated RMP submission requires a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Summary table of changes between the updated RMP and the last RMP submitted to the TGA <input type="checkbox"/> Cover letter stating the reason for submission <p>Submission:</p> <p><input type="checkbox"/> Pre-submit the information relating to CTD module 1.8 via Pre-submission Planning</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Immunogenicity <input type="checkbox"/> manufacturing variability <input type="checkbox"/> stability and cold chain <input type="checkbox"/> product traceability <p>2. pharmacovigilance plan</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> routine pharmacovigilance activities <input type="checkbox"/> additional pharmacovigilance activities <p>3. risk minimization plan</p> <p>4. summary risk management plan</p>

EMA	US FDA	HSA	TGA	Thai FDA
<p>product used in life-threatening diseases is considered to be a safety issue (see Volume 9A). Therefore, for this kind of concern, safety follow-up alone might be appropriate</p> <p>e. Risk minimisation plan</p> <p>Activities, for examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Limitation of the use of the product to adequately trained <input type="checkbox"/> Specific risk communication <input type="checkbox"/> Education of support personnel, family and caregivers <p>Assessment the minimization:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Specific tools to measure effectiveness of risk minimisation via objective metrics <p>f. Efficacy follow-up plan (Annex 9 of the RMP)</p>	<p>individual safety issues should be presented. For this section the pharmacovigilance plan for the product should be organized in terms of the actions to be undertaken and their milestones.</p> <p>2. Risk minimization action plans (RiskMAPs) and RiskMAP reports (according to “Guidance for Industry Development and Use of Risk Minimization Action Plans”)</p> <p>Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)</p> <p>Format: A REMS document in Structured Product Labeling (SPL) format. For more information on submitting REMS in SPL format, please email, REMS_Website@fda.hhs.gov. The template is shown in “Format and Content of a REMS Document Guidance for Industry”</p>		<p>Form (PPF). We will consider the information you provide in the PPF and tell you whether you need to submit an RMP in the planning letter (standard applications) or notification letter (PPF only applications).</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Submit in CTD Module 1.8.2 <p>Submission of updated RMP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> If you are proposing changes to the risk management system in response to a significant safety issue, you should advise the TGA of the significant safety issue within 72 hours, as per the Pharmacovigilance responsibilities of medicine sponsors. You can submit the updated RMP after the response to the safety issue has been agreed with the TGA. <input type="checkbox"/> Submit as an eCTD/Nees sequence. The RMP and/or ASA should be in module 1.8.2. An updated RMP not submitted as part of another regulatory activity should be submitted as a standalone 	

EMA	US FDA	HSA	TGA	Thai FDA
<input type="checkbox"/> Describe details of the efficacy follow-up g. Updated RMP: <input type="checkbox"/> RMPs are continually modified and updated throughout the lifetime of the medicine as new information becomes available. Companies need to submit an updated RMP: <input type="checkbox"/> at the request of EMA or an NCA; <input type="checkbox"/> whenever the risk-management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit-risk profile or as a result of an important pharmacovigilance or risk-minimisation	Content: a. REM Goals <input type="checkbox"/> Describe the overall, safety-related health outcome(s) that the REMS is designed to achieve. b. REM requirements <input type="checkbox"/> REMS participants are stakeholders who participate in the REMS based on their role in clinical assessment, prescribing, dispensing, administering, or monitoring, as well as the distribution process. They can include health care providers who prescribe, patients who receive the drug, health care settings, practitioners, pharmacies that dispense, and wholesalers/distributors that distribute. c. REMS Assessment Timetable		sequence with sequence type 'risk management plan'.	

EMA	US FDA	HSA	TGA	Thai FDA
<p>milestone being reached.</p> <p>Submission:</p> <p><input type="checkbox"/> Submit at the time of application for a marketing authorization</p> <p><input type="checkbox"/> Submit the RMP and RMP summary in CTD module 1.8.2</p> <p><input type="checkbox"/> Provide the elements of the pharmacovigilance system (in the Module 1.8.1 - Detailed Description of the Pharmacovigilance System)</p> <p><input type="checkbox"/> Provide the Additional pharmacovigilance activity (in the Module 1.8.2 - Risk Management Plan)</p>	<p><input type="checkbox"/> Timetable for submission of assessments, and applicants are required to submit assessments of the REMS at the specified intervals.</p> <p>d. REMS Materials</p> <p><input type="checkbox"/> Provide a comprehensive list of all the materials that are required for the REMS (e.g., enrollment forms, educational materials, counseling tools, and Patient-Provider Agreements)</p> <p>Submission: Submit to CTD as module 1.16</p>			
(2.2) Case report / Individual case safety reports (ICSRs)				
<i>(2.2.1) Format</i>				
<p>XML Schema Definition (XSD)</p> <p><input type="checkbox"/> The fully structured format using all applicable and relevant ICH E2B(R2) data</p>	<p><input type="checkbox"/> MedWatch form or FDA form 3500</p> <p><input type="checkbox"/> https://www.fda.gov/medwatch/report.htm</p>	CIOMS Form I	<p>Serious threat to public health</p> <p><input type="checkbox"/> Free text</p>	<p>A แนวทางการบันทึกรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ฉบับปรับปรุง วันที่ 1 กันยายน 2564)</p>

EMA	US FDA	HSA	TGA	Thai FDA
<p>elements. It is electronically generated following "Note for guidance – EudraVigilance Human – Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)"</p>	<p><input type="checkbox"/> https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/medwatch-forms-fda-safety-reporting</p> <p><input type="checkbox"/> CIOMS I form</p> <p><input type="checkbox"/> Electronic form (following https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-electronic-submissions)</p> <p><input type="checkbox"/> XML format (if ICSR Option A: Database-to-Database Transmission ("E2B"))</p> <p><input type="checkbox"/> Electronic form via SRP gateway</p>		<p>Reports of adverse events may be in free text, or you may use one of a number of different forms that are available:</p> <p><input type="checkbox"/> Online through the TGA Australian Adverse Drug Reaction Reporting System (https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/ADRS/ADRSRepos?OpenDatabase)</p> <p><input type="checkbox"/> E2B formatted reports can be submitted to e2b.reports@tga.gov.au</p> <p><input type="checkbox"/> Blue card adverse reaction reporting form (https://www.tga.gov.au/form/blue-card-adverse-reaction-reporting-form)</p> <p><input type="checkbox"/> Form provided by CIOMS</p>	<p>https://hpvcthfda.moph.go.th/%e0%b9%81%e0%b8%99%e0%b8%a7%e0%b8%87%e0%b8%b2%e0%b8%b2%e0%b8%a3%e0%b8%9a%e0%b8%b1%e0%b8%99%e0%b8%97%e0%b8%b6%e0%b8%81%e0%b8%a3%e0%b8%b2%e0%b8%87%e0%b8%b2%e0%b8%99%e0%b9%80-2/</p> <p>minimal data requirement</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. patient 2. drug 3. reporter 4. event <p>B แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (one page)</p> <p>https://hpvcthfda.moph.go.th/hpvc-form-1-%e0%b9%81%e0%b8%9a%e0%b8%9a%e0%b8%a3%e0%b8%b2%e0%b8%a2%e0%b8%87%e0%b8%b2%e0%b8%99%e0%b9%80%e0%b8%ab%e0%b8%95%e0%b8%b8%e0%b8%81%e0%b8%b2%e0%b8%a3%e0%b8%93%</p>

EMA	US FDA	HSA	TGA	Thai FDA
				e0%b9%8c%e0%b9%84%e0%b8%a1-7/
(2.2.2) Submission channel				
Submit the reports electronically to the Eudravigilance database. The procedure is provided in the “Note for guidance – EudraVigilance Human – Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)”	<p>MedWatch or CIOMS:</p> <p><input type="checkbox"/> Submit via online https://www.fda.gov/medwatch/report.htm</p> <p><input type="checkbox"/> Offline form send:</p> <p><input type="checkbox"/> Mail to: MedWatch, Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852</p> <p><input type="checkbox"/> Fax to: 1-800-FDA(332)-0178</p> <p>Electronic form: The procedure is provided in https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-electronic-submissions)</p>	Submit via online reporting or to the Vigilance and Compliance Branch via HSA_productsafety@hsa.gov.sg	<p>Serious threat to public health</p> <p><input type="checkbox"/> Writing to si.coordinator@health.gov.au</p> <p>Other adverse events <i>See 2.2.1 Format</i> If it is offline format, send:</p> <p><input type="checkbox"/> Email to: adr.reports@health.gov.au</p> <p><input type="checkbox"/> Mail to: Pharmacovigilance and Special Access Branch, Reply Paid 100, Woden ACT 2606</p> <p><input type="checkbox"/> Fax to: 02 6232 8392</p> <p>Recalls, quality defects and contaminated or counterfeit biologicals</p> <p><input type="checkbox"/> Email to recalls@health.gov.au</p>	<p>A Division of Drug, TFDA.</p> <p><input type="checkbox"/> SMP/ RMP proposal - email/e-CTD</p> <p><input type="checkbox"/> 4 month report -email</p> <p><input type="checkbox"/> final SMP report – email</p> <p>B HPVC unit.</p> <p><input type="checkbox"/> ICSR website https://accounts.egov.go.th/Citizen/Account/Authorize?returnUrl=%2FOpenid%2FAskUser</p>
(2.2.3) Submission time frame				
Serious adverse reaction / event	Serious adverse reaction / event	Serious adverse reaction / event <input type="checkbox"/> The company must report the event to the Vigilance and	Serious threat to public health	<input type="checkbox"/> Pre-approval phase – SMP/RMP proposal

EMA	US FDA	HSA	TGA	Thai FDA
<input type="checkbox"/> All serious suspected adverse reactions that occur in the Union and in third countries within 15 days following the day on which the marketing authorisation holder concerned gained knowledge of the event. <input type="checkbox"/> Collect follow-up information on these reports and submit the updates to the Eudravigilance database. Non-serious adverse reaction / event All non-serious suspected adverse reactions that occur in the Union, within 90 days following the day on which the marketing authorization holder concerned gained knowledge of the event Literature Not be required to report to the Eudravigilance database the suspected adverse reactions recorded in the	<input type="checkbox"/> Serious and unexpected adverse experience from all sources must be reported within 15 calendar days of initial receipt of the information by the applicant <input type="checkbox"/> Submit follow-up reports within 15 calendar days of receipt of new information or as requested by FDA Non-serious adverse reaction / event No requirement to submit non-serious ICSRs Scientific literature A 15-day Alert report based on information from the scientific literature is required to be accompanied by a copy of the published article. Additional comment Report from nonapplicant - A postmarketing 15-day Alert reports, shall also apply to any person other than the applicant (nonapplicant). To	Compliance Branch as soon as possible and no later than 15 calendar days. <input type="checkbox"/> When additional medically relevant information is received for a previously reported case, the company is required to submit the follow-up report as soon as possible within 15 calendar days. The reports are to be clearly labelled as <u>follow-up reports</u> (with appropriate cross-referencing). Non-serious adverse event report and outside HSA <input type="checkbox"/> The report must be maintained. <input type="checkbox"/> The report need not to be sent to HSA. Publication and other post-marketing safety information <input type="checkbox"/> Must be communicated to the Vigilance and Compliance Branch within 15 calendar days after first knowledge <input type="checkbox"/> A copy of the relevant report should be provided. If the report is not in English, the company must submit a	<input type="checkbox"/> An event or occurrence that represents a serious threat to public health <input type="checkbox"/> Report timeframe is ≤ 48 hours of becoming aware of an event or occurrence Serious adverse event <input type="checkbox"/> An event or occurrence that led to the death, or serious deterioration in the state of health of a patient, a user of the biological or another person <input type="checkbox"/> Report timeframe is ≤ 10 calendar days of becoming aware of an event or occurrence Near serious adverse event <input type="checkbox"/> An event or occurrence that, if it occurred again, might lead to the death, or serious deterioration in the state of health, of a patient, a user of the biological or another person <input type="checkbox"/> Report timeframe is ≤ 30 calendar days of becoming	<input type="checkbox"/> Every 4 month – SMP AE summary report <input type="checkbox"/> 2 year - final SMP release report and PSUR ICSR timeline 2015 https://hpvcthfda.moph.go.th/%e0%b8%9b%e0%b8%a3%e0%b8%b0%e0%b8%81%e0%b8%b2%e0%b8%a8%e0%b8%aa%e0%b8%b3%e0%b8%99%e0%b8%b1%e0%b8%87%e0%b8%b2%e0%b8%99%e0%b8%84%e0%b8%93%e0%b8%b0%e0%b8%81%e0%b8%a3%e0%b8%a3%e0%b8%a1-16/ (first time acknowledge by MAH Thailand). 1. Death- initial report 1 day and complete by 7 days <input type="checkbox"/> Vaccine <input type="checkbox"/> New drug with NC NBC <input type="checkbox"/> Unexpected , unlabeled ADR 2. Death from other causes initial report 7 days and complete in 8 days

EMA	US FDA	HSA	TGA	Thai FDA
<p>listed medical literature, but they shall monitor all other medical literature and report any suspected adverse reactions.</p>	<p>avoid unnecessary duplication in the submission to FDA of reports, nonapplicant may be met by submission of all reports of serious adverse drug experiences to the applicant. the nonapplicant shall submit each report to the applicant within 5 calendar days of receipt of the report by the nonapplicant.</p>	<p>summary or translation in English.</p> <p>Ineffective product</p> <p><input type="checkbox"/> The products where lack of efficacy, including a worsening of the condition for which the product is being taken or administered, must be reported.</p> <p>Use in pregnancy</p> <p><input type="checkbox"/> The company should follow up with the doctor on the pregnancy outcome when a pregnant woman has consumed or been administered a therapeutic product or CTGTP that is not recommended during pregnancy.</p> <p><input type="checkbox"/> If the pregnancy results in an abnormal outcome and the reporting doctor considers that it might have been due to the product, the company must submit the serious AE report within 15 calendar days upon first knowledge.</p> <p>SAEs caused by medication error and overdose</p>	<p>aware of an event or occurrence</p> <p>Follow-up information</p> <p><input type="checkbox"/> Only significant follow-up information must be reported to the TGA such as reclassification of the seriousness.</p> <p><input type="checkbox"/> You should validate all serious and near serious adverse event reports and provide all clinical and medically relevant information that becomes available to the TGA.</p> <p><input type="checkbox"/> Once a case has been reported, additional information should be provided as a follow-up report. Follow-up reports should include the TGA adverse event (ADRS) number allocated to the initial report and the additional information should be clearly identified.</p> <p>Recalls, quality defects and contaminated or counterfeit biologicals</p>	<p>3. Serious ADR - 15 days</p> <p>4. Non serious ADR - 60 days</p> <p>If Additional follow up ADR reports</p> <p>#1 15 days</p> <p>#2 30 days</p> <p>#3 60 days</p> <p><u>Other causes of AE include</u></p> <p><input type="checkbox"/> LOE</p> <p><input type="checkbox"/> Pregnancy exposure</p> <p><input type="checkbox"/> Overdose</p> <p><input type="checkbox"/> Med error</p> <p><input type="checkbox"/> Misuse</p> <p><input type="checkbox"/> Abuse</p> <p><input type="checkbox"/> Off label</p> <p><input type="checkbox"/> Suicidal attempt</p> <p><input type="checkbox"/> Accidental</p> <p><input type="checkbox"/> Product defect</p> <p><input type="checkbox"/> Occupational exposure</p> <p><input type="checkbox"/> Programmatic error</p> <p>Source of ADR /AE</p> <p><input type="checkbox"/> HCP</p>

EMA	US FDA	HSA	TGA	Thai FDA
		Need not to be reported.	<input type="checkbox"/> Report timeframe is with the least possible delay Adverse events from literature Reporting depends on the seriousness. The Day 0 is the date the search was run (provided the minimum criteria are available in the abstract), and not the date the information was supplied to your company. Unexpected lack of efficacy <input type="checkbox"/> It may be a serious adverse event or a serious threat to public health, or neither. <input type="checkbox"/> You should record lack of therapeutic efficacy of a biological and perform follow-up if the report is incomplete. You are expected to retain all reports of cases not considered to qualify as serious adverse events and to provide them if requested and consider them in the next Periodic Safety Update Report (PSUR)	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Literature <input type="checkbox"/> Clinical trial result
(2.3) Summary case report				

EMA	US FDA	HSA	TGA	Thai FDA
<p>Periodic safety update reports (PSURs)</p> <p>Format: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices#final-gvp-annex-ii-templates-section</p> <p>Content:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Summaries of data relevant to the benefits and risks of the medicinal product, including results of all studies with a consideration of their potential impact on the marketing authorisation; <input type="checkbox"/> a scientific evaluation of the risk-benefit balance of the medicinal product; <input type="checkbox"/> all data relating to the volume of sales of the medicinal product and any data in possession of the marketing authorisation holder relating to the volume 	<p>Periodic Adverse Experience Report (PADER)</p> <p>Format: ICH E2C(R2) Format. The detail is provided in Guidance of Industry – Providing Postmarketing Periodic Safety Reports in the ICH E2C(R2) Format (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)</p> <p>Content:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> A narrative summary and analysis of the information in the report and an analysis of the 15-day Alert reports submitted during the reporting interval (all 15-day Alert reports being appropriately referenced by the applicant's patient identification number, adverse reaction term(s), and date of submission to FDA); <input type="checkbox"/> A FDA Form 3500A (Adverse Reaction Report) for each adverse drug experience not reported under 	<p>Periodic benefit-risk evaluation reports (PBRERs) or Periodic safety update reports (PSURs)</p> <p>Format: The outline is in ICH E2E guideline</p> <p>Content:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Content should cover the period of time since the last updated report and must be submitted within 70 days (for PBRER covering up to 12 months) or 90 days (for PBRERs covering more than 12 months). <input type="checkbox"/> The ACTIONS TAKEN arising from significant safety issues should be included in the report. <p>Submission:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Submitted to the Advanced Therapy Products Branch via the CTGTP online form or email to HSA_CTGTP@hsa.gov.sg (for CTGTP) <input type="checkbox"/> Timeline of submission <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> For an initial period of 2 years, at intervals of 6 months commencing from 	<p>Periodic Safety Update Report (PSUR) or Periodic Benefit–Risk Evaluation Reports (PBRERs)</p> <p>Format: EU PSUR guidelines (Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII - Periodic safety update report)</p> <p>Content:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Summary of the adverse events and other event related safety and efficacy of the product <p>Submission:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> You should submit your PSUR as an eCTD/Nees sequence, as a standalone sequence with sequence type 'periodic safety update report'. <input type="checkbox"/> Submit PSURs at least annually until the submitted PSURs cover a period of not less than 3 years from the date of approval <input type="checkbox"/> The report is to be submitted within 90 days of the data lock point, which is the date after which no 	<p>Global PSUR/PBRER will be required at the final SMP release report submission . However PSUR/PBRER may be required by Thai FDA whenever any particular product concern.</p>

EMA	US FDA	HSA	TGA	Thai FDA
<p>of prescriptions, including an estimate of the population exposed to the medicinal product.</p> <p>Submission:</p> <p><input type="checkbox"/> The periodic safety update reports shall be submitted electronically.</p> <p><input type="checkbox"/> Periodic safety update reports shall also be submitted immediately upon request or at least every six months during the first two years following the initial placing on the market and once a year for the following two years. Thereafter, the reports shall be submitted at three-yearly intervals, or immediately upon request.</p>	<p>paragraph (c)(1)(i) of this section (with an index consisting of a line listing of the applicant's patient identification number and adverse reaction term(s)); and</p> <p><input type="checkbox"/> A history of actions taken since the last report because of adverse drug experiences (for example, labeling changes or studies initiated)</p> <p>Submission:</p> <p><input type="checkbox"/> Submit quarterly for the first three years after the US approval date and annually thereafter.</p> <p><input type="checkbox"/> Submit electronically as an attachment to the electronic Common Technical Document (eCTD)</p> <p><input type="checkbox"/> The applicant shall submit each quarterly report within 30 days of the close of the quarter (the first quarter beginning on the date of approval of the</p>	<p>either the date of registration of the product, or its international birth date</p> <p><input type="checkbox"/> Annually, for the next 3 years.</p> <p>Additional comment After the initial 5 years of registration approval, HSA may request in writing for PBRERs to be continued to be submitted if there are reasons to continue the safety monitoring</p>	<p>further data is included in the PSUR.</p>	

EMA	US FDA	HSA	TGA	Thai FDA
	application) and each annual report within 60 days of the anniversary date of approval of the application.			
(3) Record retention				
the retention of pharmacovigilance data and documents relating to individual authorised medicinal products as long as the marketing authorisation exists and for at least further 10 years after the marketing authorisation has ceased to exist	The applicant shall maintain for a period of 10 years records of all adverse drug experiences known to the applicant, including raw data and any correspondence relating to adverse drug experiences.	The record must be retained for at least 2 years after the expiry date of the product.	Must be kept for as long as the product is approved for inclusion in the ARTG and for a period of 10 years after removal from the ARTG.	No specific timeline

ร่างหลักสูตรสำหรับรองรับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT สำหรับนักวิจัย บุคลากรในอุตสาหกรรมยา และบุคลากรของหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพ

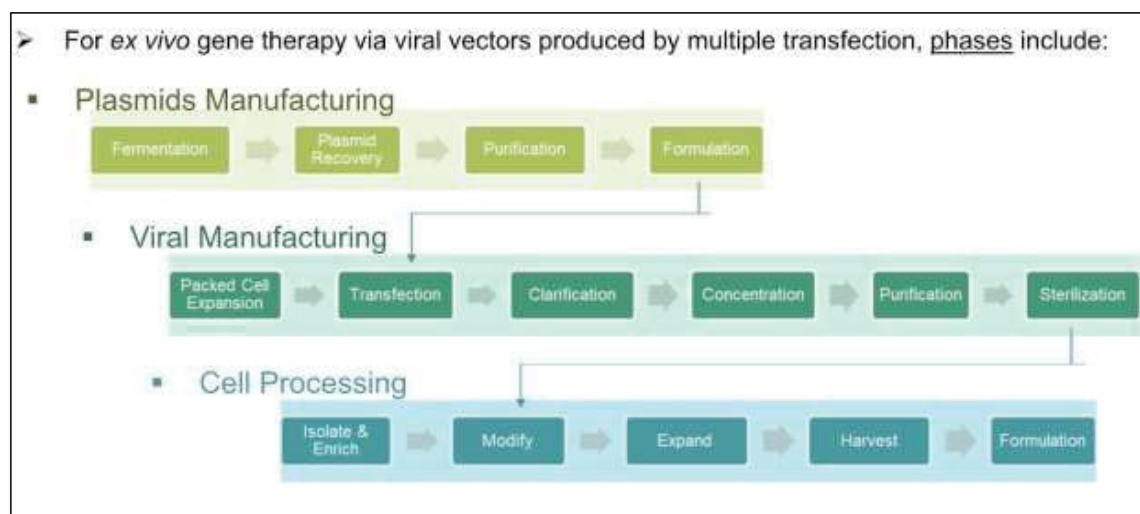
หลักสูตรสำหรับรองรับการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT นี้ จะแบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ ความรู้พื้นฐานที่สำคัญสำหรับการพัฒนา ATMP (Essential knowledge for ATMP development) และเนื้อหาสำคัญสำหรับการจัดทำเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียน ASEAN common technical dossier (ACTD) ของผลิตภัณฑ์ ATMP/CGT

ความรู้พื้นฐานที่สำคัญสำหรับการพัฒนา ATMP (Essential knowledge for ATMP development) ซึ่งประกอบไปด้วยหัวข้อต่างๆ ดังนี้

Drug substance/Quality aspect

This section provides the information regarding quality aspects of genetically modified cells, particularly CAR T cell. The content is comprised of product development pathway and characterization of cell and gene therapy products which covers product quality attributes (PQA) and critical process parameter (CCP) of cell and gene therapy products, including understanding manufacturing process, controlling the quality and safety/efficacy of the products, and establishing release specification.

1. Product development pathway



รูป 3 Product development pathway

1. Generation of materials needed for genetic manipulation
 - Plasmids (CAR construct)
2. Therapeutic viral vector manufacturing
 - Upstream process: the general principles for the production of viral vectors

- Downstream process: the general principles for the purification of viral vectors
- 3. Manufacture of ex vivo modified cells
 - Collection, handling and testing cellular starting materials
 - lot-to-lot variability, handling of the cells and shipment, characterization of the leukapheresis starting material.
 - Target cell modification (lymphocyte activation, genetic modification, expansion)
 - The use of quality materials, in-process control of CPPs, in-process testing, and testing of intermediates and the final product for CQAs
- 2. **Characterization of cell and gene therapy product: identity, potency, purity, stability, and comparability**

1. Identity

Characteristics which define the product based on **aspects of the molecular structure and specific properties.**

It should be characterized in terms of **phenotypic or genotypic profiles** by expression of **relevant markers** or **sequences.**

Ex. Cellular components

- Cell phenotype by surface Ag
- Intracellular proteins
- Genetic polymorphism

2. Purity

Maximize active components and **minimize undesirable characteristics**; do not contribute to the therapeutic action or negatively impact. *Tests for purity usually overlap with tests for identity*

Impurities

- Product-related impurities: *such as cell type not related to product*
- Process-related impurities: *such as media residues*

Adventitious agents

- Microbial contamination
- Adventitious virus

3. Potency

It measures the biological activity. Potency assays are directly linked to efficacy

Figure 2: Desired characteristics of potency assays.

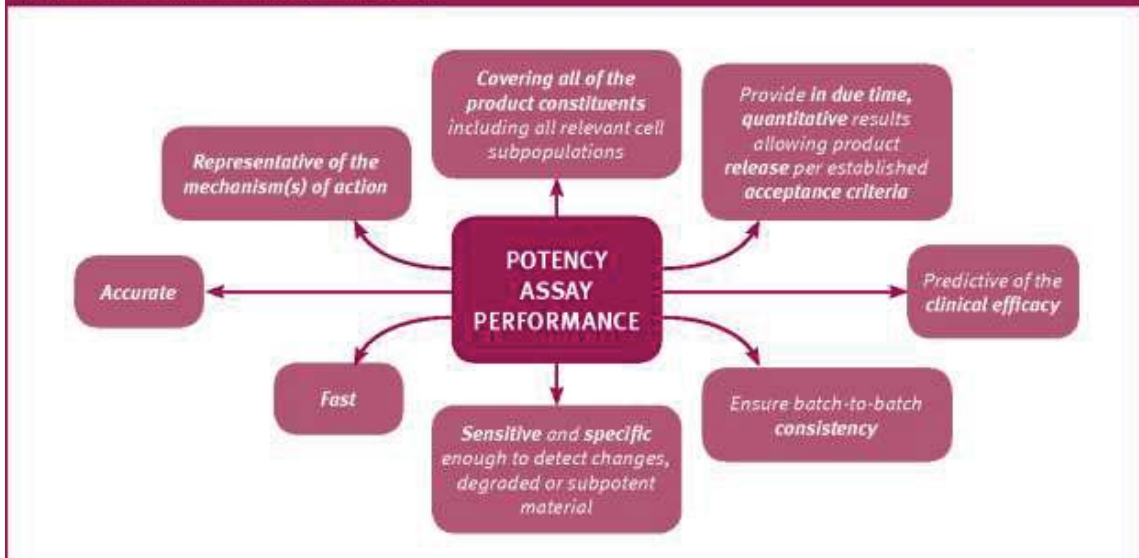


Figure 4 Desired characteristics of potency assays

4. Stability

To establish the shelf-life of product and any intermediates to ensure quality of product and material. Changes of impurities profile and potency of products and storage period and condition to ensure product integrity should be determined.

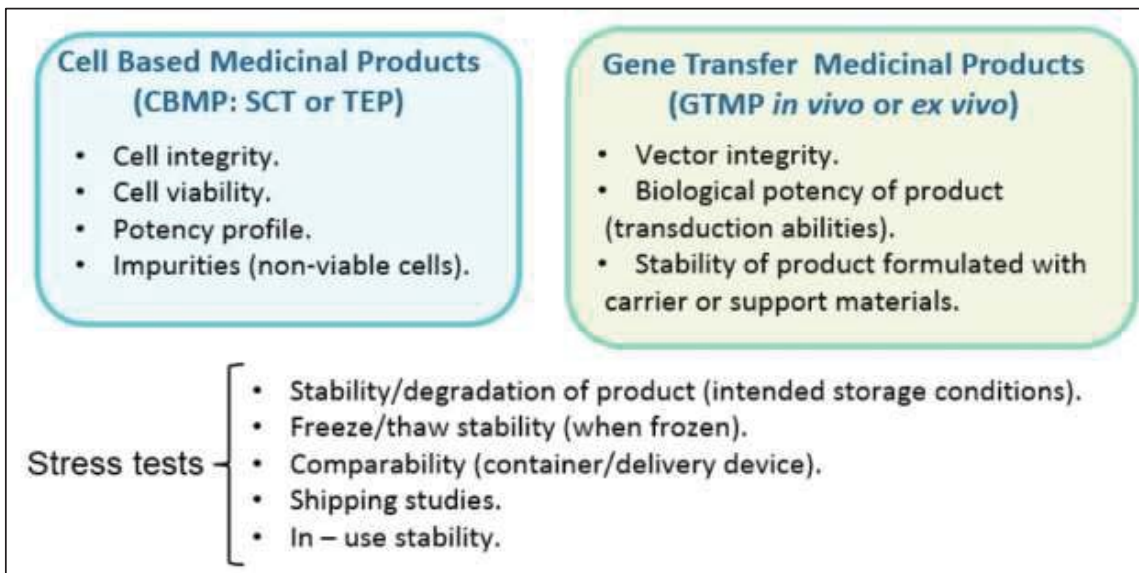


Figure 5 Product integrity profile

5. Comparability (Change in manufacturing process)

Development of genetically modified cell products may encompass changes in the manufacturing process of the product itself or changes in the manufacturing of starting materials (e.g. viral vector, cell source, modifying enzyme) that might impact the quality and safety of the final product. It is important that all changes introduced during development are clearly identified within the dossier. In addition, appropriate comparability studies are needed in order to: i) compare pre- and post-change product and ii) assess the impact of any observed difference on the quality attributes as it relates to safety and efficacy of the product. (EMA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev. 1)

Significance	Test	Methods
Quality	Cell Viability	Trypan blue dye exclusion; Flow cytometry
Purity/identity	%CD3+ cells	Flow cytometry
Identity	%CD3+/CAR+ cells	Flow cytometry
Potency	Cytotoxicity/Cytokine production toward target cell lines	Flow cytometry/ detection of cytokines
Safety	Mycoplasma	Culture assay/PCR assay
Safety	Bacterial sterility (aerobic, anaerobic and fungal testing)	BacT/ALERT 3D
Safety/purity	Endotoxin	Different methods
Purity	Contamination of beads, cytokines, serum, etc	Different methods
Safety	Vector Copy number/cell	PCR

Non-Clinical aspects

This section describes the recommendation of preclinical studies for a medicinal product containing genetically modified cells. The objective of non-clinical studies is to demonstrate the proof-of-concept, product biodistribution and safety prior to initiation of clinical trial and throughout clinical development. The non-clinical studies of genetically modified cells should be performed in relevant animal models, where in some cases, the in vitro model can be replaced if relevant animal models cannot be developed.

1. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics
 1. Pharmacodynamics – expression of transgene, function and behavior of modified cell, proof-of concept for clinical effects
 2. Pharmacokinetics – biodistribution, homing, engraftment, stability, and persistence
2. Toxicology
 - a. GLP
 - b. Toxicology study design
 - c. Toxicity consideration related to genetically modified cells
3. Preclinical consideration for CAR T cell product

- a. Vector component
- b. Cell component
- c. In vivo testing

Clinical considerations

This section describes the clinical considerations for early-phase development of CAR T cells for patients with cancer (hematologic malignancies and solid tumors). A primary objective of early phase clinical trials should be an assessment of safety. Other objectives may include determination of optimal dosage, pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) studies, evaluation of clinical activity or efficacy, selecting an appropriate population for further clinical studies to investigate efficacy and safety, and other scientific objectives.

- 1. Study population
- 2. Treatment plan
- 3. Clinical Pharmacology consideration
- 4. Safety evaluation and monitoring
- 5. CAR T cells persistence and long term follow up
- 6. Allogeneic CAR T cells

การจัดทำเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียน ASEAN common technical dossier (ACTD) ของผลิตภัณฑ์ ATMP/CGT โดยมุ่งเน้นสำหรับผลิตภัณฑ์ gene therapy
CTD quality document structure with contents for gene therapy

Section a: Table of Contents

A table of contents for the filed application should be provided.

Section b: Quality Overall Summary (QOS)

Section b should contain a summary of the quality information that will be presented in greater detail in Section c. Sponsors should provide a general introduction to the gene therapy product under investigation, including a description of its active ingredient(s), mode of action, and proposed clinical use. The summary should include an overview of the manufacturing process, controls in place to ensure product quality, and general information regarding the qualification of components and starting materials. Sponsors should also describe the composition of the drug substance (DS) and final drug product (DP), and indicate if the DS is formulated into the DP for administration or if the DS is used for ex vivo genetic modification of cells.

The draft guidance states that FDA recognizes that distinguishing the DS from the DP may be difficult for some gene therapy products due to the complex nature of the manufacturing processes. Some gene therapy products may not have a defined DS, while others may consist of two or more different drug substances that are combined to make the DP. The guidance does not provide advice on distinguishing the DS from the DP but recommends that sponsors explain in Module 2 how the sponsor identified and distinguished between the two.

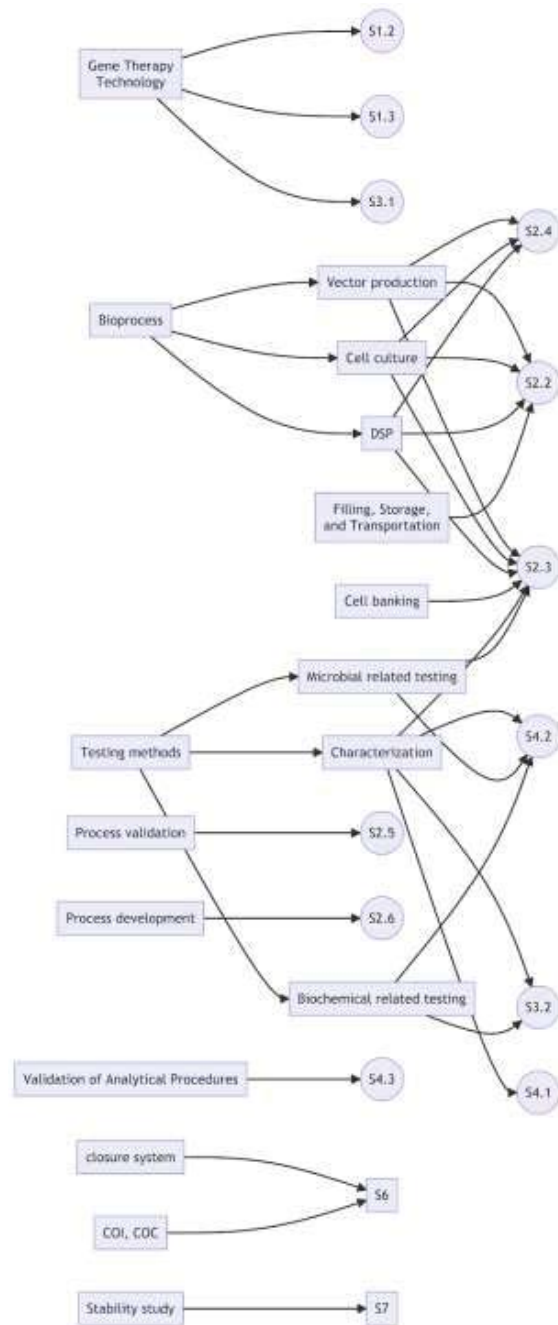
Since proper control of the finished DP is critical, Module 2 should include a description of how the product will be shipped to, received, and handled at the clinical site to ensure safety, product quality, and stability. The sponsor should address expiration date/time (if applicable), describe the chain of custody from the manufacturer to the site of administration, include information for product handling at the clinical site prior to administration (such as thawing, washing, or the addition of diluent or adjuvant; loading into a delivery device; and transport to the bedside) and summarize information on product stability prior to and during administration (e.g., in-device hold times and temperatures).

Section c: body of Data

The draft guidance provides the most extensive recommendations for Module 3. The sections in this module address information to be submitted concerning both the DS and the DP.

S: Drug substance (DS)

Content summary



រូប 6 Content summary

Information about the DS should include:

S1 General Information

S1.1 Nomenclature

S1.2 Structural formula

Molecular structure and/or cellular components, including information about vectors

contents *

The **genetic sequence** can be represented in a schematic diagram that includes a map of relevant regulatory elements (e.g., promoter/enhancer, introns, poly(A) signal), restriction enzyme (RE) sites, and functional components (e.g., transgene, selection markers). Please note that you should also submit information on your sequence analysis and the annotated sequence data.

- viral-based gene therapies
 - description of the composition of the viral capsid and envelope structures, biophysical characteristics (e.g., molecular weight, particle size) and biochemical characteristics (e.g., glycosylation sites).
 - genome of viral vectors, whether single-stranded, double-stranded, or self-complementary, deoxyribonucleic acid (DNA) or RNA, and the copy number of genomes per particle
- microbial-based gene therapies
 - physical and biochemical properties
 - growth characteristics
 - genetic markers (e.g., auxotrophic, or attenuating mutations, antibiotic resistance), and the location (e.g., on plasmid, episome, or chromosome)
 - inserted foreign genes and regulatory elements
- ex vivo genetically modified cell-based gene therapies
 - expected major and minor cell populations
 - vector contains the transgene cassette that is transferred into the cell
 - description of gene(s) alteration (i.e., the gene editing technology used)
 - structure of the vector

S1.3 General properties

including the biological activity and proposed mechanisms of action

S2 DS Manufacture

S2.1 Identification of manufacturers

S2.2 Description of manufacturing process and process controls

including batch and scale, manufacturing process, cell culture, vector production, genetically modified cell production, irradiated cells, and filling, storage, and shipping

- Batch and Scale description of batch/lot, numbering system and pooling
- Manufacturing Process
 - description of manufacturing process
 - process flow diagram(s) and a detailed narrative with clearly identify
 - any process controls and in-process testing (e.g., titer, bioburden, viability, impurities)
 - acceptable operating parameters (e.g., process times, temperature ranges, cell passage number, pH, CO₂, dissolved O₂, glucose level)
 - Cell Culture (for Vector Production)
 - cell culture conditions
 - process steps
 - process timing
 - culture conditions
 - hold times
 - transfer steps
 - materials used (e.g., media components, bags/flasks)
 - cell culture system is open or closed and any aseptic processing steps
 - in-process controls you have in place to monitor cell quality (e.g., viability, bioburden, pH, dissolved O₂)
- Vector Production
 - description of all production and purification procedures.

- cell culture and expansion steps,
 - transfection or infection procedures,
 - harvest steps
 - hold times
 - vector purification (e.g., density gradient centrifugation, column purification)
 - concentration or buffer exchange steps, and the reagents/components used during these processes
 - in-process testing to ensure vector quality as appropriate (e.g., titer, impurities).
- Genetically Modified Cell Production cell processing description should contain sufficient detail to make understandable any of the following process steps that apply:
- source material (e.g., autologous, or allogeneic cells; donor eligibility when applicable)
 - collection of cellular source material (e.g., leukapheresis, biopsy)
 - storage at the collection site
 - shipping to and handling at the manufacturing facility
 - cell selection
 - isolation, or enrichment steps (including methods, devices, reagents)
 - cell expansion conditions
 - hold times and transfer steps
 - cell harvest and purification
 - gene modification (such as transfection, infection or electroporation of vectors, or genome editing components)
 - additional culture
 - cell selection, or treatments after modification
- Irradiated Cells
- irradiator source
 - documentation for the calibration of the irradiator source and provide

- supporting data demonstrate irradiated cells are rendered replication-incompetent, while maintaining desired characteristics.
- Filling, Storage, and Transportation (Shipping)
 - associated process controls for formulation
 - filling, storage, and shipping

S2.3 Control of materials

including information about reagents, any bovine or porcine materials, murine or monoclonal antibodies, human source materials such as albumin, autologous and allogeneic cells, and master and working cell banks

This information which may be provided in tabular format, includes the * identity * supplier * quality (e.g., clinical-grade, FDA-licensed) * source of material (e.g., animal, human, insect) * stage at which each material is used in the manufacturing process (e.g., culture media, vector purification) * information on components, such as cells, cell and viral banking systems, and reagents, as described in more detail below; it also includes * raw materials and equipment that come into contact with the product, such as culture bags, culture flasks, chromatography matrices, and tubing

Reagent

Cells - Autologous and Allogeneic Cells or Tissue

For autologous or allogeneic cells or tissue, you should provide a description of the cell source, the collection procedure, and any related handling, culturing, processing, storage, shipping, and testing that is performed prior to use in manufacture. Your description should include the following information: * materials used for collection (including devices, reagents, tubing, and containers); * method of cell collection (i.e., standard blood draw, bone marrow aspiration, or apheresis); * enrichment steps, cryopreservation, if performed; * labeling and tracking of collected samples; * hold times; and * transportation conditions to the manufacturing facility.

Autologous Cells determine based on donor information whether your manufacturing procedures increase the risk to the patient by further propagation of pathogenic agents that may be present in the donor, as applicable

Banking Systems (Starting Materials)

- banks of cell substrates for production of viral vectors

- banks of bacterial/microbial cells
- allogeneic donor cell banks
- banks of viral vectors
- Master Cell Banks Used as Substrates for Production of Viral Vectors**
 - Q5D Quality of Biotechnological/Biological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products
 - Cell bank qualification tests
 - microbial contamination
 - adventitious viral agent
 - species-specific pathogens
 - cells identification
 - cell bank stability
 - tumorigenicity for the primary cell line
- Working Cell Banks**
 - information to document qualification and characterization
 - sterility, mycoplasma, identity, and in vitro adventitious agent tests
- Bacterial or Microbial Master Cell Banks**
 - description of the history and derivation of the materials used to generate the cell bank, including information on how plasmid vectors were designed and constructed
 - Qualification
 - Bacterial host strain identity
 - Plasmid presence, confirmed by bacterial growth on selective medium, restriction digest, or DNA sequencing
 - Bacterial cell count
 - Bacterial host strain purity (no inappropriate organisms, negative for bacteriophage)
 - Plasmid identity by RE analysis

- Full plasmid sequencing. We recommend that you fully sequence plasmids and submit an annotated sequence
- Transgene expression and/or activity, as applicable.
- Master Viral Banks**
 - detailed description of the history and derivation of the source or seed materials for these banks
 - A gene map of the final vector and vector intermediates is useful when describing the history and derivation of * recombinant viral vectors
 - manufacturing process and the conditions under which the banked material was generated
 - Qualification testing
 - Ensure absence of contamination, including sterility, mycoplasma, and in vivo and in vitro testing for adventitious viral agents.
 - Ensure absence of specific pathogens that may originate from the cell substrate, such as human viruses if the cell line used to produce the MVB is of human origin, or pathogens specific to the origin of the production cell line (e.g., murine, non-human primate, avian, insect).
 - Ensure absence of replication competent virus in replication incompetent vectors.
 - Ensure viral titer or concentration.
 - Ensure sensitivity to anti-viral drugs, as applicable, for example, herpes simplex virus (HSV) sensitivity to + naciclovir.
 - Ensure transgene activity, if appropriate.
 - Identify the viral vector and therapeutic transgene (e.g., Southern blot or restriction endonuclease analysis), as needed.
 - Ensure the correct genetic sequence.
 - fully sequence all vectors that are 40 kb or smaller, analyze the sequence, and submit an annotated sequence of the entire vector.
 - evaluation of the significance of all discrepancies between the expected sequence and the experimentally determined
 - evaluation of the significance of any unexpected sequence elements, including open reading frames.

- We recommend that viral vectors be sequenced from the MVB, when possible.
 - For integrating viral vectors, we recommend that you perform DNA sequencing on the integrated vector.
 - For other situations in which no MVB exists, sequencing should be performed from the DS or DP. one or more lots (either material from DS or DP) to confirm that the vector sequence is stable, during manufacturing.
 - For viral vectors greater than 40 kb, you should summarize the extent and results of sequence analysis that you have performed, including any testing performed by restriction endonuclease analysis. You should perform sequence analysis of the gene insert, flanking regions, and any regions of the vector that are modified or deleted or that could be susceptible to recombination. The entire vector sequence will be necessary to confirm identity for licensure.
- Working Viral Banks**
- describe the process used to generate the WWB and whether animal-derived materials were used.
 - Testing for WWB should include, but is not limited to
 - sterility
 - mycoplasma
 - identity
 - in vitro adventitious agent tests.

S2.4 Control of critical steps and intermediates

- define manufacturing intermediates and provide information on the quality and control of intermediates (including: material from collection or hold steps, such as temporary storage of bulk harvest, concentration steps, or purification intermediates (e.g., column fractions or eluate)
- The duration of production steps and hold times should be controlled and recorded to facilitate the establishment of process limits and to allow for future validation of each step and hold time within the proposed limits

S2.5 Process validation and/or evaluation

- Process Validation: General Principles and Practices
- ICH Guidelines Q5A, Q5D, and Q6B

S2.6 Manufacturing process development

- description and discussion of the developmental history of the manufacturing process
- batch analysis
- significant manufacturing changes & comparability studies

S3 DS Characterization

S3.1 Elucidation of structure and other characteristics

- annotated sequence analysis (vector)
- primary, secondary, or higher order structure; post-translational modifications; and/or distribution of cell types for the DS if it has not already been described in the S1.2

S3.2 Impurities (both process- and product-related)

Process-Related Impurities

- describe the designed to remove process- and product-related impurities
- test for residual cell substrate proteins, extraneous nucleic acid sequences, helper virus contaminants (i.e., infectious virus, viral DNA, viral proteins), and reagents used during manufacture, such as cytokines, growth factors, antibodies, selection beads, serum, and solvents
- residual nucleic acid (viral related process)

Product-Related Impurities

- For viral vectors, typical product-related impurities measured and report, including
 - defective interfering particles
 - non-infectious particles
 - empty capsid particles
 - replicating recombinant virus contaminants
- For ex vivo genetically modified cells evaluated the nature and numbered

- non-target cells, present after selection or enrichment
- unmodified target cells, after the ex vivo modification step

S4 Control of DS

S4.1 Specifications

- a list of tests
- references to analytical procedures
- appropriate acceptance criteria used to assess quality. Acceptance criteria should be established and justified, based on data obtained from lots used in preclinical and/or clinical studies, data from lots used for demonstration of manufacturing consistency, data from stability studies, and relevant development data.
- ICH Guidelines: Q6B

S4.2 Analytical procedures

- description of the analytical procedures used during manufacturing to assess your manufacturing process and product quality including safety testing and testing of replication competent viruses
 - Safety Testing
 - Replication Competent Virus
 - Replication-Competent Retrovirus (RCR) Testing
 - Replication-Competent Adenovirus (RCA) Testing
 - Replication-Competent AAV (rcAAV) Testing
 - Wild-Type Oncolytic Virus Testing

S4.3 Validation of analytical procedures

- Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology
- ICH Guidelines: Q6B

S4.4 Batch analysis

- table with test results for batches (or lots) of the DS
- early stage INDs, this may include toxicology lots, developmental batches, engineering runs, or a single manufacturing run for clinical grade material
- ICH Guidelines: Q6B

S4.5 Justification of specifications

justification for the DS specifications

S5 Reference standards or materials

Reference standards or materials

S6 Container closure system

type(s) of container and closure

S7 Stability

Stability Summary and Conclusions stability studies (either conducted or planned) to demonstrate that the DS is within acceptable limits. The protocol should describe the storage container, formulation, storage conditions, testing frequency, and specifications (i.e., test methodologies and acceptance criteria).

- Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products
- Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products
- Q1E Evaluation of Stability Data

Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment * post-approval stability protocol and stability commitment * needed to determine an expiry date

Stability Data results of stability studies

P: Drug product

Information about the DP should include:

DP Description and Composition, including a description of the dosage form and a list of all of its components Pharmaceutical Development, addressing the development studies conducted to establish that the product formulation, manufacturing process, container closure system, microbiological attributes, and instructions for use are appropriate for the stage of clinical development

P1 Description and Composition

- description of the dosage form

- list of all of its components (active and inactive), the amount on a per unit basis, the function, and a reference to quality standards for each component (e.g., compendial monograph or manufacturers' specifications)

P2 Pharmaceutical Development

P2.1 Information on Development Studies

Identification of manufacturers

P2.2 Component of Drug Product

P2.2.1 Active Ingredients

compatibility of the DS with the components and the key characteristics of the DS (e.g., concentration, viability, aggregation state, viral infectivity) that can influence the performance of the DP

P2.2.2 Excipients

choice of excipients and inactive components of the DP, their concentration, and the characteristics of these excipients that can influence DP performance.

P2.3 finished Product

P2.3.1 formulation Development

describe the development of the DP formulation

P2.3.2 Overages

describe whether gene therapy product in excess of your label claim is added during formulation to compensate for degradation during manufacture or a product's shelf life or to extend shelf life (not recommended)

P2.3.3 Physicochemical and Biologic Properties

describe the physicochemical or biological properties relevant to the performance of the DP including * dosing units * genotypic or phenotypic variation * particle number and size * aggregation state * infectivity * specific activity (ratio of infectious to non- infectious particles or full to empty particles) * biological activity or potency * and/or immunological activity)

P2.4 Manufacturing Process Development

selection and optimization of the DP manufacturing process

P2.5 Container Closure System

P2.6 Microbiological Attributes

describe the final product microbial testing

P2.7 Compatibility

compatibility of the DP with the diluent used for reconstitution or the delivery device

P3 Manufacture

P3.1 Batch formula

list of all components of the dosage form, their amounts on a per-batch basis, and a reference to their quality standards

P3.2 Manufacturing Process and Process Control

- DP manufacturing process and identify process controls and intermediate tests including final formulation, filtration, filling and freezing, and process controls
- conditions and justifications for each reprocessing procedure
- For ex vivo genetically modified cells that are administered immediately after manufacturing, recommend using a negative test result from an in- process sterility test (on a sample taken 48 to 72 hours prior to final harvest) for release

P3.3 Controls of critical steps and intermediates

control of critical steps and intermediates in the manufacturing process

P3.4 Process validation and/or evaluation

- Description, documentation, and result of the validation studies should be provided from critical steps or critical assays
- for IND, information on methods used to prevent contamination, cross-contamination, and product mix-ups

P4 Control of Excipients

P4.1 Specifications

specifications for all excipients listed in “Excipients

P4.2 Analytical procedures

describe your analytical procedures for testing excipients

P4.3 Validation of analytical procedures

any available validation or verification information for the analytical procedures used to test excipients

P4.4 Justification of specifications

justification for the proposed excipient specifications

P4.5 Excipients of human or animal origin

information regarding source, specifications, description of testing performed, and viral safety data

P4.6 Novel excipients

full details of manufacture, characterization, and controls, with cross-references to supporting safety data (nonclinical and/or clinical)

P5 Control of finished Product

P5.1 Specifications

- assess safety (which includes tests to ensure freedom from extraneous material, adventitious agents, and microbial contamination)
- dose (e.g., vector genomes, vector particles, or genetically modified cells)

P5.2 Analytical procedures

including analyses of * sterility * product identity * purity * potency * viability * cell number * dose

P5.3 Validation of analytical procedures

qualify certain safety- related or dose-related assays,

P5.4 Batch analyses

final product COA(s), if available, or a description of the batches generated to date, and the results of any batch analyses for the DP used in toxicology studies, engineering runs, or clinical studies

P5.5 Characterization of impurities

characterization of impurities if not previously provided

P5.6 Justification of specifications

justification for the DP specifications

P6 Reference standards or materials

reference standards or reference materials used in testing the DP if not previously provided

P7 Container closure system

description of the container closure systems, including identity of construction materials for each primary packaging component and its specification

P8 Stability

- Stability Summary and Conclusion
- Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment
- Stability Data

P9 Product Interchangeability

Might not applicable

Appendices

CTD non-clinical document structure with contents for gene therapy

Section A: TABLE OF CONTENTS

A table of contents for the filed application should be provided.

Section B: NONCLINICAL OVERVIEW

1. GENERAL ASPECT
2. CONTENT AND STRUCTURAL FORMAT

Section C: Non-clinical Summary: Written and Tabulated

1. NONCLINICAL WRITTEN SUMMARIES

- Introduction
- General Presentation Issues

1.1 Pharmacology

- Written Summary

1.1.1 Primary Pharmacodynamics

1.1.2 Secondary Pharmacodynamics

1.1.3 Safety Pharmacology

1.1.4 Pharmacodynamic Drug Interactions

1.2 Pharmacokinetics

- Written Summary

- 1.2.1 Absorption
- 1.2.2 Distribution
- 1.2.3 Metabolism
- 1.2.4 Excretion
- 1.2.5 Pharmacokinetic Drug Interaction (Nonclinical)
- 1.3 Toxicology
 - Written Summary
 - 1.3.1 Single-Dose Toxicity
 - 1.3.2 Repeat-Dose Toxicity
 - 1.3.3 Genotoxicity
 - 1.3.4 Carcinogenicity
 - 1.3.5 Reproductive and Developmental Toxicity
 - 1.3.5.1 Fertility and Early Embryonic Development
 - 1.3.5.2 Embryo-Foetal Development
 - 1.3.5.3 Prenatal and Postnatal Development
 - 1.3.6 Local Tolerance
 - 1.3.7 Other Toxicity Studies (if available)

2. NONCLINICAL TABULATED SUMMARIES

Section D: NONCLINICAL STUDY REPORTS

1. TABLE OF CONTENTS

2. PHARMACOLOGY

2.1 Written Study Reports

2.1.1 Primary Pharmacodynamics

2.1.2 Secondary Pharmacodynamics

2.1.3 Safety Pharmacology

2.1.4 Pharmacodynamic Drug Interactions

3. PHARMACOKINETICS

3.1 Written Study Reports

3.1.1 Analytical Methods and Validation Reports

3.1.2 Absorption

3.1.3 Distribution

3.1.4 Metabolism

3.1.5 Excretion

3.1.6 Pharmacokinetic Drug Interaction (Nonclinical)

3.1.7 Other Pharmacokinetic Studies

4. TOXICOLOGY

4.1 Written Study Reports

4.1.1 Single-Dose Toxicity

4.1.2 Repeat-Dose Toxicity

4.1.3 Genotoxicity

4.1.3.1 In-vitro Reports

4.1.3.2 In-vivo Reports

4.1.4 Carcinogenicity

4.1.4.1 Long Term Studies

4.1.4.2 Short or Medium Term Studies

4.1.4.3 Other Studies

4.1.5 Reproductive and Developmental Toxicity

4.1.5.1 Fertility and Early Embryonic Development

4.1.5.2 Embryo-Foetal Development

4.1.5.3 Prenatal and Postnatal Development

4.1.5.4 Studies in which the Offspring Are Dosed and/or Further Evaluated

4.1.6 Local Tolerance

4.1.7 Other Toxicity Studies (if available)

4.1.7.1 Antigenicity

4.1.7.2 Immunotoxicity

4.1.7.3 Dependence

4.1.7.4 Metabolites

4.1.7.5 Impurities

4.1.7.6 Other

Section E: LIST OF KEY LITERATURE REFERENCES

APPENDIX A: THE NONCLINICAL TABULATED SUMMARIES TEMPLATE

2.1.2 Pharmacology 2.1.2.1 Pharmacology: Overview 2.1.2.2 Primary Pharmacodynamics 2.1.2.3
Secondary Pharmacodynamics 2.1.2.4 Safety Pharmacology 2.1.2.5 Pharmacodynamic Drug
Interaction 2.2.2 Pharmacokinetics 2.2.2.1 Pharmacokinetics: Overview 2.2.2.2. Analytical
Methods and Validation Reports 2.2.2.3 Pharmacokinetics: Absorption After a Single Dose 2.2.2.4

Pharmacokinetics: Absorption After Repeated Doses 2.2.2.5 Pharmacokinetics: Organ Distribution
2.2.2.6 Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding 2.2.2.7 Pharmacokinetics: Study in Pregnant or
Nursing Animals 2.2.2.8 Pharmacokinetics: Other Distribution Study 2.2.2.9 Pharmacokinetics:
Metabolism In Vivo 2.2.2.10 Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro 2.2.2.11 Pharmacokinetics:
Possible Metabolic Pathways 2.2.2.12 Pharmacokinetics: Induction/Inhibition of Drug
Metabolising Enzymes 2.2.2.13 Pharmacokinetics: Excretion 2.2.2.14 Pharmacokinetics: Excretion
into Bile 2.2.2.15 Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions 2.2.2.16 Pharmacokinetics: Other 2.3.2
Toxicology 2.3.2.1 Toxicology: Overview 2.3.2.2 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics
Studies 2.3.2.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data 2.3.2.4 Toxicology: Drug
Substance 2.3.2.5 Single-Dose Toxicity 2.3.2.6 Repeat-Dose Toxicity: Nonpivotal Studies 2.3.2.7
Repeat-Dose Toxicity: Pivotal Studies 2.3.2.8 Genotoxicity: In Vitro 2.3.2.9 Genotoxicity: In Vivo
2.3.2.10 Carcinogenicity 2.3.2.11 Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Studies
2.3.2.12 Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility and Early Embryonic Development
to Implantation (Pivotal) 2.3.2.13 Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on
Embryofoetal Development (Pivotal) 2.3.2.14 Reproductive and Developmental Toxicity: Effects
on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function (Pivotal) 2.3.2.15 Tolerance
2.3.2.16 Other Toxicity Studies

CTD clinical document structure with contents for gene therapy

Section A. Table of Contents

Section B. Clinical Overview

1. Product Development Rationale
2. Overview of Biopharmaceutics
3. Overview of Clinical Pharmacology
4. Overview of Efficacy
5. Overview of Safety
6. Benefits and Risks Conclusions

Section C. Clinical Summary

1. Summary of biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Method

1.1 Background and Overview

1.2 Summary of Results of Individual Studies

1.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies

Appendix 1

2. Summary of Clinical Pharmacology Studies

2.1 Background and Overview

2.2 Summary of Results of Individual Studies 2.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies

2.4 Special Studies

Appendix 2

3. Summary of Clinical Efficacy

3.1 Background and Overview of Clinical Efficacy

3.2 Summary of Results of Individual Studies

3.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies

3.4 Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations

3.5 Persistence of Efficacy and/or Tolerance Effects

Appendix 3

4. Summary of Clinical Safety

4.1 Exposure to the Drug

4.2 Adverse Events

4.3 Clinical Laboratory Evaluations

4.4 Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety

4.5 Safety in Special Groups and Situations

4.6 Post-marketing Data

Appendix 4

5. Synopses of Individual Studies

Section D. Tabular Listing of All Clinical Studies

Section E. Clinical Study Reports (if applicable)

1. Reports of biopharmaceutic Studies

1.1 BA Study Reports

1.2 Comparative BA or BE Study Reports 1.3 In vitro-In vivo Correlation Study Reports 1.4 Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies

2. Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human biomaterials 2.1 Plasma Protein Binding Study Reports

2.2 Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction Studies

2.3 Reports of Studies Using Other Human Biomaterials

3. Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies

3.1 Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports

3.2 Patient PK and Initial Tolerability Study Reports

3.3 Population PK Study Reports

4. Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies

4.1 Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports

4.2 Patient PD and PK/PD Study Reports

5. Reports of Efficacy and Safety Studies

5.1 Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication

5.2 Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies

5.3 Reports of Analyses of Data from More Than One Study, Including Any Formal Integrated Analyses, Meta-analyses, and Bridging Analyses

5.4 Other Clinical Study Reports

6. Reports of Post-Marketing Experience

7. Case Report forms and Individual Patient Listing

Section F. List of Key Literature References

ภาคผนวก

แบบสอบถามประเมินสถานการณ์ปัจจุบันเกี่ยวกับปัญหา อุปสรรคในการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ในประเทศไทย

คำอธิบายการทำแบบสอบถาม online

TCEL ทำการเก็บข้อมูลเพื่อให้ทราบถึงสถานการณ์ปัจจุบันเกี่ยวกับปัญหา และอุปสรรคในการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ในประเทศไทย กรุณาตอบคำถามต่อไปนี้ตามความเป็นจริง คำถามมีทั้งหมด 23 ข้อ ใช้เวลาในการตอบประมาณ 20 นาที

กรุณาตอบคำถามต่อไปนี้

- ท่านเกี่ยวข้องหรือวางแผนที่จะทำงานวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็น Advanced Therapy Medicinal Products; ATMPs) หรือ Cellular and gene therapy, CGT) หรือไม่
 ไม่ใช่ (ขอขอบคุณที่เข้ามาตอบคำถาม ท่านไม่ต้องทำแบบสอบถามต่อ)
 ใช่ (กรุณาตอบคำถามด้านล่างต่อ)

- ในการตัดสินใจพัฒนาผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ท่านมีข้อมูลต่อไปนี้ในมือ และใช้ข้อมูลนี้ประกอบการตัดสินใจในการวิจัยและพัฒนาหรือไม่

ข้อมูล	มีข้อมูลที่ศึกษาชัดเจน		ใช้ข้อมูลในการตัดสินใจ	
1. อุบัติการณ์การเกิดโรค-จำนวนผู้ป่วย	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
2. การเปรียบเทียบประโยชน์ของ ATMPs ที่จะวิจัยและพัฒนา กับผลิตภัณฑ์ที่มีอยู่เดิม	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
3. เงินลงทุน และความคุ้มค่า	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
4. มีการศึกษาเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
5. มีการคำนึงถึงตลาดเป้าหมายต่างประเทศ	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่

- ท่านทราบข้อมูลการแบ่งประเภทผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ในประเทศไทยหรือไม่
 ทราบ ไม่ทราบ

- การแบ่งประเภทผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ที่ประเทศไทยใช้อยู่เป็นอย่างไร

4.1 ครอบคลุมทุกประเภทของ ATMPs/CGT	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
4.2 มีนิยามที่ชัดเจนสำหรับแต่ละประเภทของ ATMPs/CGT	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
4.3 มีความสอดคล้องกับการจัดแบ่งประเภทของหน่วยงานกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ในประเทศอื่น	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่

- โปรดระบุปัญหาของการจัดประเภทของผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT

.....

- ท่านทราบเกี่ยวกับเงื่อนไขต่างๆ ในการขอขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT มากน้อยเพียงใด

1. ท่านทราบหรือไม่ว่า การขอขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ของประเทศไทย อ้างอิงกฎหมาย หรือประกาศใด	<input type="checkbox"/> ทราบ <input type="checkbox"/> ไม่ทราบ
2. ท่านทราบหรือไม่ว่า ในการขอขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT จะต้องเตรียมข้อมูลอะไรบ้าง เพื่อยื่นให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณา	<input type="checkbox"/> ทราบ <input type="checkbox"/> ไม่ทราบ
3. เข้าใจวัตถุประสงค์เบื้องหลังข้อกำหนดเหล่านั้นหรือไม่	<input type="checkbox"/> ทราบ <input type="checkbox"/> ไม่ทราบ
4. หากท่านต้องการส่งออกผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT ไปตลาดต่างประเทศ ท่านทราบเงื่อนไขการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ดังกล่าวในประเทศเป้าหมายหรือไม่	<input type="checkbox"/> ไม่ส่งออก <input type="checkbox"/> ทราบ <input type="checkbox"/> ไม่ทราบ
5. แผนการดำเนินงานวิจัยของท่านถูกกำหนดโดยอิงกับ regulatory requirement หรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่
6. Regulatory requirement มีความชัดเจนเพียงพอที่จะใช้เป็นแนวทางในการ guide ท่านในการวางแผนการวิจัยหรือไม่	<input type="checkbox"/> ชัดเจน <input type="checkbox"/> ไม่ชัดเจน
7. ประเทศไทยมีผู้ผลิตที่มีความพร้อมในส่วนของมาตรฐานการผลิต ประเทศไทยมีผู้ผลิตที่มีความพร้อมทางเทคโนโลยี	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่
8. ประเทศไทยมีผู้ผลิตที่มีความพร้อมทางเทคโนโลยี เครื่องมือ	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่
9. ประเทศไทยมีผู้ผลิตที่มีความพร้อมด้าน Quality control	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่
10. ประเทศไทยมีระบบการจัดเก็บที่ได้มาตรฐาน	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่
11. ประเทศไทยมีระบบขนส่ง-กระจายผลิตภัณฑ์ยาที่ได้มาตรฐาน	<input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่
12. ท่านทราบเกี่ยวกับ กฎ ระเบียบในการติดตามความปลอดภัยในการใช้ผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT หรือไม่	<input type="checkbox"/> ทราบ <input type="checkbox"/> ไม่ทราบ
13. ท่านมีประสบการณ์ในการติดตาม และรายงานความปลอดภัยในการใช้ยาใหม่ผลิตภัณฑ์ให้อย. ทราบหรือไม่	<input type="checkbox"/> ทราบ <input type="checkbox"/> ไม่ทราบ

7. เพื่อให้เข้าใจปัญหาที่ท่านและทีมงานต้องเผชิญอยู่ในขณะนี้ โปรดระบุปัญหาที่ต้องได้รับการแก้ไขด่วนที่สุด 3 ปัญหา พร้อมคำอธิบายสั้นๆ

.....

.....

.....

8. โปรดระบุทรัพยากรที่จำเป็นแต่ยังขาดแคลนอยู่ พร้อมคำอธิบายสั้นๆ

.....

.....

.....

ข้อมูลทั่วไปของผู้ตอบ และผลิตภัณฑ์ที่กำลังดำเนินการวิจัยและพัฒนา

9. โปรดระบุสถานที่ทำงานของท่าน (หน่วยงานย่อย/องค์กร)

10. โปรดระบุประเภทของ ATMPs/CGT, ความก้าวหน้าในการวิจัย และ จำนวนผลิตภัณฑ์ที่ท่านท่านมีส่วนเกี่ยวข้องกับการทำงานวิจัยและพัฒนาอยู่ในปี 2565

ผลิตภัณฑ์ตัวที่ 1 2 3 4

จัดเป็นประเภท

- Gene therapy
- Somatic cell therapy
- Tissue engineer
- Combined advance therapy ■■■

ความก้าวหน้าของโครงการ

- อยู่ในขั้นตอนการเขียนโครงการวิจัย
- การเตรียมสถานที่ผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์ ATMPs /CGT
- อยู่ในขั้น preclinic
- อยู่ในขั้น CMC
- อยู่ในขั้น clinic
- อยู่ในขั้น ยื่นขอพิจารณาทะเบียน
- อยู่ในขั้น ได้รับทะเบียนแล้ว

11. ท่านยินดีให้ TCEL สัมภาษณ์เพิ่มเติม เพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงลึกเกี่ยวกับสถานการณ์การวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ ATMPs/CGT เพื่อนำไปประมวล และหาแนวทางในการจัดการปัญหา อุปสรรคในการวิจัย โปรดให้ contact detail เพื่อทางทีมงานจะประสานขอสัมภาษณ์ต่อไป

ชื่อ-สกุลตำแหน่ง

MobileEmail

ขอขอบคุณที่สละเวลาในการตอบแบบสอบถามนี้อย่างยิ่ง

เอกสารอ้างอิง

1. คณะกรรมการจัดทำรายงานระบบยาของประเทศไทย, ระบบยาของประเทศไทย 2563 Thai Drug System 2020. นนทบุรี : สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข . 2020; p. 688.
<https://kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228/5234>.
2. GlobeNewswire The Global Advanced Therapy Medicinal Products Market is projected to reach at market value of US\$ 59.91 billion by 2031. <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/06/02/2240474/0/en/The-Global-Advanced-Therapy-Medicinal-Products-Market-is-projected-to-reach-at-market-value-of-US-59-91-billion-by-2031.html>.
3. RESEARCH, G. V., Advanced Therapy Medicinal Products Market Analysis Report. 2021; p. 225. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/advanced-therapy-medicinal-products-market>.
4. Agency, E. M. Human cell-based medicinal products.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-cell-based-medicinal-products>.

5. Agency, E. M. Quality, preclinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. <https://www.ema.europa.eu/en/quality-preclinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products>.
6. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมโดย พระราชบัญญัติยา (ฉบับที่ 6) พ.ศ. 2562. <https://www.fda.moph.go.th/sites/drug/SitePages/%E0%B8%81%E0%B8%8E%E0%B8%AB%E0%B8%A1%E0%B8%B2%E0%B8%A2%E0%B8%A2%E0%B8%B2.aspx>.
7. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา การควบคุม กำกับ ดูแลยาที่เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ชั้นสูง <https://www.fda.moph.go.th/sites/drug/SitePages/Law04-Notification-ThFDA.aspx>.
8. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ชั้นสูง ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด. <https://www.fda.moph.go.th/sites/drug/SitePages/Law04-Notification-ThFDA.aspx>.
9. Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products (Text with EEA relevance). 14 September 2009.
10. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. **13 November 2007**, 106-115.
11. Detela, G.; Lodge, A., EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation. *Mol Ther Methods Clin Dev* **2019**, *13*, 205-232.
12. Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products, 21 C.F.R. . **2022**.
13. Regulatory considerations for human cells, tissues, and cellular and tissue-based products: Minimal manipulation and homologous use: Guidance for industry and food and drug administration staff. **July 2020**.
14. Guidance for industry: Guidance for human somatic cell therapy and gene therapy. **1998**.
15. Regulatory overview of cell, tissue or gene therapy products. 2021.