

การยกระดับโครงสร้างพื้นฐานและมาตรฐานที่เกี่ยวข้องเพื่อการผลิตและบริการ ATMPs ในประเทศไทย

Infrastructure and regulations for ATMPs manufacturing and servicing in Thailand

รศ.นพ.ถนอม บรรณประเสริฐ

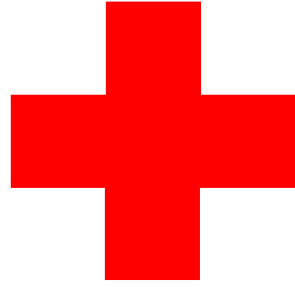
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ประวัติการทำงาน:

2561 ถึงปัจจุบัน
2563 - ปัจจุบัน
2555 - ปัจจุบัน

หัวหน้าศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ ด้านผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย
ผู้อำนวยการศูนย์ฝึกผ่าตัด คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
หัวหน้าหน่วยศัลยศาสตร์ตกแต่งและเสริมสร้างใบหน้า ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



King Chulalongkorn Memorial Hospital
The Thai Red Cross Society



การยกระดับโครงสร้างพื้นฐานและมาตรฐานที่เกี่ยวข้อง เพื่อการผลิตและบริการ ATMPs ในประเทศไทย

Assoc. Prof. Tanom Bunaprasert, M.D.
Chaiyong Koaykul, PhD.

Excellence Center for Advanced Therapy Medicinal Products (EC-ATMPs)
King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Advanced Therapy Regulatory Framework

Non - FDA

1. Cell Therapy

is **Medical Practice**

: Autologous Cell Recover
in the same surgical Setting (แพทยสภา)

Not drug

is **Minimal Manipulation**

: Clinical Indication = Medical Practice (แพทยสภา)
Cell Isolation Laboratory = Regulatory Registration
(กรม สบส. + กรมวิทย์ฯ การแพทย์)

Half drug

FDA

1. Cell Therapy

is More than - Minimal Manipulation

: Clinical Indication = Drug indication – FDA registration (อย.)
Cell Manipulation Laboratory = GMP - FDA Registration (อย.)

As drug

2. Gene Therapy

As drug

3. Tissue engineered Therapy

As combination Products

Drug - Device - Biologics

Critical Regulatory Problem

ปัญหาการไม่มีกฎหมายแม่บท (พรบ.) ของไทย

กฎหมายไทย ดัดจริต หมวดเดียวเท่านั้น

หมวดอื่น ๆ สามารถใช้ อำนาจ พรบ. เดิม ออกกฎหมายลูก ควบคุมกำกับได้เลย



ไม่มีกฎหมายแม่บทควบคุม

เฉพาะหมวด **Cell therapy** ชนิด **More than - Minimal Manipulation**

เพียงหมวดเดียว จึงดัดจริตตลอดเวลา กว่า 10 ปีที่ผ่านมา

การแก้ไขปัญหาคือ **แก้ไขเฉพาะ** มาตรา 13 (2) พรบ. ยา พ.ศ. 2510

แก้จาก

“FDA exempted **without** conditions”

เป็น

“FDA exempted **with** conditions”



ผลที่ได้จากการแก้ไข

มาตรา 13 (2) พรบ. ยา พ.ศ. 2510 คือ

1. **Condition 1** กำหนดให้

More than - Minimal Manipulation เป็น **Drugs**

comply to **Full** Drug pathway

2. **Condition 2** กำหนดให้

Hospital Exempted (Used) Products

comply to **Partial** Drug pathway

หรือ other rules

ปัญหา Different Principles

ของ 4 Regulator Authorities

หน่วยงาน	ผู้เชี่ยวชาญ	การออกแบบระบบควบคุมกำกับ	การแก้ไข
แพทยสภา	Research Experts (อนุกรรมการสเต็มเซลล์)	ระบบแบบคิดเอง ออกแบบเอง ไม่สอดคล้องระบบสากล แก้ปัญหาเฉพาะกิจ ไม่ครอบคลุมทั้งหมด พัฒนาตามกลไกกำกับสากลไม่ได้	ใช้ Regulatory Expert งดการใช้ Research Expert Comply to International System
กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ (สบส.)	Research Experts อ้างอิงจากแพทยสภา	เหมือนแพทยสภา พยายามออกแบบระบบเพิ่มเติมด้วยการกำหนดให้ ATMPs เป็นบริการทางการแพทย์ของสถานพยาบาล เพื่อขึ้นทะเบียนสถานพยาบาล ให้อนุญาตผลิตได้	ใช้ Regulatory Expert งดการใช้ Research Expert Comply to International System
อ.ย.	Regulatory Experts (International FDA)	สอดคล้องกลไกสากล เกิดการพัฒนาประเทศตามหลักสากล ซึ่งได้รับการยอมรับจากต่างประเทศ	ขับเคลื่อนต่อไปในรายละเอียด ไม่ต้องรอ 2 หน่วยงานแรก
กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	Regulatory Experts อ้างอิงจาก อ.ย.	เหมือน อ.ย.	ขับเคลื่อนต่อไป เริ่มทำส่วนที่เกี่ยวข้องกับ อ.ย. ก่อน เพราะเป็นระบบร่วมกัน

Advanced Therapy

Non - FDA Based

FDA Based

~~Medical Practice - Advanced Therapy~~

~~Minimal Manipulation - Advanced Therapy~~

More than Minimal Manipulation
Advanced Therapy

ATMP products

ATMP Infrastructures
ATMP Standards

Component of ATMP Infrastructure

**ATMP
Infrastructure**



**Regulatory
Authority
(RA)**

อ.ย.

**National Accreditation
Body (NAB),
RA Certified - Third Party
+ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ + อื่น ๆ**

**Sponsor,
Investigator,
Product owners**

ATMP Products Owner's infrastructures

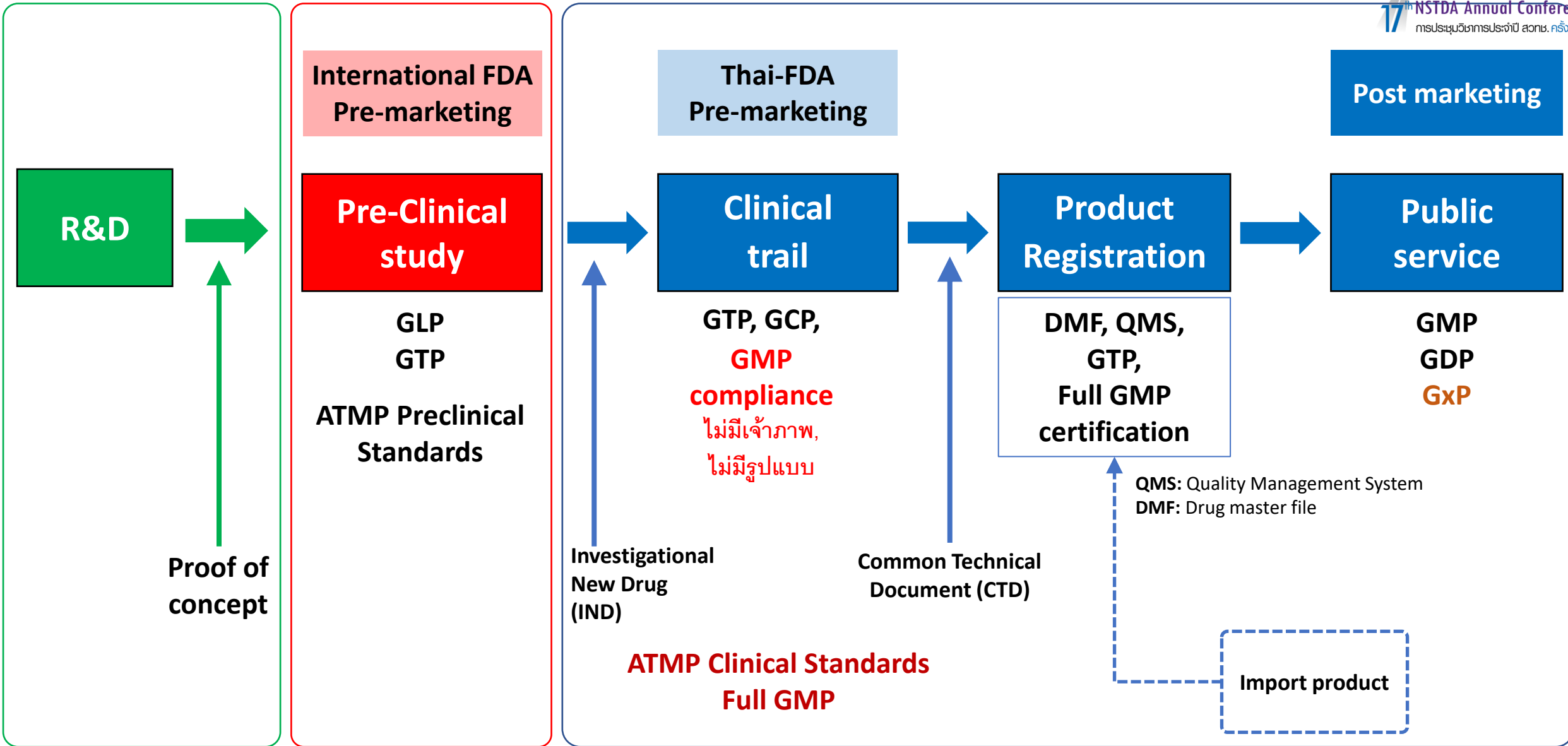
- **GMP – Facilities**
(for Thai market)
- **GMP PIC/S – Facilities**
(EU Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme (PICs) for International Markets)
- **Comply to other good practices**
 - Good Tissue Practice (GTP)
 - Good Distribution Practice (GDP)
 - Good Clinical Practice (GCP)
 - Others (GxP)

Thai ATMP Development Products

กระทรวง อว.

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

อย.



Preclinical - ATMP Rules & Standards (อ.ย. หรือ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์???)

EMA

- **EMA/CAT/80183/2014** (Quality, Preclinical Aspects of Gene Therapy Medicinal Products)
- **CHMP/GTWP/671639/2008** (Quality, Non Clinical Aspects of Medicinal Products containing Genetically Modified Cells)
- **CHMP/GTWP/125459** (Non-clinical Studies Required Before First Clinical Use of Gene Therapy Medicinal Products)
- **EMEA/273974/05** (Non-clinical Testing for Inadvertent Germline Transmission of Gene Transfer Vectors)

US-FDA

- **Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products: Guidance for Industry**

Clinical – ATMP Rules & Standards (ฉ.ย.)

EMA

- **EMA/149995/2008** (Guideline on Safety and Efficacy Follow-up and Risk Management of ATMPs)
- **EMA/CAT/80183/2014** (Quality, Clinical Aspects of Gene Therapy Medicinal Products)
- **CHMP/GTWP/671639/2008** (Quality, Clinical Aspects of Medicinal Products containing Genetically Modified Cells)
- **EMA/CHMP/410869/2006** (Guideline on Human Cell-based Medicinal Products)
- **EMA/CHMP/BWP/271475/2006 Rev.1** (Potency Testing of Cell-based Immunotherapy Medicinal Products for the Treatment of Cancer)
- **CAT/CPWP/686637/2011** (Risk-based Approach According Directive 2001/83/EC Applied to ATMPs)
- **CHMP/CPWP/83508/09** (Xenogeneic Cell based Medicinal Products)
- **CHMP/GTWP/60436/07** (Follow-up of Patients Administered with Gene Therapy Medicinal Products)
- **CHMP/GTWP/125491/06** (Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of GTMPs)

US-FDA

- **Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy; Guidance for Industry**
- **Gene Therapy Trials – Observing Subjects for Delayed Adverse Events; Guidance for Industry**
- **Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular Tissue-based Products; Guidance for Industry**
- **Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products; Guidance for Industry**
- **Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products; Guidance for Industry**
- **Recommendations for Microbial Vectors Used for Gene Therapy; Guidance for Industry**
- **Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues-based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use; Guidance for Industry**
- **Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins; Draft Guidance for Industry**
- **Chemistry, Manufacturing and Control (CMC) for Human Gene Therapy IND Applications; Draft Guidance for Industry**
- **Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products; Draft Guidance for Industry**
- **Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products During Product Manufacture and Patient Follow-up; Draft Guidance**

FDA Certified Third party

- หลังจาก จัดทำกฎระเบียบตามกฎหมาย กำหนดวิธีการ มาตรฐานต่างๆ แล้ว.....
Third party Lab / CRC จึงเริ่มจัดตั้ง และขอการตรวจประเมินรับรองจากหน่วยงานที่มีอำนาจหน้าที่
เพื่อขึ้นทะเบียนเป็น Certified Third party

ATMP Development Landscape

ATMP development



1st challenge

2nd challenge

3rd challenge

4th challenge

Activity	Research	Product design and development	Pre-clinical study	Clinical trial 1 ⇨ 2 ⇨ 3	Public service
Facility	Laboratory	Laboratory	Qualified laboratory (Third party?)	Drug Manufacturing plant (FDA approved)	Drug Manufacturing plant (FDA approved)
Standard requirement		ISO13485 concept / QbD approach	GLP ISO17025	GTP, GMP compliance, GCP	GTP, Full GMP, GDP, GxP
Achievement step	Proof of concept	Verification and validation process	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GMP compliance ▪ Investigational New Drug (IND) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Full GMP certification ▪ Risk-benefic assessment ▪ Common Technical Document (CTD) ▪ Drug product registration 	
Human resources	Lab staff - Deep tech researcher - Innovator - Regulation scientist - Operator - Pharmacist - Clinician				

ATMP Development Landscape

ATMP development



1st challenge

2nd challenge

3rd challenge

4th challenge

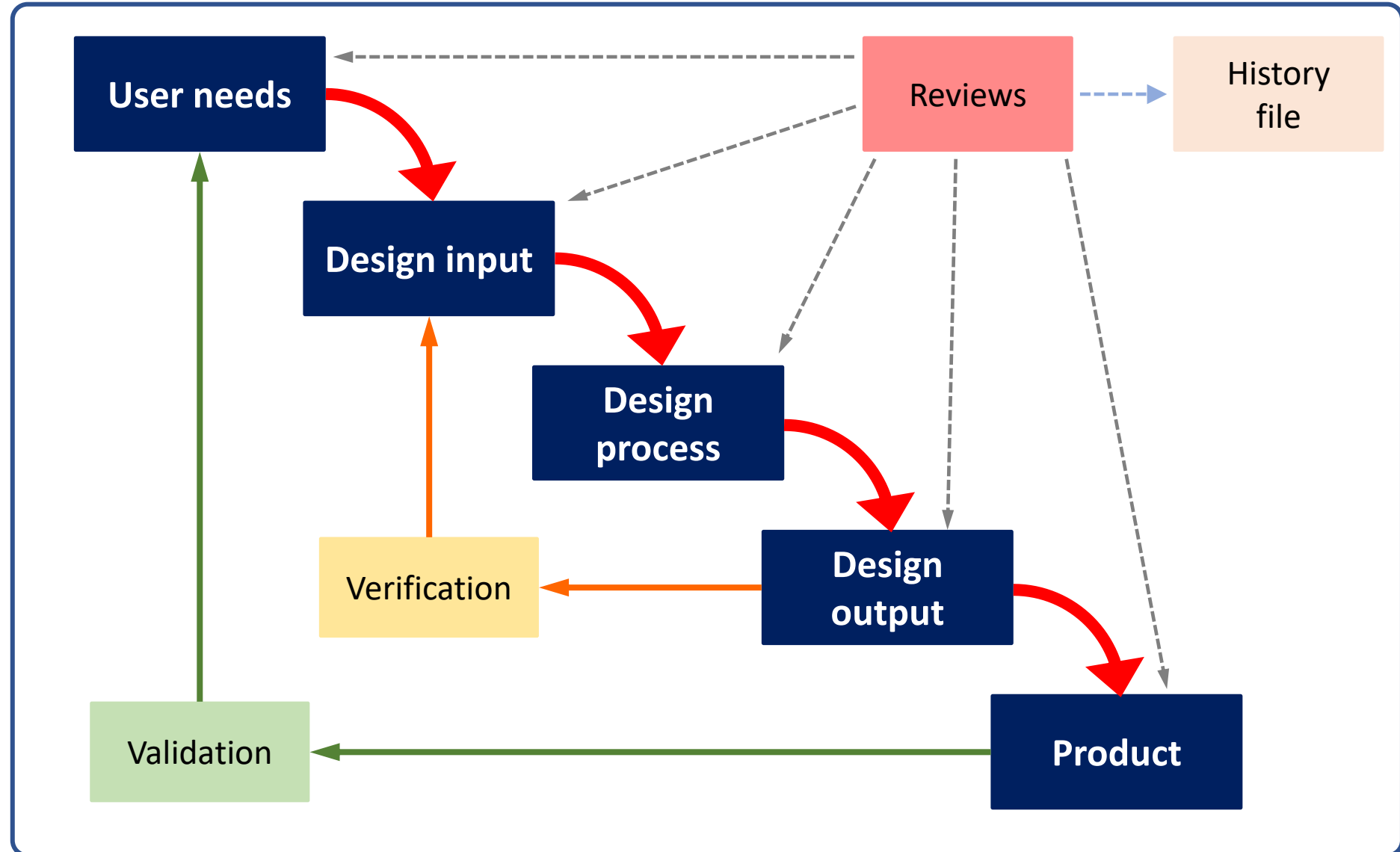
Activity	Research	Product design and development	Pre-clinical study	Clinical trial 1 ⇔ 2 ⇔ 3	Public service
Facility	Laboratory	Laboratory	Qualified laboratory (Third party?)	Drug Manufacturing plant (FDA approved)	Drug Manufacturing plant (FDA approved)
Standard requirement		ISO13485 concept / QbD approach	GLP ISO17025	GTP, GMP compliance, GCP	GTP, Full GMP, GDP, GxP
Achievement step	Proof of concept	Verification and validation process	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GMP compliance ▪ Investigational New Drug (IND) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Full GMP certification ▪ Risk-benefic assessment ▪ Common Technical Document (CTD) ▪ Drug product registration 	
Human resources	Lab staff - Deep tech researcher - Innovator - Regulation scientist - Operator - Pharmacist - Clinician				

Product design and Development

Feasibility analysis

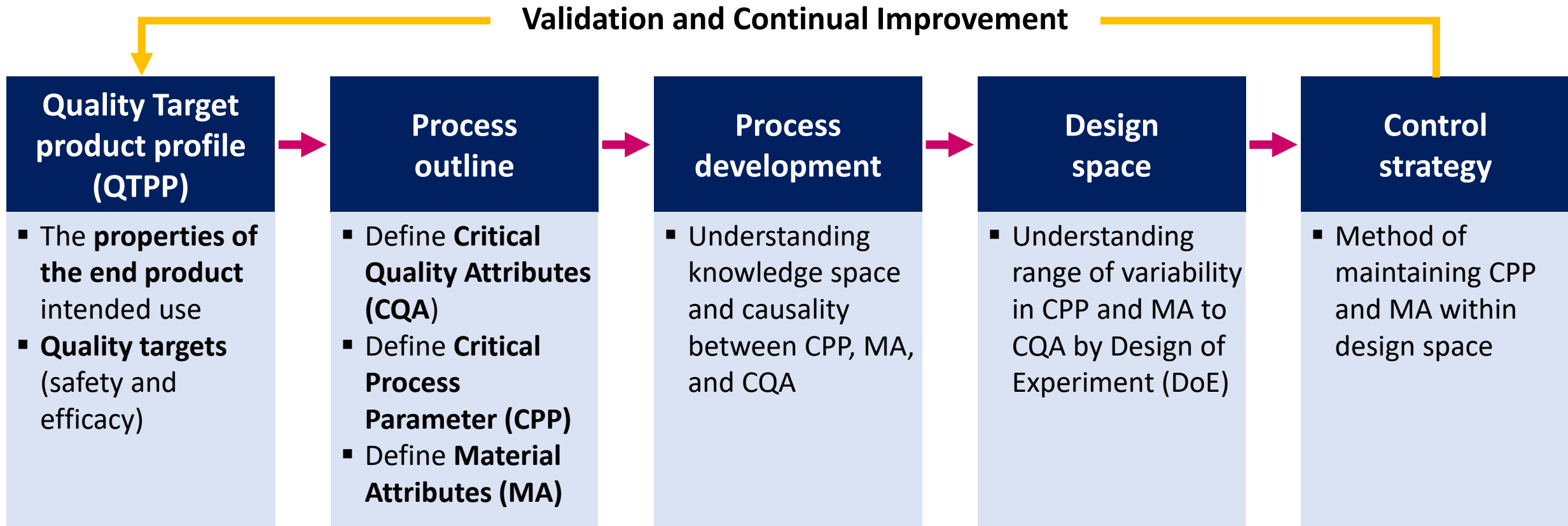
- Technology and Manufacturing
- Supply chain
- Distribution
- Financial
- Marketing
- User (clinician)
- Service
- Regulatory
- Legal of ownership
- Freedom to operate

Design controls based on ISO13485 concept



Product design and Development

Quality-by-Design (QbD): A scientific with risk-based framework for process design and process attributes to product quality



Critical quality attribute (CQA): Properties that ensure product quality

Critical process parameter (CPP): Variable elements of the production process that influence CQAs.

Material attribute (MA): Variable elements of the input materials that influence CQAs.

ATMP Development Landscape

ATMP development



1st challenge

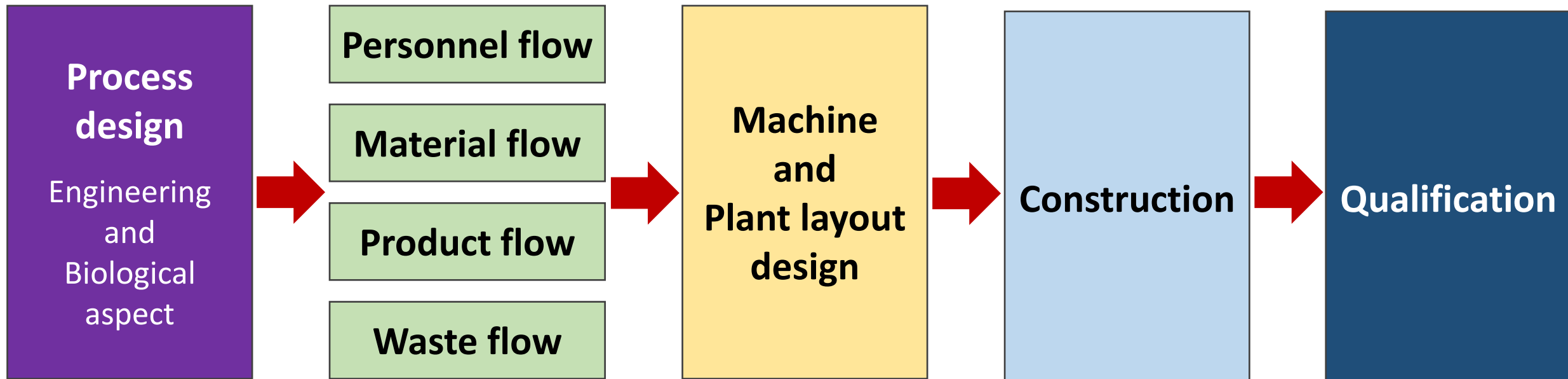
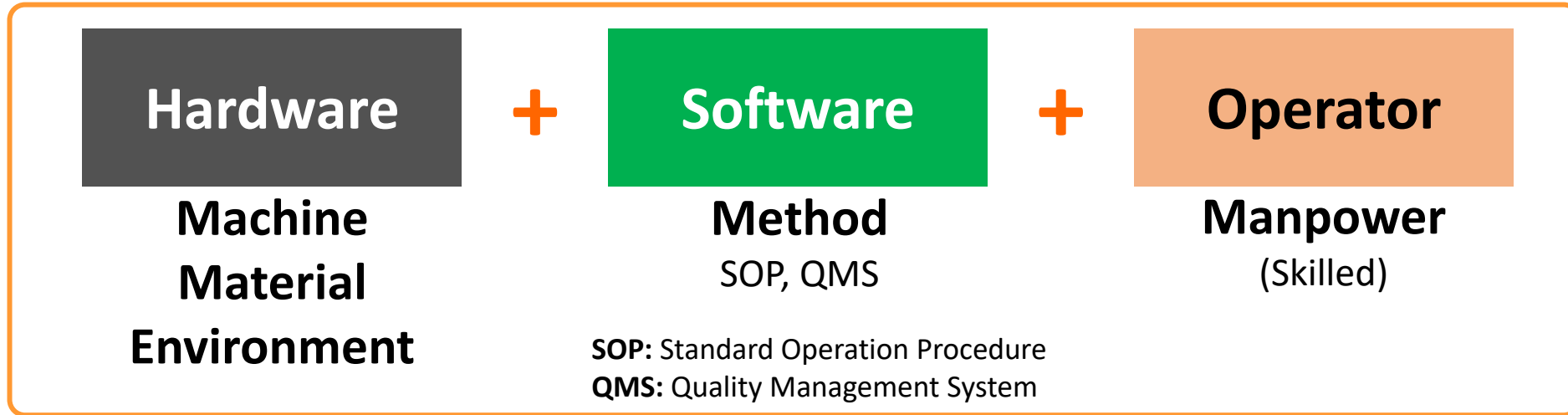
2nd challenge

3rd challenge

4th challenge

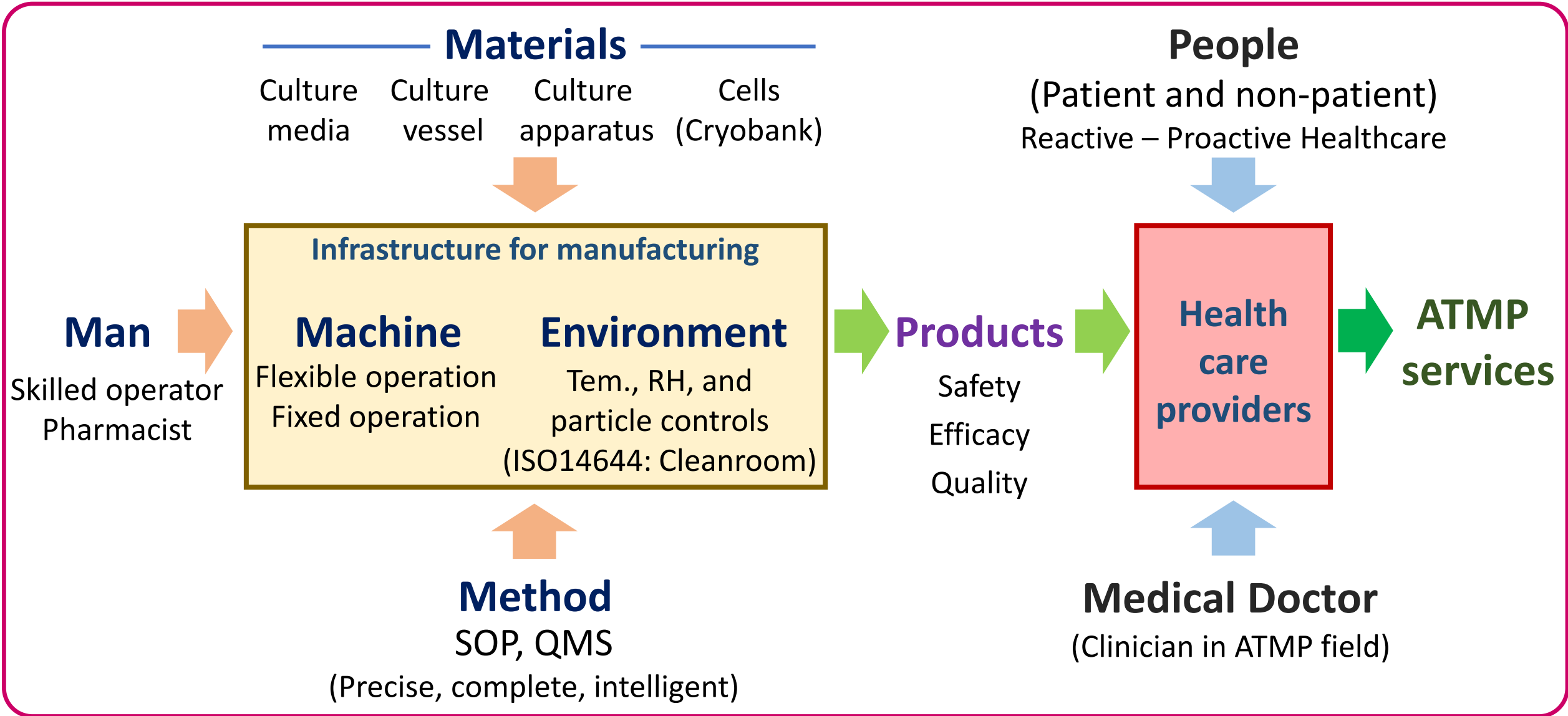
Activity	Research	Product design and development	Pre-clinical study	Clinical trial 1 ⇔ 2 ⇔ 3	Public service
Facility	Laboratory	Laboratory	Qualified laboratory (Third party?)	Drug Manufacturing plant (FDA approved)	Drug Manufacturing plant (FDA approved)
Standard requirement		ISO13485 concept / QbD approach	GLP ISO17025	GTP, GMP compliance, GCP	GTP, Full GMP, GDP, GxP
Achievement step	Proof of concept	Verification and validation process	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GMP compliance ▪ Investigational New Drug (IND) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Full GMP certification ▪ Risk-benefic assessment ▪ Common Technical Document (CTD) ▪ Drug product registration 	
Human resources	Lab staff - Deep tech researcher - Innovator - Regulation scientist - Operator - Pharmacist - Clinician				

Concept of Manufacturing design



Components of ATMP Manufacturing and Services

Standard and regulation (updating to recent developed technology)





Excellence Center for Advanced Therapy Medicinal Products (EC-ATMPs)

NAC2022

17th NSTDA Annual Conference
การประชุมวิชาการประจำปี สวทช. ครั้งที่ ๑๗

We welcome to support ATMP Development and Service in Thailand





สวทช.
NSTDA

Bioeconomy
Circular economy
Green economy

ขอบคุณครับ

