



รายงานฉบับสมบูรณ์

โครงการ “การจัดการความรู้เพื่อพัฒนาระบบวิทยาศาสตร์
วิจัยและนวัตกรรม (ววน.)
ด้านนวัตกรรมและเทคโนโลยีทางการแพทย์”

โดย

ดร. ชัยยง โกยกุล
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

และ คณะ

กันยายน พ.ศ. 2567

สัญญาเลขที่ ORG66OC003

รายงานฉบับสมบูรณ์

โครงการ

การจัดการความรู้เพื่อพัฒนาระบบวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม (ววน.)
ด้านนวัตกรรมและเทคโนโลยีทางการแพทย์

คณะผู้วิจัย

ที่ปรึกษา

รศ.ดร.นพ.พงศกร ตันติลีปิกร คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะผู้วิจัย

ดร.ชัยยง โกยกุล	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
น.ส.ณภัทร ตัณธิกุล	นักวิชาการอิสระ

ฝ่ายสนับสนุน

ดร.พนิดา ทองอร่าม	สำนักงานคณะกรรมการส่งเสริมวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม (สกสว.)
-------------------	---

สำหรับ สกสว. ใช้เพื่อการส่งเสริม สนับสนุน ขับเคลื่อนระบบ ววน.
(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกสว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

สารบัญ

บทสรุปผู้บริหาร	3
1. เทคโนโลยีผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMP Technology)	6
2. ATMPs ที่ได้รับการอนุมัติจากหน่วยงานกำกับควบคุมในต่างประเทศ	15
3. ATMP Technology Landscape	19
a. Patent Landscape	19
b. Clinical Trail Landscape	37
4. แนวโน้มการพัฒนา ตลาด และการลงทุนด้าน ATMPs	47
a. Top 10 of ATMP Event in 2023	51
b. ISCT Investor survey	57
c. ภาพรวมด้านเศรษฐกิจและการลงทุน (2022-2023)	65
d. Top 5 Lessons from perspectives of Investors and ATMP companies	69
5. ธุรกิจที่น่าสนใจในห่วงโซ่คุณค่า (Value chain) ที่เกี่ยวข้องกับ ATMPs	73
6. ATMP Case Studies and Product Journey	82
7. ข้อมูลที่น่าสนใจด้าน ATMP Regulatory	93
a. การสนับสนุนการพัฒนา Cell and Gene Therapy Products จากหน่วยงานควบคุมกำกับในประเทศสหรัฐอเมริกา	93
b. วิวัฒนาการกฎหมายควบคุมกำกับในประเทศญี่ปุ่น	95
8. การสนับสนุนทุนวิจัยด้าน ATMP ในประเทศไทยในอดีตและปัจจุบัน	107
9. สรุปข้อมูลด้าน ATMP Ecosystem ในประเทศไทย พร้อมบทสัมภาษณ์จาก key stakeholders และข้อเสนอแนะแนวทางขับเคลื่อนการพัฒนา ATMP Ecosystem	120
a. Regulation	123
b. Product Development – Technology translation	127
c. ATMP Manufacturing	132
d. Human Resources in ATMP Development and Manufacturing	133
e. ATMP Supplier	134
f. ATMP Services	134
g. Insurance and reimbursement	135
h. Government policy and supports	135
i. TSRI policy and supports	136

บทสรุปผู้บริหาร

โครงการ “การจัดการความรู้เพื่อพัฒนาระบบวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม (ววน.) ด้านนวัตกรรมและเทคโนโลยีทางการแพทย์” ในปี พ.ศ. 2566 – 2567 นี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวม บริหารจัดการองค์ความรู้ และวิเคราะห์ช่องว่าง (Gap analysis) ตลอดห่วงโซ่คุณค่า (Value chain) ในด้านนวัตกรรมและเทคโนโลยีการแพทย์ โดยมุ่งเน้นประเด็นยาชีววัตถุประเภทผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) และเพื่อประสานงานเครือข่าย และขับเคลื่อนให้ได้ข้อเสนอแนะต่อแผนด้านววน. โจทย์วิจัยมีความคมชัด และแนวทางการสนับสนุนการพัฒนา ววน. และการสนับสนุนการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ด้านนวัตกรรมและเทคโนโลยีทางการแพทย์ในทุกมิติ โดยการรวบรวมข้อมูลด้านนวัตกรรมและเทคโนโลยีการแพทย์ทั้งในและต่างประเทศ ตลอดจนสัมภาษณ์และหารือ หน่วยงานของรัฐ และบริษัทเอกชนต่างๆ รวมถึงจัดเวทีรับฟังความคิดเห็นและข้อเสนอแนะจากทุกภาคส่วนที่เกี่ยวข้อง แล้วทำการวิเคราะห์สถานการณ์ของประเทศเพื่อให้ได้ข้อเสนอแนะการพัฒนาระบบนิเวศ (ATMP Ecosystem) และการขับเคลื่อนการใช้ประโยชน์ผลงานวิจัยด้านนวัตกรรมและเทคโนโลยีทางการแพทย์ในทุกมิติตลอดทั้ง Value chain

เนื้อหาในรายงานนี้ประกอบด้วยการรวบรวมข้อมูลสรุปด้าน ATMP Technology ที่น่าสนใจในปัจจุบัน ประกอบด้วย Stem cell transaplation, CAR-T Cells, CRISPR Technology, Vector-based gene therapy และ Mesenchymal Stem Cells และยังได้แสดงรายการ ATMPs ที่ได้รับการอนุมัติจากหน่วยงานกำกับควบคุมในต่างประเทศจำนวน 54 ผลิตภัณฑ์ พร้อมราคาที่จำหน่ายที่มีราคาต่อ 1 หน่วยผลิตภัณฑ์ในช่วง 100,000 – 150,000,000 บาท นอกจากนั้นยังได้รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลด้าน ATMP Patent Landscape ที่เห็นว่าประเทศสหรัฐอเมริกาเป็นผู้นำทางด้านนี้ แต่ในส่วนปี ค.ศ.2018-2023 นั้น จะเห็นได้ว่าประเทศจีนเข้ามามีอัตราส่วนทั้งทางด้านผู้คิดค้นและผู้ขอคุ้มครองสิทธิเพิ่มมากขึ้นและมาเป็นอันดับสองรองจากประเทศสหรัฐอเมริกา และในส่วนของ ATMP Clinical Trail Landscape ที่มุ่งเน้นการพัฒนาในระยะท้าย (Clinical trial phase 3) พบว่าสัดส่วนจำนวน Clinical trials ของ Cell therapy และ Gene therapy มีความใกล้เคียงกัน โดย Cell therapy มีจำนวนมากกว่าเล็กน้อย ซึ่งจำนวน Clinical trials ในโรคมะเร็งที่อวัยวะต่างๆ มีอัตราส่วนสูงที่สุดในการศึกษาวิจัยในมนุษย์ แต่โรคที่ต้องอาศัย ATMPs เข้าไปรักษาสำหรับ Regenerative Medicine ก็เป็นอัตราส่วนที่มากเช่นกัน

ในส่วนของแนวโน้มการพัฒนา ATMPs และส่วนแบ่งตลาดนั้น Cell Therapy จะมีอัตราส่วนที่สูงกว่า Gene therapy และแนวโน้มการใช้ Allogenic ATMPs (จาก Healthy Donor สู่ Patient) จะสูงกว่าการใช้ Autologous ATMPs (Patient to Patient) หากพิจารณาด้าน Gene therapy สัดส่วนการใช้เทคโนโลยี non-viral ต่อ Viral จะมีแนวโน้มมากขึ้นจาก 15% สู่ 30 % ในอีก 5 ปีข้างหน้า จากการสำรวจข้อมูลจากนักลงทุนนั้นพบว่านักลงทุนมีการลงทุนมากในสหรัฐอเมริกา ยุโรป และจีนตามลำดับ และมีความต้องการเพิ่มการลงทุนในอนาคตโดยเฉพาะในด้าน Allogenic ATMPs ซึ่งเหตุผลที่เลือกตัดสินใจลงทุนในด้าน ATMPs เป็นเพราะว่า ATMPs มีศักยภาพในการใช้ประโยชน์ทางการแพทย์มากกว่าผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่นๆ โดยปัจจัยที่มีผล

ต่อการตัดสินใจลงทุนมากที่สุดจะเป็นในเรื่องของ Clinical data, Platform technology, และ Manufacturing and scale-up

นอกจากนั้นในรายงานนี้ยังได้รวบรวมธุรกิจต่างๆที่น่าสนใจใน Value chain ที่เกี่ยวข้องกับ ATMPs ได้แก่ Contract Development and Manufacturing Organization (CDMO) ที่มีแนวโน้มเติบโตขึ้นสูงมากในหลากหลายภูมิภาค และรายงานนี้ยังได้แสดงธุรกิจอื่นๆ ได้แก่ Mobile Cleanroom, Cold chain logistics และ Software management นอกจากนี้ในรายงานยังได้แสดง Case Studies/Success Stories และ Product Journey ของผลิตภัณฑ์ ATMPs ตลอดจนแสดงข้อมูลที่น่าสนใจด้าน ATMP Regulatory ทั้งในส่วนของการสนับสนุนการพัฒนา Cell and Gene Therapy Products จากหน่วยงานควบคุมกำกับในประเทศสหรัฐอเมริกา และวิวัฒนาการกฎหมายควบคุมกำกับในประเทศญี่ปุ่น โดยที่ RM Safety Act เข้ามาส่วนช่วยสนับสนุนอย่างยิ่งในการพัฒนา ATMPs ทั้งในระยะ Clinical trails และ Commercialization ก่อให้เกิดการเติบโตด้าน ATMPs ที่เหมาะสมอย่างรวดเร็วในประเทศญี่ปุ่น

ในส่วนของการสนับสนุนทุนวิจัยในประเทศไทยนั้นได้มีการรวบรวมข้อมูลที่ได้รับการสนับสนุนจากกองทุน ววน. โดยงบประมาณส่วนใหญ่จะลงไปสู่ในส่วนของ Infrastructure เพื่อสนับสนุนการพัฒนาแพลตฟอร์มและเทคโนโลยีให้ได้มาตรฐานรับรอง Good Manufacturing Practice (GMP) สำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ ATMPs 3 แห่ง ได้แก่ (1) ศูนย์ความเป็นเลิศด้านวิศวกรรมเนื้อเยื่อและเทคโนโลยีเซลล์บำบัด Centre for Tissue Engineering and Cell therapy (CTEC) สถาบันการแพทย์จักรีนฤพดินทร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล (2) ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ ด้านผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (EC ATMPs) คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และ (3) บริษัท เจเนพูติก ไบโอ จำกัด

ในส่วนท้ายของรายงานจะเป็นการสรุปข้อมูลด้าน ATMP Ecosystem ในประเทศไทย พร้อมบทสัมภาษณ์จาก key stakeholders และข้อเสนอแนะจำนวนมาสำหรับแนวทางขับเคลื่อนการพัฒนา ATMP Ecosystem ในด้านต่างๆ โดยทางคณะผู้วิจัยได้ดำเนินการสัมภาษณ์ (Focus Group interview) องค์กรที่เป็น Key stakeholder ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับ ATMP Ecosystem ทั้งภาคการศึกษา ภาครัฐ ภาคเอกชน หน่วยงานควบคุมกำกับ และสมาคมต่างๆ ทั้งในประเทศ 20 องค์กร และในต่างประเทศจำนวน 22 องค์กร โดยแบ่งออกเป็นหัวข้อต่างๆ ได้แก่ Regulation, Product Development – Technology translation, ATMP Manufacturing, Human Resources in ATMP Development and Manufacturing, ATMP Supplier, ATMP Services, Insurance and reimbursement, Government policy and supports, และ TSRI policy and supports

ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์สำหรับมนุษย์ที่มีส่วนผสมของ ยีน เซลล์ หรือเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิต ที่มุ่งหมายสำหรับใช้ในการวินิจฉัย บำบัด บรรเทา รักษา หรือป้องกันโรคหรือความเจ็บป่วยของมนุษย์ หรือมุ่งหมายสำหรับให้เกิดผลแก่สุขภาพ โครงสร้าง หรือกระทำหน้าที่ใดๆ ของร่างกายของมนุษย์ โดยผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูงสามารถแบ่งได้เป็น 4 ประเภท ได้แก่

1. ผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด (Cell Therapy Medicinal Product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่มีการดัดแปลงอย่างมีนัยสำคัญ หรือไม่ได้คงไว้ซึ่งคุณสมบัติสำคัญเดิมของเซลล์หรือเนื้อเยื่อดังกล่าว และมีวัตถุประสงค์เพื่อนำมาใช้ในการรักษา ป้องกัน วินิจฉัยโรคในมนุษย์ ผ่านกระบวนการทางเภสัชวิทยา ภูมิคุ้มกันวิทยา หรือกระบวนการเมตาบอลิกของผลิตภัณฑ์
2. ผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด (Gene Therapy Medicinal Product) หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วยกรดนิวคลีอิกลูกผสม (recombinant nucleic acid) ที่มีจุดประสงค์ในการใช้เพื่อควบคุมซ่อมแซม ทดแทนเพิ่มเติม หรือกำจัดลำดับของสายพันธุกรรม (Genetic sequence) หรือผลิตภัณฑ์ที่มีผลทางการรักษา ป้องกัน หรือวินิจฉัยโรคที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับสายกรดนิวคลีอิกลูกผสมหรือผลผลิตจากการแสดงออก ทางพันธุกรรมของสายกรดนิวคลีอิกดังกล่าว ซึ่งผลิตภัณฑ์ในความจำกัดความดังกล่าวนี้ไม่ได้กล่าวรวมถึงวัคซีนที่ใช้สำหรับโรคติดเชื้อ
3. ผลิตภัณฑ์วิศวกรรมเนื้อเยื่อ (Tissue Engineered Product) หมายถึง เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ได้ผ่านกระบวนการทางวิศวกรรมโดยมีวัตถุประสงค์ในการใช้เพื่อฟื้นฟู ซ่อมแซม หรือทดแทนเนื้อเยื่อดังกล่าวในมนุษย์
4. ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงแบบผสม (Combined ATMP) หมายถึง ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อตามที่ได้ให้คำนิยามข้างต้นที่ประกอบกับอุปกรณ์ที่ได้รับการวินิจฉัยให้เป็นเครื่องมือแพทย์

1. เทคโนโลยีผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMP Technology)

ในที่นี้ผู้วิจัยได้คัดเลือกเทคโนโลยีที่น่าสนใจที่พบว่ามีใช้ในผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุมัติแล้ว ตลอดจน investigational products ที่กำลังทำการทดสอบอยู่ในระดับ clinical trial studies อยู่หลักๆ 6 เทคโนโลยี ได้แก่

1.1 Stem cell transplantation

การปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ ส่วนมากเป็น hematopoietic stem cells ถูกใช้เพื่อการรักษาโรคเลือด มะเร็งเม็ดเลือด และโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน เช่น hematologic malignancy, β -thalassemia โรคเลือดที่มีสาเหตุจากพันธุกรรม disorders affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment เป็นเทคโนโลยีดั้งเดิม มีใช้กันมาตั้งแต่ปี 2011 ที่ผลิตภัณฑ์ตัวแรกได้รับการรับรอง ซึ่ง hematopoietic stem cells บางผลิตภัณฑ์นั้นจัดอยู่ในกลุ่มของ Minimal manipulation products ซึ่งไม่ถือว่าเป็นผลิตภัณฑ์ ATMPs แต่อย่างใด

โดยหลักการของ Stem cell transplantation เป็นการนำสเต็มเซลล์เม็ดเลือดใส่กลับเข้าไปในร่างกายผู้ป่วย หลังจากไขกระดูกถูกทำลายจากตัวโรคเอง หรือจากการใช้เคมีหรือรังสีบำบัด โดยมีแหล่งที่มาของเซลล์นั้นมาจากหลายแหล่ง อาทิ Bone marrow transplant (BMT), Peripheral blood stem cell transplant (PBSCT), Umbilical cord blood (UCB) transplant โดยทั้งหมดนี้เรียกรวมกันว่า Hematopoietic Stem Cell transplants

ซึ่งขั้นตอนของ Stem cell transplant สำหรับการรักษาโรคมะเร็ง ผู้ป่วยจะได้รับเคมีบำบัด และ/หรือ รังสีบำบัดร่วมด้วยเพื่อฆ่าเซลล์มะเร็งให้หมดก่อน ซึ่งสเต็มเซลล์และ bone marrow จะถูกทำลายหมดด้วยเช่นกัน เรียกขั้นตอนนี้ว่า Myeloablation หรือ myeloablative therapy จากนั้นคนไข้จะได้รับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์กลับคืนไป (transplanted cells) เพื่อไปแทนที่เซลล์ที่ถูกทำลาย โดย transplanted cells ที่สมบูรณ์จะเข้าไปในไขกระดูกและเริ่มสร้างเซลล์เม็ดเลือดขึ้นมาทดแทน เรียกขั้นตอนนี้ว่า engraftment โดย transplanted cells นั้นอาจมีที่มาจาก

- 1) เซลล์จากตัวคนไข้เองที่ถูก harvest และ freeze ไว้ก่อนเริ่มการรักษา
- 2) ผู้บริจาคที่ไม่เกี่ยวข้องกับคนไข้ ซึ่งอาจจะเป็น matched related หรือ unrelated donor

ข้อดี

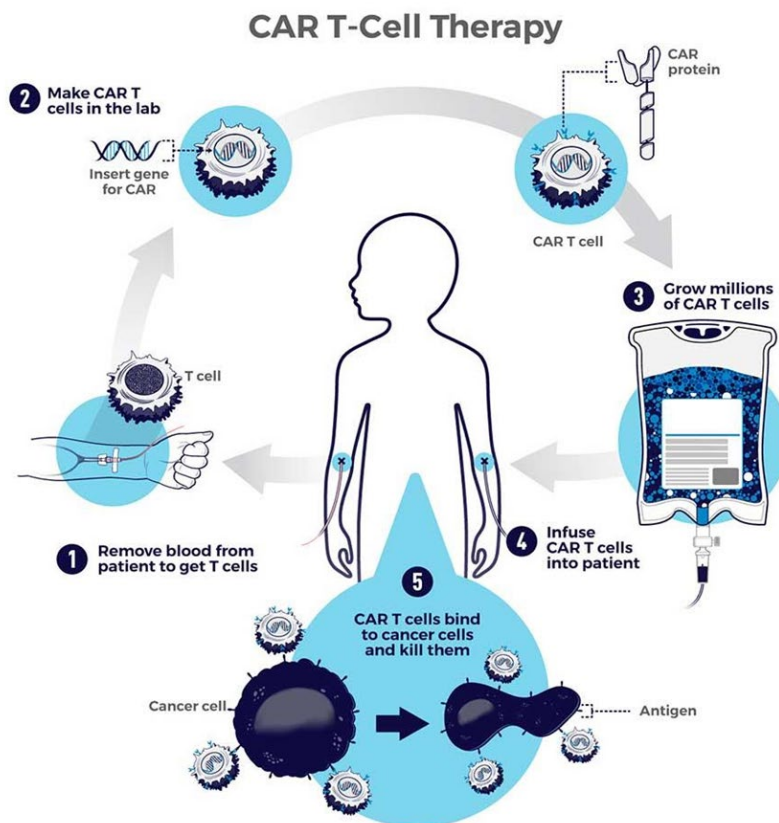
- Autologous stem cell transplant คือ ลดความเสี่ยงการปฏิเสธเซลล์ของตัวเองที่ถูกใส่กลับเข้าไป
- Allogenic stem cell transplant คือ เซลล์จากผู้บริจาคเป็น cancer-free cells และ เซลล์จากผู้บริจาคมีความสามารถในการสร้าง immune cells ใหม่ที่สามารถช่วยฆ่าเซลล์มะเร็งที่อาจหลงเหลืออยู่ในร่างกายคนไข้ได้ด้วย เรียกว่า graft-versus-cancer effect

ข้อเสีย/ ความเสี่ยง

- Engraftment fail ไม่สามารถสร้างเม็ดเลือดขึ้นมาทดแทนได้
- มีโอกาสเก็บเซลล์มะเร็งติดไปและใส่กลับเข้าไปด้วย
- การใช้เซลล์ของผู้บริจาคที่ไม่มีความใกล้ชิดกับคนไข้ มีความเสี่ยงสูงกว่าผู้บริจาคที่มีความเกี่ยวข้องทางสายเลือดต่อคนไข้
- Cord blood transplant มีจำนวนเซลล์เริ่มต้นน้อย และใช้เวลานานในการสร้างเซลล์เม็ดเลือดขึ้นมาทดแทน

1.2 CAR-T cell technology

CAR-T cell therapy เป็นการเก็บ T-cells ของคนไข้เอามาติดโปรตีน CARs (Chimeric antigen receptors) ลงบน surface ของเซลล์ โดยอาศัยเทคโนโลยีการตัดแต่งสารพันธุกรรม โดยโปรตีน CARs นี้ จะทำหน้าที่จดจำและจับอย่างจำเพาะกับโปรตีน หรือ antigen บนผิวของเซลล์มะเร็ง จากนั้น CAR-T cells จะถูกเพิ่มจำนวนในห้องปฏิบัติการก่อนจะถูกใส่กลับไปที่คนไข้ ถ้าการรักษาประสบความสำเร็จ CAR-T cells จะเพิ่มจำนวนต่อในร่างกายของคนไข้ และทำหน้าที่จดจำ จับ และฆ่าเซลล์มะเร็งได้



CAR T-cell therapy is a type of treatment in which a patient's T cells are genetically engineered in the laboratory so they will bind to specific proteins (antigens) on cancer cells and kill them. (1) A patient's T cells are removed from their blood. Then, (2) the gene for a special receptor called a chimeric antigen receptor (CAR) is inserted into the T cells in the laboratory. The gene encodes the engineered CAR protein that is expressed on the surface of the patient's T cells, creating a CAR T cell. (3) Millions of CAR T cells are grown in the laboratory. (4) They are then given to the patient by intravenous infusion. (5) The CAR T cells bind to antigens on the cancer cells and kill them.

cancer.gov

รูปที่ 1 แสดงขั้นตอนกระบวนการผลิตและการทำงานของ CAR-T Cells (Reference: www.cancer.gov)

ข้อดี

- ใช้เวลาทำการรักษาน้อยกว่า stem cell transplant บางผลิตภัณฑ์ ที่ปกติใช้เวลาเป็นหลายเดือนและอาจต้องมีการทำหลาย infusion แต่สำหรับ CAR-T cell therapy ต่อการ infusion 1 ครั้ง ใช้เวลา 2 สัปดาห์ โดยไม่รวมเวลาที่ใช้ในกระบวนการเก็บ T cells การผลิตในห้องปฏิบัติการ และการทำเคมีบำบัด (ถ้าจำเป็น) ซึ่งขั้นตอนเหล่านั้นใช้เวลาหลายเดือน
- การสงบของโรค จากการรักษาด้วย CAR-T cell therapy อยู่ได้นานกว่าการรักษาด้วยเคมีบำบัด
- ไม่จำเป็นต้องทำเคมีบำบัดแบบรุนแรง และไม่ต้องกินยากดภูมิคุ้มกัน กรณีของ stem cell transplant เนื่องจาก CAR-T ใช้เซลล์ของคนไข้เอง

ข้อเสีย/ ความเสี่ยง/ ความท้าทาย

- Side effect: cytokine release syndrome (CRS) เมื่อ T cells ที่ใส่กลับเข้าไปในคนไข้ ปล่อย cytokine ออกมามากเกินไปทำให้ไปกระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของคนไข้มากกว่าปกติ เกิดผลข้างเคียง เช่น มีไข้ ความดันต่ำ หรืออาจรุนแรงถึงเสียชีวิต โดยเฉพาะคนไข้มะเร็งที่มีการกระจายของโรคมมาก จะยังมีโอกาสเสี่ยงเกิด CRS ได้มากขึ้น
- ความเสี่ยงของการเกิด T-Cell malignancies: เมื่อวันที่ 28 พฤศจิกายน 2566 ที่ผ่านมา US FDA ได้ออกมาเตือนถึงความเสี่ยงของการเกิด T-Cell malignancies ที่อาจเกิดจาก chimeric antigen receptor CAR-positive lymphoma ในคนไข้ที่ได้รับการรักษาด้วย BCMA หรือ CD19-directed autologous CAR-T cell immunotherapies ซึ่งคำเตือนนี้ส่งผลถึงผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการรับรองแล้วทั้ง 6 ผลิตภัณฑ์ โดย FDA จะดำเนินการตรวจสอบ เพื่อประเมิน regulatory action ในอนาคตต่อไป (Ref: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-investigating-serious-risk-t-cell-malignancy-following-bcma-directed-or-cd19-directed-autologous>, FDA Investigating Serious Risk of T-cell Malignancy Following BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies)
- ข้อจำกัด CAR-T cell therapy ในการรักษามะเร็งที่เป็น solid tumor เนื่องจาก

1. ปัญหาที่ก้อนมะเร็งมีความหลากหลาย (heterogeneity) ซึ่ง CAR-T cells ที่ส่งเข้าไปแบบจำเพาะต่อโปรตีน หรือ antigen ชนิดใดชนิดหนึ่ง ซึ่งอาจได้ผลไม่ดีมากนักในการรักษา solid tumor
2. กลไกการตอบสนองของสภาวะแวดล้อมรอบๆ ก้อนมะเร็ง microenvironment ป้องกันไม่ให้ CAR-T cells ที่ส่งเข้าไปทำงานได้

โอกาสในการพัฒนาเทคโนโลยี

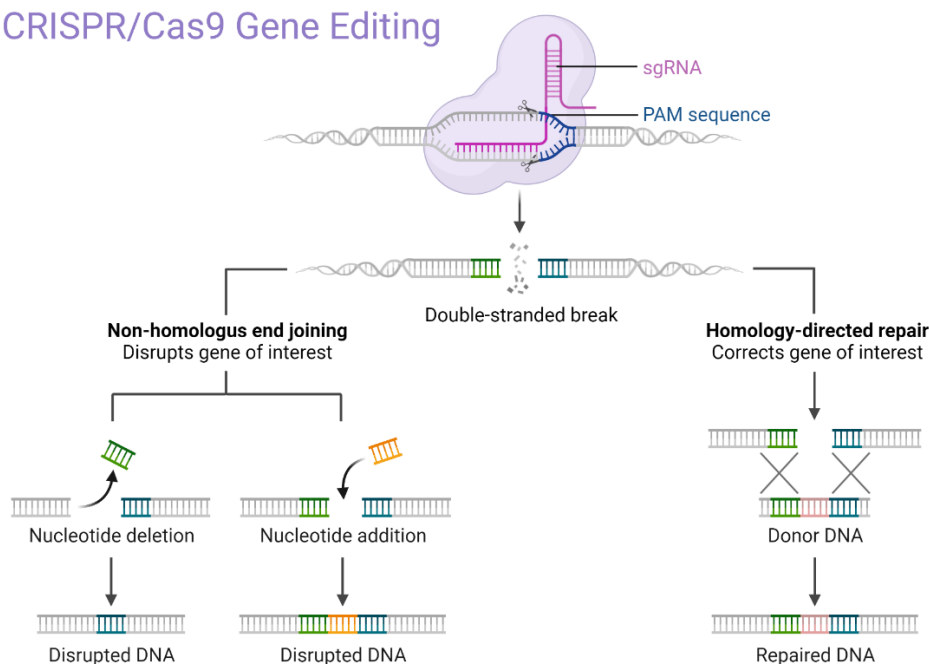
- ใส่ target antigens หลายชนิดมากขึ้น เพิ่มโอกาสในการจดจำ และฆ่าเซลล์มะเร็งต่างชนิดกันใน solid tumor
- พัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ off-the-shelf product โดยใช้ T cells จากผู้บริจาคที่สุขภาพแข็งแรง พร้อมใช้รักษาทันที ไม่ต้องผลิตจำเพาะต่อคนไข้ทีละคน
- พิจารณาใช้ร่วมกับ immune cells ชนิดอื่น เช่น NK cells หรือใช้ mRNA ให้เกิดการสร้าง CAR-T cells ขึ้นในร่างกายของคนไข้แทน

1.3 CRISPR Technology

ทางคณะผู้วิจัยขอวิเคราะห์เฉพาะ CRISPR-Cas9 เทคโนโลยีที่ถูกใช้แล้วในผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการรับรองทั้งจาก US FDA และ UK medicine regulator ซึ่งได้แก่ CASGEVY™ (Exagamglogene autotemcel) ซึ่งนับเป็นครั้งแรกของโลกที่ผลิตภัณฑ์จาก CRISPR Technology ได้รับการรับรองเพื่อใช้ในการรักษาโรค Sickle Cell disease

ซึ่งเทคโนโลยี CRISPR-Cas9 เป็นเทคโนโลยี Genome Editing ที่นิยมใช้ใน cell-based gene therapy สามารถตัดสาย DNA บริเวณที่ต้องแบบพุ่งเป้า และทำให้สามารถแก้ไขสาย DNA บริเวณที่ถูกตัดนั้นด้วยการ 1) ลบข้างออก removal 2) เพิ่มเติม addition หรือ 3) แทนที่ replacement สาย DNA ได้ตามต้องการ ดังรูปที่ 2

CRISPR/Cas9 Gene Editing



รูปที่ 2 แสดงกลไกของ CRISPR/Cas9 Gene editing (Ref. BioRender)

โดยกระบวนการตัดและซ่อม/เปลี่ยนแปลงสาย DNA/target gene นี้จะเกิดขึ้นในสเต็มเซลล์เม็ดเลือด blood stem cell ของคนไข้ที่ถูกเก็บไว้ก่อนเริ่มต้นกระบวนการรักษา ก่อนที่จะถูกใส่กลับ transplant เข้าไปในคนไข้ เพื่อให้เกิดการ engraft ใน bone marrow และเริ่มต้นสร้างเม็ดเลือดที่ปกติต่อไป (ควบคู่กับการใช้เคมีบำบัดเพื่อทำลายเซลล์เม็ดเลือดในไขกระดูกทั้งหมดก่อน, myeloblastic conditioning) ซึ่งในกรณีของโรค Sickle Cell disease จะเกิดการสร้าง fetal hemoglobin (HbF) ที่ช่วยป้องกันการเกิดเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติ (Sickling) ได้

ข้อดี

- สามารถทำงาน Modify target gene ได้ง่ายและรวดเร็วกว่า gene editing tools วิธีอื่น
- โอกาสเกิด mutation ค่อนข้างต่ำ
- ต้นทุนค่าใช้จ่ายต่ำกว่า gene editing tools วิธีอื่น

ข้อจำกัด/ ความเสี่ยง

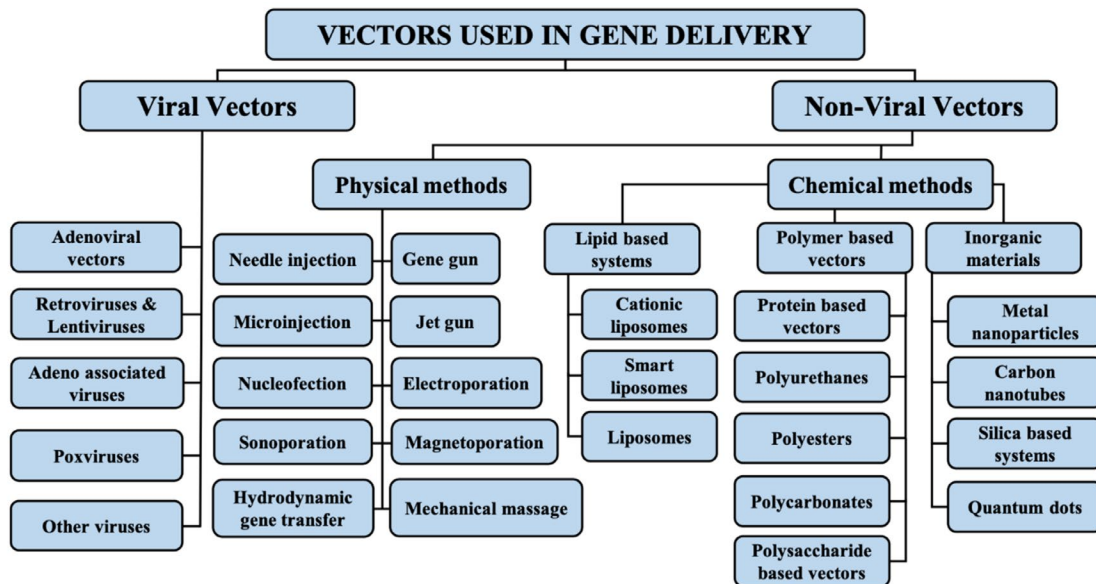
- สามารถเกิด Off-target modification การตัด/ซ่อม สาย DNA ผิดตำแหน่ง ที่อาจจะสามารถเกิดขึ้นได้แบบ random ที่ส่งผลต่อยีนอื่นๆ ใน genome

1.4 Vector-based gene therapy

หลักการของ gene therapy เป็นการขนส่งสารพันธุกรรม genetic material DNA, RNA หรือ ยีน ไปยังเซลล์เป้าหมาย เพื่อให้เกิดการซ่อม หรือเปลี่ยนแปลง แต่การขนส่งยีนเปล่าๆ (naked gene) เสี่ยงต่อการถูกทำลายก่อนไปถึงเซลล์เป้าหมาย ดังนั้นจึงจำเป็นต้องใช้ vector ในการขนส่ง โมเลกุลชีวภาพดังกล่าว โดยทั่วไป gene delivery มี 2 ชนิด ดังรูปที่ 3 ได้แก่

1. Viral vectors

2. Non-viral vectors

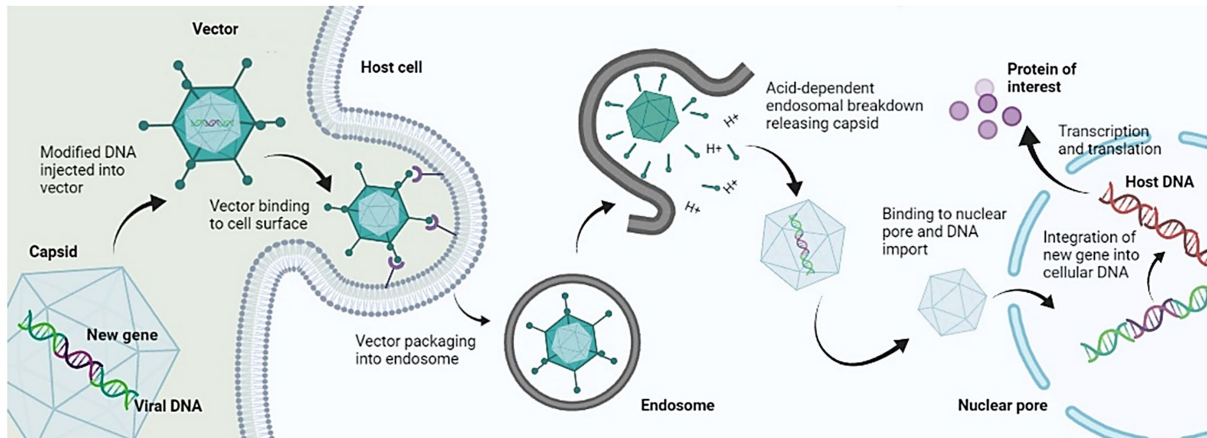


รูปที่ 3 Types of vectors used in gene delivery (Ref. Butt M.H. et al., *Genes*, 2022)

ซึ่งจะเลือกใช้ vector ชนิดไหนนั้นขึ้นอยู่กับชนิด และปริมาณของสารพันธุกรรมที่ขนส่ง รวมถึงเส้นทางการขนส่ง จากการรวบรวมข้อมูลผลิตภัณฑ์ viral vector based gene therapy พบว่าถูกใช้มากในการรักษาโรค neurological diseases และ โรคมะเร็ง (solid tumor)

โดยกระบวนการทำงานของ viral vector (Mechanism of viral gene delivery) ดังรูปที่ 4 ประกอบด้วย

1. Incorporation transgene เข้าสู่ viral DNA
2. ฉีด modified DNA เข้าสู่ viral vector
3. Vector จับจำเพาะกับ receptor บนผิวของ target cell เกิดเป็น endosome ที่มี transgene ที่จะขนส่งอยู่ในนั้น
4. Endosome แตกตัวเป็น capsid เคลื่อนตัวสู่ nucleus ของเซลล์เป้าหมาย จับกับ nuclear pores และเข้าสู่ด้านในของ nucleus
5. modified gene ทำการ integrate เข้ากับ DNA ของ target cell เกิดกระบวนการ transcription และ translation เกิดการแสดงออกของยีนใหม่ที่ใส่เข้าไป



รูปที่ 4 แสดง Mechanism of viral gene delivery (Ref. Butt M.H. et al., *Genes*, 2022)

ข้อดีของการใช้ viral vector:

- ช่วยปกป้อง gene จากการถูกทำลาย
- มี transfection efficiency อยู่ในเกณฑ์ดี
- เกิดการแสดงออกของยีนที่ขนส่งอย่างยั่งยืน sustainable gene expression

ข้อเสียของการใช้ viral vector:

- เสี่ยงต่อการถูกทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกัน (immunogenicity)
- ความเป็นพิษจาก viral vector ที่ใช้
- ราคาสูง

ข้อดีของการใช้ nonviral vector:

- ความเป็นพิษต่ำจาก vector ที่ใช้
- สามารถขนส่งสารพันธุกรรมที่มีปริมาณมากได้
- กระบวนการขั้นตอนการเตรียมค่อนข้างง่าย
- ไม่กระตุ้นกระบวนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย

ข้อเสียของการใช้ nonviral vector:

- ไม่ทนต่อสภาวะใน extracellular และ intracellular barriers
- Transfection ability ต่ำ
- มีการแสดงออกของ Transgene ต่ำ

1.5 Mesenchymal stem cells: MSC-based cell therapy

Mesenchymal stem cells เป็นสเต็มเซลล์ที่พบได้จากหลายแหล่งในร่างกาย เช่น ไขกระดูก Bone marrow-derived MSCs (BM-MSCs) สายสะดือ umbilical cord-derived MSCs (UC-MSC) และไขมัน adipose tissue-derived MSCs (AT-MSCs) โดยความสามารถในการรักษาโดยใช้ MSC เกิดจาก 1) คุณสมบัติในการ migrate และ graft ในเนื้อเยื่อเป้าหมาย 2) ปลั่ง Secretome factors บางอย่างซึ่งช่วยให้เซลล์สื่อสารกันได้ ไม่ว่าจะเป็นการควบคุมให้เซลล์เกิดการเพิ่มจำนวน หรือ differentiation รวมถึงคุณสมบัติในการต้านการอักเสบ anti-inflammatory properties จากการผลิต extracellular vesicles (EVs), cytokines, and growth factors

ปัจจุบันทั่วโลกได้ให้ความสนใจศึกษาการใช้ Mesenchymal Stem cells (MSC) MSC-derived ATMPs เพื่อการรักษาโรคต่างๆมากมายอย่างต่อเนื่อง อาทิเช่น โรคทางกระดูกและข้อ, โรคระบบประสาท ทั้งจากการบาดเจ็บของเส้นประสาท และจากการเสื่อมของระบบประสาท เช่น Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), multiple sclerosis (MS) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS), COVID-19 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการรักษากลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน acute respiratory distress symptoms เป็นต้น เนื่องจากโปรโตคอลในการ isolation, propagation, maintenance, up-scale production, and functional characterization and qualification ของ MSCs ได้รับการยอมรับและปฏิบัติอย่างเป็นแบบแผนมานาน

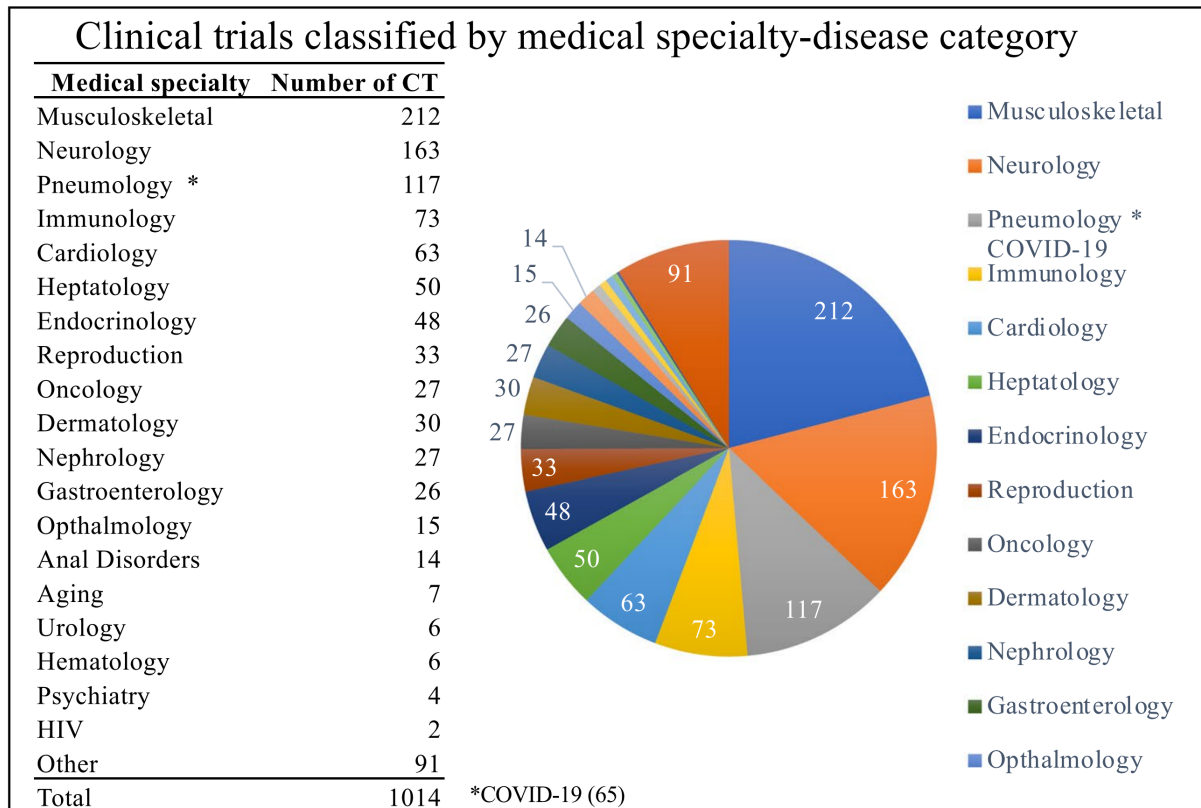
ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ ATMPs จาก MSC ที่ได้รับการอนุมัติจากหลายประเทศทั่วโลกให้ใช้ในการรักษาแล้วกว่า 10 ชนิด รายละเอียดดังตารางด้านล่าง

TABLE 1 | MSC products with regulatory approval (Pereira Chilima et al., 2018; Levy et al., 2020).

MSC product (company)	Approval granted (year)	Indication	Product type
Queencell (Anterogen Co. Ltd.)	South Korea (2010)	Subcutaneous tissue defects	Autologous human AT-MSC
Cellgram-AMI (Pharmicell Co. Ltd.)	South Korea (2011)	Acute myocardial infarction	Autologous human BM-MSC
Cartistem (Medipost Co. Ltd.)	South Korea (2012)	Knee articular cartilage defects	Allogeneic human UC-MSC
Cupistem (Anterogen Co. Ltd.)	South Korea (2012)	Crohn's fistula	Autologous human BM-MSC
Prochymal, remestemcel-L (Osiris Therapeutics Inc., Mesoblast Ltd.)	Canada (2012)	GvHD	Allogeneic human BM-MSC
	New Zealand (2012)		
Neuronata-R (Corestem Inc.)	South Korea (2014)	Amyotrophic lateral sclerosis	Autologous human BM-MSC
Temcell HS (JCR Pharmaceuticals)	Japan (2015)	GvHD	Allogeneic human BM-MSC
Stempeucel (Stempeutics Research PVT)	India (2016)	Critical limb ischemia	Allogeneic human BM-MSC
Alofisel (TiGenix NV/Takeda)	Europe (2018)	Complex perianal fistulas in Crohn's disease	Allogeneic human AT-MSC
Stemirac (Nipro Corp)	Japan (2018)	Spinal cord injury	Autologous human BM-MSC

นอกจากนี้ยังมีการรักษาที่กำลังอยู่ระหว่างการทดสอบในระดับ clinical trials มากกว่าอีก 1,000 studies โดยส่วนใหญ่มุ่งเน้นไปที่การรักษาโรคกระดูกและข้อ (bone and cartilage) มากที่สุด ตามมาด้วย โรคระบบประสาท COVID-19 โรคระบบภูมิคุ้มกัน และโรคหัวใจตามลำดับ โดเนท

ร่นดการศึกษาในระดับclinical trialเพิ่มมากขึ้นอย่างมากในช่วงปี 2020 จากกรณีการระบาดของโรค COVID-19



รูปที่ 5 แสดง Overview of the types of diseases targeted by these registered clinical trials (Ref. Jovic D. et al., Stem Cell Reviews and Reports, 2022)

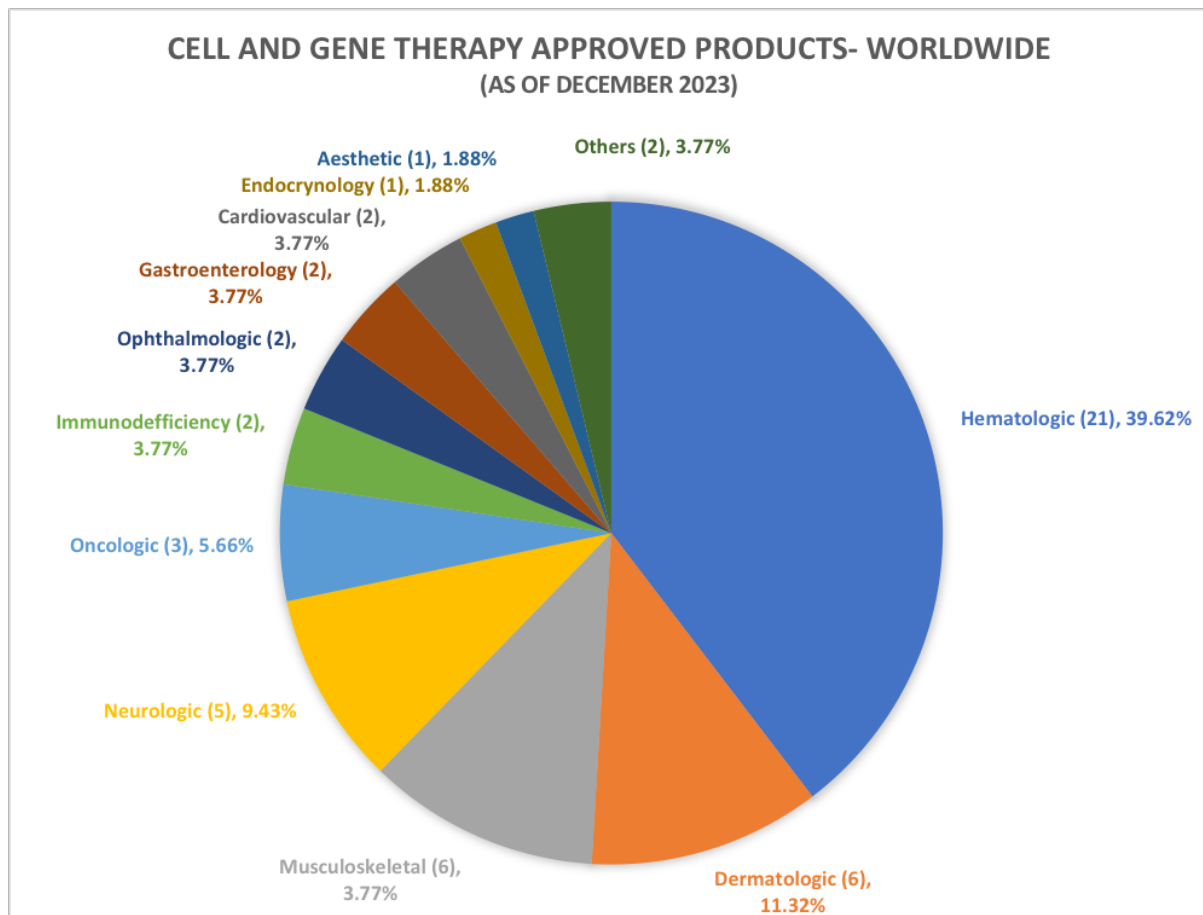
แม้ว่า MSCs จะได้รับการศึกษาและยอมรับอย่างกว้างขวางแต่ก็ยังมีข้อควรระวังในเรื่องของ

- 1) แหล่งที่มาของ MSCs แต่ละเนื้อเยื่อได้ MSCs คุณภาพและปริมาณต่างกัน โดยจุดประสงค์การรักษาที่ต่างกันก็ใช้โดสในการรักษาต่างกันเช่นกัน
- 2) ความ heterogeneity ของ MSCs
- 3) เทคนิคและมาตรฐานในการผลิต และ Quality control โดยเฉพาะในส่วน of potency test

2. ATMPs ที่ได้รับการอนุมัติจากหน่วยงานกำกับควบคุมในต่างประเทศ

ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ ATMPs ที่ได้รับการรับรองจาก US FDA, EMA, Korean Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) และ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Japan แล้วทั้งสิ้น 54 ผลิตภัณฑ์ (As of February 2024) จัดแบ่งตามการนำไปใช้รักษาโรคต่างๆ ได้ดังนี้

Therapeutic Areas	Numbers
Hematology	21
Cell transplant-based therapy	10
Lymphoma	5
Multiple Myeloma	2
Hemophilia	2
B-Thalassemia/ Sickle cell disease	2
Musculoskeletal	6
Dermatology	6
Neurology	5
Oncology	4
Ophthalmology	2
Immunodeficiency	2
Gastroenterology	2
Cardiovascular	2
Aesthetic Applications	1
Endocrinology	1
Others - GVHD	2
Total	54



รูปที่ 6 แสดง Cell and Gene Therapy Approved Products ในกลุ่มโรคในสาขาต่างๆ

โดยจะเห็นได้ว่าผลิตภัณฑ์ ATMPs ส่วนใหญ่ที่มีอยู่ในท้องตลาด มุ่งเน้นไปที่การรักษาโรคทางระบบเลือดและมะเร็งเม็ดเลือด ตามมาด้วยโรคกระดูกและข้อ โรคผิวหนัง โรคทางระบบประสาท และโรคมะเร็ง (ก้อนเนื้อ) ตามลำดับ



รูปที่ 7 แสดง Cell and Gene Therapy Approved Products ในกลุ่มโรคในสาขาต่างๆ นำโดยบริษัทชั้นนำ และราคาของผลิตภัณฑ์ ATMPs (เฉพาะที่ได้รับการรับรองจาก US FDA และ EMA)

กลุ่มของการรักษาโรคเลือดและมะเร็งเม็ดเลือดด้วยผลิตภัณฑ์ ATMPs ในปัจจุบันใช้ 5 เทคโนโลยีหลัก ได้แก่

A) Allogeneic Stem Cell Transplantation เพื่อการรักษาโรคเลือดทางพันธุกรรม โรคโลหิตจางทางพันธุกรรม B-thalassemia และมะเร็งเม็ดเลือด เเจาะจงใช้กับกลุ่มคนไข้ที่ผ่านการรักษาด้วยเคมีบำบัดมาแล้ว หรือใช้ร่วมกับการรักษาด้วยเคมีบำบัด โดยมีช่วงค่าใช้จ่ายในการรักษาอยู่ที่ \$338,000- \$2,800,000 เหรียญสหรัฐ ต่อการรักษา

B) CAR-T cell เพื่อการรักษา มะเร็งเม็ดเลือดขาว Multiple Myeloma และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง Lymphoma เเจาะจงใช้กับกลุ่มคนไข้ที่มีประวัติการรักษาด้วยเคมีบำบัดและวิธีการอื่นๆ หลายครั้งแล้วกลับมาเป็นซ้ำ โดยมีช่วงค่าใช้จ่ายในการรักษาอยู่ที่ \$373,000- \$475,000 เหรียญสหรัฐ ต่อการรักษา อย่างไรก็ตาม เมื่อเดือนพฤศจิกายน 2566 ที่ผ่านมา ทาง US FDA ได้ออกประกาศเตือน Black box warning ถึงโอกาสการเกิด T-cell malignancies หลังการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์ CAR-T สำหรับผลิตภัณฑ์ CAR-T ในท้องตลาดทั้งหมด 6 ผลิตภัณฑ์

C) Virus vector-based gene therapy เพื่อการรักษาโรคเลือดออกง่ายหยุดยาก Hemophilia จะเจาะจงใช้กับกลุ่มคนไข้ที่มีอาการรุนแรง โดยมีช่วงค่าใช้จ่ายในการรักษาอยู่ที่ \$2,900,000- \$3,500,000 เหรียญสหรัฐ ต่อการรักษา โดยในขณะนี้ยาที่ราคาแพงที่สุดในโลกคือ Hemgenix เพื่อการรักษาโรคเลือดออกง่ายหยุดยาก Hemophilia

D) Allogenic T-cell immunotherapy เพื่อรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง Lymphoma เป็นที่น่าสังเกตว่ามีเพียงผลิตภัณฑ์เดียวที่ใช้เทคโนโลยี t-cell immunotherapy ได้แก่ EBVALLO นอกนั้นผลิตภัณฑ์เพื่อรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง Lymphoma จะใช้เทคโนโลยี CAR-T cell therapy

E) CRISPR/ Cas9 เพื่อการรักษา B-thalassemia และ Sickle cell disease เป็นครั้งแรกที่ เทคโนโลยี gene editing ได้รับอนุมัติให้ใช้รักษามนุษย์ ล่าสุดเมื่อเดือนธันวาคม 2566 ที่ผ่านมามีผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุมัติเพียง 2 ผลิตภัณฑ์เท่านั้น ได้แก่ CASGVY ค่าใช้จ่ายอยู่ที่ \$2,200,000 และ LYFGENIA ค่าใช้จ่ายอยู่ที่ \$3,100,000 เหรียญสหรัฐ ต่อการรักษา

ในส่วนของการรักษาโรคมะเร็งประเภท solid tumor ด้วยผลิตภัณฑ์ ATMPs ค่อนข้างมีความหลากหลายทั้งในมุมมองของโรคที่ใช้รักษา และเทคโนโลยีที่ใช้ ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ 4 ผลิตภัณฑ์ ใช้รักษาโรคมะเร็งผิวหนัง (melanoma), มะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer) และ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (bladder cancer) เทคโนโลยีที่ใช้มีทั้ง immunotherapy, viral therapy, virus vector-based therapy และ tumor infiltrating lymphocyte (TIL) ซึ่งเป็นเทคโนโลยีการรักษาที่เพิ่งได้รับอนุมัติให้ใช้ในการรักษาได้เป็นครั้งแรก เมื่อเดือนกุมภาพันธ์ 2567 ที่ผ่านมาน่าสนใจศึกษาต่อว่าการศึกษานวัตกรรมอื่นๆที่ยังอยู่ในระดับ clinical trial มุ่งเน้นไปที่โรคมะเร็งชนิดไหน และเทคโนโลยีไหนเป็นพิเศษ

ในส่วนของผลิตภัณฑ์ ATMPs ที่ใช้เทคโนโลยีวิศวกรรมเนื้อเยื่อ Tissue Engineering พบว่ามีจำนวนไม่มากนัก ซึ่งมักจะถูกนำไปใช้เพื่อการรักษา

- 1) บาดแผล (wound healing) ทั้งแผลเบาหวาน แผลกดทับ และแผลไฟไหม้โดยใช้ skin graft
 - 2) โรคหัวใจ ทั้งโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย/ ขาดเลือดเฉียบพลัน (heart attack) และภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) โดยการใช้ heart sheet
 - 3) โรคกระดูกและข้อ Bone/ Cartilage replacement โดยใช้ Bone graft และ Chondro graft
- อีกข้อสังเกตที่น่าสนใจคือ ค่าใช้จ่ายในการรักษาไม่สูงมากเท่ากับการรักษาด้วยเทคโนโลยีเซลล์บำบัดและยีนบำบัด

3. ATMP Technology Landscape

ในส่วนของ Technology Landscape นั้น ทางผู้วิเคราะห์ให้น้ำหนักความสนใจไปที่ IP landscape และ Clinical trials phase 3 ที่เป็นองค์ความรู้, เทคโนโลยี, กระบวนการ, therapies ที่มี potential สูงที่จะถูกนำไปใช้ในผลิตภัณฑ์ มากกว่างานวิจัยพื้นฐานจาก Peer-reviewed papers ซึ่งส่วนใหญ่เป็นองค์ความรู้พื้นฐานที่เพิ่งเริ่มพัฒนาและอาจไม่ได้ถูกนำไปใช้ในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ หรือกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ ATMPs

3.1 Patent Landscape (รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลโดย นายภูมิภัทร เจริญภักดี)

ในที่นี้ผู้วิเคราะห์ทำการค้นข้อมูลโดยใช้โปรแกรม Patsnap ซึ่งเป็น platform สำหรับสืบค้นและวิเคราะห์ข้อมูลทรัพย์สินทางปัญญาจากฐานข้อมูลกว่า 100 ประเทศทั่วโลก ผ่าน 3 หัวข้อหลักที่เกี่ยวข้องกับ ATMPs ได้แก่ 1) Cell therapy 2) Gene therapy และ 3) Tissue Engineering โดยมีวัตถุประสงค์ของการทำ Patent landscape ได้แก่

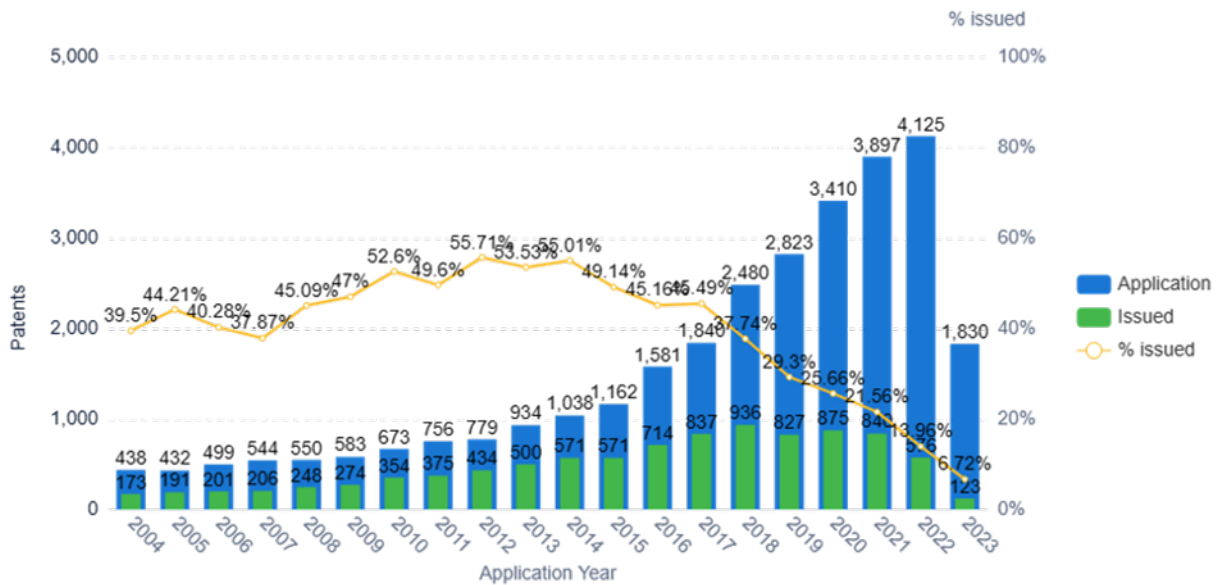
- 1) เพื่อวิเคราะห์แนวโน้มเทรนด์เทคโนโลยีที่กำลังเป็นที่สนใจ โดยเฉพาอย่างยิ่งในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา
- 2) เพื่อประเมินผู้เล่นสำคัญ key player ผู้พัฒนาเทคโนโลยี ผู้นำเทรนด์เทคโนโลยีเหล่านั้น
- 3) เพื่อประเมินผู้สนใจนำเทคโนโลยีเหล่านั้นไปใช้

3.1.1 Cell Therapy-Patent Landscape

โดยได้ทำการ Search ข้อมูลโดยกำหนด Key strings และ synonym ให้ครอบคลุม “cell therapy Stem cell Stem cell therapy Advanced Therapies Cell processing Cell therapy Application”

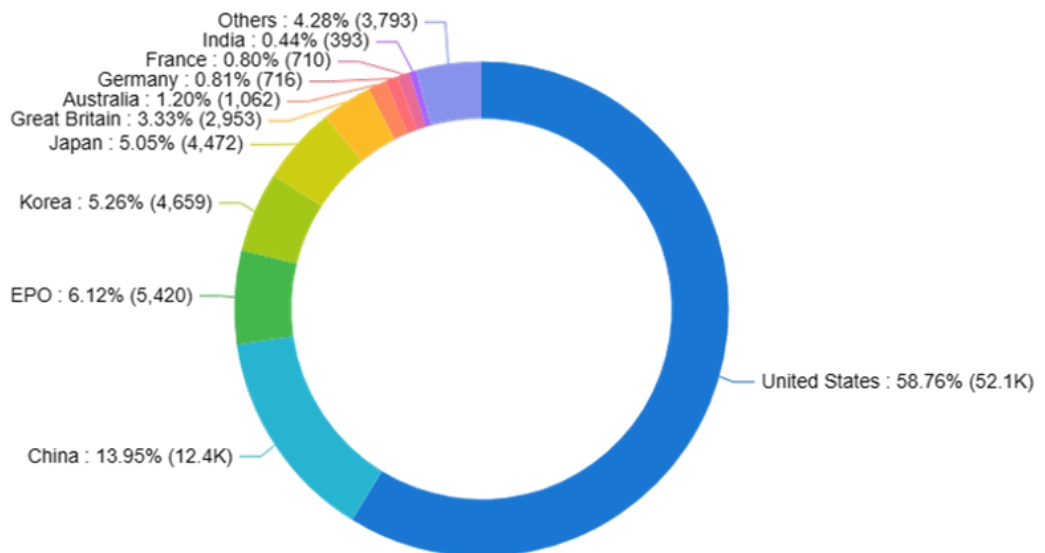
Key findings:

1. พบทรัพย์สินทางปัญญาที่เกี่ยวข้องทั้งสิ้นกว่า 111,614 ฉบับ
2. เป็นทรัพย์สินทางปัญญาที่มีความเกี่ยวข้องกับหัวข้อ 1) Stem Cell therapy, 2) Advanced therapies, 3) Cell therapy, 4) Cell processing, และ 5) Cell therapy application ตามลำดับ
3. ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา (2004-2023, ระยะเวลาที่ patent ยังคงactiveอยู่จนถึงปัจจุบัน) พบว่ามีจำนวน patent application ในหัวข้อเกี่ยวกับ Cell therapy ตาม key strings ที่ใช้ในการ search ข้างต้น เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทุกปี ยกเว้นในปี 2023 ที่จำนวน application ในสาขานี้ตกลงกว่าปี 2022 เกินครึ่ง (*เนื่องจากยังไม่ได้นับจำนวน application ที่ยื่นแล้วแต่ยังไม่ได้รับการประกาศโฆษณา) ในขณะที่ %issued นั้น ค่อยๆลดลงตั้งแต่ช่วงปี 2017 สวนทางกับจำนวน application ที่เยอะขึ้น ดังรูปที่ 8



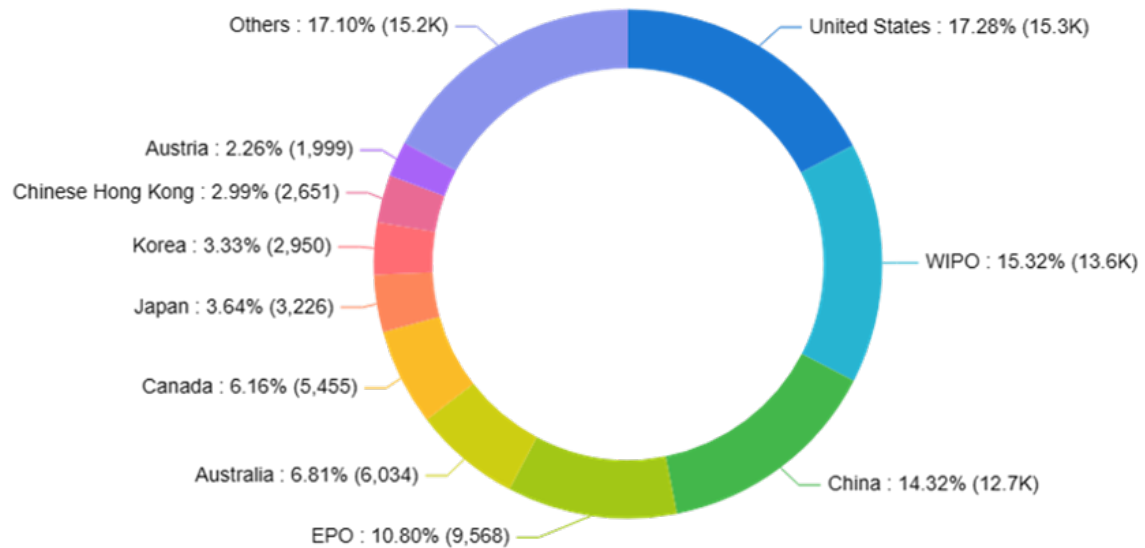
รูปที่ 8 แสดงจำนวนของ Cell Therapy-Patent landscape

4.Key Inventors: Top5 ประเทศผู้นำเทคโนโลยีเกี่ยวกับ Cell therapy (อ้างอิงจากข้อมูลประเทศต้นทางที่มีการ file application) ได้แก่ 1) สหรัฐอเมริกา 2) จีน 3) ยุโรป EPO (European Patent Office) 4) เกาหลี และ 5) ญี่ปุ่น ดังรูปที่ 9



รูปที่ 9 แสดงอัตราส่วนของผู้คิดค้นเทคโนโลยีด้าน Cell therapy จากประเทศต่างๆ

5. Key Users: Top5 ประเทศผู้ใช้เทคโนโลยีเกี่ยวกับ Cell therapy ที่ต้องการให้เทคโนโลยีนั้นมีผลบังคับใช้ ได้แก่ 1) สหรัฐอเมริกา 2) WIPO (Worldwide) 3) จีน 4) ยุโรป EPO (European Patent Office) 5) ออสเตรเลีย



รูปที่ 10 แสดงอัตราส่วนผู้ขอคุ้มครองสิทธิด้าน Cell Therapy ในประเทศต่างๆ

เป็นที่น่าสังเกตว่าจีนและออสเตรเลีย มีนโยบาย หรือข้อได้เปรียบอะไร ที่ทำให้คนที่จดคุ้มครองทรัพย์สินทางปัญญาต้องการให้มีผลคุ้มครองใน 2 ประเทศนี้ (ประเทศปลายทางที่จะมีการใช้เทคโนโลยี)

6. Key Technologies: Heatmap แสดง Top5 ขอบข่ายเทคโนโลยี/ กระบวนการ ที่เกี่ยวข้องกับ Cell therapy ที่ได้รับการคุ้มครองโดยทรัพย์สินทางปัญญามากที่สุด 5 อันดับ ได้แก่

- 1)C12N5 Tissue culture
- 2) A61K35 Medicinal preparations that contain materials or reactions products thereof with undetermined constitution
- 3)C12N15 Genetic engineering
- 4)A61K31 Medicinal preparations containing organic active ingredients
- 5)A61P35 Antineoplastic agents and peptides ที่เกี่ยวข้องกับ Cancer therapy และ large-molecules biologics



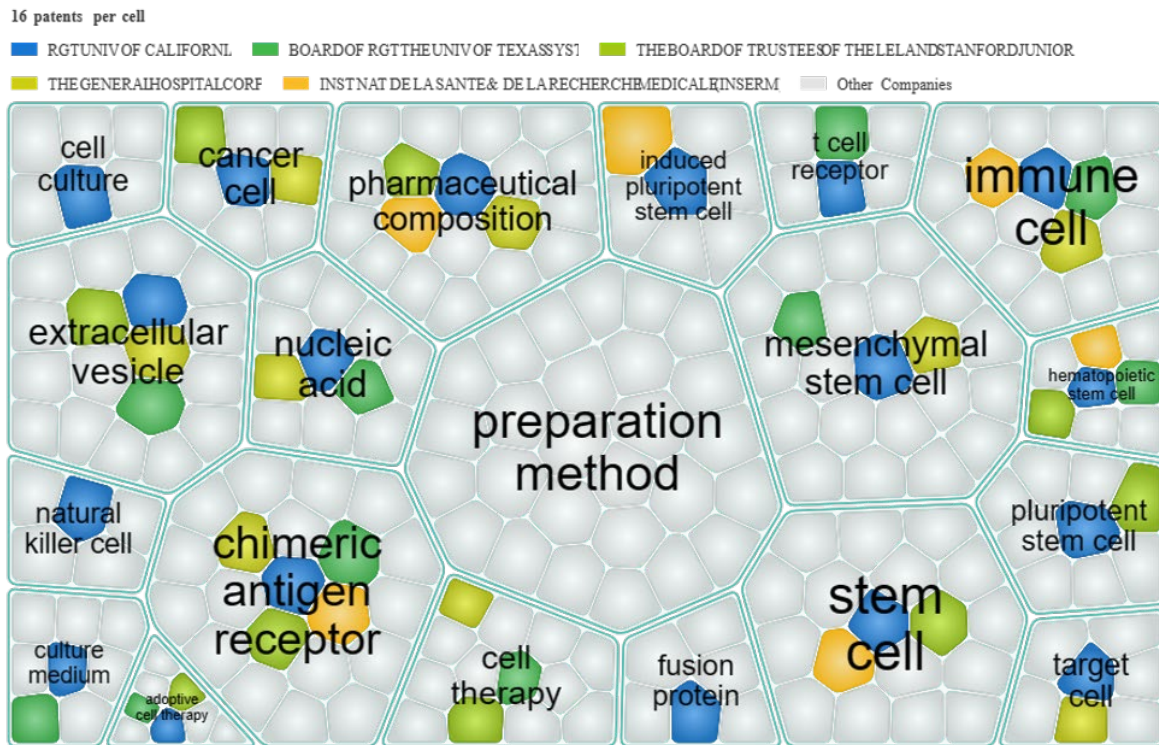
รูปที่ 11 แสดง Key Technologies: Heatmap ด้าน Cell Therapy

7.Key Assignees: Top5 องค์กร/ หน่วยงานต้นสังกัดที่inventorsของเทคโนโลยีที่เกี่ยวข้องกับ Cell Therapies สังกัดอยู่ ได้แก่

- 1) University of California, USA
- 2) University of Texas, USA
- 3) Stanford University, USA
- 4) Massachusetts General Hospital, USA
- 5) INSERM- French National Institute of Health and Medical Research, France

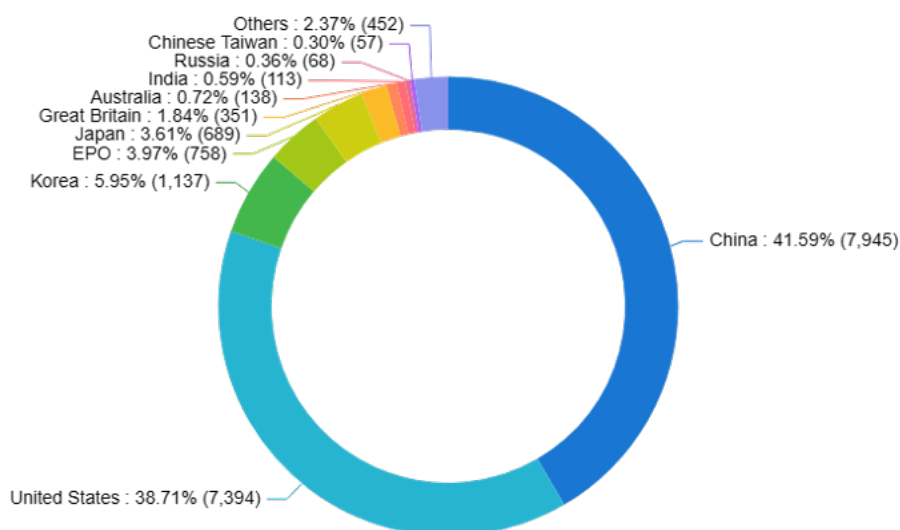
*เป็นที่น่าสนใจศึกษาเพิ่มเติมว่ามหาวิทยาลัยเหล่านี้โดยเฉพาะในอเมริกา ทำไมถึงให้ความสำคัญกับการจดคุ้มครองทรัพย์สินทางปัญญา มีการจัดแบ่งงบประมาณให้นักวิจัยนำมาจดคุ้มครองทรัพย์สินทางปัญญาอย่างไร และมีการนำIP/ patent เหล่านี้ไปใช้อย่างไรบ้าง และสามารถทำรายได้จาก licensing fee/ loyalty fee กลับคืนสู่มหาวิทยาลัยที่ sponsorความคุ้มครองนี้ได้อย่างไร

8.Keywords ที่พบบ่อยใน patent ที่เกี่ยวข้องกับ Cell Therapies และ องค์กร/ หน่วยงานต้นสังกัดที่inventorsของเทคโนโลยีนั้นสังกัดอยู่แสดงดังรูปที่ 12



รูปที่ 12 แสดง Keyword ที่มักจะพบใน Patent ที่เกี่ยวข้องกับ Cell Therapy

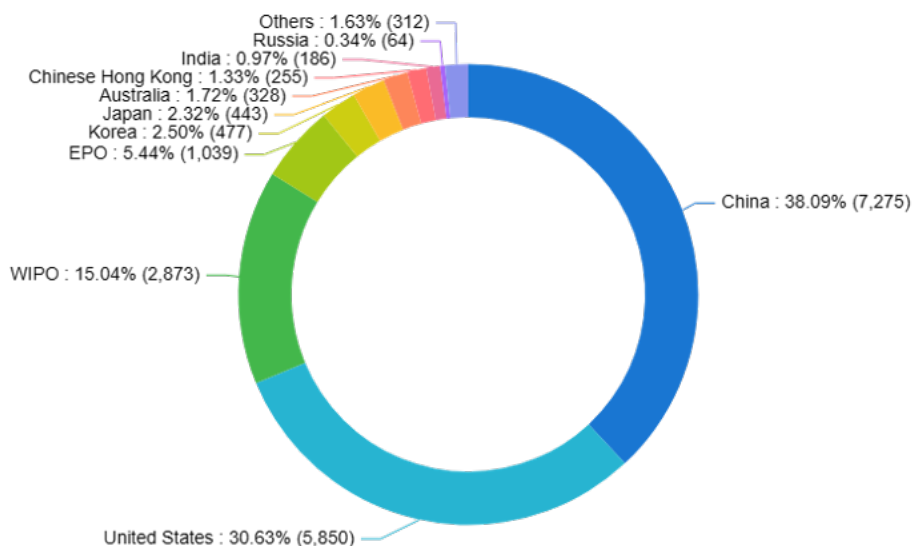
โดย Trend 5 ปี ที่ผ่านมา (2018-2023) พบว่า Top 5 Key Inventors ของประเทศผู้นำเทคโนโลยีเกี่ยวกับ Cell therapy (อ้างอิงจากข้อมูลประเทศต้นทางที่มีการ file application) ได้แก่ 1) จีน 2) สหรัฐอเมริกา 3) เกาหลี 4) EPO (European Patent Office) 5) ญี่ปุ่น



รูปที่ 13 แสดงอัตราส่วนของผู้คิดค้นเทคโนโลยีด้าน Cell therapy จากประเทศต่างๆ ในช่วงปี 2018 - 2023

*จะเห็นว่าลำดับมีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยจากภาพรวมตั้งแต่ปี 2004-2023 ที่น่าสนใจคือช่วง 5 ปีที่ผ่านมา จีนขยับขึ้นมาเป็นผู้นำ แซงหน้าอเมริกา ในขณะที่เกาหลีก็ขยับขึ้นแซงประเทศทางยุโรป

ในส่วนของ Top 5 Key Users ประเทศผู้ใช้เทคโนโลยี เกี่ยวกับ Cell therapy ที่ต้องการให้เทคโนโลยีนั้นมีผลบังคับใช้ ได้แก่ 1) จีน 2) สหรัฐอเมริกา 3) WIPO (Worldwide) 4) EPO 5) เกาหลี



รูปที่ 14 แสดงอัตราส่วนผู้ขอคุ้มครองสิทธิด้าน Cell Therapy ในประเทศต่างๆ ในช่วงปี 2018 - 2023

*เป็นที่น่าสนใจว่าเกาหลีขยับขึ้นมาติด Top5 ทั้งในฐานะประเทศผู้นำเทคโนโลยี และประเทศปลายทางที่ต้องการให้เทคโนโลยีนี้มีผลบังคับใช้ ชี้ให้เห็นว่าเกาหลีเป็นอีก 1 ประเทศน่าจับตามองที่ทั้งผลิต พัฒนา และใช้เทคโนโลยี cell therapy

ในส่วนของ Top5 Key Technologies: Heatmap แสดงขอบข่ายเทคโนโลยี/กระบวนการที่เกี่ยวข้องกับ Cell therapy ที่ได้รับการคุ้มครองโดยทรัพย์สินทางปัญญามากที่สุด 5 อันดับ ได้แก่

- 1) C12N5 Tissue culture
- 2) A61K35 Medicinal preparations that contain materials or reactions products thereof with undetermined constitution
- 3)C12N15 Genetic engineering
- 4) A61P35 Antineoplastic agents and peptides ที่เกี่ยวข้องกับ Cancer therapy และlarge-molecules biologics
- 5) C07K14 Peptides, particularly those larger than 20 amino acids

*เป็นที่น่าสนใจว่าเทรนด์เทคโนโลยีเกี่ยวกับ peptide ขยับขึ้นมาติด top5 ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา



รูปที่ 15 แสดง Key Technologies: Heatmap ด้าน Cell Therapy ในช่วงปี 2018 - 2023

ในส่วนของ Top5 Key Assignees: องค์กร/ หน่วยงานต้นสังกัดที่inventorsของเทคโนโลยีที่เกี่ยวข้องกับ Cell Therapies สังกัดอยู่ได้แก่

- 1) University of California, USA
- 2) University of Texas, USA
- 3) Stanford University, USA
- 4) Juno Therapeutics, USA
- 5) University of Pennsylvania, USA

*เป็นที่น่าสนใจว่า Juno therapeutics ซึ่งมีสถานะเป็น biopharmaceutical company มีการพัฒนาและจดทรัพย์สินทางปัญญาคุ้มครองมากติด Top5 ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา ยิ่งไปกว่านั้น ในปี 2018 ที่ผ่านมามี Juno therapeutics ยังถูก acquired โดยบริษัท Calgene ด้วยมูลค่าที่สูงถึง 9 พันล้านเหรียญสหรัฐ พร้อมเทคโนโลยีหลักด้าน CAR-T cell therapy ซึ่งแน่นอนว่าทรัพย์สินทางปัญญาต่างๆก็เป็นอีกปัจจัยที่เพิ่มให้มูลค่าบริษัทสูงถึงขนาดนั้น

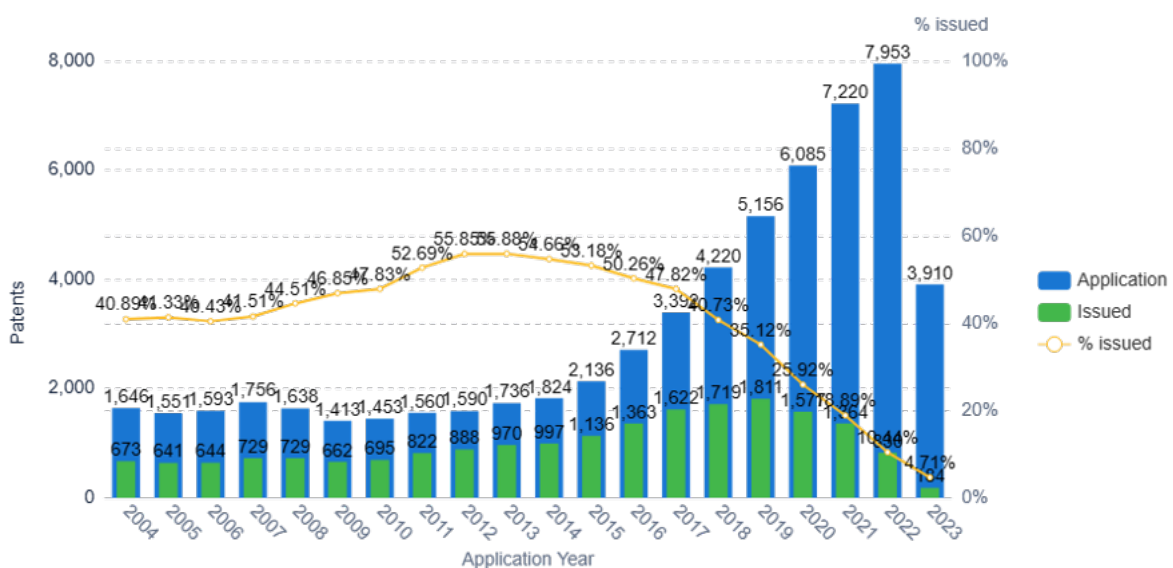
3.1.2 Gene therapy-patent landscape

Key findings:

1. พบทรัพย์สินทางปัญญาที่เกี่ยวข้องทั้งสิ้นกว่า 75,832 ฉบับ
2. เป็นทรัพย์สินทางปัญญาที่มีความเกี่ยวข้องกับหัวข้อ 1) Gene therapy 2) Adeno Virus Vector-Based Therapy 3) HSV-1 Gene Therapy 4) Peptide 5) Protein therapy 6) Gene transfer 7) mRNA และ 8) CRISPR

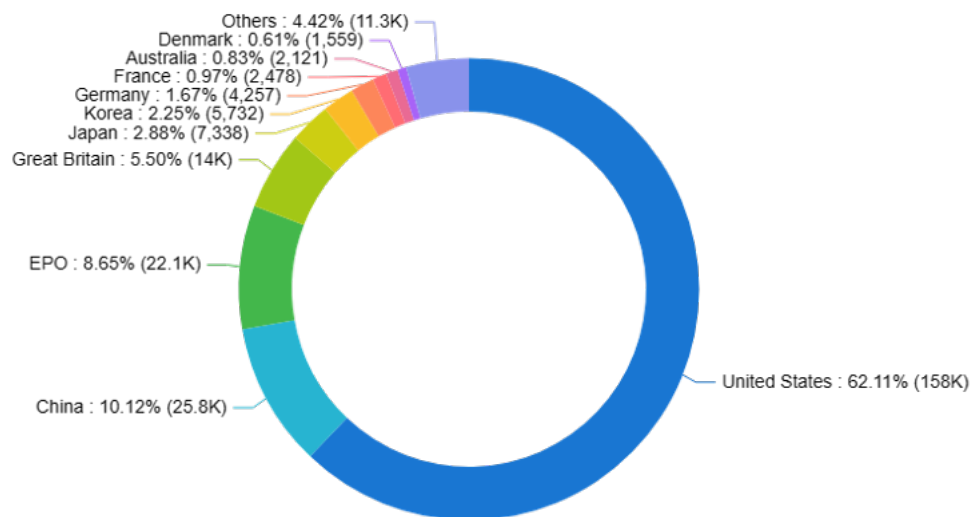
3. ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา (2004-2023, ระยะเวลาที่ patent ยังคง active อยู่จนถึงปัจจุบัน) พบว่ามีจำนวน patent application ในหัวข้อเกี่ยวกับ Gene therapy ตาม key strings ที่ใช้ในการ search ข้างต้น เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทุกปี ยกเว้นในปี 2023 ที่จำนวน application ในสาขานี้ตกลงกว่าปี 2022 เกินครึ่ง (*เนื่องจากยังไม่ได้ยื่นจำนวน application ที่ยื่นแล้วแต่ยังไม่ได้รับการประกาศโฆษณา) ในขณะที่ %issued นั้น ค่อยๆ ลดลงตั้งแต่ช่วงปี 2017 สวนทางกับจำนวน application ที่เยอะขึ้น

แต่เป็นที่น่าสนใจว่าจำนวน IP application ในช่วง 5 ปีหลัง (2018-2022) สูงกว่าเทคโนโลยี Cell therapy เป็นไปได้ว่า เป็นที่น่าสนใจศึกษามากขึ้น หรือมีผู้ศึกษามากขึ้น ถ้าดูยอด application ปี 2022 จะเห็นได้ว่ามีจำนวน IP application มากกว่าเทคโนโลยี Cell therapy ถึงกว่าสองเท่า



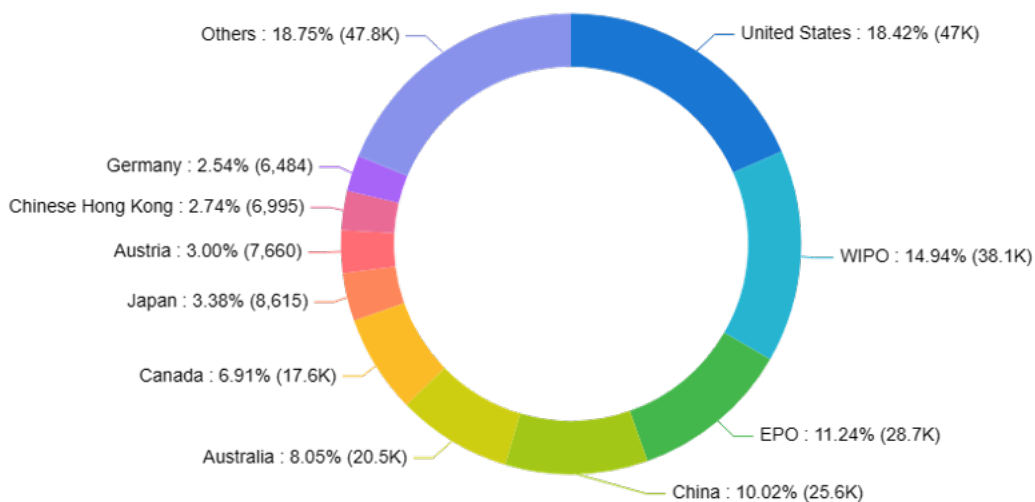
รูปที่ 16 แสดงจำนวนของ Gene Therapy-Patent landscape

4. Key Inventors ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา: Top5 ประเทศผู้นำเทคโนโลยีเกี่ยวกับ Gene therapy (อ้างอิงจากข้อมูลประเทศต้นทางที่มีการ file application) ได้แก่ 1) สหรัฐอเมริกา 2) จีน 3) ยุโรป EPO (European Patent Office) 4) อังกฤษ 5) ญี่ปุ่น



รูปที่ 17 แสดงอัตราส่วนของผู้คิดค้นเทคโนโลยีด้าน Gene therapy จากประเทศต่างๆ

5. Key Users: Top5 ประเทศผู้ใช้เทคโนโลยี เกี่ยวกับ Gene therapy ที่ต้องการให้เทคโนโลยีนั้นมีผลบังคับใช้ ได้แก่ 1) สหรัฐอเมริกา 2) WIPO (Worldwide) 3) ยุโรป EPO (European Patent Office) 4) จีน 5) ออสเตรเลีย



รูปที่ 18 แสดงอัตราส่วนผู้ขอคุ้มครองสิทธิด้าน Gene Therapy ในประเทศต่างๆ

6. Key Technologies: Heatmap แสดง Top5 ขอบข่ายเทคโนโลยี/กระบวนการ ที่เกี่ยวข้องกับ Gene therapy ที่ได้รับการคุ้มครองโดยทรัพย์สินทางปัญญามากที่สุด 5 อันดับ ได้แก่ 1)C12N15 Genetic engineering, vectors, and genetically engineered

- microorganisms (Fundamental of gene therapy))
- 2) C07K14 Peptides with more than 20 amino acids, including somatostatins and melanotropins (Novel peptide-based treatments)
 - 3) C12N55 Cell lines and tissue cultivation technologies
 - 4) A61K38 medicinal preparations containing peptides, such as beta-lactam rings
 - 5) A61P35 Antineoplastic agents and peptides, inclination toward cancer therapies



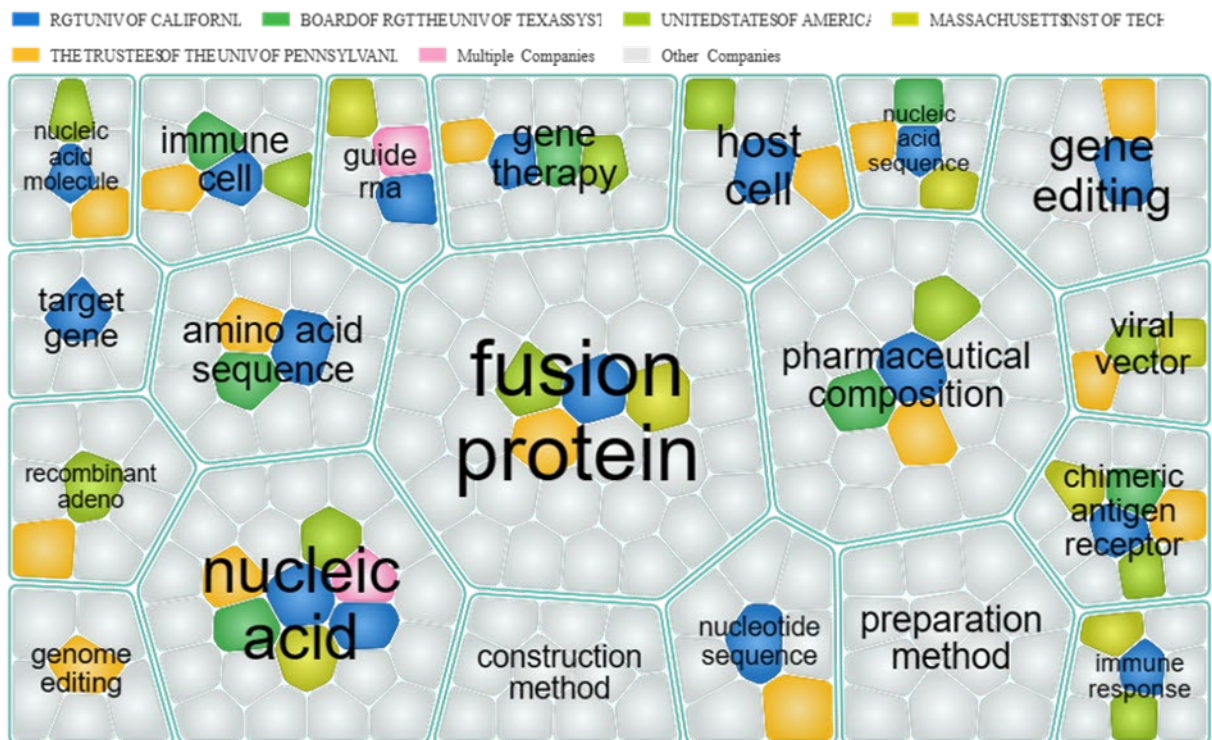
รูปที่ 19 แสดง Key Technologies: Heatmap ด้าน Gene Therapy

7.Key Assignees: Top5 องค์กร/ หน่วยงานต้นสังกัดที่inventorsของเทคโนโลยีที่เกี่ยวข้อง
กับ Gene Therapies สังกัดอยู่ ได้แก่

- 1.University of California, USA
- 2.University of Texas, USA
- 3.USA
- 4.Massachusetts Institute of Technology, USA
- 5.University of Pennsylvania, USA

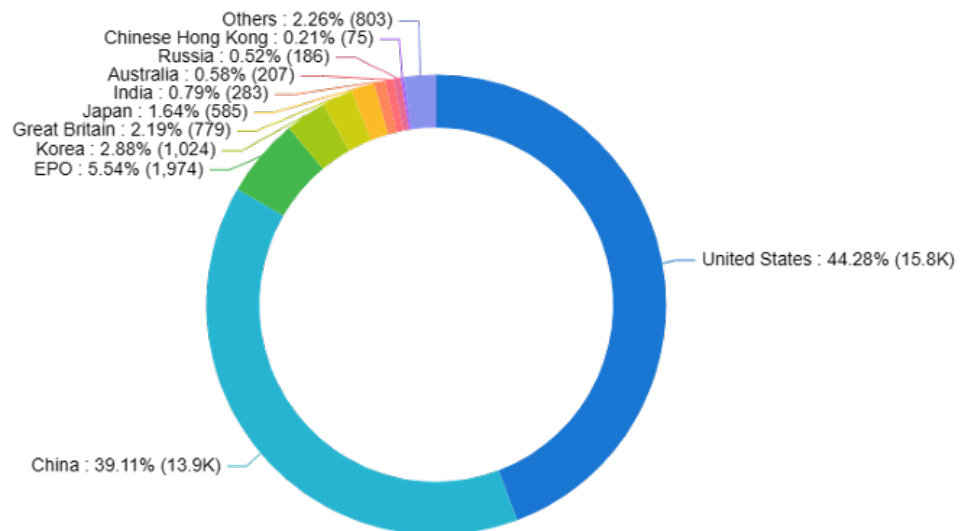
8. Keywords ที่พบบ่อยใน patent ที่เกี่ยวข้องกับ Gene Therapies และ องค์กร/
หน่วยงานต้นสังกัดที่inventorsของเทคโนโลยีนั้นสังกัดอยู่แสดงดังรูปที่ 20

13 patents per cell



รูปที่ 20 แสดง Keyword ที่มักจะพบใน Patent ที่เกี่ยวข้องกับ Gene Therapy

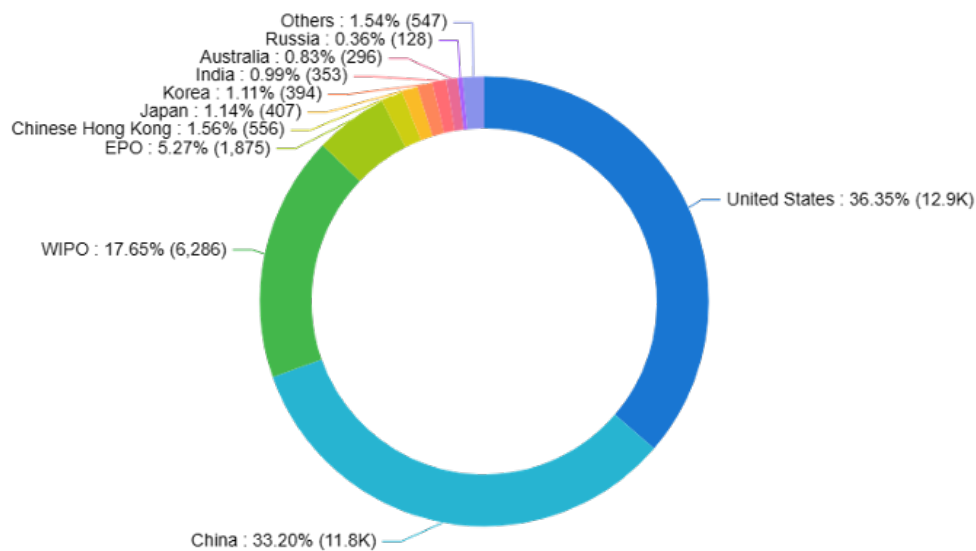
โดย Trend 5 ปี ที่ผ่านมา (2018-2023) พบว่า Key Inventors ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา: Top5 ประเทศผู้นำเทคโนโลยีเกี่ยวกับ Gene therapy (อ้างอิงจากข้อมูลประเทศต้นทางที่มีการ file application) ได้แก่ 1)สหรัฐอเมริกา 2)จีน 3) EPO (European Patent Office) 4)เกาหลี 5)อังกฤษ



รูปที่ 21 แสดงอัตราส่วนของผู้คิดค้นเทคโนโลยีด้าน Gene therapy จากประเทศต่างๆ ในช่วงปี 2018 - 2023

*จะเห็นว่าลำดับมีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยจากภาพรวมตั้งแต่ปี 2004-2023 ที่น่าสนใจคือ ช่วง 5 ปีที่ผ่านมา เกาหลีขยับเข้ามาติด Top5ประเทศผู้นำเทคโนโลยีด้าน gene therapy

ในส่วนของ Top 5 Key Users ของประเทศผู้ใช้เทคโนโลยี เกี่ยวกับ Gene therapy ที่ต้องการให้เทคโนโลยีนั้นมีผลบังคับใช้ ได้แก่ 1) สหรัฐอเมริกา 2) จีน 3) WIPO (Worldwide) 4) EPO 5) ฮังการี

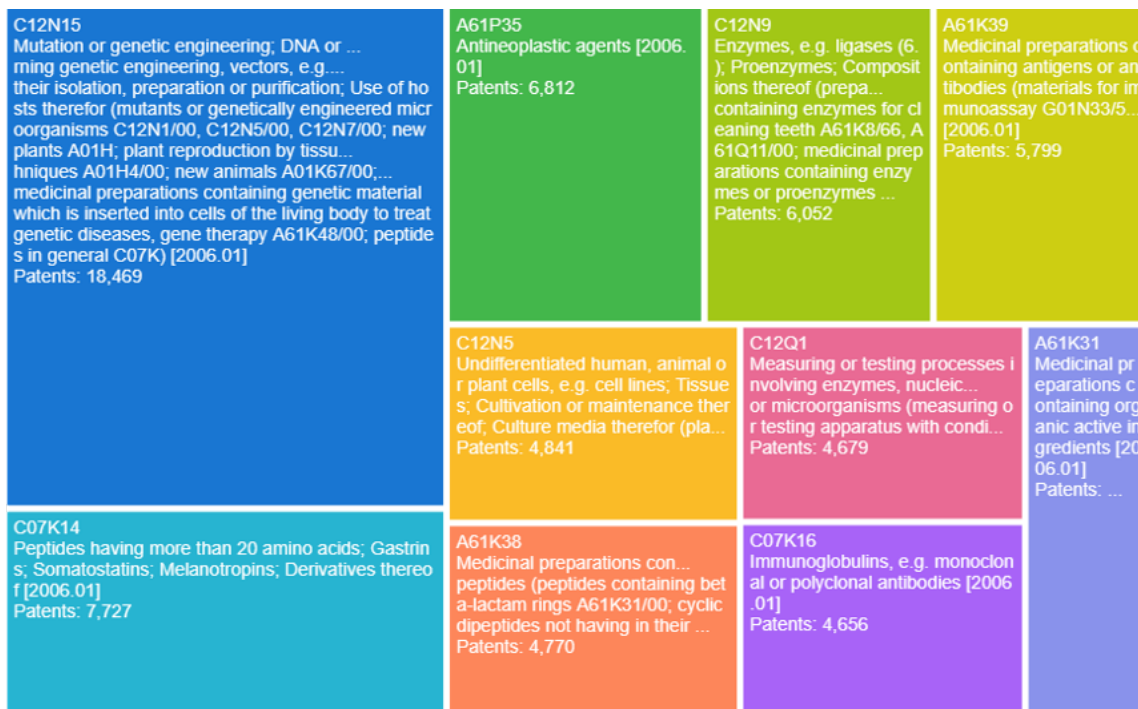


รูปที่ 22 แสดงอัตราส่วนผู้ขอคุ้มครองสิทธิด้าน Gene Therapy ในประเทศต่างๆ ในช่วงปี 2018 – 2023

*เป็นที่น่าสนใจว่าอะไรเป็นแรงขับให้ฮังการี เข้ามาติดอันดับ Top5

ในส่วนของ Top 5 Key Technologies: Heatmap แสดงขอบข่ายเทคโนโลยี/ กระบวนการ ที่เกี่ยวข้องกับ Gene therapy ที่ได้รับการคุ้มครองโดยทรัพย์สินทางปัญญามากที่สุด 5 อันดับ ได้แก่

1. C12N15 Genetic engineering
2. C07K14 Peptides longer than 20 amino acids
3. A61P35 Antineoplastic agents (ยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็ง)
4. C12N5 Cell culture technologies
5. A61K38 Medicinal preparations containing peptides

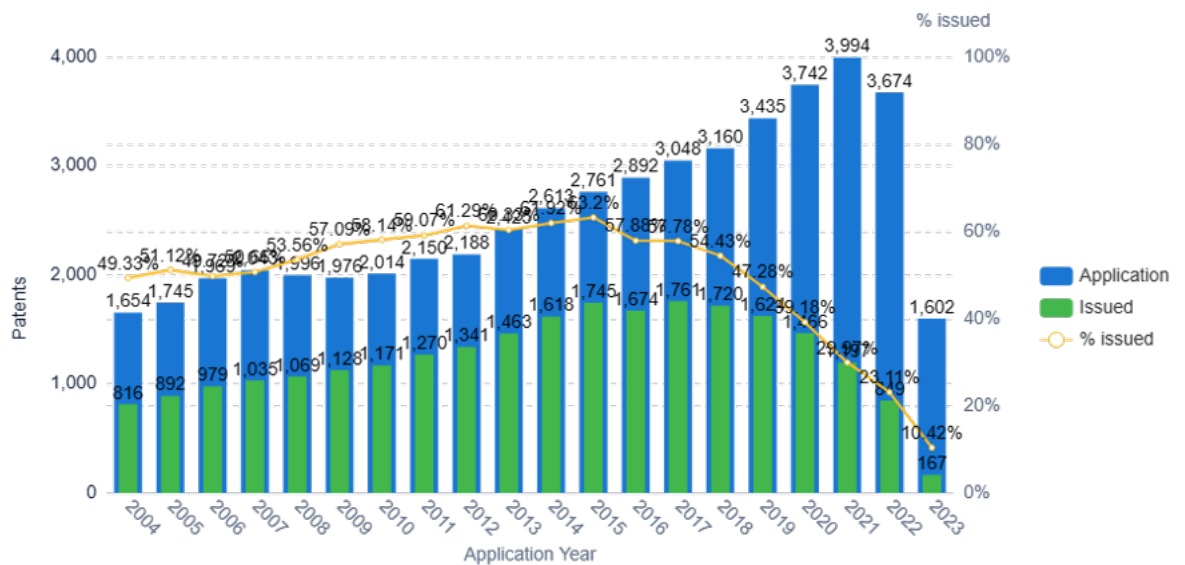


รูปที่ 23 แสดง Key Technologies: Heatmap ด้าน Gene Therapy ในช่วงปี 2018 – 2023

3.1.3 Tissue Engineering-patent landscape

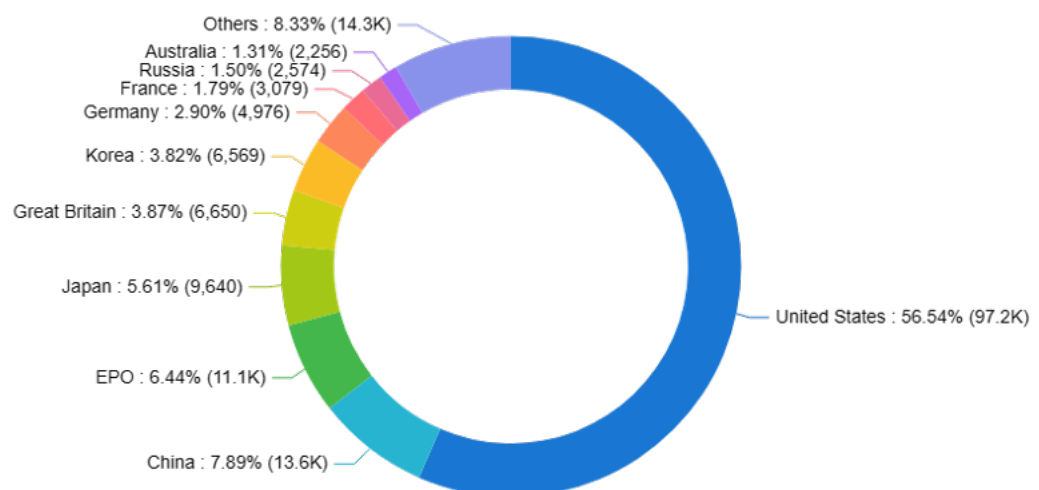
Key findings:

1. พบทรัพย์สินทางปัญญาที่เกี่ยวข้องทั้งสิ้นกว่า 65,773 ฉบับ
2. เป็นทรัพย์สินทางปัญญาที่มีความเกี่ยวข้องกับหัวข้อ 1) Tissue Engineering 2) Scaffold 3) Bioreactor 4) Tissue Perfusion Bioreactor 5) Bone/ bone graft 6) Cartilage และ 7) Cornea
3. ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา (2004-2023, ระยะเวลาที่patentยังคงactiveอยู่จนถึงปัจจุบัน) พบว่ามีจำนวน patent application ในหัวข้อเกี่ยวกับ Gene therapy ตาม key strings ที่ใช้ในการ searchข้างต้น เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทุกปี และเริ่มลดลงในปี2022 ส่วนในปี 2023 ที่จำนวน application ในสาขานี้ตกลงกว่าปี 2022 เกินครึ่ง (*เนื่องจากยังไม่ได้นับจำนวนapplicationที่ยื่นแล้วแต่ยังไม่ได้รับการประกาศโฆษณา) ในขณะที่ %issuedนั้น ค่อยๆลดลงตั้งแต่ช่วงปี 2017 สวนทางกับจำนวนapplicationที่เยอะขึ้น เป็นที่น่าสนใจว่าจำนวน patent application และจำนวน issued patent ในช่วงปีแรกๆมีจำนวนค่อนข้างสูง และเพิ่มขึ้นต่อเนื่องอย่างช้าๆ ซึ่งให้เหินว่างานวิจัยเทคโนโลยีสาขานี้มีการพัฒนามานานแล้ว



รูปที่ 24 แสดงจำนวนของ Tissue Engineering-Patent landscape

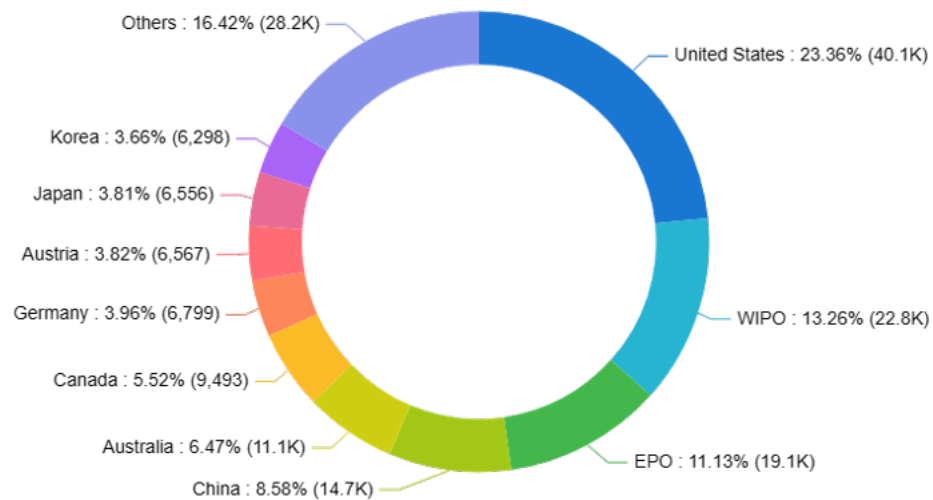
4. Key Inventors ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา: Top5 ประเทศผู้นำเทคโนโลยีเกี่ยวกับ Tissue Engineering (อ้างอิงจากข้อมูลประเทศต้นทางที่มีการ file application) ได้แก่ 1) สหรัฐอเมริกา 2) จีน 3) EPO (European Patent Office) 4) ญี่ปุ่น 5) อังกฤษ



รูปที่ 25 แสดงอัตราส่วนของผู้คิดค้นเทคโนโลยีด้าน Tissue Engineering จากประเทศต่างๆ

*เป็นที่น่าสนใจว่าในสาขา tissue engineering มีประเทศอังกฤษติดโผ Top5 ผู้นำเทคโนโลยีในสาขานี้ด้วย

5. Key Users: Top5 ประเทศผู้ใช้เทคโนโลยี เกี่ยวกับ Tissue Engineering ที่ต้องการให้เทคโนโลยีนั้นมีผลบังคับใช้ ได้แก่ 1) สหรัฐอเมริกา 2) WIPO (Worldwide) 3) ยุโรป EPO (European Patent Office) 4) จีน 5) ออสเตรเลีย



รูปที่ 26 แสดงอัตราส่วนผู้ขอคุ้มครองสิทธิด้าน Tissue Engineering ในประเทศต่างๆ

6. Key Technologies: Heatmap แสดง Top5 ขอบข่ายเทคโนโลยี/ กระบวนการ ที่เกี่ยวข้องกับ Tissue Engineering ที่ได้รับการคุ้มครองโดยทรัพย์สินทางปัญญามากที่สุด 5 อันดับ ได้แก่

- 1) A61F2 implantable devices such as artificial substitutes or replacements for parts of the body, devices providing patency to, or preventing collapsing of, tubular structures, and dental prosthesis
- 2) A61L27 materials for prostheses or for coating prostheses
- 3) A61B17 surgical technologies and methods that complement implantable devices and materials, ensuring their effective implementation
- 4) A61F9 and A61B3 emphasis on ophthalmology within tissue engineering.
- 5) A61K31 organic active ingredients

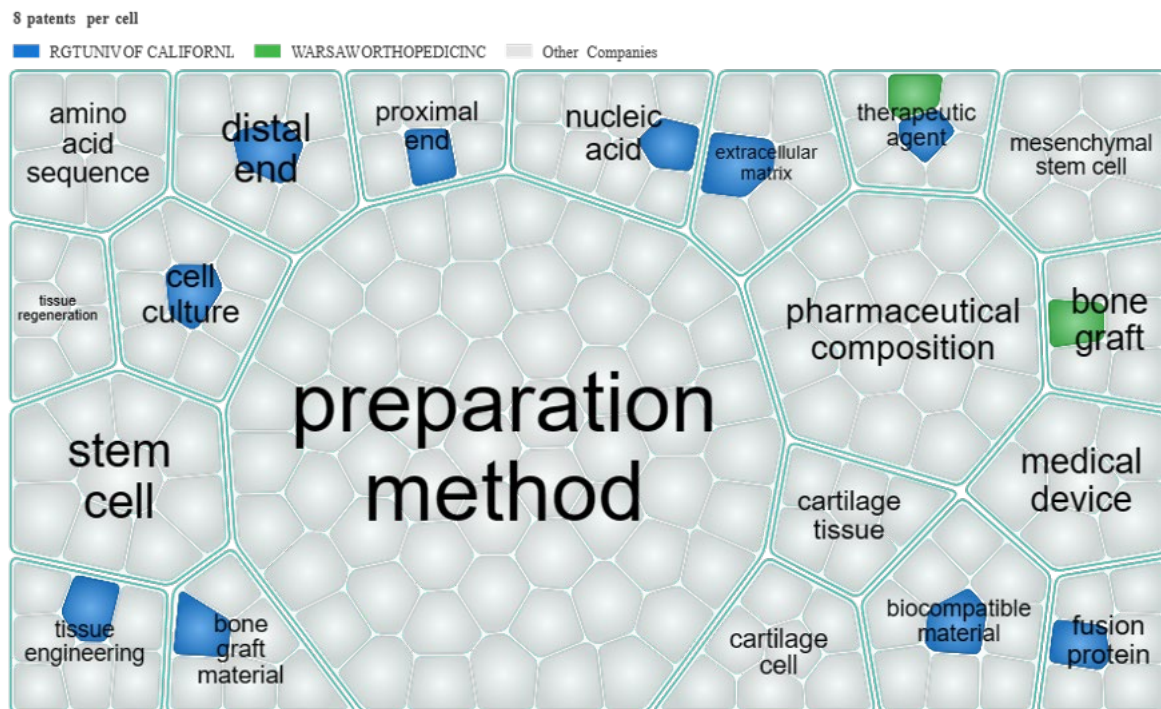


รูปที่ 27 แสดง Key Technologies: Heatmap ด้าน Tissue Engineering

7. Key Assignees: Top5 องค์กร/ หน่วยงานต้นสังกัดที่inventorsของเทคโนโลยีที่เกี่ยวข้องกับ Tissue Engineering สังกัดอยู่ ได้แก่

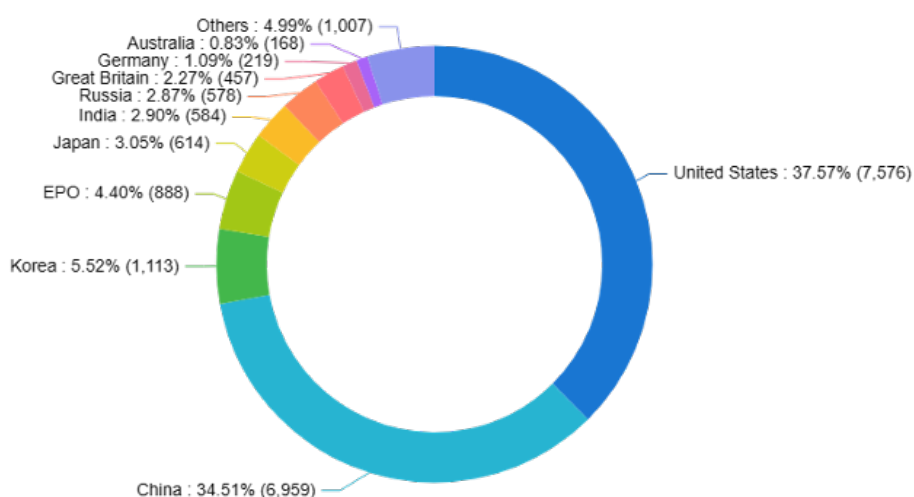
- 1.Canon Inc., Japan
- 2.University of California, USA
- 3.Topcon KK, Japan
- 4.Nidek Co. Ltd., Japan
5. Warsaw Orthopedic, Inc., USA

8. Keywords ที่พบบ่อยใน patent ที่เกี่ยวข้องกับ Tissue Engineering และ องค์กร/ หน่วยงานต้นสังกัดที่inventorsของเทคโนโลยีนั้นสังกัดอยู่ แสดงดังรูปที่ 28



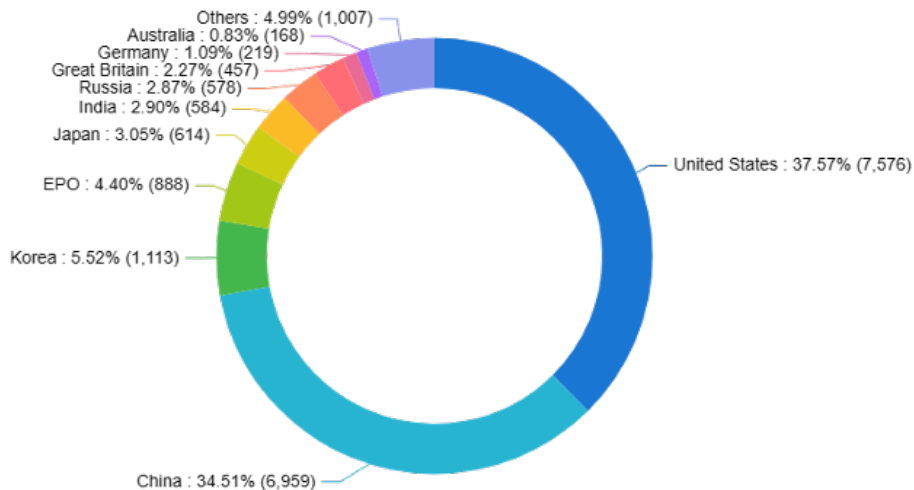
รูปที่ 28 แสดง Keyword ที่มักจะพบใน Patent ที่เกี่ยวข้องกับ Tissue Engineering

โดย Trend 5 ปี ที่ผ่านมา (2018-2023) พบว่า Top 5 Key Inventors ของประเทศผู้นำเทคโนโลยีเกี่ยวกับ Tissue Engineering (อ้างอิงจากข้อมูลประเทศต้นทางที่มีการ file application) ได้แก่ 1)สหรัฐอเมริกา 2) จีน 3) เกาหลี 4) EPO (European Patent Office) 5) ญี่ปุ่น



รูปที่ 29 แสดงอัตราส่วนของผู้คิดค้นเทคโนโลยีด้าน Tissue Engineering จากประเทศต่างๆ ในช่วงปี 2018 – 2023

ในส่วนของ Top 5 Key Users ประเทศผู้ใช้เทคโนโลยี เกี่ยวกับ Tissue Engineering ที่ต้องการให้เทคโนโลยีนั้นมีผลบังคับใช้ ได้แก่ 1) สหรัฐอเมริกา 2) จีน 3) WIPO (Worldwide) 4) EPO 5) อินเดีย *เป็นที่น่าสนใจว่าอินเดียติด Top5 ประเทศปลายทางที่ patent มีผลคุ้มครอง



รูปที่ 30 แสดงอัตราส่วนผู้ขอคุ้มครองสิทธิด้าน Tissue Engineering ในประเทศต่างๆ ในช่วงปี 2018 – 2023

*เป็นที่น่าสนใจว่าอะไรเป็นแรงขับให้อ่องกง เข้ามาติดอันดับ Top5

ในส่วนของ Top 5 Key Technologies: Heatmap แสดงขอบข่ายเทคโนโลยี/ กระบวนการที่เกี่ยวข้องกับ Tissue Engineering ที่ได้รับการคุ้มครองโดยทรัพย์สินทางปัญญามากที่สุด 5 อันดับ ได้แก่

- 1) A61L27 Materials for prostheses, including dental applications
- 2) C12N5 Cell culture technology
- 3) A61F2 Implantable filters and devices
- 4) A61B17 Surgical instruments and methods
- 5) A61K31 Medical preparations containing organic active ingredients



รูปที่ 31 แสดง Key Technologies: Heatmap ด้าน Tissue Engineering ในช่วงปี 2018 – 2023

ในส่วนของ Top5 Key Assignees: Top5 องค์กร/ หน่วยงานต้นสังกัดที่inventorsของเทคโนโลยีที่เกี่ยวข้องกับ Tissue Engineering สังกัดอยู่ ได้แก่

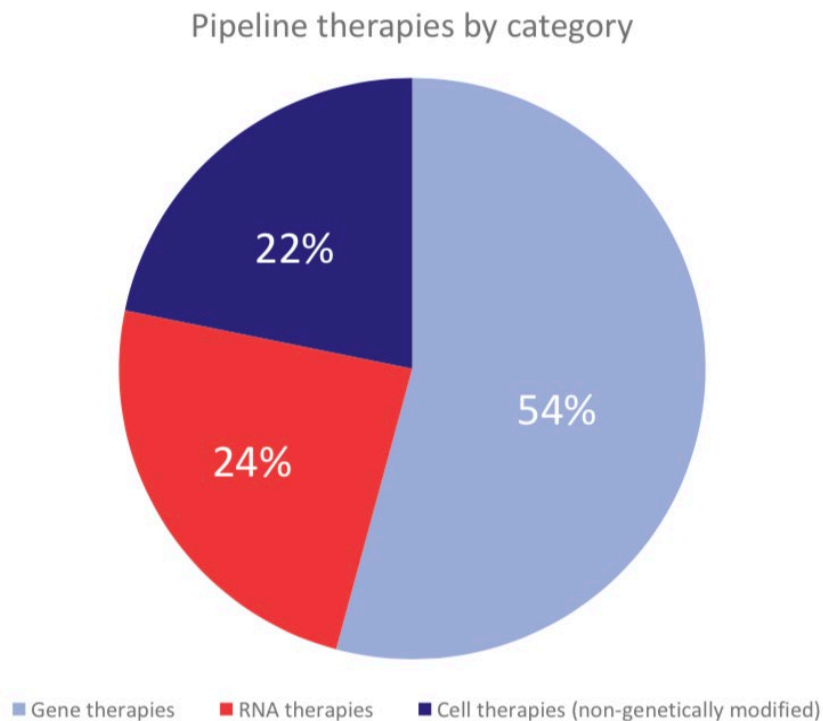
- 1.University of California, USA
- 2.Sichuan university, China
- 3.Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, China
- 4.Massachusetts Institute of Technology, USA
- 5.Zhejiang University, China

*เป็นที่น่าสนใจว่า Top5 หน่วยงานต้นสังกัดเทคโนโลยี tissue engineering ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมาเป็นมหาวิทยาลัยในประเทศอเมริกา และประเทศจีน น่าสังเกตว่าเทคโนโลยีด้านนี้ถูกพัฒนาจากมหาวิทยาลัยมากขึ้น

3.2 Clinical Trail Landscape (รวบรวมข้อมูลโดย น.ส.ลลิตทิพย์ คำรังสี และ นายกัญญ์โกมุท แดงสว่าง)

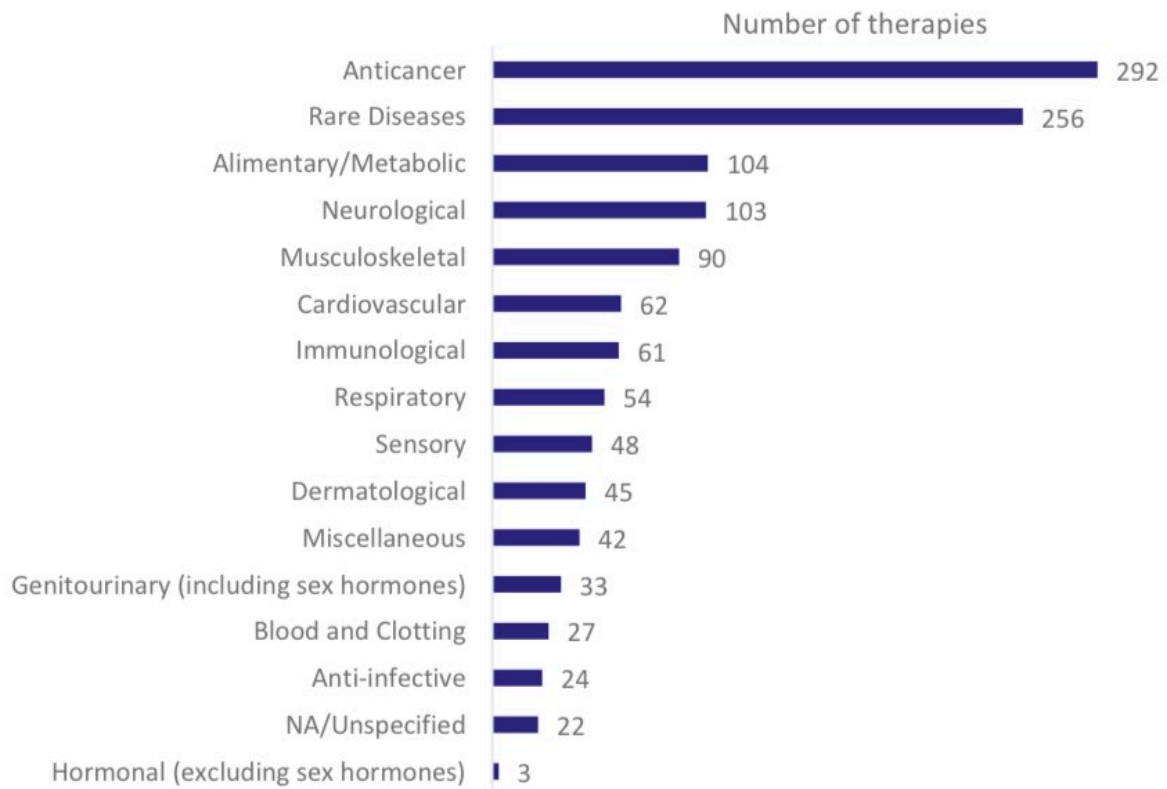
ทางคณะทำงานได้รวบรวมข้อมูลภาพรวม Cell and gene therapy clinical trials ทั่วโลกจากฐานข้อมูลของ American Society of Gene and Cell Therapy (ASGCT) พบว่า มีการศึกษา มากกว่า 3,689 therapies ที่กำลังอยู่ระหว่างการพัฒนาตั้งแต่ pre-clinical ไปจนถึง pre-registration (As of April 2023, ASCGT Q1 2023 Data report) โดย 54% เป็น Cell therapy

(non-genetically modified), 24% เป็นการรักษาด้วย RNA therapy, และ 22% เป็นการรักษาด้วยเทคโนโลยี Gene therapy รวมถึง cell therapy ที่มีการปรับปรุงพันธุกรรม (genetically modified cell therapy) เช่น CAR-T-cell therapy ดังแสดงในรูปที่ 31

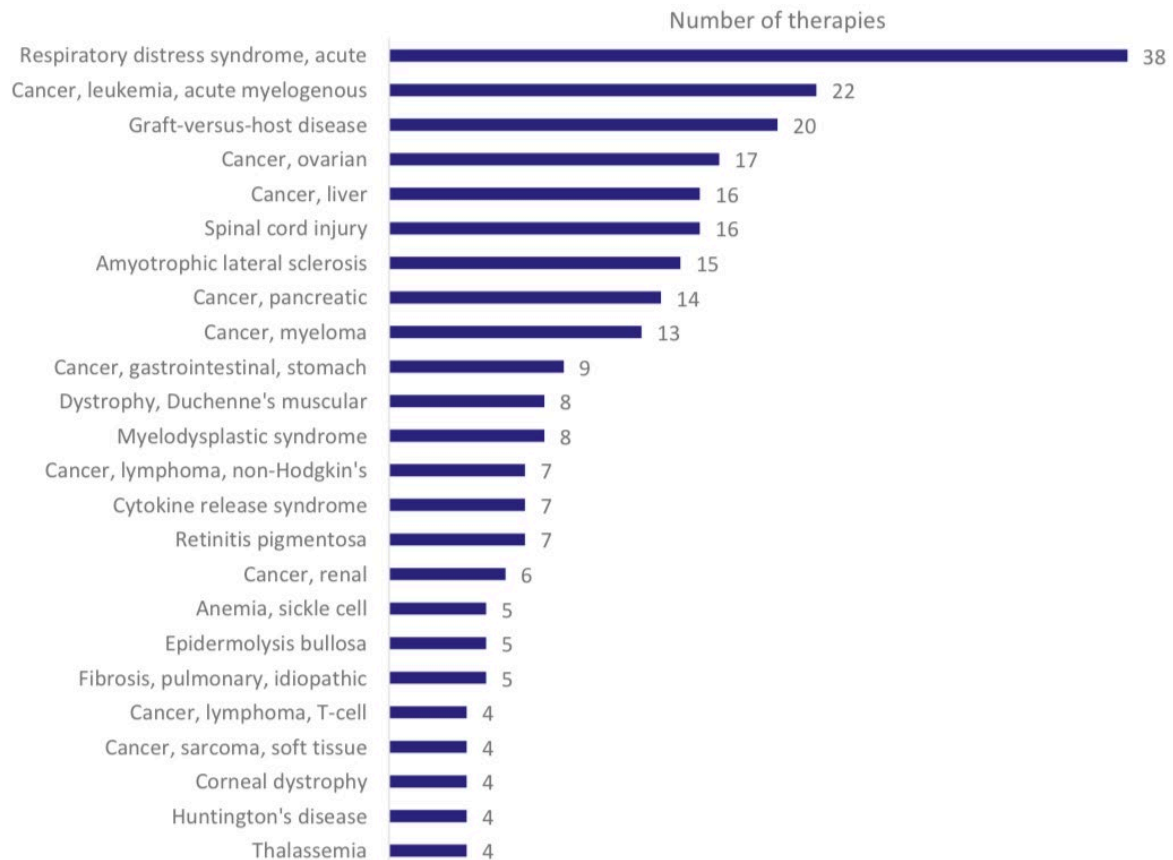


รูปที่ 31 แสดงอัตราส่วนของการศึกษาวิจัยในมนุษย์ในด้าน Gene therapies, RNA Therapies, และ Cell therapies (non-genetically modified)

ในส่วนของการใช้ Cell therapy (non-genetically modified) - มะเร็ง และโรคหายาก rare disease เป็น 2 ขอบข่ายการรักษาที่พบมากสุดใน clinical studies ตั้งแต่ pre-clinical ไปจนถึง pre-registration (รูปที่ 32) รวมถึงโรคอื่นๆ ตัวอย่างเช่น Acute respiratory distress syndrome, COVID-19 complications, Osteoarthritis ซึ่งถ้าเจาะลึกลงไปในกลุ่มโรคหายากก็จะพบว่า Top3 oncology indications ได้แก่ acute myelogenous leukemia, ovarian cancer และ liver cancer ในขณะที่ Top3 non-oncology indications ได้แก่ acute respiratory distress syndrome, graft-versus- host disease, และ spinal cord injury (รูปที่ 33)

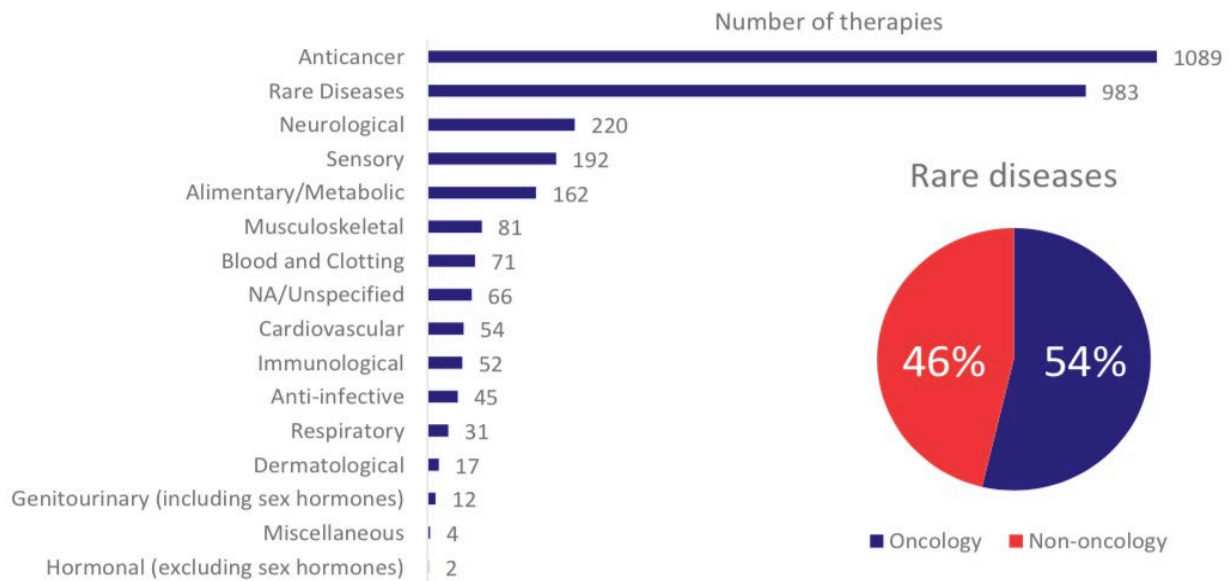


รูปที่ 32 ภาพรวม Clinical trial number ของผลิตภัณฑ์วิจัยด้าน Cell therapy ในการรักษาโรคในสาขาต่างๆ



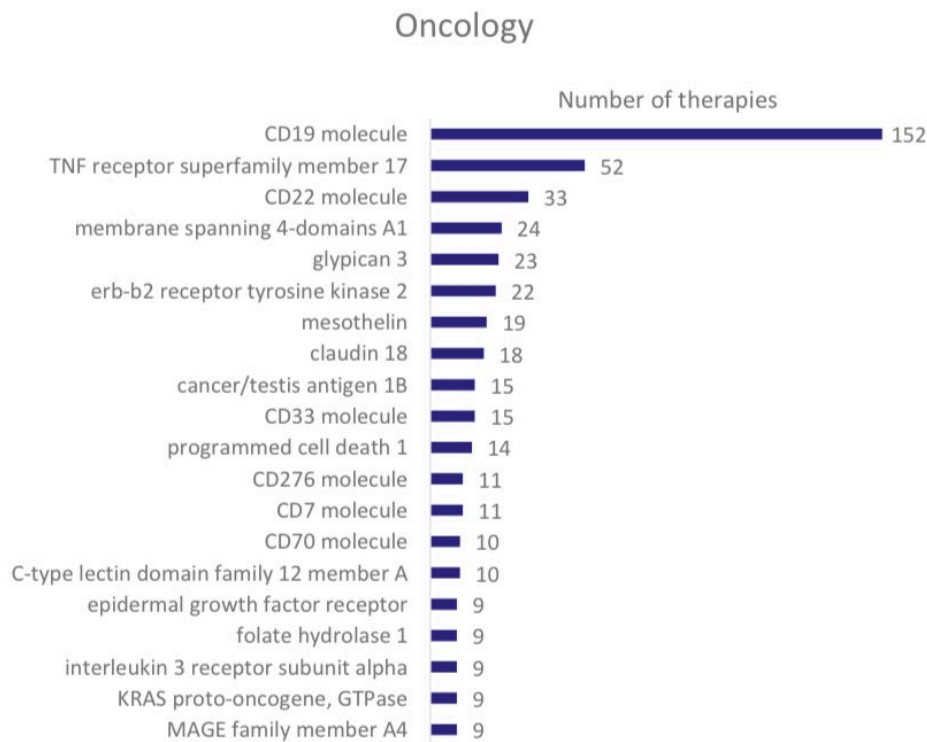
รูปที่ 33 ภาพรวม Clinical trial number ของผลิตภัณฑ์วิจัยด้าน Cell therapy
ในการใช้สำหรับโรครักษาหายากต่างๆ

ในส่วนของการใช้ Gene therapy - มะเร็ง และโรคหายาก rare disease เป็น 2 ขอบข่ายการรักษาที่พบมากสุดใน clinical studies ตั้งแต่ pre-clinical ไปจนถึง pre-registration ซึ่งถ้าเจาะลึกลงไปในกลุ่มโรคหายากก็จะพบว่าเกินครึ่งเป็นโรคมะเร็งเช่นกัน ตัวอย่างเช่น Myeloma, Non-Hodgkin's lymphoma, Acute myelogenous leukemia, B-cell lymphoma, Ovarian cancer เป็นต้น ดังแสดงในรูปที่ 34 (As of April 2023, ASCGT Q1 2023 Data report)

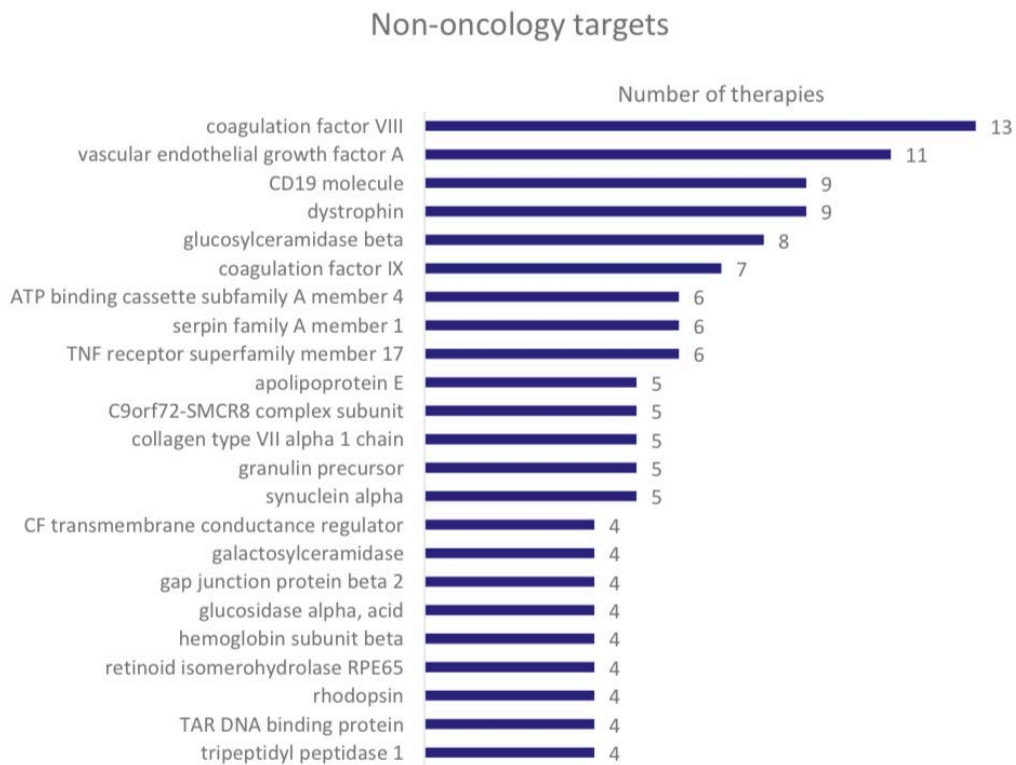


รูปที่ 34 ภาพรวม Clinical trial number ของผลิตภัณฑ์วิจัยด้าน Gene therapy ในการรักษาโรคในสาขาต่างๆ

โดย CD19, B-cell maturation antigen (BCMA) หรือที่รู้จักกันในชื่อ TNF receptor superfamily member 17 และ CD22 molecule เป็น Top3 target การรักษาสำหรับโรคมะเร็ง (รูปที่ 35) ในขณะที่ Coagulation factor VIII และ vascular endothelial growth factor A เป็น Top2 target การรักษาโรคอื่นๆนอกเหนือจากโรคมะเร็ง (รูปที่ 36)

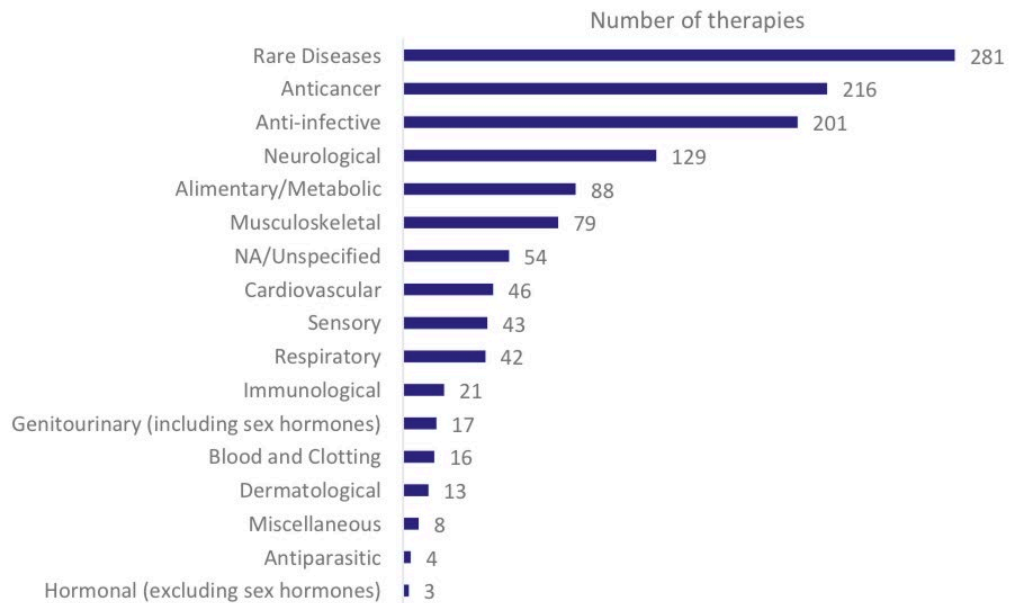


รูปที่ 35 ภาพรวม Clinical trial number ของผลิตภัณฑ์วิจัยด้าน Gene therapy ในการรักษาโรคมะเร็งชนิดต่างๆ

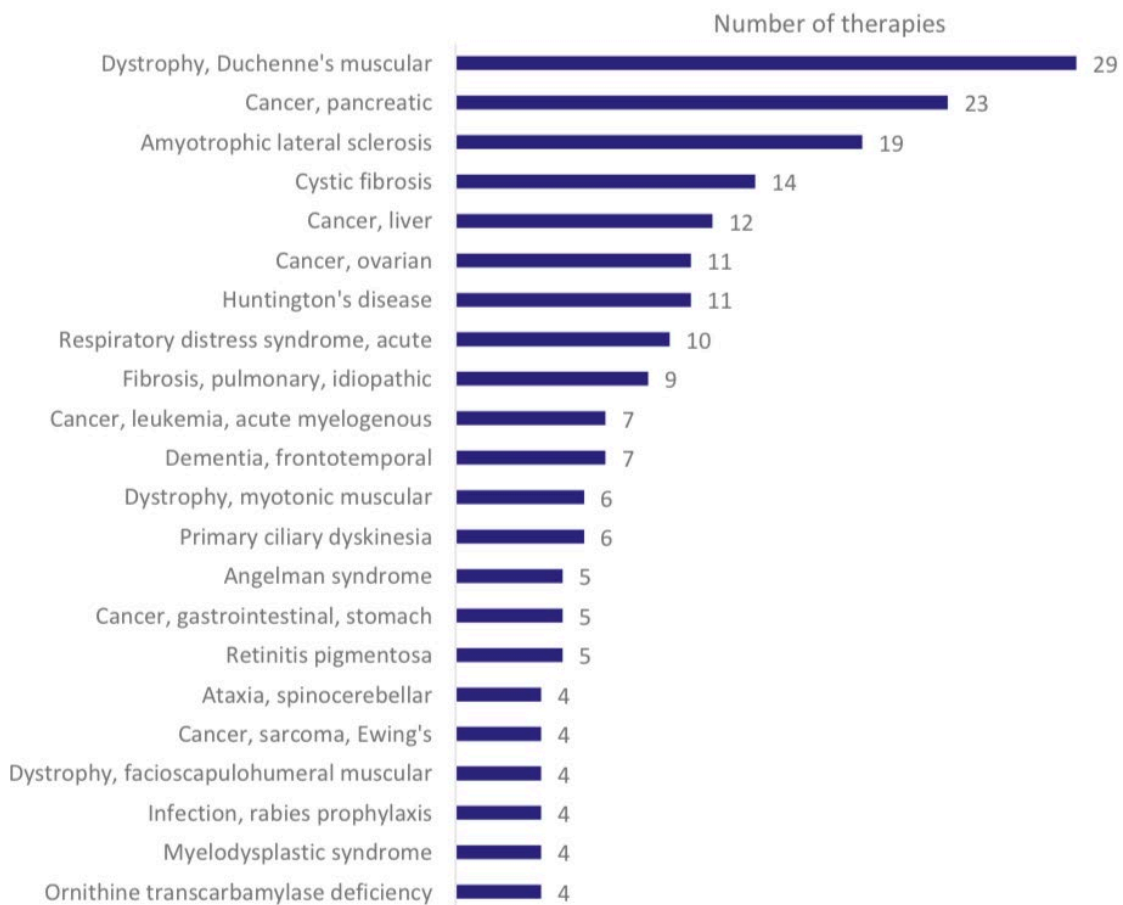


รูปที่ 36 ภาพรวม Clinical trial number ของผลิตภัณฑ์วิจัยด้าน Gene therapy
สำหรับใช้โรครักษาหายากต่างๆ

ในส่วนของการใช้ RNA therapy โดยการใช้การรักษาด้วย messenger RNA (mRNA) และ RNA interference (RNAi) เป็นหลัก โดยมุ่งเน้นไปที่การรักษาโรคหายาก Rare diseases ตามมาด้วยโรคมะเร็ง และ โรคติดเชื้อ ตามลำดับ (รูปที่ 37) ซึ่งถ้าเจาะลึกลงไปในกลุ่มโรคหายากก็จะพบว่า Top 3 rare oncology indications ได้แก่ pancreatic, liver, และ ovarian cancer ส่วน Top 3 non-oncology rare diseases ได้แก่ Duchenne's muscular dystrophy, amyotrophic lateral sclerosis และ cystic fibrosis ตามลำดับ (รูปที่ 38)



รูปที่ 37 ภาพรวม Clinical trial number ของผลิตภัณฑ์วิจัยด้าน RNA therapy ในการรักษาโรคในสาขาต่างๆ

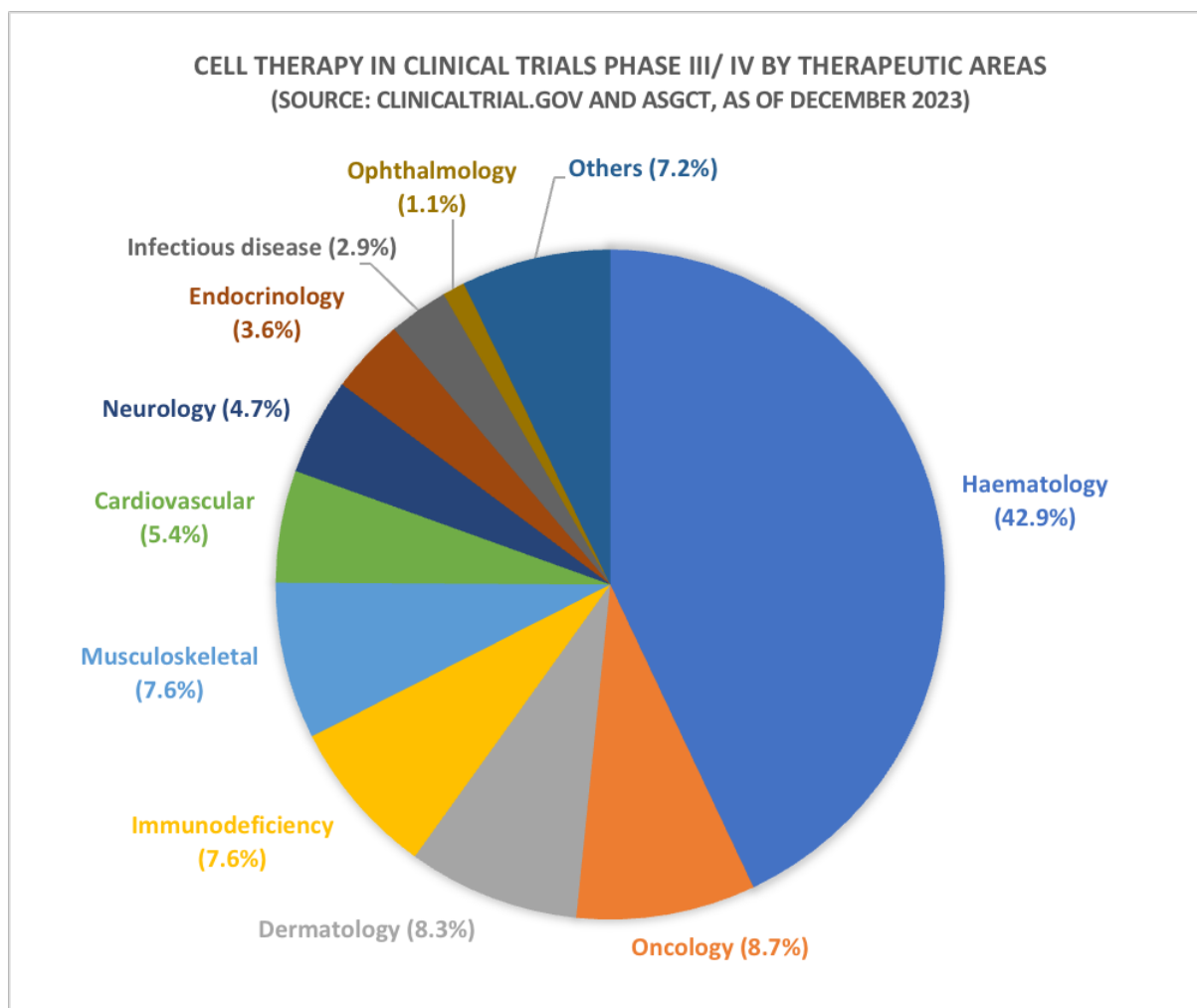


รูปที่ 38 ภาพรวม Clinical trial number ของผลิตภัณฑ์วิจัยด้าน RNA therapy สำหรับใช้โรครักษาหายากต่างๆ

นอกจากนี้ทางคณะผู้วิจัยได้สนใจรวบรวม คัดเลือก จัดกลุ่มข้อมูล Investigational products ใน Therapies โรคต่างๆ ที่กำลังทดสอบอยู่ใน clinical trial phase 3 และ 4 จากฐานข้อมูล <http://clinicaltrial.gov> และ ASGCT ซึ่งน่าจะเป็นเทคโนโลยี หรือผลิตภัณฑ์ที่มีความพร้อมสูงและใกล้ได้รับ อนุมัติ โดยพบ key findings ที่น่าสนใจ ดังนี้

Key finding 1: Cell therapy

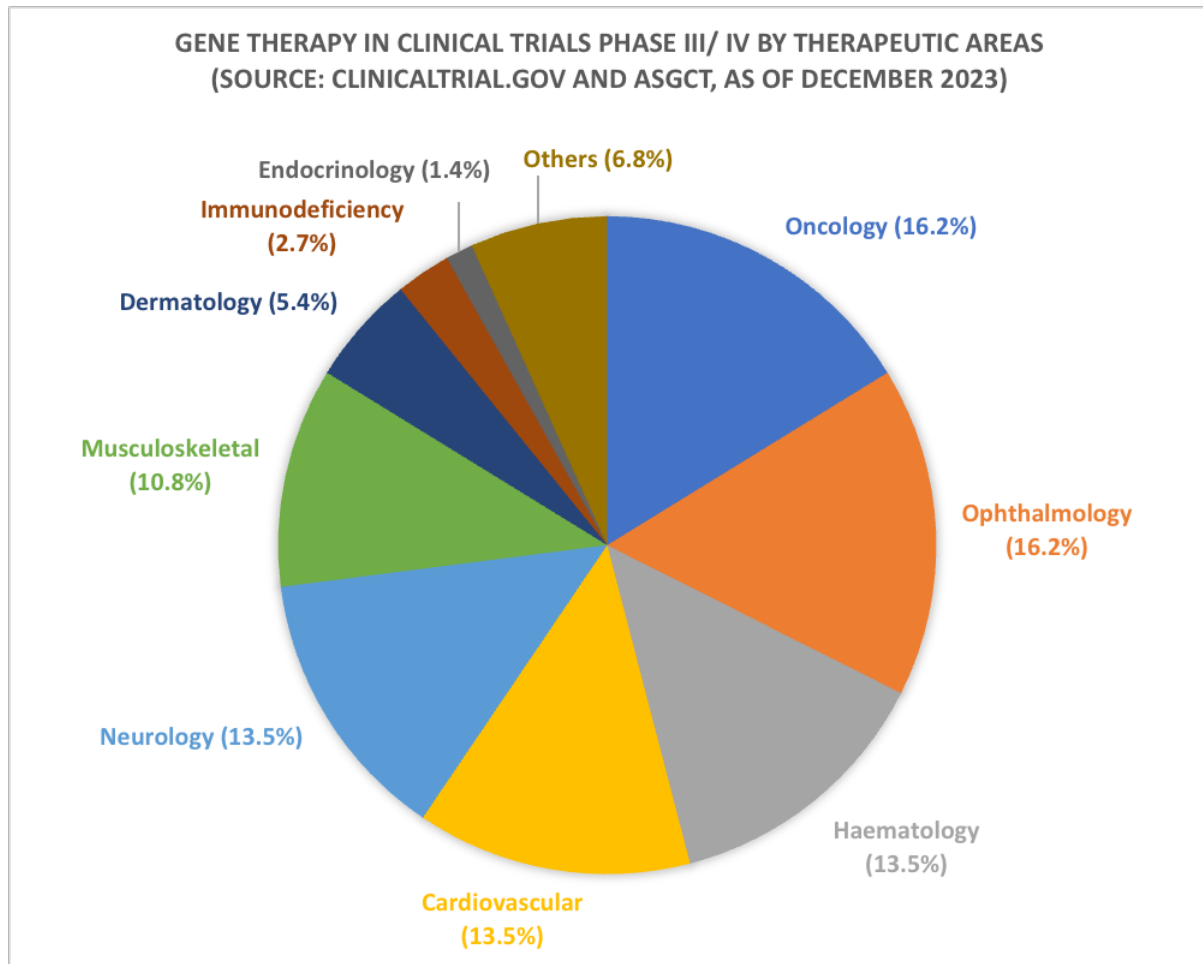
จากการสืบค้นด้วย keywords ที่ใช้ดังต่อไปนี้ “cell therapy, cellular therapy, cell, stem cell, CAR-T, CD34 cells, mesenchymal stem cells, cord blood stem cells” พบ studies ใน clinical trial phase 3 และ 4 ทั้งหมด 277 studies โดยมุ่งเน้นเพื่อการรักษาโรกระบบเลือดมากที่สุด ตามมาด้วย โรคมะเร็ง และโรคผิวหนัง โรคทางระบบภูมิคุ้มกัน โรคกระดูกและข้อ ตามลำดับ



รูปที่ 39 จำนวน Clinical trials ของผลิตภัณฑ์วิจัย Cell Therapy ในการใช้รักษาโรคในสาขาต่างๆ

Key finding 2: Gene therapy

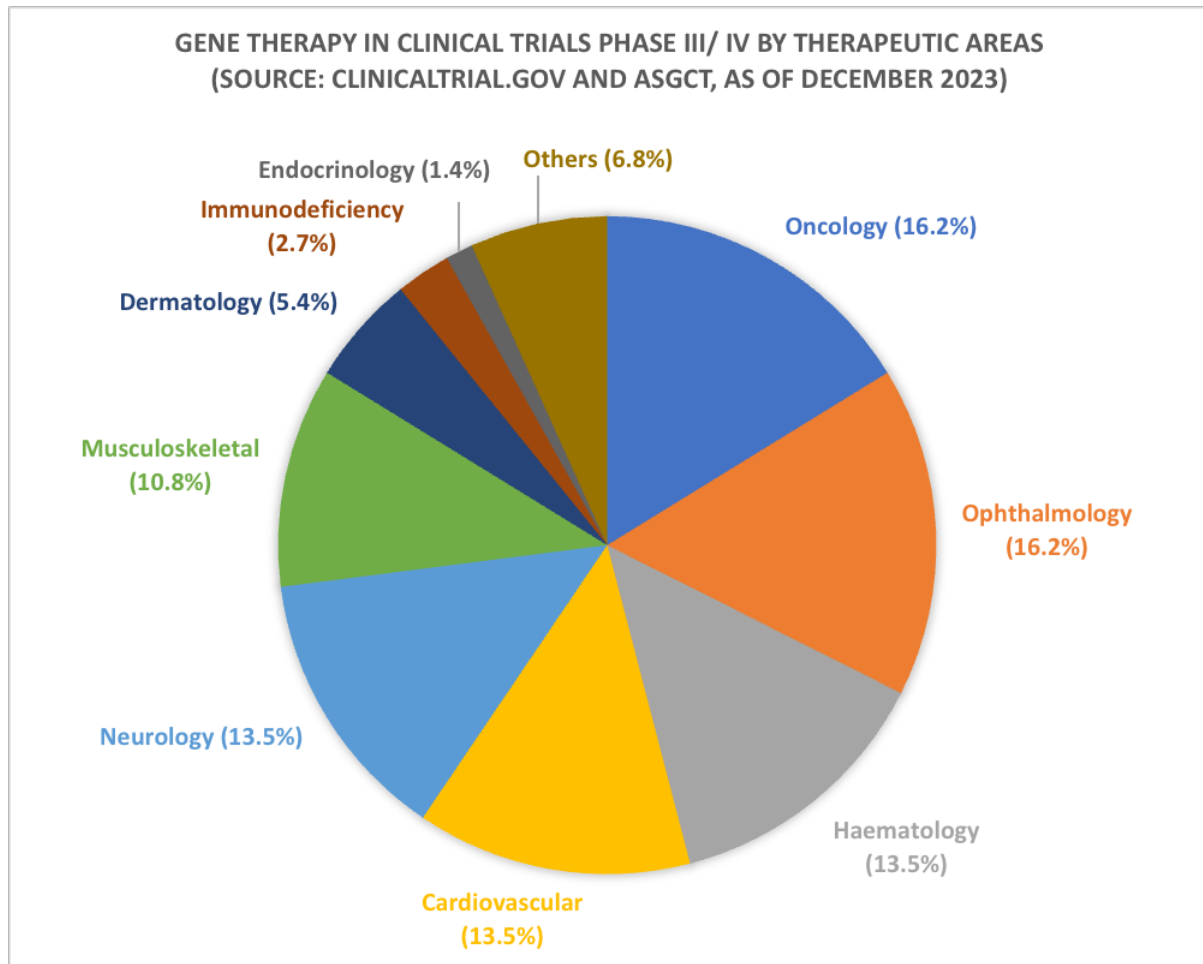
จากการสืบค้นด้วย keywords ที่ใช้ดังต่อไปนี้ “gene therapy, adenovirus vector-based gene therapy, HSV-1 gene therapy” พบ studies ใน clinical trial phase 3 และ 4 ทั้งหมด 74 studies โดยมุ่งเน้นเพื่อการรักษาโรคมะเร็ง และโรคเกี่ยวกับดวงตา ตามมาด้วยโรคเลือด โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคระบบประสาท และโรคกระดูกและข้อ ตามลำดับ



รูปที่ 40 จำนวน Clinical trials ของผลิตภัณฑ์วิจัย Gene Therapy ในการใช้รักษาโรคในสาขาต่างๆ

Key finding 3: Tissue engineering

จากการสืบค้นด้วย keywords ที่ใช้ดังต่อไปนี้ “tissue engineering, tissue culture, cartilage, bone, skin, cornea, cardiac” พบ studies ใน clinical trial phase 3 และ 4 ทั้งหมด 30 studies ซึ่งมีจำนวน ไม่มากนัก โดยมุ่งเน้นเนื้อเยื่อกลุ่มกระดูกอ่อน cartilage ผิวหนัง กระดูก และกระจกตา ตามลำดับ

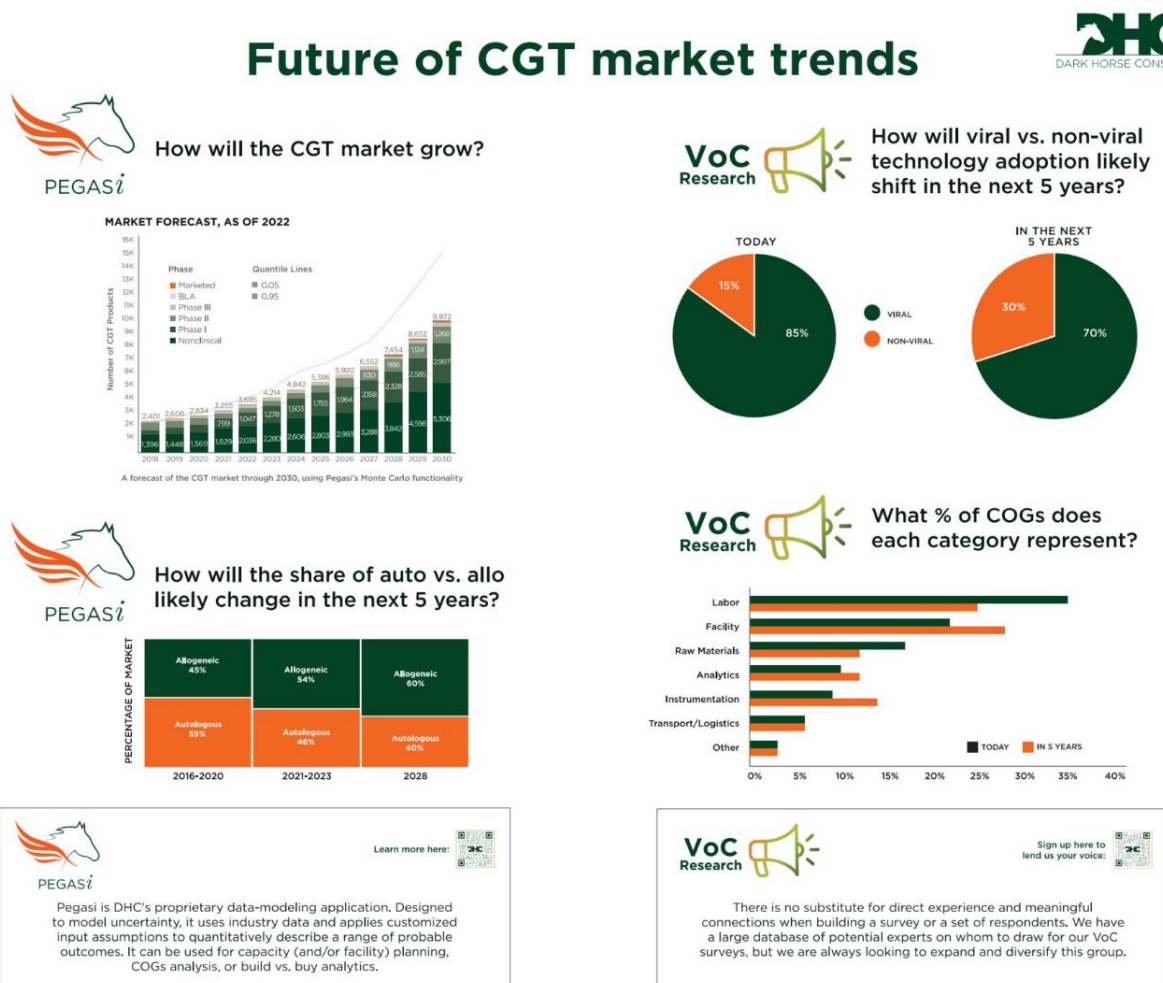


รูปที่ 41 จำนวน Clinical trials ของผลิตภัณฑ์วิจัย RNA Therapy ในการใช้รักษาโรคในสาขาต่างๆ

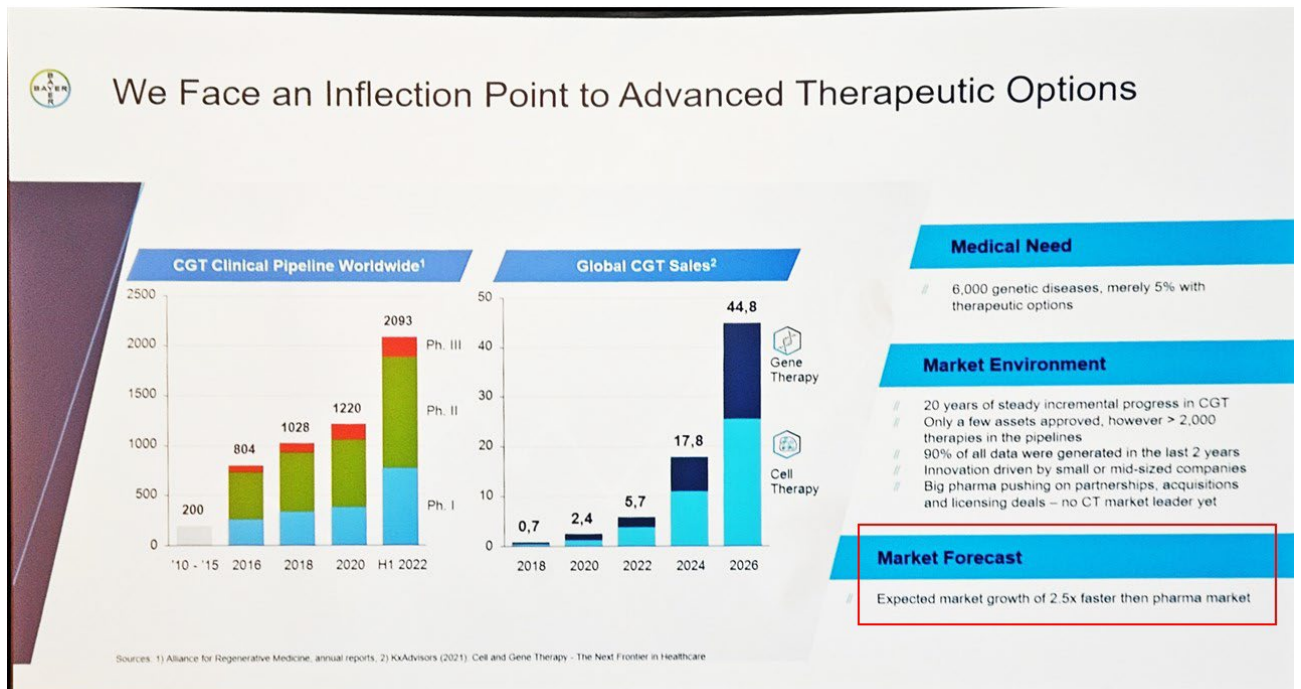
4. แนวโน้มการพัฒนา ตลาด และการลงทุนด้าน ATMPs

จากข้อมูลการสำรวจแนวโน้มการเติบโตของกลุ่มตลาดผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัด (Cell & Gene Therapies) ของ บริษัท ดาร์ค ฮอร์ส คอนซัลติ้ง (Dark Horse Consulting) ดังรูปที่ 42 ซึ่งมาจากการวิเคราะห์ผ่านซอฟต์แวร์การสร้างแบบจำลองเชิงปริมาณ Pegasi และการสัมภาษณ์ความเห็นจากกลุ่มลูกค้า (Voice of customers; VoC) พบว่า อัตราการเพิ่มขึ้นของจำนวนผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัดคาดว่าจะเพิ่มขึ้นทุกๆ ปี และจะมีจำนวนผลิตภัณฑ์ที่เข้าสู่ระยะ non-Clinical trial จำนวน 5,306 รายการ, ระยะ Clinical trial phase I จำนวน 2,997 รายการ, Clinical trial phase II จำนวน 1,268 รายการ ในปี ค.ศ. 2030 หรือ พ.ศ. 2573 ซึ่งคาดว่าจะสัดส่วนของประเภทผลิตภัณฑ์จะเป็น Allogenic มากกว่า Autologous ประมาณ 60:40 จะเห็นว่าแนวโน้มของการใช้ผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัดสำหรับคนหนุ่มมากมีอัตราสูงขึ้น

นอกจากนี้ เทคโนโลยีสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัด (Cell & Gene Therapies) พบว่า ในอีก 5 ปีข้างหน้า กลุ่มเทคโนโลยี non-Viral จะขยายตัวเพิ่มขึ้น จาก 15% เป็น 30% และกลุ่มเทคโนโลยี Viral จะลดลงจาก 85% เป็น 70% ซึ่งในประเทศไทยมีการวิจัยและพัฒนาเทคโนโลยีทั้ง 2 แบบอยู่เช่นกัน ดังนี้ (1) กลุ่ม non-Viral ได้แก่ Mesenchymal stem cell (2) กลุ่ม Viral ได้แก่ CD19 CAR T-cell แบบ Allogenic



รูปที่ 42 แสดง Future of CGT Market Trends โดย บริษัท ดาร์ค ฮอร์ส คอนซัลติ้ง ประเทศสหรัฐอเมริกา

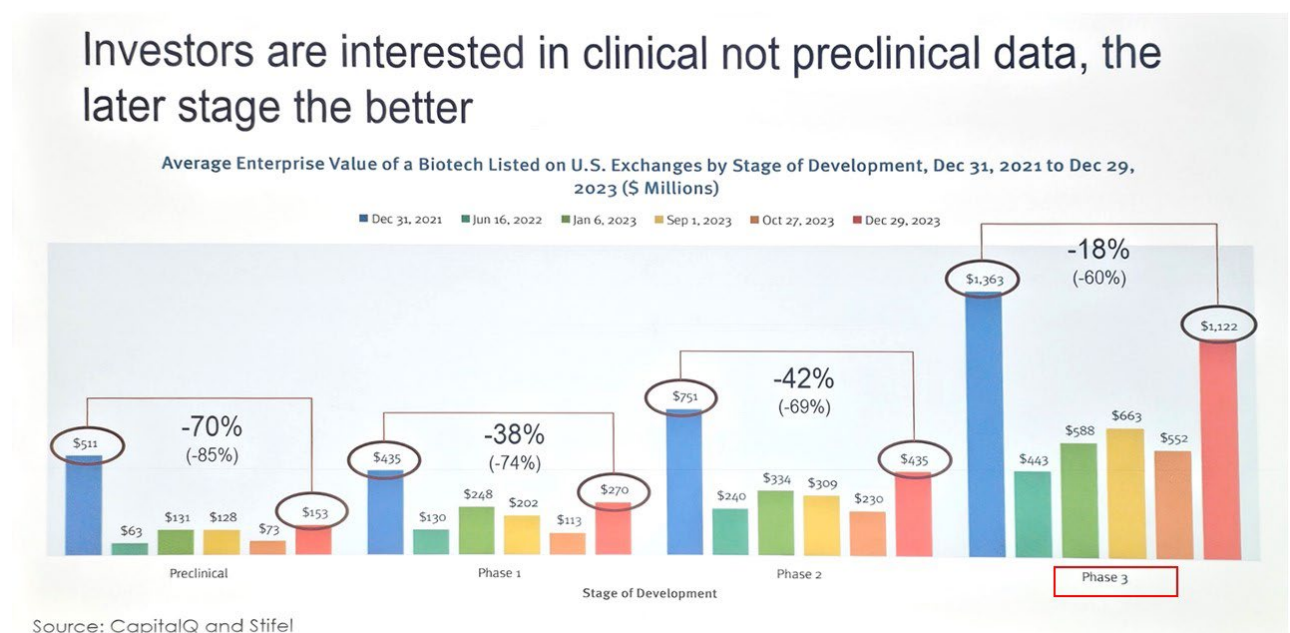


รูปที่ 43 แสดงแนวโน้มการพัฒนาและการให้บริการด้วยผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัด โดยบริษัท ไบเออร์

จากรูปที่ 43 แสดงข้อมูลเกี่ยวกับแนวโน้มของการรักษาด้วยเซลล์และยีนบำบัด (CGT) ซึ่งกำลังเข้าสู่จุดเปลี่ยนสำคัญ แผนภูมิแรกแสดงการเติบโตของการทดลองทางคลินิก CGT ทั่วโลก โดยเพิ่มจาก 200 การทดลองในปี 2010-2015 เป็น 2093 การทดลองในครั้งแรกของปี 2022 แบ่งเป็นเฟส 1, 2 และ 3 แผนภูมิที่สองแสดงการคาดการณ์ยอดขาย CGT ทั่วโลก คาดว่าจะเพิ่มจาก 0.7 พันล้านดอลลาร์ในปี 2018 เป็น 44.8 พันล้านดอลลาร์ในปี 2026 โดยแบ่งเป็นการรักษาด้วยยีนและเซลล์บำบัด ส่วนข้อมูลด้านขวาระบว่ามีโรคทางพันธุกรรมประมาณ 6,000 โรค แต่มีเพียง 5% ที่มีทางเลือกในการรักษา ตลาด CGT มีความก้าวหน้าอย่างต่อเนื่องมา 20 ปี แม้จะมีการอนุมัติเพียงไม่กี่รายการ แต่มีการรักษามากกว่า 2,000 รายการในขั้นตอนการพัฒนา โดย 90% ของข้อมูลทั้งหมดถูกสร้างขึ้นในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา นวัตกรรมส่วนใหญ่มาจากบริษัทขนาดเล็กและขนาดกลาง ในขณะที่บริษัทขนาดใหญ่มุ่งเน้นการสร้างพันธมิตร การซื้อกิจการ และการให้สิทธิการใช้งาน ทั้งนี้ยังไม่มีผู้นำตลาดที่ชัดเจน การคาดการณ์ตลาดระบุว่า การเติบโตของตลาด CGT จะเร็วกว่าตลาดยาทั่วไปถึง 2.5 เท่า แสดงให้เห็นถึงศักยภาพที่สูงของเทคโนโลยีการรักษานี้ในอนาคต

นอกจากนั้นข้อมูลด้านการลงทุนที่เก็บรวบรวมโดย CapitalQ and Stifel ดังรูปที่ 43 พบว่ามูลค่าเฉลี่ยของบริษัทเทคโนโลยีชีวภาพที่จดทะเบียนในตลาดหลักทรัพย์สหรัฐฯ ตามระยะการพัฒนาผลิตภัณฑ์ ตั้งแต่ธันวาคม 2021 ถึงธันวาคม 2023 โดยแบ่งเป็น 4 ระยะ: ก่อนคลินิก, เฟส 1, เฟส 2 และเฟส 3 ข้อมูลชี้ให้เห็นว่านักลงทุนให้ความสำคัญกับข้อมูลทางคลินิกมากกว่าข้อมูลก่อนคลินิก โดยบริษัทที่มีผลิตภัณฑ์ในระยะท้ายของการพัฒนามีมูลค่าสูงกว่า ในช่วงเวลาที่ศึกษา มูลค่าบริษัทในทุกระยะลดลงอย่างมาก โดยระยะก่อนคลินิกลดลงมากที่สุดถึง 70% (จาก \$511 ล้านเหลือ \$153 ล้าน) ขณะที่เฟส 3 ลดลงน้อยที่สุดที่ 18% (จาก \$1,363 ล้านเหลือ \$1,122 ล้าน) แม้จะมีการลดลงโดยรวม แต่บริษัทในเฟส 3 ยังคงมีมูลค่าสูงที่สุด

ตลอดช่วงเวลา ตามด้วยเฟส 2, เฟส 1 และระยะก่อนคลินิกตามลำดับ สะท้อนให้เห็นว่านักลงทุนให้ความสำคัญกับผลิตภัณฑ์ที่ใกล้ออกสู่ตลาดมากกว่า นอกจากนี้ ข้อมูลยังแสดงเปอร์เซ็นต์การลดลงสูงสุดในวงเล็บ บ่งชี้ถึงความผันผวนของมูลค่าในแต่ละระยะ โดยระยะก่อนคลินิกมีความผันผวนสูงสุดที่ 85% และเฟส 3 มีความผันผวนต่ำสุดที่ 60% โดยสรุป ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่านักลงทุนให้ความสำคัญกับบริษัทที่มีผลิตภัณฑ์ในระยะท้ายของการพัฒนามากกว่า แม้ว่าอุตสาหกรรมโดยรวมจะเผชิญกับการลดลงของมูลค่าอย่างมีนัยสำคัญในช่วงเวลาที่ศึกษาก็ตาม



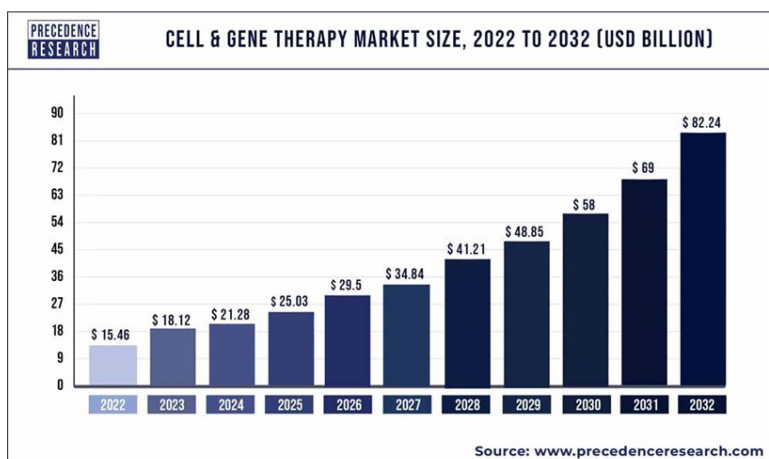
รูปที่ 43 แสดงมูลค่าเฉลี่ยบริษัทเทคโนโลยีชีวภาพที่จดทะเบียนในตลาดหลักทรัพย์สหรัฐฯ ตามระยะการ
พัฒนาผลิตภัณฑ์

ตารางที่ 1 แสดงตัวอย่างรายการของผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัดที่ได้รับการอนุมัติในปัจจุบันและคาดว่าจะได้รับการอนุมัติในอนาคต

	Therapy	Indication	Status
Regulation decision schedule	Lifileucel (Jovance Biotherapeutics)	Cell Therapy (Metastatic melanoma)	24 กุมภาพันธ์ 2024 (FDA); EMA MAA submission possible in H1 2024
	Libmeldy (Orchard Therapeutics)	Gene Therapy (Metachromatic leukodystrophy)	18 มีนาคม 2024 (FDA)
	Casgevy (Vertex Pharmaceuticals & CRISPR Therapeutics)	Gene Editing Therapy (Sickle cell disease and Beta thalassemia)	FDA decision for B-thalassemia for Q1 2024; EU decision for sickle cell disease and B-thalassemia anticipated in Q1 2024
	Kresladi (Rocket Pharmaceuticals)	Gene Therapy (Leukocyte Adhesion Deficiency-1)	31 มีนาคม 2024 (FDA)
	Fidanacogene Elaparvovec (Pfizer)	Gene Therapy (Hemophilia B)	27 เมษายน 2024 (FDA); MAA accepted; 2024 decision possible (EU)
BLA or MMA Submitted to the Regulatory	EB-101 (Abeona Therapeutics)	Cell Therapy (Dystrophic epidermolysis bullosa)	2024 FDA approval decision possible
	Afami-cel (Adaptimmune Therapeutics)	Cell Therapy (Advanced synovial sarcoma)	2024 FDA approval decision possible
	Vyjuvek (Krystal Biotech)	Gene Therapy (Dystrophic Epidermolysis Bullosa)	2024 EU approval decision possible
	Obe-cel (Autolus Therapeutics)	CAR-T Cell Therapy (R/R B-cell acute lymphoblastic leukemia)	2024 FDA approval decision possible; EMA MAA submission possible in H1-2024
	Upstaza (PTC Therapeutics)	Gene Therapy (AADC deficiency)	2024 FDA approval decision possible
	Elevidys (Sarepta Therapeutics and Roche)	Gene Therapy (Duchenne Muscular Dystrophy)	2024 EU approval decision possible

ATMP Market

Report Coverage	Details
Market Size in 2023	USD 18.12 Billion
Market Size by 2032	USD 82.24 Billion
Growth Rate from 2023 to 2032	CAGR of 18.3%



รูปที่ 44 แสดงการพยากรณ์การเติบโตของมูลค่าตลาดด้าน ATMPs โดย Precedencer research

รูปที่ 44 แสดงข้อมูลเกี่ยวกับตลาดผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง โดยข้อมูลแสดงการคาดการณ์การเติบโตของตลาดนี้ตั้งแต่ปี 2022 ถึง 2032 โดยในปี 2023 ตลาดมีมูลค่า 18.12 พันล้านดอลลาร์สหรัฐ และคาดว่าจะเติบโตเป็น 82.24 พันล้านดอลลาร์สหรัฐในปี 2032 ด้วยอัตราการเติบโตเฉลี่ยต่อปี (CAGR) ที่ 18.3% แผนภูมิแท่งแสดงให้เห็นถึงการเติบโตอย่างต่อเนื่องของมูลค่าตลาดในแต่ละปี โดยเริ่มจาก 15.46 พันล้านดอลลาร์สหรัฐในปี 2022 และเพิ่มขึ้นอย่างก้าวกระโดดในแต่ละปี เช่น 21.28 พันล้านในปี 2024, 29.5 พันล้านในปี 2026, 41.21 พันล้านในปี 2028 และ 58 พันล้านในปี 2030 ก่อนจะถึงจุดสูงสุดที่ 82.24 พันล้านในปี 2032 การเติบโตอย่างรวดเร็วนี้สะท้อนให้เห็นถึงความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีและความต้องการที่เพิ่มขึ้นสำหรับการรักษาด้วยเซลล์และยีนบำบัด ซึ่งมีศักยภาพในการรักษาโรคที่ซับซ้อนและโรคทางพันธุกรรม ข้อมูลนี้ชี้ให้เห็นว่าตลาด ATMPs กำลังเข้าสู่ช่วงการเติบโตที่สำคัญ โดยคาดว่าจะมีการลงทุนและพัฒนานวัตกรรมใหม่ๆ อย่างต่อเนื่องในทศวรรษหน้า ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงครั้งสำคัญในวงการแพทย์และการรักษาโรค

4.1 Top 10 of ATMP Event in 2023

Susan Nicholas, CEO ของบริษัท Propel Biosciences ได้ทำการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล 1 ปีที่ผ่านมา ของปี ค.ศ. 2023 ที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัดเป็นจำนวนมากสำหรับการรักษาด้วยเทคโนโลยีขั้นสูงและเป็นความหวังของการรักษาแบบใหม่ในอนาคตที่ช่วยรักษาชีวิตผู้ป่วยให้หายเป็นจำนวนมาก โดยได้มีการจัดอันดับประเด็นสำคัญ 10 ประเด็นที่น่าสนใจ ดังนี้

(1) Time to talk Global Patient Access

ถึงเวลาแล้วที่ต้องมีการพูดถึงความสำคัญของการเข้าถึงการรักษาด้วยเทคโนโลยีใหม่ด้วยการใช้เซลล์หรือยีนบำบัด ขณะนี้ทั่วโลกมีประชากรประมาณ 200 – 300 ล้านคนที่มีการกลายพันธุ์ของยีน และบางส่วนเป็นกลุ่มคนที่เปราะบาง ด้อยโอกาส ในการเข้าถึงการรักษาพยาบาลที่มีประสิทธิภาพ เช่น สหรัฐอเมริกา มีกลุ่มเปราะบางและผู้ด้อยโอกาส จำนวน 100,000 ราย, อังกฤษ มีกลุ่มเปราะบางและผู้ด้อยโอกาส จำนวน 15,000 ราย, ยุโรป มีกลุ่มเปราะบางและผู้ด้อยโอกาส จำนวน 52,000 ราย เป็นต้น นาย Samarth Kulkarni, CEO ของบริษัท CRISPR ได้กล่าวว่า “เราจะต้องเริ่มคิดหาวิธีที่แตกต่างสำหรับการผลิตเซลล์บำบัดโดยไม่มีต้นทุนค่าใช้จ่ายมากเกินไป” เพื่อให้ประชากรกลุ่มเปราะบางและผู้ด้อยโอกาสสามารถเข้าถึงการรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพ คำถามที่เกิดขึ้นจากเรื่องดังกล่าว คือ เราสามารถเข้าถึงโมเดลการผลิต, เครื่องมือ และเทคโนโลยีได้หรือไม่ รวมถึงรูปแบบการดูแลผู้ป่วยแบบ point of care ควรจะเป็นแบบ Decentralized หรือ Centralized ซึ่งเป็นเรื่องในประเทศไทยก็ต้องควรพิจารณาและเริ่มต้นศึกษาแนวทางเช่นเดียวกัน

(2) First CRISPR Therapy Approvals

เมื่อเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2566 องค์การควบคุมยาและผลิตภัณฑ์ดูแลสุขภาพ (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) ของอังกฤษ ซึ่งมีหน้าที่คล้ายกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของไทย ได้อนุมัติการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด “Exa-cel” โดยมีชื่อทางการค้าว่า “Casgevy” ที่ผลิตจากเทคโนโลยี CRISPR ของบริษัท Vertex Pharmaceuticals และบริษัท CRISPR Therapeutics สำหรับการรักษาโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว¹ (Sickle-cell disease; SCD) และโรคปิตาธาลัสซีเมีย² (Beta Thalassemia) หลังจากนั้นไม่นานทาง US-FDA ก็ได้อนุมัติการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ดังกล่าวเช่นเดียวกัน นอกจากนี้ ทาง US-FDA ได้อนุมัติการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด “Lovo-cel” โดยมีชื่อทางการค้าว่า “Lyfgenia” จากบริษัท Bluebird bio ซึ่งใช้รักษาโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียวเช่นเดียวกัน จากการอนุมัติการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ข้างต้น ทำให้ผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียวมีโอกาสได้รับการรักษาด้วยวิธีใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมสัดส่วนของเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติและทดแทนเซลล์ที่เสียหายและฟื้นฟูการทำงานให้แข็งแรงขึ้น อย่างไรก็ตาม ความท้าทายทางด้านโลจิสติกส์ของการขนส่งและราคาของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ยังเป็นเรื่องที่ต้องศึกษาและติดตามต่อไป

(3) Pharma Dominates M&A and Partnerships

การเคลื่อนไหวของบริษัท AstraZeneca ของปีที่ผ่านมา สร้างความตื่นตัวให้กับอุตสาหกรรมผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัดเป็นอย่างยิ่ง โดยเริ่มตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2566 บริษัท AstraZeneca ได้เข้าซื้อกิจการบริษัท “Neogene Therapeutics Inc.” ซึ่งเป็นบริษัทเทคโนโลยีชีวภาพทางคลินิกระดับโลกที่ค้นพบการพัฒนาและผลิตการรักษาด้วย Next-generation T-cell receptor therapies (TCR-Ts) โดยมูลค่าการซื้อขายสูงถึง 320 ล้านดอลลาร์ หรือประมาณ 11,731 ล้านบาท โดยมีการแบ่งจ่ายเป็นงวดงานตาม

Milestone ที่ได้มีการตกลงร่วมกัน ซึ่งในงวดแรกอยู่ที่ 200 ล้านดอลลาร์ ต่อมาเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2566, Alexion ซึ่งเป็นหน่วยย่อยของ AstraZeneca ที่มุ่งเน้นเรื่องโรคหายาก (Rare Disease) ได้ทำการซื้อผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดซึ่งอยู่ในขั้นเริ่มต้น (early-stage gene therapy) ของบริษัท Pfizer และเทคโนโลยี Capsid แบบใหม่ ด้วยมูลค่าสูงถึง 1,000 ล้านดอลลาร์ หรือประมาณ 36,628 ล้านบาท

นอกจากนี้ในเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2566 บริษัท AstraZeneca ได้ประกาศข้อตกลงความร่วมมือและการลงทุนกับบริษัท Cellectis ซึ่งเป็นบริษัทเทคโนโลยีชีวภาพทางคลินิก เพื่อวิจัยและพัฒนาวิธีการรักษาโรคใหม่ๆ ที่มีความต้องการรักษาแต่ยังไม่มีการรักษาที่ได้ผลอย่างมีประสิทธิภาพ เช่น โรคมะเร็ง โรคภูมิคุ้มกัน และโรคหายาก ภายใต้เงื่อนไขของข้อตกลงความร่วมมือ AstraZeneca จะใช้ประโยชน์จากเทคโนโลยีการแก้ไขยีนที่เป็นเอกลักษณ์ของ Cellectis และความสามารถในการผลิต เพื่อออกแบบผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัดรูปแบบใหม่ ซึ่งจะช่วยเสริมความแข็งแกร่งให้กับข้อเสนอที่กำลังเติบโตของ AstraZeneca ในส่วนของเป้าหมายโรคทางพันธุกรรม 25 เป้าหมายได้ถูกส่งมอบไว้สำหรับบริษัท AstraZeneca โดยเฉพาะ ซึ่งสามารถศึกษาผลิตภัณฑ์เพื่อการพัฒนาได้มากถึง 10 รายการ โดยมีการชำระเงินเริ่มแรก 105 ล้านดอลลาร์ ซึ่งประกอบด้วยเงินสดจ่ายล่วงหน้า 25 ล้านดอลลาร์ภายใต้เงื่อนไขของข้อตกลงความร่วมมือด้านการวิจัย และการลงทุนในหุ้นมูลค่า 80 ล้านดอลลาร์ อย่างไรก็ตาม ภายใต้เงื่อนไขของความร่วมมือด้านการวิจัย Cellectis ยังมีสิทธิ์ได้รับค่าธรรมเนียมตัวเลือกยาใหม่ที่ใช้ในการวิจัย (IND) และการพัฒนา การจ่ายเงินตามหลักกำกับดูแลและการขายที่เกี่ยวข้องกับการขาย ในมูลค่าตั้งแต่ 70 ล้านดอลลาร์ถึง 220 ล้านดอลลาร์ ต่อผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการเสนอชื่อ 10 รายการ พร้อมค่าทรัพย์สินทางปัญญา

และในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2566 บริษัท AstraZeneca ได้เข้าซื้อกิจการบริษัท Gracell Biotechnologies Inc. ซึ่งเป็นบริษัทชีวเภสัชภัณฑ์ทางคลินิกระดับโลกของประเทศจีนที่พัฒนานวัตกรรมการรักษาเซลล์สำหรับการรักษาโรคมะเร็งและโรคแพ้ภูมิตนเอง ด้วยมูลค่า 1,200 ล้านดอลลาร์ หรือประมาณ 43,970 ล้านบาท หลังจากที่มีข่าวดีเรื่อง positive ASH ของการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัลติเพิลมัยอีโลมา (Multiple Myeloma) ออกมา จากที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นว่า การเคลื่อนไหวด้านการลงทุนผลิตภัณฑ์ยีนบำบัดของบริษัท AstraZeneca ของปีที่ผ่านมา มีเม็ดเงินขับเคลื่อนถึง 2,625 ล้านดอลลาร์ หรือประมาณ 96,185 ล้านบาท

(4) Pharma Fuels enabling technology market

เมื่อเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2566 บริษัท Bristol Myers Squibb (BMS) ซึ่งเป็นบริษัทยาระดับโลกที่ดำเนินธุรกิจเกี่ยวกับการค้นพบการพัฒนาและการออกใบอนุญาตสำหรับผลิตภัณฑ์ชีวเวชภัณฑ์ ได้มีการร่วมลงทุนเกี่ยวกับการพัฒนาผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด CAR-T ในช่วงของ Proof-of-concept กับบริษัท Cellares ซึ่งเป็นบริษัทผลิตเซลล์และยีนบำบัด โดยจะใช้แพลตฟอร์ม Cell Shuttle ของ Cellares สำหรับการผลิตเซลล์บำบัดดังกล่าว มูลค่าการร่วมลงทุนอยู่ที่ 255 ล้านดอลลาร์ หรือประมาณ 9,345 ล้านบาท และคาดว่ามูลค่าอาจจะสูงขึ้นถึง 675 ล้านดอลลาร์ หรือประมาณ 24,737 ล้านบาท นอกจากนี้ บริษัท Lyell

Immunopharma ได้สนใจแล้วเข้าร่วมลงทุนในการถ่ายทอดเทคโนโลยีของการผลิตช่วง Proof-of-concept สำหรับการผลิตเซลล์บำบัด LYL797 เพื่อรักษาเนื้องอกที่เป็นก้อน

(5) CGT Development enters emerging market

การอนุมัติการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ CAR T-cell หรือ “NexCAR19” ครั้งแรกของประเทศอินเดีย สำหรับการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบีเซลล์และโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดกลับมาเป็นซ้ำหรือต่อการรักษา โดย The Central Drugs Standard Control Organisation (CDSCO) ซึ่งเป็นองค์การควบคุมมาตรฐานยาของประเทศไทย เป็นผู้อนุมัติรับรอง การพัฒนาและผลิตนี้มาจากบริษัท ImmunoACT ซึ่งเป็นบริษัทที่บ่มเพาะโดย IIT Bombay นับเป็นก้าวสำคัญในการพัฒนาและปรับปรุงการเข้าถึงและความสามารถในการรักษาด้วย CAR T-cell ในประเทศอินเดีย โดยมีการประมาณราคาอยู่ 41,000 ดอลลาร์ หรือประมาณ 1.5 ล้านบาท การอนุมัติการขึ้นทะเบียนครั้งนี้ อาจจะต้องติดตามสถานการณ์อย่างใกล้ชิด เพราะอาจจะเห็นการเปลี่ยนแปลงทางด้านอุตสาหกรรมและราคาของผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัดในกลุ่มภูมิภาคตะวันออกกลางและภูมิภาคเอเชียก็เป็นได้

(6) CDMO industry sees high profile acquisitions

บริษัท CDMO ด้านผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัด ได้มีการถูกเข้าซื้อกิจการจากบริษัทขนาดใหญ่ของโลก พบว่า เมื่อเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2566 บริษัท Forge Biologics ได้ถูกซื้อกิจการโดยบริษัท Ajinomoto Co., Inc. ด้วยมูลค่าประมาณ 620 ล้านดอลลาร์ หรือประมาณ 22,720 ล้านบาท ซึ่งเป็นบริษัทที่ใหญ่เป็นอันดับ 3 ของการเป็น CDMO ด้านการผลิตยีนบำบัด ก่อนหน้านั้นในปี พ.ศ. 2562 บริษัท Brammer bio ได้ถูกขายในราคา 170 ล้านดอลลาร์ หรือประมาณ 6,559 ล้านบาท ให้กับบริษัท Thermo Fisher และเมื่อปี พ.ศ. 2564 บริษัท Cognate ได้ถูกขายในราคา 875 ล้านดอลลาร์ หรือประมาณ 32,065 ล้านบาท ให้กับบริษัท Charles River Labs

นอกจากนี้ หลังจากเดือนกันยายน พ.ศ. 2566 บริษัท SK Pharmteco ซึ่งเป็นบริษัทเภสัชกรรมของประเทศเกาหลีใต้ ได้เข้าซื้อหุ้นของบริษัท Center for Breakthrough Medicines (CBM) ซึ่งเป็น CDMO ด้านผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัด โดยก่อนหน้านี้ทางบริษัท SK Pharmteco ได้ร่วมลงทุนครั้งแรกในปี 2565 ในมูลค่า 350 ล้านดอลลาร์ หรือประมาณ 12,826 ล้านบาท ซึ่งนอกจากนั้น ในปี 2564 บริษัท SK pharmteco ได้เข้าซื้อกิจการ Yposkesi ซึ่งเป็นบริษัท CDMO ในการผลิต Viral vector ของประเทศฝรั่งเศส ดังนั้น การดำเนินงานของ CBM จะถูกรวมเข้ากับ Yposkesi เพื่อสร้างหน่วยธุรกิจ CGT ระดับโลกที่มีความสามารถและความสามารถที่ไม่เคยมีมาก่อน ภายใต้บริษัท SK Pharmteco

(7) Cell Therapy space faces growing pains

เมื่อเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2566 US-FDA ได้เผยแพร่คำแนะนำด้านความปลอดภัยเกี่ยวกับความเสี่ยงของมะเร็ง T cell เฉพาะบุคคล (RRisk of T-cell Malignancies) ที่ได้รับการรักษาด้วย Autologous

chimeric antigen receptor T-cell Therapy หรือ CAR T-cell สำหรับการรักษาโรคมะเร็งเลือดบางชนิด เพื่อเป็นตัวเลือกสำหรับการรักษาแบบมุ่งเป้าไปที่ CD19 ที่ได้รับการอนุมัติสำหรับการรักษาแบบขั้นสูงและมีความเสี่ยงสูงของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน (non-Hodgkin Lymphoma) และโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัลติเพิลมัยอีโลมา (Multiple Myeloma) ที่เกิดจาก B-cell maturation antigen (BCMA) เนื่องจาก US-FDA ได้รับรายงานจากการติดตามการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วย CAR T-cell เกี่ยวกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังการวางตลาดสำหรับการบำบัดแต่ละครั้งที่ได้รับการอนุมัติในเชิงพาณิชย์แล้ว ซึ่งในปัจจุบัน มีผู้ป่วยจำนวน 27,000 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย CAR T-cell ที่มีการจำหน่ายในท้องตลาด และจากการติดตามผู้ป่วย จำนวน 22 ราย พบว่าอัตราของมะเร็งชนิด T-cell ต่ำกว่าที่เห็นจากการรักษาแบบ Traditional combo อย่างมาก อย่างไรก็ตาม สถานการณ์ดังกล่าวอาจจะไม่ได้ร้ายแรงมากเกินไป

(8) Rare disease benefits in 2023

ความก้าวหน้าของผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัดในปัจจุบันอาจจะกลายเป็นเรื่องปกติของการพัฒนาและผลิตอุตสาหกรรมด้านเซลล์และยีนบำบัด ซึ่งจะนำไปสู่การรักษาโรคต่างๆ รวมถึงโรคหายากได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยพิจารณาจากการอนุมัติการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัดของปีที่ผ่านมา ดังนี้

(a) การอนุมัติขึ้นทะเบียน ในสหรัฐอเมริกา

- Casgevy สำหรับการรักษาโรค Sickle cell จากบริษัท Vertex Pharmaceuticals และบริษัท CRISPR Therapeutics
- Lantidra สำหรับการรักษาโรค Type 1 diabetes จากบริษัท CellTrans Inc.
- Omisirge สำหรับการรักษาโรค Blood cancer จากบริษัท Gamida Cell
- Vyjuvek สำหรับการรักษาโรค Dystrophic epidermolysis bullosa จากบริษัท Krystal Biotech
- Elevidys สำหรับการรักษา Duchenne muscular dystrophy จากบริษัท Sarepta Therapeutics
- Lygenia สำหรับการรักษา Sickle cell จากบริษัท Bluebird bio
- Roctavian สำหรับการรักษา Hemophilia A จากบริษัท BioMartín Pharmaceutical

(b) การอนุมัติขึ้นทะเบียน ในสหภาพยุโรป

- Hemgenix สำหรับการรักษาโรค Hemophilia B จากบริษัท UniQure and CSL Behring

(9) FDA Collaboration accelerates

ช่วงเดือนมีนาคมของปีที่ผ่านมา US-FDA ได้มีการปรับเปลี่ยนโครงสร้างย่อยภายใน Center for Biologics Evaluation and Research Office หรือ CBER ด้วยการเปลี่ยนจาก Office of Tissue and Advanced Therapies (OTAT) เป็น Office of Therapeutic Products (OTP) เพื่อเพิ่มขีดความสามารถ

และประสิทธิภาพการทำงานของ US-FDA ในการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัด และได้ริเริ่มโครงการสำคัญอันแรก คือ Rare Disease START Pilot ในช่วงเดือนกันยายน ซึ่งมีผู้ร่วมสนับสนุนและมีการกล่าวถึงเป็นจำนวนมาก ต่อมา เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2566 US-FDA ได้มีการจัดเวทีร่วมกับผู้มีส่วนได้ส่วนเสียที่เกี่ยวข้อง เช่น Alliance for Regenerative Medicine (ARM), The National Institute for Innovation in Manufacturing Biopharmaceuticals (NIIMBL), CGT Developers เป็นต้น เพื่อหารือเกี่ยวกับองค์ประกอบและ/หรือแพลตฟอร์มเทคโนโลยีสำคัญที่สามารถพัฒนาและใช้ประโยชน์ทรัพยากรที่มีอยู่และเวลาได้อย่างมีประสิทธิภาพ สำหรับการพัฒนาและผลิตผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัด รวมไปถึงการทบทวนกฎระเบียบที่เหมาะสมต่อสถานการณ์ นอกจากนี้ US-FDA ได้ออกมาเรียกร้องขอข้อมูลเรื่องโอกาสและความท้าทายทางด้านวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาเซลล์และยีนบำบัดเฉพาะบุคคล และได้มีการเสนอชื่อของ แพทย์หญิง Nicole Verdun เป็นผู้อำนวยการของ CBER ของ US-FDA เมื่อเดือนกรกฎาคมที่ผ่านมา

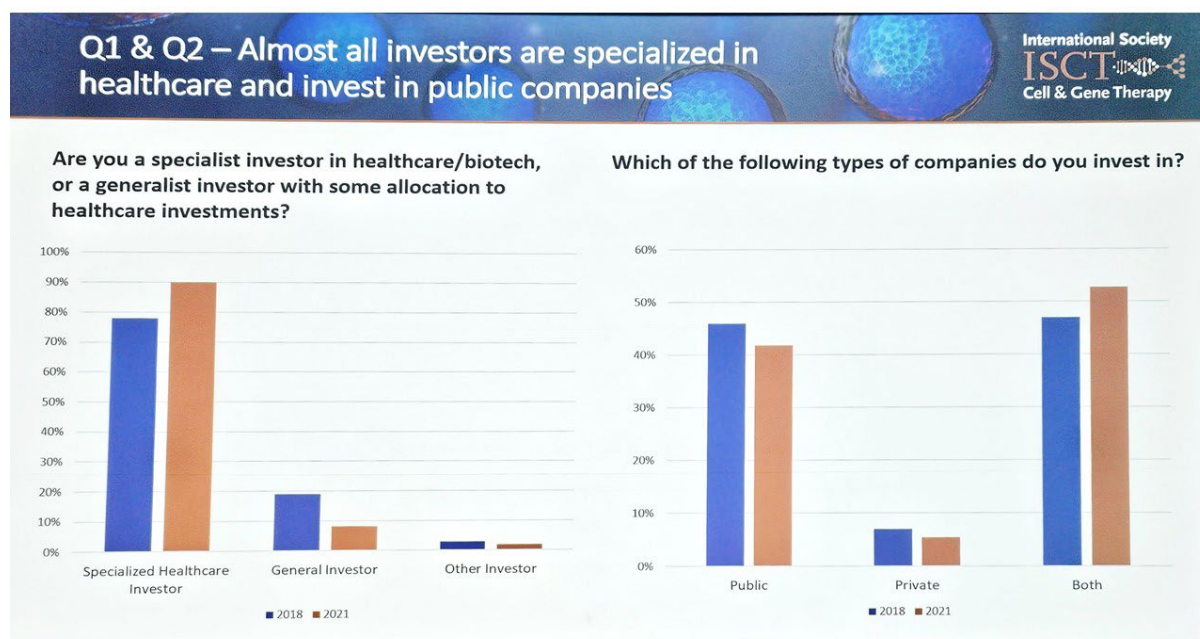
(10) CGT Shows promise in Auto-Immune disease

สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยสหรัฐอเมริกา หรือ American Society of Hematology (ASH) ได้เผยแพร่การศึกษาวิจัยทางคลินิก ระยะที่ 1 ของการรักษาโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Auto-Immune) ด้วยการใช้ผลิตภัณฑ์ CD19 CAR T-cell ที่มุ่งเป้าไปที่ B cells ในผู้ป่วยที่เป็นโรคลูปัส หรือโรค Systemic Lupus Erythematosis (SLE)³ ซึ่งพบว่าผู้ป่วย จำนวน 15 รายที่ได้รับการรักษา มีอาการทุเลาลงได้อย่างสมบูรณ์ โดยไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง และได้มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ CAR T-cell สำหรับการรักษาโรคอื่นๆ ด้วย ดังนี้

- Kyverna Therapeutics: ได้มีการศึกษาการรักษาด้วย KVT-700 CAR T-cell เพื่อมุ่งเป้าหมายไปที่ IL-12/23 p40 subunit สำหรับโรคสะเก็ดเงิน ซึ่งผลวิจัยทางพรีคลินิก (Preclinical) แสดงให้เห็นถึงความสำเร็จในการกำจัด T cell ที่ทำให้เกิดโรคและการควบคุมโรคได้
- Autolus Therapeutics: ได้มีการเผยแพร่ข้อมูลเกี่ยวกับการใช้โปรแกรม AUTO2 และ AUTONOM ในการกำหนดเป้าหมาย B cell สำหรับโรคลูปัสและโรค Sjogren's syndrome⁴ ซึ่งผลการศึกษาในช่วงแรกแสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยและความทนทาน พร้อมข้อเสนอแนะสำหรับการพัฒนาในขั้นตอนการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อรักษาผู้ป่วย
- Cartesian Therapeutics: ได้มีการเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับ CT006 ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด CAR T-cell ที่มีการจำหน่ายทั่วไป โดยมีเป้าหมายที่ MHC-II เพื่อรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis)⁵ ซึ่งผลการวิจัยในเบื้องต้น อาจจะส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยและผลการรักษา
- Magenta Therapeutics: ได้ประกาศข้อมูลเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิภาพการรักษาในระยะเริ่มต้นของการวิจัยทางคลินิก ระยะที่ 1/2 ของ MGTA-101 ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ยีนบำบัด Autologous Hematopoietic Stem Cell สำหรับโรคโลหิตจางจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (Autoimmune Hemolytic Anemia)

4.2 ISCT Investor survey

จากการสำรวจนักลงทุนโดยคณะทำงานของ International Society for Cell and Gene Therapy (ISCT) เมื่อปี 2023 ได้ข้อมูลที่น่าสนใจดังรูปที่ 2023 ในส่วนของการลงทุนรูปที่ 45 – 55 โดยรูปที่ 45 แสดงข้อมูลเกี่ยวกับนักลงทุนในอุตสาหกรรมสุขภาพและเทคโนโลยีชีวภาพ โดยเปรียบเทียบระหว่างปี 2018 และ 2021 ในด้านซ้ายแสดงประเภทของนักลงทุน พบว่านักลงทุนส่วนใหญ่เป็นผู้เชี่ยวชาญด้านสุขภาพ โดยเพิ่มขึ้นจาก 78% ในปี 2018 เป็น 90% ในปี 2021 ขณะที่นักลงทุนทั่วไปลดลงจาก 20% เหลือ 9% ส่วนนักลงทุนประเภทอื่นๆ มีสัดส่วนน้อยมากและลดลงเล็กน้อย ในด้านขวาแสดงประเภทของบริษัทที่นักลงทุนเลือกลงทุน พบว่าส่วนใหญ่ลงทุนทั้งในบริษัทมหาชนและเอกชน (ทั้งสองประเภท) โดยเพิ่มขึ้นจาก 47% ในปี 2018 เป็น 53% ในปี 2021 การลงทุนในบริษัทมหาชนอย่างเดียวลดลงเล็กน้อยจาก 46% เป็น 42% ขณะที่การลงทุนในบริษัทเอกชนอย่างเดียวมีสัดส่วนน้อยที่สุดและลดลงจาก 7% เหลือ 5% ซึ่งข้อมูลนี้สะท้อนให้เห็นว่านักลงทุนในอุตสาหกรรมนี้มีแนวโน้มเป็นผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางมากขึ้น และมีความสนใจลงทุนในทั้งบริษัทมหาชนและเอกชนเพิ่มขึ้น

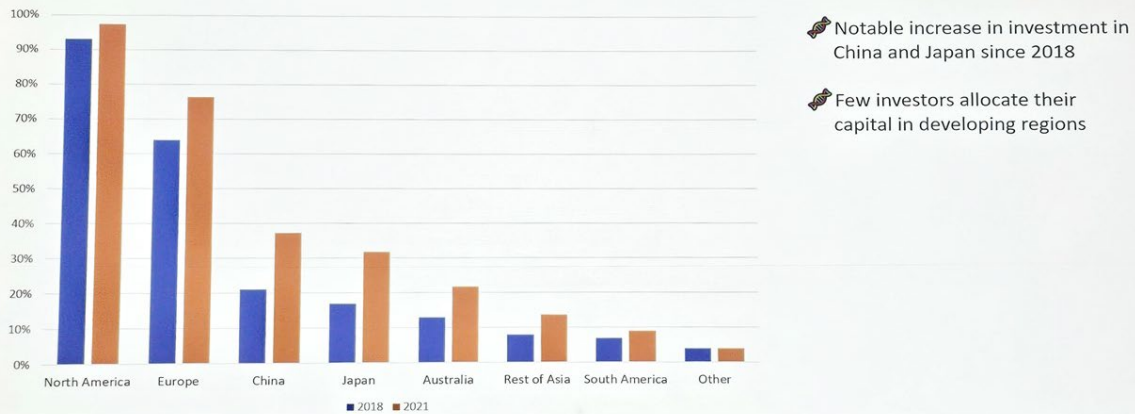


รูปที่ 45 แสดงผลการสำรวจนักลงทุนในด้านของประวัติความเชี่ยวชาญและชนิดของบริษัทที่เลือกลงทุน

ในส่วนของการกระจายตัวของการลงทุนในภูมิภาคต่างๆ ทั่วโลกดังรูปที่ 46 พบว่าในอุตสาหกรรมเซลล์และยีนบำบัด เปรียบเทียบระหว่างปี 2018 และ 2021 อเมริกาเหนือยังคงเป็นภูมิภาคที่ได้รับความสนใจสูงสุด โดยเพิ่มขึ้นจาก 93% เป็น 97% ตามด้วยยุโรปที่เพิ่มจาก 64% เป็น 76% ที่น่าสนใจคือการเติบโตอย่างมีนัยสำคัญในเอเชีย โดยเฉพาะจีนที่เพิ่มจาก 22% เป็น 38% และญี่ปุ่นจาก 18% เป็น 32% ออสเตรเลียและภูมิภาคอื่นๆ ในเอเชียก็มีการเติบโตเช่นกัน ขณะที่การลงทุนในอเมริกาใต้และภูมิภาคอื่นๆ มีสัดส่วนน้อยและเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ข้อมูลนี้สะท้อนให้เห็นถึงการขยายตัวของอุตสาหกรรมนี้ทั่วโลก โดยเฉพาะในเอเชีย แม้ว่าตลาดหลักยังคงอยู่ในอเมริกาเหนือและยุโรป

Q3 – Investment is focused on North America, but expanding globally

In which regions do you invest capital?

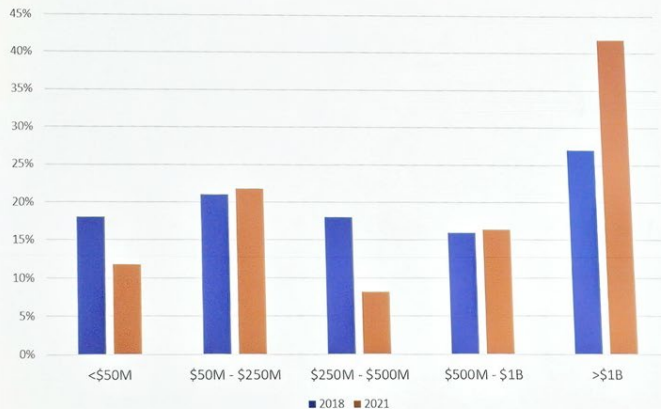


รูปที่ 46 แสดงผลการสำรวจนักลงทุนในด้านภูมิภาคที่เข้าไปลงทุนด้าน ATMPs

ในส่วน of ข้อมูลเกี่ยวกับขนาดการจัดสรรเงินทุนด้านสุขภาพของกองทุนต่างๆ ดังรูปที่ 47 เปรียบเทียบระหว่างปี 2018 และ 2021 ข้อมูลชี้ให้เห็นว่ามีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของกองทุนขนาดใหญ่ที่มีการจัดสรรเงินมากกว่า 1 พันล้านดอลลาร์ โดยเพิ่มจาก 27% ในปี 2018 เป็น 41% ในปี 2021 ในขณะเดียวกัน สัดส่วนของกองทุนขนาดเล็กที่มีเงินทุนน้อยกว่า 50 ล้านดอลลาร์ลดลงจาก 18% เหลือ 12% กองทุนขนาดกลางมีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย โดยกองทุนในช่วง 50-250 ล้านดอลลาร์เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ขณะที่กองทุนในช่วง 250-500 ล้านดอลลาร์ลดลง ข้อมูลนี้สะท้อนให้เห็นว่ากองทุนเฉพาะทางด้านสุขภาพหลายแห่งได้ระดมทุนจำนวนมากในช่วง 3 ปีที่ผ่านมา ซึ่งแสดงถึงความสนใจที่เพิ่มขึ้นในการลงทุนด้านสุขภาพ

Q4 – Increasing fund size

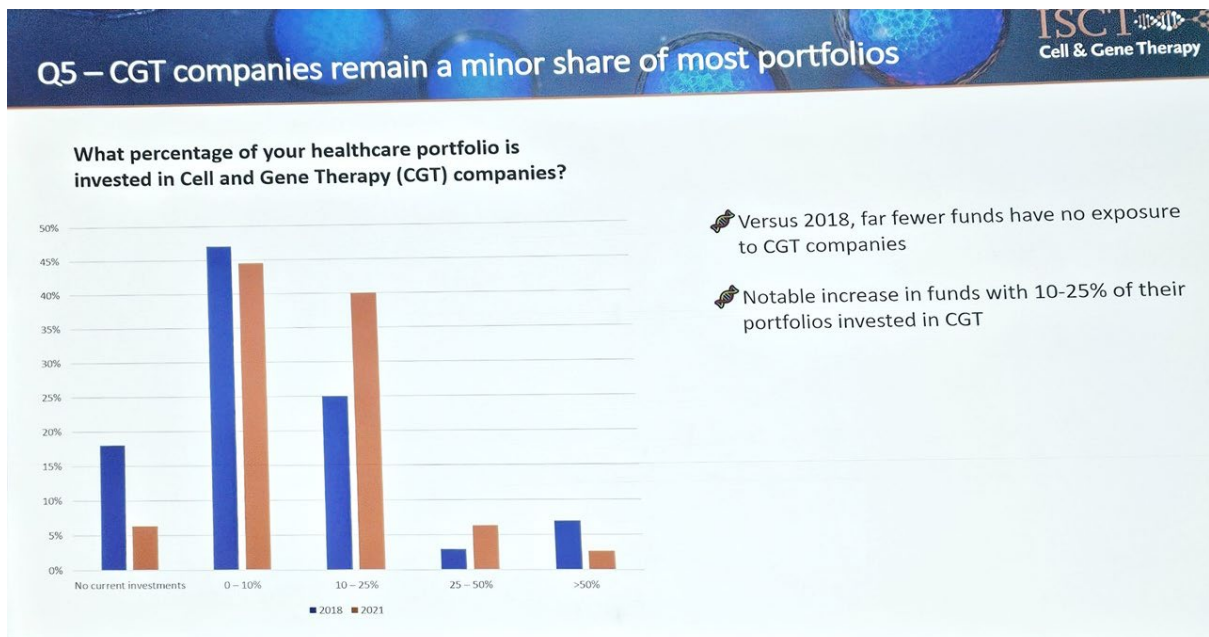
What is the size of your fund's allocation to healthcare (in \$USD)?



Many specialist HC funds have raised a lot of money in the last three years, reflected in over 40% of responders with >\$1B in HC allocations

รูปที่ 47 แสดงผลการสำรวจนักลงทุนในด้านงบประมาณที่เข้าไปลงทุนด้าน ATMPs

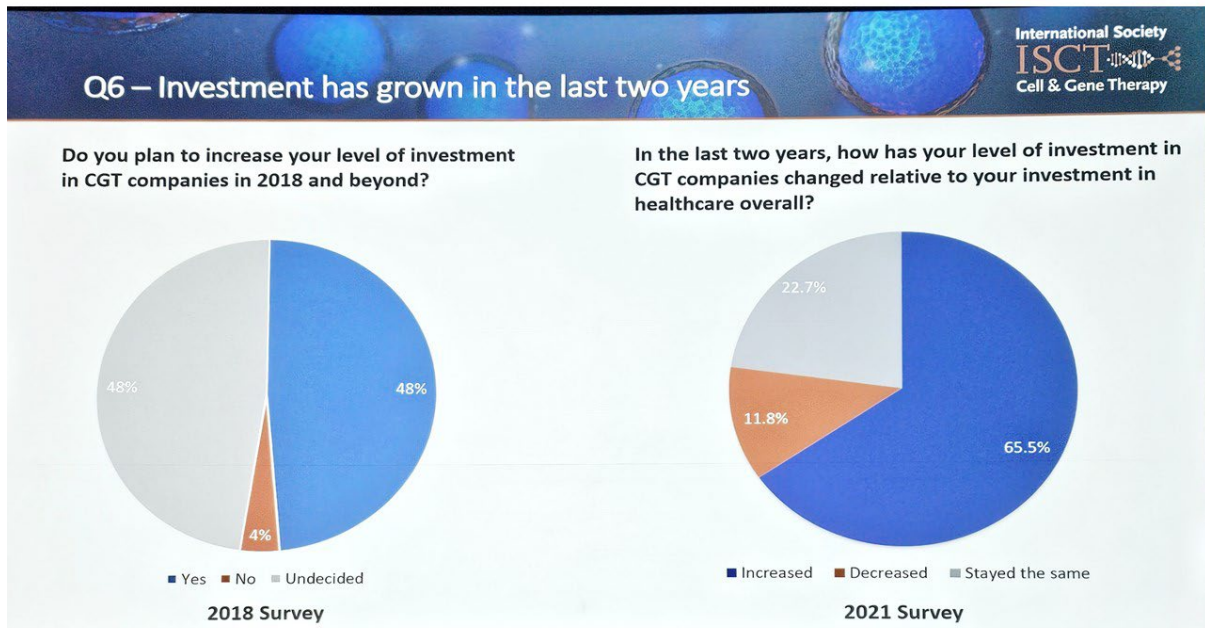
โดยการเปรียบเทียบสัดส่วนการลงทุนในบริษัทในกลุ่ม ATMPs ของพอร์ตการลงทุนด้านสุขภาพในปี 2018 และ 2021 ดังรูปที่ 48 โดยข้อมูลชี้ให้เห็นว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ โดยกองทุนที่ไม่มีการลงทุนใน CGT ลดลงอย่างมากจาก 18% เหลือเพียง 7% แสดงถึงความสนใจที่เพิ่มขึ้นในอุตสาหกรรมนี้ นอกจากนี้ มีการเพิ่มขึ้นอย่างเด่นชัดของกองทุนที่ลงทุน 10-25% ของพอร์ตใน CGT จาก 25% เป็น 41% ในขณะที่กองทุนที่ลงทุน 0-10% ลดลงเล็กน้อยจาก 47% เป็น 45% สำหรับการลงทุนในสัดส่วนที่สูงขึ้น (25-50% และ >50%) มีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย โดยรวมแล้ว ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่าแม้ CGT จะยังคงเป็นส่วนน้อยในพอร์ตการลงทุนส่วนใหญ่ แต่มีแนวโน้มการลงทุนที่เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน



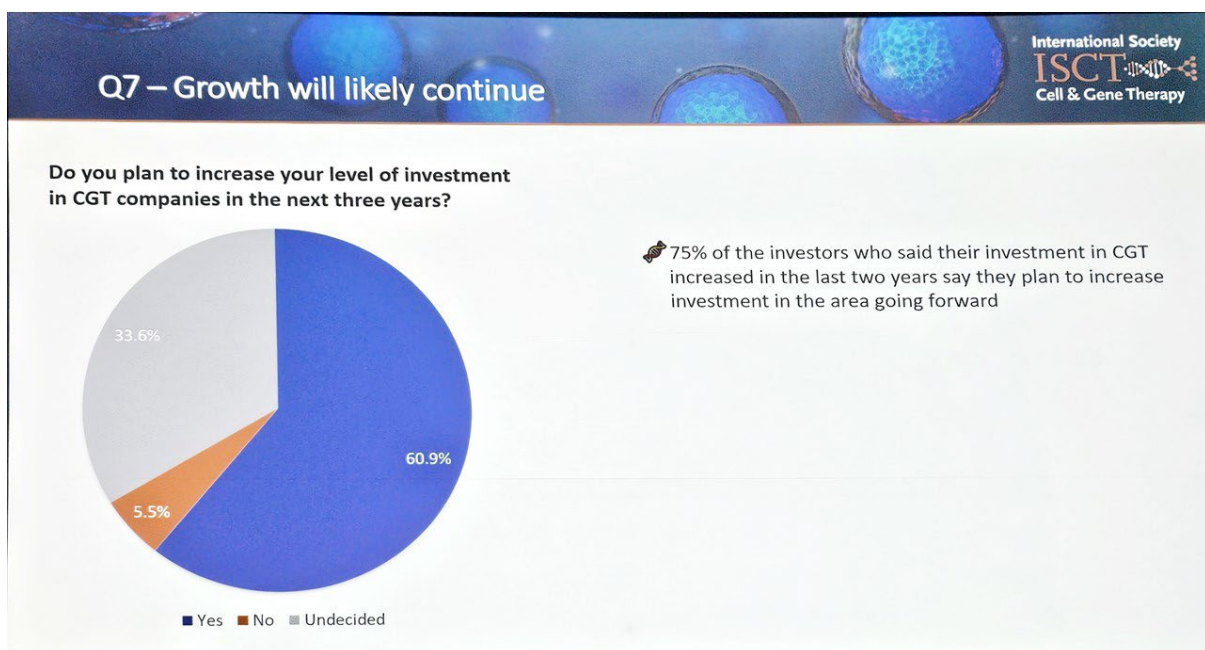
รูปที่ 48 แสดงผลการสำรวจนักลงทุนในด้านสัดส่วนการลงทุนด้าน ATMPs ในพอร์ตการลงทุนด้านสุขภาพทั้งหมด

รูปที่ 49 และ 50 แสดงข้อมูลเกี่ยวกับแนวโน้มการลงทุนในด้าน ATMPs จากการสำรวจในปี 2018 และ 2021 โดยในปี 2018 48% ของนักลงทุนวางแผนที่จะเพิ่มการลงทุนใน ATMPs ขณะที่อีก 48% ยังไม่แน่ใจ และมีเพียง 4% ที่ไม่วางแผนเพิ่มการลงทุน เมื่อดูผลลัพธ์ในปี 2021 พบว่า 65.5% ของนักลงทุนได้เพิ่มการลงทุนใน ATMPs ในช่วงสองปีที่ผ่านมา ซึ่งสูงกว่าที่คาดการณ์ไว้ในปี 2018 ในขณะที่ 22.7% คงระดับการลงทุนเท่าเดิม และมีเพียง 11.8% ที่ลดการลงทุนลง

สำหรับแนวโน้มในอนาคต ผลสำรวจในปี 2021 แสดงให้เห็นว่า 60.9% ของนักลงทุนวางแผนที่จะเพิ่มการลงทุนใน ATMPs ในอีกสามปีข้างหน้า ซึ่งสูงกว่าแผนการลงทุนในปี 2018 โดยมีเพียง 5.5% ที่ไม่วางแผนเพิ่มการลงทุน และ 33.6% ยังไม่แน่ใจ ที่น่าสนใจคือ 75% ของนักลงทุนที่เพิ่มการลงทุนในช่วงสองปีที่ผ่านมา วางแผนที่จะเพิ่มการลงทุนต่อไปในอนาคต ซึ่งข้อมูลนี้สะท้อนให้เห็นถึงความเชื่อมั่นที่เพิ่มขึ้นและแนวโน้มการเติบโตอย่างต่อเนื่องในอุตสาหกรรม ATMPs โดยนักลงทุนส่วนใหญ่มีมุมมองเชิงบวกและพร้อมที่จะเพิ่มการลงทุนในอนาคต



รูปที่ 49 แสดงผลการสำรวจนักลงทุนในด้านการเติบโตการลงทุนด้าน ATMPs ในช่วง 2 ปี



รูปที่ 50 แสดงผลการสำรวจนักลงทุนในด้านการตัดสินใจเพิ่มการลงทุนด้าน ATMPs

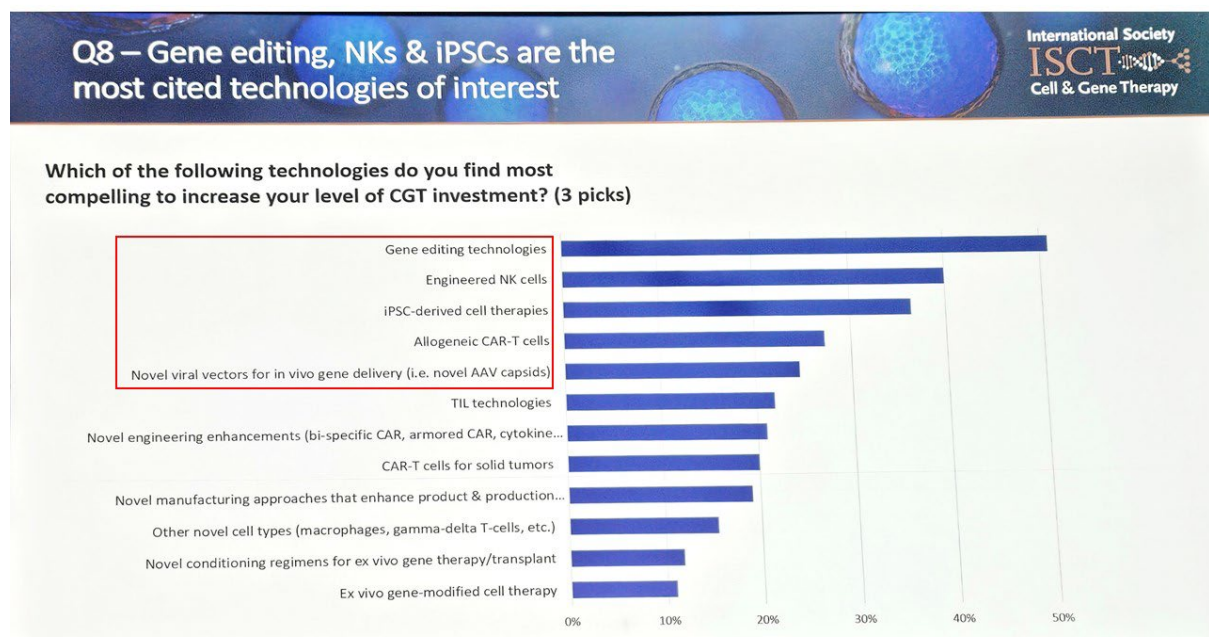
รูปที่ 51 แสดงผลสำรวจเกี่ยวกับเทคโนโลยีที่น่าสนใจที่สุดสำหรับการเพิ่มการลงทุนในด้าน ATMPs โดยให้ผู้ตอบเลือก 3 อันดับ ซึ่ง Gene editing technologies ได้รับความสนใจสูงสุดที่ประมาณ 50% ซึ่งสะท้อนถึงศักยภาพอันสูงของเทคโนโลยีนี้ในการพัฒนาการรักษาโรคทางพันธุกรรม ตามมาด้วย Engineered

NK cells ที่ประมาณ 45% ซึ่งเป็นที่สนใจในการพัฒนาภูมิคุ้มกันบำบัด และการรักษาด้วยเซลล์ iPSC ที่ประมาณ 40% ซึ่งมีศักยภาพในการสร้างเซลล์ต้นกำเนิดสำหรับการรักษาหลากหลายโรค

ในส่วนของเทคโนโลยี CAR-T แบบ Allogeneic และเวกเตอร์ไวรัสใหม่สำหรับการส่งยีนในร่างกาย (เช่น AAV capsids ใหม่) ก็ได้รับความสนใจสูงเช่นกัน ที่ประมาณ 30-35% แสดงถึงความก้าวหน้าในการพัฒนาการรักษามะเร็งและโรคทางพันธุกรรม ส่วนเทคโนโลยีอื่นๆ เช่น TIL, การปรับปรุง CAR แบบใหม่ CAR-T สำหรับ Solid tumor และวิธีการผลิตใหม่ๆ ได้รับความสนใจในระดับปานกลาง ประมาณ 20-25% สะท้อนถึงความพยายามในการพัฒนาประสิทธิภาพและขยายขอบเขตการรักษา

ส่วนเทคโนโลยีที่ได้รับความสนใจน้อยที่สุด คือ วิธีการรักษาแบบ ex vivo และการปรับสภาพร่างกายแบบใหม่สำหรับการรักษาด้วยยีนหรือการปลูกถ่ายแบบ ex vivo ที่ประมาณ 10-15%

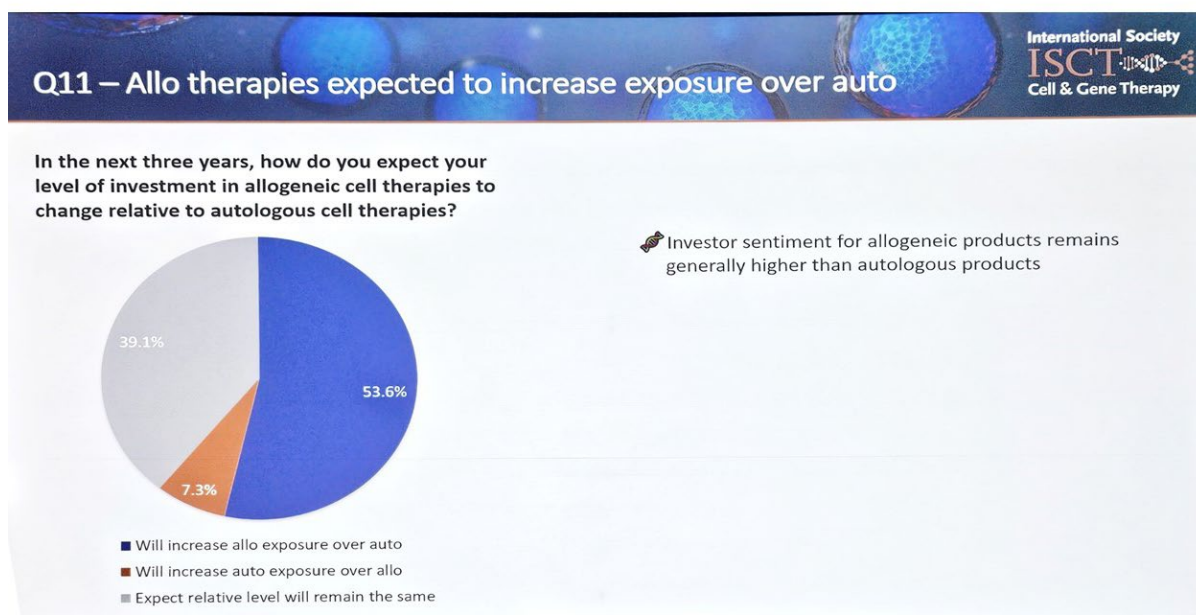
โดยข้อมูลนี้สะท้อนให้เห็นถึงแนวโน้มและความสนใจของนักลงทุนในเทคโนโลยี ATMPs ที่ทันสมัย และมีศักยภาพสูงในการพัฒนาการรักษาโรคในอนาคต โดยเน้นไปที่เทคโนโลยีที่สามารถปรับแต่งยีนและเซลล์ได้อย่างแม่นยำและมีประสิทธิภาพ



รูปที่ 51 แสดงผลการสำรวจนักลงทุนในด้านเทคโนโลยีที่น่าสนใจที่สุดสำหรับการเพิ่มการลงทุนในด้าน ATMPs

รูปที่ 52 แสดงผลสำรวจความคาดหวังของนักลงทุนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงระดับการลงทุนในการรักษาด้วยเซลล์แบบ allogeneic เทียบกับแบบ autologous ในอีก 3 ปีข้างหน้า ผลปรากฏว่า 53.6% ของผู้ตอบสนใจจะเพิ่มการลงทุนในการรักษาแบบ allogeneic มากกว่าแบบ autologous ในขณะที่ 39.1% คาดว่าระดับการลงทุนจะยังคงเท่าเดิม และมีเพียง 7.3% ที่คาดว่าจะเพิ่มการลงทุนในแบบ autologous มากกว่า

ข้อมูลนี้สะท้อนให้เห็นว่านักลงทุนส่วนใหญ่มีมุมมองเชิงบวกต่อการรักษาแบบ allogeneic มากกว่า โดยมีการระบุเพิ่มเติมว่าความรู้สึกของนักลงทุนต่อผลิตภัณฑ์แบบ allogeneic ยังคงสูงกว่าผลิตภัณฑ์แบบ autologous โดยทั่วไป ซึ่งอาจเป็นเพราะศักยภาพในการผลิตในปริมาณมากและความสะดวกในการใช้งานของการรักษาแบบ allogeneic



รูปที่ 52 แสดงผลการสำรวจนักลงทุนในด้านผลิตภัณฑ์ ATMPs เกี่ยวกับคาดหวังของนักลงทุนเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงระดับการลงทุนในการรักษาด้วยเซลล์แบบ allogeneic เทียบกับแบบ autologous

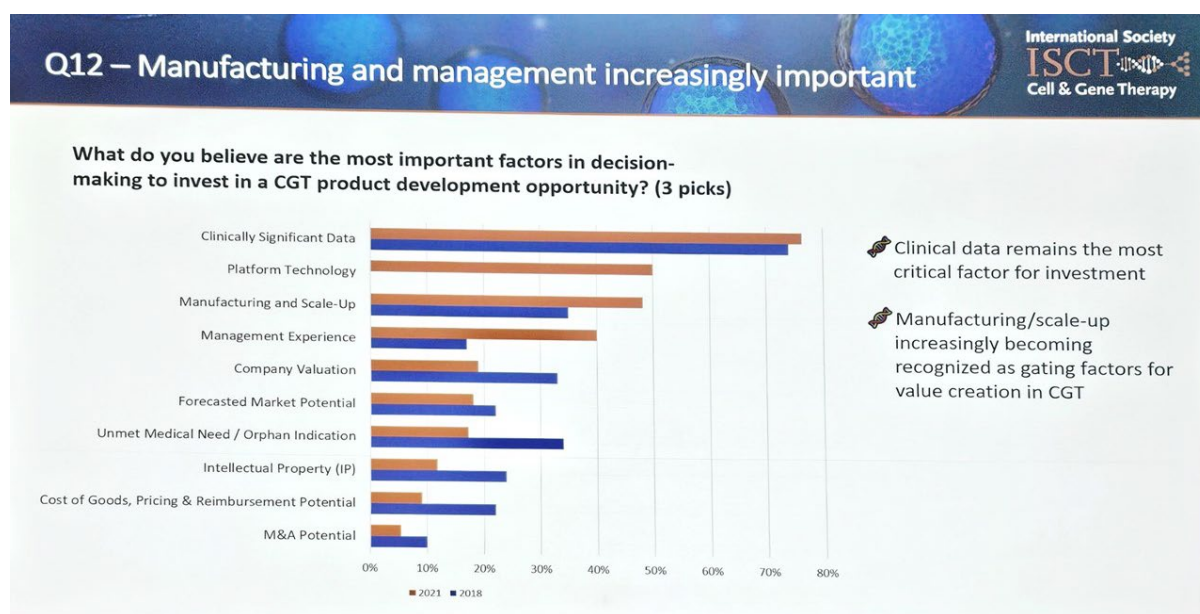
ในส่วนของผลสำรวจเกี่ยวกับปัจจัยสำคัญในการตัดสินใจลงทุนในโอกาสการพัฒนาผลิตภัณฑ์ ATMPs โดยเปรียบเทียบระหว่างปี 2018 และ 2021 ดังรูปที่ 53 ผู้ตอบแบบสอบถามสามารถเลือกได้ 3 ปัจจัยนั้นพบว่าข้อมูลทางคลินิกที่มีนัยสำคัญยังคงเป็นปัจจัยสำคัญที่สุด โดยมีความสำคัญเพิ่มขึ้นเล็กน้อยจากปี 2018 ถึง 2021 รองลงมาคือเทคโนโลยีแพลตฟอร์ม ซึ่งมีความสำคัญลดลงเล็กน้อยในปี 2021

ที่น่าสนใจคือ การผลิตและการขยายกำลังการผลิต (Manufacturing and Scale-Up) และประสบการณ์ของทีมบริหาร (Management Experience) มีความสำคัญเพิ่มขึ้นอย่างมากในปี 2021 สะท้อนให้เห็นถึงความสำคัญที่เพิ่มขึ้นของความสามารถในการผลิตและการบริหารจัดการในอุตสาหกรรม ATMPs มูลค่าของบริษัท (Company Valuation) มีความสำคัญลดลงอย่างมากในปี 2021 ในขณะที่ศักยภาพทางการตลาดที่คาดการณ์ไว้ (Forecasted Market Potential) มีความสำคัญเพิ่มขึ้นเล็กน้อย

ความต้องการทางการแพทย์ที่ยังไม่ได้รับการตอบสนองและการรักษาโรคกำพวด (Unmet Medical Need / Orphan Indication) มีความสำคัญลดลงอย่างมากในปี 2021 ส่วนทรัพย์สินทางปัญญา

(Intellectual Property) และต้นทุนสินค้า การกำหนดราคา และศักยภาพการเบิกคืน (Cost of Goods, Pricing & Reimbursement Potential) มีความสำคัญลดลงเช่นกัน

โดยสรุป ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่านักลงทุนให้ความสำคัญกับข้อมูลทางคลินิกเป็นอันดับแรก แต่ก็เริ่มให้ความสำคัญกับความสามารถในการผลิตและการบริหารจัดการมากขึ้น สะท้อนให้เห็นถึงการเติบโตและความซับซ้อนที่เพิ่มขึ้นของอุตสาหกรรม ATMPs

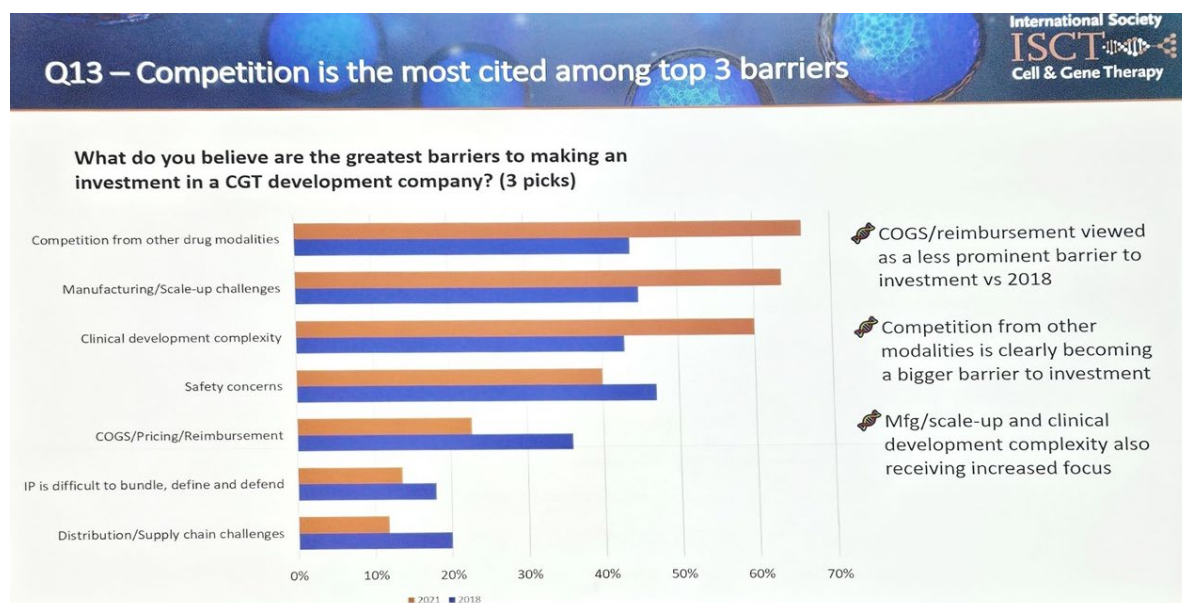


รูปที่ 53 แสดงผลสำรวจเกี่ยวกับปัจจัยสำคัญในการตัดสินใจลงทุนในโอกาสการพัฒนาผลิตภัณฑ์ ATMPs โดยเปรียบเทียบระหว่างปี 2018 และ 2021

คำถามสุดท้ายในการสำรวจนักลงทุนจะเป็นในเรื่องของอุปสรรคสำคัญในการลงทุนในบริษัทพัฒนา ATMPs โดยเปรียบเทียบระหว่างปี 2018 และ 2021 ผู้ตอบแบบสอบถามสามารถเลือกได้ 3 อันดับ ดังรูปที่ 54 โดยการแข่งขันจากวิธีการรักษาแบบอื่นๆ เป็นอุปสรรคที่ได้รับการกล่าวถึงมากที่สุด โดยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจากปี 2018 ถึง 2021 รองลงมาคือความท้าทายในการผลิตและการขยายกำลังการผลิต ซึ่งก็มีความสำคัญเพิ่มขึ้นเช่นกัน อันดับสามคือความซับซ้อนในการพัฒนาทางคลินิก ซึ่งมีความสำคัญเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ความกังวลด้านความปลอดภัยมีความสำคัญลดลงจากปี 2018 ถึง 2021 แต่ยังคงเป็นหนึ่งในอุปสรรคสำคัญที่น่าสนใจคือ ปัญหาเรื่องต้นทุนสินค้า การกำหนดราคา และการเบิกจ่ายคืน (COGS/Pricing/Reimbursement) มีความสำคัญลดลงอย่างมาก สะท้อนให้เห็นว่าอุปสรรคด้านนี้อาจได้รับการแก้ไขบางส่วนในช่วงเวลาดังกล่าว ปัญหาเกี่ยวกับทรัพย์สินทางปัญญา (IP) และความท้าทายด้านการกระจายสินค้าและห่วงโซ่อุปทานมีความสำคัญลดลงเล็กน้อย แต่ยังคงเป็นปัจจัยที่ต้องพิจารณา

โดยสรุป ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่าการแข่งขันในตลาด ATMPs มีความรุนแรงมากขึ้น และนักลงทุนให้ความสำคัญกับความสามารถในการผลิตและการพัฒนาทางคลินิกมากขึ้น ในขณะที่ปัญหาด้านต้นทุนและการ

เบิกจ่ายคืนดูเหมือนจะได้รับการแก้ไขบางส่วนแล้ว อย่างไรก็ตาม ความปลอดภัยยังคงเป็นประเด็นสำคัญที่ต้องพิจารณาในการลงทุนในอุตสาหกรรมนี้



รูปที่ 54 แสดงผลสำรวจเกี่ยวกับอุปสรรคสำคัญในการลงทุนในบริษัทพัฒนา ATMPs

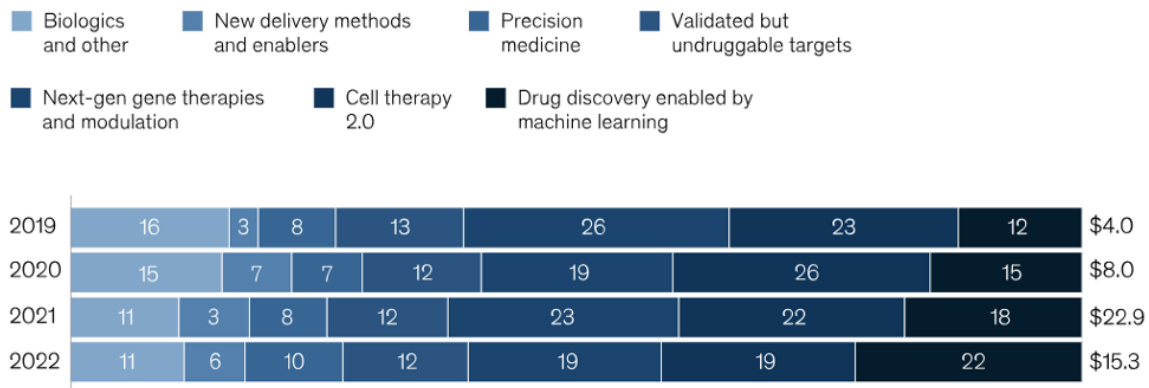
4.3 ภาพรวมด้านเศรษฐกิจและการลงทุน (2022-2023)

จากข้อมูลที่คณะทำงานได้ดำเนินการสำรวจพบว่า มีบริษัทด้าน Biotech ทำการ lay off พนักงานมากกว่า 250 บริษัท ซึ่งในปี 2022-2023 มีแค่ 30 บริษัทที่ได้ออก IPO เมื่อเทียบกับในปี 2021 ซึ่งมี IPO ถึง 114 บริษัท ซึ่งมีเม็ดเงินลงทุนด้าน Biotech จาก Venture Capital ปี 2022 = \$15.3 Billion USD (ดังรูปที่ 55) โดย Top 3 ของบริษัทในสาขาที่ได้เงินลงทุนสูงสุดในปี 2022 คือ

1. Drug Discovery enabled by machine learning (22%)
2. Cell therapy 2.0 (19%)
3. Next-gen gene therapies and modulation (19%)

จะเห็นได้ว่า Machine learning ดึงดูดความสนใจด้านการลงทุนในสาย Biotech ได้ดี เมื่อเทียบกับปีก่อนๆ 2019-2021 โดยมี Cell therapy และ Gene therapy ผลัดกันมาเป็นอันดับ 1 ซึ่งงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับ drug discovery ที่มีการใช้ large omics data set, regenerative medicine, large-scale genomic edits เป็นสาขาที่ได้รับความสนใจได้เงินลงทุนสูงมาตั้งแต่ปี 2019 ยิ่งถ้ามีการใช้ Machine learning เข้ามาช่วย ซึ่งน่าจะช่วยคัดเลือก molecules ที่มีความเป็นไปได้ที่จะเป็น candidate ที่ประสบความสำเร็จในการรักษาได้

Venture capital funding, \$ billion, %



Note: Figures may not sum to 100%, because of rounding. Chart includes deals > \$10 million from Series A to Series I in privately held companies during 2019–22; filtered for "biotechnology" industry; excludes nontherapeutic biotechs such as contract and research services, industrial biotechnology, and food and agriculture.
Source: McKinsey analysis based on PitchBook, Inc. data, accessed Oct 2023; has not been reviewed by Pitchbook analysts

McKinsey & Company

รูปที่ 55 การลงทุนของ Venture capital ในด้าน biotechnology (Ref. McKinsey & Company)

ในส่วนของ Cell-based therapies

ในปัจจุบันผลิตภัณฑ์ Cell-based therapies สามารถทำยอดขายในปี 2022 ได้มากกว่า \$3 พันล้านเหรียญสหรัฐ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยอดขายจาก CAR-T cell therapies สำหรับรักษา multiple myeloma และ B-cell lymphoma โดยคาดการณ์ว่ายอดขายจะเพิ่มขึ้นไปถึงมากกว่า \$21 พันล้าน ในปี 2026 ซึ่งเป็นยอดรวมทั้งจาก CAR-T, stem cell และ immune cell therapy เนื่องจากการขยายเป็น option วิธีรักษาที่ดีที่สุดที่คนไข้และแพทย์เลือกได้ ตั้งแต่เริ่มแรกในระยะเริ่มต้น ไปจนถึงขอบข่ายการรักษาโรคอื่นๆ เช่น เบาหวาน

Potential Trends

Area of improvement ของ cell therapy คือ เรื่องของ safety และราคาที่เกินเอื้อมถึง ดังนั้นงานวิจัยที่ไปพัฒนา immunogenic profile ของ cell therapy รวมถึงการลดความซับซ้อนของกระบวนการผลิตเซลล์ และระยะเวลาของกระบวนการรักษาที่ค่อนข้างนาน งานวิจัยประเภทนี้ดึงดูดเงินลงทุนจาก VC funding กว่า \$3 พันล้าน

ทิศทาง cell therapy สำหรับ regenerative medicine

ในปี 2022 ที่ผ่านมา นักลงทุนลงเงินกว่า \$300 ล้านไปกับ Cell therapy สำหรับ chronic liver and kidney disease และมีงานวิจัยที่ใช้ engineered macrophage regulatory T cell ที่สามารถ reverse immune drivers ของโรคได้ หรือการใช้ reprogrammed stem cells ไป reverse damage หรือสร้าง tissue ที่เสียหายไปขึ้นมาใหม่

ทิศทางการสนับสนุน scalable allogenic therapies

เพื่อปรับปรุงข้อด้อยของ autologous cell therapies ที่ใช้เวลาในการผลิตนาน และราคาสูงเกินไป
เอื้อม แนวโน้มงานวิจัยที่ตอบโจทย์ ได้แก่

1. ศึกษาชนิดของเซลล์ที่เหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์ allogenic แบบ off-the-shelf เช่น virus-specific T cells, NK cells, macrophage
2. การพัฒนาระบบผลิตเซลล์แบบ automation เพื่อให้สามารถ scale การผลิตได้ และผลิตได้ทันและมากพอกับความต้องการ ในส่วนนี้ได้รับการสนับสนุนจาก Venture capital funding กว่า \$400 ล้าน ในปี 2022

ทิศทางการพัฒนา Precision control and persistence

เพื่อปรับปรุงประสิทธิภาพของ Cell-based therapy ในการรักษา Solid tumor รวมถึงลดความเสี่ยงในการเกิด toxic immune response จากการรักษา แนวโน้มงานวิจัยที่ตอบโจทย์ ได้แก่

1. พัฒนา binding specificity and persistence of cell therapy ได้เม็ดเงินสนับสนุนไปกว่า \$450 ล้าน
2. การใช้ High-throughput screening techniques เพื่อพัฒนาโครงสร้างของ CAR เพื่อให้ target tumor cells ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น
3. การพัฒนา synthetic receptors biological logic gate เพื่อให้ cell therapy สามารถตีข้ามผ่าน immunosuppressive signal ในบริเวณ tumor microenvironment ได้

ในส่วนของ RNA and oligonucleotide therapy

ในปัจจุบัน viral vector gene therapy สำหรับรักษาโรค Hemophilia B, retinal dystrophy และ spinal muscular atrophy mRNA vaccine สำหรับโรค COVID-19

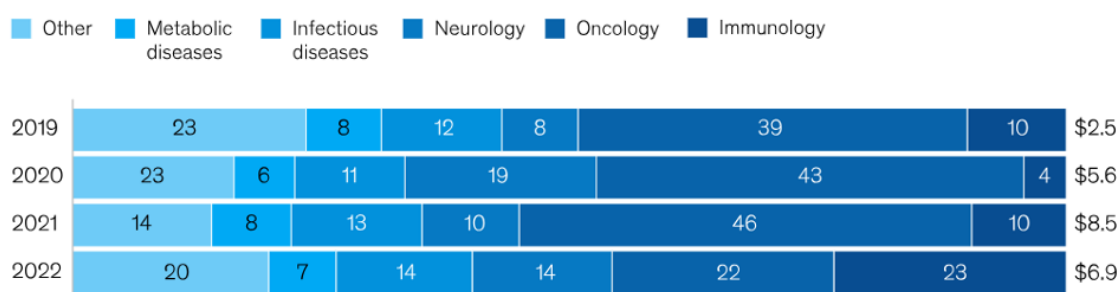
Potential trend

1. Oligonucleotide-based therapeutics ได้รับเงินสนับสนุนการลงทุนจาก VC funding ไปกว่า \$3 พันล้าน ในปี 2022
2. mRNA technology เน้นพัฒนา new mRNA structure self-replicating technology เพื่อตอบโจทย์ overcome current transient nature of treatment

3. ขยายขอบข่ายการนำ mRNA technology ไปใช้ มากกว่าแค่รักษาโรคติดเชื้อ แต่รวมไปถึง โรคหายาก โรคระบบภูมิคุ้มกัน และ การรักษามะเร็ง โดยการพัฒนาดัด targeting molecule and synthetic switch เข้าไปที่ mRNA เพื่อให้จำเพาะต่อเซลล์ที่จะรักษา cell-specific expression
4. Gene editing technology: CRISPR เน้น CRISPR fusion protein, nuclease ที่ช่วยเพิ่ม site-specific integration ของ large genetic sequences โอกาสของการพัฒนาเทคโนโลยี CRISPR คือ การขยายขอบข่าย gene editing ไปรักษาโรคอื่นๆ งานวิจัยสาขานี้ได้รับเงินสนับสนุนจาก VC กว่า \$240 ล้าน ในปี 2022
5. Targeting transcriptome ได้รับความสนใจในช่วงปีที่ผ่านมา แทนที่จะ edit genome ที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงถาวรใน genetic material วิธีนี้จะไป influence RNA expression เพื่อให้เกิดผลการรักษา งานวิจัยด้านนี้ได้รับเงินสนับสนุนกว่า \$230 ล้าน ในปี 2022

โดยภาพรวมปี 2022 เงินลงทุนจาก Venture capital funding รวม \$6.9 พันล้าน (น้อยกว่าปี 2021) เน้นหนักที่งานสาย Immunology ในขณะที่งานสาย oncology ได้รับเงินสนับสนุนจาก VC funding ลดลงกว่าครึ่ง เมื่อเทียบกับปี 2021 ซึ่งนักลงทุนหันไปสนใจลงทุนใน platform innovations เช่น cell-based therapies, patient-specific precision medicines engineered multi-specific antibody platform มากกว่า traditional small molecules antibody approaches

Venture capital funding, \$ billion, %



Note: Figures may not sum to 100%, because of rounding. Chart includes deals > \$10 million from Series A to Series I in privately held companies during 2019–22; filtered for “biotechnology” industry; excludes nontherapeutic biotechs such as contract and research services, industrial biotechnology, and food and agriculture.
Source: McKinsey analysis based on PitchBook, Inc. data, accessed Oct 2023; has not been reviewed by Pitchbook analysts

McKinsey & Company

รูปที่ 56 การลงทุนของ Venture capital ในด้านกลุ่มโรคในสาขาต่างๆ (Ref. McKinsey & Company)

เมื่อพิจารณาการลงทุนในการศึกษาวิจัยในกลุ่มโรคต่างๆ พบว่าที่จำนวนเงินลงทุนน้อยลง เนื่องจากได้ผลตอบแทนช้า ซึ่ง Venture capital มีความประสงค์ที่มุ่งเน้นพัฒนา platform technology ในระยะยาว ซึ่งสามารถนำเอาเทคโนโลยีไปใช้มากกว่าในโรคต่างๆ ได้มากกว่าแค่รักษา rare disease เพื่อตอบโจทย์

unmet medical needs ทีมที่มุ่งพัฒนา building blocks ที่มีความโดดเด่นและแตกต่าง value proposition ชัด จะช่วยให้ขึ้นมาเป็นแถวหน้าและดึงดูดเม็ดเงินลงทุนได้

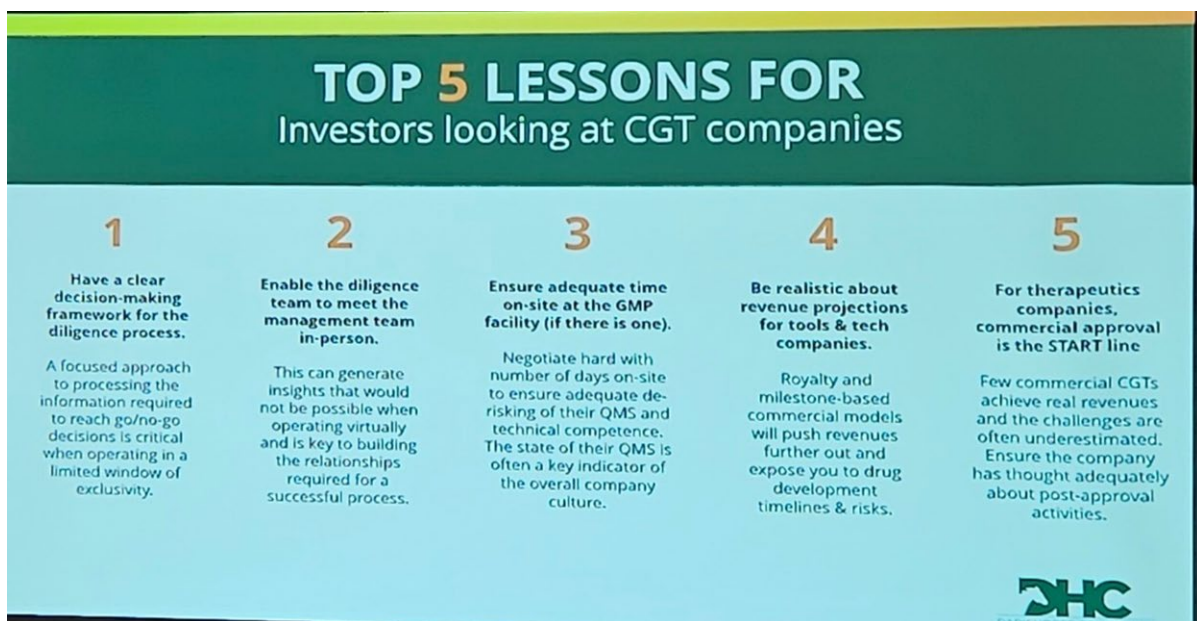
4.4 Top 5 Lessons from perspectives of Investors and ATMP companies

ในงาน Advanced Therapy Week 2024 จัดโดย Phacilitate ทางบริษัท Dark Horse Consulting ได้แสดงข้อมูล Top 5 Lessons from perspectives of Investors and ATMP companies ดังรูปที่ 57 และ 58 ตามลำดับ โดย 5 บทเรียนสำคัญสำหรับนักลงทุนที่กำลังพิจารณาบริษัท ATMPs ซึ่งให้คำแนะนำที่มีค่าสำหรับการประเมินและตัดสินใจลงทุนในอุตสาหกรรมที่ซับซ้อนและมีความเสี่ยงสูงนี้

1. มีกรอบการตัดสินใจที่ชัดเจนสำหรับกระบวนการตรวจสอบวิเคราะห์สถานะ: บทเรียนนี้เน้นย้ำถึงความสำคัญของวิธีการที่มีโครงสร้างในการรวบรวมข้อมูลและตัดสินใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อต้องทำงานภายใต้กรอบเวลาที่จำกัด การมีแนวทางที่เป็นระบบช่วยให้มั่นใจว่าข้อมูลสำคัญทั้งหมดจะถูกรวบรวมและวิเคราะห์อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งเป็นสิ่งจำเป็นเมื่อต้องตัดสินใจเกี่ยวกับการลงทุนที่มีความเสี่ยงสูง
2. ให้ทีมตรวจสอบวิเคราะห์สถานะได้พบกับทีมผู้บริหารแบบตัวต่อตัว: การพบปะกันโดยตรงสามารถให้ข้อมูลเชิงลึกที่ไม่สามารถได้จากการประชุมทางไกล นอกจากนี้ยังช่วยสร้างความสัมพันธ์ที่จำเป็นสำหรับกระบวนการที่ประสบความสำเร็จ การปฏิสัมพันธ์แบบตัวต่อตัวช่วยให้นักลงทุนสามารถประเมินความน่าเชื่อถือ ความมุ่งมั่น และวิสัยทัศน์ของทีมผู้บริหารได้ดียิ่งขึ้น ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการประเมินศักยภาพระยะยาวของบริษัท
3. ใช้เวลาตรวจสอบสถานที่ GMP facility: คำแนะนำนี้เน้นย้ำถึงความสำคัญของการตรวจสอบโรงงานผลิตอย่างละเอียด นักลงทุนควรเจรจาต่อรองเพื่อให้ได้เวลาที่เพียงพอในการตรวจสอบสถานที่เนื่องจากสภาพของ GMP facility มักสะท้อนถึงความเสี่ยงด้านการควบคุมคุณภาพ (QC) และความสามารถทางเทคนิคของบริษัท นอกจากนี้ยังเป็นตัวบ่งชี้สำคัญของวัฒนธรรมบริษัทโดยรวม การตรวจสอบนี้ช่วยให้นักลงทุนสามารถประเมินความพร้อมของบริษัทในการผลิตผลิตภัณฑ์ CGT ในระดับอุตสาหกรรมได้
4. มีมุมมองที่สมจริงเกี่ยวกับการคาดการณ์รายได้สำหรับบริษัทที่พัฒนาเครื่องมือและเทคโนโลยี: บทเรียนนี้เตือนนักลงทุนให้ระมัดระวังในการประเมินศักยภาพทางการเงินของบริษัทเทคโนโลยี CGT โมเดลทางการค้าที่อิงกับค่าสิทธิและเป้าหมายความสำเร็จมักจะผลักดันรายได้ออกไปและเพิ่มความเสี่ยงในการพัฒนา นักลงทุนควรพิจารณาระยะเวลาการพัฒนาที่ยาวนานและความไม่แน่นอนที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาเทคโนโลยีใหม่
5. สำหรับบริษัทที่พัฒนาการรักษา ให้ตระหนักว่าการอนุมัติทางการค้าเป็นเพียงจุดเริ่มต้น: บทเรียนสุดท้ายนี้เน้นย้ำว่าความสำเร็จในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ CGT ไม่ได้สิ้นสุดที่การอนุมัติทางการค้า นักลงทุนควรตระหนักว่า CGT เชิงพาณิชย์มีจำนวนน้อยมากที่สามารถสร้างรายได้จริงตามที่คาดการณ์ไว้

และความท้าทายหลังการอนุมัติมักถูกประเมินต่ำเกินไป ดังนั้น จึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะต้องตรวจสอบให้แน่ใจว่าบริษัทได้วางแผนอย่างเพียงพอสำหรับกิจกรรมหลังการอนุมัติ เช่น การผลิตในระดับอุตสาหกรรม การกระจายสินค้า และกลยุทธ์ทางการตลาด

ซึ่งบทเรียนทั้ง 5 นี้เน้นย้ำถึงความสำคัญของการตรวจสอบอย่างละเอียด การสร้างความสัมพันธ์ การประเมินความเสี่ยงอย่างรอบคอบ และการมีมุมมองระยะยาวเมื่อพิจารณาลงทุนในบริษัท CGT คำแนะนำเหล่านี้ช่วยให้นักลงทุนสามารถประเมินโอกาสการลงทุนได้อย่างครอบคลุมมากขึ้น โดยคำนึงถึงทั้งศักยภาพทางวิทยาศาสตร์ ความสามารถในการผลิต และความท้าทายทางการตลาดที่อาจเกิดขึ้นในอุตสาหกรรมที่มีการพัฒนาอย่างรวดเร็วและมีความซับซ้อนสูงนี้



รูปที่ 57 แสดง 5 บทเรียนสำคัญสำหรับนักลงทุนที่กำลังพิจารณาบริษัท ATMPs สรุปและนำเสนอโดย บริษัท Dark Horse Consulting

ส่วน 5 บทเรียนสำคัญสำหรับบริษัท ATMPs ที่กำลังเข้าสู่กระบวนการตรวจสอบวิเคราะห์สถานะ" ซึ่งให้คำแนะนำที่มีค่าสำหรับบริษัทในการเตรียมตัวและรับมือกับกระบวนการนี้อย่างมีประสิทธิภาพ ได้แก่

1. ประยุกต์ใช้แนวปฏิบัติที่ดีที่สุดที่สุรอบการจัดเตรียมข้อมูลและการปฏิสัมพันธ์เริ่มต้นเพื่อกำหนดโทนการทำงาน: บทเรียนนี้เน้นย้ำความสำคัญของความประทับใจแรก บริษัทควรสร้างตารางเนื้อหาที่ชัดเจน มีเรื่องราวของบริษัทที่สรุปได้ดี และจัดลำดับความสำคัญของเอกสารอย่างเป็นระบบ การเตรียมตัวที่ดีจะช่วยสร้างความน่าเชื่อถือและความไว้วางใจตั้งแต่เริ่มต้นกระบวนการ

2. เป็นเชิงรุกและจริงใจในการระบุความท้าทายที่บริษัทกำลังเผชิญ: นักลงทุนมองว่าความท้าทายเป็นโอกาส ดังนั้นบริษัทควรนำเสนอปัญหาอย่างตรงไปตรงมา พร้อมทั้งแสดงให้เห็นถึงความมั่นใจในความสามารถของตนในการระบุ จัดการ และบรรเทาความเสี่ยงต่างๆ การเปิดเผยข้อมูลอย่างโปร่งใสจะช่วยสร้างความไว้วางใจและแสดงถึงความเป็นมืออาชีพของทีมผู้บริหาร
3. มีแผนระยะยาวที่มั่นคงและสมจริงสำหรับการทำกำไร: สำหรับบริษัทที่พัฒนาการรักษา นี่หมายถึงการมีแผนที่ชัดเจนสำหรับการเข้าถึงตลาดหลังได้รับการอนุมัติ การกำหนดราคา การขยายกำลังการผลิต และการลดต้นทุนสินค้า สำหรับบริษัทที่พัฒนาเครื่องมือและเทคโนโลยี ต้องมีกลยุทธ์ผลิตภัณฑ์ระยะยาวและเป้าหมายรายได้ที่สมจริง การวางแผนอย่างรอบคอบแสดงให้เห็นถึงวิสัยทัศน์และความเข้าใจในตลาดของบริษัท
4. มีแนวคิดที่ชัดเจนสำหรับการใช้เงินทุนที่ได้รับและตอบสนองต่อลำดับความสำคัญของนักลงทุนด้วย: นักลงทุนต้องการเห็นวิสัยทัศน์ของบริษัทสำหรับขั้นตอนต่อไปของการเติบโต แต่อาจมีผลประโยชน์เชิงกลยุทธ์ที่แตกต่างกัน การสร้างสมดุลระหว่างลำดับความสำคัญเหล่านี้เป็นทักษะที่สำคัญ บริษัทควรแสดงให้เห็นว่าพวกเขาเข้าใจมุมมองของนักลงทุนและสามารถปรับแผนให้สอดคล้องกับเป้าหมายร่วมกันได้
5. พิจารณาสິงที่ได้เรียนรู้จากกระบวนการตรวจสอบวิเคราะห์สถานะ: หลังจากกระบวนการเสร็จสิ้น บริษัทควรใช้เวลาในการทบทวนและพิจารณาว่าจะสามารถปรับปรุงธุรกิจได้อย่างไรตามผลการตรวจสอบ ไม่ว่าจะเป็นการทำให้ธุรกิจดีขึ้นหรือไม่ก็ตาม นี่เป็นโอกาสอันดีในการเรียนรู้จากมุมมองภายนอกและปรับปรุงการดำเนินงานของบริษัท

โดยสรุป บทเรียนทั้ง 5 นี้เน้นย้ำถึงความสำคัญของการเตรียมตัวอย่างดี ความโปร่งใส การวางแผนระยะยาว ความยืดหยุ่นในการตอบสนองต่อความต้องการของนักลงทุน และการเรียนรู้อย่างต่อเนื่อง คำแนะนำเหล่านี้ช่วยให้บริษัท CGT สามารถนำเสนอตัวเองได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อนักลงทุนที่มีศักยภาพ สร้างความไว้วางใจ และใช้ประโยชน์จากกระบวนการตรวจสอบวิเคราะห์สถานะเพื่อปรับปรุงธุรกิจของตน ไม่ว่าผลลัพธ์ของการเจรจาจะเป็นอย่างไร

TOP 5 LESSONS FOR CGT companies undergoing a diligence process

1	2	3	4	5
Apply best practices around data room setup and initial interactions to set the tone. First impressions are important! Create a clear table of contents, a summary company narrative and prioritized documentation hierarchy.	Be proactive and upfront about identifying the challenges your company faces. The investor will see these as opportunities. Give the investor reason to have confidence in your ability to identify and mitigate risks.	Have solid and realistic long-term plans to profitability. For therapeutics companies this means post-approval market access, pricing, manufacturing scale-up and COGs reduction. For tools & tech this means long-term product strategy and realistic revenue targets.	Have clear ideas for use of proceeds but respond to investor priorities too. Investors want to see your vision for the next phase of growth but may have different strategic interests to management. It can be an art to balance those priorities.	Reflect on what you learned from the diligence process. Consider how you can improve the business in response to diligence findings, whether or not the transaction proceeds.

รูปที่ 58 แสดง 5 บทเรียนสำคัญสำหรับบริษัท ATMPs ที่กำลังเข้าสู่กระบวนการตรวจสอบวิเคราะห์สถานะ

5. ธุรกิจที่น่าสนใจในห่วงโซ่คุณค่า (Value chain) ที่เกี่ยวข้องกับ ATMPs

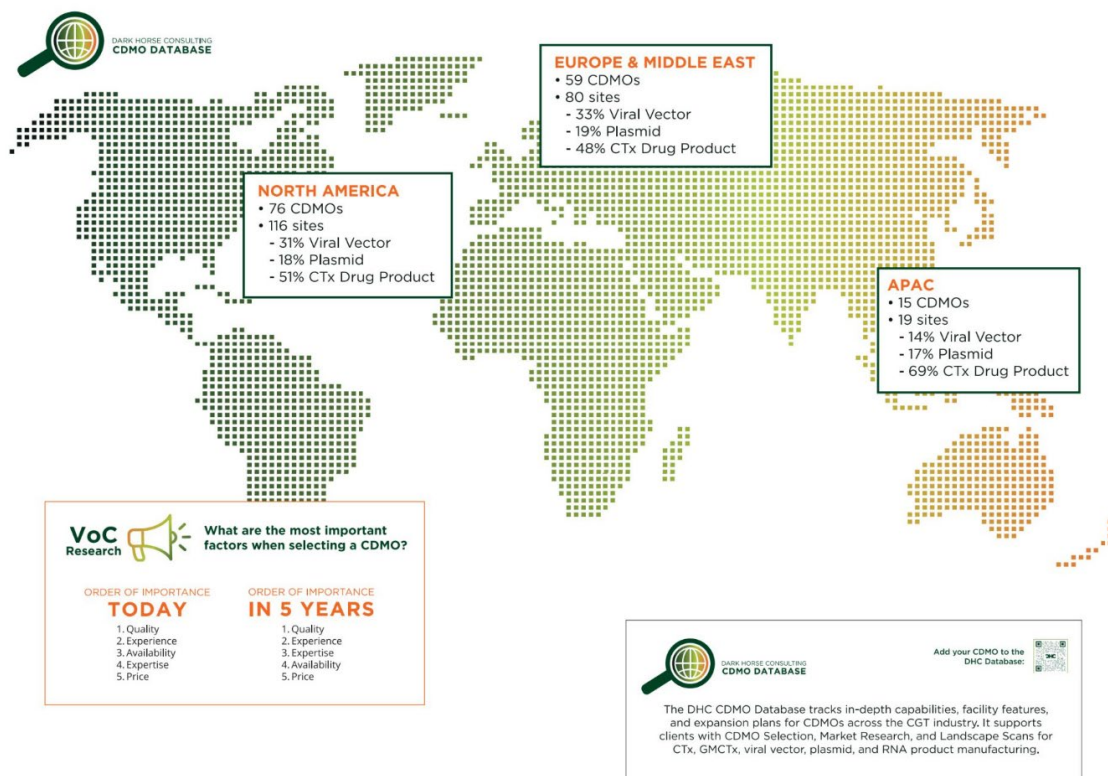
5.1 Contract Development and Manufacturing Organization (CDMO)

CDMO คือองค์กรที่รับจ้างพัฒนาและผลิตผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMP) สำหรับบริษัทยาและเทคโนโลยีชีวภาพ CDMO มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการพัฒนาและการทำตลาด ATMP เนื่องจากมีความเชี่ยวชาญเฉพาะทาง โครงสร้างพื้นฐาน และเทคโนโลยีที่จำเป็นสำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์ที่มีความซับซ้อนสูงเหล่านี้ CDMO ช่วยให้บริษัทยาสามารถประหยัดต้นทุนและเวลาในการพัฒนา โดยไม่ต้องลงทุนในโครงสร้างพื้นฐานของตนเอง นอกจากนี้ CDMO ยังมีความเข้าใจลึกซึ้งเกี่ยวกับข้อกำหนดด้านกฎระเบียบสำหรับ ATMP ซึ่งช่วยให้มั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์จะเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนด การใช้บริการ CDMO ยังช่วยเพิ่มความเร็วในการผลิต ลดความเสี่ยง และเร่งการเข้าถึงตลาด ทำให้บริษัทยานำนวัตกรรมการรักษาแบบ ATMP ไปสู่ผู้ป่วยได้อย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพมากขึ้น

ข้อมูลจากบริษัท Dark Horse Consulting เกี่ยวกับข้อมูลโรงงานรับจ้างพัฒนาและผลิต (Contract Development and Manufacturing Organization; CDMOs) ผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัด จาก 3 ภูมิภาคทั่วโลก ดังรูปที่ 59 มีดังนี้

1. ภูมิภาคอเมริกาเหนือ (North America)
 - มีบริษัท CDMOs จำนวน 76 บริษัท
 - มีสถานที่ผลิต 116 แห่ง โดยแบ่งเป็น Viral vector 31%, Plasmid 18% และ CTxDrug product 51%
2. ภูมิภาคยุโรปและตะวันออกกลาง (Europe & Middle East)
 - มีบริษัท CDMOs จำนวน 59 บริษัท
 - มีสถานที่ผลิต 80 แห่ง โดยแบ่งเป็น Viral vector 33%, Plasmid 19% และ CTxDrug product 48%
3. ภูมิภาคเอเชีย-แปซิฟิก (APAC)
 - มีบริษัท CDMOs จำนวน 15 บริษัท
 - มีสถานที่ผลิต 19 แห่ง โดยแบ่งเป็น Viral vector 14%, Plasmid 17% และ CTxDrug product 69%

The World of CGT CDMOs



รูปที่ 59 โรงงานรับจ้างพัฒนาและผลิต (Contract Development and Manufacturing Organization; CDMOs) ผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัด จาก 3 ภูมิภาคทั่วโลก

จากการสำรวจเกี่ยวกับปัจจัยสำคัญที่กลุ่มลูกค้าจะเลือกใช้บริการโรงงานรับจ้างผลิต (CDMO) ปัจจุบันจะพิจารณาให้ความสำคัญตามลำดับ ต่อไปนี้ 1. Quality 2. Experience 3. Availability 4. Expertise 5. Price อย่างไรก็ตาม ในอีก 5 ปีข้างหน้า พบว่าการให้ความสำคัญกับปัจจัยเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย โดยจะให้ความสำคัญของเรื่อง Expertise มากกว่า Availability ดังนั้น การพัฒนากำลังคนที่มีความเชี่ยวชาญทางด้านการผลิตเซลล์และยีนบำบัดจะเป็นปัจจัยสำคัญ 1 ใน 3 อันดับแรกที่กลุ่มลูกค้าจะตัดสินใจเข้ามาใช้บริการ CDMO

5.2 Mobile Cleanroom

ห้องสะอาดปราศจากเชื้อ หรือที่เรียกว่าห้องคลีนรูม หรือ ห้องสะอาดนั้น จะมีการควบคุมปริมาณอนุภาค ฝุ่นละอองและสิ่งปนเปื้อนต่างๆ ให้มีไม่เกินระดับที่กำหนดไว้ นอกจากนั้นยังรวมไปถึงการควบคุมปัจจัยเสริมต่างๆ ได้แก่ คุณลักษณะและความเร็วของลม อุณหภูมิ แสงสว่าง และระดับความชื้นสัมพัทธ์ภายในห้อง ดังภาพด้านล่าง แสดงถึง เกณฑ์ของการควบคุมปริมาณอนุภาคและฝุ่นละอองในห้องคลีนรูมที่ระดับความสะอาดต่างๆ (รูปที่ 60)

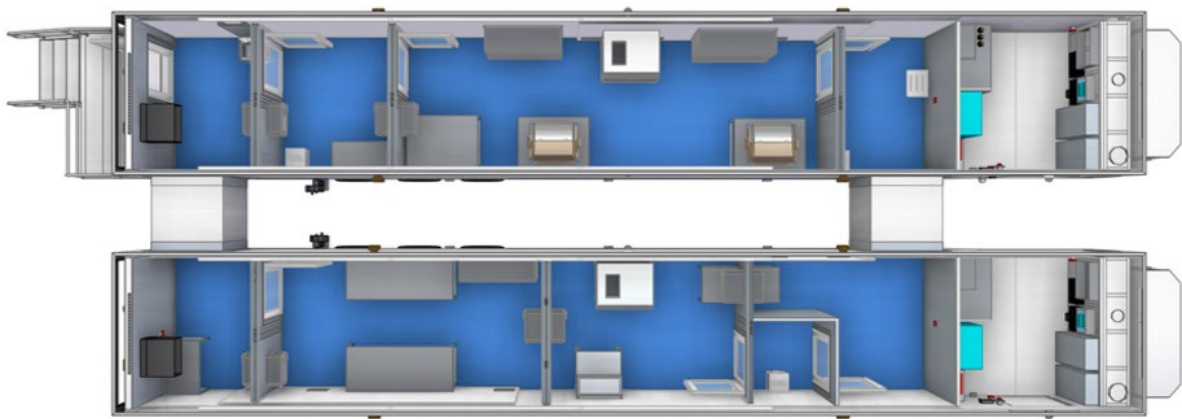
Class	Maximum particles/m ³			
	At Rest		In Operation	
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
Grade A	3,520	20	3,520	20
Grade B	3,520	29	3,52,000	2,900
Grade C	3,52,000	2,900	35,20,000	29,000
Grade D	35,20,000	29,000	Not defined	Not defined

รูปที่ 60 เกณฑ์ของการควบคุมปริมาณอนุภาคและฝุ่นละอองในห้องคลีนรูมที่ระดับความสะอาดต่างๆ ตามมาตรฐาน GMP PIC/S

สิ่งที่น่าสนใจกว่านั้นคือ ทางบริษัท Germfree จากประเทศสหรัฐอเมริกา ได้คิดค้น Mobile Cleanroom หรือเพื่อความเข้าใจที่ง่ายขึ้นคือห้องคลีนรูมเคลื่อนที่ ที่สามารถออกแบบ layout ภายในได้ เพื่อให้ตอบโจทย์กับวัตถุประสงค์การใช้งาน ไม่ว่าจะเป็นการออกแบบเพื่อใช้สำหรับ การป้องกันและการกักกันโรค (Biocontainment), ชีวเภสัชภัณฑ์ (biopharmaceuticals) และ การบริการสุขภาพ (Healthcare) สำหรับใช้ในพื้นที่ที่ห่างไกลจากตัวเมืองและต้องการให้ประชาชนมีระบบสาธารณสุขที่เข้าถึงผลิตภัณฑ์ จำพวก เซลล์และยีนบำบัดได้ง่ายขึ้น ดังรูปที่ 61 และ 62



รูปที่ 61 Mobile Cleanroom for ATMP Manufacturing



รูปที่ 62 แผนผังและภาพภายใน Mobile Cleanroom

5.3 Cold chain logistics

ธุรกิจ Cold Chain Logistics มีแนวโน้มขยายตัวอย่างต่อเนื่อง จากการเติบโตของอุตสาหกรรมอาหารและเครื่องดื่ม โดยเฉพาะอุตสาหกรรมผลไม้สด แช่เย็น แช่แข็ง ซึ่งเป็นหนึ่งในกลุ่มสินค้าส่งออกสำคัญของไทย รวมถึงแนวโน้มการขยายตัวของภาคอุตสาหกรรมยาและเวชภัณฑ์ในช่วงสถานการณ์การแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ผ่านมา Cold Chain Logistics เข้ามามีบทบาทเป็นอย่างมากในปัจจุบัน โดยถือว่า

เป็นกระบวนการหนึ่งในห่วงโซ่อุปทานสำหรับสินค้าที่ต้องการการจัดเก็บและการขนส่งแบบควบคุมอุณหภูมิ เพื่อรักษาคุณภาพของสินค้า และช่วยลดการสูญเสียของผลิตภัณฑ์ ในประเทศไทยนิยมใช้ 2 รูปแบบ การรักษาอุณหภูมิด้วยการแช่แข็ง (FROZEN) กระบวนการคลังสินค้าและกระบวนการในการขนส่งแบบควบคุมอุณหภูมิ โดย ณ อุณหภูมิที่ต่ำกว่าจุดเยือกแข็งตั้งแต่ -15 องศาเซลเซียส และ การรักษาอุณหภูมิด้วยการแช่เย็น (CHILLED) กระบวนการคลังสินค้าและการขนส่งสินค้า ณ อุณหภูมิตั้งแต่ 0-8 องศาเซลเซียส ¹

แต่อย่างไรก็ตามการบริหารจัดการของวัสดุที่นำมาใช้ในธุรกิจนี้ หลักๆ จะเป็นวัสดุจำพวก กล่อง โฟม น้ำแข็งและน้ำแข็งแห้ง เป็นต้น ซึ่งอาจก่อให้เกิดความเสียหายและความไม่เสถียรของการคงไว้ของอุณหภูมิต่างๆในระหว่างการขนส่งได้ ดังนั้น บริษัท ไครโอพอร์ต ซิสเต็มส์ (Cryoport Systems) เป็นผู้นำระดับโลกที่ได้คิดค้นด้านการสนับสนุนห่วงโซ่อุปทานที่ควบคุมอุณหภูมิแบบบูรณาการทั่วโลกและครบวงจรที่นำเทคโนโลยีต่างๆเข้ามาช่วยเสริม สำหรับผลิตภัณฑ์ ยา และ การรักษาพยาบาลที่ต้องการการจัดการที่ควบคุมอุณหภูมิเฉพาะทางและพิเศษ สำหรับผลิตภัณฑ์และวัสดุที่สำคัญที่ไม่สามารถหาทดแทนได้ในอุตสาหกรรม Life Sciences เนื่องจาก บางวัสดุเป็นวัสดุที่ผลิตเพื่อเป็นยาหรือวัคซีนในการรักษาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย โดยบริษัทนี้ได้รับความไว้วางใจในระดับสากลสำหรับการช่วยกระจายและขนส่งยาวิจัยสำหรับการทดลองทางคลินิกที่ดำเนินอยู่กว่า 650 รายการ รวมถึงผลิตภัณฑ์เชิงพาณิชย์ชั้นนำทั่วโลก ภาพด้านล่างเป็นตัวอย่างผลิตภัณฑ์ของ บริษัท ไครโอพอร์ต ซิสเต็มส์ เครื่องมือขนส่งไอน้ำแห้งมาตรฐาน Cryoport Express® เป็นแบบน้ำหนักเบาและสามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้ โดยรวมเอาคุณสมบัติที่ดีที่สุดของ บรรจุภัณฑ์ ไครโอเจนิกส์ และ เทคโนโลยีสุญญากาศสูงไว้ด้วยกัน ตัวเครื่องมือขนส่งนี้ประกอบด้วย ภาชนะเก็บความเย็น (dewar) ที่ทำจากอลูมิเนียมพร้อมช่องสำหรับใส่ วัสดุทางชีวภาพ ไว้ภายใน ช่องด้านในของเครื่องมือขนส่งนี้ล้อมรอบด้วยวัสดุที่มีพื้นผิวสูง มีความหนาแน่นต่ำ ซึ่งจะช่วยกักเก็บหรือดูดซับ ไนโตรเจนเหลว ไว้ภายในที่อุณหภูมิภายในมากกว่าเท่ากับ -150 องศาเซลเซียส ได้นานถึง 10 วัน

นอกจากเทคโนโลยีการขนส่งที่คิดค้นพัฒนานวัตกรรมที่เกี่ยวข้องกับบรรจุภัณฑ์แล้วนั้น ยังมีบริษัทอื่นๆ เช่น บริษัท Marken ที่นำเอาระบบการติดตามตำแหน่งของการขนส่ง รวมถึงระบบการมอนิเตอร์และหรือบันทึกอุณหภูมิในระหว่างการขนส่ง เพื่อให้สามารถเรียกดูข้อมูลต่างๆได้แบบเรียลไทม์ อีกทั้งยังมีการนำเอา ระบบ IT โดยการใช้ software เฉพาะทางเข้ามาช่วยอีกด้วย



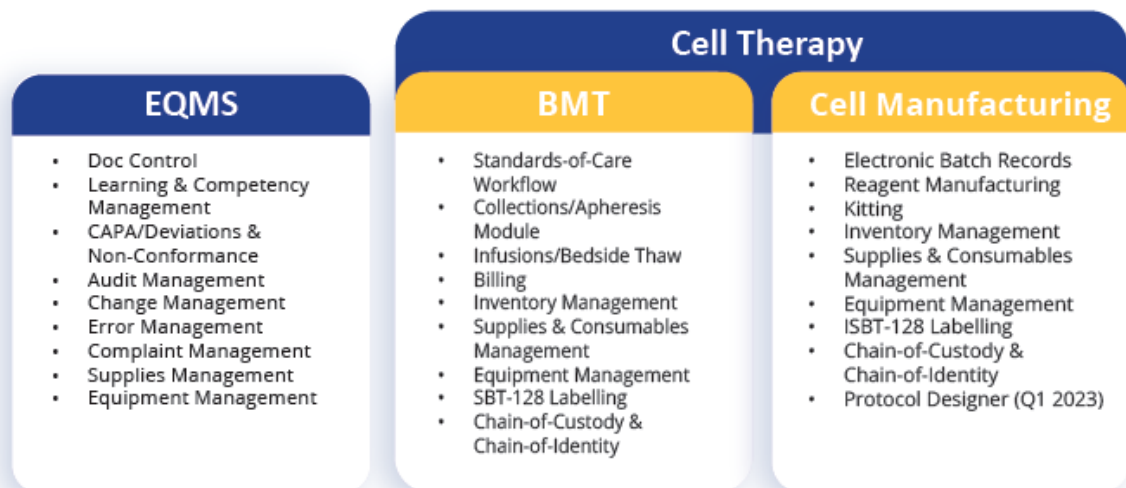
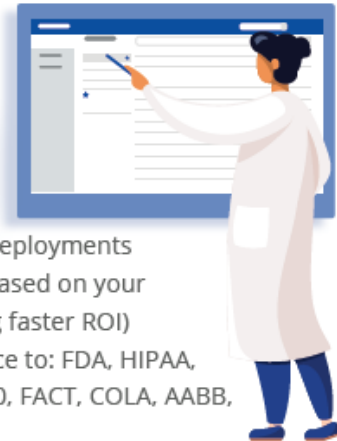
รูปที่ 64 ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ของ บริษัท ไครโอพอร์ต ซีสเต็มส์ เครื่องมือขนส่งไอน้ำแห้งและไอไนโตรเจนเหลว

5.4 Software management

ปัจจุบันตลาดโรงงานอุตสาหกรรมมีอัตราการเติบโตและการแข่งขันที่สูงขึ้น ส่งผลให้มีการพัฒนาเทคโนโลยีและ Software เข้ามาช่วยเพิ่มประสิทธิภาพ เพื่อช่วยทำให้องค์กรมีการตัดสินใจที่แม่นยำบนฐานข้อมูลที่ถูกต้อง สามารถประยุกต์ใช้เพื่อวางกลยุทธ์ แผนการ หรือแก้ปัญหาตามสถานการณ์ได้อย่างถูกต้องและรวดเร็ว แม้กระทั่งการทวนสอบเพื่อเรียกดูข้อมูลต่าง ๆ ย้อนหลังได้ ซึ่งมีหลากหลายบริษัทที่พัฒนาและคิดค้นการเขียนโปรแกรมเพื่อเข้ามาช่วยและเติมเต็มอุตสาหกรรมทางการแพทย์นี้ เช่น บริษัท Title 21 Health Solutions ของประเทศอเมริกา บริษัท Korber ของประเทศเยอรมัน บริษัท IQVIA Solutions ของประเทศอเมริกา บริษัท Autolomous Ltd ของสหราชอาณาจักร การมี Software เข้ามาช่วยเพื่อให้การทำงานสะดวก รวดเร็วและเป็นระบบมากยิ่งขึ้น อีกทั้งยังช่วยลดความเสี่ยงจากเอกสารกระดาษสูญหายและข้อมูลไม่ครบถ้วน

Summary of Title21's Solution Suite

- Natively integrated modules (use one or use them all)
- Modules robust enough in breadth and depth to stand alone or work together
- No double data entry
- Configurable forms-based system
- Flexible around your workflows
- Maintains a single code base
- Cloud or On-site deployments
- Deploy modules based on your priorities (allowing faster ROI)
- Ensures compliance to: FDA, HIPAA, CAP, CLIA, ISO9000, FACT, COLA, AABB, JC, etc.
- Concurrent User License Model allows you to maximize your investment



Customers

Allele Biotechnology
Carolina BioOncology
Cellcolabs
Cleveland Cord Blood Center
Fred Hutchinson Cancer Research Center
Kaiser Permanente
Mayo Clinic

Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Mississippi Regional Valley Blood Center
Miller Keystone Blood Center
Q-Gen Cell Therapeutics
Sanford Health
Sera Prognostics
Stanford Health Care
Stanford University

The Blood Connection
University of Kentucky
University of Minnesota Molecular and Cellular Therapeutics
University of Pennsylvania Health System
Wake Forest University Baptist Medical Center
Versiti

The above organizations represent a partial list of Title21's current customers. This list is not to be interpreted as a promotion or endorsement of Title21's products.



info@title21.com



www.title21.com

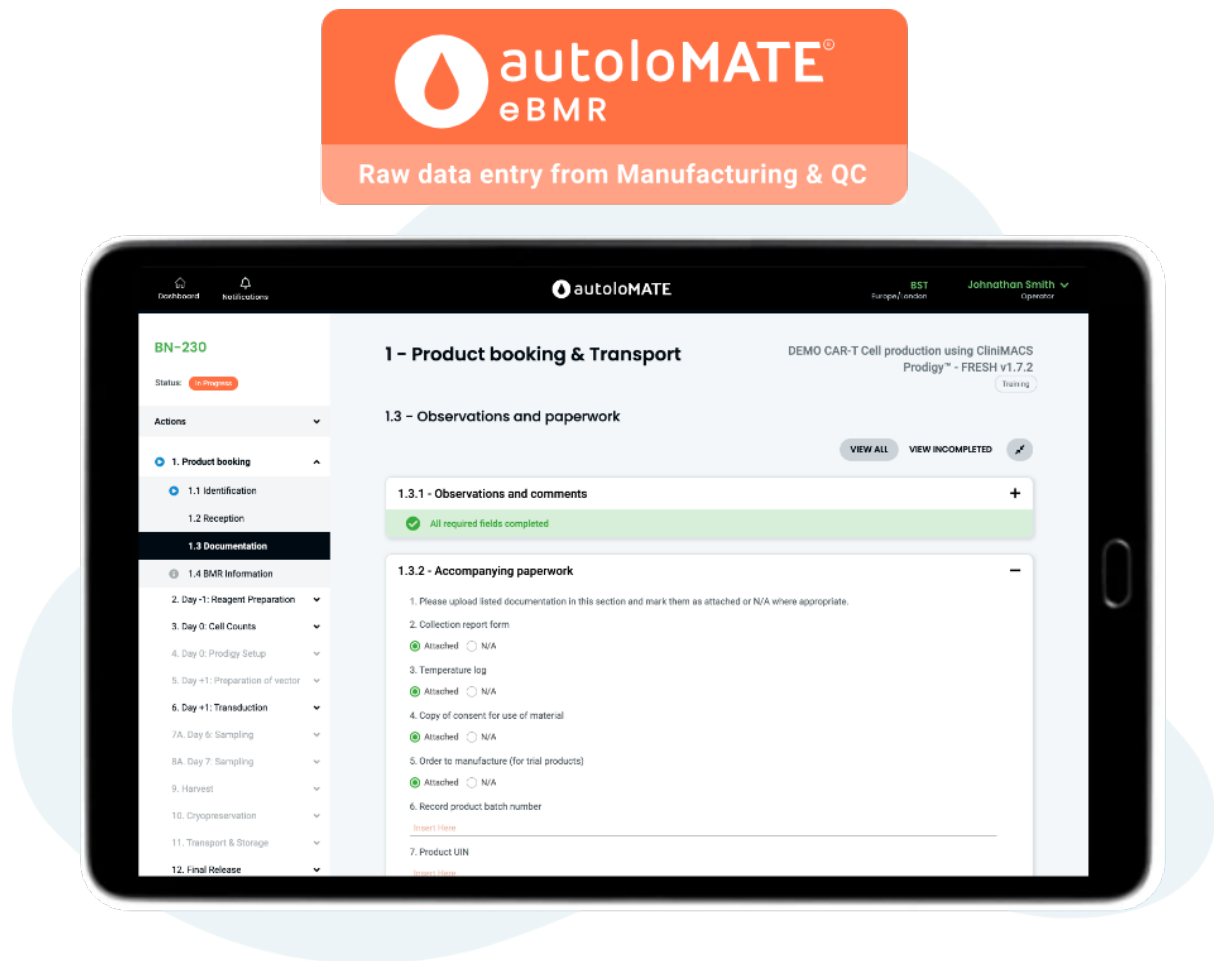
รูปที่ 65 ตัวอย่างการให้บริการทางด้าน Software ของบริษัท Title 21 Health Solutions ประเทศอเมริกา

**Achieve paperless operations
with one easy-to-use platform
for end-to-end data
management**

Title21 Cellular Therapy Solution is an integrated platform delivering fully-electronic workflows and comprehensive data management to enhance compliance and quality, deliver efficiencies and improve patient safety. The platform streamlines and automates processes throughout clinical, manufacturing and post-infusion follow-up.



รูปที่ 66 ตัวอย่างการให้บริการทางด้าน Software ของบริษัท Title 21 Health Solutions ประเทศอเมริกา



รูปที่ 67 ตัวอย่างฟังก์ชันการทำงานของ software ที่ออกแบบและพัฒนาโดยบริษัท autolomous

6. Case Studies/Success Stories

6.1 Highlight specific case studies/success stories of ATMPs, showcasing their impact and outcomes.

ในหัวข้อนี้ทางคณะผู้วิจัยขอเสนอ Product Journey ของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง ซึ่งกว่าจะมา เป็น 1 ยา 1 เทคโนโลยี ในการรักษาโรคนั้น ต้องอาศัยปัจจัยอะไรบ้าง (อ้างอิงจาก Witkowsky L. et al., *Gene Therapy* 2023)

1st generation genomic therapies ที่มีผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดแล้ว มักมาพร้อมกับป้ายราคาที่สูง ลึว โดยยาที่ราคาแพงที่สุดในโลกในปัจจุบันได้แก่ HEMGENIX เพื่อการรักษา Hemophilia B ผลิตโดย CSL Behring LLC มาพร้อมกับป้ายราคา 3.5 ล้าน USD ในขณะที่ยาตัวอื่นๆ ต่างก็มีราคาสูงในหลักแสน-ล้าน USD เช่นกัน ดังรูปที่ 68

Therapy	Date Approved	Drug Description	Disease	Price
KYMRIAH - Novartis Pharmaceuticals Corporation	8/30/2017	CD19-directed autologous CAR T-cells (ex vivo)	follicular lymphoma	\$475,000 [28]
YESCARTA - Kite Pharma, Inc. (Gilead)	10/18/2017	CD19-directed autologous CAR T-cells (ex vivo)	large B-cell lymphoma, a type of non-Hodgkin lymphoma	\$373,000 [29]
LUXTURN A - Spark Therapeutics, Inc.	12/18/2017	AAV carrying a functional RPE65 gene (in vivo)	biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy.	\$425,000 [30]
ZOLGENSMA - Novartis Gene Therapies, Inc.	5/24/2019	AAV carrying a functional SMN1 gene (in vivo)	spinal muscular atrophy	\$2.125 M [31]
TECARTUS - Kite Pharma, Inc. (Gilead)	7/24/2020	CD19-directed autologous CAR T-cells (ex vivo)	mantle cell lymphoma or acute lymphoblastic leukemia	\$373,000 [32]
BREYANZI - Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company	2/5/2021	CD19-directed autologous CAR T-cells (ex vivo)	large B-cell lymphoma	\$410,300 [33]
ABECMA - Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company	3/26/2021	BCMA-directed autologous CAR T-cells (ex vivo)	multiple myeloma	\$419,500 [34]
CARVYKTI - Janssen Biotech, Inc.	2/28/2022	BCMA-directed autologous CAR T-cells (ex vivo)	multiple myeloma	\$465,000 [35]
ZYNTEGLO - bluebird bio, Inc.	8/17/2022	Autologous HSP cells modified with a LVV carrying a form of the β -globin gene (ex vivo)	β -thalassemia	\$2.8 M (USA) [36] \$1.8 M* (EU)
SKYSONA - bluebird bio, Inc.	9/16/2022	Autologous HSP cells modified with a LVV carrying a functional ABCD1 gene (ex vivo)	cerebral adrenoleukodystrophy	\$3.0 M [37]
HEMGENIX - CSL Behring LLC	11/22/2022	AAV carrying a form of the factor IX gene (in vivo)	Hemophilia B	\$3.5 M [38]
ADSTILADRIN - Ferring Pharmaceuticals A/S	12/16/2022	AAV carrying a functional interferon alfa-2b gene (in vivo)	Non-Muscle Invasive Bladder Cancer	not available

Only those FDA-approved therapies that derive their therapeutic effect as a result of modification to the human genome, including addition of a transgene, are included in this list. Imlygic (talimogene laherparepvec) from BioVex, Inc. was excluded as it did not squarely fit the criteria. Date approved corresponds to the date of the FDA's BLA approval letter. The drug description includes whether the genomic modification is executed in vivo or ex vivo.

CAR chimeric antigen receptors, AAV adeno-associated virus, HSP hematopoietic stem and progenitor, LVV lentiviral vector.

*After EMA approval and price setting, Bluebird Bio pulled out of the EU.

รูปที่ 68 แสดง 12 genomic therapies ที่เลือกจาก FDA's list of 27 approved cellular and gene therapy (CGT) products, as of December, 16, 2022.

ด้วยราคาที่สูงนี้ทำให้บริษัทประกันปฏิเสธที่จะจ่าย หรือ ตีเล้ยการจ่ายค่ารักษาเนื่องจากส่งผลกระทบต่อ financial stability ของระบบประกัน รวมทั้งระบบประกันสุขภาพที่ได้รับการสนับสนุนจากภาครัฐ เช่น Medicaid และ Government funded healthcare system ในยุโรป ส่งผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงการรักษาแบบใหม่ได้

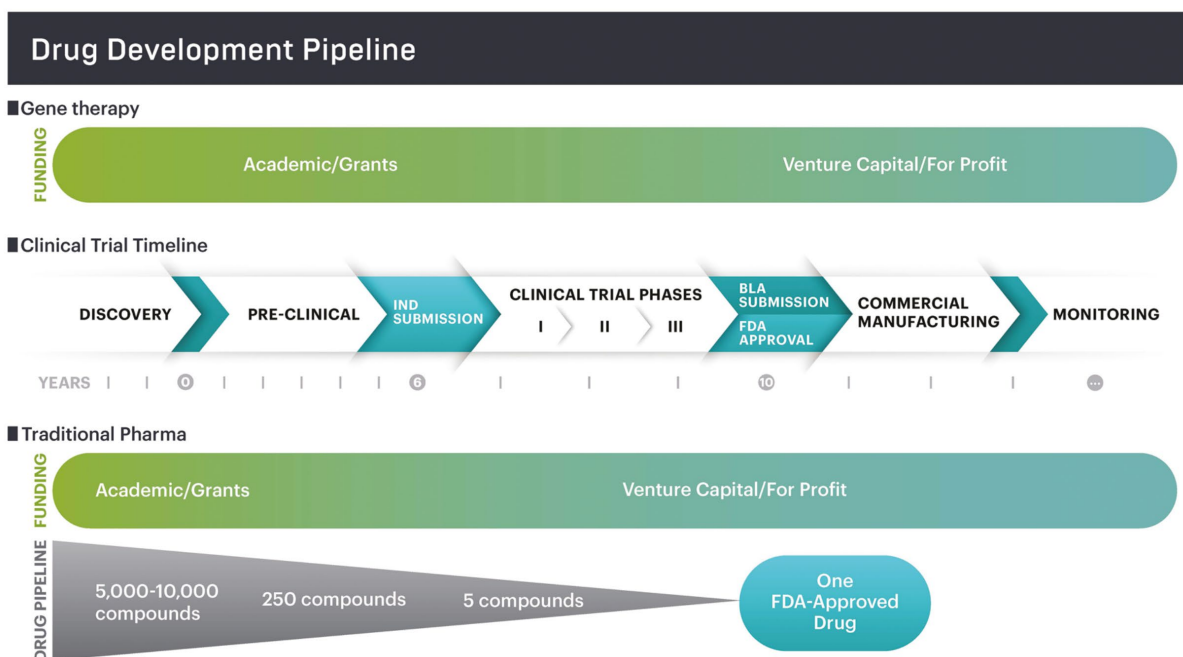
โดยสาเหตุหลักที่ Genomic therapies มีราคาสูง ส่วนหนึ่งเพราะ เป็นการรักษาแบบครั้งเดียวและมี โอกาสหายขาด One-time potential curative treatment ซึ่งส่งผลทางด้านสุขภาพ health value อย่าง สูงกับผู้รับการรักษา และ ระบบสุขภาพ เนื่องจากช่วยลดcostที่เกิดจากการดูแลรักษาคนไข้ในระยะยาวจาก อาการต่างๆของโรค

6.2 Path to market for new drugs

ปัจจุบันในกระบวนการพัฒนายาใหม่ยังคงมีรูปแบบการสนับสนุนเหมือนเดิมไม่มีการเปลี่ยนแปลง กล่าวคือ

1) Government and Philanthropies ให้เงินสนับสนุน early stage research เน้นหลักที่ academic institution เพื่อสนับสนุนการศึกษาตั้งแต่ Discovery, pre-clinical study เกือบไปจนถึง IND submission

2) เมื่อเทคโนโลยี/ ยา ได้รับการพัฒนาและทดสอบประมาณหนึ่งในที่ academic institution จะส่งต่อให้บริษัทเพื่อแสวงหาผลกำไรนำไปพัฒนาต่อ ทำ clinical evaluation จนสามารถผ่านกระบวนการขั้นตอนต่างๆจนได้ regulatory approval รวมถึง Stage หลังจากได้รับ approvalแล้ว commercial manufacturing and monitoring จะเห็นได้ว่า บริษัทที่เข้ามารับช่วงตอนนี้ เป็นตัวหลักในการรับความเสี่ยงของความล้มเหลวในขั้นของ clinical และ regulatory stages ทำให้เมื่อได้รับการรับรองแล้ว ยาจึงมีราคาสูง เนื่องจากต้องคำนวณราคาให้ตีคืนมูลค่าความเสียหายของยาตัวอื่นๆที่ไม่ผ่านเกณฑ์เข้ามาจนถึงรอบสุดท้าย



รูปที่ 69 แสดง Pipeline for genome therapies and traditional pharmaceuticals

ด้วยปัญหาราคายาที่สูงจนเกินเอื้อม จึงได้มีหน่วยงาน ชื่อ Innovative Genomics Institute (IGI) จัดตั้งหน่วย Task force เพื่อทำการศึกษา Affordability Task Force Design เป้าหมายเพื่อยาใหม่ที่ Affordability and accessibility โดยมีแนวทางแก้ไขปัญหาราคายาสูง ดังต่อไปนี้

1. Organization and funding model ปัจจุบันราคายาผูกติดอยู่กับบริษัทที่แสวงหาผลกำไรที่เป็นผู้ลงทุนหลักในขั้นตอนสำคัญคือ Clinical and regulatory stages จึงควรมี

1) Alternative organizational model ให้ Public benefit company ที่คำนึงถึง social goals มากกว่าผลประโยชน์ของผู้ถือหุ้นเขามามีส่วนร่วมหลักในการพัฒนายา

2) Health Care Utility Model ให้ผู้ซื้อ/ ผู้ใช้ยา ลงเงินให้ nonprofit drug organization โดยตรง เช่น CivicaRx เพื่อเข้ามาดูแลราคาและปัญหาการขาดแคลนยา ตัดปัญหาพ่อค้าคนกลาง การขึ้นตราราคายาคงที่ การขึ้นตรารายได้ให้ผู้ผลิตยา

3) Government public funds เช่น กรณีของ ผู้ว่าการรัฐแคลิฟอร์เนีย สหรัฐฯ ลงเงิน 100 ล้าน USD เพื่อ acquire และผลิต Insulin biosimilar เพื่อให้ประชาชนได้ใช้ Insulin ในราคาที่เอื้อถึง รวมถึงบทบาทของ research institute เช่น California Institute of Regenerative Medicine (CIRM) ทำหน้าที่เป็นผู้ให้ทุน (Funder) ที่เข้ามาลงเงินกับ clinical studies มากกว่า 80 study เพื่อกระตุ้นให้เกิดการพัฒนางานวิจัย/ เทคโนโลยีด้าน regenerative medicine และลดความเสี่ยงในขั้นตอนการพัฒนา

2. Intellectual property and licensing

มหาวิทยาลัย หรือหน่วยงานที่ทำวิจัยเพื่อประโยชน์ของส่วนรวมควรพิจารณาการเข้าถึงฐานข้อมูล IP, licensing agreement การติดตามการเปลี่ยนแปลงของ IP รวมถึงกลไกการนำมาใช้ enforcement mechanism ควรมีฐานข้อมูลเป็น resource ที่ทุกคนเข้าถึงได้ เช่น Master Alliance Provision Guide (MAPGuide), Medicine Patent Pool (MPP) มีหน่วยงาน accelerator เช่น Global Healthcare innovation Alliance Accelerator เข้ามาจัดระเบียบข้อมูล วิเคราะห์ และเป็นข้อมูลเหล่านี้เป็นอีกหนึ่ง Toolkits ใน free access resource เพื่อให้พร้อมนำไปใช้งาน

ข้อดีของ resource อย่าง MPP คือผู้ถือครอง patent ที่อาจไม่มีความพร้อมในการพัฒนาเทคโนโลยีนั้นต่อเพื่อออกสู่ commercial ยังสามารถ reach out ถึง global market เพื่อหาบริษัทมาพัฒนาต่อ แต่ยังคงเอื้อประโยชน์กลับมาสู่ community ของตน เช่น เทคโนโลยีที่พัฒนาในประเทศฐานรายได้ระดับล่าง-กลาง สามารถส่งต่อเทคโนโลยีให้ผู้มีความพร้อมไปพัฒนาต่อ แต่ระบุใน licensing agreement ว่าให้นำผลิตภัณฑ์นั้น ตามจำนวนที่กำหนดจ่ายแจก หรือ sub licensing ให้กับประเทศที่มีรายได้ต่ำ

3. Manufacturing and Regulations

เป็นที่ทราบกันดีว่าการสร้าง cGMP facility ใช้เงินลงทุนสูง ซึ่งส่วนใหญ่ต้องใช้เงินจาก capital investment จึงมี distributed manufacturing model เช่น ในแคนาดาที่ใช้ point-of-care manufacturing platform เช่น Made-in-Canada CAR-T platform โดยการใช้ GMA-enabled manufacturing device และการลดเกรดของอาหารเลี้ยงเซลล์ในกระบวนการผลิตเพื่อ clinical study จาก cGMP grade สู่เกรดที่ต่ำ

กว่า จำกัดการใช้ cGMP grade เท่าที่จำเป็นทำให้ช่วยลดcostในการผลิตได้มากกว่า 10 เท่า โดยรัฐบาล แคนาดา ลงทุนfacility แต่วิธีนี้ไม่สามารถใช้ได้กับกระบวนการพิจารณาของ US FDA หรือ Made-in-Alberta Platform ที่รัฐและมูลนิธิ Alberta cancer foundationช่วยลงทุนclinical trial และคาดการณ์ว่าจะคืนทุน ภายใน 6 เดือน จาก approved product หรือการเปิดช่องregulatory approval ให้เกิดการรับรอง platform technology เช่น CRISPR โดยไม่ต้องส่ง IND application แยกตามแต่ละ indication

4. Pricing and Access

- 1) Simple cost plus model คำนวณราคาจาก cost of goods บวก profit margin
- 2) Dynamic pricing model รวมราคา drug development จำนวนผู้ป่วยที่ต้องการการรักษา insurance coverage, market condition และ cost of capital



รูปที่ 70 แสดง Affordability Task Force Design

จากตัวอย่างข้างต้นนี้ อาจเป็นเพียง 1 รูปแบบของเส้นทางการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยา ชนิดผลิตภัณฑ์ การแพทย์ขั้นสูง ที่ประสบความสำเร็จในต่างประเทศ ส่วนรูปแบบที่เหมาะสมสำหรับการพัฒนาผลิตภัณฑ์ใน ประเทศไทยนั้น อาจต้องนำมาปรับใช้ หารูปแบบที่เหมาะสมกับสถานการณ์ในประเทศไทยต่อไป

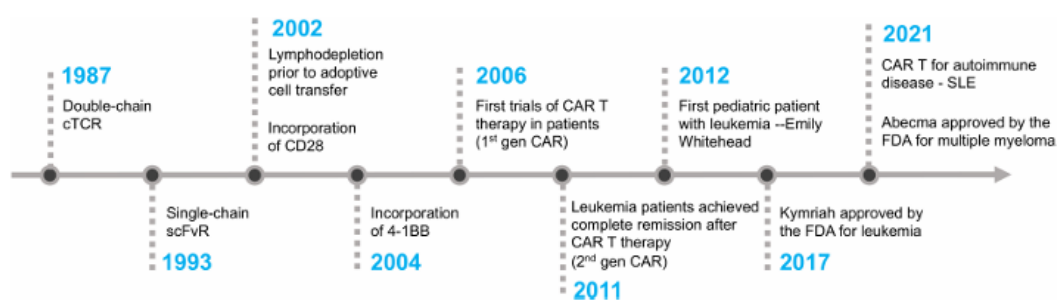
6.3 Product Journey:

6.3.1 CAR-T Technology

ทางทีมผู้วิจัยสนใจศึกษาเชิงลึกถึงที่มาของ CAR-T technology ทั้งในด้านระยะเวลาในการพัฒนา วิวัฒนาการของเทคโนโลยี ไปจนถึง ความท้าทาย ทั้งในด้านเทคโนโลยีและในการนำเทคโนโลยีไปใช้รักษา คนไข้ จึงได้ทำการรวบรวมข้อมูลไว้ดังต่อไปนี้

ด้านเทคโนโลยี

จากจุดเริ่มต้น concept การวิจัยเกี่ยวกับ Chimeric T cell receptor ในปี 1987 จนถึงวันที่ผลิตภัณฑ์จาก CAR-T cell therapy ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในคนไข้ได้เป็นครั้งแรก ในปี 2017 สำหรับการรักษาโรค Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) ใช้เวลาในการพัฒนาเทคโนโลยีทั้งสิ้นกว่า 40 ปี จวบจนถึงปัจจุบัน มีผลิตภัณฑ์ที่ได้รับ approved โดย US FDA และ EMA อยู่ด้วยกัน 6 ผลิตภัณฑ์ (April, 2023) ดังรูปที่ 71 ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ใช้เพื่อการรักษาโรค Multiple Myeloma และ Lymphoma



Products	Price
Abecma (idecabtagene vicleucel)	\$419,500
Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)	\$410,300
Carvykti (ciltacabtagene autoleucel)	\$465,000
Kymriah (tisagenlecleucel)	\$475,000
Tecartus (brexucabtagene autoleucel)	\$373,000
Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	\$373,000

รูปที่ 71 แสดง Key milestone in the development of CAR-T Cells and CAR-T Cell product list

โดยตัวเทคโนโลยีเองก็ยังมี room of improvement ทั้ง CAR ที่ถูกพัฒนาอย่างต่อเนื่องหลาย generation ทั้งชนิดของเซลล์ที่มีการทำ CAR ในทั้ง T cell, B cell และ macrophage

นอกจากนี้ รายงานจาก Mckinsey & Company ระบุว่า การที่จะปลดล็อกศักยภาพของ CAR-T cell therapy อย่างเต็มที่ จำเป็นจะต้องจริงจังกับการลงทุนใน 4 ด้าน ทั้งด้านตัวเทคโนโลยี และหลังจากนำเทคโนโลยีไปใช้ในการรักษา ได้แก่

- 1) การ optimize autologous CAR-T สำหรับมะเร็งในเลือด (liquid tumors)
- 2) การเพิ่มจำนวนสถานพยาบาลที่สามารถให้การรักษาด้วย CAR-T ได้
- 3) การลดระยะเวลาในการพัฒนาเทคโนโลยีจนออกสู่ตลาด (innovation cycle time) เพื่อใช้ CAR-T รักษา solid tumor
- 4) พัฒนาการกระบวนการผลิต next-generation CAR-T

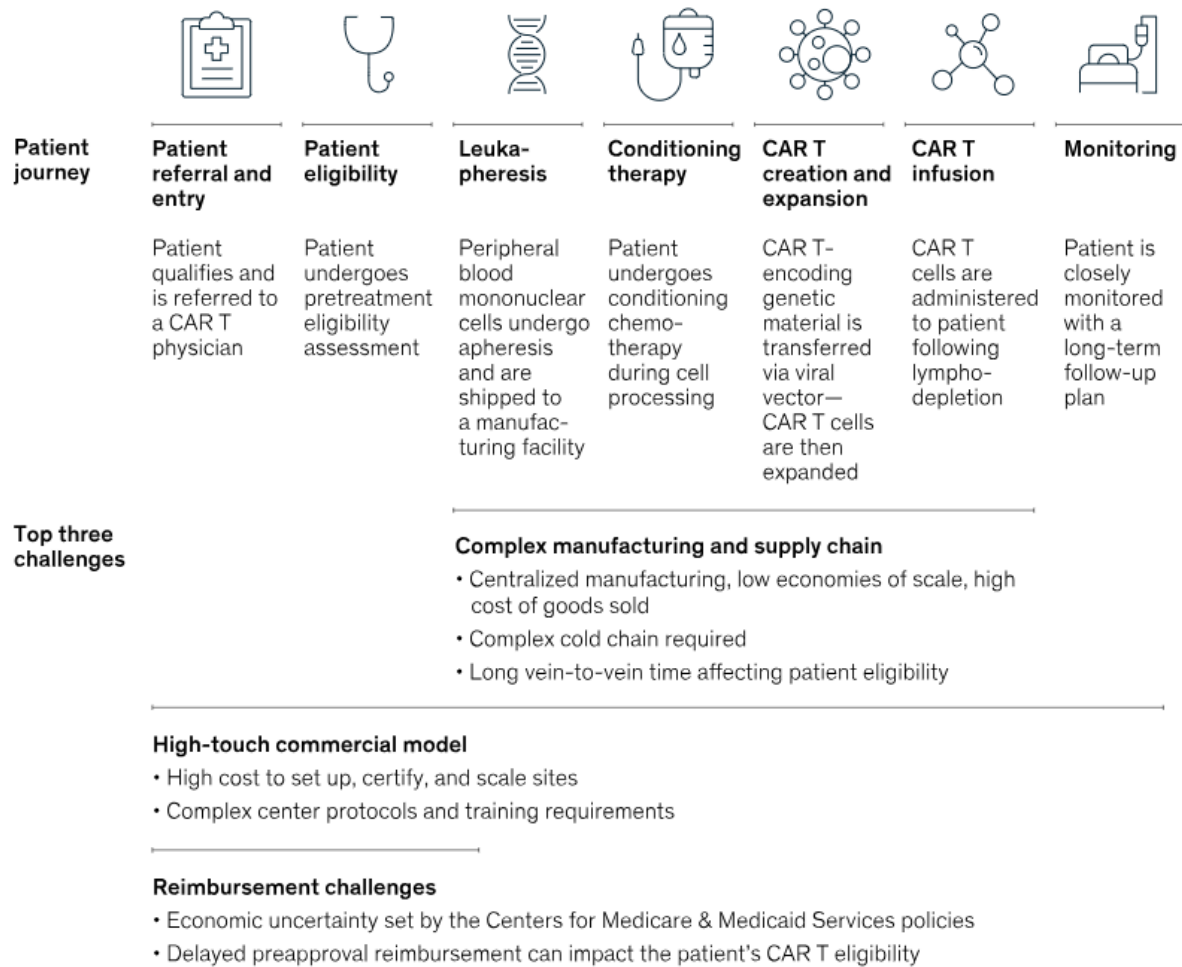
ด้านการนำเทคโนโลยีไปใช้เพื่อการรักษา

แม้ว่าจะมีผู้ได้รับการรักษาด้วย CAR-T cell therapy ไปแล้วมากกว่า 30,000 คน (อเมริกา, as of January 2024) และคนไข้หลายรายได้รับการติดตามผลการรักษาระยะยาวกว่า 10 ปีพบว่าไม่หายขาดจากโรคมะเร็งที่เคยเป็น แต่การรักษาด้วย CAR-T cell therapy ก็ยังคงมีความท้าทายหลายด้าน ไม่ว่าจะเป็น

- 1) severe adverse event หลังเข้ารับการรักษา ที่มีความรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต
- 2) ราคาการผลิต (Manufacturing cost) สูงมาก สำหรับผลิตภัณฑ์ autologous CAR-T cell ซึ่งยังไม่รวมค่ารักษาพยาบาลอื่นๆ ทำให้ค่ารักษารวมอาจมากถึง \$500,000 ต่อ treatment
- 3) ระยะเวลาที่ใช้สำหรับกระบวนการผลิต คือ 21-35 วัน ซึ่งอาการของผู้ป่วยที่รอรับการรักษาอาจพัฒนาแย่ลงจนทำให้ไม่ได้ประโยชน์จากการรักษาด้วย autologous CAR-T
- 4) T cells จากผู้ป่วยคุณภาพต่ำกว่าที่ได้จาก healthy donor
- 5) Allogenic CAR-T อาจเป็นตัวเลือกแทนที่ Autologous CAR-T อย่างไรก็ตามก็มีความเสี่ยงทั้ง 1) graft-vs-host disease (GvHD) 2) ระบบภูมิคุ้มกันคนไข้ปฏิเสธ CAR-T cells 3) Allogenic CAR-T ไม่สามารถอยู่ในร่างกายคนไข้ได้นาน ส่งผลต่อความสามารถในการรักษา
- 6) CAR-T cell therapy มีความสามารถในการรักษา solid tumor ต่ำ (ที่นับเป็น 90%ของผู้ป่วยมะเร็ง)

นอกเหนือจากความท้าทายตามที่ระบุข้างต้น การนำ CAR-T cell therapy ออกสู่ commercialization ยังมีความท้าทายอีกหลายประการ ซึ่งวิธีการวิเคราะห์ให้เห็นภาพที่ดีที่สุดทางหนึ่ง คือ การมองไปที่ customer journey หรือในที่นี้คือ “patient journey” ว่าการเข้ารับกระบวนการรักษา ไปจนถึงกระบวนการฟื้นตัวและติดตามผล แต่ละขั้นตอนคนไข้ต้องเจอกับอะไรบ้าง และแต่ละขั้นตอนมีความท้าทายอย่างไร ซึ่งรายงานจาก Mackinsey&Co, 2019 ได้ทำสรุปไว้เป็นอย่างดี ตามภาพด้านล่าง

Commercialization faces major challenges on the CAR T patient journey.



รูปที่ 72 Major Challenges on CAR-T Commercialization by McKinsey&Co

โดยขั้นตอนเริ่มจาก

- 1) ผู้ป่วยที่ qualified ได้รับการส่งต่อให้เข้ารับการรักษากับ CAR T physician
- 2) ผู้ป่วยเข้ารับการประเมินผลเบื้องต้น (pretreatment eligibility assessment)
- 3) ผู้ป่วยเข้าสู่กระบวนการเก็บเซลล์ด้วยวิธี Leukapheresis ก่อนส่งเซลล์ต่อให้ manufacturing facility
- 4) ผู้ป่วยถูกส่งตัวเข้าเตรียมรับการรักษา โดยเริ่มจากการเข้ารับ chemotherapy ในระหว่างที่เริ่มกระบวนการผลิต cell processing และ CAR-T ใน manufacturing facility (ใช้เวลา 21-35 วัน)
- 5) ผู้ป่วยเข้ารับ CAR-T ที่ผลิตมา (CAR T infusion) ตามด้วยกระบวนการ lymphodepletion เพื่อป้องกันร่างกายต่อต้านการรักษา
- 6) ผู้ป่วยถูกส่งต่อเพื่อดูอาการ และเก็บผลการรักษา long-term

จะเห็นว่า

- 1) ตลอดกระบวนการรักษาล้วนแล้วแต่เป็นกระบวนการที่ต้องใช้คน ใช้แรงงาน ใช้เวลาสูง (High-touch commercial model) ทำให้ cost สูง รวมทั้งแรงงานที่เกี่ยวข้องต้องผ่านการเทรนมาเฉพาะ ไม่ใช่แรงงานทั่วไปหรือใครก็ได้ การรักษาต้องทำที่สถานพยาบาลที่ได้รับการรับรอง เช่นในอเมริกาคือที่ certified academic medical center (AMC) เท่านั้น หลายครั้งผู้ป่วยต้องเดินทางไกลเพื่อเข้ารับการรักษา
- 2) กระบวนการผลิต CAR-T และ supply chain ยุ่งยากซับซ้อน มีต้นทุนขายสูง (cost of good sold) ใช้เวลาค่อนข้างนาน (long vein-to-vein time) ซึ่งส่งผลต่อ patient eligibility (ผู้ป่วยอาจจะไม่อยู่ในภาวะที่พร้อมเข้ารับการรักษาก่อนต่อไป) อีกทั้งกระบวนการผลิตยังเป็นแบบ one-to-one 1 คน ต่อ 1 batch ผลิตในห้องแล็บคลิรัมที่ได้มาตรฐาน รวมทั้งต้องใช้ supply เช่น viral vector ที่ขาดแคลน ผลิตไม่พอ กระบวนการขนส่งเซลล์ที่ผลิตเสร็จแล้วยังต้องทำภายใต้ cold-chain logistic
- 3) ระบบ reimbursement หรือ insurance coverage ตลอดทั้งกระบวนการรักษา (inpatient setting, manufacturing, outpatient setting) รวมทั้งค่าใช้จ่ายในการผลิต CAR-T ในอเมริกาขึ้นอยู่กับ Center for Medicare and Medicaid Services policies ซึ่งแต่ละเคสจะต้องถูกส่งเข้าพิจารณา ก่อนการรักษาว่าสามารถได้รับการ cover ค่าใช้จ่ายผ่านกระบวนการได้หรือไม่ (case-to-case basis) ซึ่งระหว่างรอผลพิจารณา ผู้ป่วยอาจไม่อยู่ในภาวะที่พร้อมเข้ารับการรักษาก่อนต่อไป หรือเสียชีวิตก่อน

แนวทางการพัฒนาเพื่อก้าวข้ามความท้าทายดังกล่าว ทาง McKinsey & Co ได้แนะนำไว้ดังต่อไปนี้

- 1) นำเอาระบบ automation มาใช้ในกระบวนการผลิต รวมทั้งการ scale out production
- 2) Decentralize ระบบการผลิต (Bedside manufacturing) เพื่อลด vein-to-vein time และ logistic cost ในการขนส่ง
- 3) พัฒนาผลิตภัณฑ์ allogenic CAR-T เพื่อพร้อมใช้รักษา

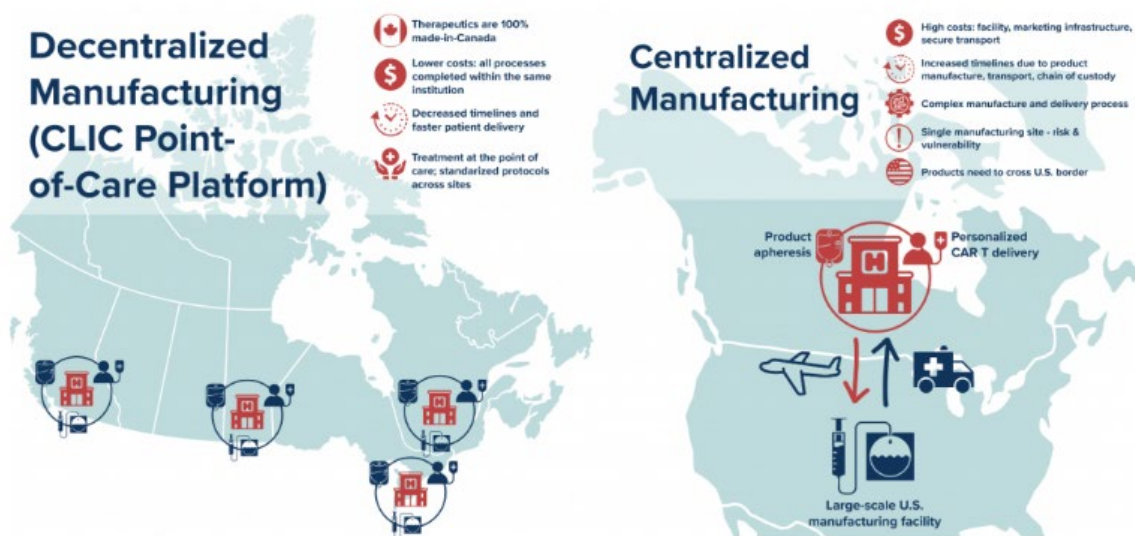
ความคิดเห็นจากคณะผู้วิจัยมองว่าหากประเทศไทยต้องการให้ CAR-T เป็นหนึ่งในผลิตภัณฑ์ด้าน ATMP ที่ผลิตขึ้นในประเทศไทย เพื่อที่จะได้เรียนรู้กระบวนการพัฒนาเทคโนโลยีจากต้นน้ำสู่ปลายน้ำ เราสามารถเรียนรู้จาก commercialization model ของผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด แล้วจะเห็นว่า โอกาสของเราอยู่ที่

- 1) ถ้าเราสามารถปิด gap/ challenge เหล่านี้ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเรื่องของการผลิตเซลล์ให้ใกล้เคียงกับสถานพยาบาลที่ผู้ป่วยเข้ารับกระบวนการรักษาตั้งแต่ต้น เรียกได้ว่าถ้ามี “CAR-T one stop service” ทำได้ตั้งแต่ประเมินคนไข้ เก็บเซลล์ ผลิตเซลล์ ทำการรักษา ตลอดจนพักฟื้นติดตามอาการ

นั่นคือโอกาสทองที่ตอบโจทย์สิ่งที่ดีที่สุดต่อสภาพร่างกายผู้ป่วย รวมทั้งประสิทธิภาพสูงสุดของการรักษา เรื่องการดูแลผู้ป่วยที่มีผู้วิจัยและตัวแทนที่เข้าร่วม focus group เห็นตรงกันว่าไทยเด่นในเรื่องนี้ (service provider) อยู่แล้ว แต่เรื่องมาตรฐานการผลิต มาตรฐานสถานพยาบาล ยิ่งไปกว่านั้น regulation ที่จะอนุญาตให้เกิดการรักษาทั้งกระบวนการได้ในไทย ต้องส่งเสริมไปพร้อมๆกัน

2) เรื่องการลด cost การผลิต ตลอดจน cost ของการพัฒนาเทคโนโลยี โดยเฉพาะช่วง clinical trial ที่ใช้งบประมาณสูงนั้น มีโมเดล Made-in-Canada CAR T platform ของ BioCanRx ประเทศแคนาดา ที่น่าสนใจเอามาปรับใช้ โดย Made-in-canada point-of-care platform ทำให้ supply ที่ใช้ตลอดกระบวนการผลิตในประเทศแคนาดาทั้งหมด ใช้ระบบ automation เข้ามาช่วยในการผลิต กระจายศูนย์การผลิตไปอยู่ทั่วแคนาดา (decentralized) ดันให้ทีมงานเข้าไปสู่ชั้นของ clinical trial มากขึ้น เร็วขึ้น เพื่อเพิ่มโอกาสตัวเลือกให้ผู้ป่วยที่ต้องการ รวมถึงภาคการลงทุน BioCanRx ที่ได้เงินสนับสนุนจากทั้งรัฐบาลและเอกชนร่วมลงทุนเองร่วมกับ partner ในงานวิจัยพื้นฐานสำหรับ next generation CAR-T ไปจนถึงงานวิจัยระดับ clinical trial ตลอดไปจนถึงการขยาย manufacturing ให้ครอบคลุมไปทั่วแคนาดา ใช้งบลงทุนทั้งหมดประมาณ 10 ล้านดอลลาร์ เพื่อผลักดัน 1 เทคโนโลยีคือ CAR-T ให้เกิดขึ้นจริงในประเทศ

The CLIC Platform: Supporting Expansion to Treat a Greater Number of Patients using CAR T Therapies



รูปที่ 73 CLIC Point of Care platform ประเทศแคนาดา

6.3.2 CRISPR Technology

ย้อนไปเมื่อปี 2012 Doudna Lab จาก University of California, Berkeley ได้ตีพิมพ์งานวิจัยในหัวข้อ “Programmable DNA Scissors Found for Bacterial Immune System.” จนเป็นจุดเริ่มต้นของ Breakthrough genome editing technology จนถูกนำมาใช้เพื่อการรักษาโรค จนกระทั่ง US FDA ได้อนุมัติ CRISPR-based therapy เป็นครั้งแรกของโลกในปี 2023 ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุมัติแล้ว 2 ผลิตภัณฑ์ เพื่อรักษาโรค Sickle Cell disease ได้แก่

Products	Price
CASGEVY™ (exagamglogene autotemcel)	\$2,200,000
Lyfgenia (lovotibeglogene autotemcel)	\$3,100,000

ทางคณะผู้วิจัยสนใจศึกษา application ของเทคโนโลยีนี้เพิ่มเติมผ่าน Patient Journey ของผลิตภัณฑ์ CASGEVY พบว่ากระบวนการขั้นตอนการเข้ารับการรักษาดังภาพด้านล่าง

- 1) เริ่มจากคนไข้เข้าปรึกษา ตรวจประเมิน เพื่อตัดสินใจร่วมกับแพทย์ว่า CASGEVY เป็นตัวเลือกการรักษาที่เหมาะสม จากนั้นจึง enroll เพื่อรอรับเข้าสู่กระบวนการรักษา
- 2) เข้าเตรียมตัวเพื่อเก็บ Blood Stem Cells ใช้เวลาประมาณ 8 สัปดาห์ โดยขั้นตอนนี้แพทย์อาจแนะนำให้มีการทำ red blood cell transfusion ร่วมด้วย เพื่อให้คนไข้พร้อมที่สุดสำหรับการเก็บสเต็มเซลล์
- 3) ขั้นตอนการเก็บสเต็มเซลล์ ขั้นตอนนี้แพทย์จะให้ยาเพื่อขับเคลื่อน Blood stem cells ให้ออกจากไขกระดูก มาอยู่ในกระแสเลือดของคนไข้ ก่อนเข้าเครื่องคัดแยกสเต็มเซลล์ (Apheresis) โดยอาจมีการทำซ้ำขั้นตอนนี้เพื่อให้ได้เซลล์ที่เพียงพอต่อการรักษา
- 4) สเต็มเซลล์ที่เก็บได้ ส่วนหนึ่งจะเก็บไว้เป็นเซลล์สำรอง rescue cells ในกรณีที่มีปัญหาเกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วย CASGEVY เซลล์สำรองนี้จะถูกใส่กลับให้คนไข้แทน ส่วนเซลล์ที่เหลือจะถูกส่งไปยังแล็บเพื่อเข้ากระบวนการผลิตCASGEVY ด้วย CRISPR-Cas9 technology โดยขั้นตอนนี้ใช้เวลานานที่สุดถึง 5-6 เดือน โดยคนไข้สามารถกลับไปรอที่บ้านได้ จนกว่ากระบวนการผลิตจะแล้วเสร็จและพร้อมสำหรับขั้นตอนต่อไป
- 5) คนไข้จะถูกเรียกตัวเข้ารับ Chemotherapyเพื่อเคลียร์สเต็มเซลล์เก่าออกจากไขกระดูก และเข้าสู่กระบวนการ CASGEVY transfusion โดยขั้นตอนนี้คนไข้จะต้องเข้ารับการรักษานที่ Authprized Treatment Center (ATC) เท่านั้น ใช้เวลาประมาณ 6 สัปดาห์ รวมระยะเวลารอให้เซลล์ที่ใส่เข้าไปใหม่ engraft เข้ากับไขกระดูก
- 6) กระบวนการติดตามอาการและผลการรักษา



รูปที่ 74 แสดงกระบวนการการรักษาด้วย CASGEVY

ความเสี่ยงและความท้าทาย ในการรักษาด้วย CRISPR technology

- 1) ระยะเวลาของกระบวนการรักษาทั้งหมดมากถึง 1 ปี โดยขั้นตอนที่กินเวลานานที่สุดคือขั้นตอนการผลิตเซลล์ที่ใช้รักษาผู้ป่วย ที่เป็นแบบจำเพาะต่อผู้ป่วยรายนั้น และเป็นส่วนที่ cost สูงสุดเช่นกัน
- 2) Authorized therapy center (ATC) ปัจจุบันมีแค่ 22 แห่ง และอยู่ในประเทศสหรัฐอเมริกาทั้งหมด นั่นหมายถึงขั้นตอนการรักษา และการผลิตเซลล์จำเป็นต้องเกิดขึ้นในประเทศอเมริกา ผู้ป่วยยังต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการเดินทางไปยังศูนย์ที่อยู่ใกล้ที่สุด รวมถึงที่พักและค่าใช้จ่ายอื่นๆด้วยตัวเอง ไม่นับถึงความเสี่ยงของสุขภาพของผู้ป่วยและความพร้อมในการเดินทางไปรับการรักษา
- 3) ความเสี่ยงขั้นตอนการ edit เซลล์ที่อาจตัดสาย DNA นอกเหนือจาก targeted gene (Off-target effect)

7. ข้อมูลที่น่าสนใจด้าน ATMP Regulatory

7.1 การสนับสนุนการพัฒนา Cell and Gene Therapy Products จากหน่วยงานควบคุมกำกับใน ประเทศสหรัฐอเมริกา

จากการปรับโครงสร้างโครงสร้างย่อยภายใน Center for Biologics Evaluation and Research Office หรือ CBER ของ US-FDA ด้วยการเปลี่ยนจาก Office of Tissue and Advanced Therapies (OTAT) เป็น Office of Therapeutic Products (OTP) เมื่อช่วงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2566 เพื่อเพิ่มขีดความสามารถและประสิทธิภาพการทำงานของ US-FDA ในการควบคุมกำกับดูแลผลิตภัณฑ์เซลล์และยีนบำบัด ได้มีการริเริ่มโครงการสำคัญๆ ดังนี้

1. Support for Clinical Trials Advancing Rare Disease Therapeutics (START) Pilot

เป้าหมายของโครงการ คือ การเร่งพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาใหม่และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ (Biologics products) ที่มีจุดมุ่งหมายเพื่อรักษาโรคร้ายแรง ซึ่งจะอยู่ภายใต้การควบคุมของศูนย์ CBER และ CDER เนื่องจากแต่ละศูนย์ได้ระบุความต้องการเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ควบคุมสำหรับโรคร้ายแรง โดยมีเกณฑ์คุณสมบัติของโครงการนำร่องที่แตกต่างกันระหว่าง CBER และ CDER ซึ่งโครงการนำร่องนี้จะขยายการประชุมอย่างเป็นทางการที่มีอยู่ในปัจจุบันระหว่าง US-FDA และผู้สนับสนุน โดยการจัดการประเด็นที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาผลิตภัณฑ์แต่ละรายการผ่านกลไกการสื่อสารเฉพาะกิจที่รวดเร็วยิ่งขึ้น

โครงการนำร่องนี้ จะคัดเลือกผลิตภัณฑ์ที่มีสิทธิ์ 3 รายการเพื่อเข้าร่วมโครงการ โดยผู้สนับสนุนจะได้รับคำแนะนำที่เกี่ยวข้องกับขั้นตอนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาใหม่และผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ (Biologics products) รวมไปถึงการให้คำแนะนำเกี่ยวกับปัญหาที่พบบ่อยอย่างใกล้ชิด เพื่ออำนวยความสะดวกในการพัฒนาโปรแกรมยาใหม่และผลิตภัณฑ์ชีวภาพ และจัดทำเอกสาร Biologics License Application (BLA) หรือ New Drug Application (NDA) ที่สมบูรณ์แบบและถูกต้อง เพื่อการยื่นขอขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์อย่างมีประสิทธิภาพ

2. Collaboration on Gene Therapies Global (CoGenT Global) Pilot

เป้าหมายของโครงการ คือ การเพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการกำกับดูแลผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ การลดระยะเวลาของกระบวนการ และการลดต้นทุนสำหรับผู้แทน (Agencies) หรือผู้สนับสนุน (Sponsors) โดยผู้มีสิทธิ์เข้าร่วมโครงการเริ่มต้นจะมาจากสมาชิกผู้กำกับดูแลกฎระเบียบประจำของ International Council for the Harmonization of Technical Requirements for Medicines for Human Use (ICH) ซึ่งเป็นองค์กรที่รวบรวมหน่วยงานกำกับดูแลและอุตสาหกรรมยา เพื่อหารือเกี่ยวกับด้านวิทยาศาสตร์และเทคนิคของการขึ้นทะเบียนยา โดยการเข้าร่วมโครงการนี้อาจมีส่วนร่วมในการประชุมด้านกฎระเบียบภายในและการประชุมร่วมกับผู้สนับสนุนด้วย ซึ่งการประชุมทั้งหมดจะต้องดำเนินการภายใต้ข้อตกลงการรักษาความลับที่เข้มงวด

3. Rare Disease Endpoint Advancement (RDEA) pilot program

โครงการนำร่องการพัฒนาจุดสิ้นสุดโรคร้าย (RDEA) เป็นความร่วมมือสำคัญระหว่างศูนย์ประเมินและวิจัยชีววัตถุ (CBER) และศูนย์ประเมินและวิจัยยา (CDER) ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สหรัฐฯ (FDA) โครงการนี้มีเป้าหมายเพื่อเร่งการพัฒนาการรักษาโรคร้าย ซึ่งมักมีความท้าทายในการวิจัยและพัฒนาเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่น้อย โดยทั้งสองศูนย์เปิดรับข้อเสนอ RDEA จนถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2570 โดยผู้สนใจสามารถยื่นผ่านการแก้ไข IND หรือการยื่นก่อน IND ซึ่งเป็นขั้นตอนสำคัญในกระบวนการพัฒนายาใหม่ โครงการได้จัดประชุมเชิงปฏิบัติการเมื่อวันที่ 7-8 มิถุนายน 2566 ร่วมกับศูนย์นโยบายสุขภาพ Duke-Margolis เพื่อให้ข้อมูลและแนวทางแก่ผู้สนใจเข้าร่วม

ซึ่ง US-FDA ได้จัดทำเว็บไซต์เฉพาะสำหรับโครงการนี้ เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลสำคัญสำหรับนักวิจัย บริษัท และผู้ที่เกี่ยวข้อง นอกจากนี้ ยังมีการจัดตั้งกองจดหมายร่วม CBER/CDER เพื่อเป็นช่องทางติดต่อโดยตรง ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความมุ่งมั่นของ US-FDA ในการสนับสนุนและอำนวยความสะดวกแก่ผู้ที่ทำงานในด้านการพัฒนาการรักษาโรคร้าย โดยโครงการ RDEA นี้เป็นก้าวสำคัญในการส่งเสริมนวัตกรรมทางการแพทย์และการพัฒนาการรักษาสำหรับผู้ป่วยโรคร้าย ซึ่งมักถูกละเลยในการวิจัยและพัฒนาทั่วไป

4. Initial Targeted Engagement for Regulatory Advice on CBER products (INTERACT Program)

โปรแกรม INTERACT เป็นโครงการของ US-FDA ที่มุ่งเน้นการส่งเสริมการมีปฏิสัมพันธ์ในระยะแรกระหว่างผู้สนับสนุนการวิจัยและหน่วยงานกำกับดูแล โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อทดแทนกระบวนการประชุม pre-pre-IND แบบเดิม โปรแกรมนี้ครอบคลุมการให้คำปรึกษาในด้านการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่อยู่ภายใต้การดูแลของศูนย์ประเมินและวิจัยชีววัตถุ (CBER) ทั้งในแง่ของการทดลองก่อนทางคลินิก การผลิต และแผนการพัฒนาทางคลินิก การริเริ่มนี้มีความสำคัญอย่างยิ่งในการเร่งกระบวนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางชีววิทยา เลือด และวัคซีน โดยช่วยให้ผู้พัฒนาสามารถรับคำแนะนำที่มีคุณค่าจาก US-FDA ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของการพัฒนา ซึ่งอาจช่วยลดความเสี่ยงและเพิ่มประสิทธิภาพในการนำผลิตภัณฑ์ใหม่สู่ตลาดได้เร็วขึ้น

4. CBER Advanced Technology Team (CATT Meetings)

การประชุม CATT (CBER Advanced Technology Team) เป็นกลไกสำคัญที่ FDA จัดขึ้นเพื่อสนับสนุนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่อยู่ภายใต้การกำกับดูแลของ CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) โดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อเปิดโอกาสให้มีการหารือเกี่ยวกับเทคโนโลยีขั้นสูงหรือแพลตฟอร์มที่จำเป็นสำหรับการพัฒนาผลิตภัณฑ์เหล่านี้ CATT ช่วยให้ผู้พัฒนาสามารถเข้าถึงและมีปฏิสัมพันธ์กับ CBER ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นและอย่างต่อเนื่อง ก่อนที่จะมีการยื่นเอกสารทางกฎหมายอย่างเป็นทางการ ซึ่งเป็นประโยชน์อย่างมากในการลดอุปสรรคและเร่งกระบวนการพัฒนา โดยช่วยให้ผู้พัฒนาเข้าใจข้อกำหนดและความคาดหวังของ FDA ได้ดียิ่งขึ้น นอกจากนี้ การประชุม CATT ยังเป็นโอกาสสำคัญในการแลกเปลี่ยนความรู้

และแนวคิดใหม่ๆ ระหว่างภาคอุตสาหกรรมและหน่วยงานกำกับดูแล ซึ่งจะช่วยส่งเสริมนวัตกรรมและความปลอดภัยในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ

7.2 วิวัฒนาการกฎหมายควบคุมกำกับในประเทศญี่ปุ่น

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ญี่ปุ่นได้ก้าวกระโดดอย่างมากในด้านการแพทย์เชิงฟื้นฟู โดยเริ่มต้นจากการที่ศาสตราจารย์ชินยะ ยามานากะ ได้รับรางวัลโนเบลในเดือนตุลาคม 2012 ซึ่งเป็นการจุดประกายให้เกิดความสนใจในด้านนี้ ต่อมาในเดือนธันวาคมปีเดียวกัน นายชินโซ อาเบะ ได้ขึ้นดำรงตำแหน่งนายกรัฐมนตรี และได้ผลักดันนโยบายสนับสนุนการแพทย์เชิงฟื้นฟูอย่างจริงจัง ในเดือนกุมภาพันธ์ 2013 กระทรวงเศรษฐกิจ การค้า และอุตสาหกรรมได้จัดตั้งคณะกรรมการเพื่อการพัฒนาอุตสาหกรรมการแพทย์เชิงฟื้นฟู มีการหารือเกี่ยวกับการตลาด ต้นทุน ระบบการรักษา และการออกใบอนุญาต รวมถึงข้อเสนอเชิงกลยุทธ์ด้านเทคโนโลยี กฎระเบียบ และทรัพยากรบุคคล ต่อมาในเดือนพฤษภาคม 2013 มีการออกกฎหมายส่งเสริมการแพทย์เชิงฟื้นฟู และในเดือนพฤศจิกายนปีเดียวกัน มีการประกาศใช้พระราชบัญญัติความปลอดภัยทางการแพทย์เชิงฟื้นฟูและพระราชบัญญัติยาและเครื่องมือแพทย์

ในเดือนเมษายน 2015 รัฐบาลญี่ปุ่นได้จัดตั้งหน่วยงาน AMED (Japan Agency for Medical Research and Development) เพื่อบริหารจัดการโครงการวิจัยและพัฒนาด้านสุขภาพและการแพทย์ทั้งหมด โดยมีเป้าหมายให้อุตสาหกรรมยา อุปกรณ์การแพทย์ และการแพทย์เชิงฟื้นฟูเป็นอุตสาหกรรมชั้นนำของประเทศ AMED ทำหน้าที่เป็นศูนย์กลางในการสร้างผลกระทบเชิงบวกร่วมกันระหว่างสามกระทรวงหลัก ได้แก่ กระทรวงศึกษาธิการ วัฒนธรรม กีฬา วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ซึ่งรับผิดชอบด้านการศึกษาและส่งเสริมการวิจัยพื้นฐาน กระทรวงเศรษฐกิจ การค้าและอุตสาหกรรม ซึ่งสนับสนุนกิจกรรมของบริษัทและส่งเสริมการพัฒนาอุตสาหกรรม และกระทรวงสาธารณสุข แรงงานและสวัสดิการ ซึ่งดูแลระบบการดูแลทางการแพทย์และการอนุมัติยาและเครื่องมือแพทย์ การดำเนินงานของ AMED มุ่งเน้นการวิจัยและพัฒนาแบบเข้มข้น เพื่อสร้างผลลัพธ์ที่รวดเร็ว มีคุณภาพสูง และต้นทุนต่ำ ซึ่งเป็นกลยุทธ์สำคัญในการยกระดับอุตสาหกรรมการแพทย์ของญี่ปุ่นให้แข่งขันได้ในระดับโลก

ระบบการกำกับดูแลด้านยาและเครื่องมือแพทย์ของญี่ปุ่นประกอบด้วยสององค์กรหลัก ได้แก่ กระทรวงสาธารณสุข แรงงาน และสวัสดิการ (MHLW) และองค์การเภสัชกรรมและอุปกรณ์การแพทย์ (PMDA) MHLW รับผิดชอบในการวางนโยบายพื้นฐานและบังคับใช้มาตรการทางกฎหมาย โดยมีหน้าที่สำคัญ เช่น การอนุมัติการตลาดของผลิตภัณฑ์ การออกข้อมูลความปลอดภัยฉุกเฉิน และการถอนผลิตภัณฑ์ออกจากตลาด ส่วน PMDA ทำหน้าที่สนับสนุนการดำเนินงานของ MHLW โดยรับผิดชอบการทบทวนทางวิทยาศาสตร์สำหรับยาและเครื่องมือแพทย์ การตรวจสอบ GMP/GLP/GCP การให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการพัฒนาผลิตภัณฑ์ และการรวบรวม วิเคราะห์ และเผยแพร่ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ การทำงานร่วมกันของทั้งสองหน่วยงานนี้ช่วยให้มั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ในญี่ปุ่นมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพสูง

ญี่ปุ่นได้ออกกฎหมายใหม่เพื่อรองรับการพัฒนาทางการแพทย์เชิงฟื้นฟู (Regenerative Medicine) ด้วยเหตุผลสำคัญสามประการ คือ 1) ต้องการสร้างพื้นฐานทางกฎหมายเพื่อรับรองความปลอดภัยของการรักษาด้วยเซลล์บำบัด 2) มีความจำเป็นในการส่งเสริมความร่วมมือระหว่างสถาบันการแพทย์และภาคอุตสาหกรรมตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของการพัฒนา และ 3) กรอบกฎหมายเดิมไม่เหมาะสมกับลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เชิงฟื้นฟูและการรักษาด้วยเซลล์ ด้วยเหตุนี้ จึงมีการออกพระราชบัญญัติความปลอดภัยทางการแพทย์เชิงฟื้นฟู (RM Safety Act, ASRM) และการแก้ไขพระราชบัญญัติกิจการทางเภสัชกรรม (Revised PAL หรือ Act on Pharmaceuticals and Medical Devices, PMD Act) เพื่อกำหนดนิยามและกรอบการทำงานใหม่สำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เชิงฟื้นฟูและการรักษาด้วยเซลล์

Former Pharmaceutical
Affairs Law (PAL)

Drug

Device

PMD Act
(Revised PAL)

Drug

Regenerative
Medical
Products

Device

◆ Additions for regenerative medicine products

- Definition and independent chapter for regenerative medicine products
- Introduction of conditional/time limited approval system

รูปที่ 75 การพัฒนาของ Pharmaceutical Affair Law (PAL) สู่ Act on Pharmaceuticals and Medical Devices (PMD Act)

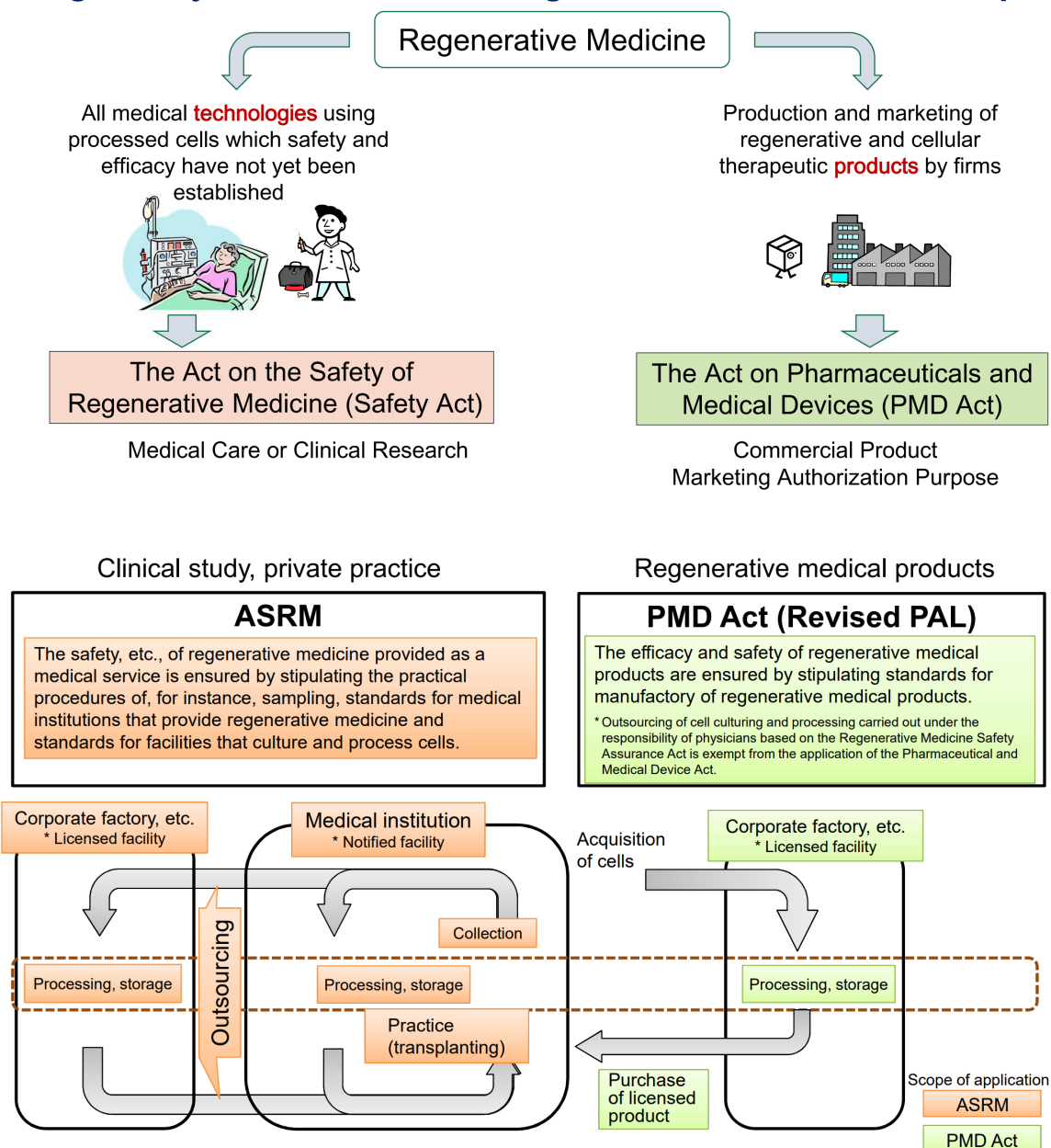
กฎหมายทั้งสองฉบับนี้มีผลบังคับใช้เมื่อวันที่ 25 พฤศจิกายน 2014 โดยแบ่งการกำกับดูแลออกเป็นสองส่วน คือ ด้านเทคโนโลยีและด้านผลิตภัณฑ์ พระราชบัญญัติความปลอดภัยทางการแพทย์เชิงฟื้นฟูครอบคลุมเทคโนโลยีทางการแพทย์ทั้งหมดที่ใช้เซลล์ที่ผ่านกระบวนการ ซึ่งยังไม่ได้รับการพิสูจน์ด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพอย่างเต็มที่ โดยมุ่งเน้นที่การดูแลทางการแพทย์และการวิจัยทางวิชาการ ในขณะที่พระราชบัญญัติยาและเครื่องมือแพทย์ (PMD Act) ควบคุมการผลิตและการตลาดของผลิตภัณฑ์เชิงฟื้นฟูและการรักษาด้วยเซลล์โดยบริษัทต่างๆ เน้นที่ผลิตภัณฑ์เชิงพาณิชย์และการขออนุญาตทางการตลาด การแบ่งแยกนี้ช่วยให้มีการกำกับดูแลที่เหมาะสมกับลักษณะเฉพาะของแต่ละด้าน ทำให้เกิดความยืดหยุ่นในการพัฒนานวัตกรรมทางการแพทย์ ขณะเดียวกันก็ยังคงรักษามาตรฐานความปลอดภัยและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ที่จะออกสู่ตลาด โดยการแก้ไขพระราชบัญญัติกิจการทางเภสัชกรรม (PMD Act) ของญี่ปุ่นมีการปรับปรุงสำคัญ

ในสามด้าน ได้แก่ 1) การแก้ไขบทบัญญัติเกี่ยวกับยาและเครื่องมือแพทย์ โดยกำหนดหน้าที่ของผู้เกี่ยวข้องในการรับรองคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ รวมถึงหน้าที่ของผู้รับอนุญาตการผลิตและจำหน่ายในการแจ้งฉลากและการแก้ไขให้สอดคล้องกับข้อค้นพบล่าสุด 2) การแก้ไขบทบัญญัติเกี่ยวกับเครื่องมือแพทย์โดยเฉพาะ เช่น การจัดทำบทเฉพาะสำหรับเครื่องมือแพทย์ การขยายระบบรับรองจากบุคคลที่สามสำหรับอุปกรณ์ที่มีความเสี่ยงสูง และการนำระบบบริหารคุณภาพตามมาตรฐาน ISO 13485 มาใช้ และ 3) การเพิ่มเติมบทบัญญัติสำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เชิงฟื้นฟู โดยกำหนดนิยามและบทเฉพาะ รวมถึงการนำระบบการอนุมัติแบบมีเงื่อนไขและจำกัดระยะเวลามาใช้ การปรับปรุงเหล่านี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อยกระดับมาตรฐานและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ในญี่ปุ่น

รูปที่ 76 แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างระหว่างการกำกับดูแลการแพทย์เชิงฟื้นฟูในญี่ปุ่นภายใต้กฎหมายสองฉบับ คือ พระราชบัญญัติความปลอดภัยทางการแพทย์เชิงฟื้นฟู (The Act on the Safety of Regenerative Medicine, ASRM) และพระราชบัญญัติยาและเครื่องมือแพทย์ (PMD Act) ส่วน ASRM ครอบคลุมการศึกษาทางคลินิกและการปฏิบัติส่วนบุคคล โดยมุ่งเน้นที่ความปลอดภัยของการรักษาด้วยวิธีการแพทย์เชิงฟื้นฟู กำหนดมาตรฐานสำหรับสถาบันทางการแพทย์และสิ่งอำนวยความสะดวกในการเพาะเลี้ยงและประมวลผลเซลล์ ในขณะที่ PMD Act ควบคุมผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เชิงฟื้นฟูที่ผลิตเพื่อการค้า โดยกำหนดมาตรฐานการผลิตเพื่อรับรองประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ซึ่งกระบวนการทำงานตั้งแต่การได้มาซึ่งเซลล์ไปจนถึงการนำไปใช้ในการรักษา โดยแบ่งเป็นสามส่วนหลัก ได้แก่ โรงงานขององค์กร สถาบันการแพทย์ และโรงงานผลิตผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เชิงฟื้นฟู แต่ละส่วนมีบทบาทในการประมวลผลและจัดเก็บเซลล์ โดยสถาบันการแพทย์ยังทำหน้าที่ในการเก็บตัวอย่างและให้การรักษา (การปลูกถ่าย) ด้วย ทั้งนี้ มีการแยกขอบเขตการบังคับใช้ระหว่าง ASRM และ PMD Act อย่างชัดเจน โดย ASRM ครอบคลุมกิจกรรมในโรงงานขององค์กรและสถาบันการแพทย์ ในขณะที่ PMD Act ควบคุมการผลิตในโรงงานผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เชิงฟื้นฟู การแบ่งแยกนี้ช่วยให้มีการกำกับดูแลที่เหมาะสมกับลักษณะเฉพาะของแต่ละขั้นตอนในกระบวนการ ตั้งแต่การวิจัยไปจนถึงการผลิตเชิงพาณิชย์

Regulatory Framework for Regenerative Medicine in Japan

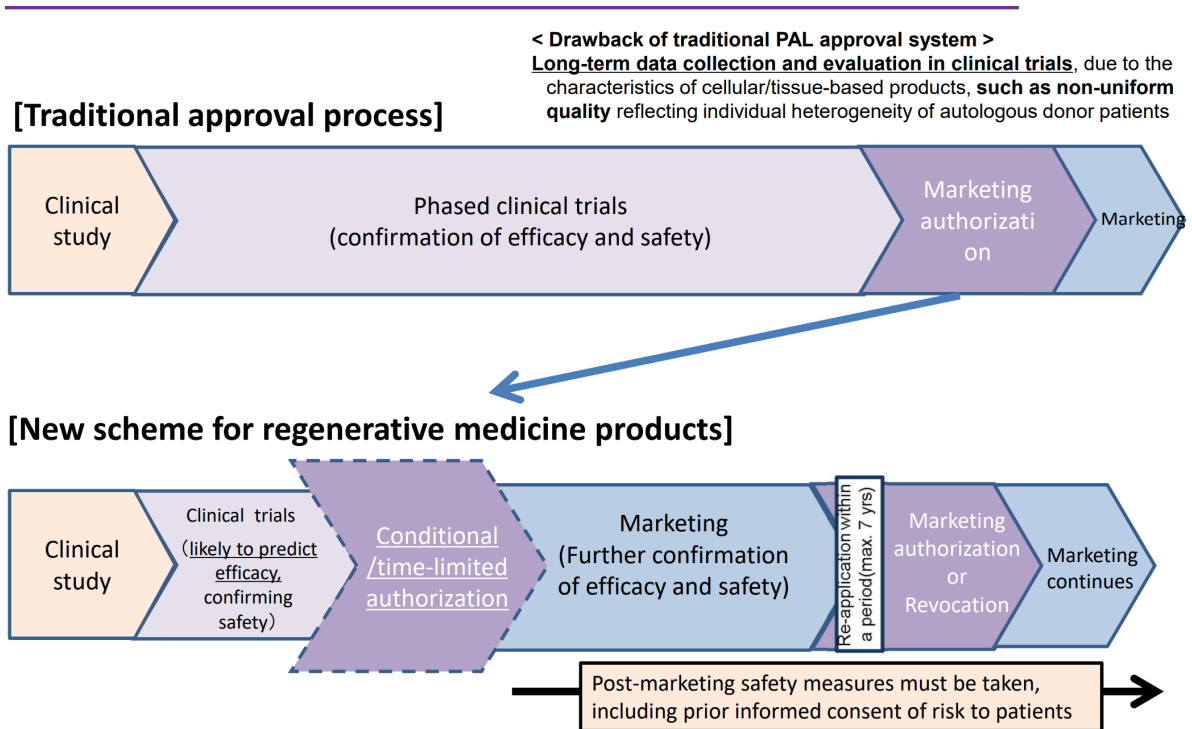


รูปที่ 76 ข้อแตกต่างและความสัมพันธ์ของ RM Safety Act (ASRM) และ PMD Act

ในการพัฒนาและทบทวนผลิตภัณฑ์การแพทย์เชิงฟื้นฟู (Regenerative Medical Products หรือ RMPs) ของญี่ปุ่น มีความท้าทายหลายประการที่ต้องคำนึงถึง ประการแรก RMPs ถูกออกแบบมาเพื่อตอบสนองความต้องการทางการแพทย์ที่ยังไม่มีการรักษาที่เหมาะสม ทำให้มีผู้ป่วยจำนวนมากจำกัดที่สามารถเข้าถึงผลิตภัณฑ์เหล่านี้ได้ ประการที่สอง การทำการศึกษาระดับความปลอดภัยเพื่อแสดงประโยชน์ทางคลินิกที่แท้จริงของ RMPs นั้นทำได้ยาก และประการสุดท้าย วัสดุต้นกำเนิดมีผลต่อความแตกต่างของคุณภาพของ RMPs ด้วยความท้าทายเหล่านี้ หากใช้แนวทางการทบทวนแบบดั้งเดิมเช่นเดียวกับยาทั่วไป อาจใช้เวลานานในการทบทวน RMPs จึงมีความจำเป็นต้องมีระบบการอนุมัติแบบเร่งด่วนสำหรับ RMPs

เพื่อแก้ไขปัญหานี้ ญีปุ่นได้แก้ไขพระราชบัญญัติยาและเครื่องมือแพทย์ (PMD Act) โดยเพิ่มหมวดหมู่ผลิตภัณฑ์ใหม่คือ "ผลิตภัณฑ์การแพทย์เชิงฟื้นฟู" และนำระบบการอนุมัติแบบเร่งด่วนมาใช้ ระบบใหม่นี้ช่วยให้มีการอนุมัติแบบมีเงื่อนไขหรือจำกัดระยะเวลาสำหรับ RMPs หลังจากที่มีการยืนยันความปลอดภัยและการคาดการณ์ประสิทธิภาพจากข้อมูลการทดลองทางคลินิก ซึ่งแตกต่างจากกระบวนการอนุมัติแบบดั้งเดิมที่ต้องผ่านการทดลองทางคลินิกแบบเฟสต่างๆ เพื่อยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยก่อนได้รับอนุญาตทางการตลาด ระบบใหม่นี้ช่วยให้สามารถนำ RMPs ไปสู่ผู้ป่วยได้เร็วขึ้น โดยยังคงมีมาตรการความปลอดภัยหลังการขาย รวมถึงการให้ข้อมูลความเสี่ยงแก่ผู้ป่วยก่อนการรักษา การปรับเปลี่ยนนี้แสดงให้เห็นถึงความพยายามของญี่ปุ่นในการสร้างสมดุลระหว่างการเร่งการเข้าถึงนวัตกรรมทางการแพทย์และการรักษามาตรฐานความปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย

Expedited approval system under PMD Act



รูปที่ 77 ระบบการอนุมัติแบบเร่งด่วนสำหรับผลิตภัณฑ์การแพทย์เชิงฟื้นฟู (RMPs) ภายใต้พระราชบัญญัติยาและเครื่องมือแพทย์ (PMD Act)

พระราชบัญญัติว่าด้วยความปลอดภัยของเวชศาสตร์ฟื้นฟู (The Act on the Safety of Regenerative Medicine, ASRM) ของญี่ปุ่นได้รับการประกาศใช้เมื่อวันที่ 25 พฤศจิกายน พ.ศ. 2557 เพื่อกำกับดูแลความปลอดภัยของเทคโนโลยีเวชศาสตร์ฟื้นฟู โดยเฉพาะการใช้เซลล์ที่ผ่านการประมวลผล เช่น เซลล์ต้นกำเนิด (stem cells) ในการรักษาโรคต่างๆ กฎหมายนี้มีความสำคัญเป็นพิเศษในด้านการรักษาที่อยู่ในขั้นการวิจัยทางคลินิกหรือการพัฒนาที่ความปลอดภัยและประสิทธิผลยังไม่ได้รับการยืนยันอย่างชัดเจน

กฎหมายนี้เกิดขึ้นเนื่องจากความต้องการที่จะพัฒนาและประยุกต์ใช้เทคโนโลยีทางการแพทย์ใหม่ๆ ในการรักษาโรคที่ยังไม่สามารถรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพในอดีต เช่น โรคเรื้อรังและความเสียหายของอวัยวะ

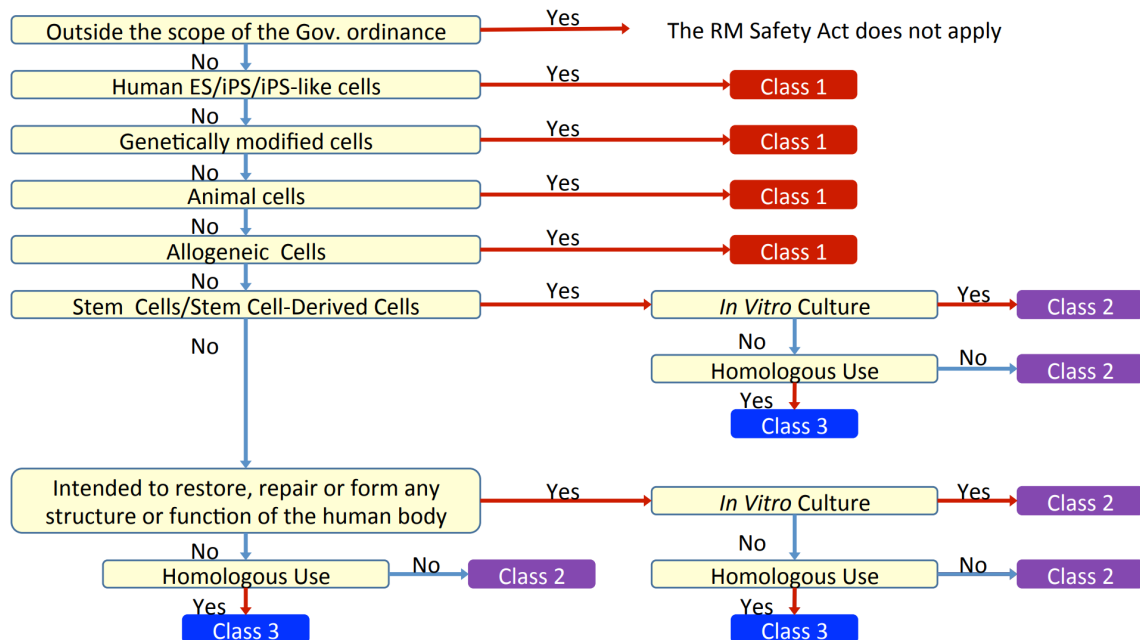
ซึ่งเวชศาสตร์ฟื้นฟูและการใช้เซลล์ต้นกำเนิดเป็นทางเลือกหนึ่งที่มีศักยภาพ อย่างไรก็ตาม ความเสี่ยงจากการใช้เซลล์ที่ยังไม่ได้รับการทดสอบอย่างเพียงพอทำให้ต้องมีกฎหมายเพื่อกำกับดูแล

โดยกฎหมาย ASRM มุ่งเน้นไปที่การรับรองความปลอดภัยของผู้ป่วย โดยกำหนดให้ผู้ให้บริการทางการแพทย์ที่ต้องการนำเซลล์หรือผลิตภัณฑ์เซลล์ไปใช้ในการรักษาต้องผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการพิเศษที่ได้รับการรับรอง และปฏิบัติตามมาตรฐานที่เข้มงวด เช่น การปฏิบัติที่ดีในการจัดการเนื้อเยื่อ (Good Tissue Practice - GTP) และการผลิต (Good Manufacturing Practice - GMP) นอกจากนี้ กฎหมายยังสนับสนุนการวิจัยและพัฒนาในการใช้เวชศาสตร์ฟื้นฟูภายใต้กรอบที่มีการควบคุม เพื่อให้เกิดความสมดุลระหว่างนวัตกรรมและความปลอดภัยของผู้ป่วย ซึ่งกฎหมาย ASRM มีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมการพัฒนาเวชศาสตร์ฟื้นฟูในญี่ปุ่น โดยรักษามาตรฐานความปลอดภัยและจริยธรรมที่เข้มงวดพร้อมทั้งสนับสนุนการวิจัยและการใช้เทคโนโลยีใหม่ๆ ในการรักษาโรคต่างๆ

พระราชบัญญัติความปลอดภัยทางการแพทย์เชิงฟื้นฟู (RM Safety Act) ของญี่ปุ่นได้จัดแบ่งประเภทของเทคโนโลยีการแพทย์เชิงฟื้นฟูและการรักษาด้วยเซลล์ (RM/CT) ออกเป็น 3 ระดับตามความเสี่ยง ได้แก่ Class 1 (ความเสี่ยงสูง), Class 2 (ความเสี่ยงปานกลาง) และ Class 3 (ความเสี่ยงต่ำ) โดยมีเกณฑ์การพิจารณาดังนี้ Class 1 ประกอบด้วยเซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อนมนุษย์ (ES/iPS), เซลล์ที่ดัดแปลงพันธุกรรม, เซลล์จากสัตว์ และเซลล์จากผู้บริจาคอื่น ส่วน Class 2 และ 3 จะพิจารณาจากประเภทของเซลล์ต้นกำเนิดหรือเซลล์ที่ได้จากเซลล์ต้นกำเนิด, วิธีการเพาะเลี้ยง และการใช้งาน เช่น การใช้เพื่อวัตถุประสงค์เดียวกับแหล่งที่มาของเซลล์ (Homologous Use) หรือเพื่อฟื้นฟู ซ่อมแซม หรือสร้างโครงสร้างหรือการทำงานของร่างกายมนุษย์ การจัดประเภทนี้มีความสำคัญต่อกระบวนการกำกับดูแลและการอนุมัติ โดย Class 1 จะได้รับการตรวจสอบอย่างเข้มงวดที่สุด ในขณะที่ Class 3 จะมีกระบวนการที่ง่ายกว่า ระบบนี้ช่วยให้มีการควบคุมความปลอดภัยที่เหมาะสมกับระดับความเสี่ยงของแต่ละเทคโนโลยี ซึ่งเป็นการสร้างสมดุลระหว่างการส่งเสริมนวัตกรรมและการปกป้องความปลอดภัยของผู้ป่วย

Classification of RM/CT under the RM Safety Act

Class 1, High Risk; Class 2, Middle Risk; Class 3, Low Risk.



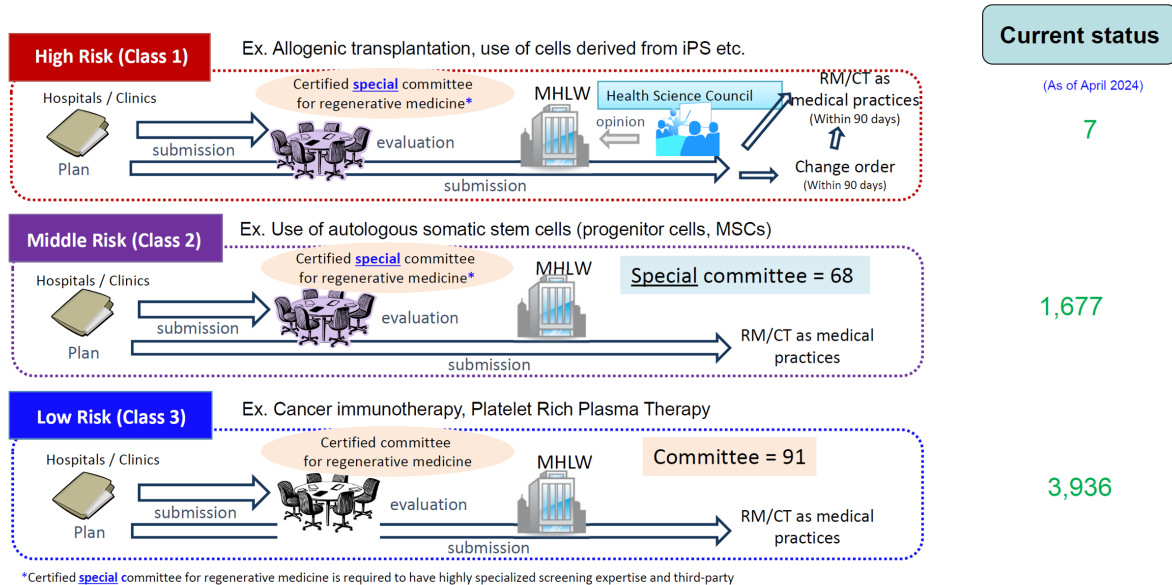
รูปที่ 78 ประเภทของเทคโนโลยีการแพทย์เชิงฟื้นฟูและการรักษาด้วยเซลล์ (RM/CT) ตามพระราชบัญญัติความปลอดภัยทางการแพทย์เชิงฟื้นฟู (RM Safety Act)

สำหรับ Class 1 ซึ่งมีความเสี่ยงสูง เช่น การปลูกถ่ายเซลล์จากผู้บริจาคอื่น (Allogenic transplantation) หรือการใช้เซลล์ที่ได้จาก iPS cells จะต้องผ่านการประเมินจากคณะกรรมการพิเศษที่ได้รับการรับรอง จากนั้นส่งแผนไปยังกระทรวงสาธารณสุข แรงงาน และสวัสดิการ (MHLW) ซึ่งจะขอความเห็นจากสภาวิทยาศาสตร์สุขภาพ ก่อนที่จะอนุมัติให้ดำเนินการรักษาได้ภายใน 90 วัน โดยอาจมีคำสั่งให้เปลี่ยนแปลงแผนได้ ปัจจุบัน (เมษายน 2024) มีการรักษาประเภทนี้ที่ได้รับอนุมัติแล้ว 7 กรณี

Class 2 ที่มีความเสี่ยงปานกลาง เช่น การใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากร่างกายผู้ป่วยเอง (autologous somatic stem cells) จะต้องผ่านการประเมินจากคณะกรรมการพิเศษที่ได้รับการรับรองเช่นกัน แต่ไม่ต้องผ่านสภาวิทยาศาสตร์สุขภาพ โดยส่งแผนไปยัง MHLW โดยตรง ปัจจุบันมีคณะกรรมการพิเศษทั้งหมด 68 คณะ และมีการรักษาที่ได้รับอนุมัติแล้ว 1,677 กรณี

ส่วน Class 3 ที่มีความเสี่ยงต่ำ เช่น การรักษาเมเร็งด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดหรือการรักษาด้วยพลาสมาที่มีเกล็ดเลือดสูง จะผ่านการประเมินจากคณะกรรมการทั่วไปที่ได้รับการรับรอง ซึ่งมีทั้งหมด 91 คณะ และมีการรักษาที่ได้รับอนุมัติแล้วมากถึง 3,936 กรณี ระบบนี้แสดงให้เห็นถึงความพยายามของญี่ปุ่นในการสร้างสมดุลระหว่างการส่งเสริมนวัตกรรมทางการแพทย์และการรักษามาตรฐานความปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย

RM/CT at Hospitals and Clinics under the RM Safety Act

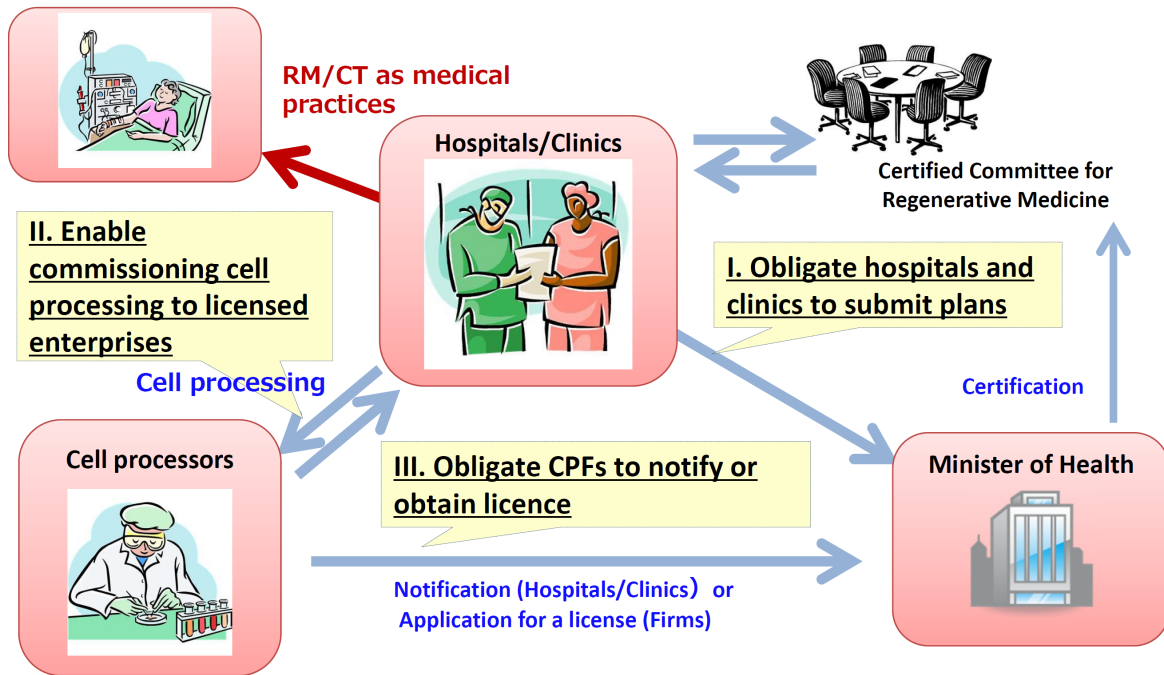


รูปที่ 79 RM/CT at Hospitals and Clinics under the RM Safety Act

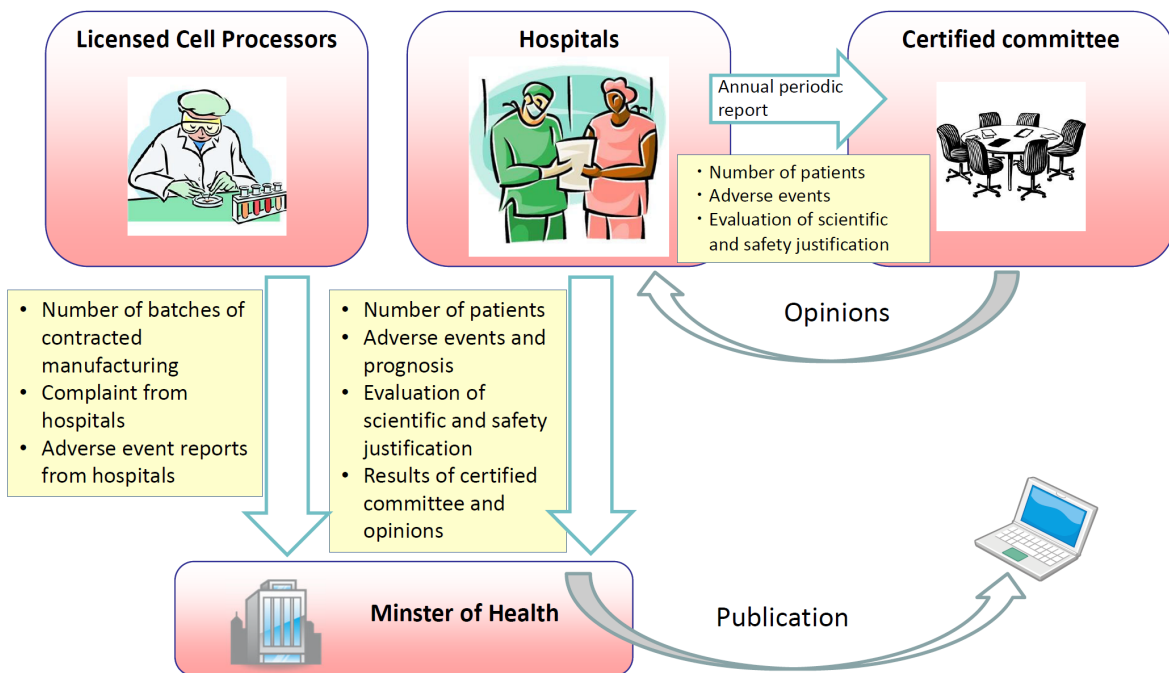
พระราชบัญญัติความปลอดภัยทางการแพทย์เชิงฟื้นฟู (RM Safety Act) ของญี่ปุ่นได้กำหนดกรอบการทำงานที่ครอบคลุมสำหรับการควบคุมและกำกับดูแลการรักษาด้วยเซลล์และการแพทย์เชิงฟื้นฟู (RM/CT) โดยมีองค์ประกอบหลักสามส่วน ได้แก่ 1) การบังคับให้โรงพยาบาลและคลินิกต้องส่งแผนการรักษาเพื่อขออนุมัติ 2) การอนุญาตให้มอบหมายการประมวลผลเซลล์ให้กับบริษัทที่ได้รับอนุญาต และ 3) การกำหนดให้ผู้ประมวลผลเซลล์ (Cell Processing Facilities หรือ CPFs) ต้องแจ้งหรือขอใบอนุญาต กระบวนการนี้เกี่ยวข้องกับหลายฝ่าย ได้แก่ โรงพยาบาลและคลินิก คณะกรรมการรับรองด้านการแพทย์เชิงฟื้นฟู ผู้ประมวลผลเซลล์ และรัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข โดยมีการตรวจสอบและอนุมัติในหลายขั้นตอนเพื่อรับรองความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการรักษา

นอกจากนี้ พระราชบัญญัตินี้ยังกำหนดระบบการรายงานที่ครอบคลุมเพื่อติดตามและประเมินผลการรักษา RM/CT อย่างต่อเนื่อง โดยผู้ประมวลผลเซลล์ที่ได้รับอนุญาตต้องรายงานจำนวนการผลิตที่ได้รับ การว่าจ้าง ขอร้องเรียนจากโรงพยาบาล และรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ส่วนโรงพยาบาลต้องรายงานจำนวนผู้ป่วย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และการพยากรณ์โรค การประเมินทางวิทยาศาสตร์และความปลอดภัย รวมถึงผลการประเมินจากคณะกรรมการรับรองและความคิดเห็นต่างๆ คณะกรรมการรับรองมีหน้าที่ทบทวนรายงานประจำปีจากโรงพยาบาลและให้ความเห็น ข้อมูลทั้งหมดนี้จะถูกส่งไปยังรัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขเพื่อการตรวจสอบและเผยแพร่ต่อสาธารณะ ระบบการรายงานนี้ช่วยให้มั่นใจได้ว่าการติดตามความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการรักษา RM/CT อย่างต่อเนื่อง และช่วยในการพัฒนาแนวทางการรักษาในอนาคต

Overview of the RM Safety Act



Reporting



รูปที่ 80 Overview of the RM Safety Act

รูปที่ 81 แสดงสรุปเนื้อหาสำคัญระหว่าง Safety Act และ PMD Act โดยในระบอบการแพทย์เชิงฟื้นฟูของญี่ปุ่น มีการแบ่งแยกระหว่าง "การรักษาด้วยเซลล์และการแพทย์เชิงฟื้นฟู (RM/CT) ในฐานะการปฏิบัติ

ทางการแพทย์" และ "ผลิตภัณฑ์สำหรับ RM/CT (และการรักษาด้วยยีน)" อย่างชัดเจน โดยมีวัตถุประสงค์และกรอบการกำกับดูแลที่แตกต่างกัน RM/CT ในฐานะการปฏิบัติทางการแพทย์มุ่งเน้นการรับรองความปลอดภัยและความถูกต้องของการรักษาทางการแพทย์และการวิจัยทางคลินิกที่ไม่ใช่เชิงพาณิชย์โดยใช้เซลล์ที่ผ่านกระบวนการ ในขณะที่ผลิตภัณฑ์สำหรับ RM/CT มุ่งเน้นการพัฒนา การผลิต และการตลาดของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เชิงฟื้นฟู

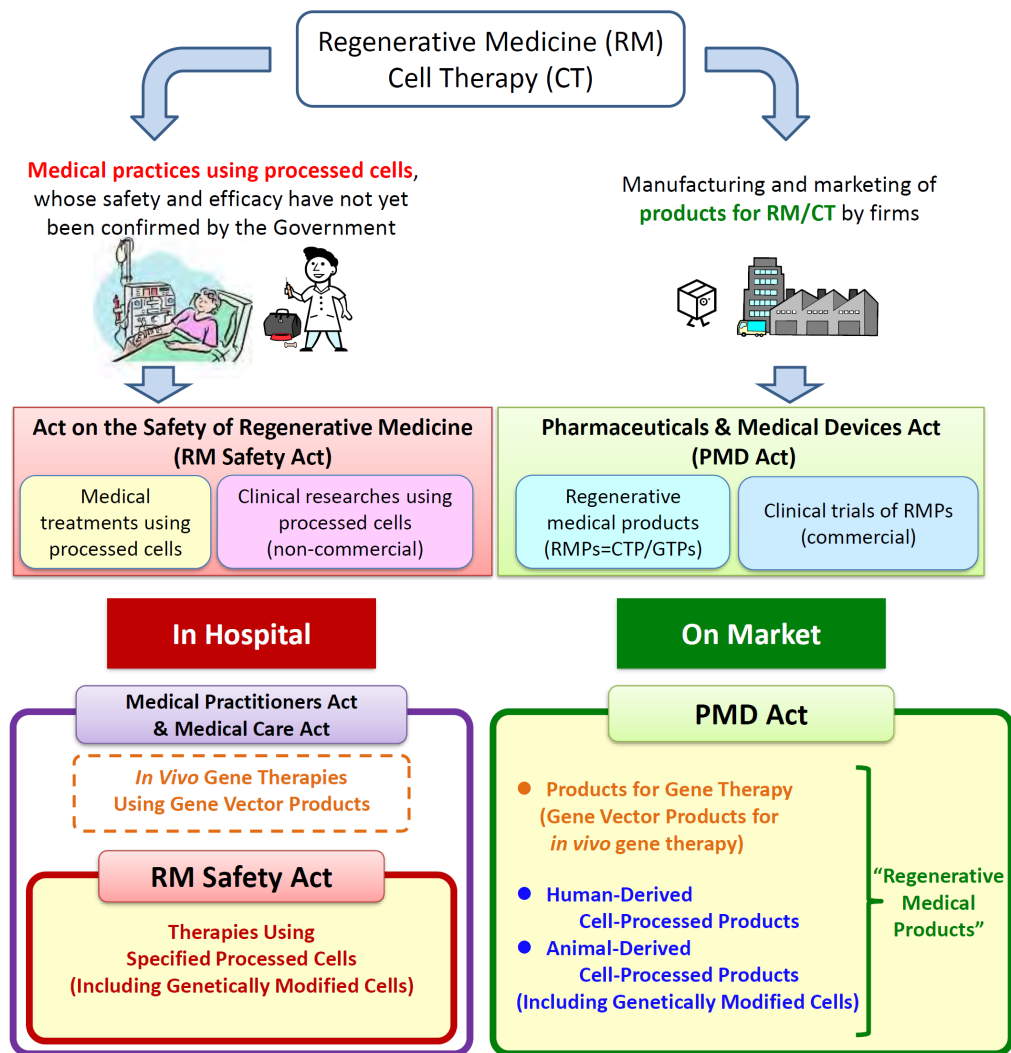
กรอบการกำกับดูแลสำหรับ RM/CT ในฐานะการปฏิบัติทางการแพทย์ประกอบด้วยพระราชบัญญัติผู้ประกอบวิชาชีพทางการแพทย์และพระราชบัญญัติการดูแลทางการแพทย์ พระราชบัญญัติความปลอดภัยทางการแพทย์เชิงฟื้นฟู (RM Safety Act) และกฎกระทรวงเพื่อบังคับใช้พระราชบัญญัติว่าด้วยความปลอดภัยของการแพทย์เชิงฟื้นฟู ส่วนผลิตภัณฑ์สำหรับ RM/CT อยู่ภายใต้พระราชบัญญัติยาและเครื่องมือแพทย์ (PMD Act) และแนวทางและมาตรฐานสำหรับการรับรองคุณภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์การรักษาด้วยเซลล์และผลิตภัณฑ์การรักษาด้วยยีน

ทั้งสองด้านมีข้อกำหนดให้ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) อย่างเคร่งครัด แต่มีความแตกต่างในด้านการปฏิบัติตามหลักเกณฑ์การปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (GCP) สำหรับ RM/CT ในฐานะการปฏิบัติทางการแพทย์ GCP ไม่จำเป็นต้องบังคับใช้กับระบบข้อมูล แต่บังคับใช้กับขั้นตอนทางจริยธรรม ในขณะที่สำหรับผลิตภัณฑ์ RM/CT ที่มีจุดมุ่งหมายทางการตลาด GCP เป็นข้อบังคับสำหรับการทดลองทางคลินิก

กระบวนการทบทวนสำหรับ RM/CT ในฐานะการปฏิบัติทางการแพทย์แบ่งตามระดับความเสี่ยง โดย Class 3 (ความเสี่ยงต่ำ) จะถูกทบทวนโดยคณะกรรมการรับรองสำหรับ RM ส่วน Class 1 และ 2 (ความเสี่ยงสูงและปานกลาง) จะถูกทบทวนโดยคณะกรรมการพิเศษที่ได้รับการรับรองสำหรับ RM นอกจากนี้ สำหรับ Class 1 ยังต้องผ่านการพิจารณาจากสภาวิทยาศาสตร์สุขภาพของกระทรวงสาธารณสุข แรงงาน และสวัสดิการ (MHLW) ด้วย ในทางตรงกันข้าม ผลิตภัณฑ์สำหรับ RM/CT จะถูกทบทวนโดยองค์การอาหารและยา (PMDA) และ MHLW

ความแตกต่างที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือการครอบคลุมของประกันสุขภาพ RM/CT ในฐานะการปฏิบัติทางการแพทย์ไม่ได้รับความคุ้มครองจากประกันสุขภาพของรัฐ ในขณะที่ผลิตภัณฑ์สำหรับ RM/CT ได้รับความคุ้มครองอย่างเต็มที่ ความแตกต่างนี้อาจส่งผลต่อการเข้าถึงการรักษาของผู้ป่วยและการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษา

ระบบการกำกับดูแลที่แตกต่างกันนี้สะท้อนให้เห็นถึงความพยายามของญี่ปุ่นในการสร้างสมดุลระหว่างการส่งเสริมนวัตกรรมทางการแพทย์และการรักษามาตรฐานความปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย โดยการแยกการกำกับดูแลระหว่างการวิจัยและการปฏิบัติทางคลินิกกับการพัฒนาผลิตภัณฑ์เชิงพาณิชย์ ช่วยให้เกิดความยืดหยุ่นในการพัฒนานวัตกรรมใหม่ๆ ในขณะเดียวกันก็ยังคงมีการควบคุมที่เข้มงวดสำหรับผลิตภัณฑ์ที่จะออกสู่ตลาด อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างในด้านการครอบคลุมของประกันสุขภาพอาจเป็นประเด็นที่ต้องพิจารณาในอนาคตเพื่อให้เกิดความเท่าเทียมในการเข้าถึงการรักษา



	RM/CT as Medical Practices	Products for RM/CT (>)
Purpose	Ensuring the safety and validity of medical treatments AND non-commercial clinical researches using processed cells	Development, manufacturing & marketing of regenerative medical products (RMPs = CTPs & GTPs)
Regulatory Framework	Medical Practitioners Act & Medical Care Act Regenerative Medicine Safety Act (RM Safety Act) Ordinance for Enforcement of the Act on the Safety of Regenerative Medicine (MHLW Ordinance No. 110 (2014))	Pharmaceuticals and Medical Devices Act (PMD Act) GLs and Standards for Ensuring the Quality/Safety of Cell-Based Therapeutic Products and Gene Therapy Products
GCTP (GMP) Compliance	Mandatory (MHLW Ordinance No. 110 (2014))	Mandatory (MHLW Ordinance No. 93 (2014))
GCP Compliance in clinical researches/trials	Not necessarily mandatory for the data system Mandatory for the ethical procedures (MHLW Ordinance No. 110 (2014))	Mandatory for clinical trials of RMPs intended for marketing (MHLW Ordinance No. 89 (2014))
Review	Certified Committee for RM [Institutional] [for Class 3 RM/CT] Certified Special Committee for RM [Institutional] [for Class 1 & 2 RM/CT]	Pharmaceuticals & Medical Devices Agency (PMDA) Ministry of Health Labour & Welfare (MHLW)
Advisory	MHLW Health Science Council [for Class 1 RM/CT]	
Health Insurance	NOT covered by public insurance	Fully covered by public insurance

รูปที่ 81 สรุปเนื้อหาสำคัญระหว่าง Safety Act และ PMD Act

ซึ่ง GCTP (Good Gene, Cell & Tissue Manufacturing Practice) เป็นระบบคุณภาพที่จำเป็นต่อการผลิตผลิตภัณฑ์ทั้ง Safety Act และ PMD Act ที่กำหนดขึ้นสำหรับเทคโนโลยีและผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เชิงฟื้นฟู โดยคำนึงถึงลักษณะเฉพาะของผลิตภัณฑ์เหล่านี้ เช่น การใช้วัตถุดิบที่ไม่สามารถฆ่าเชื้อได้ GCTP ประกอบด้วยองค์ประกอบสำคัญ 4 ประการ ได้แก่ 1) การจัดการความเสี่ยงด้านคุณภาพ (Quality Management System, QMS) 2) การควบคุมการผลิต ซึ่งรวมถึงการรับรองความปลอดภัยและการป้องกันการปนเปื้อนข้าม 3) การควบคุมคุณภาพ ที่ครอบคลุมการตรวจสอบ การตรวจสอบความถูกต้อง และการทบทวนคุณภาพ และ 4) ข้อกำหนดด้านสิ่งอำนวยความสะดวก (Facility) นอกจากนี้ GCTP ยังเน้นย้ำว่าการประเมินความเสี่ยงต้องพิจารณาทั้งในแง่ของสิ่งอำนวยความสะดวกและกระบวนการผลิต รวมถึงการประเมินประสิทธิภาพ การนำ GCTP มาใช้ช่วยยกระดับมาตรฐานการผลิตและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เชิงฟื้นฟู ซึ่งมีความสำคัญอย่างยิ่งในการสร้างความมั่นใจให้กับผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ ตลอดจนส่งเสริมการพัฒนาอุตสาหกรรมนี้อย่างยั่งยืน

8. การสนับสนุนทุนวิจัยในประเทศไทย

กองทุนส่งเสริมวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม (สกสว.) จัดตั้งขึ้นในสำนักงานคณะกรรมการส่งเสริมวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม (สกสว.) ซึ่งเป็นหน่วยงานกลางของประเทศ มีหน้าที่ในการส่งเสริม สนับสนุน และขับเคลื่อนระบบวิจัยและนวัตกรรมของประเทศในทุกด้าน เพื่อให้เกิดการพัฒนาประเทศอย่างสมดุลและยั่งยืน ภายใต้การกำกับของนายกรัฐมนตรีและรัฐมนตรี กระทรวงการอุดมศึกษา วิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม ตามพระราชบัญญัติสภานโยบายการอุดมศึกษา วิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรมแห่งชาติ พ.ศ. 2562

แผนด้านวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม (ววน.) พ.ศ. 2566 – 2570 ของประเทศ มีวิสัยทัศน์ “พลิกโฉมประเทศไทยให้เป็นประเทศพัฒนาแล้ว และพร้อมสำหรับโลกอนาคต โดยมีการพัฒนาอย่างรวดเร็วและยั่งยืน ยกระดับคุณภาพชีวิต และเพิ่มความสามารถในการแข่งขันด้วยเศรษฐกิจสร้างมูลค่าและคุณค่า ด้วยวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรมไทย โดยการสานพลังหน่วยงานในระบบ ววน. รวมทั้งหน่วยงานภาครัฐ ภาคเอกชนและภาคประชาสังคม” ประกอบด้วย 4 ยุทธศาสตร์ ดังนี้

ยุทธศาสตร์ที่ 1 การพัฒนาเศรษฐกิจไทยด้วยเศรษฐกิจสร้างคุณค่าและเศรษฐกิจสร้างสรรค์ ให้มีความสามารถในการแข่งขัน และพึ่งพาตนเองได้อย่างยั่งยืน พร้อมสู่อนาคต โดยใช้วิทยาศาสตร์ การวิจัยและนวัตกรรม

ยุทธศาสตร์ที่ 2 การยกระดับสังคมและสิ่งแวดล้อม ให้มีการพัฒนาอย่างยั่งยืน สามารถแก้ไขปัญหาท้าทายและปรับตัวได้ทันต่อพลวัตการเปลี่ยนแปลงของโลก โดยใช้วิทยาศาสตร์ การวิจัยและนวัตกรรม

ยุทธศาสตร์ที่ 3 การพัฒนาวิทยาศาสตร์ เทคโนโลยี การวิจัยและนวัตกรรมระดับขั้นแนวหน้าที่ก้าวหน้าล้ำยุค เพื่อสร้างโอกาสใหม่และความพร้อมของประเทศในอนาคต

ยุทธศาสตร์ที่ 4 การพัฒนากำลังคนและสถาบันด้านวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม ให้เป็นฐานการขับเคลื่อนการพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมของประเทศแบบก้าวกระโดดและอย่างยั่งยืน โดยใช้วิทยาศาสตร์ การวิจัยและนวัตกรรม

● **แผนด้าน ววน. 2566-2570 (ฉบับปรับปรุง 67-68)**



“พลิกโฉมประเทศให้เป็นประเทศพัฒนาแล้ว และพร้อมสำหรับโลกอนาคต โดยมีการพัฒนาอย่างรวดเร็วและยั่งยืน
ยกระดับคุณภาพชีวิต และเพิ่มความสามารถในการแข่งขันด้วยเศรษฐกิจสร้างมูลค่าและคุณค่า ด้วยวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรมไทย
โดยประสานพลังหน่วยงานในระบบ ววน. รวมทั้งหน่วยงานภาครัฐ ภาคเอกชนและภาคประชาสังคม”



*4 ยุทธศาสตร์ | 25 แผนงาน | 14 แผนงานสำคัญ | 55 แผนงานย่อย | 46 เป้าประสงค์ (O) | 147 ผลสัมฤทธิ์สำคัญ (KR)

สำนักงานคณะกรรมการส่งเสริมวิทยาศาสตร์ วิจัย และนวัตกรรม (สกสว.) | 17

รูปที่ 82 แสดงแผนงานด้าน ววน. 2566 – 2570 ของ สกสว. ที่ประกอบด้วย 4 ยุทธศาสตร์

แผนงานภายใต้แผนด้าน ววน. พ.ศ. 2566 – 2570 ประกอบด้วย 25 แผนงาน ซึ่งมีแผนงานที่เกี่ยวข้องกับนวัตกรรมและเทคโนโลยีทางการแพทย์และสุขภาพ ได้แก่

แผนงาน P1 พัฒนาระบบเศรษฐกิจชีวภาพ-เศรษฐกิจหมุนเวียน-เศรษฐกิจสีเขียว (Bio-Circular-Green Economy: BCG) ในด้านการแพทย์และสุขภาพ ให้เป็นระบบเศรษฐกิจมูลค่าสูง มีความยั่งยืน และเพิ่มรายได้ของประเทศ มุ่งเน้นช่วง TRL 4 – 9 ไปจนถึงตลาด (Research utilization)

แผนงาน P18 พัฒนาการวิจัยขั้นแนวหน้าที่สร้างองค์ความรู้ใหม่ด้านวิทยาศาสตร์ สังคมศาสตร์ มนุษยศาสตร์ และศิลปกรรมศาสตร์ รวมทั้งการนำผลการวิจัยขั้นแนวหน้าไปประยุกต์ใช้และพัฒนาต่อยอดสู่เทคโนโลยีหรือนวัตกรรมขั้นแนวหน้า มุ่งเน้นช่วง TRL 1 – 3 ที่เป็น Frontier research

แผนงาน P21 ยกระดับการผลิตและพัฒนาบุคลากร ด้านการวิจัยและพัฒนากำลังคนด้านวิทยาศาสตร์ รวมถึงนักวิทยาศาสตร์และนักนวัตกรรม ที่มีทักษะสูง ให้มีจำนวนมากขึ้น มุ่งเน้นช่วง TRL 1 – 3 ที่เป็น Basic research

นอกจากนี้ มีแผนงานที่เกี่ยวข้องกับระบบสุขภาพ ได้แก่ **แผนงาน P10** ยกระดับความมั่นคงทางสุขภาพของประเทศให้พร้อมรับโรคระบาดระดับชาติและโรคอุบัติใหม่

● แผนงานภายใต้แผนด้าน ววน. ปี พ.ศ. 2566 – 2570



ยุทธศาสตร์ที่ 1 (S1)	ยุทธศาสตร์ที่ 2 (S2)	ยุทธศาสตร์ที่ 3 (S3)	ยุทธศาสตร์ที่ 4 (S4)
P1 (S1) พัฒนาระบบเศรษฐกิจชีวภาพ-เศรษฐกิจหมุนเวียน-เศรษฐกิจสีเขียว (Bio-Circular-Green Economy: BCG) ในด้านการแพทย์และสุขภาพ ให้เป็นระบบเศรษฐกิจมูลค่าสูง มีความยั่งยืนและเพิ่มรายได้ของประเทศ P2 (S1) พัฒนาระบบเศรษฐกิจชีวภาพ-เศรษฐกิจหมุนเวียน-เศรษฐกิจสีเขียว (Bio-Circular-Green Economy: BCG) ในด้านเกษตรและอาหารที่เป็นระบบเศรษฐกิจมูลค่าสูง มีความยั่งยืนและเพิ่มรายได้ของประเทศ P3 (S1) พัฒนาระบบเศรษฐกิจชีวภาพ-เศรษฐกิจหมุนเวียน-เศรษฐกิจสีเขียว (Bio-Circular-Green Economy: BCG) ในด้านการท่องเที่ยวที่เป็นระบบเศรษฐกิจมูลค่าสูง มีความยั่งยืนและเพิ่มรายได้ของประเทศ P4 (S1) พัฒนาระบบเศรษฐกิจชีวภาพ-เศรษฐกิจหมุนเวียน-เศรษฐกิจสีเขียว (Bio-Circular-Green Economy: BCG) ในด้านพลังงานสะอาด พลังงานหมุนเวียน วิสาหกิจ และนวัตกรรมที่เป็นระบบเศรษฐกิจมูลค่าสูง มีความยั่งยืนและเพิ่มรายได้ของประเทศ P5 (S1) พัฒนาและประยุกต์ใช้เทคโนโลยีดิจิทัล ปัญญาประดิษฐ์ อินเทอร์เน็ต อัจฉริยะ รวมทั้งระบบและระบบอัตโนมัติ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการผลิต การบริการและการพัฒนาของ P6 (S1) พัฒนาระบบโลจิสติกส์และระบบรางของประเทศให้ทันสมัยได้มาตรฐานสากล ทันสมัย และเชื่อมต่อกับเครือข่ายของระบบเศรษฐกิจวงจรในภูมิภาคอาเซียน P7 (S1) พัฒนาอุตสาหกรรมยานยนต์ไฟฟ้าที่สามารถใช้งานได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การประกอบและชิ้นส่วนสำคัญ ตลอดจนเทคโนโลยีที่เกี่ยวข้อง P8 (S1) พัฒนาธุรกิจฐานนวัตกรรมภาคใหม่ (DEEs) เพื่อกระตุ้นรายได้ ความสามารถในการแข่งขัน และการพัฒนาของประเทศไทย	P9 (S2) พัฒนาลักษณะเด่นของวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม P10 (S2) ยกระดับความมั่นคงทางสุขภาพของประเทศไทยพร้อมโรคระบาด โรคอุบัติใหม่และโรคอุบัติซ้ำ P11 (S2) ผลิตความก้าวหน้าและลดความเสี่ยงด้าน การพัฒนาเทคโนโลยี และการจัดการด้านสุขภาพและสิ่งแวดล้อม การสร้างปัญญาประดิษฐ์ และนวัตกรรม P12 (S2) พัฒนาระบบและระบบสนับสนุนเชิงบูรณาการ การสร้างปัญญาประดิษฐ์ และการเรียนรู้สำหรับระบบสุขภาพ โดยเน้นการเรียนรู้ เทคโนโลยี และนวัตกรรม P13 (S2) พัฒนาระบบและระบบสนับสนุนเชิงบูรณาการ การสร้างปัญญาประดิษฐ์ และการเรียนรู้สำหรับระบบสุขภาพ โดยเน้นการเรียนรู้ เทคโนโลยี และนวัตกรรม P14 (S2) พัฒนาระบบและระบบสนับสนุนเชิงบูรณาการ การสร้างปัญญาประดิษฐ์ และการเรียนรู้สำหรับระบบสุขภาพ โดยเน้นการเรียนรู้ เทคโนโลยี และนวัตกรรม P15 (S2) พัฒนาระบบและระบบสนับสนุนเชิงบูรณาการ การสร้างปัญญาประดิษฐ์ และการเรียนรู้สำหรับระบบสุขภาพ โดยเน้นการเรียนรู้ เทคโนโลยี และนวัตกรรม P16 (S2) พัฒนาระบบและระบบสนับสนุนเชิงบูรณาการ การสร้างปัญญาประดิษฐ์ และการเรียนรู้สำหรับระบบสุขภาพ โดยเน้นการเรียนรู้ เทคโนโลยี และนวัตกรรม P17 (S2) พัฒนาระบบและระบบสนับสนุนเชิงบูรณาการ การสร้างปัญญาประดิษฐ์ และการเรียนรู้สำหรับระบบสุขภาพ โดยเน้นการเรียนรู้ เทคโนโลยี และนวัตกรรม	P18 (S3) พัฒนาระบบวิจัยในเขตภาคใต้ที่สร้างองค์ความรู้ เทคโนโลยีวิทยาศาสตร์ สังคมศาสตร์ มนุษยศาสตร์ และศิลปกรรมศาสตร์ รวมถึงการนำผลการวิจัยไปพัฒนาพื้นที่ P19 (S3) พัฒนาระบบวิจัยและนวัตกรรมสำหรับอุตสาหกรรมแห่งอนาคตและบริการแห่งอนาคต รวมทั้งอุตสาหกรรมอนาคต P20 (S3) พัฒนาระบบวิจัยและนวัตกรรมสำหรับอุตสาหกรรมแห่งอนาคตและบริการแห่งอนาคต รวมทั้งอุตสาหกรรมอนาคต P21 (S3) พัฒนาระบบวิจัยและนวัตกรรมสำหรับอุตสาหกรรมแห่งอนาคตและบริการแห่งอนาคต รวมทั้งอุตสาหกรรมอนาคต P22 (S3) พัฒนาระบบวิจัยและนวัตกรรมสำหรับอุตสาหกรรมแห่งอนาคตและบริการแห่งอนาคต รวมทั้งอุตสาหกรรมอนาคต P23 (S3) พัฒนาระบบวิจัยและนวัตกรรมสำหรับอุตสาหกรรมแห่งอนาคตและบริการแห่งอนาคต รวมทั้งอุตสาหกรรมอนาคต P24 (S3) พัฒนาระบบวิจัยและนวัตกรรมสำหรับอุตสาหกรรมแห่งอนาคตและบริการแห่งอนาคต รวมทั้งอุตสาหกรรมอนาคต	P21 (S4) ยกระดับการผลิตและพัฒนาระบบการด้านการวิจัยและพัฒนาภาคอุตสาหกรรม รวมถึงนวัตกรรมและนวัตกรรมที่มีคุณภาพ P22 (S4) พัฒนาระบบและระบบสนับสนุนเชิงบูรณาการ การสร้างปัญญาประดิษฐ์ และการเรียนรู้สำหรับระบบสุขภาพ โดยเน้นการเรียนรู้ เทคโนโลยี และนวัตกรรม P23 (S4) พัฒนาระบบและระบบสนับสนุนเชิงบูรณาการ การสร้างปัญญาประดิษฐ์ และการเรียนรู้สำหรับระบบสุขภาพ โดยเน้นการเรียนรู้ เทคโนโลยี และนวัตกรรม P24 (S4) พัฒนาระบบและระบบสนับสนุนเชิงบูรณาการ การสร้างปัญญาประดิษฐ์ และการเรียนรู้สำหรับระบบสุขภาพ โดยเน้นการเรียนรู้ เทคโนโลยี และนวัตกรรม

รูปที่ 83 แสดงรายละเอียดแผนงานในยุทธศาสตร์ด้านต่างๆ สกสว.

สำหรับแผนงาน P1 พัฒนาระบบเศรษฐกิจชีวภาพ-เศรษฐกิจหมุนเวียน-เศรษฐกิจสีเขียว (Bio-Circular-Green Economy: BCG) ในด้านการแพทย์และสุขภาพ ให้เป็นระบบเศรษฐกิจมูลค่าสูง มีความยั่งยืนและเพิ่มรายได้ของประเทศ ประกอบด้วยแผนงานย่อย 4 แผนงานย่อย ได้แก่

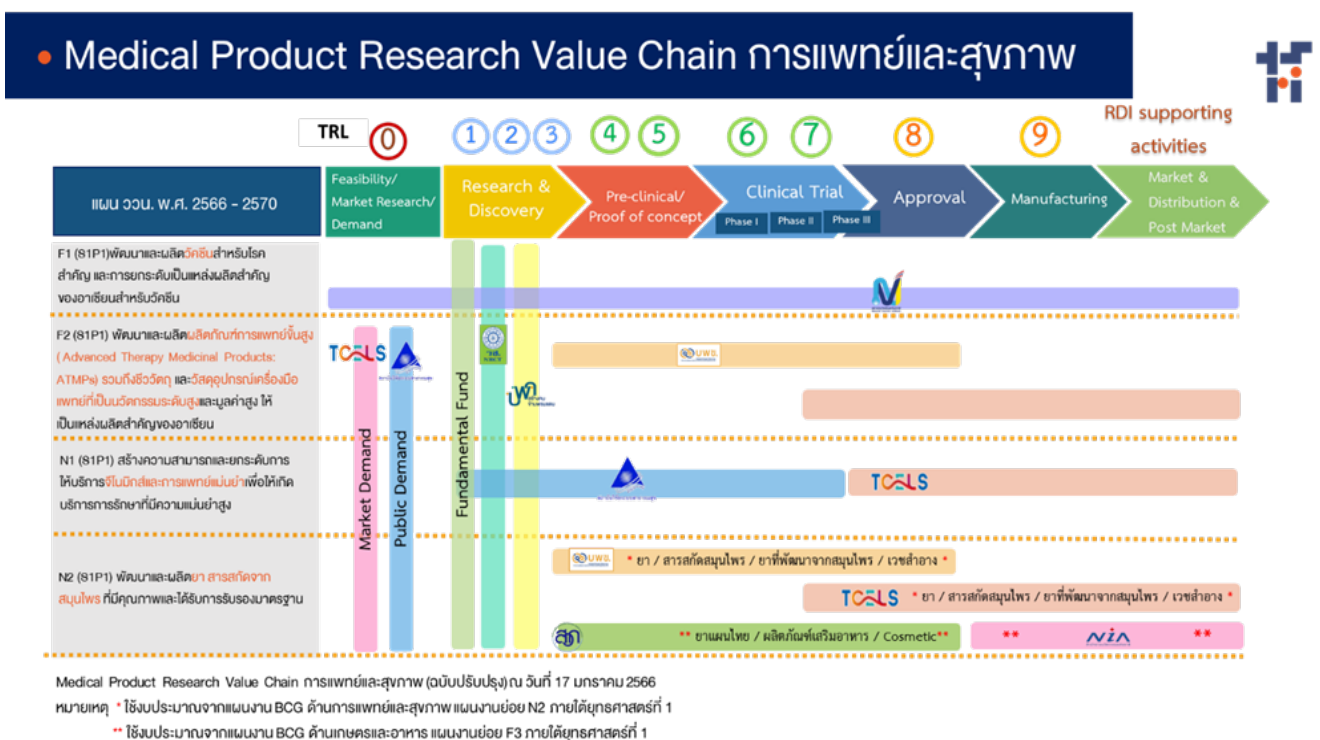
- F1 (S1P1) พัฒนาและผลิตวัคซีนสำหรับโรคสำคัญ และการยกระดับเป็นแหล่งผลิตสำคัญของอาเซียนสำหรับวัคซีน
- F2 (S1P1) พัฒนาและผลิตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products: ATMPs) รวมถึงชีววัตถุ และวัสดุอุปกรณ์เครื่องมือแพทย์ที่เป็นนวัตกรรมระดับสูงและมูลค่าสูง ให้เป็นแหล่งผลิตสำคัญของอาเซียน
- N1 (S1P1) สร้างความสามารถและยกระดับการให้บริการจีโนมิกส์และการแพทย์แม่นยำเพื่อให้เกิดบริการการรักษาที่มีความแม่นยำสูง
- N2 (S1P1) พัฒนาและผลิตยา สารสกัดจากสมุนไพร ที่มีคุณภาพและได้รับการรับรองมาตรฐาน

ตารางที่ 2 รายละเอียดแผนงาน P1 พัฒนาระบบ BCG ในด้านการแพทย์และสุขภาพ

แผนงานย่อย	Key Results	PMUs
F1 (S1P1) พัฒนาและผลิต <u>วัคซีนสำหรับโรคสำคัญ</u> และการยกระดับเป็นแหล่งผลิตสำคัญของอาเซียนสำหรับวัคซีน <i>*Flagship*</i>	KR1 P1: ประเทศไทยสามารถผลิตวัคซีนโควิด-19 ที่พัฒนาและผลิตในประเทศไทย มีคุณภาพเทียบเคียงมาตรฐานสากล โดยการใช้ผลงานวิจัย องค์ความรู้ เทคโนโลยีและนวัตกรรม และสามารถใช้ได้จริงในการให้บริการภายในปี 2566 และพัฒนาต่อยอดอย่างต่อเนื่องทุกปี (1 รายการ ในช่วงปี 2566 - 2570) KR2 P1: ประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์วัคซีนประเภทอื่น ๆ นอกเหนือจากวัคซีนโควิด-19 ที่พัฒนาและผลิตในประเทศไทย มีคุณภาพเทียบเคียงมาตรฐานสากลเพิ่มขึ้น โดยการใช้ผลงานวิจัย องค์ความรู้ เทคโนโลยีและนวัตกรรม (1 รายการ ในช่วงปี 2566 - 2570) KR7 P1: จำนวนผู้เชี่ยวชาญ (Expert) ด้านการวิจัย พัฒนาวัคซีน และผู้เชี่ยวชาญ (Expert) ด้านการผลิตวัคซีนในสถาบันอุดมศึกษา หน่วยงานภาครัฐ หรือหน่วยงานภาคเอกชน เพิ่มขึ้น (300 คน ในช่วงปี 2566 - 2570)	NVI
F2 (S1P1) พัฒนาและผลิต <u>ผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Products: ATMPs) รวมถึงชีววัตถุ และวัสดุอุปกรณ์เครื่องมือแพทย์ที่เป็นนวัตกรรมระดับสูงและมูลค่าสูง</u> ให้เป็นแหล่งผลิตสำคัญของอาเซียน <i>*Flagship*</i>	KR3 P1: มูลค่าการขายของผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) รวมถึงชีววัตถุ ที่พัฒนาและผลิตในประเทศไทย มีคุณภาพเทียบเคียงมาตรฐานสากลเพิ่มขึ้น โดยการใช้ผลงานวิจัย องค์ความรู้ เทคโนโลยีและนวัตกรรม (3,000 ล้านบาท ในช่วงปี 2566 - 2570) KR6 P1: จำนวนวัสดุอุปกรณ์เครื่องมือแพทย์และบรรจุภัณฑ์ขั้นสูงที่เป็นนวัตกรรมระดับสูงและมูลค่าสูง มีคุณภาพเทียบเคียงมาตรฐานสากล และจำหน่ายในต่างประเทศเพิ่มขึ้น หรือสามารถทดแทนการนำเข้า โดยการใช้ผลงานวิจัย องค์ความรู้ เทคโนโลยีและนวัตกรรม (25 รายการ ในช่วงปี 2566 - 2570) KR8 P1: จำนวนผู้เชี่ยวชาญ (Expert) ด้านการวิจัย พัฒนาผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) รวมถึงชีววัตถุ และผู้เชี่ยวชาญ (Expert) ด้านการผลิตผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) รวมถึงชีววัตถุ ในสถาบันอุดมศึกษา หน่วยงานภาครัฐ หรือหน่วยงานภาคเอกชน เพิ่มขึ้น (200 คน ในช่วงปี 2566 - 2570)	บพข. TCELS
N1 (S1P1) สร้างความสามารถและยกระดับการให้บริการ <u>จีโนมิกส์และการแพทย์แม่นยำ</u> เพื่อให้เกิดบริการการรักษาที่มีความแม่นยำสูง	KR4 P1: ประเทศไทยมีการให้บริการการแพทย์จีโนมิกส์และการแพทย์แม่นยำ ที่มีคุณภาพเทียบเคียงมาตรฐานสากลเพิ่มขึ้น โดยการใช้ผลงานวิจัย องค์ความรู้ เทคโนโลยีและนวัตกรรม (10 รายการ ในช่วงปี 2566 - 2570)	สวรส. TCELS

N2 (S1P1) พัฒนาและผลิตยา สารสกัดจากสมุนไพร ที่มีคุณภาพและได้รับการรับรองมาตรฐาน	KR5 P1: มูลค่าการขายยา สารสกัดจากสมุนไพรที่พัฒนาและผลิตในประเทศไทยเพิ่มขึ้น โดยใช้ผลงานวิจัย องค์ความรู้ เทคโนโลยีและนวัตกรรม (1,000 ล้านบาท ในช่วงปี 2566 - 2570)	บพข. TCELS
---	--	---------------

จากการทำงานที่ผ่านมา สกสว. ได้มีการหารือการแบ่งบทบาทหน้าที่การทำงานร่วมกันระหว่าง PMU ที่เกี่ยวข้อง สำหรับการสนับสนุนทุนวิจัยทางด้านการแพทย์และสุขภาพ เพื่อลดความทับซ้อนของการทำงาน และการออกแบบการทำงานร่วมกันนำไปสู่การส่งมอบผลสัมฤทธิ์สำคัญของแผนด้าน ววน. ให้บรรลุผลสำเร็จ ดังแสดงในรูปที่ 85



รูปที่ 84 แสดง positioning ของ PMU ต่างๆ ในการสนับสนุนการพัฒนาทางการแพทย์และสุขภาพ

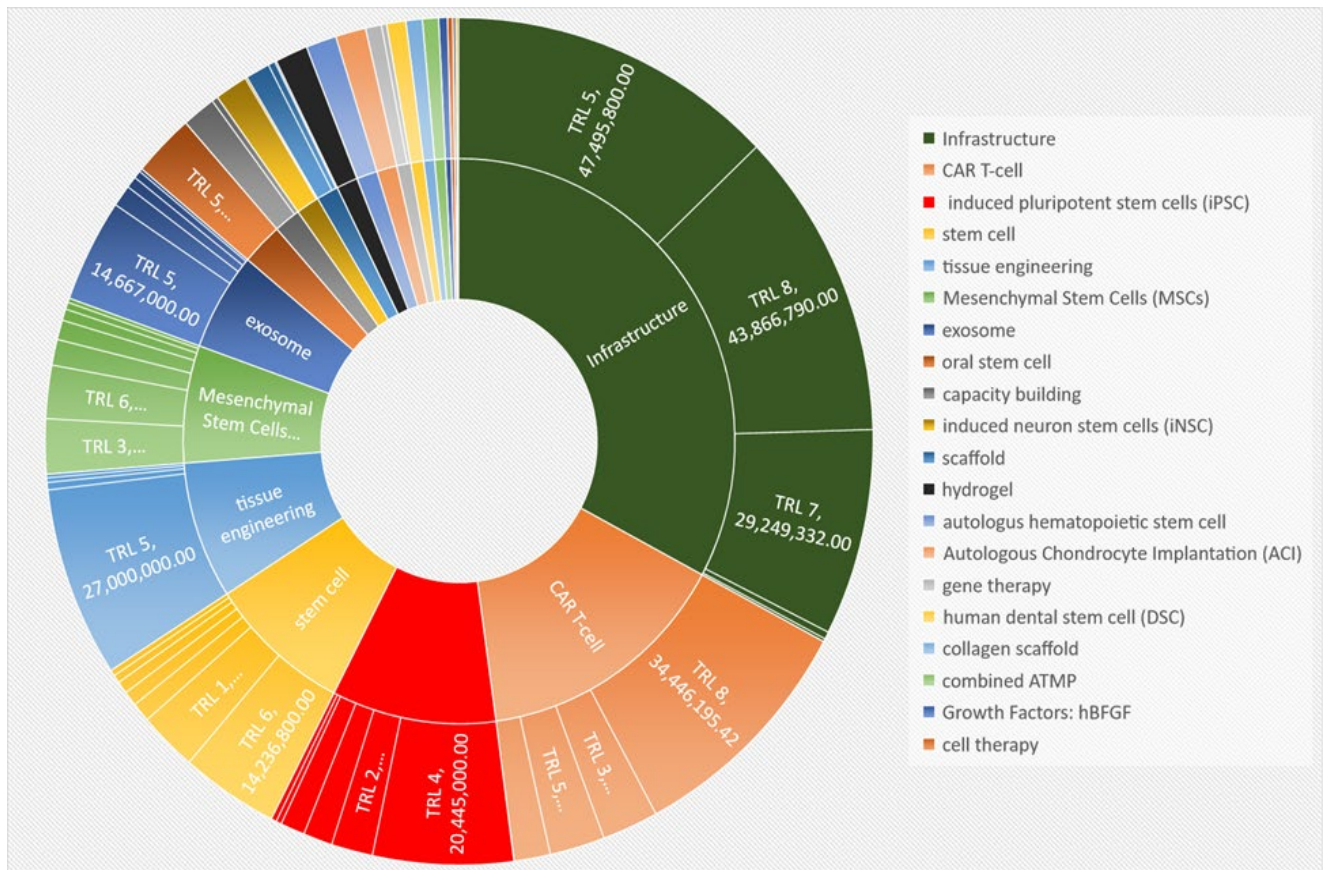
จากการดำเนินการของกองทุนส่งเสริม ววน. ตั้งแต่ปี 2563 – 2566 ในส่วนของทุนสนับสนุนงานเชิงกลยุทธ์ (Strategic Fund) พบว่า มีการสนับสนุนกว่า 3,862 ล้านบาท สำหรับการวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์และสุขภาพ ได้แก่ วัคซีน ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ชีววัตถุ เครื่องมือแพทย์ จีโนมิกส์ ยา และสารสกัดสมุนไพรทางการแพทย์

ข้อมูลโครงการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับด้านสุขภาพและการแพทย์ ปี 2563 – 2566

Vaccines	ATMPs & Biologics	Medical Devices	Genomics	Drug & Herb
				
SF 600.146 ล้านบาท (44 โครงการ)	SF 574.635 ล้านบาท (52 โครงการ)	SF 973.739 ล้านบาท (123 โครงการ)	SF 1,290.057 ล้านบาท (137 โครงการ)	SF 424.103 ล้านบาท (99 โครงการ)
- Covid-19 vaccine - Flu vaccine - HPV vaccine - Dengue vaccine - Etc.	- CAR T-cell - Mesenchymal stem cell - Biosimilars - GMP facilities for ATMPs - Etc.	- RT-PCR testing kits - N95 and N99 masks - PAPR suits 3D Printing of Medical Devices - Etc.	- Tumor sequencing service - Nutrigenomics - WGS center - National Biobank - Etc.	- Growth Factor - Chemical drugs - Herbal medicines - Active pharmaceutical ingredients (APIs) - Etc.

รูปที่ 85 ข้อมูลโครงการวิจัยที่ได้รับการสนับสนุนจากกองทุน ววน. ในปี พ.ศ. 2563-2566

สำหรับการสนับสนุนทุนวิจัยด้านผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ทางทีมผู้วิจัยได้วิเคราะห์ข้อมูลจากทุนสนับสนุนงานมูลฐาน (Fundamental Fund) และทุนสนับสนุนงานเชิงกลยุทธ์ (Strategic Fund) ภายใต้กองทุนส่งเสริม ววน. ปี 2563 – 2566 พบว่า มีการสนับสนุนทุนวิจัยประมาณ 371.814 ล้านบาท โดยแบ่งแยกตามปี ดังนี้ ปี 2563 จำนวน 79.421 ล้านบาท, ปี 2564 จำนวน 50.192 ล้านบาท, ปี 2565 จำนวน 100.151 ล้านบาท และ ปี 2566 จำนวน 142.049 ล้านบาท โดยประเด็นวิจัยด้านผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ที่มีงบประมาณสนับสนุนการวิจัยสูงสุด 10 อันดับแรก ได้แก่ (1) Infrastructure (2) CAR T-cell (3) Induced pluripotent stem cells (iPSC) (4) Stem cell (5) Tissue engineering (6) Mesenchymal Stem Cells (MSCs) (7) Exosome (8) Oral stem cell (9) Capacity building และ (10) Induced neuron stem cells (iNSC) ดังแสดงในรูปที่ 86



รูปที่ 86 ข้อมูลการสนับสนุนทุนวิจัยด้านผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) จากกองทุน ววน. ในเรื่อง และระดับ TRL ต่างๆ

โดยหน่วยบริหารและจัดการทุนด้านการเพิ่มความสามารถในการแข่งขันของประเทศ (บพข.) ได้สนับสนุนงบประมาณลงทุนโครงสร้างพื้นฐาน (Infrastructure) ด้านผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) เป็นการลงทุนเพื่อสนับสนุนการพัฒนาแพลตฟอร์มและเทคโนโลยีให้ได้มาตรฐานรับรอง Good Manufacturing Practice (GMP) สำหรับการผลิตผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดและอุปกรณ์ชีววิศวกรรมทางการแพทย์ 4 แห่ง ได้แก่

- (1) ศูนย์ความเป็นเลิศด้านวิศวกรรมเนื้อเยื่อและเทคโนโลยีเซลล์บำบัด Centre for Tissue Engineering and Cell therapy (CTEC) สถาบันการแพทย์จักรีนฤเบดินทร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กำลังดำเนินการสร้างและพัฒนาแพลตฟอร์มห้องปฏิบัติการที่มีมาตรฐานเพื่อสร้างผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดและอุปกรณ์การแพทย์ทางชีวภาพแบบผสมตามมาตรฐาน และผลิตเซลล์ใช้ในการรักษาจากเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์ที่ได้มาตรฐานการผลิตผลิตภัณฑ์ Good Manufacturing Practice (GMP) สำหรับการใช้งานทางคลินิกและการออกใบอนุญาตของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา รวมถึงพัฒนานวัตกรรมการพิมพ์ 3

มิติทางการแพทย์ เพื่อนำไปใช้ร่วมกับเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอล ในการผลิตผลิตภัณฑ์ การแพทย์ขั้นสูงแบบผสม (Combiled ATMPs) ตลอดจนและผลิตเนื้อเยื่อเทียมจากเทคโนโลยี วิศวกรรมเนื้อเยื่อ ร่วมกับเทคโนโลยีการรักษาด้วยเซลล์บำบัด (cell therapy)

- (2) ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ ด้านผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (EC-ATMPs) คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ได้กำลังดำเนินการพัฒนา แพลตฟอร์มการผลิต Autologous Adipose Derived-Mesenchymal Stem Cells ตาม มาตรฐาน GMP, ISO9001:2015 และพัฒนาคุณภาพผลิตภัณฑ์ Autologous Adipose Derived-Mesenchymal Stem Cells ร่วมกับการวิเคราะห์คุณภาพเซลล์เชิงลึกด้วยเทคนิค Multi-omics รวมถึงการเตรียมข้อมูลและยื่นเอกสารสำหรับการศึกษายาใหม่ (Investigational New Drug, IND) โดยเริ่มจากผลิตภัณฑ์มีเซนไคมอลสเต็มเซลล์สำหรับการรักษาโรคพังผืดในปอด
- (3) สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย (วว.) กำลังดำเนินการพัฒนาสถานที่ และกระบวนการผลิต Allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell ตาม มาตรฐาน GMP สำหรับการรักษาด้วยเซลล์บำบัด โดยมีเป้าหมายเพื่อได้เทคโนโลยีการผลิต ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP) สอดคล้อง กับหลักปฏิบัติที่ดีในการผลิต (Good Manufacturing Practice, GMP) มีการทดสอบคุณภาพ ของผลิตภัณฑ์และเสถียรภาพของผลิตภัณฑ์ ผลของการพัฒนาขั้นสุดท้ายได้ถูก ผ่านการ ตรวจสอบ (validate) จากผู้ใช้จริงและเป็นที่ยอมรับได้ระหว่างผู้ผลิตกับผู้ใช้ถึงคุณภาพของ allogeneic stem cells ที่มุ่งรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม
- (4) บริษัท เจเนพูติก จำกัด เพื่อพัฒนาโรงงานผลิต Plasmid และ Viral vector ที่ได้มาตรฐาน GMP สำหรับส่งให้โรงงาน Cell production ของบริษัท เจเนพูติก ไบโอ โดยจะเริ่มผลิต Viral vector ชนิด Lentivirus ก่อน และใช้โรงงานนี้เป็นช่องทางในการรับจ้างวิจัยและรับจ้างผลิต Plasmid และ Viral vector ให้แก่บริษัทอื่นต่อไปในอนาคต (Contract Development and Manufacturing Organization หรือ CDMO) นอกจากนี้ การลงทุนด้านการวิจัยและพัฒนา ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง (ATMPs) ที่ได้รับการสนับสนุนและมีความก้าวหน้าอย่างมาก ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ Anti-CD19 CAR T-cell เพื่อการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดบีเซลล์ ของ บริษัท เจเนพูติก จำกัด ซึ่งผ่านการอนุมัติรับรอง Investigational New Drug (IND) ของ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) เพื่อเริ่มทำการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิก สำหรับการ เตรียมข้อมูลเพื่อขึ้นทะเบียนรับรองตามมาตรฐานสากล โดยปัจจุบันอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัย ทางคลินิกระยะที่ 1 ซึ่งได้รับทุนจากหน่วยบริหารและจัดการทุนด้านการเพิ่มความสามารถในการ แข่งขันของประเทศ (บพข.) ดังรูปที่ 87



รูปที่ 87 แสดงลำดับของการสนับสนุนเพื่อพัฒนา CD19 CAR T-cell และ Viral vector production facility

นอกจากการพัฒนาโครงสร้างพื้นฐานและการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่มีระดับ TRL ตั้งแต่ 4 ขึ้นไปตามข้อมูลข้างต้นแล้วนั้น ทางกองทุน ววน. ยังได้สนับสนุนงบประมาณสำหรับการพัฒนางานวิจัยพื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับ ATMPs ในเรื่องต่างๆ อาทิ Mesenchymal Stem Cells (MSCs), Extracellular Vesicles – Exosomes, Induced pluripotent stem cells (iPSCs), Pancreatic β -Cells, induced neuron stem cells (iNSC), Dental stem cell (DSC), Hematopoietic stem cell, Chondrocyte Implantation, Tissue engineering, Organoid, Limbal stem cell, Hydrogel, Scaffold, 3D-Printed Scaffold ซึ่งต้องทำการวิเคราะห์ Feasibility ในหลายด้านเช่นด้าน Technology, Market, Intellectual Property, และอื่นๆ และสนับสนุนในขั้นตอน Translation ต่อไป

ตารางที่ 3 – 5 แสดงตัวอย่างโครงการที่ได้รับการสนับสนุนจากกองทุน ววน. ในระดับ TRL เมื่อสิ้นสุดงานวิจัยต่างๆ ตั้งแต่ 1 – 9 โดยมีข้อสังเกตดังนี้

- 1) การให้สนับสนุนตั้งแต่ TRL 4 ขึ้นไป ไม่สอดคล้องกับ Positioning ของ PMU ต่างๆ ในการสนับสนุนการพัฒนาด้านการแพทย์และสุขภาพดังรูปที่ 84 โดยระดับ TRL ที่สูงจำเป็นต้องประเมินจากผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้านในระดับ TRL นั้นๆ ซึ่งประเทศไทยนั้นมีจำนวนผู้เชี่ยวชาญดังกล่าวในจำนวนที่จำกัดมาก
- 2) การ Commit ระดับ TRL เมื่อสิ้นสุดงานวิจัยที่สูงในบางโครงการนั้น หน่วยงานให้ทุนทั้งจาก Fundamental Fund และ Strategic Fund ควรต้องตรวจสอบผลผลิตที่ได้ตาม TRL อย่างจริงจัง เพื่อให้สามารถประเมินได้อย่างชัดเจนว่าสามารถดำเนินการได้บรรลุเป้าหมายตามงบประมาณที่ได้รับหรือไม่

ตารางที่ 3 ตัวอย่างโครงการที่ได้รับการสนับสนุนจากกองทุน ววน. ในระดับ TRL เมื่อสิ้นสุดงานวิจัยที่ 1-3

ประเด็น ย่อย	โครงการวิจัย	งบประมาณ	PMU	หน่วยงานวิจัย	ระดับ TRL เมื่อสิ้นสุด งานวิจัย
induced Pluripotent Stem Cells (iPSC)	การสร้างเซลล์คล้ายเซลล์ต้นกำเนิดชนิดพรีจาก เซลล์ต้นกำเนิดอินดิฟิฟลูรีโพเทนท์ของผู้ป่วย โรคเบาหวานเพื่อจำลองพยาธิสภาพที่จำเพาะกับ การกลายพันธุ์	6,000,000	บพค.	มหาวิทยาลัยมหิดล	TRL 2
induced Pluripotent Stem Cells (iPSC)	การศึกษาบทบาทของแมทริกซ์นอกเซลล์ต่อการ ผลิตเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดและผลิตภัณฑ์เลือด จากเซลล์ iPS	3,688,300	บพค.	มหาวิทยาลัย เกษตรศาสตร์	TRL 1
Stem Cell	การพัฒนานวัตกรรมการสร้างเนื้อเยื่อกระดูกและ ฟันขึ้นใหม่โดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากช่องปากและ วัสดุจากธรรมชาติเพื่อบูรณะการบาดเจ็บและ ส่งเสริมสุขภาพของผู้สูงอายุ	3,191,000	วช.	มหาวิทยาลัย ธรรมศาสตร์	TRL 1
Mesenchym al Stem Cells (MSCs)	การวิจัยเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์เพื่อพัฒนา นวัตกรรมการรักษาโรคในสังคมสูงอายุ	3,161,000	บพค.	มหาวิทยาลัย ธรรมศาสตร์	TRL 1
CAR T-cell	นวัตกรรมเซลล์ภูมิคุ้มกันรูปแบบใหม่พร้อมใช้ สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวจากเซลล์ต้น กำเนิดเหนียวนำที่ปรับแต่งพันธุกรรมเพื่อการรักษา มะเร็งแบบภูมิคุ้มกันบำบัด	2,874,960	บพค.	มหาวิทยาลัยมหิดล	TRL 3
Stem Cell	การรักษาภาวะขาดเลือดขั้นวิกฤติจาก โรคเบาหวานโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิด ปีที่ 2	2,130,920	สวรส	มหาวิทยาลัยมหิดล	TRL 1
induced Pluripotent Stem Cells (iPSC)	การสร้างระบบการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอ-วี ด้วย เซลล์ต้นกำเนิดแบบเหนียวนำที่ได้รับยีน Alpha- Rep ที่กำหนดการสร้างโปรตีนต้านกระบวนการ สร้างไวรัสใหม่ ด้วยเทคนิค CRISPR/Cas9	2,057,000	บพค.	มหาวิทยาลัย เชียงใหม่	TRL 3

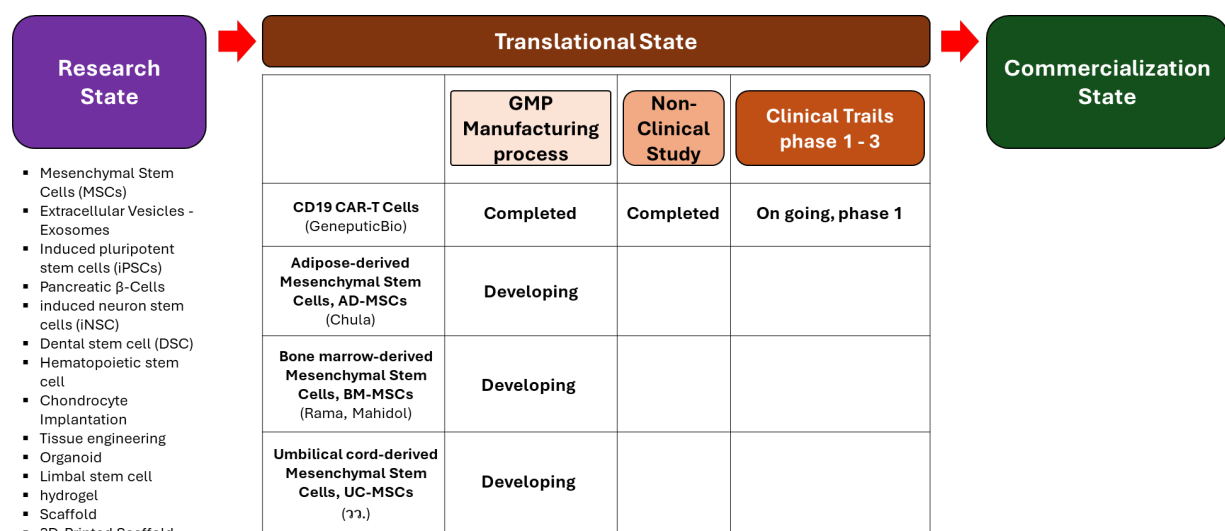
ตารางที่ 4 ตัวอย่างโครงการที่ได้รับการสนับสนุนจากกองทุน ววน. ในระดับ TRL เมื่อสิ้นสุดงานวิจัยที่ 4-6

ประเด็น ย่อย	โครงการวิจัย	งบประมาณ	PMU	หน่วยงานวิจัย	ระดับ TRL เมื่อสิ้นสุด งานวิจัย
Infra structure / MSCs	การพัฒนาแพลตฟอร์มการผลิตมีเซนไคมอลสเต็ม เซลล์ตามมาตรฐาน GMP เพื่อใช้ประโยชน์ทาง การแพทย์ขั้นสูง	47,495,800	บพข.	จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย, สภากาชาดไทย	TRL 5
Tissue Engineering	การพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางด้านวิศวกรรมเนื้อเยื่อใน ระดับนาโนสำหรับรักษาโรคกระดูกพรุน กระดูกหัก และมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับกระดูกในหนูทดลอง	20,000,000	MU	มหาวิทยาลัย มหิดล	TRL 5
Exosome	วิศวกรรมการปรับแต่ง exosomes เพื่อการนำส่ง ยาจำเพาะแม่นยำ สำหรับรักษาโรคทางระบบ ประสาท หัวใจและหลอดเลือด	14,167,000	วช.	มหาวิทยาลัย มหิดล	TRL 5
induced Pluripotent Stem Cells (iPSC)	การสร้างอวัยวะคล้ายลำไส้จากอินดิเวอร์ลูรีโพ เทนต์สเต็มเซลล์ในสุกร	11,500,000	MU	มหาวิทยาลัย มหิดล	TRL 4
Stem Cell	การเพิ่มประสิทธิภาพเซลล์ต้นกำเนิดพลูรีโพเทนต์ โดยการเหนี่ยวนำเซลล์ต้นกำเนิดตัวอ่อนลิงวอก ระยะ primed เป็นระยะ naive	8,986,800	บพค.	มหาวิทยาลัย เทคโนโลยีสุรนารี	TRL 6
CAR T-cell	การพัฒนาประสิทธิภาพการรักษาโรคมะเร็งต่อม น้ำเหลืองด้วยนวัตกรรมเซลล์บำบัด	8,000,000	วช.	จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย	TRL 5
Tissue Engineering	การศึกษาอิทธิพลของความหนาแน่นของกระดูก ตาเทียมที่สร้างด้วยกระบวนการวิศวกรรมเนื้อเยื่อ ในการกระตุ้นการสร้างใหม่ของกระดูกตาชั้น stroma และชั้น epithelium ของกระต่ายหลัง การผ่าตัด	7,000,000	บพค.	สวทช.	TRL 5
Stem Cell	โปรแกรมวิจัยการนำเซลล์ต้นกำเนิดร่างกายไป ทดสอบประสิทธิภาพ	5,250,000	บพค.	มหาวิทยาลัย เทคโนโลยีสุรนารี	TRL 6

ตารางที่ 5 ตัวอย่างโครงการที่ได้รับการสนับสนุนจากกองทุน ววน. ในระดับ TRL เมื่อสิ้นสุดงานวิจัยที่ 7-9

ประเด็นย่อย	โครงการวิจัย	งบประมาณ	PMU	หน่วยงานวิจัย	ระดับ TRL เมื่อสิ้นสุดงานวิจัย
Infrastructure: Combined ATMPs	แพลตฟอร์มและเทคโนโลยีเพื่อสร้างผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดและอุปกรณ์ชีววิศวกรรมทางการแพทย์แบบผสม	43,866,790	บพข.	มหาวิทยาลัยมหิดล	TRL 8
CAR T-cell	การพัฒนาแพลตฟอร์มมาตรฐานสำหรับการรักษาด้วยเทคโนโลยีเซลล์และยีนบำบัดเพื่อการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดบีเซลล์: งานวิจัยทางคลินิกสำหรับผลิตภัณฑ์ Anti-CD19 CAR T-cell	34,446,195	บพข.	บริษัท เจเนพูติก ไบโอ จำกัด	TRL 8
Infrastructure / Combined ATMPs	แพลตฟอร์มและเทคโนโลยีเพื่อสร้างผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัดและอุปกรณ์ชีววิศวกรรมทางการแพทย์แบบผสม ตอนที่ 1B	29,249,332.	บพข.	มหาวิทยาลัยมหิดล	TRL 7
Infrastructure / MSCs	การพัฒนาสถานที่และกระบวนการผลิต Allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell ตามมาตรฐาน GMP สำหรับการรักษาด้วยเซลล์บำบัด	8,298,030	บพข.	สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ฯ (วว.)	TRL 7
CAR T-cell	การพัฒนาแพลตฟอร์มมาตรฐานสำหรับการรักษาด้วยเทคโนโลยีเซลล์และยีนบำบัด: เซลล์บำบัดเพื่อการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดบีเซลล์	5,243,000	บพข.	บริษัท เจเนพูติก ไบโอ จำกัด	TRL 9
Ecosystem: Haman Capabilities	โครงการอบรมเชิงปฏิบัติการเพื่อพัฒนาศักยภาพในการปฏิบัติงานด้านการวิจัยพัฒนาและการขึ้นทะเบียนตำรับยาผลิตภัณฑ์การแพทย์ขั้นสูง	4,899,400	TCELS	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	TRL 8
Mesenchymal Stem Cells (MSCs)	การเตรียมและตรวจสอบคุณภาพเซลล์ต้นกำเนิดชนิด Mesenchymal stem cell จากสายสะดือทารกแรกเกิด สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะปอดบวมจากการติดเชื้อโควิด-19	1,000,000	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	TRL 9
Limbal Stem Cell	การศึกษาผลสำเร็จของการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเซลล์ต้นกำเนิดผิวดวงตาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้มาจากเยื่อตาของผู้ป่วย	422,100	สภากาชาดไทย	สภากาชาดไทย	TRL 8
Mesenchymal Stem Cells (Mscs), Exosome	การวิจัยและพัฒนาวิธีการเตรียมและตรวจสอบคุณสมบัติผลิตภัณฑ์ Extracellular vesicle ชนิด Exosome จากเซลล์ต้นกำเนิดชนิด MSC เพื่อใช้ในการศึกษาวิจัยทางคลินิก	300,000	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	TRL 9

ภาพรวมของการสนับสนุนการพัฒนาเทคโนโลยีและผลิตภัณฑ์ทางด้าน ATMPs จากกองทุน ววน. ในระยะต่างๆ พบว่าผลิตภัณฑ์ Mesenchymal Stem Cells ได้รับความนิยมในการนำมาพัฒนาในขั้นตอนของ Translational state โดยกระบวนการผลิต MSCs เพื่อเพิ่มจำนวนนั้นไม่ได้ใช้เทคโนโลยีที่ซับซ้อน แต่การผลิต MSCs ที่ได้ปริมาณมากภายใต้คุณภาพที่ดีนั้นเป็นสิ่งที่ท้าทายนักพัฒนาและผู้ผลิตทั่วโลก ซึ่งอาศัยเทคนิคในรายละเอียดของการผลิตที่สูง โดยการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์นั้นจำเป็นต้องขึ้นทะเบียนให้ตรงตาม Indication ที่สอดคล้องกับข้อมูลด้าน Clinical trials ดังนั้นการพัฒนาผลิตภัณฑ์ดังกล่าวจะต้องดำเนินการให้ชัดเจนตั้งแต่กระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพ ที่ต้องดำเนินการตรวจสอบ Potency test ของผลิตภัณฑ์นั้นๆ ตาม Mechanism of Action ของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวที่สัมพันธ์กับ Indication นั้นๆ ตาม Guideline ของ ICH Q6B Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products - Scientific guideline



รูปที่ 88 ภาพรวมของการสนับสนุนการพัฒนาเทคโนโลยีและผลิตภัณฑ์ทางด้าน ATMPs จากกองทุน ววน. ในระยะต่างๆ

9. สรุปข้อมูลด้าน ATMP Ecosystem ในประเทศไทย พร้อมบทสัมภาษณ์จาก key stakeholders และข้อเสนอแนะแนวทางขับเคลื่อนการพัฒนา ATMP Ecosystem

ทางคณะผู้วิจัยได้ทำการสรุปองค์ประกอบและความสัมพันธ์ต่างๆ ของ Thailand ATMP Ecosystem ดังรูป 89 โดยการพัฒนา ATMPs เริ่มต้นจากการวิจัยพื้นฐาน (Basic Research) ซึ่งดำเนินการโดยมหาวิทยาลัยและสถาบันวิจัยต่างๆ ในระบบนิเวศนี้ มหาวิทยาลัยและสถาบันต่างๆ ถือเป็นองค์กรที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนา (Development-related organization) ที่สำคัญ โดยทำหน้าที่ในการค้นคว้าและสร้างองค์ความรู้ใหม่ๆ ที่เกี่ยวข้องกับเทคโนโลยี ATMPs จากนั้นความรู้เหล่านี้จะถูกนำไปสู่กระบวนการ Technology translation ซึ่งประกอบด้วยขั้นตอนการพัฒนา (Development) การทดสอบแบบไม่ใช้ในมนุษย์ (Non-clinical) และการทดสอบทางคลินิก (Clinical) โดยมีองค์กรอื่นๆ เข้ามามีส่วนร่วม เช่น องค์กรตรวจสอบบุคคลที่สาม (Third party validation) CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization) และ CRO (Contract Research Organization) ซึ่งช่วยสนับสนุนกระบวนการพัฒนาและทดสอบให้เป็นไปตามมาตรฐานและข้อกำหนดต่างๆ

ในขณะเดียวกัน การพัฒนาทรัพยากรมนุษย์ (Human Resource Development) ในด้าน ATMP Development and Manufacturing ก็มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อระบบนิเวศ ATMPs อาทิ การจัดการสัมมนา (Seminar) การฝึกอบรมและการประชุมเชิงปฏิบัติการ (Training/Workshop) รวมถึงหลักสูตรการศึกษาระดับปริญญา (Degree course) เพื่อพัฒนาบุคลากรให้มีความรู้และทักษะที่จำเป็นในการทำงานด้าน ATMPs ทั้งในด้านการวิจัย การพัฒนา การผลิต และการให้บริการทางการแพทย์ การพัฒนาทรัพยากรมนุษย์นี้มีความเชื่อมโยงโดยตรงกับกระบวนการ Technology translation และการผลิต ATMPs ซึ่งต้องการบุคลากรที่มีความเชี่ยวชาญเฉพาะทาง

เมื่อ ATMPs ผ่านขั้นตอนการพัฒนาและการทดสอบแล้ว ก็จะเข้าสู่กระบวนการผลิต (ATMP Production) ซึ่งดำเนินการโดยกลุ่มการผลิต (Manufacturing Group) ในกระบวนการนี้ มีองค์ประกอบสำคัญหลายส่วน ได้แก่ การควบคุมคุณภาพ (Quality Control Service) ซึ่งทำหน้าที่ตรวจสอบและรับรองคุณภาพของผลิตภัณฑ์ให้เป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนด การผลิตอุปกรณ์ทางการแพทย์ (Medical Device Production) ซึ่งเป็นส่วนประกอบด้าน Raw materials สำคัญในการผลิต เช่น Scaffolds เพื่อเป็นโครงสร้างสำหรับผลิต Combined ATMPs และ Biobank ซึ่งทำหน้าที่เก็บรักษาตัวอย่างชีวภาพที่ใช้เป็น Starting Materials ในการผลิต ATMPs อย่างเป็นระบบ

ซึ่งการผลิต ATMPs นั้นต้องอาศัยการใช้ทรัพยากรจากกลุ่มผู้จัดหา (Supplier Group) ซึ่งประกอบด้วยหลายส่วน เช่น เครื่องจักร (Machine) สำหรับการผลิตและควบคุมคุณภาพ ทั้งแบบที่ใช้แรงงานคนและระบบอัตโนมัติ ผู้รับเหมาในการออกแบบ สร้าง และดูแลสถานที่ (Facility contractor) ที่รับผิดชอบเรื่องห้องสะอาด ระบบน้ำ แก๊ส และการควบคุมสภาพแวดล้อม ในด้านบริการต่างๆ (Service) เช่น การทำความสะอาด การฆ่าเชื้อ และการจัดการของเสีย รวมถึงวัสดุ (Material) ต่างๆ เช่น สารเคมี อาหารเลี้ยงเชื้อ และอุปกรณ์สิ้นเปลืองที่จำเป็นในการผลิต นอกจากนี้ยังมีการประยุกต์ใช้ชีวสารสนเทศ

(Bioinformatic application) ในการวิเคราะห์ข้อมูลและออกแบบโมเลกุลที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ ซึ่งช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในกระบวนการผลิต ATMPs สำหรับการใช้ด้านการแพทย์แม่นยำ (Precision Medicine)

เมื่อ ATMP ผ่านกระบวนการผลิตแล้ว จะเข้าสู่ขั้นตอนการให้บริการทางการแพทย์ (Medical Services) ซึ่งเป็นส่วนสำคัญที่เชื่อมโยง ATMPs กับผู้ป่วยและผู้รับบริการ การให้บริการนี้ดำเนินการผ่านโรงพยาบาลและคลินิก โดยมีแพทย์เป็นผู้ให้การรักษหรือป้องกันโรคด้วย ATMPs ทั้งในกลุ่มผู้ป่วย (Patient) ที่ต้องการการรักษา และกลุ่มที่ไม่ใช่ผู้ป่วย (Non-Patient) ที่อาจใช้ ATMPs เพื่อการป้องกันโรค ในขั้นตอนนี้ การขนส่ง (Transportation) มีความสำคัญมากในการนำส่ง ATMPs จากสถานที่ผลิตไปยังสถานพยาบาล โดยต้องคำนึงถึงการรักษาคุณภาพและควมมีชีวิตของผลิตภัณฑ์ตลอดกระบวนการขนส่ง

การกำกับดูแลและการรับรองมาตรฐานเป็นอีกองค์ประกอบสำคัญในระบบนิเวศ ATMPs โดยมีหน่วยงานกำกับดูแลหลายส่วน ได้แก่ ผู้กำกับดูแลแพทย์ (Medical Doctor Regulator) ที่ควบคุมมาตรฐานการปฏิบัติงานของแพทย์ ผู้กำกับดูแลบริการทางการแพทย์ (Medical Service Regulator) ที่ดูแลคุณภาพและมาตรฐานของสถานพยาบาล และผู้กำกับดูแลผลิตภัณฑ์ (Product Regulator) ที่ควบคุมคุณภาพและความปลอดภัยของ ATMPs นอกจากนี้ยังมีการรับรองมาตรฐานและการรับรองคุณภาพ (Standardization/Accreditation) ซึ่งช่วยสร้างความน่าเชื่อถือให้กับผลิตภัณฑ์และบริการ รวมถึงการพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethics) ซึ่งมีความสำคัญอย่างยิ่งในการวิจัยและพัฒนา ATMPs ที่เกี่ยวข้องกับเซลล์และเนื้อเยื่อมนุษย์

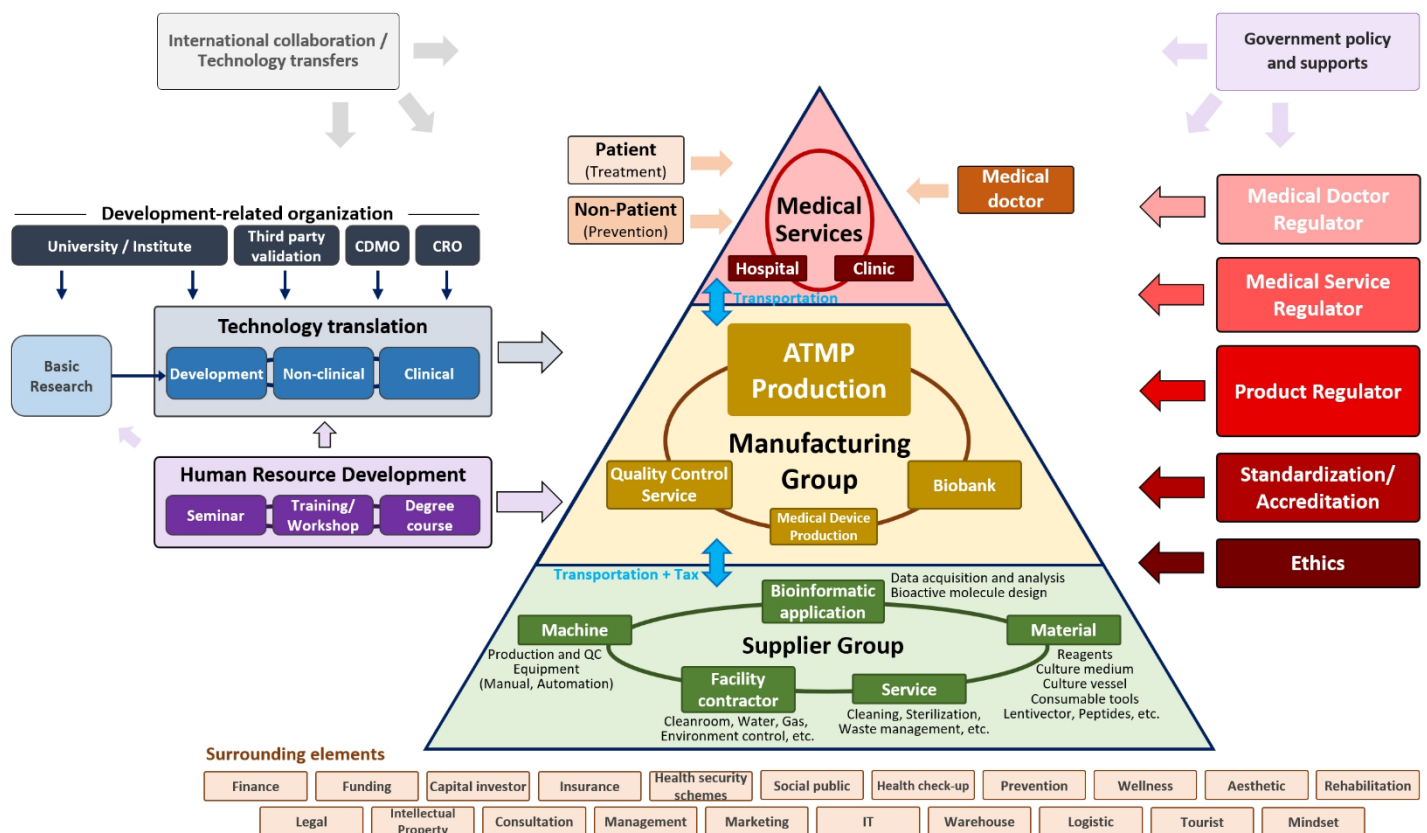
นอกจากนี้ ความร่วมมือระหว่างประเทศและการถ่ายทอดเทคโนโลยี (International collaboration / Technology transfers) ก็มีบทบาทสำคัญในการเสริมสร้างความแข็งแกร่งให้กับระบบนิเวศ ATMPs ของประเทศไทย โดยช่วยเพิ่มพูนความรู้ ทักษะ และเทคโนโลยีใหม่ๆ จากต่างประเทศ ซึ่งสามารถนำมาประยุกต์ใช้และพัฒนาต่อยอดในบริบทของประเทศไทยได้ ความร่วมมือนี้อาจอยู่ในรูปแบบของโครงการวิจัยร่วม การแลกเปลี่ยนนักวิจัย หรือการซื้อทรัพย์สินทางปัญญาเทคโนโลยี ซึ่งล้วนแต่ช่วยเร่งกระบวนการพัฒนา ATMPs ให้ก้าวหน้าไปได้อย่างรวดเร็วยิ่งขึ้น

สิ่งสำคัญอีกประการหนึ่งคือ นโยบายและการสนับสนุนจากภาครัฐ (Government policy and supports) มีบทบาทสำคัญในการขับเคลื่อนระบบนิเวศ ATMPs โดยรัฐบาลอาจให้การสนับสนุนผ่านนโยบายส่งเสริมการวิจัยและพัฒนา การให้ทุนวิจัย การสร้างโครงสร้างพื้นฐานที่จำเป็น หรือการออกกฎหมายและระเบียบที่เอื้อต่อการพัฒนาและการใช้ ATMPs นโยบายเหล่านี้มีผลกระทบต่อทุกส่วนของระบบนิเวศ ตั้งแต่การวิจัยพื้นฐานไปจนถึงการให้บริการทางการแพทย์

ในด้านองค์ประกอบแวดล้อม (Surrounding elements) เป็นปัจจัยสนับสนุนที่สำคัญในการทำให้ระบบนิเวศ ATMPs ดำเนินไปได้อย่างราบรื่น ประกอบด้วยหลายส่วน เช่น การเงินและการระดมทุน (Finance, Funding, Capital investor) ที่จำเป็นสำหรับการลงทุนในการวิจัย พัฒนา และผลิต ATMP การประกันภัย (Insurance) ที่ช่วยบริหารความเสี่ยงในกระบวนการต่างๆ โครงการประกันสุขภาพ (Health security schemes) ที่อาจครอบคลุมค่าใช้จ่ายในการรักษาด้วย ATMPs การจัดการทรัพย์สินทางปัญญา

(Intellectual Property) ที่ช่วยปกป้องนวัตกรรมและส่งเสริมการพัฒนาเทคโนโลยีใหม่ๆ รวมถึงการบริหารจัดการ (Management) การตลาด (Marketing) และเทคโนโลยีสารสนเทศ (IT) ที่ช่วยในการดำเนินงานและการเผยแพร่ข้อมูลเกี่ยวกับ ATMPs นอกจากนี้ ยังมีองค์ประกอบอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพและการดูแลตนเองของประชาชน เช่น การตรวจสุขภาพ (Health check-up) การป้องกันโรค (Prevention) การส่งเสริมสุขภาพ (Wellness) การฟื้นฟูสมรรถภาพ (Rehabilitation) และแม้แต่การดูแลด้านความงาม (Aesthetic) ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการใช้ ATMPs ในบางกรณี นอกจากนี้ ยังมีมิติด้านการท่องเที่ยว (Tourist) ที่อาจเชื่อมโยงกับการใช้ประโยชน์จาก ATMPs ได้อีกด้วย

Thailand ATMP Ecosystem



รูปที่ 89 Thailand ATMP Ecosystem

❖ สรุปบทสัมภาษณ์และข้อเสนอแนะการพัฒนา ATMP Ecosystem ของประเทศไทย

ทางคณะผู้วิจัยได้ดำเนินการสัมภาษณ์ (Focus Group interview) องค์กรที่เป็น Key stakeholder ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับ ATMP Ecosystem ทั้งภาคการศึกษา ภาครัฐ ภาคเอกชน หน่วยงานควบคุมกำกับ และสมาคมต่างๆ ทั้งในประเทศ 20 องค์กรและในต่างประเทศ ได้แก่ประเทศ ญี่ปุ่น สิงคโปร์ อินเดีย อิสราเอล แคนาดา สหรัฐอเมริกา สเปน ออสเตรเลีย สหรัฐอาหรับเอมิเรตส์ จำนวน 22 องค์กรและสมาคมต่างๆ ได้แก่ ISCT - International Society for Cell & Gene Therapy, JSRM - Japanese Society for Regenerative Medicine, JSGCT - Japan Society of Gene and Cell Therapy, และ ASTCT - American Society for Transplantation and Cellular Therapy โดยวัตถุประสงค์เพื่อเก็บรวบรวมข้อมูลแบบ Insight แบบที่ไม่มีในฐานข้อมูลทั่วไป รวมทั้งเพื่อเจาะหาปัญหา อุปสรรค และแนวทางพัฒนา ATMP Ecosystem ในประเทศไทย โดยคณะผู้วิจัยได้ทำการสรุปประเด็นสำคัญในหัวข้อต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. Regulation

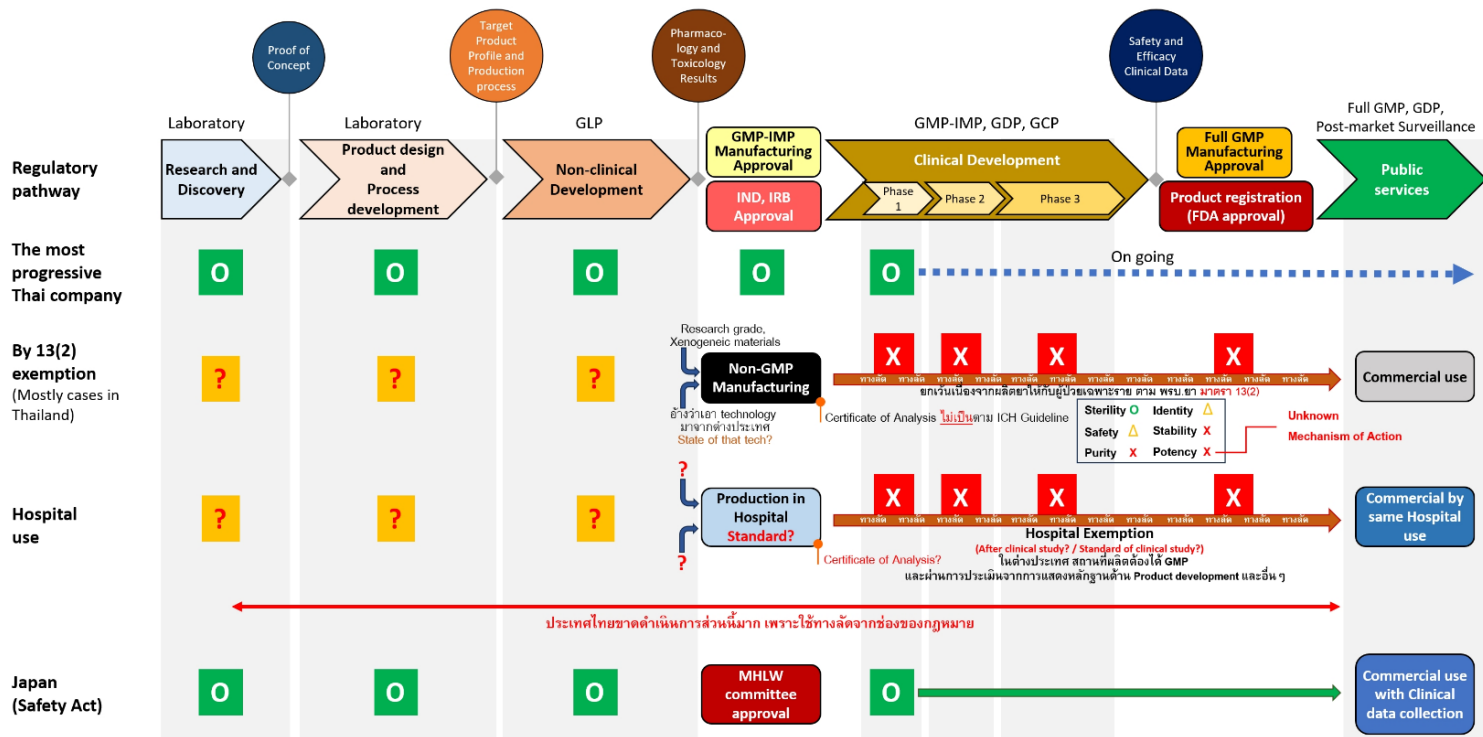
ATMPs ถูกจัดเป็นยาประเภทหนึ่ง ซึ่งในด้านกฎหมายควบคุมกำกับเป็นสิ่งที่หลายหน่วยงาน โดยเฉพาะในภาคเอกชนมีความกังวลเรื่องความชัดเจน และช่องว่างของกฎหมาย โดยมีเนื้อหาสรุปดังต่อไปนี้

- 1) ขาดรายละเอียดประกาศที่เป็นข้อกำหนดมาตรฐานการผลิตสำหรับผลิตภัณฑ์จำเพาะในกลุ่ม ATMPs และขาดรายละเอียดของ GMP Requirement สำหรับการผลิต ATMPs เพื่อใช้ใน Clinical trials ซึ่งทำให้ผู้ผลิตและผู้พัฒนาขาดข้อมูลอ้างอิงที่ชัดเจนในการผลิต ATMPs ในระยะการพัฒนาต่างๆ
- 2) มาตรา 13(2) ที่ให้สามารถผลิต ขาย หรือนำหรือส่งยาเข้ามาในประเทศไทยได้ จากการผลิตยาตามใบสั่งยาของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมหรือผู้ประกอบโรคศิลปะที่สั่งสำหรับคนไข้เฉพาะราย ซึ่งมีข้อดีคือ สามารถผลิตยาใดๆ ให้กับผู้ป่วยเฉพาะรายได้อย่างรวดเร็ว โดยไม่ต้องอ้างอิงผลการพิสูจน์ทั้งด้านวิทยาศาสตร์และคุณภาพของกระบวนการผลิต แต่มาตรา 13(2) ก็มีข้อเสีย คือทำให้เกิดการส่งผลิต ATMPs หลายผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้คุณภาพและมีความเสี่ยงเรื่องความปลอดภัยสูง เช่น
 - (1) การผลิตในบรรยากาศทั่วไปที่ไม่ใช่ห้องสะอาด (Clean room)
 - (2) การตรวจสอบคุณภาพที่ไม่เป็นไปตามหลักสากล เช่น การตรวจสอบแค่ความปราศจากเชื้อและจำนวนเซลล์ แต่ยังขาดการตรวจสอบด้าน Safety, Identity, Stability, และ Potency เป็นต้น
 - (3) การผลิตโดยใช้วัตถุดิบที่มีใช้สำหรับใช้ในมนุษย์ (non-clinical use materials) และมีการปนเปื้อนจาก Non-human species (Non-xenofree)
 - (4) การผลิตโดยไม่มีระบบควบคุมคุณภาพ (Quality Management System) และมาตรฐาน GMP PIC/S ที่ตรวจสอบโดย อย.

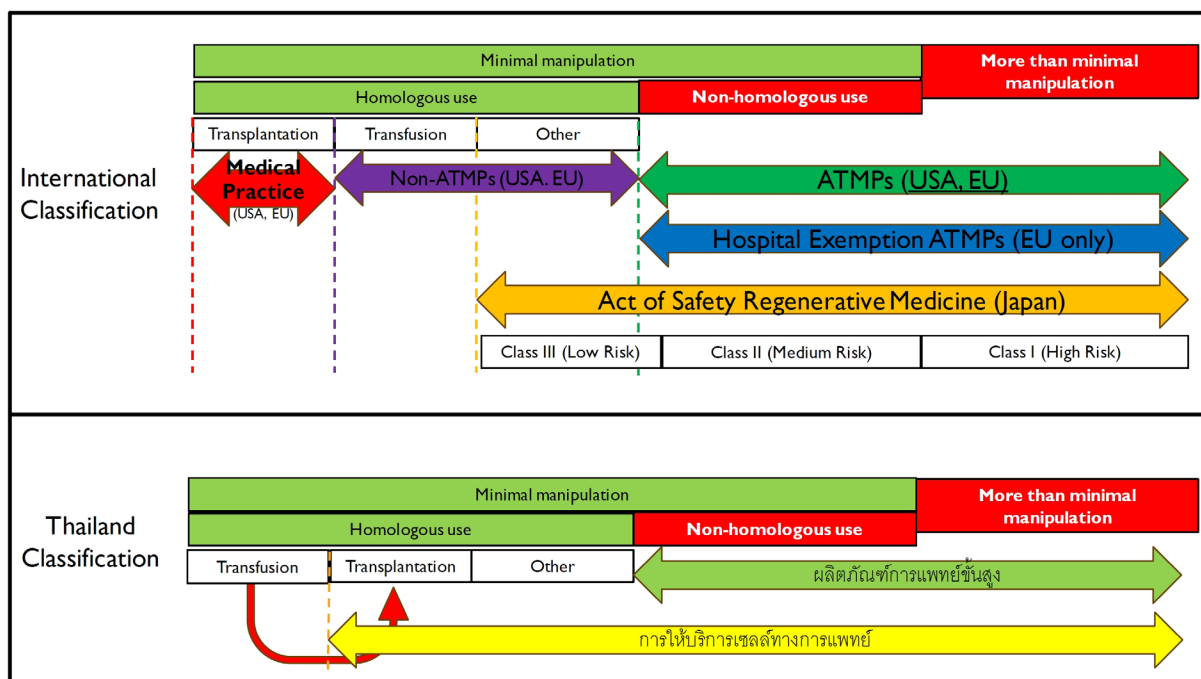
ซึ่งเหตุผลทั้งหลายนี้ส่งผลกระทบอย่างยิ่งต่อคุณภาพและความปลอดภัยของผู้รับบริการจากผลิตภัณฑ์ ATMPs อย่างมาก โดยหากไม่มีมาตรการเพิ่มเติม และปล่อยให้มีการผลิต ATMPs แบบไร้

มาตรฐานและจำหน่ายให้กับประชาชนทั่วไปได้แบบนี้ ก็จะเป็นการยากที่ผู้ประกอบการจะลงทุนพัฒนากระบวนการผลิตให้สอดคล้องกับมาตรฐาน GMP PIC/S และมาตรฐานการผลิต ATMPs ในประเทศไทยก็จะด้อยกว่ากลุ่มประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และไม่เป็นที่ยอมรับในระดับสากลสืบต่อไป

- 3) ความขัดแย้งของข้อกำหนดต่างๆจากกระทรวงสาธารณสุข เช่น ประกาศ อย. เรื่อง แนวทางการขึ้นทะเบียนตำรับยาที่เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูง ชนิดผลิตภัณฑ์เซลล์บำบัด พ.ศ.2561 กับ ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง มาตรฐานการให้บริการด้านเซลล์ทางการแพทย์ของสถานพยาบาล เฉพาะกรณีการใช้เซลล์เพื่อการบำบัดรักษา พ.ศ. 2565 ซึ่งตามประกาศ อย. นั้น นิยามให้การใช้เซลล์ เซลล์เนื้อเยื่อ ยืน เป็นส่วนผสมของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ จัดเป็นยาประเภทผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงที่ควบคุมด้วย พรบ.ยา พ.ศ. 2510 โดยมีการควบคุมการกักแบ่งตามระดับความเสี่ยงแบบยุโรป แต่ประกาศกระทรวง สธ. นิยามให้ การใช้เซลล์รักษาโรคทุกชนิด รวมถึง เซลล์ที่ผ่านกระบวนการจัดการเซลล์ทุกแบบ โดยไม่แบ่งแยกระดับความเสี่ยง คือ เซลล์ทางการแพทย์ ซึ่งกำหนดให้ การใช้เซลล์รักษาโรค ไม่ใช่ ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์แต่เป็น บริการทางการแพทย์ ทำให้ขาดการควบคุมคุณภาพ และความปลอดภัย จากมาตรฐานการผลิตผลิตภัณฑ์ ATMPs
- 4) แพทยสภาซึ่งเป็นหน่วยงานควบคุมกำกับกับการปฏิบัติและการให้บริการของแพทย์ ได้มีการแสดงบทบาทในการควบคุมการใช้ ATMPs โดยการออกประกาศว่า ATMPs สามารถใช้รักษากับโรคใดได้บ้าง ซึ่งในหลักสากลทั่วไปเป็นหน้าที่ของหน่วยงานควบคุมกำกับกับการผลิตและขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ที่เป็นผู้เชี่ยวชาญในการตรวจสอบข้อมูลทั้งด้านคุณภาพ (Quality) ของการผลิต ข้อมูลการทดสอบด้าน Non-clinical และข้อมูลการทดสอบด้าน Clinical เพื่อประเมินว่าผลิตภัณฑ์ดังกล่าวมี Risk-Benefit ต่อการใช้กับการใช้ประโยชน์ Indication นั้นๆ อย่างไร คล้ายกับการใช้ยาตัวอื่นๆ
- 5) บริษัทด้าน ATMPs ชื่นนำในต่างประเทศไม่ว่าจะเป็น ญี่ปุ่น หรือสหรัฐอเมริกา ไม่สนใจในการถ่ายทอดเทคโนโลยี (Technology Transfer) หรือการทำธุรกิจโดยการตั้งฐานการผลิตในประเทศไทย เนื่องด้วยประเทศไทยมีช่องโหว่ทางกฎหมายจากมาตรา 13(2) และการวิจัยในมนุษย์ตลอดจนการให้บริการด้านเซลล์ที่ต้องขออนุมัติจากแพทยสภา ด้วยเหตุนี้ทำให้บริษัทดังกล่าวมีความกังวลด้านกฎหมายควบคุมกำกับเหล่านี้ จึงตัดสินใจไม่เข้ามาลงทุนในประเทศไทย



รูปที่ 90 การเปรียบเทียบการใช้ ATMPs ภายใต้สถานการณ์ต่างๆ เทียบกับ Regulatory pathway



รูปที่ 91 การเปรียบเทียบระบบการควบคุมกำกับ ATMP ของไทยกับระบบสากล

(Ref. รศ.นพ.ถนอม บรรณประเสริฐ)

ข้อเสนอแนะ

- 1) กระทรวงสาธารณสุขควรเชิญหน่วยงานที่อยู่ภายใต้การดูแล ได้แก่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) และ กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ (สบส.) ตลอดจนแพทยสภา เข้ามารับทราบถึงปัญหาเชิงปฏิบัติในปัจจุบัน พร้อมทั้งให้เข้าใจรายละเอียดแนวทางควบคุมกำกับในต่างประเทศ เช่น สหภาพยุโรป อเมริกา และญี่ปุ่น และจัดตั้งคณะทำงานเฉพาะทางที่ประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญจากภาครัฐ ภาคเอกชน และสถาบันการศึกษา ในการออกกฎหมายควบคุมกำกับและสนับสนุน ATMPs สำหรับประเทศไทยที่ชัดเจน สอดคล้องกัน และเอื้อต่อการเติบโตด้านเศรษฐกิจอย่างรวดเร็ว ภายใต้การผลิตและใช้ผลิตภัณฑ์ที่ปลอดภัยและได้คุณภาพด้วยมาตรฐาน GMP พร้อมมีการติดตามผลการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่ง RM Safety Act ของประเทศญี่ปุ่น ก็เป็นหนึ่งในตัวเลือกที่น่าสนใจที่ประเทศไทยสามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้
- 2) หน่วยงานควบคุมกำกับต่างๆของรัฐ ควรมีหลายโครงการสนับสนุน (Supporting programs) ที่มีประสิทธิภาพ สำหรับการพัฒนา ผลิต และการให้บริการ ATMP ที่ได้คุณภาพ เพื่อให้ผู้เกี่ยวข้องสามารถนำไปพัฒนาในด้านต่างๆ ตามข้อกำหนดล่าสุดของหน่วยงานควบคุมกำกับได้อย่างมีประสิทธิภาพและสามารถแข่งขันกับต่างประเทศได้อย่างรวดเร็ว
- 3) จัดทำฐานข้อมูลกลางเกี่ยวกับ ATMPs ที่เข้าถึงได้ง่ายสำหรับผู้ประกอบการและประชาชน และเปิดโอกาสให้ผู้มีส่วนได้ส่วนเสียทุกภาคส่วนมีส่วนร่วมในการพัฒนากฎระเบียบ ตรวจสอบสถานะด้านมาตรฐานของสถานที่ผลิต และรายงานการใช้ ATMPs ที่ไม่ได้มาตรฐาน
- 4) ควรเพิ่มจำนวนผู้เชี่ยวชาญเจ้าหน้าที่ในหน่วยงานควบคุมกำกับ ในด้านการพัฒนาและมาตรฐานผลิต ATMPs ให้มากยิ่งขึ้น และรัฐควรมีกลไกดูแลค่าตอบแทนของผู้เชี่ยวชาญในกลุ่มนี้ได้เหมาะสม เพื่อให้เป็นกำลังสำคัญในหน่วยงานควบคุมกำกับของภาครัฐอย่างยั่งยืน
- 5) ควรมีการอบรมและสอบเพื่อรับรองให้ Certificate กับแพทย์สำหรับใช้ ATMPs สำหรับใช้ในการรักษาโรคจำเพาะนั้นๆ
- 6) ควรมีการประเมินและขึ้นทะเบียนสถานประกอบการพยาบาล สำหรับใช้ ATMPs สำหรับรักษาโรคจำเพาะต่างๆ
- 7) หน่วยงานควบคุมกำกับควรพัฒนาข้อกำหนดที่เป็นช่องว่าง (Gap) ที่มีการผลิตและใช้ ATMPs ในลักษณะต่างๆ อย่างรวดเร็ว และบังคับใช้กฎหมายเชิงรุก เพื่อให้ผู้ประกอบการเกิดความตระหนักและเกิดการพัฒนาระบบการผลิต ATMPs ที่ใช้จำหน่ายอยู่ในปัจจุบัน ให้สอดคล้องกับมาตรฐาน GMP เพื่อให้ผลิตภัณฑ์นั้นมีคุณภาพและปลอดภัยต่อผู้บริโภค

2. Product Development – Technology translation

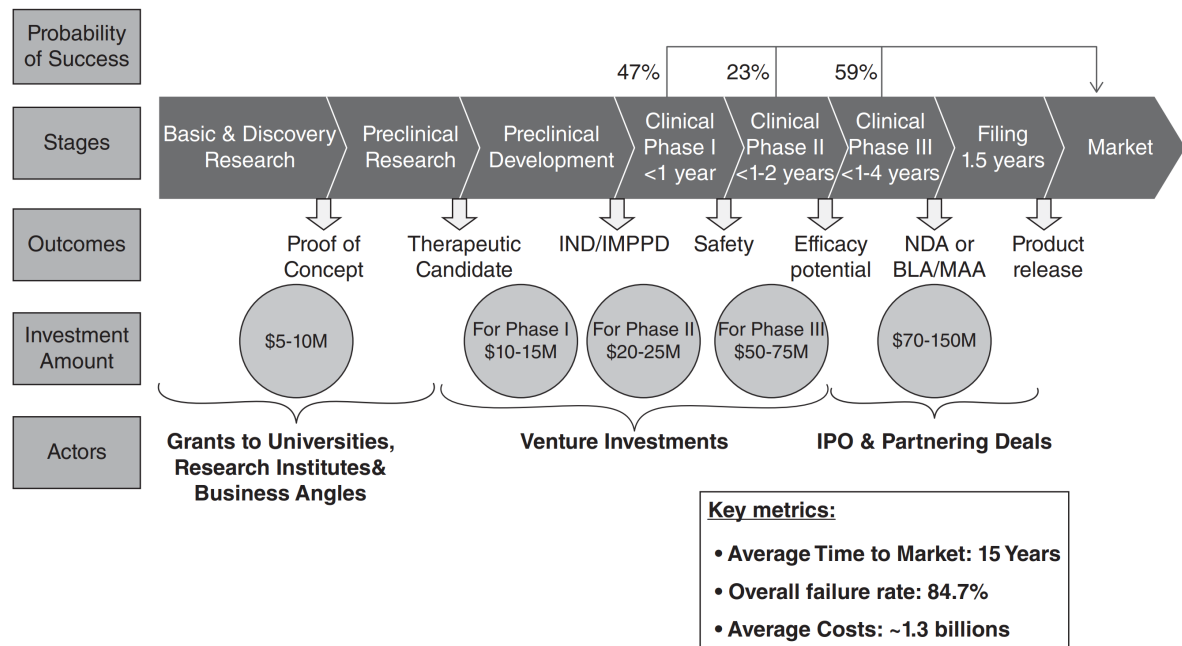
ข้อมูลพื้นฐานด้านการพัฒนาผลิตภัณฑ์

ขั้นตอนและลักษณะสำคัญในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาและเวชภัณฑ์ทางการแพทย์ แสดงดังรูปที่ 92 โดยแบ่งเป็นหลายขั้นตอนหลัก เริ่มต้นจากการวิจัยพื้นฐานและการค้นพบ (Basic & Discovery Research) ซึ่งมีเป้าหมายเพื่อพิสูจน์แนวคิด (Proof of Concept) ต่อมาคือการวิจัยก่อนทดลองในมนุษย์ (Preclinical Research) เพื่อค้นหาตัวยาที่มีศักยภาพในการรักษา (Therapeutic Candidate) จากนั้นเข้าสู่ขั้นตอนการพัฒนา ก่อนทดลองในมนุษย์ (Preclinical Development) ซึ่งมีเป้าหมายเพื่อยื่นขออนุญาตทดลองยาใหม่ (IND/IMPPD) หลังจากนั้นจะเข้าสู่การทดลองทางคลินิกในมนุษย์ แบ่งเป็น 3 ระยะ ได้แก่ ระยะที่ 1 (Clinical Phase I) มีเป้าหมายเพื่อทดสอบความปลอดภัย (Safety) ใช้เวลาน้อยกว่า 1 ปี ระยะที่ 2 (Clinical Phase II) เพื่อทดสอบประสิทธิภาพเบื้องต้น (Efficacy potential) ใช้เวลา 1-2 ปี และระยะที่ 3 (Clinical Phase III) เพื่อยืนยันประสิทธิภาพในวงกว้าง ใช้เวลา 1-4 ปี หลังจากผ่านการทดลองทางคลินิกแล้ว จะเข้าสู่ขั้นตอนการยื่นขออนุมัติ (Filing) เพื่อขอ NDA หรือ BLA/MAA ซึ่งใช้เวลาประมาณ 1.5 ปี ก่อนที่จะสามารถวางจำหน่ายในตลาด (Market) และมีการปล่อยผลิตภัณฑ์ (Product release) สู่ผู้บริโภค

ในแง่ของงบประมาณและระยะเวลาที่ใช้ในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาและเวชภัณฑ์ทางการแพทย์ รูปภาพแสดงให้เห็นว่าต้องใช้เงินลงทุนจำนวนมากในแต่ละขั้นตอน โดยเริ่มจาก 5-10 ล้านดอลลาร์สำหรับขั้นตอนการวิจัยพื้นฐานและการค้นพบ สำหรับการทดลองทางคลินิกระยะที่ 1 ใช้เงินลงทุน 10-15 ล้านดอลลาร์ ระยะที่ 2 ใช้ 20-25 ล้านดอลลาร์ และระยะที่ 3 ซึ่งเป็นการทดลองในวงกว้างใช้เงินลงทุนสูงถึง 50-75 ล้านดอลลาร์ ส่วนขั้นตอนสุดท้ายคือการยื่นขออนุมัติและการวางตลาดใช้เงินลงทุน 70-150 ล้านดอลลาร์ ในด้านระยะเวลา รูปภาพระบุว่าโดยเฉลี่ยแล้วใช้เวลาถึง 15 ปีในการนำผลิตภัณฑ์เข้าสู่ตลาด โดยแต่ละขั้นตอนมีระยะเวลาแตกต่างกัน เช่น การทดลองทางคลินิกระยะที่ 1 ใช้เวลาน้อยกว่า 1 ปี ระยะที่ 2 ใช้เวลา 1-2 ปี และระยะที่ 3 ใช้เวลา 1-4 ปี ส่วนขั้นตอนการยื่นขออนุมัติใช้เวลาประมาณ 1.5 ปี นอกจากนี้ รูปภาพยังแสดงให้เห็นถึงแหล่งเงินทุนในแต่ละช่วง โดยในช่วงแรกมักเป็นเงินทุนวิจัยให้แก่มหาวิทยาลัย สถาบันวิจัย และภาคธุรกิจ ต่อมาเป็นการลงทุนจากนักลงทุนร่วมทุน (Venture Investments) และในช่วงท้ายเป็นการระดมทุนผ่านตลาดหลักทรัพย์ (IPO) และการทำข้อตกลงความร่วมมือทางธุรกิจ (Partnering Deals)

ในส่วนของอัตราความสำเร็จ รูปภาพแสดงให้เห็นว่าแต่ละขั้นตอนมีโอกาสประสบความสำเร็จแตกต่างกัน โดยโอกาสที่จะผ่านจากขั้นตอนการพัฒนา ก่อนทดลองในมนุษย์ ไปสู่การทดลองทางคลินิกระยะที่ 1 อยู่ที่ 47% จากระยะที่ 1 ไปสู่ระยะที่ 2 อยู่ที่ 23% และจากระยะที่ 2 ไปสู่ระยะที่ 3 อยู่ที่ 59% อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาภาพรวมทั้งหมด รูปภาพระบุว่าอัตราความล้มเหลวโดยรวม (Overall failure rate) สูงถึง 84.7% ซึ่งหมายความว่า มีเพียง 15.3% ของโครงการพัฒนา ยาและเวชภัณฑ์เท่านั้นที่ประสบความสำเร็จในการนำผลิตภัณฑ์เข้าสู่ตลาด ข้อมูลนี้สะท้อนให้เห็นถึงความเสี่ยงสูงในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาและเวชภัณฑ์ทางการแพทย์ และความจำเป็นในการมีแผนธุรกิจที่รอบคอบ การบริหารความเสี่ยงที่ดี รวมถึงการมีเงินทุนที่เพียงพอ

ตลอดกระบวนการพัฒนา ซึ่งโดยเฉลี่ยแล้วมีค่าใช้จ่ายสูงถึงประมาณ 1.3 พันล้านดอลลาร์ต่อหนึ่งผลิตภัณฑ์ที่ประสบความสำเร็จในการเข้าสู่ตลาด



รูปที่ 92 Stages and characteristics of development for medicinal product (Ref. Bonfiglio, G. (2011) Funding and commercialization strategies for regenerative medicine companies. Paper presented at Mar-cus Evans Conference: 9th Annual Commercial Translation of Regenerative Medicine, 15 November)

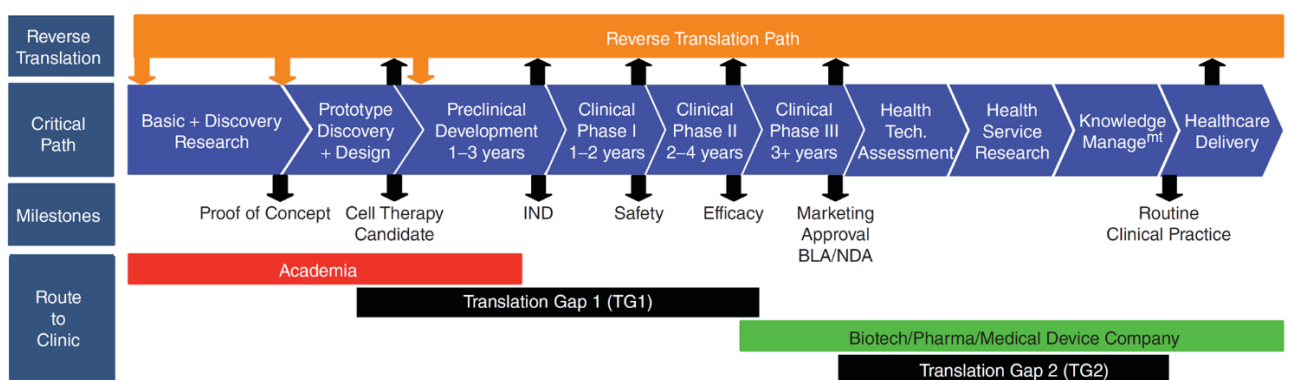
รูปที่ 93 แสดง Translation Cycle สำหรับการพัฒนายาลดความดันโลหิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งในด้านการแพทย์ฟื้นฟูสุขภาพและการรักษาด้วยเซลล์บำบัด รูปภาพได้แบ่งกระบวนการออกเป็นหลายส่วนที่สำคัญ ได้แก่ เส้นทางวิกฤต (Critical Path), หลักไมล์สำคัญ (Milestones), เส้นทางสู่คลินิก (Route to Clinic) และเส้นทางการแปลงผลย้อนกลับ (Reverse Translation Path) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความซับซ้อนและความเชื่อมโยงของแต่ละขั้นตอนในการพัฒนายาลดความดันโลหิตจากการวิจัยพื้นฐานไปสู่การใช้งานทางคลินิกจริง

เส้นทางวิกฤตเริ่มต้นจากการวิจัยพื้นฐานและการค้นพบ (Basic + Discovery Research) ซึ่งมีเป้าหมายเพื่อพิสูจน์แนวคิด (Proof of Concept) จากนั้นจึงเข้าสู่ขั้นตอนการค้นพบและออกแบบต้นแบบ (Prototype Discovery + Design) เพื่อพัฒนาเป็นตัวเลือกสำหรับการรักษาด้วยเซลล์บำบัด (Cell Therapy Candidate) ต่อมาคือการพัฒนายาลดความดันโลหิตทางคลินิก (Preclinical Development) ซึ่งใช้เวลา 1-3 ปี และมีเป้าหมายเพื่อยื่นขออนุญาตทดลองยาใหม่ (IND - Investigational New Drug) หลังจากนั้นจะเข้าสู่การทดลองทางคลินิกในมนุษย์ แบ่งเป็น 3 ระยะ ได้แก่ ระยะที่ 1 (Clinical Phase I) ใช้เวลา 1-2 ปีเพื่อทดสอบความปลอดภัย (Safety) ระยะที่ 2 (Clinical Phase II) ใช้เวลา 2-4 ปีเพื่อทดสอบประสิทธิภาพ (Efficacy) และระยะที่ 3 (Clinical Phase III) ใช้เวลา 3 ปีขึ้นไปเพื่อยืนยันประสิทธิภาพในวงกว้าง หลังจากผ่านการทดลองทางคลินิกแล้ว จะเข้าสู่ขั้นตอนการขออนุมัติทางการตลาด (Marketing Approval) ซึ่งอาจเป็นการขอ

BLA (Biologics License Application) หรือ NDA (New Drug Application) ขึ้นอยู่กับประเภทของผลิตภัณฑ์

โดยรูปที่ 93 ยังแสดงให้เห็นถึงช่องว่างสำคัญสองช่องว่างในกระบวนการแปลงผล ได้แก่ ช่องว่างการแปลงผลที่ 1 (Translation Gap 1 หรือ TG1) ซึ่งอยู่ระหว่างขั้นตอนการวิจัยในสถาบันการศึกษา (Academia) และการพัฒนาโดยบริษัทเทคโนโลยีชีวภาพ/เภสัชกรรม/อุปกรณ์การแพทย์ (Biotech/Pharma/Medical Device Company) ช่องว่างนี้เป็นช่วงที่มักเรียกว่า "หุบเหวแห่งความตาย" (Valley of Death) เนื่องจากเป็นช่วงที่มีความเสี่ยงสูงและมักขาดแคลนเงินทุน ส่วนช่องว่างการแปลงผลที่ 2 (Translation Gap 2 หรือ TG2) อยู่ระหว่างการพัฒนาโดยบริษัทและการนำไปสู่การปฏิบัติทางคลินิกเป็นประจำ (Routine Clinical Practice) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการประเมินเทคโนโลยีทางสุขภาพ (Health Technology Assessment) การวิจัยบริการสุขภาพ (Health Service Research) การจัดการความรู้ (Knowledge Management) และการส่งมอบบริการสุขภาพ (Healthcare Delivery)

นอกจากนั้นเส้นทางการแปลงผลย้อนกลับ (Reverse Translation Path) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าข้อมูลและความรู้ที่ได้จากการใช้งานจริงในทางคลินิกสามารถย้อนกลับไปสู่ขั้นตอนก่อนหน้านี้ได้ทุกขั้นตอน ตั้งแต่การส่งมอบบริการสุขภาพไปจนถึงการวิจัยพื้นฐาน สิ่งนี้สะท้อนให้เห็นถึงลักษณะของวงจรที่มีการหมุนเวียนและพัฒนาอย่างต่อเนื่อง โดยประสบการณ์จากการใช้งานจริงสามารถนำไปสู่การปรับปรุงและพัฒนาในทุกขั้นตอนของกระบวนการ ตั้งแต่การค้นพบใหม่ๆ ในห้องปฏิบัติการไปจนถึงการปรับปรุงวิธีการรักษาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน การมีเส้นทางการแปลงผลย้อนกลับนี้ช่วยให้เกิดการพัฒนาอย่างต่อเนื่องและยั่งยืน โดยไม่ได้จำกัดอยู่แค่การนำผลการวิจัยไปใช้ในทางเดียว แต่ยังรวมถึงการนำประสบการณ์จากการใช้งานจริงมาพัฒนาการวิจัยและนวัตกรรมใหม่ๆ อีกด้วย ซึ่งเป็นกุญแจสำคัญในการพัฒนาทางการแพทย์และสาธารณสุขให้ก้าวหน้าอย่างต่อเนื่อง



รูปที่ 93 The Translation Cycle for cell-based therapies (Ref. Mason, C. & Manzotti, E., The Translation Cycle: round and round in cycles is the only way forward for regenerative medicine. Regenerative Medicine (2010))

การวิเคราะห์ข้อมูลในประเทศไทย

จากข้อมูลในระบบ NRIS และที่ได้สัมภาษณ์ Key stakeholder ในกลุ่มต่างๆ พบว่าในขั้นตอนของ Product Development หรือ Technology translation ในประเทศไทยมีช่องว่างอยู่ดังนี้

- 1) นักวิจัย/ผู้ประกอบการไม่ทราบเรื่อง Regulation ในรายละเอียดการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่สอดคล้องกับข้อกำหนดและมาตรฐานต่างๆ
- 2) ภาครัฐในต่างประเทศไม่ค่อยได้สนับสนุนงบประมาณในส่วนนี้ จะเป็นเอกชน raise fund ขึ้นเอง และได้สนับสนุนครั้งละมากๆ เพราะ investor มีความเข้าใจในบริบทการพัฒนาด้าน Biotechnology แต่ Investor ในประเทศไทยต้องการ Return of Investment ที่รวดเร็ว (ภายใน 2-3 ปี) ซึ่งการพัฒนา ATMPs ที่เหมาะสมนั้นไม่สามารถทำได้
- 3) นักวิจัยในประเทศไทยส่วนใหญ่จะเชี่ยวชาญการทำงานในระดับ TRL 1-3 แต่ถ้าเป็นระดับ TRL สูงกว่านั้นนักวิจัยที่เข้ามาขอทุนมักจะไม่เข้าใจในข้อกำหนดของ TRL ใน State ต่างๆ ซึ่งหน่วยให้ทุนต่างๆ ควรมีเกณฑ์ด้าน TRL ที่ตรงกันและต้องมีการตรวจสอบทั้งก่อนและหลังอย่างจริงจัง
- 4) นักวิจัยไม่เชี่ยวชาญด้านการประเมินเทคโนโลยีทางสุขภาพ (Health Technology Assessment, HTA) และ Market feasibility ทำให้การประเมินด้วยนักวิจัยเอง มี Bias และสามารถเกิดข้อผิดพลาดได้
- 5) การให้ทุนสนับสนุนจากภาครัฐใช้เวลาพิจารณาจนถึงการจัดสรรงบประมาณที่น้อย และใช้เวลานานมาก ทำให้งานวิจัยที่ต้องแข่งขันกับต่างประเทศภายในเวลาจำกัดนั้นมีความล่าช้า นอกจากนั้นการให้ทุนเป็นแบบ “ปี ต่อ ปี” ก็เป็นอุปสรรคใหญ่ในการพัฒนางานให้ต่อเนื่อง เพราะต้องมาทำเรื่องปิดโครงการรายปี และทำการเสนอทุนใหม่ ทำให้มีช่องว่างระหว่างปีในการให้ทุนที่ไม่มีทุนสนับสนุน ซึ่งเป็นการยากต่อการบริหารงานโดยเฉพาะในด้านทรัพยากรบุคคลที่รักษาบุคลากรที่มีศักยภาพให้ทำงานอยู่ในโครงการอย่างต่อเนื่องได้
- 6) การให้ทุนในหัวข้อและ State ต่างๆ ควรกระจายตาม PMU ที่มีผู้เชี่ยวชาญเฉพาะเรื่องนั้นๆ รับผิดชอบอยู่ หากโครงการใดถูกประเมินโดยผู้ประเมินที่ไม่เชี่ยวชาญในเรื่อง ณ State นั้นๆ ทำให้การประเมินดังกล่าวไม่มีประสิทธิภาพ นอกจากนั้นจำนวนผู้เชี่ยวชาญด้าน ATMPs ที่มีประสบการณ์จริง ตั้งแต่ TRL 4 ขึ้นไปในประเทศไทยยังมีจำนวนน้อยมาก
- 7) อ้างอิงจาก ข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม เรื่อง การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการรักษา พ.ศ. ๒๕๕๒ โดยมีความกังวลเรื่อง การวิจัยในมนุษย์โดยใช้ ATMPs จะต้องผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการวิชาการและจริยธรรมการทำวิจัยในคนด้านเซลล์ต้นกำเนิดของแพทยสภา ซึ่งผลิตภัณฑ์ยาทั่วไบนั้นจะต้องได้รับการอนุมัติคณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในคนของสถาบันที่ผู้ทำวิจัยสังกัดเท่านั้น โดยไม่ต้องผ่านการอนุมัติจากแพทยสภา แต่ผลิตภัณฑ์ ATMPs ต้องได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจากแพทยสภาด้วย ซึ่งไม่สอดคล้องกับหลักสากล ซึ่งเป็นเพิ่มกระบวนการที่ยุ่งยาก ทำให้การพัฒนาผลิตภัณฑ์ ATMPs เกิดความล่าช้า

- 8) ความร่วมมือระหว่างสถาบันการศึกษาและภาคเอกชนในเชิงปฏิบัติที่เกิดผลผลิตอย่างมีประสิทธิภาพ ยังมีจำนวนน้อย

ข้อเสนอแนะ

- 1) ส่งเสริมการให้ความรู้ด้าน Regulation เรื่องของข้อกำหนดและมาตรฐานต่างๆ ในเชิงรายละเอียดในการปฏิบัติที่ตรงและชัดเจนแก่นักวิจัยและผู้ประกอบการ
- 2) ส่งเสริมการให้ความรู้เกี่ยวกับบริบท มาตรฐาน และข้อกำหนดของการพัฒนา ATMPs สู่การใช้งานให้กับผู้ประกอบการ นักลงทุน และประชาชนทั่วไป
- 3) ควรจัดตั้งหน่วยงานที่ภารกิจดูแลและสนับสนุนงานด้าน ATMPs เฉพาะ จะได้กำหนดยุทธศาสตร์ภาพรวมและขับเคลื่อนอย่างเป็นระบบและมีประสิทธิภาพ ซึ่งในส่วนของการให้ทุนควรกำหนดเกณฑ์ TRL ในรายละเอียดของ state ต่างๆที่ชัดเจน และมีผู้เชี่ยวชาญทั้งจากในและต่างประเทศ ที่มีประสบการณ์จริงในการร่วมประเมินผลงานอย่างมีประสิทธิภาพ
- 4) ควรมีระบบให้นักวิจัย/ผู้ประกอบการที่มาขอทุนสนับสนุนจากภาครัฐระดับ TRL 4 ขึ้นไป ทดสอบความเข้าใจเรื่องมาตรฐาน และ Regulation ให้ผ่านก่อนเข้ามาเสนอขอทุน
- 5) การทำ Clinical trials ควรดำเนินการผ่านองค์กรกลางที่ไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการพัฒนาและผลิตผลิตภัณฑ์ เพื่อป้องกันการโน้มเอียงของการวิเคราะห์ข้อมูล
- 6) โครงการที่จะเข้ามาขอทุนสนับสนุนจากภาครัฐ ตั้งแต่ TRL 4 ขึ้นไป ควรผ่านการประเมินเทคโนโลยีทางสุขภาพ (Health Technology Assessment, HTA) และ Market feasibility เบื้องต้นโดย Third party ที่มีความเชี่ยวชาญและรายงานผลอย่างตรงไปตรงมาอย่างรวดเร็ว
- 7) มีตัวเลือกสำหรับโครงการที่มีศักยภาพสูงในการขอทุนแบบต่อเนื่องระยะยาว (3-5 ปี) ได้ โดยใช้การประเมินในระยะเวลาต่างๆอย่างตรงไปตรงมา แทนการขอทุนแบบ “ปี ต่อ ปี”
- 8) ส่งเสริมความร่วมมือระหว่างสถาบันการศึกษาและภาคเอกชนในเชิงปฏิบัติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาคเอกชนที่ผลิตและจำหน่าย ATMPs
- 9) ส่งเสริมการให้ความรู้เชิงปฏิบัติแก่นักวิจัยในการ Lisencing ผลงานวิจัยสู่การใช้ประโยชน์เชิงพาณิชย์ ที่สอดคล้องกับ Triup Act
- 10) ดันทุนในการดำเนินการ Clinical trials ในประเทศไทยนั้นค่อนข้างมีค่าใช้จ่ายน้อยกว่าในต่างประเทศ เพราะฉะนั้นควรส่งเสริมให้ไทยเป็น Hub ของ Clinical trials ในด้าน ATMPs
- 11) ควรมี CDMO แห่งชาติสำหรับพัฒนา ATMPs ที่พร้อมรับการผลิตสำหรับใช้ในมนุษย์ในรูปแบบต่างๆ ทำให้นักพัฒนาและผู้ประกอบการ ไม่จำเป็นต้องลงทุนด้าน Facility และ เครื่องจักรต่างๆ ด้วยงบประมาณจำนวนมาก ซึ่งเป็นการลดระยะเวลาในการก่อสร้างและทดสอบระบบ ทำให้สถานที่ดังกล่าวสามารถใช้ในการพัฒนา ATMPs ที่มีคุณภาพที่สอดคล้องกับมาตรฐาน GMP สำหรับใช้ใน Clinical trials ได้อย่างรวดเร็ว

3. ATMP Manufacturing

การผลิต ATMPs ในประเทศไทยส่วนใหญ่เป็นแบบ Open platform ทั้งที่ผลิตภายใต้ Cleanroom ตามแบบแปลนที่ได้รับอนุมัติจาก ออย., ใน Cleanroom ที่ไม่ได้ผ่านการประเมินแบบแปลนจาก ออย., และใน ห้องทั่วไปที่ไม่ได้มีการควบคุมด้านสภาพแวดล้อม โดยผลิตภัณฑ์ ATMPs ส่วนใหญ่เป็น MSCs เป็นอันดับ 1 ตามมาด้วย NK Cells, T Cells และเซลล์อื่นๆ อีกเล็กน้อย ซึ่งผลิตภัณฑ์ ATMPs ทั้งหมดที่จำหน่ายในประเทศไทยนั้น เป็นผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยไม่มีการรับรองมาตรฐาน GMP จาก ออย. และการควบคุมคุณภาพ (Quality Control, QC) ของผลิตภัณฑ์ ATMPs นั้นไม่สอดคล้องกับหลักสากล เช่น International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) กล่าวคือ ขาดการทดสอบหัวข้อสำคัญต่างๆ เช่น Safety, Identity, Stability, และ Potency ทำให้คุณภาพของผลิตภัณฑ์นั้นเกิดความแปรปรวนที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของการรักษา ซึ่งการลงทุนในเครื่องมือด้าน QC ที่มีคุณภาพที่ผ่าน Qualification และครอบคลุมด้านต่างๆ นั้น ใช้งบประมาณค่อนข้างสูงมาก

นอกจากนั้นการถ่ายทอดเทคโนโลยีจากต่างประเทศเป็นสิ่งที่สามารถช่วยให้สามารถผลิต ATMPs ด้วยเทคโนโลยีสูงได้ แต่อย่างไรก็ตามการถ่ายทอดเทคโนโลยีจากต่างประเทศนั้น จะต้องพิจารณาถึงที่มาข้อมูลของผู้พัฒนาในต่างประเทศว่าผ่านการตรวจสอบและสอดคล้องมาตรฐานการพัฒนาละผลิต ATMPs ตามมาตรฐานสากลหรือไม่ นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึงด้าน Intellectual property (IP) และ Freedom to Operate ของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวแม้จะผลิตใช้ภายในโรงพยาบาลของรัฐหรือจำหน่ายให้กับโรงพยาบาลเอกชนก็ตาม

ข้อเสนอแนะ

- 1) หน่วยงานในกระทรวงสาธารณสุข เช่น ออย. และ สปส. ควรออกกฎหมายหรือมาตรการและการบังคับใช้กฎหมายอย่างจริงจัง ที่ให้ผู้ประกอบการที่จำหน่าย ATMPs ในปัจจุบัน จะต้องผ่านการประเมิน GMP จาก ออย. ให้เรียบร้อยก่อน แล้วจึงจะสามารถจำหน่ายได้ ซึ่งหากไม่มีมาตรการนี้ภาคเอกชนก็จะไม่สนใจพัฒนา ATMP Manufacturing ของตนให้ได้มาตรฐาน GMP และผลิต ATMPs แบบไร้การควบคุมเรื่องมาตรฐานจำหน่ายในวงกว้างที่ส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยของผู้บริโภคระยะยาวต่อไป
- 2) ถ้าโรงพยาบาลใดผลิต ATMPs เพื่อใช้ภายในนั้น (In-house hospital use) สถานที่ผลิตและกระบวนการผลิตต่างๆ ควรถูกประเมินมาตรฐาน GMP จากเจ้าหน้าที่ ออย. ซึ่งเป็นบุคคลกลางที่มีองค์ความรู้และทักษะในการตรวจสอบมาตรฐานของการผลิต เพื่อให้ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นนั้นมีคุณภาพสอดคล้องกับหลักสากลและปลอดภัยต่อผู้บริโภค
- 3) การผลิตเพื่อใช้สำหรับ Compassionate use นั้น สถานที่ผลิตและกระบวนการผลิตต่างๆ ควรถูกประเมินมาตรฐาน GMP และผ่านการอนุมัติทางด้านข้อมูลของผลิตภัณฑ์ จากเจ้าหน้าที่ ออย. คล้ายกับในต่างประเทศ

- 4) ส่งเสริมความรู้ด้าน Process development, Analytical method development, และ ATMP Manufacturing standards แก่ผู้ประกอบการ โดยผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์ด้าน ATMPs ในเชิงปฏิบัติ
- 5) ส่งเสริมความเข้าใจแก่ผู้ประกอบการ ในด้านองค์ประกอบของทรัพยากรมนุษย์ในด้านต่างๆ ที่จำเป็นต่อการผลิต ATMPs ตามมาตรฐาน เช่น นักวิทยาศาสตร์ผู้เชี่ยวชาญด้านการผลิตและการตรวจสอบคุณภาพ ATMPs, เภสัชกร, วิศวกร, และเจ้าหน้าที่สนับสนุนอื่นๆ
- 6) ควรมี CDMO แห่งชาติสำหรับผลิต ATMPs ที่สำหรับใช้ในมนุษย์ในรูปแบบต่างๆ ทำให้ผู้ประกอบการไม่จำเป็นต้องลงทุนด้าน Facility และ เครื่องจักรต่างๆ ด้วยงบประมาณจำนวนมาก ซึ่งเป็นการลดระยะเวลาในการก่อสร้างและทดสอบระบบ ทำให้สถานที่ดังกล่าวสามารถใช้ในการผลิต ATMPs ที่มีคุณภาพที่สอดคล้องกับมาตรฐาน GMP สำหรับบริการทางการแพทย์ขั้นสูงได้อย่างรวดเร็ว
- 7) ควรมีหน่วยงานที่ให้บริการ Third-party Quality Control สำหรับ ATMPs ที่เชี่ยวชาญในการตรวจสอบคุณภาพในทุกด้านตาม ICH Guideline ที่ผ่าน Qualification และดำเนินการได้อย่างรวดเร็ว ทำให้ผู้ประกอบการไม่จำเป็นต้องลงทุนเครื่องจักรขั้นสูงและพัฒนากระบวนการทดสอบขั้นสูงต่างๆ

4. Human Resources in ATMP Development and Manufacturing

บุคลากรด้าน ATMPs ในประเทศไทยส่วนใหญ่จะเชี่ยวชาญในระดับ Basic Research ระดับห้องปฏิบัติการ แต่ในด้านของการพัฒนาผลิตภัณฑ์ ATMP ระดับ TRL 4 ขึ้นไปยังมีจำนวนน้อย นอกจากนั้นบุคลากรด้านการผลิตและการควบคุมกำกับ ATMPs สำหรับการใช้ประโยชน์ในมนุษย์ที่สอดคล้องกับมาตรฐานนั้น ยังมีจำนวนน้อยมาก

ข้อเสนอแนะ

- 1) ควรมีการอบรมการพัฒนาบุคลากรทั้งในส่วนของภาคการศึกษา ภาครัฐจากหน่วยงานควบคุมกำกับ และภาคเอกชนทั้งในภาพกว้างของ General requirement และ เรื่อง Specific ในด้านจำเพาะต่างๆ โดยการให้ความรู้ทั้งด้านทฤษฎีและปฏิบัติโดยผู้เชี่ยวชาญทั้งในและต่างประเทศที่มีประสบการณ์เชิงปฏิบัติในด้าน ATMPs และมีการทดสอบผลการฝึกอบรมอย่างหนักแน่น เพื่อให้บุคลากรดังกล่าวสามารถพัฒนาศักยภาพตนเองและนำมาใช้ประโยชน์ในด้านเฉพาะกิจที่รับผิดชอบอยู่ได้อย่างถูกต้อง มีประสิทธิภาพ และทันต่อความก้าวหน้าสากล
- 2) ควรมีการอบรมและทดสอบความสามารถและข้อควรระวังเรื่องความปลอดภัยสำหรับบุคลากรที่ทำงานในด้านของ ATMP Manufacturing ที่ผลิต ATMPs ที่จำหน่ายสำหรับรักษาผู้ป่วย ซึ่งคล้ายกับระบบในประเทศญี่ปุ่นที่มีการออก Certificate ให้กับ Operators และ Advanced Operators

5. ATMP Supplier

แทบทั้งหมดของ Consumable materials เช่น อาหารเลี้ยงเซลล์, Culture Vessel, Single-use plastic tools สำหรับใช้ผลิต ATMPs ในประเทศไทยล้วนแต่ต้องนำเข้ามาจากต่างประเทศ และผ่านการเสียภาษีนำเข้าที่สูง ซึ่งสิ่งเหล่านี้ส่งผลกระทบใหญ่ต่อต้นทุนในการผลิตเป็นอย่างมาก นอกจากนั้น Pharmaceutical equipment และ Bioprocess machine ส่วนใหญ่ก็ต้องนำเข้าจากต่างประเทศทั้งสิ้น

ข้อเสนอแนะ

- 1) ควรมีหน่วยงานประเมินความต้องการใช้ด้าน Consumable materials ในรายการต่างๆ และประสานพร้อมมาตรการสนับสนุนที่ดึงดูด ไปยังสมาคม/ภาคอุตสาหกรรมที่เกี่ยวข้องกับการผลิตในด้านนั้นๆ เพื่อให้ประเมินความเป็นไปได้ในการผลิต Consumable materials รายการต่างๆ เหล่านั้น สำหรับใช้ในประเทศ ตลอดจนสามารถส่งออกไปต่างประเทศได้ ซึ่งการผลิตนั้นอาจจะเกิดจากการพัฒนาโดยผู้ประกอบการเอง หรือเป็นการทำ Technology transfer มาจากบริษัทที่มีเทคโนโลยีในด้านดังกล่าว
- 2) ควรส่งเสริมให้ผู้ประกอบการไทยผลิต Pharmaceutical equipment และ Bioprocess machine ในประเทศ

6. ATMP Services

ประเทศไทยมี Medical Service คุณภาพดีเยี่ยม และราคาถูก โดยในด้านของการใช้ ATMPs ในประเทศไทยนั้นมีทั้งสำหรับการรักษาโรคต่างๆ ที่การรักษาด้วยยาทั่วไปรักษาไม่ได้ ทั้งในโรงเรียนแพทย์และสถานประกอบการพยาบาลต่างๆ นอกจากนั้นยังมีการใช้ ATMPs โดยเฉพาะอย่างยิ่งคือผลิตภัณฑ์ MSCs สำหรับ รักษาโรคต่างๆ, Wellness, และ Anti-aging สำหรับคนไทยและชาวต่างชาติอย่างแพร่หลายเป็นจำนวนมากโดยเฉพาะในสถานประกอบการพยาบาลเอกชน โดยแพทย์ผู้ใช้ ATMPs นั้น บางส่วนผ่านการอบรมทฤษฎีระยะสั้นจากต่างประเทศ และบางส่วนก็ใช้ ATMPs สำหรับโรคต่างๆ อย่างหลากหลาย ซึ่งผลิตภัณฑ์ ATMPs ต่างๆ ที่ใช้จากผู้ผลิตต่างๆ ในประเทศไทยนั้น ไม่ได้มีการทดสอบ Clinical trials ในด้าน Safety และ Efficacy สำหรับ Indication นั้นๆ มีแต่เพียงการอ้างอิงการใช้ผลิตภัณฑ์เหล่านั้นที่ผลิตในต่างประเทศ ซึ่งมีเทคนิคกระบวนการผลิตและการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวแตกต่างกับการผลิตในประเทศไทย ซึ่งส่งผลต่อคุณภาพและประสิทธิผลของการรักษา

ข้อเสนอแนะ

- 1) หน่วยงานควบคุมกำกับบริการของแพทย์ควรมีการอบรมและสอบแพทย์ผู้ใช้ ATMPs ใน Indication จำเพาะต่างๆ (รูปแบบคล้ายกับประเทศญี่ปุ่น) ซึ่ง Certificate ควรเป็นสิ่งสำคัญต่อการ ใช้ ATMPs อย่างปลอดภัย

- 2) ส่งเสริมความเข้าใจให้กับแพทย์ และหน่วยงานกำกับกับการบริการของแพทย์ ในเรื่องของมาตรฐานการผลิตที่มีคุณภาพและการตรวจสอบคุณภาพผลิตภัณฑ์ตามหลักเกณฑ์สากล เพื่อสามารถเลือกใช้ ATMPs ได้อย่างเหมาะสม
- 3) หน่วยงานควบคุมกำกับด้านสถานประกอบการพยาบาล ควรมีข้อกำหนด ข้อควรระวัง และมาตรฐานในการให้บริการแก่ผู้ประกอบการที่ใช้ ATMP อย่างชัดเจน โดยผู้ประกอบการควรต้องขออนุญาตจากหน่วยงานควบคุมกำกับดังกล่าว เพื่อให้เป็น Authorized Treatment Center (ATC) สำหรับใช้ ATMPs ใน Indication จำเพาะต่างๆ (รูปแบบคล้ายกับประเทศสหรัฐอเมริกา)
- 4) ควรมีหน่วยงานกลาง ATMP Clinical Database Center ในการเก็บรวบรวมผลการใช้ ATMPs ทั้งในการรักษาและการป้องกัน เพื่อจะได้ทราบถึงผลการใช้ ATMP จากผู้ประกอบการต่างๆ ในด้าน Safety และ Efficacy ใน Indication เฉพาะนั้นๆ

7. Insurance and reimbursement

ปัจจุบันยังไม่มี ATMPs ใดๆ ที่ผลิตในประเทศไทยเข้าสู่ระบบ Insurance and reimbursement ของประเทศ เนื่องจากยังไม่มีผู้ผลิตที่ได้มาตรฐาน GMP for commercialization แต่อย่างไรก็ตามผู้ประกอบการบางรายมีความเห็นว่า หากประเทศไทยประกาศนโยบายการสนับสนุนการใช้ ATMPs ที่ผลิตอย่างได้มาตรฐานในประเทศด้วยต้นทุนที่เหมาะสมจากระบบ Insurance and reimbursement ของประเทศนั้น จะเป็นการช่วยดึงดูดให้ผู้ประกอบการให้ลงทุนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ ATMPs ตั้งแต่สถานที่ผลิต ระบบมาตรฐาน GMP และ Clinical trials ที่สามารถทำให้เพิ่ม Market size ในด้าน ATMPs และเป็นการเพิ่ม Economy of Scale ด้วย Labor Manufacturing Cost ในประเทศที่ไม่สูง ทำให้สามารถผลิต ATMPs ในประเทศปริมาณมากด้วยต้นทุนที่ต่ำลงได้

8. Government policy and supports

ความเข้าใจในด้านของขั้นตอนการพัฒนาและผลิตผลิตภัณฑ์ ATMPs ที่สอดคล้องกับมาตรฐานและข้อกำหนดต่างๆ นั้น ตลอดจนบริบทและปัญหาของการผลิตและการให้บริการด้าน ATMPs ในปัจจุบัน เป็นสิ่งที่ผู้กำหนดนโยบายจำเป็นต้องทราบอย่างเข้าใจ เพื่อให้สามารถเกิดเป็นนโยบายที่ตรงจุดและสนับสนุนการพัฒนาได้อย่างตรงจุดและมีประสิทธิภาพ ซึ่ง Top-down policy ระดับวาระแห่งชาติจากภาครัฐสู่หน่วยงานต่างๆ เป็นสิ่งสำคัญในการขับเคลื่อน ATMPs ที่มีความสัมพันธ์อย่างซับซ้อนในหลายหน่วยงานอย่างเป็นระบบอย่างมีประสิทธิภาพ โดยมีกลยุทธ์และมาตรการที่เหมาะสมกับการพัฒนา ATMPs ในประเทศไทยอย่างเปิดเผยในวงกว้าง ที่สามารถทำให้เกิดผลกระทบเชิงบวกต่อเศรษฐกิจและสังคมในประเทศไทยอย่างรวดเร็ว

การจัดตั้งหน่วยงานของภาครัฐที่รับผิดชอบเฉพาะในด้าน ATMPs (คล้ายกับสถาบันวัคซีนแห่งชาติ, NVI) ที่รับผิดชอบในด้านการสนับสนุนการพัฒนา ATMP Ecosystem โดยการให้ทุนงบประมาณสนับสนุนทุกช่วง TRL ตลอดจนการสนับสนุนเชิงนโยบายจากภาครัฐที่มีความสัมพันธ์กับหลากหลายกระทรวงและ

หน่วยงาน โดยหน่วยงานดังกล่าวนี้เป็นหน่วยงานที่รวบรวมผู้เชี่ยวชาญด้าน ATMPs ที่กระจายอยู่ตามหน่วยงานของรัฐทั้งภาคการศึกษาและภาคส่วนอื่นๆ ซึ่งมีจำนวนค่อนข้างน้อยมาก ตลอดจนมีผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์ด้าน ATMPs ในต่างประเทศชั้นนำ เข้ามาร่วมกันขับเคลื่อนการพัฒนา ATMP Ecosystem ด้วยกลยุทธ์จากการวิเคราะห์ภาพรวมตลอดทั้ง Value chain ใน state ต่างๆ ได้อย่างตรงจุด ใช้งบประมาณอย่างมีประสิทธิภาพ และสร้างผลกระทบเชิงบวกแก่ภาคการศึกษา เศรษฐกิจ และสังคมของประเทศไทยภายใต้การแข่งขันอย่างสูงในระดับนานาชาติมากขึ้นได้

9. TSRI policy and supports

เพื่อการพัฒนา Thailand ATMP Ecosystem ตลอดทั้ง Value chain ด้วยวิทยาศาสตร์ วิจัย และนวัตกรรม (ววน.) ด้วยกลยุทธ์อย่างเป็นระบบ เพื่อพัฒนาในด้านต่างๆ ได้อย่างตรงจุดและมีประสิทธิภาพสูงสุด นั้น มีความเห็นดังนี้

- 1) การพัฒนา ATMPs จากงานวิจัยพื้นฐานสู่การใช้ประโยชน์ในวงกว้างนั้น เป็นเรื่องที่ต้องใช้องค์ความรู้ทั้งในด้านของเทคโนโลยีและในด้านของมาตรฐานที่สัมพันธ์กับกฎหมายควบคุมกำกับต่างๆ ซึ่งควรดำเนินการตามกลยุทธ์ในระยะต่างๆ ที่ต่อเนื่องกัน ดังนั้นหากมี PMU ที่ดูแลการสนับสนุนด้าน ATMPs ตลอดช่วง TRL (คล้ายกับ NVI) ที่รวบรวมผู้เชี่ยวชาญด้าน ATMPs ในประเทศไทยที่มีจำนวนค่อนข้างน้อยมากระจายอยู่ตามหน่วยงานของรัฐทั้งภาคการศึกษาและภาคส่วนอื่นๆ ตลอดจนมีผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์ด้าน ATMPs ในต่างประเทศชั้นนำ เข้ามาร่วมกันสนับสนุนการพัฒนา ATMP Ecosystem ตลอดทั้ง Value chain ใน state ต่างๆ เชิงรุก (Proactive) ด้วยกลยุทธ์การสนับสนุนจากการวิเคราะห์ภาพรวม ให้สามารถเกิดผลผลิตและผลลัพธ์ที่ตอบโจทย์การพัฒนาประเทศได้อย่างตรงจุดและมีประสิทธิภาพ
- 2) ด้วยผู้เชี่ยวชาญด้าน ATMPs ที่มีความรู้ประสบการณ์ตัวจริงในประเทศไทยมีจำนวนจำกัดอย่างมาก การเพิ่มจำนวนผู้เชี่ยวชาญจากต่างประเทศจึงเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่จะทำให้สามารถเข้ามาประเมินและให้คำแนะนำแก่นักวิจัยได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น โดยการเปิดรับข้อเสนอโครงการวิจัยและการนำเสนอต่างๆ นั้น ควรดำเนินการเป็นภาษาอังกฤษ เพื่อให้ผู้ประเมินชาวต่างชาติสามารถประเมินได้ และเป็นการเตรียมความพร้อมแก่นักวิจัยในการยกระดับผลงานตนเองสู่ระดับนานาชาติอีกด้วย
- 3) การพัฒนา ATMPs นั้นเป็นสิ่งที่ใช้ระยะเวลายาวนานและอาศัยความต่อเนื่อง หากเป็นการให้ทุนแบบปีต่อปี จะทำให้เกิดช่องว่างระหว่างปีของโครงการ ซึ่งโครงการดังกล่าวจะต้องทำข้อสรุปเพื่อปิดโครงการ และทำการนำเสนอโครงการในปีถัดไป และรอบงบประมาณเข้ามาถึงจะดำเนินการต่อได้ ซึ่งกระบวนการด้านเอกสารและการขาดช่วงของงบประมาณนี้ ทำให้การดำเนินการพัฒนา ATMPs เกิดการหยุดชะงัก ดังนั้นจึงเห็นควรให้โครงการที่มีศักยภาพสูงสามารถขอทุนแบบต่อเนื่องระยะยาว (3-5 ปี) ได้ โดยใช้การประเมินในระยะเวลาต่างๆ อย่าง

- ตรงไปตรงมา แทนการขอทุนแบบ “ปี ต่อ ปี” ซึ่งจะให้โครงการดังกล่าวสามารถบริหารทรัพยากรบุคคลและดำเนินการวิจัยอย่างมีประสิทธิภาพได้อย่างต่อเนื่อง
- 4) ควรมีเกณฑ์ TRL กลางสำหรับงานเฉพาะด้าน ATMPs ที่ PMUs ต่างๆ อ้างอิงไปใช้วัดผล และก่อน-หลังเริ่มโครงการวิจัย จะต้องมีการตรวจสอบหลักฐานที่สัมพันธ์กับเกณฑ์ TRL ต่างๆ ให้ชัดเจน
 - 5) ควรมีระบบในการตรวจสอบการสนับสนุนทุนวิจัยในเรื่องของ Interlectual Property และ Freedom to Operate ของโครงการต่างๆ ที่นำเทคโนโลยีจากต่างประเทศเข้ามาผลิตในประเทศไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่งโครงการที่ได้รับงบประมาณในส่วนของ Fundamental Fund
 - 6) ควรมีระบบสำหรับการทดสอบนักวิจัย/ผู้ประกอบการ ที่เข้ามาขอทุนสนับสนุนจากภาครัฐ ตั้งแต่ TRL 4 ขึ้นไป ในด้านของความเข้าใจเรื่องมาตรฐาน และ Regulation ก่อนส่งข้อเสนอโครงการขอรับการประเมินการสนับสนุนทุนวิจัย
 - 7) สำหรับโครงการด้าน ATMPs ตั้งแต่ TRL 4 ขึ้นไป ควรมีระบบการประเมินเทคโนโลยีทางสุขภาพ (Health Technology Assessment, HTA) และ Market feasibility เบื้องต้นโดย Third party ที่มีความเชี่ยวชาญและรายงานผลอย่างตรงไปตรงมาอย่างรวดเร็ว เพื่อประเมินความคุ้มค่าของงบประมาณก่อนได้รับการสนับสนุน
 - 8) ควรจัดตั้ง Thailand ATMP Society ในการเชื่อมโยงประสานงาน Key stakeholders (Academic, Industry, User, Regulator, Government policy maker, Public, etc.) ตลอดจนข้อมูลจากต่างประเทศเข้าร่วมกัน เพื่อศูนย์กลางในการแลกเปลี่ยนข้อมูล เชื่อมต่อความร่วมมือ เป็นกระบอกเสียง และร่วมกันพัฒนาในกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับ ATMP ในหมวดต่างๆ ตลอดจนให้ความรู้กับภาคประชาชน
 - 9) ดันทุนในการดำเนินการ Clinical trials ในประเทศไทยนั้นค่อนข้างมีค่าใช้จ่ายน้อยกว่าในต่างประเทศ ดังนั้นควรส่งเสริมให้ไทยเป็น Hub ของ Clinical trials ในด้าน ATMPs ด้วยการทำ Technology transfer จากต่างประเทศเข้ามา โดยมีบริษัทไทยเป็นผู้นำเทคโนโลยีดังกล่าวมาร่วมพัฒนาและผลิตในประเทศไทย
 - 10) ควรสนับสนุนการให้ทุนการพัฒนาทรัพยากรมนุษย์ทั้งในส่วนของ นักวิจัย ผู้ประกอบการ และเจ้าหน้าที่จากหน่วยงานควบคุมกำกับของรัฐ ในด้าน ATMP development และ ATMP manufacturing standard ทั้งด้านทฤษฎีและปฏิบัติ โดยผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์จากต่างประเทศ
 - 11) ประเทศไทยมีการผลิตและให้บริการทางการแพทย์ด้วย MSCs เป็นจำนวนมาก ซึ่งคาดว่าจะมีมูลค่ามากกว่า 1 พันล้านบาทต่อปี แต่ MSCs ที่ผลิตและให้บริการในประเทศไทยนั้นมาจากผู้ผลิตที่ไม่ได้มาตรฐาน GMP ทั้งสิ้น และกระบวนการตรวจสอบคุณภาพก็ไม่ได้สอดคล้องกับมาตรฐานสากล อาทิ ICH Guideline ซึ่งส่งผลต่อ Quality Safety และ Efficacy ของผลิตภัณฑ์

อย่างมาก นอกจากนั้นมีการใช้ MSCs สำหรับด้าน Wellness และ Anti-Aging ตลอดจนใช้ MSCs กับการรักษาโรคต่างๆ ที่หลากหลาย ซึ่งบางโรคนั้นมิได้มีผลงานวิจัยในมนุษย์ที่ได้มาตรฐานมาอ้างอิง ทำให้การรักษาไม่เป็นผลและเป็นการหลอกลวงผู้บริโภค ดังนั้นจึงเห็นควรในการสนับสนุนให้ผู้ประกอบการเข้ามาพัฒนากระบวนการผลิต ATMPs ของตนเองให้ได้มาตรฐาน GMP นอกจากนั้นเห็นควรสนับสนุนให้โรงเรียนแพทย์ต่างๆ ทำการศึกษาวิจัยในมนุษย์สำหรับการใช้ MSCs ตลอดจนผลผลิตที่ได้จาก MSCs เช่น Extracellular Vesicles - Exosomes จากกระบวนการผลิตตามมาตรฐาน GMP กับการรักษาในโรคต่างๆ เพื่อให้ได้ผลด้าน Safety และ Efficacy ใน Indication ต่างๆ ที่แน่ชัด และประชาสัมพันธ์ข้อมูลเพื่อนำไปใช้ประโยชน์ในวงกว้างต่อไป

- 12) ควรสนับสนุนการสร้าง CDMO แห่งชาติ ที่เป็น Flexible Intelligence platform สำหรับพัฒนาและผลิต ATMPs ที่สำหรับใช้ใน Clinical trails และใช้รักษาในมนุษย์ในรูปแบบต่างๆ ทำให้นักวิจัย/ผู้ประกอบการ ไม่จำเป็นต้องลงทุนด้าน Facility และ เครื่องจักรต่างๆ ด้วยงบประมาณจำนวนมาก ซึ่งเป็นการลดระยะเวลาในการก่อสร้างและทดสอบระบบ ทำให้สถานที่ดังกล่าวสามารถใช้ในการพัฒนาและผลิต ATMPs ที่มีคุณภาพที่สอดคล้องกับมาตรฐาน GMP สำหรับพัฒนางานวิจัยในมนุษย์และงานบริการทางการแพทย์ขั้นสูงได้อย่างรวดเร็ว
- 13) ควรสนับสนุนการพัฒนาหน่วยงานที่ให้บริการ Third-party Quality Control สำหรับ ATMPs ที่เชี่ยวชาญในการตรวจสอบคุณภาพของผลิตภัณฑ์ในทุกด้านตาม ICH Guideline ที่ผ่าน Validation และดำเนินการได้อย่างรวดเร็ว ทำให้ผู้ประกอบการตรวจสอบคุณภาพอย่างตรงไปตรงมาและได้มาตรฐาน โดยไม่จำเป็นต้องลงทุนเครื่องจักรขั้นสูงและใช้เวลาการพัฒนากระบวนการทดสอบขั้นสูงต่างๆ
- 14) ควรส่งเสริมการพัฒนาและผลิตผลิตภัณฑ์ประเภท Comsuable materials เช่น อาหารเลี้ยงเซลล์ และ Plastic ware ที่เป็นต้นทุนการผลิตหลักสำหรับการผลิต ATMPs เพื่อให้ผู้ประกอบการไทยสามารถผลิต Comsuable materials ดังกล่าวเพื่อใช้ประโยชน์ในประเทศ อันเป็นการลดต้นทุนเพื่อให้ได้ ATMPs ที่ผลิตในประเทศไทยในราคาย่อมเยาลงได้
- 15) ควรส่งเสริมให้เกิด Annual Thailand ATMP Symposium & Workshop ที่เชื่อมกับองค์กรและผู้เชี่ยวชาญต่างประเทศ เพื่อเป็นการกระตุ้นให้เห็นความสำคัญของมาตรฐานการผลิต ตลอดจนให้เกิดการถ่ายทอดองค์ความรู้และความร่วมมือในด้านต่างๆ จากต่างประเทศเข้าสู่ประเทศไทย