



คำແດລນິ້ນທາມຕີ
ກາຣໃຊຍາເຈົ້າວັດຖຸຄລ້າຍຄລຶງ
ໃນກາຣຮັກຍາໂຮຄຽນາຕິກແລະອອ ໂຕອິນມູນ

ສມາຄມຮູມາຕິສໜ້ມແໜ່ງປະເທດໄທ

ພ.ສ. 2564

(ຈບັບທີ 2)



คำแกลงฉันหมาย
การใช้ยาชีวตถุคล้ายคลึงในการรักษาโรคภูมิแพ้และออโตอิมมูน
โดยสมาคมรูมาติสชั้มแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564

Consensus Statement on the Use of Biosimilars
for Rheumatic and Autoimmune Diseases
Thai Rheumatism Association 2021

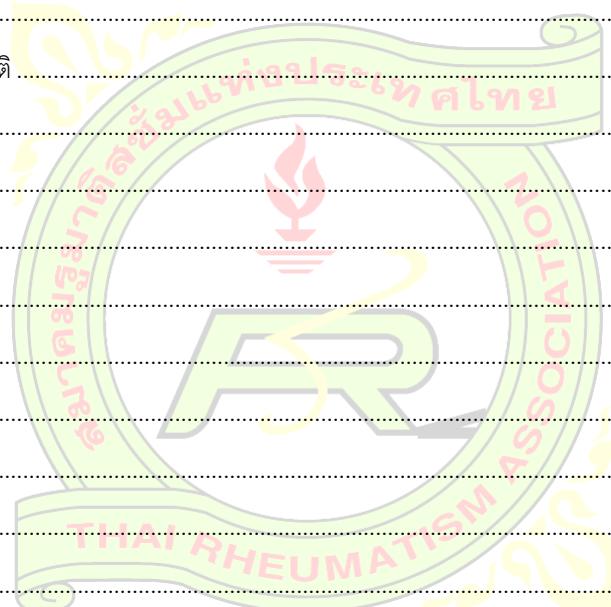
คำนำ

ปัจจุบันนี้ยาชีวตถุ (biological agent) เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรครูมาติกและออโตอิมมูนที่ไม่ตอบสนองหรือเกิดผลข้างเคียงต่อการรักษามาตรฐาน แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังมีข้อจำกัดในการเข้าถึงยาเนื่องจากยากลุ่มนี้มีราคาแพง ยาชีวตถุคล้ายคลึง (biosimilar) จึงได้ถูกพัฒนาขึ้นในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาในราคายังคงย่อมเยาลง เพื่อให้ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาชีวตถุสามารถเข้าถึงยาได้มากขึ้น ขณะนี้ประเทศไทยมียาชีวตถุคล้ายคลึงสำหรับรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูนที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาชีวตถุคล้ายคลึงโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจำนวนมาก ดังนั้นเพื่อให้การรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูนด้วยยาชีวตถุคล้ายคลึงมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด สมาคมรูมาติสซัมแห่งประเทศไทยจึงมีมติให้จัดทำ “คำແຄລງฉันທາມຕິການໃໝ່ยาชีວตຸກລ້າຍຄືນໃນກາຮັກຊາໂຮຄຽມາຕິກແລ້ວໂຕອົມມູນ” โดยมีจุดประสงค์เพื่อสร้างความรู้ ความเข้าใจ และเป็นแนวทางในการเลือกใช้ยาชีวตถุคล้ายคลึงสำหรับรักษาผู้ป่วยโรครูมาติกและออโตอิมมูนได้อย่างถูกต้อง เหมาะสมและคุ้มค่า ตลอดจนเป็นแนวทางให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม และกรมบัญชีกลาง วางแผนด้านนโยบายการดูแลรักษาผู้ป่วยในประเทศไทยได้อย่างมีประสิทธิภาพ คุ้มค่าและเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ประชาชน

คำແຄລງฯ นี้เกิดจากการทุ่มเทและเสียสละอย่างมากของสมาชิกสมาคมรูมาติสซัมแห่งประเทศไทย โดยทั้งหมดเป็นอาชีวแพทย์และกุญแจแพทย์โรคข้อและรูมาติสซัมที่ได้ร่วมระดมกำลังในการค้นหาและรวบรวมข้อมูลหลักฐานทางวิชาการอย่างกว้างขวาง เข้าร่วมประชุม อภิปรายและแสดงความคิดเห็นหลายครั้ง สมาคมรูมาติสซัมแห่งประเทศไทยหวังว่าคำແຄລງฯ นี้จะถูกนำไปใช้ให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้เกี่ยวข้องทุกฝ่าย ทั้งผู้ให้บริการ ผู้รับบริการ และผู้วางแผนนโยบายสาธารณสุขระดับประเทศต่อไป

สารบัญ

คณะกรรมการจัดทำคำแผลงฉันทามติการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงในการรักษา.....	1
ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of interest).....	2
สรุปประเด็นสำคัญ คำแผลงฉันทามติการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงในการรักษาโรคคุณิติกและอ๊อโตอิมมูน	5
ตารางที่ 1 ยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุเลียนแบบสำหรับโรคคุณิติกและอ๊อโตอิมมูนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทยโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทย สหราชอาณาจักร และสหภาพยุโรป	6
ตารางที่ 2 หลักฐานเชิงประจักษ์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุเลียนแบบสำหรับโรคคุณิติกและอ๊อโตอิมมูนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ข้อมูลจนถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2564)	7
หลักการและเหตุผล	8
วิธีการพัฒนาคำแผลงฉันทามติ	10
คำแผลงฉันทามติที่ 1	14
คำแผลงฉันทามติที่ 2	14
คำแผลงฉันทามติที่ 3	15
คำแผลงฉันทามติที่ 4	18
คำแผลงฉันทามติที่ 5	19
คำแผลงฉันทามติที่ 6	20
คำแผลงฉันทามติที่ 7	20
คำแผลงฉันทามติที่ 8	21
คำแผลงฉันทามติที่ 9	22
คำแผลงฉันทามติที่ 10	23
คำแผลงฉันทามติที่ 11	23
คำแผลงฉันทามติที่ 12	24
คำแผลงฉันทามติที่ 13	24
คำแผลงฉันทามติที่ 14	24
คำแผลงฉันทามติที่ 15	25
บทสรุป.....	25



คณะกรรมการจัดทำคำแผลงฉันทามติการใช้ยาชีวัตถุคล้ายคลึงในการรักษา โรครูมาติกและอโ托อิมมูน

รายชื่อคณะกรรมการ (Steering committee)

นายแพทย์ศิรภพ สุวรรณโรจน์	ประธาน	แพทย์หญิงสิริพร นานวงศ์ชัย
นายแพทย์วิรัตน์ ภิญโญพราพานิช		แพทย์หญิงนันทนา กสิตานันท์
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาริน		นายแพทย์อนวรรถ ชื่อสุวรรณ
แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพบูลย์		นายแพทย์วีระพงศ์ ผู้เมธรม
แพทย์หญิงปราวี ชีวะอิสรากุล		แพทย์หญิงประภัสสร อัศวโสติ์
แพทย์หญิงวันรัชดา คัชมาตย์	เลขานุการ	

รายชื่อคณะกรรมการทำงาน (Working group)

แพทย์หญิงวันรัชดา คัชมาตย์	แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพบูลย์
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานันท์	แพทย์หญิงปราวี ชีวะอิสรากุล
แพทย์หญิงปวีณา เจริญชาญวิศวากิจ	แพทย์หญิงปริจัตร อ้ออาเรืองศา
แพทย์หญิงอรรอนนี มหรมาณุเคราะห์	นายแพทย์รัตตะพล วัคโคตามานนท์
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาริน	

รายชื่อสมาชิก (Member)

แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	นายแพทย์สุพัฒน์ ทองภูสวัสดิ์
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัศวานนบดี	แพทย์หญิงพิชญา โอลิเวรี่
นายแพทย์วรวิทย์ เลาห์เรณู	แพทย์หญิงปราิชาต ขาวสุทธิ์
แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร	แพทย์หญิงนันชชล นิ่มปุณณก์กำพงษ์
แพทย์หญิงทศนีย์ กิตอ่านวยพงษ์	แพทย์หญิงนิตยาดี เอี่ยมสาด
แพทย์หญิงจีรภัทร วงศ์ชินครี	แพทย์หญิงอาพร จุติวิบูลย์สุข
แพทย์หญิงสุมาภา ชัยอำนวย	แพทย์หญิงศศิมณ บริรักษ์วิสุทธิ์ตักดี
แพทย์หญิงศุภารากรณ์ วงศ์แก้ว	นายแพทย์พิพัฒน์ งามมีศรี
แพทย์หญิงพินทิพย์ งามจรายางรณ์	นายแพทย์อรรณพ อะวงค์ไฟศาล
แพทย์หญิงสิริพร จุฑ่อง	

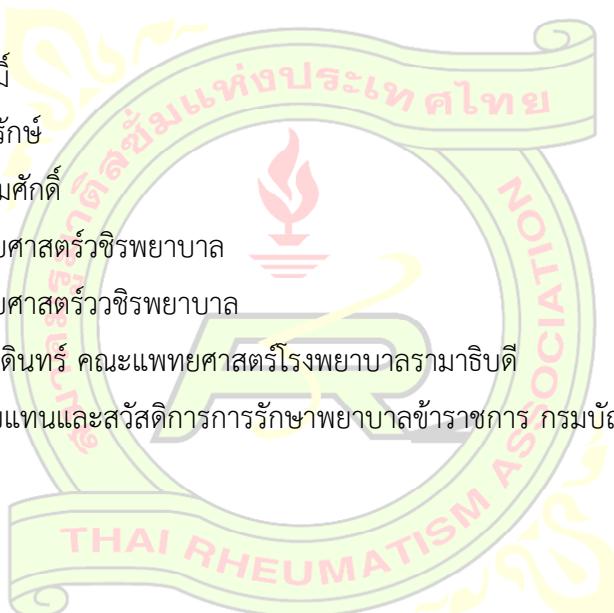
ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of interest)

ชื่อ-นามสกุล	สถานที่ทำงาน	การวิจัยหรือการทดลองทางคลินิก	การได้รับเงินสนับสนุนหรือผลตอบแทน	การมีส่วนเกี่ยวพันกับผลประโยชน์ใน ธุรกิจงานนั้นของผู้ใดก็ได้
กนกอรัตน์ นันทรุจ	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี	บริษัท โรค ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท แจนเช่น-ชีแลก จำกัด, บริษัทโนوار์ติส (ประเทศไทย) จำกัด , บริษัท เซล์ฟ์- รียน เอล์ท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
จิรภัทร วงศ์ชินศรี	โรงพยาบาลสมเด็จพระบรม ราชเทวี ณ ศรีราชา	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ชนจันทร์ เพชรรัตน์	โรงพยาบาลราชบุรี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ชิงชิง พูเจริญ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	บริษัท เอล์เทเรียน เอล์ท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
ฐิติรัตน์ ภูวิธิรัตน์	โรงพยาบาลศุนย์นครปฐม	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ทัศนีย์ กิตติอำนวย	โรงพยาบาลราชวิถี	บริษัท เอล์เทเรียน เอล์ท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
ธนัชชล นิมบุญยushman	โรงพยาบาลราชพิพัฒน์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
นันทนາ กสิตานันท์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
นิตยาวดี เอี่ยมสอาด	โรงพยาบาลราชบุรี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
บุญจริง ศิริพิทักษ์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	ไม่มี	บริษัท โนوار์ติส ประเทศไทย จำกัด (แผนกธุรกิจแขวนดօส)	ไม่มี
ประพงศ์ โตวิวัฒน์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ประภัสสร อัค瓦สอดดี	โรงพยาบาลอุดรดิตถ์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
บริษัท อื้ออาเริงสา	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	บริษัท เอล์เทเรียน เอล์ท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
บริโภนา เชี่ยวชาญวิศวกิจ	คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล	บริษัท เอล์เทเรียน เอล์ท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
ปราภร ชีวงศ์อิสรากุล	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี	ไม่มี	บริษัท โนوار์ติส (ประเทศไทย) จำกัด , บริษัท แจนเช่น-ชีแลก จำกัด	ไม่มี
ปราบชา ขาวสุทธิ	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นวิน	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	บริษัท แกล็กโซสเมทิคส์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัทโนوار์ติส (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท แจนเช่น-ชีแลก จำกัด, Gilead Sciences Inc	บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด บริษัท เอล์เทเรียน เอล์ท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
พรพิพย์ อินทร์พิบูลย์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
พรเพ็ญ อัครวัชรางุру ໂກ	โรงพยาบาลสมเด็จพระบรม ราชเทวี ณ ศรีราชา	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
พิชญา โอเจริญ	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
พิณพิพย์ งามจرجาภรณ์	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี	บริษัท เอล์เทเรียน เอล์ท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัทโนوار์ติส (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท แจนเช่น-ชีแลก จำกัด, บริษัท ชิลลิค ฟาร์มา จำกัด, บริษัท เซล์ฟ์- รียน เอล์ท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
พิพัฒน์ งามเมืองศรี	สถาบันการแพทย์จำกัด นฤบดินทร์ คณะ แพทยศาสตร์ โรงพยาบาล รามาธิบดี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี

พิมพ์ชื่อก ตันดิตวงศ์	โรงพยาบาลขอนแก่น	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ไฟจิตต์ อัศวนนบดี	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ภัทริยา มาลัยศรี	โรงพยาบาลมหาราชน นครศรีธรรมราช	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
รัตตะพล กัคโคตามนนท์	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	บริษัท เซลล์เทเรียน เอลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	บริษัท เซลล์เทเรียน เอลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
รัตนวี ณ นคร	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
รวิทย์ เลาห์เรณู	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด , บริษัทโนوار์ติส (ประเทศไทย) จำกัด , บริษัท เซลล์เทเรียน เอลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท แจนเซ่น-ชีแลก จำกัด, Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Gilead Sciences Inc, Actelion Pharmaceuticals Ltd.	บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท แจนเซ่น-ชีแลก จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด , Boehringer Ingelheim (Thai) Ltd.	ไม่มี
วชิรวรรณ สนธิชัย	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
วันรัชดา ศักข์มาตย์	คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล	ไม่มี	บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด , บริษัท แมอมเจน (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท เซลล์เทเรียน เอลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
วีรัตน์ กิลัญโณพานิช	โรงพยาบาลเมเดพาร์ค	ไม่มี	บริษัท ไฟเซอร์ จำกัด, บริษัท แมอมเจน จำกัด	ไม่มี
วีระพงศ์ ผู้เมืองรرم	โรงพยาบาลปักษ์ใต้	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ศศิมณ บริถัติวิสูตร์คัทต์	โรงพยาบาลกรุงเทพ	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ศิริกพ สุวรรณโรจน์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	บริษัท โนوار์ติส (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท เซลล์เทเรียน เอลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
ศุภารากรณ์ วังแก้ว	โรงพยาบาลมหาราชนคร เชียงใหม่	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ศิริพร นานวงศ์ชัย	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลกรุงเทพพยาบาล	บริษัท เซลล์เทเรียน เอลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	บริษัท เซลล์เทเรียน เอลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
ศิริพร จุทอง	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลส่งขลามศรินทร์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ศิริรักษ์ ศิริอัฐพัฒน์	โรงพยาบาลสมเด็จพระนा�ง เจ้าศรีรัตน์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
สุพัฒน์ ทองกุสรารักษ์	โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์ และ ¹ โรงพยาบาลรามาธิบดี	ไม่มี	บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัทโนوار์ติส (ประเทศไทย) จำกัด , บริษัท โรค ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท ชิลลิค พาร์มา จำกัด, บริษัท เซลล์เทเรียน เอลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
สุมาภา ขัยอ่อนวย	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	ไม่มี	บริษัท โนوار์ติส ประเทศไทย จำกัด (แผนกธุรกิจแขวงคลอง)	ไม่มี
อนวารรถ ชื่อสุวรรณ	โรงพยาบาลวิภาวดี	ไม่มี	บริษัท แปซิฟิค เอลท์แคร์ (ไทยแลนด์) จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
อรรณิ์ มหาราชานุเคราะห์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	บริษัท เซลล์เทเรียน เอลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด , บริษัท โนوار์ติส (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
อรอนพ อร่วงศิริศาลา	คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
อาพร จิตวิญญาณสุข	โรงพยาบาลเวชการุณย์รัตน์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี

ผู้ร่วมทำประชารัตน์

โรงพยาบาลตรัง
โรงพยาบาลเลยล้า
โรงพยาบาลพิจิตร
โรงพยาบาลชัยภูมิ
โรงพยาบาลเด็ดสิน
โรงพยาบาลสกลนคร
โรงพยาบาลอุตรดิตถ์
โรงพยาบาลจุฬาภรณ์
โรงพยาบาลพระปกเกล้า
โรงพยาบาลศูนย์นครปฐม
โรงพยาบาลเวชการณ์รัศมี
โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์
โรงพยาบาลชุมพรเขตอุดมศักดิ์
ฝ่ายอายุรกรรม คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
สถาบันการแพทย์จักรีนฤบดินทร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
สำนักงานมาตรฐานค่าตอบแทนและสวัสดิการการรักษาพยาบาลข้าราชการ กรมบัญชีกลาง



สรุปประเด็นสำคัญ คำแผลงฉันทามติการใช้ยาชีวัตถุคล้ายคลึง

ในการรักษาโรครูมาติกและอโ托อิมมูน

คำแผลงฉันทามติ	คุณภาพของ หลักฐาน*	ระดับของ คำแนะนำ [#]	การเห็นพ้อง ต้องกัน [§]
ยาชีวัตถุคล้ายคลึง หมายถึง ยาชีวัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในเรื่องคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีวัตถุต้นแบบที่มีการศึกษาอย่างครบถ้วนสมบูรณ์	5	D	100%
ยาชีวัตถุเลียนแบบ หมายถึง ยาชีวัตถุที่เจตนาออกแบบให้คล้ายกับยาชีวัตถุต้นแบบ แต่ยังขาดหลักฐานที่แสดงให้เห็นถึงความคล้ายคลึงอย่างชัดเจนทั้งในเรื่องคุณลักษณะทางเคมี การภาพและชีวภาพ และความสมบูรณ์ด้านการศึกษาทางคลินิก	5	D	100%
กระบวนการพิจารณาเพื่ออนุมัติรับรองยาชีวัตถุคล้ายคลึงประกอบด้วยการศึกษาเชิงวิเคราะห์ การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาสับเปลี่ยนยาเพื่อเปรียบเทียบระหว่างยาชีวัตถุคล้ายคลึงและยาชีวัตถุต้นแบบว่าเท่าเทียมหรือไม่ด้วยไปกว่ากันทั้งในเรื่องโครงสร้างคุณสมบัติ เกสัชジョンศาสตร์ เกสัชพอลศาสตร์ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน	5	D	100%
ยาชีวัตถุคล้ายคลึงมีประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเทียบเท่ายาชีวัตถุต้นแบบ	2	B,C	100%
ยาชีวัตถุคล้ายคลึงสามารถใช้เป็นยาลำดับแรกเข่นเดียวกับยาชีวัตถุต้นแบบ	2	B	100%
ยาชีวัตถุคล้ายคลึงสามารถอนุமາนใช้ในโรคอื่นที่ยาชีวัตถุต้นแบบได้รับการรับรอง หากมีข้อมูลแสดงให้เห็นว่ากลไกการออกฤทธิ์ เกสัชジョンศาสตร์ เกสัชพอลศาสตร์ ผลข้างเคียง และการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเหมือนกับโรคที่ทำการศึกษาไว้	5	D	100%
การสับเปลี่ยนการรักษาจากยาชีวัตถุต้นแบบไปเป็นยาชีวัตถุคล้ายคลึงสามารถกระทำได้	2	B	97.7%
การสับเปลี่ยนการรักษาจากยาชีวัตถุคล้ายคลึงไปเป็นยาชีวัตถุต้นแบบอาจกระทำได้	2	B	100%
ไม่มีหลักฐานที่มีคุณภาพเพียงพอที่จะสนับสนุนการเปลี่ยนการรักษาจากยาชีวัตถุคล้ายคลึงชนิดหนึ่ง เป็นยาชีวัตถุคล้ายคลึงอีกชนิดหนึ่งที่มีกลไกการออกฤทธิ์แบบเดียวกัน	5	D	100%
การสับเปลี่ยนยาระหว่างยาชีวัตถุต้นแบบและยาชีวัตถุคล้ายคลึงต้องได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้รักษาเท่านั้น	5	D	95.5%
การส่งจ่ายยาชีวัตถุต้องระบุชื่อทางการค้า เพื่อป้องกันความสับสนและการเฝ้าระวังความปลอดภัย	5	D	97.7%
แพทย์ผู้รักษาควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบทุกครั้งที่มีการสับเปลี่ยนจากยาชีวัตถุต้นแบบเป็นยาชีวัตถุคล้ายคลึง	5	D	100%
ควรติดตามผู้ป่วยเพื่อคุ้มประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงที่พบได้ในยาชีวัตถุต้นแบบและผลข้างเคียงใหม่ ทั้งระยะสั้นและระยะยาวที่อาจเกิดขึ้นจากยาชีวัตถุคล้ายคลึง	5	D	100%
การใช้ยาชีวัตถุคล้ายคลึงควรミニແນฝ່າຮະວັງຄວາມປລອດກີຍຮະຍະຍາວ	5	D	100%
ไม่แนะนำให้ใช้ยาชีวัตถุเลียนแบบเนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีวัตถุต้นแบบ	5	D	100%

*Level of evidence (Oxford Centre for Evidence-based Medicines)

Level 1 Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials

Level 2 Randomized trial or observational study with dramatic effect

Level 3 Non-randomized controlled cohort/follow-up study

Level 4 Case-series, case-control studies, or historically controlled studies

Level 5 Mechanism-based reasoning

#Grade of recommendations (Oxford Centre for Evidence-based Medicines)

Grade A consistent level 1 studies

Grade B consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies

Grade C consistent level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies

Grade D consistent level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

[§]Agreement

ตารางที่ 1 ยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุเลียนแบบสำหรับโรครูมาติกและออโตอิมมูนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทยโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทย สหรัฐอเมริกา และสหภาพยุโรป (ข้อมูลจนถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2564)

ยาชีววัตถุต้นแบบ	ยาชีววัตถุคล้ายคลึง/ ยาชีววัตถุเลียนแบบ	บริษัทผู้ผลิต	Thai FDA	US FDA	EMA
Rituximab	Truxima	Celltrion	✓	✓	✓
	Rixathon	Sandoz	✓	-	✓
	Reditux	Dr.Reddy's	✓	-	-
	Rilixima*	Exeltis	✓	-	-
Infliximab	Remsima	Celltrion	✓	✓	✓
	Ixifi	Pfizer	✓	✓	✓
Etanercept	Erelzi	Sandoz	✓	✓	✓
	Nepexto	Mylan/Lupin	✓	-	✓
Adalimumab	Amgevita	Amgen	✓	✓	✓
	Hyrimoz	Sandoz	✓	✓	✓
	Hulio	Mylan	✓	✓	✓
	Abrilada	Pfizer	✓	✓	✓
	Exemptia	Zydus	✓	-	-

หมายเหตุ *Rilixima ขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา แต่ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ตัวย่อ Thai FDA; Thai Food and Drug Administration, US FDA; United States Food and Drug Administration, EMA; European Medicines Agency

ความหมาย ✓ หมายถึง ยาได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ตารางที่ 2 หลักฐานเชิงประจักษ์ของยาชีวตถุคล้ายคลึงและยาชีวตถุเลียนแบบสำหรับโรครูมาติกและออโตอิมมูนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีวตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ข้อมูลจนถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2564)

Study	Analytical			Non-clinical				Clinical		
	Drug	Structure	Function	In vivo	PK/PD	Efficacy	Safety	Immuno-genericity	Switching	RWD
Rituximab										
Truxima	A	A	A	A	A	A	A	A	A	NA
Rixathon	A	A	A	A	A	A	A	A	A	NA
Redditux	A [#]	A	B	A	A*	A*	A*	NA	NA	A
Infliximab										
Remsima	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Ixifi	A	A	A	A	A	A	A	A	A	NA
Etanercept										
Erelzi	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Nepexto	A	A	A	A	A	A	A	A	A	NA
Adalimumab										
Amgevita	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Hyrimoz	A	A	A	A	A	A	A	A	A	NA
Hulio	A	A	A	A	A	A	A	A	A	NA
AbriLada	A	A	A	A	A	A	A	A	A	NA
Exemptia	A	A	B	B	A*	A*	A*	NA	NA	A

หมายเหตุ Rilixima ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยจึงไม่ได้ทบทวนหลักฐานทางการแพทย์

ตัวย่อ PK; Pharmacokinetics, PD; Pharmacodynamics, RWD; Real world data

ความหมาย

A = มีหลักฐานเชิงประจักษ์พิมพ์ในวารสารที่มีระบบการประเมินบทความก่อนการตีพิมพ์ (peer-review journal) หรือปรากฏในฐานข้อมูลของ Medline (PubMed®), United State Food and Drug Administration หรือ European Medicines Agency

B = มีหลักฐานเชิงประจักษ์จากบริษัทผู้ผลิต

NA = ไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ (Not available)

มีความแตกต่างของโครงสร้างยาในด้าน charge heterogeneity patterns เมื่อเทียบกับยาชีวตถุต้นแบบ

* Clinical trial ไม่ได้เป็น equivalence หรือ non-inferiority trial

หลักการและเหตุผล

ยาชีวัตถุ (biological agent) หมายถึง ยาแผนปัจจุบันซึ่งผลิตจากสิ่งมีชีวิตโดยกระบวนการเพาะเลี้ยงจุลินทรีย์หรือเซลล์ชั้นสูง (eukaryotic cell) การสกัดสารจากเนื้อเยื่อสิ่งมีชีวิตทั้งมนุษย์ สัตว์ และพืช (extraction of substance from biological tissue including human, animal, and plant tissue [allergen]) เทคนิคดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA or rDNA technique) เทคนิคการผสมต่างพันธุ์ (hybridoma technique) การขยายพันธุ์จุลินทรีย์ในตัวอ่อน หรือในสัตว์ (propagation of microorganism in embryo or animal) การสกัดหรือแยกจากเลือดและพลาสมา ยกกลุ่มนี้ออกฤทธิ์แบบมุ่งเป้าตามพยาธิ กำเนิดของโรค จึงเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีและเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรครูมาติกและออโตอิมมูนที่ไม่ตอบสนองหรือเกิดผลข้างเคียงต่อการรักษามาตรฐาน เนื่องจากกระบวนการผลิตยากกลุ่มนี้มีความซับซ้อนจึงทำให้ยา มีราคาแพง ส่งผลให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีข้อจำกัดในการเข้าถึงยา

ยาชีวัตถุคล้ายคลึง (biosimilar) ซึ่งเป็นยาชีวัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับยาชีวัตถุต้นแบบอย่างเต็มรูปแบบทั้งในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ ได้ถูกพัฒนาขึ้นมาในราคาย่อมเยาลง เพื่อให้ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาชีวัตถุสามารถเข้าถึงยาได้มากขึ้น ขณะนี้ประเทศไทยมียาชีวัตถุคล้ายคลึง สำหรับรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูนที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาชีวัตถุคล้ายคลึงโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจำนวนมาก ดังนั้นเพื่อให้การรักษาด้วยยาชีวัตถุคล้ายคลึงสำหรับโรครูมาติกและออโตอิมมูนมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด สมาคมรูมาติสซัมแห่งประเทศไทยจึงมีมติให้จัดทำ “คำแฉลงฉันทามติการใช้ยาชีวัตถุคล้ายคลึงในการรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูน” โดยมีจุดประสงค์เพื่อสร้างความรู้ความเข้าใจและเป็นแนวทางให้อยู่แพทย์และกุมารแพทย์โรคข้อและรูมาติสซัมเลือกใช้ยาชีวัตถุคล้ายคลึงสำหรับรักษาผู้ป่วยโรครูมาติกและออโตอิมมูนได้อย่างถูกต้อง เหมาะสมและคุ้มค่า ตลอดจนเป็นแนวทางให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม และกรมบัญชีกลาง วางแผนด้านนโยบายการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ คุ้มค่าและเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ประเทศไทย

อนึ่งคำแฉลงฯ นี้มิได้เป็นข้อบังคับของการปฏิบัติ แต่เป็นเพียงการแสดงความเห็นร่วมกันของผู้เชี่ยวชาญโดยอ้างอิงจากหลักฐานเชิงประจักษ์ เพื่อสร้างความรู้ ความเข้าใจและเป็นแนวทางแนะนำการดูแลรักษาอย่างกว้างๆ ตามหลักฐานทางการแพทย์และประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญ ผู้ปฏิบัติอาจจะปฏิบัติแตกต่างไปจากคำแฉลงฯ นี้ได้ตามความเหมาะสม เนื่องจากหลักฐานทางการแพทย์ต่าง ๆ ได้มาจากการทดลองและรายงานผลจากผู้ป่วยจำนวนมากหนึ่ง ซึ่งผู้ป่วยที่อยู่ในงานวิจัยเหล่านี้อาจมีปัจจัยหลายประการที่แตกต่างจากผู้ป่วยในเวชปฏิบัติ เช่น อายุ เพศ เชื้อชาติ กรรมพันธุ์ สุขภาพโดยทั่วไป โรคร่วมอื่น ๆ เป็นต้น ปัจจัยเหล่านี้อาจส่งผลให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาไม่เหมือนกัน นอกจากนี้การรายงานผลจากการวิจัยนั้นเป็นค่าเฉลี่ยทางสถิติ จึงมิได้หมายความว่าการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยทั่วไปในเวช

ปฏิบัตินี้จะได้ผลตรงตามงานวิจัยเหล่านี้ ยิ่งไปกว่านั้นในการดูแลผู้ป่วยแต่ละรายในเวชปฏิบัติยังมีปัจจัยอื่นที่ต้องคำนึงถึง ได้แก่ ภาวะทางจิตใจ สภาพแวดล้อมทางสังคมและเศรษฐกิจของผู้ป่วย รวมถึงศักยภาพของบุคลากรทางการแพทย์และสถานพยาบาล ดังนั้นการตัดสินใจในการดูแลรักษาผู้ป่วยแต่ละรายจึงอาจแตกต่างกันไป ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสถานการณ์ของผู้ป่วยแต่ละราย รวมทั้งศักยภาพของบุคลากรและทรัพยากรที่มีอยู่ในแต่ละสถานพยาบาล



วิธีการพัฒนาคำແຄລງຈັນທາມຕີ

อายุรแพทย์ໂຣຄຂ້ອ 44 ທ່ານທີ່ປະກິບຕົງໃນໂຮງເຮືຍນແພທຍ໌ ໂຮງພຍາບາລຮູບາລຂາດເລື້ອຖານ ກລາງແລະ ໄຫຼຸ່ນແລະ ໂຮງພຍາບາລເອກະນຸມທີ່ປະກິບຕົງໄດ້ເຂົ້າຮ່ວມການພັດທະນາຄຳແຄລງຈັນທາມຕີ່ ນີ້ ຄົນະກຽມກາຣາ ປະກອບດ້ວຍຄົນະກຽມກາຣາກລາງ (steering committee) ຜຶ້ງເປັນຕົວແທນຈາກໂຮງເຮືຍນແພທຍ໌ ໂຮງພຍາບາລຮູບາລແລະ ເອກະນຸມຈຳນວນ 11 ທ່ານ ແລະ ຄົນະທຳການ (working group) ປະກອບດ້ວຍຕົວແທນອາຈາຍຈາກ ໂຮງເຮືຍນແພທຍ໌ 6 ສັຖານ ຈຳນວນ 9 ທ່ານ ທໍາທັນທີ່ຮັບຮ່ວມທັກສູນທາງການແພທຍ໌ ເພື່ອປະກອບການພິຈາລະນາ ການພັດທະນາຄຳແຄລງຈັນທາມຕີ່ ນີ້

1. ເລືອກຫ຾ວໜ້າພັດທະນາຄຳແຄລງຈັນທາມຕີ

ຄົນະທຳການ ມີການປະໜຸມຄັ້ງແຮງເມື່ອ 11 ພຸດສະພາ 2563 ເພື່ອຮະດມຄວາມຄົດແລະ ເສັນອົດການທີ່ ຈະ ທຳມະແດລງ ນີ້ ທີ່ປະໜຸມມີມີຕີ່ວ່າຄຳແຄລງ ນີ້ ຈະ ຄຮອບຄລຸມເພະຍາຊີວັດຖຸລ້າຍຄົງທີ່ໃຊ້ສໍາຮັບຮັກໝາໂຣຄ ຮູມາຕິກແລະ ອອໂຕອິມມູນທຸກຕົວທີ່ເຂັ້ມທະເບີນໃນປະເທດໄທຢານຕຶງເດືອນນັນວາມ 2563 ແລະ ມີຈຳນ່າຍໃນປະເທດ ໄທຍ ນອກຈາກນີ້ທີ່ປະໜຸມໄດ້ເສັນອົດການເພື່ອໃຫ້ສາມາຊີກາ ເລືອກເພື່ອນຳໄປພັດທະນາຄຳແຄລງ ທັງໝົດ 20 ຄຳການ ກາລັງມີຕິດເລືອກຄຳການໃໝ່ວິຊີ Delphi process ກລາວເກືອ ຄຳການທັງໝົດຖຸກສ່າງໄປຢ່າງອຸ່ນອະນຸມາໂຣຄຂ້ອທີ່ເປັນ ສາມາຊີກສາມຮູມາຕິສ້ຳມ່ານແທ່ປະເທດໄທຢານທາງຈດໝາຍອີເລີກໂຮນອິກສ໌ ເພື່ອເລືອກຄຳການທີ່ສາມາຊີກາ ພິຈາລະນາ ແລ້ວວ່າມີຄວາມສຳຄັນແລະ ມີຄວາມທຳມະນຸດທາງໃນເວັບປະກິບຕີ ໂດຍເປັນກາລັງຄະແນນເສີ່ງເລືອກແບບລັບ ແກ່ນທີ່ ກາຮັດເລືອກ ຕີ່ຈະເລືອກຄຳການທີ່ມີຜູ້ເລືອກອ່ານ້ອຍຮ້ອຍລະ 80 ມາພັດທະນາຄຳແຄລງ ສາມາຊີກາ 67 ທ່ານມີມີຕີ ເລືອກຄຳການທາງຄລິນິກທີ່ສຳຄັນ 18 ຄຳການ ຜຶ້ງປະກອບດ້ວຍຄຳການທີ່ເກື່ອງກັບ ດຳນິຍາມ ກາຮັນທະເບີນຍາ ປະສິທິພິລ ຄວາມປລອດກັຍແລະ ກາຮັດຕັ້ງກົມື້ມື້ກັນ (immunogenicity) ກາຮອນມານການໃໝ່ຢ່າຈາກຂັ້ນປຶງໃໝ່ ແນ່ນໄປຂັ້ນປຶງໃໝ່ (extrapolation) ກາຮສັບປະລິຍາ (switching) ກາຮທົດແທນຢາອັນໂນມືຕີ (automatic substitution) ກາຮສັ່ງຈ່າຍຢາ ກາຮດູແລ ແລະ ເຝ່າຮະວັງຄວາມປລອດກັຍດ້ານຢາ (pharmacovigilance) ກາຮ ຍອມຮັບການໃໝ່ຢ່າຊີວັດຖຸເລີຍແບບ ແລະ ກາຮບຣີຫາຮຄວາມເສີ່ງ (risk management) ດັ່ງຕ່ອໄປນີ້

Issues to address	Clinical question
Definition	1. How to define biosimilar? 2. How to define biocopy, biomimic, and intended copy?
Regulation/Approval process	3. What is the appropriate approval process for biosimilar?
Efficacy, safety, and immunogenicity	4. Are biosimilars as effective as their reference products? 5. Are biosimilars as safe as their reference products?

	6. Is immunogenicity related to biosimilars comparable to that related to their reference products?
	7. Should biosimilars be prescribed as the first biologics?
Extrapolation of indications	8. Can the data related to a biosimilar approved for an indication be extrapolated to other indications, in which the reference products have been approved?
Switching	9. Can one switch from originators to biosimilars? e.g. Mabthera → Truxima 10. Can one switch from a biosimilar to another biosimilar within the same reference product? e.g. Remsima (Infliximab) → Ixifi (Infliximab) 11. Can one switch from biosimilars to originators? e.g. Truxima (Rituximab) → Mabthera (Rituximab)
Interchangeability (Automatic substitution)	12. Should original products and biosimilars be interchangeable with each other in ‘pharmacies’ (automatic substitution)?
Naming when prescribing biosimilars	13. How to appropriately prescribe a specific biosimilar, Generic vs. Brand name?
Patient care/safety	14. Should patients be informed when switching from an originator to a biosimilar? 15. How to monitor when use a biosimilar? 16. How to monitor when switching from an originator to a biosimilar?
Biocopy/Biomimic, intended copy	17. Are the use of biocopy acceptable?
Risk management	18. Should post-marketing pharmacovigilance study be developed and implemented for the use of biosimilars in Thailand?

2. รวมหลักฐานและทบทวนวรรณกรรม

หลังจากนี้คณะกรรมการได้ร่วมกันค้นหาและทบทวนวรรณกรรมทางการแพทย์ โดยคณะกรรมการฯ ได้ขอข้อมูลจากบริษัทเวชภัณฑ์ผู้ผลิตและจำหน่ายชีวัวตุคล้ายคลึงที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาชีวัวตุคล้ายคลึงในประเทศไทยโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาภายใน 31 ธันวาคม 2563 จากการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พบยาชีวัวตุคล้ายคลึงสำหรับโรครูมาติกและออโตอิมมูนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีวัวตุคล้ายคลึงที่ได้แก่ Truxima®, Rixathon®, Reddeditux®, Rilixima®, Remsima®, Ixifi®, Erelzi®, Nepexto®, Amgevita®, Hyrimoz®, Hulio®, Abrilada®, และ Exemptia® (ตารางที่ 1) แต่จากการสอบถามบริษัท Exeltis จำกัด ซึ่งเป็นบริษัทเวชภัณฑ์จำหน่าย

Rilixima[®] แจ้งว่ายังไม่มีแผนการจัดจำหน่าย Rilixima[®] ในประเทศไทย คณะกรรมการจึงมีมติว่าจะไม่ทบทวนวรรณกรรมสำหรับยาที่นี้

ข้อมูลทางการแพทย์ที่ใช้ประกอบการพิจารณา ได้แก่ การศึกษาที่ใช้ประกอบการขึ้นทะเบียนตัวรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทย United State Food and Drug Administration (US FDA) และ European Medicines Agency (EMA) และข้อมูลการศึกษาการใช้ยาจริง (real world data) โดยคณะกรรมการฯ ได้สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลสารานุกรม ได้แก่ Medline (PubMed[®]) และเว็บไซต์ของ US FDA และ EMA จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2563

3. เสนอและลงมติเลือกคำแผลงฯ

คณะกรรมการกลางฯ คณะกรรมการฯ และสมาชิกฯ ทั้งหมดได้เข้าร่วมประชุมพร้อมกันเมื่อวันที่ 30-31 มกราคม 2564 เพื่อรับฟังผลการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องและเสนอคำแผลงฯ โดยทำงานเป็นกลุ่มย่อยเพื่อระดมความคิด หลังจากนั้นที่ประชุมลงมติเลือกคำแผลงฯ

การลงมติใช้วิธีมาตราฐานคือ nominal group process แบบลงคะแนนลับด้วย electronic voting system กล่าวคือ ให้มีการลงคะแนนในแต่ละคำแผลงฯ ได้ 2 รอบ โดยใช้เกณฑ์ดังต่อไปนี้

เกณฑ์การลงมติรอบแรก

- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแผลงฯ นั้นได้อย่างน้อยร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแผลงฯ นั้นผ่านมติจากที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแผลงฯ นั้นได้น้อยกว่าร้อยละ 75 ให้เปิดการอภิปรายทั้งจากผู้ที่เห็นด้วยและไม่เห็นด้วยกับคำแผลงฯ นั้น หลังจากนั้นให้ลงมติใหม่อีกรอบ

เกณฑ์การลงมติรอบที่สอง

- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแผลงฯ นั้นได้อย่างน้อยร้อยละ 60 ให้ถือว่าคำแผลงฯ นั้นผ่านมติจากที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแผลงฯ นั้นได้น้อยกว่าร้อยละ 60 ให้ถือว่าคำแผลงฯ นั้นไม่ผ่านมติจากที่ประชุมและที่ประชุมไม่เสนอคำแผลงฯ นั้น

คุณภาพของหลักฐานทางการแพทย์ (level of evidence) และระดับของคำแผลงฯ (grade of recommendation) ของแต่ละคำแผลงฯ นั้น อ้างอิงจากแนวทางของมหาวิทยาลัย Oxford (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) ปีพ.ศ. 2554¹ หลังจากนั้นที่ประชุมลงมติถึงความเห็นพ้องต้องกัน (agreement) ของคำแผลงฯ เหล่านั้น

หลังจากได้คำแผลงฯ เป็นต้นแล้ว ทางสมาคมฯ ได้ทำประชาพิจารณ์สำหรับคำแผลงฯ นี้ โดยได้ขอความคิดเห็นจากอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติซึมที่มีได้มีส่วนร่วมในการทำคำแผลงฯ นี้ 2 ท่าน ได้แก่ พศ.

พญ.อัจฉรา กุลวิสุทธิ์ คณบดีแพทยศาสตรศิริราชพยาบาล และ พศ.พญ.พันธุ์จง หาญวิวัฒนกุล คณบดีแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ และองค์กรหรือสถาบันที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม กรมบัญชีกลาง ซึ่งรวมลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่สมาคมแพทย์ผิวนังแห่งประเทศไทย และโรงพยาบาลรัฐบาลที่มีอายุรแพทย์หรือกุมารแพทย์โรคข้อและรูมาติสซึ่มปฏิบัติงานอยู่ นอกจากนี้คณบดีทำงานฯ ยังได้นำเสนอคำแฉลงฯ ทั้งหมด พร้อมแสดงหลักฐานทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องในการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมรูมาติสซึ่มแห่งประเทศไทย เมื่อวันที่ 12 มีนาคม 2564 หลังจากนั้นได้เปิดให้มีการอภิปรายและแสดงความคิดเห็นอย่างอิสระ ท้ายที่สุดคณบดีทำงานฯ ได้รวบรวมความเห็นและคำแนะนำต่าง ๆ แล้วนำมาร่างแก้ไขและปรับปรุงคำแฉลงฯ ตามความเหมาะสมสมควรได้เป็นคำแฉลงฯ ฉบับปัจจุบัน

อนึ่งสมาคมฯ มีแผนการปรับปรุงคำแฉลงฯ เมื่อมีข้อมูลทางการแพทย์ใหม่ที่เกี่ยวข้องตามความเหมาะสมสม



คำແຄລງຈັນທາມຕີທີ່ 1

ยาชีວັດຖຸຄລ້າຍຄລື່ງ ໝາຍຄື່ງຢາຊືວັດຖຸທີ່ມີລັກຂະນະຄລ້າຍຄລື່ງກັນໃນແໜ່ງຄຸນກາພ ດວມປລອດກັຍແລະ
ປຣະສິທຶນກາພເມື່ອເປີຍບໍເຫັນກັບຢາຊືວັດຖຸຕົ້ນແບບທີ່ມີກາຮົກຄາວຢ່າງຄຽບຄົວສມບູຮົນ

ຄຸນກາພຂອງຫລັກຮູ້ານະດັບ 5, ຮະດັບຂອງຄຳແນະນຳ D, ດວມເຫັນພັ້ນທີ່ຕ້ອງກັນຮ້ອຍລະ 100

ຈາກກາຮົກທຸນວະຮຸນກຣມທາງກາຮົກແພທຍ໌ທີ່ເກີ່ຽວຂ້ອງກັບກາຮົກໃຫ້ຄຳນິຍາມຂອງຢາຊືວັດຖຸຄລ້າຍຄລື່ງຈາກ
ອົງກົດຮ່ອສັດບັນທີ່ເກີ່ຽວຂ້ອງ ໄດ້ແກ່ United State Food and Drug Administration (US FDA), European
Medicines Agency (EMA), ອົງກົດກາຮອນາມີໂລກ [World Health Organization (WHO)] ແລະ ສຳນັກງານ
ຄະນະກຣມກາຮອນາຫາຮແລະ ຍາປະເທດໄທພບກາຮໃຫ້ຄຳນິຍາມ ດັ່ງນີ້

US FDA ໃຫ້ຄຳນິຍາມວ່າ A biologic product that is highly similar to an approved biologic
product (the “reference,” “originator,” or “biooriginator” product) and that has no clinically
meaningful differences in safety or effectiveness as compared to the reference product²

EMA ໃຫ້ຄຳນິຍາມວ່າ A biotherapeutic product that is similar in terms of quality, safety
and efficacy to an already licensed reference biotherapeutic product³

ອົງກົດກາຮອນາມີໂລກ ໃຫ້ຄຳນິຍາມວ່າ A biologic medicinal product highly similar to another
biological medicine already marketed in the EU (the so-called ‘reference medicine’)⁴

ສຳນັກງານຄະນະກຣມກາຮອນາຫາຮແລະ ຍາ ໃຫ້ຄຳນິຍາມວ່າ ຍາຊືວັດຖຸຄລ້າຍຄລື່ງ ໝາຍຄື່ງ ຍາຊືວັດຖຸທີ່ມີ
ລັກຂະນະຄລ້າຍຄລື່ງກັນໃນແໜ່ງຄຸນກາພ ດວມປລອດກັຍ ແລະ ປຣະສິທຶນກາພ ເມື່ອເປີຍບໍເຫັນກັບ ຍາຊືວັດຖຸອ້າງອີງທີ່
ໄດ້ຮັບກາຮົກຂຶ້ນທະເບີຍນແລ້ວຢ່າງເຕີມຮູບແບບ ໂດຍຢາຊືວັດຖຸຄລ້າຍຄລື່ງຕ້ອງມີ International Nonproprietary
Name (INN) ເດີວກັນກັບຢາຊືວັດຖຸອ້າງອີງ⁵

ຜູ້ເຂົ້າໝາຍພິຈາລະນາແລ້ວວ່າຄຳນິຍາມຂອງແຕ່ລະສັດບັນມີຄວາມໄກລ໌ເຄີຍກັນມາກ ຈຶ່ງໃຫ້ຄຳນິຍາມໂດຍ
ອ້າງອີງຈາກນິຍາມທີ່ສຳນັກງານຄະນະກຣມກາຮອນາຫາຮແລະ ຍາກຳຫັດໄວ້ ແຕ່ເປີຍນຳຄໍາວ່າ ຍາຊືວັດຖຸ “ອ້າງອີງທີ່ໄດ້ຮັບ
ກາຮົກຂຶ້ນທະເບີຍນແລ້ວ” ເປັນຢາຊືວັດຖຸ “ຕົ້ນແບບ” ຜຶ້ງຕຽບກັບຄໍາວ່າ biooriginator ເພື່ອໃຫ້ເກີດຄວາມໜັດເຈນຍິ່ງຂຶ້ນ

คำແຄລງຈັນທາມຕີທີ່ 2

ຢາຊືວັດຖຸເລີຍແບບ ໝາຍຄື່ງ ຍາຊືວັດຖຸທີ່ເຈຕາລອກເລີຍນໃຫ້ຄລ້າຍກັບຢາຊືວັດຖຸຕົ້ນແບບ
ແຕ່ຍັງຂາດຫລັກຮູ້ານທີ່ແສດງໃຫ້ເຫັນຄື່ງຄວາມຄລ້າຍຄລື່ງຢ່າງໜັດເຈນທັງໃນແໜ່ງຄຸນລັກຂະນະ
ທາງເຄມືກາຍກາພແລະ ຂົວກາພ ແລະ ດວມສມບູຮົນດ້ານກາຮົກຄາວທາງຄລິນິກ

ຄຸນກາພຂອງຫລັກຮູ້ານະດັບ 5, ຮະດັບຂອງຄຳແນະນຳ D, ດວມເຫັນພັ້ນທີ່ຕ້ອງກັນຮ້ອຍລະ 100

จากการทบทวนวรรณกรรมทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการให้คำนิยามของยาชีววัตถุเลียนแบบพบว่า Mysler E และคณะ⁶ ได้ให้คำนิยามไว้ว่า Intended copy of biologic หมายถึงยาชีววัตถุที่ลอกเลียนแบบยาชีววัตถุต้นแบบที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว แต่ไม่เข้าเกณฑ์การรับรองว่า yan เป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงจากการอนามัยโลก, EMA, หรือ US FDA เนื่องจากขาดข้อมูลที่แสดงความคล้ายคลึงกับยาต้นแบบ ได้แก่ ขาดข้อมูลด้านการวิเคราะห์โครงสร้าง (structure) และการทำงาน (function) ขาดข้อมูลการศึกษาทางคลินิก หรือมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิก แต่มีคุณภาพต่ำหรือมีข้อจำกัด ในขณะที่ Dörner T. และ Kay J.⁷ กล่าวว่า biomimic หมายถึงยาชีววัตถุที่กล่าวอ้างว่าคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้ว แต่ไม่มีข้อมูลสนับสนุนเพียงพอ จึงไม่ได้รับการรับรองว่าเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงจากสถาบันที่กำกับดูแล ยกลุ่มนี้อาจเรียกในชื่ออื่นต่าง ๆ กัน ได้แก่ biocopy, intended copy, non-comparable biological product หรือ nonregulated biologic เป็นต้น นอกจากนี้ Castañeda-Hernández, G. และคณะ⁸ กล่าวถึงยาชีววัตถุเลียนแบบว่าเป็น non-innovator biopharmaceutical product ซึ่งไม่เหมือนยาชีววัตถุคล้ายคลึง เนื่องจากไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ามีความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบ

ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงมีความเห็นพ้องต้องกันว่า ยาชีววัตถุเลียนแบบ หมายถึง ยาชีววัตถุที่ตั้งใจลอกเลียนให้คล้ายกับยาชีววัตถุต้นแบบ แต่ยังขาดหลักฐานที่แสดงให้เห็นถึงความคล้ายคลึงได้ชัดเจนในด้านคุณลักษณะทางเคมีกายภาพและชีวภาพ และความสมบูรณ์ด้านการศึกษาทางคลินิก

คำແຄລັງຈັນທາມຕີທີ່ 3

กระบวนการพิจารณาเพื่อนำมุติรับรองยาชีววัตถุคล้ายคลึงประกอบด้วยการศึกษาเชิงวิเคราะห์ การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาสับเปลี่ยนยาเพื่อเปรียบเทียบระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุต้นแบบว่าเท่าเทียมหรือไม่ด้อยไปกว่ากันทั้งในแง่โครงสร้าง คุณสมบัติ เกสัชจนศาสตร์ เกสัชพลศาสตร์ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการกระตุนภูมิคุ้มกัน

คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

จากการทบทวนกระบวนการพิจารณาเพื่อนำมุติรับรองยาชีววัตถุคล้ายคลึงจากสถาบันที่กำกับดูแลฯ ได้แก่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา⁵, US FDA², EMA³, และองค์กรอนามัยโลก⁴ พบร่วมกับ สมอดคล้องกัน กล่าวคือ ต้องมีการแสดงหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงเหมือนหรือคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบอย่างครบถ้วนสมบูรณ์ (totality of evidence) โดยต้องประกอบด้วยการศึกษาดังต่อไปนี้

● การศึกษาเชิงวิเคราะห์ (analytical study)

ประกอบด้วยการศึกษาวิเคราะห์โครงสร้าง (structure) และการทำงาน (function) ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงว่ามีคุณสมบัติหรือลักษณะที่คล้ายคลึงหรือแตกต่างจากยาชีววัตถุต้นแบบ

ในการวิเคราะห์โครงสร้างนั้นควรจะประกอบด้วยการศึกษาโครงสร้างปฐมภูมิ (primary structure) และโครงสร้างทุติยภูมิ (secondary structure หรือ higher-order structure หรือ post-translational modification) รวมถึงแต่ไม่จำกัดเฉพาะรูปแบบต่าง ๆ ของไกลโคโปรตีน (glycoform) ฤทธิ์ทางชีวภาพ (biological activity) ความบริสุทธิ์ (purity) สิ่งปนเปื้อน (impurity) สารปลีกย่อยที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ (product-related active substance หรือ variant) และคุณสมบัติด้านเคมีภูมิคุ้มกัน (immunochemical property) รูปแบบต่าง ๆ ของไกลโคโปรตีน (glycoform) ฤทธิ์ทางชีวภาพ (biological activity) ความบริสุทธิ์ (purity) สิ่งปนเปื้อน (impurity) สารปลีกย่อยที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ (product-related active substance หรือ variant) และคุณสมบัติด้านเคมีภูมิคุ้มกัน (immunochemical property) โดยจะต้องเป็นการเปรียบเทียบแบบ head-to-head ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบ และถ้าพบความแตกต่างจะต้องมีการประเมินผลกระทบของความแตกต่างนั้นต่อประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน⁴

ในการวิเคราะห์การทำงานนั้นควรประกอบด้วยการศึกษาเกี่ยวกับ³

- ความสามารถของยาในการจับกับแอนติเจนเป้าหมาย (target antigen)
- ความสามารถของยาในการจับกับ isoforms ของ Fc gamma receptors ที่เกี่ยวข้อง 3 ชนิด ได้แก่ Fc γ RI, Fc γ RII, และ Fc γ RIII, และ FcRn และ คอมพลิเม้นท์ C1q
- หน้าที่ของส่วน Fab ได้แก่ การเข้าจับกับ soluble ligand เพื่อทำให้หมดฤทธิ์ (neutralization of a soluble ligand) การกระตุ้นหรือยับยั้งตัวรับ (receptor)
- หน้าที่ของส่วน Fc ได้แก่ ความเป็นพิษต่อเซลล์ที่ขึ้นกับแอนติบอดี (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC) ความเป็นพิษต่อเซลล์ที่ขึ้นกับคอมพลิเม้นท์ (complement-dependent cytotoxicity; CDC) และการกระตุ้นคอมพลิเม้นท์
- หน้าที่ของส่วน Fab ได้แก่ การเข้าจับกับ soluble ligand เพื่อทำให้หมดฤทธิ์ (neutralization of a soluble ligand) การกระตุ้นหรือยับยั้งตัวรับ (receptor)
- หน้าที่ของส่วน Fc ได้แก่ ความเป็นพิษต่อเซลล์ที่ขึ้นกับแอนติบอดี (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC) ความเป็นพิษต่อเซลล์ที่ขึ้นกับคอม

พลิเมนท์ (complement-dependent cytotoxicity; CDC) และการกระตุ้นคอมพลิเมนท์

- การศึกษาในสัตว์ทดลอง (non-clinical หรือ *in vivo* study)

การศึกษาในสัตว์ทดลองให้เน้นการประเมินความเหมือนกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบด้านเภสัชศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์และความปลอดภัย²⁻⁴ โดยศึกษาในยาที่มีระดับความเข้มข้นต่าง ๆ กัน³ รวมถึงขนาดยาที่จะใช้ในการรักษาในคนด้วย และการให้ยาซ้ำหลายครั้ง (repeated dose) เพื่อประเมินความปลอดภัยและการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในกรณีที่ได้รับยาหลายครั้งในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง⁴

นอกจากนี้ EMA ได้กำหนดไว้เพิ่มเติมจากสถาบันอื่น กล่าวคือ อาจไม่จำเป็นต้องทำการศึกษาในสัตว์ทดลอง หากมีการศึกษาแสดงให้เห็นว่ายาชีววัตถุที่ขอขึ้นทะเบียนนั้นมีลักษณะคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบในด้านโครงสร้างและการทำงานแล้ว อย่างไรก็ได้ EMA อาจพิจารณาเสนอให้ทำการศึกษาในสัตว์ทดลองเพิ่มเติม ในกรณีที่ตรวจพบว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ขอขึ้นทะเบียนนั้นมีส่วนประกอบหรือคุณลักษณะบางอย่างที่ไม่พบในยาชีววัตถุต้นแบบ มีส่วนประกอบบางอย่างที่มีปริมาณมากกว่ายาชีววัตถุต้นแบบอย่างมีนัยยะ หรือมีส่วนประกอบในสูตรยา (formulation) เช่น ส่วนประกอบที่ไม่ใช่ตัวออกฤทธิ์ ที่ไม่พบในยาชีววัตถุต้นแบบ

- การศึกษาทางคลินิกด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และพลศาสตร์ (pharmacodynamics)

องค์กรอนามัยโลกแนะนำให้มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบ head-to-head ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบด้านเภสัชจลนศาสตร์และพลศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยยาชีววัตถุต้นแบบ โดยใช้ขนาดยาและรูปแบบ (form) เดียวกับยาชีววัตถุต้นแบบและเป็นการศึกษาทั้งแบบให้ยาครั้งเดียว (single dose) และสลับกลุ่ม (cross-over) นอกจากนี้ควรกำหนดเกณฑ์ที่แสดงว่ามีชีวสมมูล (bioequivalence) ไว้ล่วงหน้าก่อนทำการศึกษา โดยทั่วไปแนะนำเกณฑ์มาตรฐานคือ 80-125% equivalence margin ร่วมกับ 90% confidence interval⁴

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาและ EMA แนะนำว่าในจากการศึกษาในผู้ป่วยแล้ว ควรทำการศึกษาในคนปกติสุขภาพแข็งแรงประกอบการพิจารณาด้วย

- การศึกษาประสิทธิภาพ (efficacy) ความปลอดภัย (safety) และการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity)

แนะนำให้ศึกษาในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยยาชีววัตถุต้นแบบ โดยให้ทำการศึกษาแบบสุ่มและควบคุม เปรียบเทียบแบบ head-to-head ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบ ชนิด equivalence trial ซึ่งจำเป็นต้องใช้ประชากรศึกษาจำนวนมาก ดังนั้นอาจพิจารณา

ทำการศึกษาแบบ non-inferiority trial ได้ถ้ามีเหตุผลสนับสนุนเพียงพอ²⁻⁴ นอกจากนี้สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาโตอยด์ (rheumatoid arthritis) EMA ยอมรับ equivalence margin สำหรับผลลัพธ์หลัก (primary outcome) แบบสมมาตรไว้ที่ American College of Rheumatology response 20 (ACR20) $\pm 14\%$ ⁹ ถึง $\pm 15\%$ ¹⁰ ในขณะที่ US FDA กำหนด equivalence margin สำหรับ ACR20 แบบไม่สมมาตรคือ -12% และ 15%² และยังกำหนดว่า จะต้องมีการสับเปลี่ยนยา (switching) อย่างน้อย 1 ครั้งด้วย ในขณะที่สถาบันอื่นไม่ได้กำหนดเรื่อง การศึกษาสับเปลี่ยนยาไว้ในกรณีการอนุมัติรับรองยาชีววัตถุคล้ายคลึง

คำແດລງຈັນທາມຕີທີ່ 4

ยาชีวວັດຖຸຄລ້າຍຄລຶງມີປະສິທິອົກພາບ ຄວາມປລອດກັຍ ແລະ ກຮຣະຕຸນຄູມືຄຸ້ມກັນ

ເຫັນເຫັນຢ່າຍເຊີວັດຖຸຕຸ້ນແບບ

ຄຸນກາພຂອງຫລັກສູນຮະດັບ 2, ຮະດັບຂອງຄຳແນະນຳ B, C, ຄວາມເຫັນພົອທັງກັນຮ້ອຍລະ 100

จากการบททวนวรรณกรรมทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับยาชีวວັດຖຸสำหรับรักษารோครูมาติกและอื่นๆ ที่มีจำนวนน้อยในประเทศไทยทั้ง 12 รายการ (ตารางที่ 2) พบยา 10 รายการ ได้แก่ Truxima®, Rixathon®, Remsima®, Ixifi®, Erelzi®, Nepexto®, Abrilada®, Amgevita®, Hyrimoz®, และ Hulio® มีข้อมูลแสดงให้เห็นว่ายาทั้งหมดนี้คล้ายคลึงกับยาชีวວັດຖຸຕຸ້ນແບບທີ່ด้านກາຍກາພ¹¹⁻²⁴ การศึกษาในสัตว์ทดลอง 18,19,23,25-30 ด้านເກສ້າຈລນສາສත໌ຣແລ້ວພລສາສත໌ຣ^{12,27,28,31-42} ປະສິທິອົກພາບ ຄວາມປລອດກັຍ ແລະ ກຮຣະຕຸນຄູມືຄຸ້ມກັນ^{9,10,20,32,38,41,43-54} นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการสับเปลี่ยนจากยาชีวວັດຖຸຕຸ້ນແບບไปเป็นยาชีวວັດຖຸคล้ายคลึงที่แสดงให้เห็นว่าการสับเปลี่ยนยาไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงและยังคงมีປະສິທິອົກພາບ เท่ากับการรักษาด้วยยาชีวວັດຖຸຕຸ້ນແບບโดยไม่มีการสับเปลี่ยนยา^{9,10,44,45,48-50,53,55-57} โดยทั้งหมดเป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาโตอยด์ ยกเว้น Remsima® ที่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยืด (ankylosing spondylitis) ด้วย^{58,59}

ส่วน Redditux® มีการศึกษาทางด้านກາຍກາພພວມว่ามีໂຄຮງສ້າງໃນດ້ານ charge heterogeneity patterns แตกต่างจากยาชีวວັດຖຸຕຸ້ນແບບ คือ Rituximab (Mabthera®)^{60,61} ແຕ່ມีการทำงานคล้ายคลึงกับยาชีวວັດຖຸຕຸ້ນແບບ⁶¹ อย่างไรก็ไดໆงานວິຈີຍດັ່ງກ່າວຍ່າງໄມ້ໄດ້ຮັບກາປປະເມີນຄຸນກາພງານວິຈີຍຈາກ US FDA ທີ່ອ EMA ແລະ ຍັງພາດຂຶ້ນມູນໃນສັດວົດດ້ານ ສ່ວນກາຮັກທາງຄລິນິກ້ນກໍານົດກາວອົກແບບງານວິຈີຍມີໄດ້ເປັນກາຮັກ ແບບ equivalence ທີ່ອ non-inferiority trial ເພື່ອດູປະສິທິອົກພາບ ຄວາມປລອດກັຍ ແລະ ກຮຣະຕຸນຄູມືຄຸ້ມກັນ ໂດຍຕຽງ ແຕ່ຈຸດປະສົງຄໍ່າລັກເປັນກາປປະເປົຍເຫັນດ້ານເກສ້າຈລນສາສත໌ຣແລ້ວພລສາສත໌ຣ ພາດປະຊາກສັກຫຼົງ ອາຈະໄມ້ເພີຍພອທີ່ຈະແສດງຄວາມຄລ້າຍຄລຶງກັນທາງດ້ານຄລິນິກະຫວ່າງຍາ Redditux® ແລະ ຍາເຊີວັດຖຸຕຸ້ນແບບ

ได้⁶² ดังนั้นผลการวิจัยนี้ที่แสดงว่า Redditux® และยาชีวัวตุตันแบบไม่แตกต่างกันในทางคลินิกจึงอาจเป็นผลลบลง นอกจานนี้ Redditux® ไม่มีการศึกษาที่มีการสับเปลี่ยนยาจากยาชีวัวตุตันแบบไปเป็นยาชีวัวตุคัญคล้ายคลึง

ในขณะที่ Exemptia® นั้นมีข้อมูลแสดงความคล้ายคลึงกับยาชีวัวตุตันแบบ คือ Adalimumab (Humira®) ด้านกายภาพ⁶³ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการกระตุนภูมิคุ้มกัน⁶⁴ งานวิจัยดังกล่าวยังไม่ได้รับการประเมินคุณภาพงานวิจัยจาก US FDA หรือ EMA ส่วนการศึกษาทางคลินิกนั้นการออกแบบงานวิจัยมิได้เป็นการศึกษาแบบ equivalence หรือ non-inferiority trial และกำหนด equivalence margin สำหรับ ACR20 ในงานวิจัยนี้ไว้ที่ $\pm 28\%$ ซึ่งกว้างกว่า equivalence margin สำหรับ ACR20 ที่กำหนดโดย USFDA² และ EMA^{9,10} ดังนั้นผลการวิจัยนี้ที่แสดงว่า Exemptia® และยาชีวัวตุตันแบบไม่แตกต่างกันในทางคลินิกจึงอาจเป็นผลลบลง ส่วนข้อมูลในสัตว์ทดลองและข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์และพลศาสตร์ในคนนั้นเป็นรายงานผลการวิจัยจากบริษัทผู้ผลิต โดยมิได้ตีพิมพ์ในวารสารที่มีระบบการประเมินบทความก่อนการตีพิมพ์ (peer-review journal) และยังไม่ได้รับการประเมินคุณภาพงานวิจัยจาก US FDA หรือ EMA นอกจากนี้ยังขาดข้อมูลการศึกษาที่มีการสับเปลี่ยนยาจากยาชีวัวตุตันแบบไปเป็นยาชีวัวตุคัญคล้ายคลึง

ปัจจุบัน Redditux® และ Exemptia® ยังไม่ได้รับการรับรองการเป็นยาชีวัวตุคัญคล้ายคลึงจาก US FDA หรือ EMA

จากการลงมติในที่ประชุมพบว่าทุกคนเห็นพ้องต้องกันว่า Truxima®, Rixathon®, Remsima®, Ixifi®, Erelzi®, Nepexto®, Abrilada®, และ Amgevita® เป็นยาชีวัวตุคัญคล้ายคลึงตามนิยามและกระบวนการรับรองตามมาตรฐานสากล ส่วน Hyrimoz® และ Hulio® มีผู้เห็นด้วย 98%, Exemptia® มีผู้เห็นด้วย 21%, และ Redditux® มีผู้เห็นด้วย 2%

คำແລ່ງຈັນທາມຕີທີ່ 5

ยาชีวัวตุคัญคล้ายคลึงสามารถใช้เป็นยาลำดับแรกเข่นเดียวกับยาชีวัวตุตันแบบ

คุณภาพของหลักฐานระดับ 2, ระดับของคำแนะนำ B, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

จากการทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยาชีวัวตุคัญคล้ายคลึงที่มีจำหน่ายในประเทศไทยทั้ง 10 รายการฯ พบร่วมกันว่าทุกตัวมีข้อมูลแสดงให้เห็นว่ายาทั้งหมดนี้คล้ายคลึงกับยาชีวัวตุตันแบบทั้งด้านกายภาพ¹¹⁻²⁴ การศึกษาในสัตว์ทดลอง^{18,19,23,25-30} ด้านเภสัชจลนศาสตร์และพลศาสตร์^{12,27,28,31-42} ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการกระตุนภูมิคุ้มกัน^{9,10,20,32,38,41,43-55,58,59} การศึกษาทางคลินิกของยาชีวัวตุคัญคล้ายคลึงเหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่เริ่มการรักษาด้วยยาชีวัวตุคัญคล้ายคลึงในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อร้ำอยู่ (เฉพาะ Remsima® ได้ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยืดด้วย) ที่ไม่เคย

ได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุมาก่อนเลย (biologic naïve) ดังนั้นผู้เขี่ยวชาญจึงมีมติเป็นเอกฉันท์ว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถใช้เป็นยาลำดับแรกได้ เช่นเดียวกับยาชีววัตถุต้นแบบ

คำແຄລັງຈັນທາມຕີ່ 6

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถอนุமານໃຊ້ໃນໂຮຄອືນທີ່ຢາຂົວວັດຖຸຕົ້ນແບບໄດ້ຮັບການຮັບຮອງ
ທາກມີຂໍ້ອມູລແສດງໃຫ້ເຫັນວ່າກລໄກກາຮອກຄຸທີ່ ແກສໜຈລນຄາສຕຣ ແກສໜພລຄາສຕຣ ພລຂ່າງເຕີຍ
ແລກກະຮະຕຸນກຸມືຄຸມກັນເໜືອນກັບໂຮຄທີ່ທໍາການສຶກໝາໄວ

ຄຸນກາພຂອງຫລັກສູານຮະດັບ 5, ຮະດັບຂອງຄຳແນະນຳ D, ຄວາມເຫັນພັ້ງຕ້ອງກັນຮ້ອຍລະ 100

ສໍານັກງານຄະນະກຽມກາຮອາຫາຮແລະຍາປະເທສໄທ⁵ ສහຮັບ² ສຫກພູໂຮປ³ ແລະອົງກົກອນນາມຍໂລກ^{4,65} ເຫັນພັ້ງຕ້ອງກັນວ່າ ກາຮອນຸມານຫຼືຂໍ້ອໝາຍກາຮໃໝ່ຢາຂົວວັດຖຸคล้ายคลึงຈາກຂົ້ນປ່ອງໃຫ້ໜຶ່ງທີ່ໄດ້ສຶກໝາໄປແລ້ວໃນຢາຂົວວັດຖຸคล้ายคลึงໄປບ່າຍຂົ້ນປ່ອງໃຫ້ໜຶ່ງ (extrapolation) ທີ່ຍັງໄມ້ໄດ້ສຶກໝາໄມ່ຄວາມເກີດຂຶ້ນໂດຍອັຕໂນມັດ ແຕ່ກີ້າຈກະທຳໄດ້ ທາກມີຫລັກສູາເຊິ່ງປະຈັກແສດງໃຫ້ເຫັນວ່າຢາຂົວວັດຖຸคล้ายคลึงເໜືອນຫຼືອົກລ້າຍຄົງກັບຢາຂົວວັດຖຸຕົ້ນແບບຍ່າງຄຽບຄ້ວນສົມບູຮົນ (totality of evidence) ແລະຕ້ອງມີຂໍ້ອມູລເພີ່ມຕົມປະກອບການພິຈາລານ ໄດ້ແກ່ກລໄກກາຮອກຄຸທີ່^{2-5,65} ແກສໜຈລນຄາສຕຣ ແລະ ແກສໜພລຄາສຕຣ^{3,4} ຄວາມປລອດກັຍ^{2,3} ແລະກາຮະຕຸນກຸມືຄຸມກັນ^{3,4} ທີ່ເກີດຈາກຢາຂົວວັດຖຸຕົ້ນແບບໃນໂຮຄທີ່ຢາຂົວວັດຖຸคล้ายคลึงໄດ້ສຶກໝາໄປແລ້ວຕ້ອງເໜືອນຫຼືໄກລ້າເຕີຍກັບໂຮຄອືນທີ່ຈະອຸນຸມານຂໍ້ອມູລໄປໃ້ ຈຶ່ງຈະສາມາດຂ່າຍຍາຂົ້ນປ່ອງໃຫ້ອໝາຍຂົວວັດຖຸคล้ายคลึงໄປບ່າຍຂົ້ນປ່ອງໃຫ້ໃນໂຮຄອືນທີ່ໄມ້ໄດ້ສຶກໝາໄດ້ໂດຍໄມ່ຈໍາເປັນຕ້ອງທໍາການສຶກໝາຍຢາຂົວວັດຖຸคล้ายคลึงໃນທຸກຂົ້ນປ່ອງໃຫ້ເໜືອນຢາຂົວວັດຖຸຕົ້ນແບບ

คำແຄລັງຈັນທາມຕີ່ 7

ກາຮສັບປະລິຍນກາຮຮັບຢາຂົວວັດຖຸຕົ້ນແບບໄປເປັນຢາຂົວວັດຖຸคล้ายคลึงສາມາດກະທຳໄດ້

ຄຸນກາພຂອງຫລັກສູານຮະດັບ 2, ຮະດັບຂອງຄຳແນະນຳ B, ຄວາມເຫັນພັ້ງຕ້ອງກັນຮ້ອຍລະ 97.7

ຂໍ້ອມູລຈາກຢາຂົວວັດຖຸคล้ายคลึงທັງ 9 ໃນ 10 ຮາຍກາ ຈຶ່ງເປັນກາຮສຶກໝາແບບປກປິດແລະສຸ່ມໃນຜູ້ປ່າຍໂຮຄ ຂ້ອັກເສບຮູມາຕອຍດີ 2 ກລຸ່ມ ກລຸ່ມໜຶ່ງໃໝ່ກາຮສັບປະລິຍນຈາກຢາຂົວວັດຖຸຕົ້ນແບບໄປເປັນຢາຂົວວັດຖຸคล้ายคลึง ເທິຍບກັບກລຸ່ມທີ່ໄດ້ຮັບກາຮຮັບຢາຂົວວັດຖຸຕົ້ນແບບໂດຍໄມ້ມີກາຮສັບປະລິຍນຍາ ພວ່າກາຮສັບປະລິຍນຍາໄມ່ເພີ່ມຄວາມເສື່ອງໃນກາຮເກີດຜລຂ້າງເຕີຍແລະຍັງຄົງມີປະສິທິພາພທ່າກັບກາຮໃໝ່ຢາຂົວວັດຖຸຕົ້ນແບບໂດຍໄມ້ມີກາຮສັບປະລິຍນຍາ^{9,10,44,45,48-50,56,57} ສ່ວນ Remsima[®] ຈຶ່ງເປັນຢາຂົວວັດຖຸคล้ายคลึงຂອງ Remicade[®] (Infliximab) ໄດ້ມີກາຮສຶກໝາໃນຜູ້ປ່າຍໂຮຄຂ້ອັກເສບຮູມາຕອຍດີ⁵³ ແລະໂຮຄຂ້ອງກະຮະຕຸນຫລັງອັກເສບໜິດຕິດຍືດ⁵⁵ ແບບເປີດຈາກຢາ (open-label extension) ທີ່ຕ່ອນນີ້ມາຈາກກາຮສຶກໝາແບບປກປິດແລະສຸ່ມໃນກລຸ່ມຜູ້ປ່າຍທີ່ໄດ້ຢາ Infliximab

ต้นแบบ คือ Remicade® และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา Remsima® นาน 52 สัปดาห์ การศึกษาแบบเปิดฉลากยาปีที่ 3 นี้ได้ให้ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย Remicade® เปลี่ยนมาเป็น Remsima® ได้อีก 48 สัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Remsima® ให้รับยาเดิมต่อได้อีก 48 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าการสับเปลี่ยนการรักษาจากยาชีววัตถุต้นแบบมาเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึง มีประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและการกระตุ้นภูมิคุ้มกันไม่ต่างจากการรักษาด้วยยาชีววัตถุคล้ายคลึงตลอด 3 ปี

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในประเทศไทย (NOR-SWITCH) เป็นการศึกษา non-inferiority trial แบบสุ่มและปกปิดในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังอยู่ด้วย ข้ออักเสบสะเก็ดเงิน (psoriatic arthritis) โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดเชื้อ โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) และโรคลำไส้อักเสบชนิด ulcerative colitis และ Crohn's disease รวมทั้งหมด 498 ราย ที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุต้นแบบ Remicade® มาแบ่งเป็นกลุ่มแบบสุ่มให้ได้รับยาเดิมหรือสับเปลี่ยนมาเป็น Remsima® เป็นเวลา 52 สัปดาห์ พบว่า ประสิทธิภาพในกลุ่มที่สับเปลี่ยนยาไม่ต้อไปกว่ากลุ่มที่ใช้ยาชีววัตถุต้นแบบเดิม⁶⁶ ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงมีมติว่า การสับเปลี่ยนการรักษาจากยาชีววัตถุต้นแบบไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถกระทำได้

อนึ่งผู้เชี่ยวชาญตั้งข้อสังเกตว่า ในปัจจุบันยังมีข้อมูลการศึกษาแสดงถึงประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงสับเปลี่ยนกับยาชีววัตถุต้นแบบไปมาหลายครั้ง (multiple switch) ค่อนข้างจำกัด⁶⁷ การกระทำการดังกล่าวจึงให้ข้อยุ่งยากดุลพินิจของแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วย

คำແຄລງຈັນທາມຕີ່ 8

การสับเปลี่ยนการรักษาจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงไปเป็นยาชีววัตถุต้นแบบอาจกระทำได

คุณภาพของหลักฐานระดับ 2, ระดับของคำแนะนำ B, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

คำແຄລງฯ นີ້ອ້າງອີງມາຈາກการศึกษา 2 การศึกษาแบบสุ่มและปกปิดของ Hulio® ซึ่งเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงของ Humira® (Adalimumab) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังอยู่ด้วย 728 ราย^{47,48} และ Nepexto® ซึ่งเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงของ Enbrel® (Etanercept) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังอยู่ด้วย 528 ราย¹⁰ เป็นเวลา 52 สัปดาห์ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ 1) กลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุคล้ายคลึง 2) กลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุต้นแบบ 3) กลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุคล้ายคลึง 24 สัปดาห์แล้วเปลี่ยนไปเป็นกลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุต้นแบบจนครบ 52 สัปดาห์ และ 4) กลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุต้นแบบ 24 สัปดาห์แล้วเปลี่ยนไปเป็นกลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงจนครบ 52 สัปดาห์ พบร่วมกัน ความปลอดภัย ประสิทธิภาพและการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในประชากรศึกษาทั้ง 4 กลุ่มไม่ต่างกัน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาสับเปลี่ยนยา Hyrimoz® ซึ่งเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงของ Humira® (Adalimumab) ในผู้ป่วยโรคผิวนังสะเก็ดเงิน 393 ราย⁶⁷ เป็นเวลา 51 สัปดาห์ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ 1) กลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุคล้ายคลึง Hyrimoz® 2) กลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุต้นแบบ Humira® 3) กลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุต้นแบบ Remsima® 4) กลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุต้นแบบ Remicade® ผลการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพและ安全性ของยา Hyrimoz® ไม่ต่างกันจากยา Remsima® และ Remicade® แต่ยา Hyrimoz® ต้องรับประทานทุกวัน ขณะที่ยา Remsima® และ Remicade® ต้องรับประทานครั้งต่อครั้ง 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ยา Hyrimoz® ยังมีความสะดวกในการรับประทานและลดภาระทางการแพทย์

ยาชีวัวต์คุลลัยคลึง 17 สัปดาห์แล้วเปลี่ยนไปเป็นกลุ่มที่ได้ยาชีวัวต์คุตันแบบอีก 6 สัปดาห์ แล้วสลับกลับไป เป็นยาชีวัวต์คุลลัยคลึง 6 สัปดาห์แล้วสลับอย่างเดียวกันอย่างนี้อีก 1 รอบ และ 4) กลุ่มที่ได้ยาชีวัวต์คุตันแบบ 17 สัปดาห์แล้วเปลี่ยนไปเป็นกลุ่มที่ได้ยาชีวัวต์คุลลัยคลึงอีกจนครบ 6 สัปดาห์แล้วสลับกลับไปเป็นยาชีวัวต์คุตันแบบ 6 สัปดาห์แล้วสลับอย่างเดียวกันอย่างนี้อีก 1 รอบ พบร่วมกับความปลอดภัยและการกระตุ้นภูมิคุ้มกันไม่ ต่างกันทั้ง 4 กลุ่ม ดังนั้นผู้เขียนชี้แจงมีมิติว่าการสับเปลี่ยนการรักษาจากยาชีวัวต์คุลลัยคลึงไปเป็นยาชีวัวต์คุตันแบบอาจกระทำได้ โดยอาศัยข้อมูลสนับสนุนจากการวิจัยการสับเปลี่ยนการรักษาของยาชีวัวต์คุลลัยคลึง ในแต่ละชนิด

คำແຄລັງຈັນທາມຕີທີ່ 9

ໄມ່ມີຫລັກຮູານທີ່ມີຄຸນພາພເພີ່ງພອທີ່ຈະສັບສົນການເປີ່ຍິນການຮັກໜາຈາກຍາຊື້ວັດຖຸລ້າຍຄື່ງໝຶດໜຶ່ງ
ເປັນຍາຊື້ວັດຖຸລ້າຍຄື່ງອີກໝຶດໜຶ່ງທີ່ມີກລິກາກອອກຖີ່ແບບເດີຍກັນ

ຄຸນພາພຂອງຫລັກຮູານຮະຕັບ 5, ຮະຕັບຂອງຄຳແນະນຳ D, ຄວາມເຫັນພັ້ນທົ່ວກັນຮ້ອຍລະ 100

ถึงแม้ว่าจะມີຫລັກຮູານເຊີງປະຈັບປັບທີ່ແສດງໃຫ້ເຫັນວ່າຍາຊື້ວັດຖຸລ້າຍຄື່ງເໝືອຫຼືອຄຳລ້າຍຄື່ງກັບຍາຊື້ວັດຖຸຕົ້ນແບບອ່າງຄຣບຄ້ວນສົມບູຮົນ (totality of evidence) ທີ່ດ້ານໂຄຮສ້າງ ການທຳງານ ແກສ້ພລສາສຕ່ຽງ ເກສ້ຈລນສາສຕ່ຽງ ປະສິທີກົມ ຄວາມປລອດກິຍາ ແລະການຮະຕັ້ນກົມື້ມີກົມ ແຕ່ເປັນທີ່ຍ່ອມຮັບກັນວ່າຍາຊື້ວັດຖຸລ້າຍຄື່ງຍັງມີໂຄຮສ້າງບາງອ່າງທີ່ແຕກຕ່າງຈາກຍາຊື້ວັດຖຸຕົ້ນແບບ ເຊັ່ນ ຄວາມແຕກຕ່າງຂອງໂຄຮສ້າງທຸດິກົມ ດ້ວຍ post-translational modifications ເຊັ່ນ glycosylation ອໍານວຍ higher-order structure ເຊັ່ນ protein folding ເປັນຕົ້ນ ນອກຈານນີ້ກະບວນການຜລິຕຍາຊື້ວັດຖຸເທົ່ານີ້ ອາຈະມີຄວາມແຕກຕ່າງທີ່ອາຈສ່າງຜລຕ່ອງຄວາມບຣິສຸතີ໌ ອໍານວຍການປັບປຸງ ສິ່ງອາຈັກໃຫ້ເກີດເຫດຖາກຟິມໄມ່ເພີ່ງປະສົງຈຳການໃຊ້ຢາ ເຊັ່ນ ປະສິທີກົມຂອງຍາລດລັງ ເກີດຜລ້າງເຄີຍ ແພ້ຢາຫຼືມີການກະຮະຕັ້ນກົມື້ມີກົມ ເພີ່ມຂຶ້ນ ນອກຈານນີ້ຍັງໄມ່ມີຫລັກຮູານແສດງໃຫ້ເຫັນວ່າຍາຊື້ວັດຖຸລ້າຍຄື່ງຂອງຍາຕົ້ນແບບເດີຍກັນແຕ່ລະໜຶດມີຄວາມຄຳລ້າຍຄື່ງອ່າງຄຣບຄ້ວນສົມບູຮົນ ຈາກການສືບຄັ້ນຂໍ້ມູນ ເພີ່ມເຕີມພບການສຶກໜາທີ່ປະເມີນປະສິທີກົມ ຄວາມປລອດກິຍາ ແລະການຮະຕັ້ນກົມື້ມີກົມຈາກການສັບປັບປຸງຍາຮ່ວ່າງຍາຊື້ວັດຖຸລ້າຍຄື່ງ 6 ການສຶກໜາ⁶⁸⁻⁷³ ໂດຍທີ່ໜ້າມີເປັນການສຶກໜາແບບເຟັ້ສັງເກຕ (observational study) ຈຶ່ງມີຂໍ້ຈຳກັດຫລາຍປະກາດ ໄດ້ແກ່ ປະຊາກສຶກໜາມີຈຳນວນນ້ອຍທໍາໃຫ້ໄມ່ສາມາດແສດງໃຫ້ເຫັນຄວາມແຕກຕ່າງໄດ້ ໄມ່ມີການສຶກໜາດ້ານເກສ້ຈລນສາສຕ່ຽງຫຼືການຮະຕັ້ນກົມື້ມີກົມ ໄມ່ມີກຸລຸ່ມຄວບຄຸມ ປະຊາກສຶກໜາມີຄວາມຫລາຍຫລາຍ ເປັນການສຶກໜາຮະສັ້ນຫຼືມີການສັບປັບປຸງຍາເພີ່ງ 1 ຄຣັງ ສ່າງຜລໃຫ້ການສຶກໜາດັ່ງກ່າວມີຄຸນພາພດຳ ນອກຈານນີ້ 2 ການສຶກໜາໄດ້ຮ່າງຈານເປັນທັດຍ່ອງຈຶ່ງໄມ່ມີຮ່າງລະເອີດເພີ່ງພອທີ່ຈະປະເມີນຄຸນພາພ ຂອງງານວິຈີຍໄດ້^{69,72} ດັ່ງນັ້ນປັບປຸນຈຶ່ງຍັງໄມ່ມີຫລັກຮູານທີ່ມີຄຸນພາພເພີ່ງພອທີ່ຈະສັບສົນການສັບປັບປຸງຍາຮ່ວ່າງຍາຊື້ວັດຖຸລ້າຍຄື່ງ ທັ້ງຍາຊື້ວັດຖຸລ້າຍຄື່ງທີ່ມີຢາຕົ້ນແບບເດີຍກັນ ອໍານວຍຍາຊື້ວັດຖຸລ້າຍຄື່ງທີ່ມີຢາ

ต้นแบบต่างกัน รวมทั้งการสับเปลี่ยนยาหลายครั้ง (multiple switch) ดังนั้นการกระทำดังกล่าวจึงให้ขึ้นอยู่ กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วย

คำແຄລງຈັນທາມຕີທີ່ 10

การสับเปลี่ยนยาระหว่างยาชีววัตถุต้นแบบและยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ต้องได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้รักษาเท่านั้น

คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 95.5

ข้อมูล ณ ປັຈຸບັນທີແສດງວ່າยาชีววัตถุต้นแบบและยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถทดแทนกันได้ (interchangeability) ຍັງຄ່ອນຂ້າງຈຳກັດ ອ້າງອີງຈາກຄໍາແນະນຳຂອງ US FDA ຈຶ່ງແນະນຳວ່າໃນກາຮແສດງວ່າຢາຈືວວັດຖຸຕົ້ນແບບແລະຢາຈືວວັດຖຸຄຸກລ້າຍຄົງສາມາຮາດທິດແຫນກັນໄດ້ ແຕ່ຄວາມຝາກຮີກາຊາແບບສຸມແລະຄວບຄຸມ ເປົ້າຍບະຮ່ວງກລຸມທີ່ເຕີຍຢາຈືວວັດຖຸຕົ້ນແບບ ກັບກລຸມທີ່ມີກາຮສັບແປ່ງຢາຈືວວັດຖຸຕົ້ນແບບແລະຢາຈືວວັດຖຸຄຸກລ້າຍຄົງໄປກັບອົບຍ່າງນ້ອຍ 3 ຮອບແລ້ວພບວ່າປະສິທິພາບ ຄວາມປລອດກັຍ ແລະກາຮກະຕູ້ກົມືກົມືກັນ ໄກລ໌ເຄີຍຫຼືວ່າມີເຕັກກັນ ຈຶ່ງປັຈຸບັນນີ້ຍັງໄມ້ກາຮກີກາຊາລັກຂະນະດັກລ່າງ ດັ່ງນັ້ນກາຮສັບແປ່ງຢາຄວາມປຸຍໃນດຸລຍພິນິຈແລະກາຮຄວບຄຸມດູແລໂດຍພະຍາກີ່ເຕັກກັນ ເພື່ອປົ້ນກັນຄວາມສັບສນແລະກາຮີເຮົາວັກຄວາມປລອດກັຍຈາກພລ້າງເຄີຍທີ່ໄມ້ເພີ່ງປະສົງ

คำແຄລງຈັນທາມຕີທີ່ 11

การສ້າງຢາຈືວວັດຖຸຕົ້ນຮະບູ້ອ່າທາກຄ້າ ເພື່ອປົ້ນກັນຄວາມສັບສນແລະກາຮີເຮົາວັກຄວາມປລອດກັຍ

คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 97.7

ເນື່ອຈາກປັຈຸບັນນີ້ຍັງໄມ້ເລັກສູາວ່າຢາຈືວວັດຖຸຕົ້ນແບບແລະຢາຈືວວັດຖຸຄຸກລ້າຍຄົງສາມາຮາດທິດແຫນກັນໄດ້ ດັ່ງທີ່ກຳລ່າງຂ້າງຕົ້ນ ດັ່ງນີ້ພະຍົງຈຶ່ງຈະເປັນຈະຕົ້ນຮະບູ້ອ່າທາກຄ້າຂອງຢາຈືວວັດຖຸທຸກໆນິດທັ້ງຢາຈືວວັດຖຸຕົ້ນແບບແລະຢາຈືວວັດຖຸຄຸກລ້າຍຄົງ ເພື່ອປົ້ນກັນຄວາມສັບສນແລະກາຮີເຮົາວັກຄວາມປລອດກັຍ ນອກຈາກນີ້ອົງການອານຸມຍໂລກ ແນະນຳວ່າ ໃນກາຮສ້າງຢາຈືວວັດຖຸຄຸກລ້າຍຄົງຄວາມຈະຮະບູ້ທັ້ງໝົດຂອງກາຮຄ້າ International Nonproprietary Name (INN) ແລະເລຂແສດງຄ້າທີ່ຜລິຕ (lot number) ໃນການທີ່ມີກາຮສ້າງຢາຈືວວັດຖຸທີ່ໄມ້ຂຶ້ອງປິ່ນໂຮກຫຼືກວະນັນ (off-label use) ຄວບບັນທຶກໃຫ້ຊັດເຈນວ່າເປັນກາຮສ້າງຢາຈືວວັດຖຸອັກຂອບປິ່ງໜີ້ ພຣ້ອມຮະບູ້ເຫຼຸ້ມປະກອບກາຮສ້າງຢາຈືວວັດຖຸ

4

คำແຄລງຈັນທາມຕີທີ່ 12

ແພທຍິຜູ້ຮັກຫາຄວາມແຈ້ງໃຫ້ຜູ້ປ່ວຍທຣາບທຸກຄົງທີ່ມີສັບເປັດໄຟ່ນຈາກ
ຍາຊີວັດຖຸຕົ້ນແບບເປັນຍາຊີວັດຖຸຄຸລ້າຍຄລິ້ງ

ຄຸນກາພຂອງຫລັກຮູ້ນະດັບ 5, ຮະດັບຂອງຄຳແນະນຳ D, ຄວາມເຫັນພັ້ນທີ່ຕ້ອງກັນຮ້ອຍລະ 100

ດັ່ງທີ່ໄດ້ກ່າວຂ້າງຕົ້ນວ່າຍາຊີວັດຖຸຄຸລ້າຍຄລິ້ງອາຈານມີຄວາມແຕກຕ່າງຈາກຍາຊີວັດຖຸຕົ້ນແບບທີ່ສັງເພດຕ່ອຜູ້ປ່ວຍ
ທັງດ້ານປະສິທິກາພແລະຄວາມປລອດກັຍ ດັ່ງນັ້ນແພທຍິຜູ້ຮັກຫາຄວາມແຈ້ງໃຫ້ຜູ້ປ່ວຍທຣາບທຸກຄົງທີ່ມີແຜນການ
ສັບເປັດໄຟ່ນຈາກຍາຊີວັດຖຸຕົ້ນແບບເປັນຍາຊີວັດຖຸຄຸລ້າຍຄລິ້ງ ເພື່ອປະກອບການຕັດສິນໃຈຮ່ວມກັນຮ່ວ່າງແພທຍິແລະ
ຜູ້ປ່ວຍ (shared-decision making) ແລະເພື່ອການເຝຶ່ງການເກີດເຫດການນີ້ໄໝໆພຶ້ງປະສົງ

คำແຄລງຈັນທາມຕີທີ່ 13

ກາຣຕິດຕາມຜູ້ປ່ວຍເພື່ອດູປະສິທິກາພ ແລະ ພລຂ້າງເຄີຍທີ່ພົບໄດ້ໃນຍາຊີວັດຖຸຕົ້ນແບບແລະ ພລຂ້າງເຄີຍໃໝ່
ທັງຮະຍະສັ້ນແລະຮະຍະຍາວທີ່ອາຈາກເກີດຂຶ້ນຈາກຍາຊີວັດຖຸຄຸລ້າຍຄລິ້ງ

ຄຸນກາພຂອງຫລັກຮູ້ນະດັບ 5, ຮະດັບຂອງຄຳແນະນຳ D, ຄວາມເຫັນພັ້ນທີ່ຕ້ອງກັນຮ້ອຍລະ 100

ດັ່ງທີ່ກ່າວຂ້າງຕົ້ນວ່າຍາຊີວັດຖຸຄຸລ້າຍຄລິ້ງອາຈານມີຄວາມແຕກຕ່າງຈາກຍາຊີວັດຖຸຕົ້ນແບບທີ່ສັງເພດຕ່ອຜູ້ປ່ວຍທັງ
ດ້ານປະສິທິກາພແລະຄວາມປລອດກັຍ ດັ່ງນັ້ນຈຶ່ງກາຣຕິດຕາມຜູ້ປ່ວຍເພື່ອດູປະສິທິກາພ ພລຂ້າງເຄີຍແລະການ
ກຮະຕຸນກົມືກັນທີ່ມີຮາຍງານໃນຍາຊີວັດຖຸຕົ້ນແບບແລະ ພລຂ້າງເຄີຍໃໝ່ທັງຮະຍະສັ້ນແລະຮະຍະຍາວທີ່ອາຈາກເກີດຂຶ້ນ
ຈາກຍາຊີວັດຖຸຄຸລ້າຍຄລິ້ງ³ ນອກຈາກນີ້ອ່ານມີການມັຍໂລກແນະນຳວ່າຄວາມກັບບັນທຶກຫລັກຮູ້ນະບຸ້ຊ່ອແລະເລີກ
ແສດງຄົງທີ່ຜລິດ (lot number) ຂອງຍາຊີວັດຖຸທີ່ໄດ້ສັ່ງຈ່າຍໃນແຕ່ລະຄົງ ເພື່ອປະໂຍ່ນໃນກາຣຕິດຕາມ ສືບສວນ
ຫຼືອສືບຄັນຂໍອມູນໃນກາຣຜລິດ ກຣນີ້ທີ່ຜລິກັນທີ່ມີປົມຫາຫຼືອເກີດຜລຂ້າງເຄີຍໄໝໆພຶ້ງປະສົງ

คำແຄລງຈັນທາມຕີທີ່ 14

ກາຣໃຊ້ຍາຊີວັດຖຸຄຸລ້າຍຄລິ້ງຄວາມມີແຜນເຝຶ່ງການປລອດກັຍຮະຍະຍາວ

ຄຸນກາພຂອງຫລັກຮູ້ນະດັບ 5, ຮະດັບຂອງຄຳແນະນຳ D, ຄວາມເຫັນພັ້ນທີ່ຕ້ອງກັນຮ້ອຍລະ 100

ເນື່ອງຈາກຍາຊີວັດຖຸຄຸລ້າຍຄລິ້ງອາຈານມີຄວາມແຕກຕ່າງຈາກຍາຊີວັດຖຸຕົ້ນແບບທີ່ສັງເພດຕ່ອຜູ້ປ່ວຍທັງດ້ານ
ປະສິທິກາພແລະຄວາມປລອດກັຍ ດັ່ງນັ້ນຜູ້ເຊີ່ຍ້າມູຈຶ່ງເຫັນພັ້ນທີ່ຕ້ອງກັນວ່າການໃຊ້ຍາຊີວັດຖຸຄຸລ້າຍຄລິ້ງຕ້ອງມີແຜນ
ເຝຶ່ງການປລອດກັຍທັງຮະຍະສັ້ນແລະຍາວຫັ້ງຈາກຍາອອກວາງຈຳໜ່າຍ (pharmacovigilance plan) ໂດຍ

แนะนำให้มีการพัฒนาระบบการจัดเก็บข้อมูลระดับมหภาค เช่น การเก็บข้อมูลระดับโรงพยาบาล การลงทะเบียนการใช้ยาและดับประเทศไทย (national registry) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพ ความปลอดภัยทั้งผลข้างเคียงที่พบจากการรักษาด้วยยาชีวัวตุตันแบบ และผลข้างเคียงที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อน รวมทั้งการกระตุนภูมิคุ้มกัน^{3,4} โดยขึ้นกับบริบทของหน่วยงานที่กำกับดูแลหรือเกี่ยวข้อง และควรจัดให้มีกิจกรรมวิชาการที่ส่งเสริมความรู้ความเข้าใจของแพทย์และผู้ป่วยในการรักษาด้วยยาชีวัวตุคล้ายคลึง

คำແຄລງຈັນທາມຕີທີ 15

ໄມ່ແນະນໍາໃຫ້ເຊົາຊີວັດຖຸເລື່ອນແບບເນື່ອຈາກຍັງໄມ່ມີຂໍ້ມູນເພີ່ມພອໃນດ້ານຄຸນກາພ ປະສິທິອີກາພແລະ
ຄວາມປລອດກໍາຍເມື່ອເປີຍບັນຍາຊີວັດຖຸຕົ້ນແບບ

ຄຸນກາພຂອງຫລັກຮູ້ນະດັບ 5, ຮະດັບຂອງຄຳແນະນໍາ D, ຄວາມເຫັນພ້ອງທົ່ວໂລກ 100

จากการทบทวนวรรณกรรมทางการแพทย์ทั้งหมดทั้งในແນ່ນິຍາມ ກະບວນການພິຈານາຮັບຮອງ
ຄຸນກາພ ປະສິທິອີກາພແລະຄວາມປລອດກໍາຍຂອງຍາຊີວັດຖຸคลັຍຄື້ນ ຜູ້ເຊົາຊີວັດຖຸຈຶ່ງຍັງໄມ່ແນະນໍາໃຫ້ເຊົາຊີວັດຖຸ
ເລື່ອນແບບເນື່ອຈາກຍັງໄມ່ມີຂໍ້ມູນເພີ່ມພອໃນດ້ານຄຸນກາພ ປະສິທິອີກາພແລະຄວາມປລອດກໍາຍເມື່ອເປີຍບັນຍາ
ຊີວັດຖຸຕົ້ນແບບ



ສາມາຄຣູມາຕີສໍ້ມໍແໜ່ງປະເທດໄດ້ເສັນອຄາມແຄລງฯ 15 ປະເທິන ເພື່ອແສດງແນວຄິດແລະນໍາເສັນອແນວ
ທາງການໃຫ້ເຊົາຊີວັດຖຸคลັຍຄື້ນທາມຫລັກຮູ້ນເຊີງປະຈັບປາທາງການພັກທີ່ມີອຸ່ນໃນປັດຈຸບັນ ປະກອບກັບຄວາມ
ຄິດເຫັນແລະປະສົບກາຮັນຂອງຜູ້ເຊົາຊີວັດຖຸ ເພື່ອໃຫ້ອາຍຸຮັກພັກທີ່ມີຄວາມຮູ້
ຄວາມເຂົ້າໃຈ ແລະສາມາດໄດ້ນໍາໄປປົງປັບຕົວໄດ້ຢ່າງຄຸກຕ້ອງແລະເໝາະສົມ ດ້ວຍຫວັງວ່າຜູ້ປ່ວຍໂຮກຮູມາຕິກແລະອອໂຕິມ
ມູນຈະໄດ້ຮັບກາຮູ້ແລກກາຫາຕາມມາຕະຮູ້ນທາງການພັກທີ່ ແລະໄດ້ຮັບປະໂຍ່ນສູງສຸດຈາກການໃຫ້ເຊົາຊີວັດຖຸ
คลັຍຄື້ນ ອຍ່າງໄຮກ້ຕາມການພັດນາຄຳແຄລງฯ ນີ້ຈ້າມມີຂໍ້ມູນຈຳກັດຫລາຍປະກາດດ້ວຍເຈື່ອນໄຂອະນະເວລາໃນການ
ຈັດທຳທີ່ຈຳກັດ ແລະຂາດຫລັກຮູ້ນທາງການພັກທີ່ມີຄຸນກາພແລະນໍາເຂົ້ອຄື້ນໃນຫລາຍປະເທິນ ຕັ້ງນັ້ນຄຳແຄລງฯ ນີ້
ຈຶ່ງມີໄດ້ເປັນຂໍ້ມູນຈຳກັດຫລາຍປະກາດດ້ວຍເຈື່ອນໄຂອະນະເວລາໃນການ
ເປັນຕົ້ນວ່າ ສານກາຮັນຂອງຜູ້ປ່ວຍແຕ່ລະຮາຍທີ່ປັດຈຸບັນ ຢ່າງເປົ້າໃຈທາງກາຍກາພ ສິ່ງແວດລ້ອມແລະເສຣ່ງຮູ້ນະ ຮົມທັ້ງສັກຍາກາພ
ແລະທຮ່ພາກທີ່ມີອຸ່ນໃແຕ່ລະສານພັກທາລັ້ນ

เอกสารอ้างอิง

1. OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford Levels of Evidence 2" Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Published 2013. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> [Accessed January 4, 2021]
2. U.S. Food and Drug Administration (2017) Biosimilar Development, Review, and Approval. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-development-review-and-approval> [Accessed January 4, 2021].
3. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2014) Guideline on similar biological medicinal products. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf. [Accessed January 16, 2021].
4. World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Available from:
https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf. Published 2009. [Accessed January 4, 2021]
5. สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา คู่มือและหลักเกณฑ์การจัดที่และเบี่ยงนำรับยาชีวตถูกกฎหมาย (Biosimilar) Available from:
<https://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Biosimilars/Biosimilar.pdf> [Accessed January 4, 2021].
6. Mysler E, Pineda C, Horiuchi T, et al. Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. *Rheumatol Int* 2016;36:613-25.
7. Dörner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:713-24.
8. Castañeda-Hernández G, Szekanecz Z, Mysler E, et al. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine* 2014;81:471-7.
9. Fleischmann RM, Alten R, Pilecky M, et al. A comparative clinical study of PF-06410293, a candidate adalimumab biosimilar, and adalimumab reference product (Humira (R)) in the treatment of active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2018;20.
10. Yamanaka H, Kamatani N, Tanaka Y, et al. A Comparative Study to Assess the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of YLB113 and the Etanercept Reference Product for the Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther* 2020;7:149-63.

11. Derzi M, Shoieb AM, Ripp SL, et al. Comparative nonclinical assessments of the biosimilar PF-06410293 and originator adalimumab. *Regul Toxicol Pharmacol* 2020;112.
12. European Medicine Agency. Amsparity (Adalimumab): European Medicine Agency assessment report. 2020. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amsparity> [Accessed January 4, 2021].
13. Velayudhan J, Chen YF, Rohrbach A, et al. Demonstration of Functional Similarity of Proposed Biosimilar ABP 501 to Adalimumab. *BioDrugs* 2016;30:339-51.
14. Liu J, Eris T, Li C, Cao S, Kuhns S. Assessing Analytical Similarity of Proposed Amgen Biosimilar ABP 501 to Adalimumab. *BioDrugs* 2016;30:321-38.
15. Strand V, Girolomoni G, Schiestl M, Ernst Mayer R, Friccius-Quecke H, McCamish M. The totality-of-the-evidence approach to the development and assessment of GP2015, a proposed etanercept biosimilar. *Curr Med Res Opin* 2017;33:993-1003.
16. Schreiber S, Yamamoto K, Muniz R, Iwura T. Physicochemical analysis and biological characterization of FKB327 as a biosimilar to adalimumab. *Pharmacol Res Perspect* 2020;8:e00604.
17. Kronthaler U, Fritsch C, Hainzl O, Seidl A, da Silva A. Comparative functional and pharmacological characterization of Sandoz proposed biosimilar adalimumab (GP2017): rationale for extrapolation across indications. *Expert Opin Biol Ther* 2018;18:921-30.
18. European Medicines Agency. Hyrimoz (Adalimumab): European Medicines Agency assessment report. 2018. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hyrimoz>. [Accessed January 16, 2021].
19. European Medicines Agency. Nepexto (Etanercept). European Medicines Agency assessment report. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nepexto> [Accessed January 16, 2021].
20. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheuma Dis* 2013;72:1613-20.
21. Visser J, Feuerstein I, Stangler T, Schmiederer T, Fritsch C, Schiestl M. Physicochemical and functional comparability between the proposed biosimilar rituximab GP2013 and originator rituximab. *BioDrugs* 2013;27:495-507.
22. Blair HA. GP2013: A Rituximab Biosimilar. *BioDrugs* 2017;31:465-8.
23. CT-P10, a proposed biosimilar to Rituxan® FDA advisory committee meeting briefing document. Available from: <https://www.fda.gov/media/121161/download> [Accessed January 16, 2021].
24. Lerch TF, Sharpe P, Mayclin SJ, et al. Crystal Structures of PF-06438179/GP1111, an Infliximab Biosimilar. *BioDrugs* 2020;34:77-87.

25. Markus R, McBride HJ, Ramchandani M, et al. A Review of the Totality of Evidence Supporting the Development of the First Adalimumab Biosimilar ABP 501. *Adv Ther* 2019;36:1833-50.
26. Hans-Peter Hofmann UK, Cornelius Fritsch, et al. . Characterization and non clinical assessment of the proposed etanercept biosimilar GP 2015 with originator etanercept (Enbrel). . *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:1185-95.
27. European Medicines Agency. Hulio (Adalimumab): European Medicines Agency assessment report. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hulio> [Accessed January 16,2021].
28. U.S. Food and Drug Administration. Drug@FDA: FDA-Approved drug "Hulio". Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761154> [Accessed January 16, 2021].
29. Derzi M, Johnson TR, Shoieb AM, et al. Nonclinical Evaluation of PF-06438179: A Potential Biosimilar to Remicade® (Infliximab). *Adv Ther* 2016;33:1964-82.
30. da Silva A, Kronehaler U, Koppenburg V, et al. Target-directed development and preclinical characterization of the proposed biosimilar rituximab GP2013. *Leuk Lymphoma* 2014;55:1609-17.
31. Kaur P, Chow V, Zhang N, Moxness M, Kaliyaperumal A, Markus R. A randomised, single-blind, single-dose, three-arm, parallel-group study in healthy subjects to demonstrate pharmacokinetic equivalence of ABP 501 and adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2017;76:526-33.
32. von Richter O, Skerjanec A, Afonso M, et al. GP2015, a proposed etanercept biosimilar: Pharmacokinetic similarity to its reference product and comparison of its autoinjector device with prefilled syringes. *British journal of clinical pharmacology* 2017;83:732-41.
33. von Richter O, Lemke L, Haliduola H, et al. GP2017, an adalimumab biosimilar: pharmacokinetic similarity to its reference medicine and pharmacokinetics comparison of different administration methods. *Expert Opin Biol Ther* 2019;19:1075-83.
34. Palaparthi R, Rehman MI, von Richter O, Yin D. Population pharmacokinetics of PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and reference infliximab in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2019;19:1065-74.
35. Shennak M, Al-Jaouni R, Kshirasagar S, et al. An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Crossover, Comparative Pharmacokinetics Study of YLB113 and the Etanercept Reference Product in Healthy Adult Male Subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2020;45:467-75.
36. Gota V, Karanam A, Rath S, et al. Population pharmacokinetics of Reditux, a biosimilar Rituximab, in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;78:353-9.
37. Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y, et al. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2015;25:817-24.

38. Smolen JS, Cohen SB, Tony HP, et al. Efficacy and safety of Sandoz biosimilar rituximab for active rheumatoid arthritis: 52-week results from the randomized controlled ASSIST-RA trial. *Rheumatology* 2020.
39. Yoo DH, Suh CH, Shim SC, et al. A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:566-70.
40. Yoo DH, Suh C-H, Shim SC, et al. Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Up to Two Courses of the Rituximab Biosimilar CT-P10 Versus Innovator Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results up to Week 72 of a Phase I Randomized Controlled Trial. *BioDrugs* 2017;31:357-67.
41. Park W, Bozic-Majstorovic L, Milakovic D, et al. Comparison of biosimilar CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled Phase 3 trial. *MAbs* 2018;10:934-43.
42. Puri A, Niewiarowski A, Arai Y, et al. Pharmacokinetics, safety, tolerability and immunogenicity of FKB327, a new biosimilar medicine of adalimumab/Humira, in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology* 2017;83:1405-15.
43. Cohen S, Genovese MC, Choy E, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1679-87.
44. Cohen S, Pablos JL, Pavelka K, et al. An open-label extension study to demonstrate long-term safety and efficacy of ABP 501 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2019;21:84.
45. Janusz Jawoski MM-C, Hendrik Schulze-Koops, et al. . Switching from reference etanercept to SDZ ETN, an etanercept biosimilar, does not impact efficacy, safety, and immunogenicity of etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 48-week results from the phase III, randomized, double-blind EQUIRA study. . *Arthritis Res Ther* 2019;21.
46. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Kavanaugh A, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, an etanercept biosimilar, compared with the reference etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 24-week results from the comparative phase III, randomised, double-blind EQUIRA study. *RMD Open* 2018;4:e000757.
47. Genovese MC, Glover J, Greenwald M, et al. FKB327, an adalimumab biosimilar, versus the reference product: results of a randomized, Phase III, double-blind study, and its open-label extension. *Arthritis Res Ther* 2019;21:281.
48. Genovese MC, Kellner H, Arai Y, Muniz R, Alten R. Long-term safety, immunogenicity and efficacy comparing FKB327 with the adalimumab reference product in patients with active rheumatoid arthritis: data from randomised double-blind and open-label extension studies. *RMD Open* 2020;6.
49. Wiland P, Jeka S, Dokoupilová E, et al. Switching to Biosimilar SDZ-ADL in Patients with Moderate-to-Severe Active Rheumatoid Arthritis: 48-Week Efficacy, Safety and Immunogenicity Results From the Phase III, Randomized, Double-Blind ADMYRA Study. *BioDrugs* 2020;34:809-23.

50. Cohen SB, Alten R, Kameda H, et al. A randomized controlled trial comparing PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and infliximab reference product for treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Arthritis Res Ther* 2018;20:155.
51. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther* 2016;18:82.
52. Goll GL, Jorgensen KK, Sexton J, et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: Open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *J Intern Med* 2019.
53. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:355-63.
54. Suh CH, Yoo DH, Berrocal Kasay A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Biosimilar CT-P10 Versus Innovator Rituximab in Rheumatoid Arthritis: 48-Week Results from a Randomized Phase III Trial. *BioDrugs* 2019;33:79-91.
55. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:346-54.
56. Tony HP, Krüger K, Cohen SB, et al. Safety and Immunogenicity of Rituximab Biosimilar GP 2013 After Switch From Reference Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 2019;71:88-94.
57. Shim SC, Bozic-Majstorovic L, Berrocal Kasay A, et al. Efficacy and safety of switching from rituximab to biosimilar CT-P10 in rheumatoid arthritis: 72-week data from a randomized Phase 3 trial. *Rheumatology* 2019;58:2193-202.
58. Park W, Hrycav P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1605-12.
59. Park W, Yoo DH, Jaworski J, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther* 2016;18:25.
60. Patil SM, Nguyen J, Keire DA, Chen K. Sedimentation Velocity Analytical Ultracentrifugation Analysis of Marketed Rituximab Drug Product Size Distribution. *Pharm Res* 2020;37:238.
61. Flores-Ortiz LF, Campos-García VR, Perdomo-Abúndez FC, Pérez NO, Medina-Rivero E. Physicochemical properties of Rituximab J Liquid Chromatography Related Technologies 2014;37:1438-52.

62. Haridas VM, Katta R, Nalawade A, et al. Pharmacokinetic Similarity and Comparative Pharmacodynamics, Safety, Efficacy, and Immunogenicity of DRL_RI Versus Reference Rituximab in Biologics-Naïve Patients with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis: A Double-Blind, Randomized, Three-Arm Study. *BioDrugs* 2020;34:183-96.
63. Bandyopadhyay S, Mahajan M, Mehta T, et al. Physicochemical and functional characterization of a biosimilar adalimumab ZRC-3197. *Biosimilars* 2015;5:1-18.
64. Jani RH, Gupta R, Bhatia G, et al. A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2016;19:1157-68.
65. World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardization. WHO Questions and Answers: similar biotherapeutic products Complementary document to the WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) Available from: https://www.who.int/biologicals/expert_committee/OA_for_SBPs_FCBS_2018.pdf?ua=1 [Accessed January 4, 2021].
66. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:2304-16.
67. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, Jr., et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol* 2018;179:623-31.
68. Gisondi P VC, Girolomoni G. (abstract P049) Cross-switch from CT-P13 to SB2 infliximab biosimilars in patients with chronic plaque psoriasis. Presented at: 6th Congress of Skin Inflammation and Psoriasis International Network; Apr 25-27, 2019, Paris.
69. Harris C HR, Young D, et al. IBD biosimilar to biosimilar infliximab switching study: preliminary results (abstract P0419). Presented at: 27th United European Gastroenterology Week; Oct 19–23, 2019, Barcelona.
70. Cunningham F SA, Dong D, Salone C, Zacher J, Glassman P. . Biosimilar safety dashboard to assess switching in veterans. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019;28:474-5.
71. Fautrel B BY, Desjeux G, Freudensprung U, Addison J, Brigui A. . PERFUSE: a French prospective/retrospective non-interventional cohort study of infliximab-naïve and transitioned patients receiving infliximab biosimilar SB2; an interim analysis *Arthritis Rheumatol* 2019;71:P1809.
72. Lauret A MA, Abitbol V, et al. Effects of successive switches to different biosimilars infliximab on immunogenicity in chronic inflammatory diseases in daily clinical practice. *Am Rheum Dis* 2019;[abstract #OP0227]:190.
73. Petit J, Antignac M, Poilverd RM, et al. Multidisciplinary team intervention to reduce the nocebo effect when switching from the originator infliximab to a biosimilar. *RMD Open* 2021;7.

