คำแถลงฉันทามติ
การใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึง
ในการรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูน

Consensus Statement on the Use of Biosimilars
for Rheumatic and Autoimmune Diseases
Thai Rheumatism Association 2023

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย พ.ศ.2566
(ฉบับที่ 4)

คำแถลงฉันทามติ
การใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงในการรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูน
โดยสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย
พ.ศ. 2566

Consensus Statement on the Use of Biosimilars
for Rheumatic and Autoimmune Diseases
Thai Rheumatism Association 2023

คำนำ

ปัจจุบันนี้ยาชีววัตถุ (biological agent) เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรครูมาติกและออโตอิมมูนที่ไม่ตอบสนองหรือเกิดผลข้างเคียงต่อการรักษามาตรฐาน แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังมีข้อจำกัดในการเข้าถึงยาเนื่องจากยากลุ่มนี้มีราคาแพง ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar) จึงได้ถูกพัฒนาขึ้นในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาในราคาที่ย่อมเยาลง เพื่อให้ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาชีววัตถุสามารถเข้าถึงยาได้มากขึ้น ขณะนี้ประเทศไทยมียาชีววัตถุคล้ายคลึงสำหรับรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูนที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจำนวนมาก ดังนั้นเพื่อให้การรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูนด้วยยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยจึงมีมติให้จัดทำ "คำแถลงฉันทามติการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงในการรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูน" โดยมีจุดประสงค์เพื่อสร้างความรู้ ความเข้าใจ และเป็นแนวทางในการเลือกใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงสำหรับรักษาผู้ป่วยโรครูมาติกและออโตอิมมูนได้อย่างถูกต้อง เหมาะสมและคุ้มค่า ตลอดจนเป็นแนวทางให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม และกรมบัญชีกลาง วางแผนด้านนโยบายการดูแลรักษาผู้ป่วยในประเทศไทยได้อย่างมีประสิทธิภาพ คุ้มค่า และเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ประชาชน

คำแถลงฯ นี้เกิดจากการทุ่มเทและเสียสละอย่างมากของสมาชิกสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย โดยทั้งหมดเป็นอายุรแพทย์และกุมารแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มที่ได้ร่วมระดมกำลังในการค้นหาและรวบรวมข้อมูลหลักฐานทางวิชาการอย่างกว้างขวาง เข้าร่วมประชุม อภิปรายและแสดงความคิดเห็นหลายครั้ง สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยหวังว่าคำแถลงฯ นี้จะถูกนำไปใช้ให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้เกี่ยวข้องทุกฝ่าย ทั้งผู้ให้บริการ ผู้รับบริการ และผู้วางนโยบายสาธารณสุขระดับประเทศต่อไป

สารบัญ

คณะกรรมการจัดทำคำแถลงฉันทามติการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงในการรักษา 1

ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of interest) 2

สรุปประเด็นสำคัญ คำแถลงฉันทามติการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึในการรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูน..... 5

ตารางที่ 1 ยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุเลียนแบบสำหรับโรครูมาติกและออโตอิมมูนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทยโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทย สหรัฐอเมริกา และสหภาพยุโรป 6

ตารางที่ 2 หลักฐานเชิงประจักษ์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุเลียนแบบสำหรับโรครูมาติกและออโตอิมมูนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย (ข้อมูลจนถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2564)..... 7

หลักการและเหตุผล 8

วิธีการพัฒนาคำแถลงฉันทามติ 10

คำแถลงฉันทามติที่ 1 14

คำแถลงฉันทามติที่ 2 14

คำแถลงฉันทามติที่ 3 15

คำแถลงฉันทามติที่ 4 18

คำแถลงฉันทามติที่ 5 19

คำแถลงฉันทามติที่ 6 20

คำแถลงฉันทามติที่ 7 20

คำแถลงฉันทามติที่ 8 21

คำแถลงฉันทามติที่ 9 22

คำแถลงฉันทามติที่ 10 23

คำแถลงฉันทามติที่ 11 23

คำแถลงฉันทามติที่ 12 24

คำแถลงฉันทามติที่ 13 24

คำแถลงฉันทามติที่ 14 24

คำแถลงฉันทามติที่ 15 25

บทสรุป 25

คณะกรรมการจัดทำคำแถลงฉันทามติการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึง ในการรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูน

รายชื่อคณะกรรมการ (Steering committee)

นายแพทย์ศิรภพ สุวรรณโรจน์ ประธาน
นายแพทย์วิรัตน์ ภิญโญพรพานิช
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน
แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพฑูรย์
แพทย์หญิงปารวี ชีวะอิสระกุล
แพทย์หญิงวันรัชดา คัชมาตย์ เลขานุการ
แพทย์หญิงสิริพร มานวธงชัย
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์
นายแพทย์อนวรรถ ซื่อสุวรรณ
นายแพทย์วีระพงศ์ ผู้มีธรรม
แพทย์หญิงประภัสสร อัศวโสติ์

รายชื่อคณะทำงาน (Working group)

แพทย์หญิงวันรัชดา คัชมาตย์
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์
แพทย์หญิงปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ
แพทย์หญิงอรรจนี มหรรฆานุเคราะห์
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน
แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพฑูรย์
แพทย์หญิงปารวี ชีวะอิสระกุล
แพทย์หญิงปริฉัตร เอื้ออารีวงศา
นายแพทย์รัตตะพล ภัคโชตานนท์

รายชื่อสมาชิก (Member)

แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัศวธนบดี
นายแพทย์วรวิทย์ เลาห์เรณู
แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์
แพทย์หญิงจีรภัทร วงศ์ชินศรี
แพทย์หญิงสุมาภา ชัยอำนวย
แพทย์หญิงศุภราภรณ์ วังแก้ว
แพทย์หญิงพิณทิพย์ งามจรรยาภรณ์
แพทย์หญิงสิริพร จุทอง
แพทย์หญิงชิงชิง ฟูเจริญ
นายแพทย์ปฐพงศ์ โตวิวัฒน์
แพทย์หญิงพรเพ็ญ อัครวัชรางกูร โก
แพทย์หญิงพรทิพย์ อินทร์พิบูลย์
แพทย์หญิงภัทริยา มาลัยศรี
แพทย์หญิงชนจันทน์ เพชรรัตน์
แพทย์หญิงฐิติรัตน์ ภูริหิรัณย์
แพทย์หญิงสิริรักษ์ สิทธิวุฒิวรพันธุ์
แพทย์หญิงวัชรีวรรณ สนธิชัย
แพทย์หญิงพิมพ์ชนก ตันติวงส์
นายแพทย์สุพัฒน์ ทองภูสวรรค์
แพทย์หญิงพิชญา โอเจริญ
แพทย์หญิงปาริชาต ขาวสุทธิ์
แพทย์หญิงธนัชชล นิ่มปุญญกำพงษ์
แพทย์หญิงนิตยาวดี เอี่ยมสอาด
แพทย์หญิงอาพร จุติวิบูลย์สุข
แพทย์หญิงศศิมน บริรักษ์วิสุทธิ์ศักดิ์
นายแพทย์พิพัฒน์ งามมีศรี
นายแพทย์อรรณพ อรวงศ์ไพศาล

ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of interest)

ชื่อ-นามสกุล	สถานที่ทำงาน	การวิจัยหรือการทดลองทางคลินิก	การได้รับเงินสนับสนุนหรือผลตอบแทน	การมีส่วนเกี่ยวพันกับผลประโยชน์ในธุรกิจยานั้นของผู้ใกล้ชิด
กนกรัตน์ นันทิรุจ	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี	บริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด, บริษัทโนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด , บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
จีรภัทร วงศ์ชินศรี	โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ชนจันทร์ เพชรรัตน์	โรงพยาบาลราชบุรี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ชิงชิง ฟูเจริญ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
ฐิติรัตน์ ภูริหิรัณย์	โรงพยาบาลศูนย์นครปฐม	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ทัศนีย์ กิตอำนวยพงษ์	โรงพยาบาลราชวิถี	บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
ธนัชชล นิ่มปุญญกำพงษ์	โรงพยาบาลราชพิพัฒน์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
นันทนา กสิตานนท์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
นิตยาวดี เอี่ยมสอาด	โรงพยาบาลสระบุรี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
บุญจริง ศิริไพฑูรย์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	ไม่มี	บริษัท โนวาร์ตีส ประเทศไทย จำกัด (แผนกธุรกิจแซนดอส)	ไม่มี
ปฐพงศ์ โตวิวัฒน์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ประภัสสร อัศวโสตถิ์	โรงพยาบาลอุตรดิตถ์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ปริฉัตร เอื้ออารีวงศา	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
ปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ	คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล	บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
ปารวี ชีวะอิสระกุล	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี	ไม่มี	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด , บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด	ไม่มี
ปาริชาต ขาวสุทธิ์	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	บริษัท แกล็กโซสมิทไคล์น (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัทโนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด, Gilead Sciences Inc	บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
พรทิพย์ อินทร์พิบูลย์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
พรเพ็ญ อัครวัชรางกูร โก	โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
พิชญา โอเจริญ	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
พิณทิพย์ งามจรรยาภรณ์	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี	บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัทโนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด, บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด, บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
พิพัฒน์ งามมีศรี	สถาบันการแพทย์จักรีนฤบดินทร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
พิมพ์ชนก ตันติวงส์	โรงพยาบาลขอนแก่น	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี

ไพจิตต์ อัศวธนบดี	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ภัทริยา มาลัยศรี	โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
รัตตะพล ภัคโชตานนท์	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
รัตนวดี ณ นคร	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
วรวิทย์ เลาห์เรณู	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด , บริษัทโนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด , บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด, Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Gilead Sciences Inc, Actelion Pharmaceuticals Ltd.	บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด , บริษัท แจนเซ่น-ซีแลก จำกัด , Boehringer Ingelheim (Thai) Ltd.	ไม่มี
วัชรีวรรณ สหธิชัย	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
วันรัชดา คัชมาตย์	คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล	ไม่มี	บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด , บริษัท แอมเจน (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
วิรัตน์ ภิญโญพรพานิช	โรงพยาบาลเมดพาร์ค	ไม่มี	บริษัท ไฟเซอร์ จำกัด, บริษัท แอมเจน จำกัด	ไม่มี
วีระพงศ์ ผู้มีธรรม	โรงพยาบาลพระปกเกล้า	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ศศิมน บริรักวิสิฐศักดิ์	โรงพยาบาลราชบุรี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
ศิรภพ สุวรรณโรจน์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด , บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
ศุภราภรณ์ วังแก้ว	โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
สิริพร มานวธงชัย	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลวชิระพยาบาล	บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
สิริพร จุทอง	คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
สิริรักษ์ สิทธิวุฒิวรพันธุ์	โรงพยาบาลสมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
สุพัฒน์ ทองภูสวรรค์	โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์ และคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี	ไม่มี	บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด, บริษัทโนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด , บริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด, บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด, บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
สุมาภา ชัยอำนวย	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	ไม่มี	บริษัท โนวาร์ตีส ประเทศไทย จำกัด (แผนกธุรกิจแซนดอส)	ไม่มี
อนวรรถ ซื่อสุวรรณ	โรงพยาบาลวิภาวดี	ไม่มี	บริษัท แปซิฟิค เฮลธ์แคร์ (ไทยแลนด์) จำกัด, บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี
อรรจนี มหรรฆานุเคราะห์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	บริษัท เซลล์เทรียน เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด , บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด	ไม่มี	ไม่มี
อรรณพ อรวงศ์ไพศาล	คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
อาพร จุติวิบูลย์สุข	โรงพยาบาลเวชการุณย์รัศมิ์	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี

ผู้ร่วมทำประชาพิจารณ์

โรงพยาบาลตรัง
โรงพยาบาลยะลา
โรงพยาบาลพิจิตร
โรงพยาบาลชัยภูมิ
โรงพยาบาลเลิดสิน
โรงพยาบาลสกลนคร
โรงพยาบาลอุตรดิตถ์
โรงพยาบาลจุฬาภรณ์
โรงพยาบาลพระปกเกล้า
โรงพยาบาลศูนย์นครปฐม
โรงพยาบาลเวชการุณย์รัศมิ์
โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์
โรงพยาบาลชุมพรเขตร์อุดมศักดิ์
สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย
ฝ่ายอายุรกรรม คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
สถาบันการแพทย์จักรีนฤบดินทร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
สำนักงานมาตรฐานค่าตอบแทนและสวัสดิการการรักษาพยาบาลข้าราชการ กรมบัญชีกลาง

สรุปประเด็นสำคัญ คำแถลงฉันทามติการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึง ในการรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูน

คำแถลงฉันทามติ	คุณภาพของหลักฐาน*	ระดับของคำแนะนำ#	การเห็นพ้องต้องกัน$
ยาชีววัตถุคล้ายคลึง หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุต้นแบบที่มีการศึกษาอย่างครบถ้วนสมบูรณ์	5	D	100%
ยาชีววัตถุเลียนแบบ หมายถึง ยาชีววัตถุที่เจตนาลอกเลียนให้คล้ายกับยาชีววัตถุต้นแบบ แต่ยังขาดหลักฐานที่แสดงให้เห็นถึงความคล้ายคลึงอย่างชัดเจนทั้งในแง่คุณลักษณะทางเคมี กายภาพ และชีวภาพ และความสมบูรณ์ด้านการศึกษาทางคลินิก	5	D	100%
กระบวนการพิจารณาเพื่ออนุมัติรับรองยาชีววัตถุคล้ายคลึงประกอบด้วยการศึกษาเชิงวิเคราะห์ การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาสับเปลี่ยนยาเพื่อเปรียบเทียบระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุต้นแบบว่าเท่าเทียมหรือไม่ด้อยไปกว่ากันทั้งในแง่โครงสร้าง คุณสมบัติ เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน	5	D	100%
ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเทียบเท่ายาชีววัตถุต้นแบบ	2	B,C	100%
ยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถใช้เป็นยาลำดับแรกเช่นเดียวกับยาชีววัตถุต้นแบบ	2	B	100%
ยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถอนุมานใช้ในโรคอื่นที่ยาชีววัตถุต้นแบบได้รับการรับรอง หากมีข้อมูลแสดงให้เห็นว่ากลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ผลข้างเคียง และการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเหมือนกับโรคที่ทำการศึกษาไว้	5	D	100%
การสับเปลี่ยนการรักษาจากยาชีววัตถุต้นแบบไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถกระทำได้	2	B	97.7%
การสับเปลี่ยนการรักษาจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงไปเป็นยาชีววัตถุต้นแบบอาจกระทำได้	2	B	100%
การสับเปลี่ยนการรักษาจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดหนึ่งไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงอีกชนิดหนึ่งที่มีกลไกการออกฤทธิ์แบบเดียวกันสามารถกระทำได้	3	C	97.4%
การสับเปลี่ยนยาชีววัตถุคล้ายคลึงทั้งจากยาชีววัตถุต้นแบบหรือยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดอื่นต้องได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้รักษาเท่านั้น	5	D	100%
การสั่งจ่ายยาชีววัตถุต้องระบุชื่อทางการค้า เพื่อป้องกันความสับสนและการเฝ้าระวังความปลอดภัย	5	D	97.7%
แพทย์ผู้รักษาควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบทุกครั้งที่มีการสับเปลี่ยนยาชีววัตถุคล้ายคลึงทั้งจากยาชีววัตถุต้นแบบหรือจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดอื่น	5	D	100%
ควรติดตามผู้ป่วยเพื่อดูประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงที่พบได้ในยาชีววัตถุต้นแบบและผลข้างเคียงใหม่ทั้งระยะสั้นและระยะยาวที่อาจเกิดขึ้นจากยาชีววัตถุคล้ายคลึง	5	D	100%
การใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงควรมีแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยระยะยาว	5	D	100%
ไม่แนะนำให้ใช้ยาชีววัตถุเลียนแบบเนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุต้นแบบ	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

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

หมายเหตุ *Riliximа ขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา แต่ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

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

ความหมาย ✓ หมายถึง ยาได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ตารางที่ 2 หลักฐานเชิงประจักษ์ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุเลียนแบบสำหรับโรครูมาติกและ ออโตอิมมูนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทย

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

หมายเหตุ Riliximab ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยจึงไม่ได้ทบทวนหลักฐานทางการแพทย์

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

ความหมาย

A = มีหลักฐานเชิงประจักษ์ตีพิมพ์ในวารสารที่มีระบบการประเมินบทความก่อนการตีพิมพ์ (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 เมื่อเทียบกับยาชีววัตถุต้นแบบ

* Clinical trial ไม่ได้เป็น equivalence หรือ non-inferiority trial

หลักการและเหตุผล

ยาชีววัตถุ (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 ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์แบบมุ่งเป้าตามพยาธิกำเนิดของโรค จึงเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีและเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรครูมาติกและออโตอิมมูนที่ไม่ตอบสนองหรือเกิดผลข้างเคียงต่อการรักษามาตรฐาน เนื่องจากกระบวนการผลิตยากลุ่มนี้มีความซับซ้อนจึงทำให้ยามีราคาแพง ส่งผลให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีข้อจำกัดในการเข้าถึงยา

ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar) ซึ่งเป็นยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบอย่างเต็มรูปแบบทั้งในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ ได้ถูกพัฒนาขึ้นมาในราคาที่ย่อมเยาลง เพื่อให้ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาชีววัตถุสามารถเข้าถึงยาได้มากขึ้น ขณะนี้ประเทศไทยมียาชีววัตถุคล้ายคลึงสำหรับรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูนที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจำนวนมาก ดังนั้นเพื่อให้การรักษาด้วยยาชีววัตถุคล้ายคลึงสำหรับโรครูมาติกและออโตอิมมูนมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยจึงมีมติให้จัดทำ “คำแถลงฉันทามติการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงในการรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูน” โดยมีจุดประสงค์เพื่อสร้างความรู้ความเข้าใจและเป็นแนวทางให้อายุแพทย์และกุมารแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มเลือกใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงสำหรับรักษาผู้ป่วยโรครูมาติกและออโตอิมมูนได้อย่างถูกต้อง เหมาะสมและคุ้มค่า ตลอดจนเป็นแนวทางให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม และกรมบัญชีกลาง วางแผนด้านนโยบายการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ คุ้มค่าและเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ประเทศ

อนึ่งคำแถลงฯ นี้มิได้เป็นข้อบังคับของการปฏิบัติ แต่เป็นเพียงการแสดงความเห็นร่วมกันของผู้เชี่ยวชาญโดยอ้างอิงจากหลักฐานเชิงประจักษ์ เพื่อสร้างความรู้ ความเข้าใจและเป็นแนวทางแนะนำการดูแลรักษาอย่างกว้าง ๆตามหลักฐานทางการแพทย์และประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญ ผู้ปฏิบัติอาจจะปฏิบัติแตกต่างไปจากคำแถลงฯ นี้ได้ตามความเหมาะสมเนื่องจากหลักฐานทางการแพทย์ต่าง ๆ ได้มาจากการทดลองและรายงานผลจากผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง ซึ่งผู้ป่วยที่อยู่ในงานวิจัยเหล่านั้นอาจมีปัจจัยหลายประการที่แตกต่างจากผู้ป่วยในเวชปฏิบัติ เช่น อายุ เพศ เชื้อชาติ กรรมพันธุ์ สุขภาพโดยทั่วไป โรคร่วมอื่น ๆ เป็นต้น ปัจจัยเหล่านี้อาจส่งผลให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาไม่เหมือนกัน นอกจากนี้การรายงานผลจากงานวิจัย

นั้นเป็นค่าเฉลี่ยทางสถิติ จึงมิได้หมายความว่าการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยทั่วไปในเวชปฏิบัตินั้นจะได้ผลตรงตามงานวิจัยเหล่านั้น ยิ่งไปกว่านั้นในการดูแลผู้ป่วยแต่ละรายในเวชปฏิบัติยังมีปัจจัยอื่นที่ต้องคำนึงถึง ได้แก่ ภาวะทางจิตใจ สภาพแวดล้อมทางสังคมและเศรษฐานะของผู้ป่วย รวมถึงศักยภาพของบุคลากรทางการแพทย์และสถานพยาบาล ดังนั้นการตัดสินใจในการดูแลรักษาผู้ป่วยแต่ละรายจึงอาจแตกต่างกันไป ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสถานการณ์ของผู้ป่วยแต่ละรายรวมทั้งศักยภาพของบุคลากรและทรัพยากรที่มีอยู่ในแต่ละสถานพยาบาล

วิธีการพัฒนาคำแถลงฉันทามติ

อายุรแพทย์โรคข้อ 44 ท่านที่ปฏิบัติงานในโรงเรียนแพทย์ โรงพยาบาลรัฐบาลขนาดเล็ก กลาง และใหญ่และโรงพยาบาลเอกชนทั่วประเทศได้เข้าร่วมการพัฒนาคำแถลงฉันทามติฯ นี้ คณะกรรมการฯ ประกอบด้วยคณะกรรมการกลาง (steering committee) ซึ่งเป็นตัวแทนจากโรงเรียนแพทย์ โรงพยาบาลรัฐบาลและเอกชน จำนวน 11 ท่าน และคณะทำงาน (working group) ประกอบด้วยตัวแทนอาจารย์จากโรงเรียนแพทย์ 6 สถาบัน จำนวน 9 ท่าน ทำหน้าที่รวบรวมหลักฐานทางการแพทย์เพื่อประกอบการพิจารณาการพัฒนาคำแถลงฉันทามติฯ นี้

1. เลือกหัวข้อพัฒนาคำแถลงฉันทามติ

คณะทำงานฯ มีการประชุมครั้งแรกเมื่อ 11 พฤศจิกายน 2563 เพื่อระดมความคิดและเสนอคำถามที่จะทำคำแถลงฯ นี้ ที่ประชุมมีมติว่าคำแถลงฯ นี้ จะครอบคลุมเฉพาะยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ใช้สำหรับรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูนทุกตัวที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยจนถึงเดือนธันวาคม 2563 และมีจำหน่ายในประเทศไทย นอกจากนี้ที่ประชุมได้เสนอคำถามเพื่อให้สมาชิกฯ เลือกเพื่อนำไปพัฒนาคำแถลงฯ ทั้งหมด 20 คำถาม การลงมติคัดเลือกคำถามใช้วิธี Delphi process กล่าวคือ คำถามทั้งหมดถูกส่งไปยังอายุรแพทย์โรคข้อที่เป็นสมาชิกสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยทางจดหมายอิเล็กทรอนิกส์ เพื่อเลือกคำถามที่สมาชิกฯ พิจารณาแล้วว่ามีความสำคัญและมีความหลากหลายในเวชปฏิบัติ โดยเป็นการลงคะแนนเสียงเลือกแบบลับ เกณฑ์การคัดเลือก คือจะเลือกคำถามที่มีผู้เลือกอย่างน้อยร้อยละ 80 มาพัฒนาคำแถลงฯ สมาชิกฯ 67 ท่านมีมติเลือกคำถามทางคลินิกที่สำคัญ 18 คำถาม ซึ่งประกอบด้วยคำถามที่เกี่ยวกับ คำนิยาม การขึ้นทะเบียนยา ประสิทธิผล ความปลอดภัยและการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) การอนุมานการใช้ยาจากข้อบ่งใช้หนึ่งไปข้อบ่งใช้อื่น (extrapolation) การสับเปลี่ยนยา (switching) การทดแทนยาอัตโนมัติ (automatic substitution) การสั่งจ่ายยา การดูแลและเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (pharmacovigilance) การยอมรับการใช้ยาชีววัตถุเลียนแบบ และการบริหารความเสี่ยง (risk management) ดังต่อไปนี้

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. รวบรวมหลักฐานและทบทวนวรรณกรรม

หลังจากนั้นคณะทำงานได้ร่วมกันค้นหาและทบทวนวรรณกรรมทางการแพทย์ โดยคณะทำงานฯ ได้ขอข้อมูลจากบริษัทเวชภัณฑ์ผู้ผลิตและจำหน่ายยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทยโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาภายใน 31 ธันวาคม 2563 จากการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา พบยาชีววัตถุคล้ายคลึงสำหรับโรครูมาติกและออโตอิมมูนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุไว้ 13 รายการยา ได้แก่ Truxima®, Rixathon®, Redditux®, Riliximа®, Remsima®, Ixifi®, Erelzi®, Nepexto®, Amgevita®, Hyrimoz®, Hulio®, Abrilada®, และ Exemptia® (ตารางที่ 1) แต่จากการสอบถามบริษัท Exeltis จำกัด ซึ่งเป็นบริษัทเวชภัณฑ์ผู้จำหน่าย Riliximа® แจ้งว่ายังไม่มีแผนการจัดจำหน่าย Riliximа® ในประเทศไทย คณะทำงานจึงมีมติว่าจะไม่ทบทวนวรรณกรรมสำหรับยานี้

ข้อมูลทางการแพทย์ที่ใช้ประกอบการพิจารณา ได้แก่ การศึกษาที่ใช้ประกอบการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทย United State Food and Drug Administration (US FDA) และ European Medicines Agency (EMA) และข้อมูลการศึกษาการใช้ยาจริง (real world data) โดยคณะทำงานฯ ได้สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลสาธารณะ ได้แก่ Medline (PubMed®) และเว็บไซต์ของ US FDA และ EMA จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2563

3. เสนอและลงมติเลือกคำแถลงฯ

คณะกรรมการกลางฯ คณะทำงานฯ และสมาชิกฯ ทั้งหมดได้เข้าร่วมประชุมพร้อมกันเมื่อวันที่ 30-31 มกราคม 2564 เพื่อรับฟังผลการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องและเสนอคำแถลงฯ โดยทำงานเป็นกลุ่มย่อยเพื่อระดมความคิด หลังจากนั้นที่ประชุมลงมติเลือกคำแถลงฯ

การลงมติใช้วิธีมาตรฐานคือ nominal group process แบบลงคะแนนลับด้วย electronic voting system กล่าวคือ ให้มีการลงคะแนนในแต่ละคำแถลงฯ ได้ 2 รอบ โดยใช้เกณฑ์ดังต่อไปนี้

เกณฑ์การลงมติรอบแรก

- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแถลงฯ นั้นได้อย่างน้อยร้อยละ 75 ให้ถือว่าคำแถลงฯ นั้นผ่านมติจากที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแถลงฯ นั้นได้น้อยกว่าร้อยละ 75 ให้เปิดการอภิปรายทั้งจากผู้ที่เห็นด้วยและไม่เห็นด้วยกับคำแถลงฯ นั้น หลังจากนั้นให้ลงมติใหม่อีกรอบ

เกณฑ์การลงมติรอบที่สอง

- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแถลงฯ นั้นได้อย่างน้อยร้อยละ 60 ให้ถือว่าคำแถลงฯ นั้นผ่านมติจากที่ประชุม
- ถ้าคะแนนเสียงที่เห็นด้วยกับคำแถลงฯ นั้นได้น้อยกว่าร้อยละ 60 ให้ถือว่าคำแถลงฯ นั้นไม่ผ่านมติจากที่ประชุมและที่ประชุมไม่เสนอคำแถลงฯ นั้น

คุณภาพของหลักฐานทางการแพทย์ (level of evidence) และระดับของคำแถลงฯ (grade of recommendation) ของแต่ละคำแถลงฯนั้นอ้างอิงจากแนวทางของมหาวิทยาลัย Oxford (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) ปีพ.ศ. 2554[1] หลังจากนั้นที่ประชุมลงมติถึงความเห็นพ้องต้องกัน (agreement) ของคำแถลงฯ เหล่านั้น

หลังจากได้คำแถลงฯ เบื้องต้นแล้ว ทางสมาคมฯได้ทำประชาพิจารณ์สำหรับคำแถลงฯนี้ โดยได้ขอความคิดเห็นจากอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มที่มิได้มีส่วนร่วมในการทำคำแถลงฯ นี้ 2 ท่าน ได้แก่ ผศ.พญ.อัจฉรา กุลวิสุทธิ์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และผศ.พญ.พันธุ์จง หาญวิวัฒนกุล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ และองค์กรหรือสถาบันที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม กรมบัญชีกลาง ชมรมลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย และโรงพยาบาลรัฐบาล

ที่มีอายุรแพทย์หรือกุมารแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มปฏิบัติงานอยู่ นอกจากนี้คณะทำงานฯ ยังได้นำเสนอคำแถลงฯ ทั้งหมด พร้อมแสดงหลักฐานทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องในการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย เมื่อวันที่ 12 มีนาคม 2564 หลังจากนั้นได้เปิดให้มีการอภิปรายและแสดงความคิดเห็นอย่างอิสระ ท้ายที่สุดคณะทำงานฯได้รวบรวมความเห็นและคำแนะนำต่าง ๆ แล้วนำมาแก้ไขและปรับปรุงคำแถลงฯ ตามความเหมาะสมจนได้เป็นคำแถลงฯ ฉบับปัจจุบัน

อนึ่งสมาคมฯ มีการปรับปรุงคำแถลงฯ เมื่อมีข้อมูลทางการแพทย์ใหม่ที่เกี่ยวข้องตามความเหมาะสม ดังนี้

- ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 1 เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2564 ได้เพิ่มรายการยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา ประเทศไทย 1 รายการคือ Abrilada®
- ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 2 เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2565 ได้มีการปรับปรุงข้อมูล เนื่องจากมีข้อมูลใหม่ ได้แก่ real world data ของยาชีววัตถุคล้ายคลึง 3 รายการ ได้แก่ Erelzi®, Hyrimoz®, และ Rixathon® ที่เพิ่งตีพิมพ์ใน peer-review journal จึงได้เพิ่มข้อมูลเหล่านี้ในตารางที่ 2
- ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 3 นี้ได้มีการปรับปรุงคำแถลง ฯ เนื่องจากมีข้อมูลใหม่เกี่ยวกับการสับเปลี่ยนยาระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดหนึ่งไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงอีกชนิดหนึ่งที่มีกลไกการออกฤทธิ์แบบเดียวกัน จึงได้มีการปรับปรุงคำแถลงฯ ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ คำแถลง ฯ ที่ 9, 10 และ 12 ตามมติที่ประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมฯ เมื่อวันที่ 18 มีนาคม พ.ศ. 2566 นอกจากนี้ยังมีข้อมูล real world data ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงเพิ่มเติม 3 รายการ ได้แก่ Abrilada®, Erelzi®, และ Truxima® จึงได้เพิ่มข้อมูลเหล่านี้ในตารางที่ 2

คำแถลงฉันทามติที่ 1

ยาชีววัตถุคล้ายคลึง หมายถึงยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุต้นแบบที่มีการศึกษาอย่างครบถ้วนสมบูรณ์

คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

จากการทบทวนวรรณกรรมทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการให้คำนิยามของยาชีววัตถุคล้ายคลึงจากองค์กรหรือสถาบันที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ United State Food and Drug Administration (US FDA), European Medicines Agency (EMA), องค์การอนามัยโลก [World Health Organization (WHO)] และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทยพบการให้คำนิยาม ดังนี้

US FDA ให้คำนิยามว่า 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 product[2]

EMA ให้คำนิยามว่า A biotherapeutic product that is similar in terms of quality, safety and efficacy to an already licensed reference biotherapeutic product[3]

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

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ให้คำนิยามว่า ยาชีววัตถุคล้ายคลึง หมายถึง ยาชีววัตถุที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในแง่คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เมื่อเปรียบเทียบกับ ยาชีววัตถุอ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วอย่างเต็มรูปแบบ โดยยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้องมี International Nonproprietary Name (INN) เดียวกันกับยาชีววัตถุอ้างอิง[5]

ผู้เชี่ยวชาญพิจารณาแล้วว่าคำนิยามของแต่ละสถาบันมีความใกล้เคียงกันมาก จึงให้คำนิยามโดยอ้างอิงจากนิยามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดไว้ แต่เปลี่ยนคำว่า ยาชีววัตถุ “อ้างอิงที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้ว” เป็นยาชีววัตถุ “ต้นแบบ” ซึ่งตรงกับคำว่า biooriginator เพื่อให้เกิดความชัดเจนยิ่งขึ้น

คำแถลงฉันทามติที่ 2

ยาชีววัตถุเลียนแบบ หมายถึง ยาชีววัตถุที่เจตนาลอกเลียนให้คล้ายกับยาชีววัตถุต้นแบบ แต่ยังขาดหลักฐานที่แสดงให้เห็นถึงความคล้ายคลึงอย่างชัดเจนทั้งในแง่คุณลักษณะทางเคมีกายภาพและชีวภาพ และความสมบูรณ์ด้านการศึกษาทางคลินิก

คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

จากการทบทวนวรรณกรรมทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการให้คำนิยามของยาชีววัตถุเลียนแบบ พบว่า Mysler E และคณะ[6] ได้ให้คำนิยามไว้ว่า Intended copy of biologic หมายถึงยาชีววัตถุที่ลอกเลียนแบบยาชีววัตถุต้นแบบที่ได้ขึ้นทะเบียนไว้แล้ว แต่ไม่เข้าเกณฑ์การรับรองว่ายานั้นเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงจากองค์การอนามัยโลก, 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 ยากลุ่มนี้อาจเรียกในชื่ออื่นต่าง ๆกัน ได้แก่ biocopy, intended copy, non-comparable biological product หรือ nonregulated biologic เป็นต้น นอกจากนี้ Castañeda-Hernández, G. และคณะ[8] กล่าวถึงยาชีววัตถุเลียนแบบว่าเป็น non-innovator biopharmaceutical product ซึ่งไม่เหมือนยาชีววัตถุคล้ายคลึง เนื่องจากไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ามีความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบ

ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงมีความเห็นพ้องต้องกันว่า ยาชีววัตถุเลียนแบบ หมายถึง ยาชีววัตถุที่ตั้งใจลอกเลียนให้คล้ายกับยาชีววัตถุต้นแบบ แต่ยังขาดหลักฐานที่แสดงให้เห็นถึงความคล้ายคลึงได้ชัดเจนในด้านคุณลักษณะทางเคมีกายภาพและชีวภาพ และความสมบูรณ์ด้านการศึกษาทางคลินิก

คำแถลงฉันทามติที่ 3

กระบวนการพิจารณาเพื่ออนุมัติรับรองยาชีววัตถุคล้ายคลึงประกอบด้วยการศึกษาเชิงวิเคราะห์ การศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก การศึกษาทางคลินิกและการศึกษาสับเปลี่ยนยาเพื่อเปรียบเทียบระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาชีววัตถุต้นแบบว่าเท่าเทียมหรือไม่ด้อยไปกว่ากันทั้งในแง่โครงสร้าง คุณสมบัติ เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

จากการทบทวนกระบวนการพิจารณาเพื่ออนุมัติรับรองยาชีววัตถุคล้ายคลึงจากสถาบันที่กำกับดูแลยาได้แก่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา[5] , US FDA[2], EMA[3], และองค์การอนามัยโลก[4] พบว่ามีความสอดคล้องกัน 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 ๆของไกลโคโปรตีน (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 ความปลอดภัยและการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน[4]

ในการวิเคราะห์การทำงานนั้นควรประกอบด้วยการศึกษาเกี่ยวกับ[3]

- ความสามารถของยาในการจับกับแอนติเจนเป้าหมาย (target antigen)
- ความสามารถของยาในการจับกับ isoforms ของ Fc gamma receptors ที่เกี่ยวข้อง 3 ชนิด ได้แก่ FcγRI, FcγRII, และ FcγRIII, และ FcRn และ คอมพลิเมนท์ 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) ความเป็นพิษต่อเซลล์ที่ขึ้นกับคอมพลิเมนท์ (complement-dependent cytotoxicity; CDC) และการกระตุ้นคอมพลิเมนท์
- หน้าที่ของส่วน Fab ได้แก่การเข้าจับกับ soluble ligand เพื่อทำให้หมดฤทธิ์ (neutralization of a soluble ligand) การกระตุ้นหรือยับยั้งตัวรับ (receptor)
- หน้าที่ของส่วน Fc ได้แก่ ความเป็นพิษต่อเซลล์ที่ขึ้นกับแอนติบอดี (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC) ความเป็นพิษต่อเซลล์ที่ขึ้นกับคอมพลิเมนท์ (complement-dependent cytotoxicity; CDC) และการกระตุ้นคอมพลิเมนท์

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

การศึกษาในสัตว์ทดลองให้เน้นการประเมินความเหมือนกันระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบด้านเภสัชพลศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์และความปลอดภัย[2-4] โดยศึกษาในยาที่มีระดับความเข้มข้นต่าง ๆ กัน[3] รวมถึงขนาดยาที่จะใช้ในการรักษาในคนด้วย และการให้ยาซ้ำหลายครั้ง (repeated dose) เพื่อประเมินความปลอดภัยและการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในกรณีที่ได้รับยาหลายครั้งในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง[4]

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

- **การศึกษาทางคลินิกด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และพลศาสตร์ (pharmacodynamics)**

องค์การอนามัยโลกแนะนำให้มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบ head-to-head ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบด้านเภสัชจลนศาสตร์และพลศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยยาชีววัตถุต้นแบบ โดยใช้ขนาดยาและรูปแบบ (form) เดียวกับยาชีววัตถุต้นแบบและเป็นการศึกษาทั้งแบบให้ยาครั้งเดียว (single dose) และสลับกลุ่ม (cross-over) นอกจากนี้ควรกำหนดเกณฑ์ที่แสดงว่ามีชีวสมมูล (bioequivalence) ไว้ล่วงหน้าก่อนทำการศึกษา โดยทั่วไปแนะนำเกณฑ์มาตรฐานคือ 80-125% equivalence margin ร่วมกับ 90% confidence interval[4]

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาและ EMA แนะนำว่านอกจากการศึกษาในผู้ป่วยแล้ว ควรทำการศึกษาในคนปกติสุขภาพแข็งแรงประกอบการพิจารณาด้วย

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

แนะนำให้ศึกษาในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยยาชีววัตถุต้นแบบ โดยให้ทำการศึกษาแบบสุ่มและควบคุม เปรียบเทียบแบบ head-to-head ระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบ ชนิด equivalence trial ซึ่งจำเป็นต้องใช้ประชากรศึกษาจำนวนมาก ดังนั้นอาจพิจารณาทำการศึกษาแบบ non-inferiority trial ได้ถ้ามีเหตุผลสนับสนุนเพียงพอ[2-4] นอกจากนี้สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) EMA ยอมรับ equivalence margin สำหรับผลลัพธ์หลัก (primary outcome) แบบสมมาตรไว้ที่

American College of Rheumatology response 20 (ACR20) ±14%[9] ถึง ±15%[10] ในขณะที่ US FDA กำหนด equivalence margin สำหรับ ACR20 แบบไม่สมมาตรคือ -12% และ 15%[2] และยังกำหนดว่าจะต้องมีการสับเปลี่ยนยา (switching) อย่างน้อย 1 ครั้งด้วย ในขณะที่สถาบันอื่นไม่ได้กำหนดเรื่องการศึกษาสับเปลี่ยนยาไว้ในเกณฑ์การอนุมัติรับรองยาชีววัตถุคล้ายคลึง

คำแถลงฉันทามติที่ 4

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเทียบเท่ายาชีววัตถุต้นแบบ

คุณภาพของหลักฐานระดับ 2, ระดับของคำแนะนำ B, C, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

จากการทบทวนวรรณกรรมทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับยาชีววัตถุสำหรับรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูนที่มีจำหน่ายในประเทศไทยทั้ง 12 รายการยา (ตารางที่ 2) พบยา 10 รายการ ได้แก่ Truxima®, Rixathon®, Remsima®, Ixifi®, Erelzi®, Nepexto®, Abrilada®, Amgevita®, Hyrimoz®, และ Hulio® มีข้อมูลแสดงให้เห็นว่ายาทั้งหมดนี้คล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบทั้งด้านกายภาพ[11-24] การศึกษาในสัตว์ทดลอง[18,19,23,25-30] ด้านเภสัชจลนศาสตร์และพลศาสตร์[12,27,28,31-42] ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน [9,10,20,32,38,41,43-54] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการสับเปลี่ยนจากยาชีววัตถุต้นแบบไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่แสดงให้เห็นว่าการสับเปลี่ยนยาไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงและยังคงมีประสิทธิภาพเท่ากับการรักษาด้วยยาชีววัตถุต้นแบบโดยไม่มีการสับเปลี่ยนยา[9,10,44,45,48-50,53,55-57] โดยทั้งหมดเป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ยกเว้น Remsima® ที่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด (ankylosing spondylitis) ด้วย[58,59]

ส่วน Redditux® มีการศึกษาทางด้านกายภาพพบว่ามีโครงสร้างในด้าน charge heterogeneity patterns แตกต่างจากยาชีววัตถุต้นแบบ คือ Rituximab (Mabthera®)[60,61] แต่มีการทำงานคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบ[61] อย่างไรก็ดีงานวิจัยดังกล่าวยังไม่ได้รับการประเมินคุณภาพงานวิจัยจาก US FDA หรือ EMA และยังขาดข้อมูลในสัตว์ทดลอง ส่วนการศึกษาทางคลินิกนั้นการออกแบบงานวิจัยมิได้เป็นการศึกษาแบบ equivalence หรือ non-inferiority trial เพื่อดูประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและการกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยตรง แต่จุดประสงค์หลักเป็นการเปรียบเทียบด้านเภสัชจลนศาสตร์และพลศาสตร์ ขนาดประชากรศึกษาจึงอาจจะไม่เพียงพอที่จะแสดงความคล้ายคลึงกันทางด้านคลินิกระหว่างยา Redditux® และยาชีววัตถุต้นแบบได้[62] ดังนั้นผลการวิจัยนี้ที่แสดงว่า Redditux® และยาชีววัตถุต้นแบบไม่แตกต่างกันในทางคลินิกจึงอาจเป็นผลลบลวง นอกจากนี้ Redditux® ไม่มีการศึกษาที่มีการสับเปลี่ยนยาจากยาชีววัตถุต้นแบบไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ในขณะที่ Exemptia® นั้นมีข้อมูลแสดงความคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบ คือ Adalimumab (Humira®) ด้านกายภาพ[63] ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน[64] งานวิจัยดังกล่าวยังไม่ได้รับการประเมินคุณภาพงานวิจัยจาก US FDA หรือ EMA ส่วนการศึกษาทางคลินิกนั้นการออกแบบงานวิจัยมิได้เป็นการศึกษาแบบ equivalence หรือ non-inferiority trial และกำหนด equivalence margin สำหรับ ACR20 ในงานวิจัยนี้ไว้ที่ ±28% ซึ่งกว้างกว่า equivalence margin สำหรับ ACR20 ที่กำหนดโดย USFDA[2] และ EMA[9,10] ดังนั้นผลการวิจัยนี้ที่แสดงว่า Exemptia® และยาชีววัตถุต้นแบบไม่แตกต่างกันในทางคลินิกจึงอาจเป็นผลลบลวง ส่วนข้อมูลในสัตว์ทดลองและข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์และพลศาสตร์ในคนนั้นเป็นรายงานผลการวิจัยจากบริษัทผู้ผลิต โดยมิได้ตีพิมพ์ในวารสารที่มีระบบการประเมินบทความก่อนการตีพิมพ์ (peer-review journal) และยังไม่ได้รับการประเมินคุณภาพงานวิจัยจาก US FDA หรือ EMA นอกจากนี้ยังขาดข้อมูลการศึกษาที่มีการสับเปลี่ยนยาจากยาชีววัตถุต้นแบบไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึง

ปัจจุบัน Redditux® และ Exemptia® ยังไม่ได้รับการรับรองการเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงจาก US FDA หรือ EMA

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

คำแถลงฉันทามติที่ 5

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถใช้เป็นยาลำดับแรกเช่นเดียวกับยาชีววัตถุต้นแบบ

คุณภาพของหลักฐานระดับ 2, ระดับของคำแนะนำ B, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

จากการทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่มีจำหน่ายในประเทศไทยทั้ง 10 รายการยา พบว่ายาทุกตัวมีข้อมูลแสดงให้เห็นว่ายาทั้งหมดนี้คล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบทั้งด้านกายภาพ[11-24] การศึกษาในสัตว์ทดลอง[18,19,23,25-30] ด้านเภสัชจลนศาสตร์และพลศาสตร์[12,27,28,31-42] ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน[9,10,20,32,38,41,43-55,58,59] การศึกษาทางคลินิกของยาชีววัตถุคล้ายคลึงเหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่เริ่มการรักษาด้วยยาชีววัตถุคล้ายคลึงในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (เฉพาะ Remsima® ได้ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึดด้วย) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุมาก่อนเลย (biologic naïve) ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงมีมติเป็นเอกฉันท์ว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถใช้เป็นยาลำดับแรกได้เช่นเดียวกับยาชีววัตถุต้นแบบ

คำแถลงฉันทามติที่ 6

ยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถอนุมานใช้ในโรคอื่นที่ยาชีววัตถุต้นแบบได้รับการรับรอง หากมีข้อมูลแสดงให้เห็นว่ากลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ผลข้างเคียง และการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเหมือนกับโรคที่ทำการศึกษาไว้

คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศไทย[5] สหรัฐ[2] สหภาพยุโรป[3] และองค์การอนามัยโลก[4,65] เห็นพ้องต้องกันว่า การอนุมานหรือขยายการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงจากข้อบ่งใช้หนึ่งที่ได้ศึกษาไปแล้วในยาชีววัตถุคล้ายคลึงไปยังข้อบ่งใช้อื่น (extrapolation) ที่ยังไม่ได้ศึกษาไม่ควรเกิดขึ้นโดยอัตโนมัติ แต่ก็อาจกระทำได้ หากมีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงให้เห็นว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงเหมือนหรือคล้ายคลึงกับยาชีววัตถุต้นแบบอย่างครบถ้วนสมบูรณ์ (totality of evidence) และต้องมีข้อมูลเพิ่มเติมประกอบการพิจารณา ได้แก่ กลไกการออกฤทธิ์[2-5,65] เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์[3,4] ความปลอดภัย[2,3] และการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน[3,4] ที่เกิดจากยาชีววัตถุต้นแบบในโรคที่ยาชีววัตถุคล้ายคลึงได้ศึกษาไปแล้วต้องเหมือนหรือใกล้เคียงกับโรคอื่นที่จะอนุมานข้อมูลไปใช้ จึงจะสามารถขยายข้อบ่งใช้ของยาชีววัตถุคล้ายคลึงไปยังข้อบ่งใช้ในโรคอื่นที่ไม่ได้ศึกษาได้ โดยไม่จำเป็นต้องทำการศึกษายาชีววัตถุคล้ายคลึงในทุกข้อบ่งชี้เหมือนยาชีววัตถุต้นแบบ

คำแถลงฉันทามติที่ 7

การสับเปลี่ยนการรักษาจากยาชีววัตถุต้นแบบไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถกระทำได้

คุณภาพของหลักฐานระดับ 2, ระดับของคำแนะนำ B, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 97.7

ข้อมูลจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงทั้ง 9 ใน 10 รายการ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบปกปิดและสุ่มในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งให้มีการสับเปลี่ยนยาจากยาชีววัตถุต้นแบบไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุต้นแบบโดยไม่มีการสับเปลี่ยนยา พบว่าการสับเปลี่ยนยาไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงและยังคงมีประสิทธิภาพเท่ากับการใช้ยาชีววัตถุต้นแบบโดยไม่มีการสับเปลี่ยนยา[9,10,44,45,48-50,56,57] ส่วน Remsima® ซึ่งเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงของ Remicade® (Infliximab) ได้มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์[53] และโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด[55] แบบเปิดฉลากยา (open-label extension) ที่ต่อเนื่องมาจากการศึกษาแบบปกปิดและสุ่มในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา Infliximab ต้นแบบ คือ Remicade® และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา Remsima® นาน 52 สัปดาห์ การศึกษาแบบเปิดฉลากยาปีที่ 3 นี้ได้ให้ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย Remicade® เปลี่ยนมาเป็น Remsima® ได้อีก 48 สัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Remsima® ให้รับยาเดิม

ต่อได้อีก 48 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าการสับเปลี่ยนการรักษาจากยาชีววัตถุต้นแบบมาเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึง มีประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและการกระตุ้นภูมิคุ้มกันไม่ต่างจากการรักษาด้วยยาชีววัตถุคล้ายคลึงตลอด 3 ปี

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในประเทศนอร์เวย์ (NOR-SWITCH) เป็นการศึกษา non-inferiority trial แบบสุ่มและปกปิดในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ข้ออักเสบสะเก็ดเงิน (psoriatic arthritis) โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) และโรคลำไส้อักเสบชนิด ulcerative colitis และ Crohn's disease รวมทั้งหมด 498 ราย ที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาชีววัตถุต้นแบบ Remicade® มาแบ่งเป็นกลุ่มแบบสุ่มให้ได้รับยาเดิมหรือสับเปลี่ยนมาเป็น Remsima® เป็นเวลา 52 สัปดาห์ พบว่าประสิทธิภาพในกลุ่มที่สับเปลี่ยนยาไม่ด้อยไปกว่ากลุ่มที่ใช้ยาชีววัตถุต้นแบบเดิม[66] ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงมีมติว่าการสับเปลี่ยนการรักษาจากยาชีววัตถุต้นแบบไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถกระทำได้

อนึ่งผู้เชี่ยวชาญตั้งข้อสังเกตว่า ในปัจจุบันยังมีข้อมูลการศึกษาแสดงถึงประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงสับเปลี่ยนกับยาชีววัตถุต้นแบบไปมาหลายครั้ง (multiple switch) ค่อนข้างจำกัด[67] การกระทำดังกล่าวจึงให้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วย

คำแถลงฉันทามติที่ 8

การสับเปลี่ยนการรักษาจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงไปเป็นยาชีววัตถุต้นแบบอาจกระทำได้

คุณภาพของหลักฐานระดับ 2, ระดับของคำแนะนำ B, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

คำแถลงฯ นี้อ้างอิงมาจากการศึกษา 2 การศึกษาแบบสุ่มและปกปิดของ Hulio® ซึ่งเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงของ Humira® (Adalimumab) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 728 ราย[47,48] และ Nepexto® ซึ่งเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงของ Enbrel® (Etanercept) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 528 ราย[10] เป็นเวลา 52 สัปดาห์ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ 1) กลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุคล้ายคลึง 2) กลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุต้นแบบ 3) กลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุคล้ายคลึง 24 สัปดาห์แล้วเปลี่ยนไปเป็นกลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุต้นแบบจนครบ 52 สัปดาห์ และ 4) กลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุต้นแบบ 24 สัปดาห์แล้วเปลี่ยนไปเป็นกลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงจนครบ 52 สัปดาห์ พบว่าความปลอดภัย ประสิทธิภาพและการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในประชากรศึกษาทั้ง 4 กลุ่มไม่ต่างกัน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาสับเปลี่ยนยา Hyrimoz® ซึ่งเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงของ Humira® (Adalimumab) ในผู้ป่วยโรคผิวหนังสะเก็ดเงิน 393 ราย[67] เป็นเวลา 51 สัปดาห์ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ 1) กลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุคล้ายคลึง Hyrimoz® 2) กลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุต้นแบบ Humira® 3) กลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุคล้ายคลึง 17 สัปดาห์แล้วเปลี่ยนไปเป็นกลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุต้นแบบอีก 6 สัปดาห์ แล้วสลับกลับไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึง 6 สัปดาห์แล้วสลับ

อย่างเดียวกันอย่างนี้อีก 1 รอบ และ 4) กลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุต้นแบบ 17 สัปดาห์แล้วเปลี่ยนไปเป็นกลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงอีกจนครบ 6 สัปดาห์แล้วสลับกลับไปเป็นยาชีววัตถุต้นแบบ 6 สัปดาห์แล้วสลับอย่างเดียวกันอย่างนี้อีก 1 รอบ พบว่าความปลอดภัยและการกระตุ้นภูมิคุ้มกันไม่ต่างกันทั้ง 4 กลุ่ม ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงมีมติว่าการสับเปลี่ยนการรักษาจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงไปเป็นยาชีววัตถุต้นแบบอาจกระทำได้ โดยอาศัยข้อมูลสนับสนุนจากการวิจัยการสับเปลี่ยนการรักษาของยาชีววัตถุคล้ายคลึงในแต่ละชนิด

คำแถลงฉันทามติที่ 9

การสับเปลี่ยนการรักษาจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดหนึ่งไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงอีกชนิดหนึ่งที่มีกลไกการออกฤทธิ์แบบเดียวกันสามารถกระทำได้

คุณภาพของหลักฐานระดับ 3, ระดับของคำแนะนำ C, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 97.4

ปัจจุบันมีข้อมูลการสับเปลี่ยนยาระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดหนึ่งไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงอีกชนิดหนึ่งที่มีกลไกการออกฤทธิ์แบบเดียวกันหรือที่เรียกว่า “cross switch” 4 การศึกษาซึ่งเป็นการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตไปข้างหน้า 3 การศึกษาโดยเป็นการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีการสับเปลี่ยนยาชีววัตถุต้นแบบ Remicade® 2 การศึกษา[68,69] และ Humira® 1 การศึกษา[70] ไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงอีกชนิดหนึ่งที่มีกลไกการออกฤทธิ์แบบเดียวกันชนิดที่ 1 (Remsima®)[68,69] และสับเปลี่ยนยาต่อไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดที่ 2 (Remaloc®[68], Ixifi®[69]) กับกลุ่มที่การสับเปลี่ยนยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดชนิดที่ 1 (Remsima®[68,69]) ไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดที่ 2 (Remaloc®[68], Ixifi®[69]) ที่มีกลไกการออกฤทธิ์แบบเดียวกัน พบว่า Retention rate การกระตุ้นภูมิคุ้มกันและความพึงพอใจของอาสาสมัครไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม ในขณะที่ 1 การศึกษาเป็นการรายงานผู้ป่วย (case series) ที่ผู้ป่วยได้รับการสับเปลี่ยนยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดชนิดที่ 1 ไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดที่ 2 ที่มีกลไกการออกฤทธิ์แบบเดียวกันอีก 2 ชนิด คือ Enbrel® ไปเป็น Benapali® ซึ่งไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย และสับเปลี่ยนต่อไปเป็น Erlezi® โดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบพบว่ามี retention rate ร้อยละ 89[71] ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงมีมติว่าการสับเปลี่ยนการรักษาจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดหนึ่งไปเป็นยาชีววัตถุคล้ายคลึงอีกชนิดหนึ่งที่มีกลไกการออกฤทธิ์แบบเดียวกันสามารถกระทำได้

สำหรับการสับเปลี่ยนการรักษาระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่มียาต้นแบบต่างกัน รวมทั้งการสับเปลี่ยนยาหลายครั้ง (multiple switch) ระหว่างยาชีววัตถุต้นแบบและคล้ายคลึงทั้งที่มียาต้นแบบ

เดียวกันหรือต่างกันยังมีข้อมูลจำกัด ดังนั้นการกระทำดังกล่าวจึงให้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วย

คำแถลงฉันทามติที่ 10

การสับเปลี่ยนชนิดยาชีววัตถุคล้ายคลึงทั้งจากยาชีววัตถุต้นแบบหรือยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดอื่นต้องได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้รักษาเท่านั้น

คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

ข้อมูล ณ ปัจจุบันที่แสดงว่ายาชีววัตถุต้นแบบและยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถทดแทนกันได้ (interchangeability) ยังค่อนข้างจำกัด อ้างอิงจากคำแนะนำของ US FDA ซึ่งแนะนำว่าในการแสดงว่ายาชีววัตถุต้นแบบและยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถทดแทนกันได้ แต่ควรมีการศึกษาแบบสุ่มและควบคุมเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยาชีววัตถุต้นแบบ กับกลุ่มที่มีการสับเปลี่ยนยาระหว่างยาชีววัตถุต้นแบบและยาชีววัตถุคล้ายคลึงไปกลับอย่างน้อย 3 รอบแล้วพบว่าประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการกระตุ้นภูมิคุ้มกันใกล้เคียงหรือไม่ต่างกัน ซึ่งปัจจุบันนี้ยังไม่มีการศึกษาลักษณะดังกล่าว ดังนั้นการสับเปลี่ยนยาควรอยู่ในดุลยพินิจและการควบคุมดูแลโดยแพทย์ผู้รักษาเท่านั้น เพื่อป้องกันความสับสนและการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์

คำแถลงฉันทามติที่ 11

การสั่งจ่ายยาชีววัตถุต้องระบุชื่อทางการค้า เพื่อป้องกันความสับสนและการเฝ้าระวังความปลอดภัย

คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 97.7

เนื่องจากปัจจุบันนี้ยังไม่มีหลักฐานว่ายาชีววัตถุต้นแบบและยาชีววัตถุคล้ายคลึงสามารถทดแทนกันได้ดังที่กล่าวข้างต้น ดังนี้แพทย์จึงจำเป็นจะต้องระบุชื่อทางการค้าของยาชีววัตถุทุกชนิดทั้งยาชีววัตถุต้นแบบและยาชีววัตถุคล้ายคลึง เพื่อป้องกันความสับสนและการเฝ้าระวังความปลอดภัย นอกจากนี้องค์การอนามัยโลกแนะนำว่า ในการสั่งจ่ายยาชีววัตถุคล้ายคลึงควรจะระบุทั้งชื่อการค้า International Nonproprietary Name (INN) และเลขแสดงครั้งที่ผลิต (lot number) ในกรณีที่มีการสั่งจ่ายยาที่ไม่มีข้อบ่งชี้ในโรคหรือภาวะนั้น (off-label use) ควรบันทึกให้ชัดเจนว่าเป็นการสั่งจ่ายยานอกข้อบ่งชี้ พร้อมระบุเหตุผลประกอบการสั่งจ่ายยาด้วย[4]

คำแถลงฉันทามติที่ 12

แพทย์ผู้รักษาควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบทุกครั้งที่มีการสับเปลี่ยนยาชีววัตถุคล้ายคลึงทั้งจากยาชีววัตถุต้นแบบหรือยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดอื่น

คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

ดังที่ได้กล่าวข้างต้นว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจมีความแตกต่างจากยาชีววัตถุต้นแบบที่ส่งผลต่อผู้ป่วยทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบทุกครั้งที่มีแผนการสับเปลี่ยนยาชีววัตถุคล้ายคลึงทั้งจากยาชีววัตถุต้นแบบหรือยาชีววัตถุคล้ายคลึงชนิดอื่น เพื่อประกอบการตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์และผู้ป่วย (shared-decision making) และเพื่อการเฝ้าระวังการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

คำแถลงฉันทามติที่ 13

ควรติดตามผู้ป่วยเพื่อดูประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงที่พบได้ในยาชีววัตถุต้นแบบและผลข้างเคียงใหม่ทั้งระยะสั้นและระยะยาวที่อาจเกิดขึ้นจากยาชีววัตถุคล้ายคลึง

คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

ดังที่กล่าวข้างต้นว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจมีความแตกต่างจากยาชีววัตถุต้นแบบที่ส่งผลต่อผู้ป่วยทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย ดังนั้นจึงควรติดตามผู้ป่วยเพื่อดูประสิทธิภาพ ผลข้างเคียงและการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่มีรายงานในยาชีววัตถุต้นแบบและผลข้างเคียงใหม่ทั้งระยะสั้นและระยะยาวที่อาจเกิดขึ้นจากยาชีววัตถุคล้ายคลึง[3] นอกจากนี้องค์การอนามัยโลกแนะนำว่าควรมีการบันทึกหลักฐานระบุชื่อและเลขแสดงครั้งที่ผลิต (lot number) ของยาชีววัตถุที่ได้สั่งจ่ายในแต่ละครั้ง เพื่อประโยชน์ในการติดตาม สืบสวนหรือสืบค้นข้อมูลในการผลิต กรณีที่ผลิตภัณฑ์มีปัญหาหรือเกิดผลข้างเคียงไม่พึงประสงค์[4]

คำแถลงฉันทามติที่ 14

การใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงควรมีแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยระยะยาว

คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

เนื่องจากยาชีววัตถุคล้ายคลึงอาจมีความแตกต่างจากยาชีววัตถุต้นแบบที่ส่งผลต่อผู้ป่วยทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงเห็นพ้องต้องกันว่าการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงต้อง

มีแผนเฝ้าระวังความปลอดภัยทั้งระยะสั้นและยาวหลังจากยาออกวางจำหน่าย (pharmacovigilance plan) โดยแนะนำให้มีการพัฒนาระบบการจัดเก็บข้อมูลระดับมหภาค เช่น การเก็บข้อมูลระดับโรงพยาบาล การลงทะเบียนการใช้ยาระดับประเทศ (national registry) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพ ความปลอดภัยทั้งผลข้างเคียงที่พบจากการรักษาด้วยยาชีววัตถุต้นแบบ และผลข้างเคียงที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อน รวมทั้งการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน[3,4] โดยขึ้นกับบริบทของหน่วยงานที่กำกับดูแลหรือเกี่ยวข้อง และควรจัดให้มีกิจกรรมวิชาการที่ส่งเสริมความรู้ความเข้าใจของแพทย์และผู้ป่วยในการรักษาด้วยยาชีววัตถุคล้ายคลึง

คำแถลงฉันทามติที่ 15

ไม่แนะนำให้ใช้ยาชีววัตถุเลียนแบบ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุต้นแบบ

คุณภาพของหลักฐานระดับ 5, ระดับของคำแนะนำ D, ความเห็นพ้องต้องกันร้อยละ 100

จากการทบทวนวรรณกรรมทางการแพทย์ทั้งหมดทั้งในแง่นิยาม กระบวนการพิจารณารับรองคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึง ผู้เชี่ยวชาญจึงยังไม่แนะนำให้ใช้ยาชีววัตถุเลียนแบบ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยเมื่อเปรียบเทียบกับยาชีววัตถุต้นแบบ

บทสรุป

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยได้เสนอคำแถลงฯ 15 ประเด็น เพื่อแสดงแนวคิดและนำเสนอแนวทางการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงตามหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ที่มีอยู่ในปัจจุบัน ประกอบกับความคิดเห็นและประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญ เพื่อให้อายุรแพทย์และกุมารแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มมีความรู้ความเข้าใจ และสามารถได้นำไปปฏิบัติได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม ด้วยหวังว่าผู้ป่วยโรครูมาติกและออโตอิมมูนจะได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐานทางการแพทย์ และได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึง อย่างไรก็ตามการพัฒนาคำแถลงฯ นี้อาจมีข้อจำกัดหลายประการด้วยเงื่อนไขของระยะเวลาในการจัดทำที่จำกัด และขาดหลักฐานทางการแพทย์ที่มีคุณภาพและน่าเชื่อถือในหลายประเด็น ดังนั้นคำแถลงฯ นี้จึงมิได้เป็นข้อบังคับของการปฏิบัติ ผู้ปฏิบัติอาจจะปฏิบัติแตกต่างไปจากคำแถลงฯ ได้ตามความเหมาะสม ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วย ที่จำเป็นต้องพิจารณาปัจจัยอื่นร่วมด้วยเสมอในเวชปฏิบัติ เป็นต้นว่า สถานการณ์ของผู้ป่วยแต่ละรายทั้งปัจจัยทางกายภาพ สิ่งแวดล้อมและเศรษฐานะ รวมทั้งศักยภาพและทรัพยากรที่มีอยู่ในแต่ละสถานพยาบาลนั้น

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 คู่มือและหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุคล้ายคลึง (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. Rheumatology international 2016;36(5):613-25. (In eng). DOI: 10.1007/s00296-016-3444-0.
7. Dorner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. Nat Rev Rheumatol 2015;11(12):713-24. (In eng). DOI: 10.1038/nrrheum.2015.110.
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(6):471-7. (In eng). DOI: 10.1016/j.jbspin.2014.03.019.
9. Fleischmann RM, Alten R, Pileckyte 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 DOI: Artn 178 10.1186/S13075-018-1676-Y.
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(1):149-163. DOI: 10.1007/s40744-019-00186-3.

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. DOI: Artn 10458710.1016/J.Yrtph.2020.104587.
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(4):339-51. DOI: 10.1007/s40259-016-0185-2.
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(4):321-38. DOI: 10.1007/s40259-016-0184-3.
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(6):993-1003. DOI: 10.1080/03007995.2017.1288612.
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(3):e00604. DOI: 10.1002/prp2.604.
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(8):921-930. (In eng). DOI: 10.1080/14712598.2018.1495193.
18. European Medicines Agency. Hyrimoz (Adalimumab): European Medicines Agency assessment report. 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/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(10):1613-1620. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203090.
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(5):495-507. DOI: 10.1007/s40259-013-0036-3.
22. Blair HA. GP2013: a Rituximab biosimilar. BioDrugs 2017;31(5):465-468. DOI: 10.1007/s40259-017-0245-2.
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(1):77-87. (In eng). DOI: 10.1007/s40259-019-00390-1.

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(8):1833-1850. DOI: 10.1007/s12325-019-00979-6.

26. Hans-Peter Hofmann UK, Cornellus 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]. (https://www.ema.europa.eu/.).

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]. (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process).

29. Derzi M, Johnson TR, Shoieb AM, et al. Nonclinical evaluation of PF-06438179: a potential biosimilar to Remicade(®) (infliximab). Adv Ther 2016;33(11):1964-1982. DOI: 10.1007/s12325-016-0403-9.

30. da Silva A, Kronthaler U, Koppenburg V, et al. Target-directed development and preclinical characterization of the proposed biosimilar rituximab GP2013. Leuk Lymphoma 2014;55(7):1609-17. DOI: 10.3109/10428194.2013.843090.

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(3):526-533. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208914.

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(4):732-741.. DOI: 10.1111/bcp.13170.

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(10):1075-1083. DOI: 10.1080/14712598.2019.1571580.

34. Palaparthy 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(10):1065-1074. DOI: 10.1080/14712598.2019.1635583.

35. Shennak M, Al-Jaouni R, Kshirasagar S, et al. An open-label,randomized, single-dose, crossover, comparative pharmacokinetics sStudy of YLB113 and the etanercept reference product in healthy adult male subjects. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2020;45(4):467-475. DOI: 10.1007/s13318-020-00613-9.

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(2):353-9. DOI: 10.1007/s00280-016-3083-x.

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(6):817-24. (In eng). DOI: 10.3109/14397595.2015.1022297.

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. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa234.

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(3):566-570. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209540.

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(4):357-367. (journal article). DOI: 10.1007/s40259-017-0232-7.

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(6):934-943. (In eng). DOI: 10.1080/19420862.2018.1487912.

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. Br J Clin Pharm 2017;83(7):1405-1415. DOI: 10.1111/bcp.13245.

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(10):1679-1687. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210459.

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(1):84. DOI: 10.1186/s13075-019-1857-3.

45. Janusz Jawoski MM-C, Hendrik Schulze-Koops, et al. . Switching form 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(130).

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(2):e000757. (In eng). DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000757.

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(1):281. DOI: 10.1186/s13075-019-2046-0.

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(1). DOI: 10.1136/rmdopen-2019-000987.

49. Wiland P, Jeka S, Dokoupilová E, et al. Switching to bosimilar 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(6):809-823. DOI: 10.1007/s40259-020-00447-6.

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(1):155.DOI: 10.1186/s13075-018-1646-4.

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. DOI: 10.1186/s13075-016-0981-6.

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. DOI: 10.1111/joim.12880.

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(2):355-363. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208786.

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(1):79-91. DOI: 10.1007/s40259-018-00331-4.

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(2):346-354. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208783.

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(1):88-94. DOI: 10.1002/acr.23771.

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(12):2193-2202. DOI: 10.1093/rheumatology/kez152.

58. Park W, Hrycaj 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(10):1605-12. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203091.

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. DOI: 10.1186/s13075-016-0930-4.

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(12):238. DOI: 10.1007/s11095-020-02961-2.

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(10):1438-1452. DOI: 10.1080/10826076.2013.794738.

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(2):183-196. DOI: 10.1007/s40259-020-00406-1.

63. Bandyopadhyay S, Mahajan M, Mehta T, et al. Physicochemical and functional characterization of a biosimilar adalimumab ZRC-3197. Biosimilars 2015;5:1–18. (http://dx.doi.org/10.2147/BS.S75573).

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(11):1157-1168. DOI: 10.1111/1756-185X.12711.

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/QA_for_SBPs_ECBS_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(10086):2304-2316. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30068-5.

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(3):623-631. (In eng). DOI: 10.1111/bjd.16890.

68. Lauret A, Moltó A, Abitbol V, et al. Effects of successive switches to different biosimilars infliximab on immunogenicity in chronic inflammatory diseases in daily clinical practice. Semin Arthritis Rheum 2020;50(6):1449-1456. (In eng). DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.02.007.

69. Nabi H, Hendricks O, Jensen DV, et al. Infliximab biosimilar-to-biosimilar switching in patients with inflammatory rheumatic disease: clinical outcomes in real-world patients from the DANBIO registry. RMD Open 2022;8(2) DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002560.

70. Gall S, Kiltz U, Kobylinski T, et al. POS0301 No major differences between patients with chronic inflammatory rheumatic diseases who underwent mono- or multiswitching of biosimilars in routine care (PERCEPTION STUDY). Anna Rheum Dis 2021;80(Suppl 1):376-376. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1742.

71. Kiltz U, Tsiami S, Baraliakos X, Braun J. AB1171 Effects of successive switches of two different biosimilars of etanercept on outcomes in inflammatory rheumatic diseases in daily practice. Ann Rheum Dis 2020;79(Suppl 1):1876-1876. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.3640.