



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง  
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

ชื่อเรื่อง	ไบโอซิมิลาร์: การขยายข้อบ่งใช้และการสลับเปลี่ยนการใช้ยา (Biosimilars: Extrapolation of indications and interchangeability)
รหัส	1003-1-000-004-05-2564
จำนวน	2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง	12 พฤษภาคม 2564
วันที่หมดอายุ	11 พฤษภาคม 2565
ชื่อ-นามสกุล ผู้เขียน	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภญ. สุนทรา เอกอนันต์กุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

### วัตถุประสงค์

1. สามารถอธิบายหลักการของการขยายข้อบ่งใช้ของไบโอซิมิลาร์
2. สามารถอธิบายความแตกต่างระหว่างการสลับเปลี่ยนการใช้ยาและการจ่ายยาแทน
3. ทราบสถานการณ์และแนวทางการสลับเปลี่ยนการใช้ยาในต่างประเทศ

### บทคัดย่อ

ไบโอซิมิลาร์หรือยาชีววัตถุคล้ายคลึง คือ ชีวเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตเลียนแบบยาต้นแบบ การพัฒนาไบโอซิมิลาร์จะต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบในด้านคุณภาพยา ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ เพื่อขออนุมัติขึ้นทะเบียนตำรับยาตามแนวทางไบโอซิมิลาร์ ซึ่งมีข้อกำหนดที่แตกต่างไปจากการขึ้นทะเบียนยาสามัญใหม่ที่เป็นยาเคมี ไบโอซิมิลาร์สามารถได้รับการอนุมัติให้ขยายข้อบ่งใช้ได้ และในปัจจุบันการสลับเปลี่ยนใช้ไบโอซิมิลาร์แทนยาต้นแบบได้รับการยอมรับมากขึ้นในต่างประเทศ ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้ยามีโอกาสเข้าถึงยาที่มีคุณภาพดีและราคาสมเหตุสมผลได้มากขึ้น

### คำสำคัญ

ไบโอซิมิลาร์ ยาชีววัตถุคล้ายคลึง การขยายข้อบ่งใช้ การสลับเปลี่ยนการใช้ยา

### บทนำ

ไบโอซิมิลาร์ (biosimilars) คือ ชีวเภสัชภัณฑ์ (biopharmaceuticals) ที่ผลิตเลียนแบบชีวเภสัชภัณฑ์ต้นแบบโดยมีศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบในด้านคุณภาพยา ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ และได้ทำการขึ้นทะเบียนตามแนวทางของไบโอซิมิลาร์ (1-3) ปัจจุบันมีไบโอซิมิลาร์ที่อยู่ระหว่างการวิจัยและพัฒนามากกว่า 1,000 รายการ ในปี 2562 มูลค่าทางการตลาดของไบโอซิมิลาร์ทั่วโลกมีมูลค่าประมาณ 4,500 ล้านดอลลาร์สหรัฐ และคาดว่าจะมีมูลค่าสูงถึง 23,600 ล้านดอลลาร์สหรัฐภายในปี 2567 มีการคาดการณ์ว่าตลาดของไบโอซิมิลาร์จะมีอัตราการเติบโตที่สูงมากประมาณ 39.4% โดยสหภาพยุโรปเป็นภูมิภาคที่มีอัตราการใช้ไบโอซิมิลาร์สูงสุด (4) การเติบโตของไบโอซิมิลาร์ส่งผลให้ผู้ป่วยมีโอกาเข้าถึงยามากขึ้นและช่วยลดค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพทั่วโลก (5, 6) มีรายงานว่า การสลับเปลี่ยนการใช้ยาต้นแบบมาเป็นไบโอซิมิลาร์ในยุโรปช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายมากกว่าหนึ่งหมื่นล้านยูโร (7) และทำให้เกิดความยั่งยืนทางรายจ่ายด้านสุขภาพ (5)

ปัจจุบันมีองค์กรวิชาชีพหลายองค์กรในยุโรปสนับสนุนการใช้ไบโอซิมิลาร์มากขึ้น โดยจัดทำแนวปฏิบัติที่ดีในการใช้ไบโอซิมิลาร์ในการรักษาโรคต่าง ๆ (8-11) อย่างไรก็ตาม ไบโอซิมิลาร์ยังคงเป็นเรื่องใหม่และยังคงมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งในทางปฏิบัติยังมีความแตกต่างกันในหลายประเทศรวมถึงมีข้อสงสัยหลายประเด็นที่เกี่ยวกับการใช้ไบโอซิมิลาร์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเรื่องการอนุมติขยายข้อบ่งใช้ (extrapolation of indications) และการสลับเปลี่ยนการใช้ยา (interchangeability) เนื่องจากแพทย์ยังมีความกังวลเรื่องการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immunogenicity) เมื่อมีการสลับเปลี่ยนใช้จากยาต้นแบบมาเป็นไบโอซิมิลาร์ บทความนี้ครอบคลุมเรื่องหลักการอนุมติขยายข้อบ่งใช้ การสลับเปลี่ยนการใช้ยา และตัวอย่างแนวทางการสลับเปลี่ยนการใช้ยาในต่างประเทศว่ามีแนวทางอย่างไรในปัจจุบัน

### **การขยายข้อบ่งใช้ของไบโอซิมิลาร์ (extrapolation of indications for biosimilars)**

ไบโอซิมิลาร์ที่ได้รับการอนุมัติทะเบียนจนถึงปัจจุบันมีจำนวนมากขึ้น เช่น European Medicines Agency (EMA) ได้อนุมัติทะเบียนไบโอซิมิลาร์ 69 รายการ แบ่งเป็น 8 กลุ่มผลิตภัณฑ์ ได้แก่ human growth hormone, granulocyte colony-stimulating factor (GCSF), erythropoiesis stimulating agent, insulin, follicle-stimulating hormone, parathyroid hormone, tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) และ monoclonal antibodies (mAbs) (ข้อมูล ณ วันที่ 12 กุมภาพันธ์ 2564) (12) ประเทศสหรัฐอเมริกา มีไบโอซิมิลาร์ขึ้นทะเบียน 27 รายการ (ข้อมูล ณ วันที่ 19 มิถุนายน 2563) (13) สำหรับประเทศไทยมีไบโอซิมิลาร์ขึ้นทะเบียน 28 รายการ แบ่งเป็น 5 กลุ่มผลิตภัณฑ์ ได้แก่ GCSF, mAbs, TNFi, parathyroid hormone และ insulin (ข้อมูล ณ วันที่ 5 เมษายน 2564) (14)

หลักการขยายข้อบ่งใช้เป็นหลักการที่เป็นที่ยอมรับ (well-established principle) ในมาตรฐานสากล เนื่องจากการขยายข้อบ่งใช้เป็นการหลีกเลี่ยงการทำการศึกษาด้านคลินิกที่ไม่จำเป็นและประหยัดทรัพยากรและงบประมาณในการศึกษาด้านคลินิก โดยที่ผู้ผลิตยาหรือผู้ขออนุญาตขึ้นทะเบียนยาทำการศึกษาด้านคลินิกเพียงข้อบ่งใช้เดียวเพื่อยืนยันคุณสมบัติทะเบียนยา และโดยหลักการของไบโอซิมิลาร์สามารถขออนุมัติการขยายข้อบ่งใช้ของไบโอซิมิลาร์ โดยการขยายข้อบ่งใช้จากข้อบ่งใช้หนึ่งไปข้อบ่งใช้อื่นของชีวเภสัชภัณฑ์ต้นแบบ โดยไม่ต้องทำการศึกษาด้านคลินิกเพิ่มเติมในข้อบ่งใช้อื่น ๆ โดยหน่วยงานที่กำกับดูแลการขึ้นทะเบียนยาหรือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะพิจารณาจากข้อมูลทั้งหมดของไบโอซิมิลาร์ทั้งด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพว่าไม่มีความแตกต่างจากชีวเภสัชภัณฑ์ต้นแบบ จึงจะอนุมัติการขยายข้อบ่งใช้ได้ การขออนุมัติการขยายข้อบ่งใช้สามารถทำได้ โดยมีหลักการสำคัญที่ควรพิจารณาดังนี้

**กลไกในการออกฤทธิ์ของยา (mechanism of action)** ยาควรมีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านรีเซปเตอร์เดียวกัน แต่ในกรณีที่ยามีกกลไกการออกฤทธิ์ของแต่ละข้อบ่งใช้ต่างกันหรือออกฤทธิ์ผ่านหลายรีเซปเตอร์ ผู้ผลิตอาจมีความจำเป็นต้องให้เหตุผลเพิ่มเติม หรือทำการศึกษาด้านที่ไม่ใช่คลินิกหรือด้านคลินิกเพิ่มเติม เช่น การศึกษาด้านเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics measures) เพิ่มเติมเพื่อพิสูจน์ว่าไบโอซิมิลาร์และชีวเภสัชภัณฑ์ต้นแบบออกฤทธิ์ได้เหมือนกัน

**ประชากรที่ทำการศึกษา (study population)** การศึกษาด้านคลินิกระยะที่ 3 นั้นจะต้องทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะคล้ายกันและมีความไวต่อการใช้ยามากที่สุด (homogenous and most-sensitive

patient population) และทำการศึกษาในข้อบ่งใช้ที่มีความไวพ (sensitive indication) โดยจุดยุติ (end point) ของการศึกษาที่เลือกใช้จะต้องสามารถประเมินความแตกต่างทางคลินิกระหว่างไบโอซิมิลาร์และชีวเภสัชภัณฑ์ต้นแบบทั้งในด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายได้

หากข้อมูลทั้งหมด (totality of data) ทั้งด้านคุณภาพยา ด้านความปลอดภัย และด้านประสิทธิภาพ สามารถแสดงให้เห็นว่าไบโอซิมิลาร์มีความคล้ายคลึงกับยาต้นแบบก็สามารถอนุมัติให้ขยายข้อบ่งใช้ของไบโอซิมิลาร์ไปยังข้อบ่งใช้อื่น ๆ ของยาต้นแบบได้ (3, 15) ตัวอย่างไบโอซิมิลาร์ที่ได้รับการอนุมัติให้ขยายข้อบ่งใช้ ได้แก่ filgrastim, epoetin, infliximab, rituximab, trastuzumab, bevacizumab เป็นต้น ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1: ตัวอย่างไบโอซิมิลาร์ที่ได้รับอนุมัติให้ขยายข้อบ่งใช้

ไบโอซิมิลาร์	หลักฐานที่สนับสนุนการขยายข้อบ่งใช้ของไบโอซิมิลาร์
Filgrastim (16, 17)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ข้อมูลหลักฐานทั้งหมดที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ (Neupogen<sup>®</sup>) ได้แก่ analytical characterization, <i>in vitro</i> studies, pharmacokinetic study, การวัดระดับ absolute neutrophil และ CD34+ ในอาสาสมัครสุขภาพดี, การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยมะเร็ง</li> <li>กลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ออกฤทธิ์ผ่านรีเซปเตอร์ G-CSF เพียงรีเซปเตอร์เดียว</li> </ul>
Epoetin (18)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ (Eprex<sup>®</sup>) ด้านโครงสร้างยา การออกฤทธิ์ และกลไกในการออกฤทธิ์</li> <li>ผลการศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบด้านเภสัชพลศาสตร์ (การกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง) และประสิทธิภาพในการรักษาในผู้ป่วยโรคไตที่มีภาวะโลหิตจางและผลการศึกษาด้านความปลอดภัย</li> </ul>
Infliximab (19, 20)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ข้อมูลหลักฐานทั้งหมดที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ (Remicade<sup>®</sup>) ด้านคุณภาพยา ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในกลุ่มผู้ป่วย rheumatoid arthritis และ ankylosing spondylitis</li> </ul>
Rituximab (21, 22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ข้อมูลหลักฐานทั้งหมดที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ (Rituxan<sup>®</sup> หรือ MabThera<sup>®</sup>) ด้านคุณภาพยา ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในกลุ่มผู้ป่วย rheumatoid arthritis หรือ follicular lymphoma</li> </ul>
Trastuzumab (23, 24)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ข้อมูลหลักฐานทั้งหมดที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ (Herceptin<sup>®</sup>) ด้านคุณภาพยา ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในกลุ่มผู้ป่วย neoadjuvant and adjuvant HER2-positive early breast cancer หรือ first-line HER2-positive metastatic breast cancer</li> </ul>

Bevacizumab (25, 26)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ข้อมูลหลักฐานทั้งหมดที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ (Avastin®) ด้านคุณภาพยา ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัยในกลุ่มผู้ป่วย non-small-cell lung cancer</li> </ul>
-------------------------	--

จากข้อมูลในตารางที่ 1 ในกรณีที่เป็นยารักษาโรคมะเร็ง เช่น trastuzumab การประเมินผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพของไบโอซิมิลาร์จะไม่ใช้จุดยุติ (end point) ที่นิยมใช้ในการพัฒนายารักษาใหม่ เช่น progression-free/disease-free survival หรือ overall survival เนื่องจากจุดยุติเหล่านี้จะไม่มีมีความไวมากพอที่จะตรวจพบความแตกต่างระหว่างไบโอซิมิลาร์และยาต้นแบบ ดังนั้น EMA แนะนำให้ใช้ overall response rate หรือ pathological complete response เพื่อประเมินผลการศึกษาเปรียบเทียบทางคลินิกระหว่างไบโอซิมิลาร์กับยาต้นแบบแทน (27)

### การสลับเปลี่ยนการใช้ยาไบโอซิมิลาร์ (interchangeability of biosimilars)

จากไบโอซิมิลาร์ตัวแรกที่ขึ้นทะเบียนในสหภาพยุโรปในปี 2006 จนถึงปัจจุบัน ความรู้ ความเข้าใจ การยอมรับการใช้ไบโอซิมิลาร์มีมากขึ้นกว่าอดีตมาก ผลการสำรวจจากกลุ่มแพทย์ในสหภาพยุโรปมีความเข้าใจเรื่องไบโอซิมิลาร์เพิ่มมากขึ้น โดยการสำรวจในปี 2013 พบว่าแพทย์มีความเข้าใจเรื่องไบโอซิมิลาร์ประมาณ 76% และผลการสำรวจในปี 2019 พบว่ามีความคุ้นเคยกับการใช้ไบโอซิมิลาร์ในเวชปฏิบัติเพิ่มขึ้นเป็น 90% (28) เนื่องจากมีไบโอซิมิลาร์ที่ขึ้นทะเบียนมากขึ้นจึงมีการสลับเปลี่ยนการใช้ยาจากยาชีววัตถุต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์มากขึ้นในยุโรป เพราะไบโอซิมิลาร์เป็นชีวเภสัชภัณฑ์ที่ได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามีความคล้ายคลึงกับยาต้นแบบในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพ และมีราคาที่ถูกกว่า อย่างไรก็ตาม ยังมีความสับสนเกี่ยวกับการสลับเปลี่ยนการใช้ยาในกลุ่มบุคลากรทางการแพทย์ EMA จึงได้ให้คำนิยามของคำ (term) ที่ใช้กันบ่อย เพื่อให้เกิดความเข้าใจที่ตรงกัน คำนิยามแสดงในตารางที่ 2

### ตารางที่ 2: คำที่ใช้บ่อยเกี่ยวกับการสลับเปลี่ยนการใช้ยา (29)

Term	Definition
<b>Interchangeability</b>	The possibility of exchanging one medicine for another medicine that is expected to have the same clinical effect. This could mean replacing a reference product with a biosimilar (or vice versa) or replacing one biosimilar with another.
<b>Switching</b>	When the prescriber decides to exchange one medicine for another medicine with the same therapeutic intent.
<b>Substitution (automatic)</b>	The practice of dispensing one medicine instead of another equivalent and interchangeable medicine at pharmacy level without consulting the prescriber.

การสลับเปลี่ยนการใช้ยา (interchangeability) หมายถึง ความเป็นไปได้ในการเปลี่ยนยาหนึ่งไปเป็นอีกยาที่คาดว่าจะให้ผลทางคลินิกคล้ายกัน ซึ่งอาจหมายถึงการเปลี่ยนจากยาต้นแบบไปเป็นการรักษาด้วยไบโอซิมิลาร์

**การสลับยา (switching)** หมายถึง เมื่อแพทย์ผู้สั่งจ่ายยาตัดสินใจเปลี่ยนจากยาดัวหนึ่งไปเป็นอีกยาที่ให้ผลการรักษาล้ำยกัน (มักมีการใช้คำว่า switching สลับกับ interchangeability)

**การจ่ายยาแทน (substitution)** หมายถึง การจ่ายยาดัวหนึ่งแทนที่ยาดัวอื่นที่ให้ผลการรักษาที่เท่าเทียมกัน โดยหลักสากลจะหมายถึงการจ่ายยาแทนที่ที่ฝ่ายเภสัชกรรมโดยอัตโนมัติ โดยเภสัชกรไม่ต้องปรึกษาแพทย์ผู้สั่งจ่ายยา ซึ่งหลักของ substitution มักจะปฏิบัติกันในกรณีที่จ่ายยาเคมีหรือยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก แต่สำหรับการจ่ายยาไบโอซิมิลาร์แทนชีวเภสัชภัณฑ์ต้นแบบโดยอัตโนมัตินั้นยังไม่เป็นที่ยอมรับในหลักสากล (30, 31)

สำหรับสหภาพยุโรป EMA เห็นว่าไบโอซิมิลาร์ที่ขึ้นทะเบียนแล้วในยุโรปเป็นยาทางเลือกที่จะใช้แทนยาต้นแบบ และจากระบบติดตามข้อมูลเรื่องความปลอดภัยจากการใช้ตลอดระยะเวลา 10 ปีที่ผ่านมา ไม่มีรายงานว่าไบโอซิมิลาร์จะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่อาจจะรุนแรงหรือแตกต่างไปจากยาต้นแบบ อย่างไรก็ตาม EMA ไม่ได้ออกแนวทางจำเพาะเรื่องการสลับเปลี่ยนการใช้ยาเนื่องจากอำนาจการตัดสินใจนั้นขึ้นกับนโยบายของรัฐบาลแต่ละประเทศ ดังนั้นประเทศสมาชิกส่วนใหญ่ไม่อนุญาตให้เภสัชกรจ่ายไบโอซิมิลาร์แทนยาต้นแบบโดยไม่ปรึกษาแพทย์ (not allowed automatic substitution) แต่แพทย์สามารถสั่งจ่ายไบโอซิมิลาร์แทนยาต้นแบบได้ (prescriber-based switching) (32)

### ตัวอย่างแนวทางการสลับเปลี่ยนการใช้ไบโอซิมิลาร์ในยุโรป

แม้ว่ามีรายงานว่าแพทย์มีความคุ้นเคยกับไบโอซิมิลาร์มากขึ้นก็ตาม แต่ยังคงพบว่าคุณรู้ ความเข้าใจของบุคลากรทางการแพทย์ในเรื่องไบโอซิมิลาร์ยังมีความหลากหลาย แตกต่างกันระหว่างสาขาวิชาชีพ (31, 33-35) ทำให้มีการยอมรับในการใช้ไบโอซิมิลาร์ที่ต่างกันไปในแต่ละประเทศ ซึ่งทำให้ในทางเวชปฏิบัติเกิดความไม่มั่นใจในการใช้ไบโอซิมิลาร์แทนยาต้นแบบ ดังนั้นในช่วงระยะเวลาหลายปีที่ผ่านมาจึงมีองค์กรหรือหน่วยงานที่ทำหน้าที่กำกับดูแลการขึ้นทะเบียนยา ได้ออกแนวทาง คำแนะนำ หรือออกประกาศสำหรับบุคลากรทางการแพทย์เพื่อสนับสนุนการใช้ไบโอซิมิลาร์แทนยาต้นแบบ ดังตัวอย่างแสดงในตารางที่ 3

จากตัวอย่างแนวทางการสลับเปลี่ยนยาที่แสดงในตารางที่ 3 จะเห็นว่าองค์กรที่กำกับดูแลการขึ้นทะเบียนยาในสหภาพยุโรปมีการสนับสนุนการเปลี่ยนยาจากยาต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์ที่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน โดยที่ประเทศที่ออกมาให้การสนับสนุนประเทศแรกในโลกคือหน่วยงานการกำกับดูแลการขึ้นทะเบียนยาของประเทศฟินแลนด์ (FIMEA) ในปี 2015 ต่อมาหลายประเทศก็มีแนวทางสนับสนุนการใช้ไบโอซิมิลาร์เช่นกัน เพราะไบโอซิมิลาร์เป็นยาที่ได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามีความปลอดภัยไม่ต่างไปจากยาต้นแบบ มีฤทธิ์ทางชีวภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเรื่องการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่ได้ต่างไปจากยาต้นแบบ

นอกจากหน่วยงานที่ทำหน้าที่กำกับดูแลการขึ้นทะเบียนยาแล้ว สมาคมหรือองค์กรทางวิชาชีพต่าง ๆ ได้ออกแนวทางการสลับเปลี่ยนจากการใช้ชีวเภสัชภัณฑ์ต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์เพื่อให้แพทย์ผู้สั่งจ่ายยา และบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องได้มีความเข้าใจที่ตรงกัน และมีความเชื่อมั่นในคุณภาพของไบโอซิมิลาร์ที่ได้รับการรับรองการขึ้นทะเบียนแล้ว โดยสมาคมต่าง ๆ ได้มีแนวทางประกาศใช้ตั้งแต่ปี 2016 เป็นต้นมา และมีการปรับปรุงแก้ไขแนวทางเป็นระยะ ๆ ตามข้อมูลหรือหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีมากขึ้น

ตารางที่ 3: ตัวอย่างแนวทางการสลับเปลี่ยนจากชีวเภสัชภัณฑ์ต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์ของหน่วยงาน  
กำกับดูแลการขึ้นทะเบียนยา (36)

องค์กร	ประเทศ/ ปีที่ประกาศ	แนวทางการสลับเปลี่ยนยา (interchangeability)
EU - Consortium of individual Regulators	สหภาพยุโรป/2017	- การสลับยาจากยาต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์หรือในทางกลับกันถือได้ว่าปลอดภัยเนื่องจากไบโอซิมิลาร์เป็นผลิตภัณฑ์ที่คุณภาพสูงและมีประสิทธิภาพ ความปลอดภัยเหมือนกับยาต้นแบบ (32)
The International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA)	นานาชาติ/ 2019	- การเปลี่ยนระหว่างยาต้นแบบและไบโอซิมิลาร์เป็นที่ยอมรับในทางเวชปฏิบัติ (37)
Austrian Medicines and Medical Devices Agency	ออสเตรีย/ 2017	- สามารถส่งจ่ายไบโอซิมิลาร์ให้กับผู้ป่วยรายใหม่ที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน หรือ สามารถสลับเปลี่ยนจากยาต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์โดยอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ (38)
Finnish Medicine Agency (FIMEA)	ฟินแลนด์/ 2015	- สามารถสลับเปลี่ยนจากยาต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์โดยอยู่ภายใต้การดูแลของบุคลากรทางการแพทย์ (39)
Health Products Regulatory Authority (HPRA)	ไอร์แลนด์/ 2020	- สามารถสลับเปลี่ยนจากยาต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์ - ควรมีระบบการเฝ้าระวังเรื่องความปลอดภัยและมีระบบที่สามารถตรวจสอบย้อนกลับ (traceability) เมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (40)
Italian Medicines Agency (AIFA)	อิตาลี/ 2018	- สามารถส่งจ่ายไบโอซิมิลาร์ให้กับผู้ป่วยรายใหม่ที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน - สามารถเปลี่ยนจากยาต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์ (41)
National Health Services (NHS)	อังกฤษ/ 2019	- สามารถสลับเปลี่ยนจากยาต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์ (42)
Norwegian Medicines Agency (NOMA)	นอร์เวย์/ 2017	- สามารถสลับเปลี่ยนจากยาต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์ หรือจากไบโอซิมิลาร์เป็นยาต้นแบบ หรือสลับเปลี่ยนระหว่างไบโอซิมิลาร์ที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบชนิดเดียวกัน - ไม่อนุญาตให้ฝ่ายเภสัชกรรมจ่ายไบโอซิมิลาร์แทนยาต้นแบบโดยอัตโนมัติ (43)
Paul Ehrlich Institute (PEI)	เยอรมนี/ 2015	- สามารถใช้ไบโอซิมิลาร์ในการรักษาเหมือนกับการใช้ยาต้นแบบทั้งในผู้ป่วยรายใหม่และผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบมาก่อน

		- ไม่อนุญาตให้ฝ่ายเภสัชกรรมจ่ายยาไบโอซิมิลาร์แทนยาต้นแบบโดยอัตโนมัติ (44)
--	--	---

สมาคมที่ออกแนวทางการสลับเปลี่ยนยาเนื่องจากมีไบโอซิมิลาร์ที่ใช้รักษาโรคในระบบทางเดินอาหาร โรคข้ออักเสบ และโรคมะเร็ง เช่น European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), European League Against Rheumatism (EULAR), European Society for Medical Oncology (ESMO), International Diabetes Federation (IDF), Spanish Society of Gastroenterology (SEPD) นอกจากนี้ยังมีสมาคมที่เกี่ยวข้องกับวิชาชีพเภสัชกรรม เช่น British Oncology Pharmacy Association (BOPA), European Association of Hospital Pharmacists (EAHP), German Society of Hospital Pharmacists (ADKA) ที่ออกมาสนับสนุนการสลับเปลี่ยนจากยาต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์ ตัวอย่างแนวทางการสลับเปลี่ยนยาของสมาคมต่าง ๆ แสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4: ตัวอย่างแนวทางการสลับเปลี่ยนจากยาต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์ของสมาคมต่าง ๆ และองค์กรวิชาชีพ (36)

สมาคม	ประเทศ/ ปีที่ประกาศ	แนวทางการสลับเปลี่ยนยา (interchangeability)
European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)	สหภาพยุโรป/2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>- สามารถสลับเปลี่ยนยาจากยาต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์ในการรักษาผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (inflammatory bowel disease, IBD)</li> <li>- การสลับเปลี่ยนยาควรมีการหารือระหว่างแพทย์ พยาบาล เภสัชกร และผู้ป่วย และควรเป็นไปตามคำแนะนำของประเทศนั้น ๆ</li> <li>- ยังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์เรื่องการสลับเปลี่ยนยาไปมาหลายครั้ง และการสลับเปลี่ยนไปมาระหว่างไบโอซิมิลาร์ในผู้ป่วย IBD (8)</li> </ul>
European League Against Rheumatism (EULAR)	สหภาพยุโรป/2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>- สามารถใช้ไบโอซิมิลาร์ในการรักษาเหมือนกับการใช้ยาต้นแบบ</li> <li>- การสลับเปลี่ยนจากยาต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์เพียงครั้งเดียว (single switch) มีประสิทธิผล และปลอดภัย (45)</li> </ul>
European Society for Medical Oncology (ESMO)	สหภาพยุโรป/2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>- สามารถสลับเปลี่ยนจากยาต้นแบบเป็นไบโอซิมิลาร์ได้เมื่อแพทย์ได้รับทราบข้อมูลของชีวเภสัชภัณฑ์นั้นอย่างดี และผู้ป่วยรับทราบเกี่ยวกับยาที่ได้รับ และพยาบาลเป็นผู้เฝ้าระวังเมื่อมีการเปลี่ยนยาและเฝ้าระวังเรื่องอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา (10)</li> </ul>
International Diabetes Federation (IDF)	สหภาพยุโรป/2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>- การสลับเปลี่ยนยา และ/หรือ การจ่ายยาแทนยาต้นแบบโดยอัตโนมัติให้ขึ้นกับนโยบายแต่ละประเทศ</li> <li>- ไม่ควรเปลี่ยนชนิดของอินซูลินในกรณีที่ผู้ป่วยเบาหวานสามารถคุม</li> </ul>

		ระดับน้ำตาลได้ดีแล้วถ้าไม่มีเหตุผลทางคลินิกและหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ดี - ควรมีการเฝ้าระวังการใช้ยาหลังจากที่ยาออกสู่ท้องตลาด (46)
Spanish Society of Gastroenterology (SEPD)	สเปน/ 2018	- การใช้ biosimilar infliximab ในโรคลำไส้อักเสบ (IBD) มีประสิทธิผล และความปลอดภัยทั้งในผู้ป่วยรายใหม่ และผู้ป่วยที่สลับเปลี่ยนจากยาต้นแบบ infliximab - สนับสนุนการพัฒนาไบโอซิมิลาร์ และสนับสนุนยาที่ได้รับการรับรอง การขึ้นทะเบียนตำรับยา (47)
British Oncology Pharmacy Association (BOPA)	สหราชอาณาจักร/ 2017	- สามารถสลับเปลี่ยนจากยาต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์ หรือสลับเปลี่ยนระหว่างไบโอซิมิลาร์ได้ - ไม่ให้ฝ่ายเภสัชกรรมจ่ายไบโอซิมิลาร์แทนยาต้นแบบโดยอัตโนมัติ (48)
European Association of Hospital Pharmacists (EAHP)	สหภาพยุโรป/ 2017	- สนับสนุนการสลับเปลี่ยนจากยาต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์ - สนับสนุนการสลับเปลี่ยนระหว่างไบโอซิมิลาร์ที่ทำการศึกษาระียบเทียบกับยาต้นแบบตัวเดียวกัน - การสลับเปลี่ยนยาควรมีผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเข้ามาเกี่ยวข้องทั้งผู้ป่วย แพทย์ เภสัชกร และบุคลากรอื่น ๆ - บางกรณีอาจมีการทดแทนรายการยา (certain conditions substitution) ในระดับของบัญชียาโรงพยาบาล (49)
German Society of Hospital Pharmacists (ADKA)	เยอรมนี/ 2017	- สนับสนุนการใช้ไบโอซิมิลาร์ที่ได้รับคัดเลือกจากแพทย์และคณะกรรมการยาในโรงพยาบาล - ควรมีหลักการในการคัดเลือก การสั่งจ่ายยา และกระบวนการสลับเปลี่ยนยาจากยาต้นแบบเป็นไบโอซิมิลาร์ที่ชัดเจน - สนับสนุนการใช้ไบโอซิมิลาร์กับผู้ป่วยใน - ควรมีการบันทึกข้อมูลการสั่งจ่ายยาที่เหมาะสม ระบุรุ่นการผลิตเพื่อสามารถตรวจสอบย้อนกลับ และมีระบบการเฝ้าระวังติดตามความปลอดภัยด้านยา (pharmacovigilance) (36)

จากแนวทางการสลับเปลี่ยนยาที่แสดงในตารางที่ 4 องค์กรหรือสมาคมวิชาชีพส่วนใหญ่สนับสนุนการสลับเปลี่ยนไปใช้ไบโอซิมิลาร์ในการรักษาแทนการใช้ยาต้นแบบ โดยมีประเด็นสำคัญที่หลายสมาคมได้ย้ำว่าควรมีแนวทางในการสลับเปลี่ยนยาให้ชัดเจน และในการสลับเปลี่ยนยานั้นผู้ป่วยควรได้รับข้อมูลที่ถูกต้องเพียงพอเกี่ยวกับไบโอซิมิลาร์ ผู้ป่วยควรมีส่วนในการตัดสินใจร่วมกับแพทย์ว่าผู้ป่วยต้องการเปลี่ยนยาหรือไม่ นอกจากนี้ควรมีระบบที่ติดตาม เฝ้าระวังเรื่องความปลอดภัยจากการใช้ไบโอซิมิลาร์ และควรมีระบบตรวจสอบย้อนกลับที่ดีในกรณีที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ไบโอซิมิลาร์



## แนวทางการสลับเปลี่ยนการใช้ยาของประเทศสหรัฐอเมริกา

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) มีคำนิยามของ interchangeability ที่ต่างไปจากของ EMA และประเทศอื่น ๆ เนื่องจากการขึ้นทะเบียนไบโอซิมิลาร์ของสหรัฐอเมริกานั้นอยู่ภายใต้กฎหมาย Biologic Price Competition and Innovation (BPCI) Act (50) ซึ่งได้จำแนกการขึ้นทะเบียนไบโอซิมิลาร์ไว้ 2 ประเภท คือ ไบโอซิมิลาร์ และ ไบโอซิมิลาร์ที่สลับเปลี่ยนได้ (interchangeable biosimilars) หรือที่ใช้แทนกันได้ ซึ่งสำหรับ interchangeable biosimilar นอกจากต้องทำการศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบทั้งด้านคุณภาพยา ความปลอดภัยและประสิทธิภาพแล้ว หากผู้ผลิตอยากขึ้นทะเบียนไบโอซิมิลาร์ให้มีสถานะเป็น interchangeable biosimilar นั้น US FDA มีคำแนะนำสำหรับอุตสาหกรรมยาเรื่อง “Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product – guidance for industry” ว่าผู้ผลิตจะต้องทำการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อพิสูจน์ว่าการสลับยาไปมากับยาต้นแบบ (interchangeability study หรือ switching study) ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในด้านความปลอดภัยหรือทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับไม่ได้สลับใช้ยา (51) ถ้ายาได้รับการขึ้นทะเบียนและระบุว่าเป็น interchangeable biosimilar เกสซ์กรสามารถจ่าย interchangeable biosimilar แทนยาต้นแบบได้ภายใต้กฎหมายของรัฐนั้น ๆ โดยเกสซ์กรต้องสื่อสารกับทั้งผู้ป่วย และแพทย์ผู้สั่งจ่ายยาก่อน อย่างไรก็ตาม จากคำแนะนำสำหรับอุตสาหกรรมยาที่ออกมาตั้งแต่เดือนพฤษภาคม 2562 นั้น จนถึงปัจจุบันยังไม่มีบริษัทใดทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อศึกษาการสลับไบโอซิมิลาร์ไปมากับยาต้นแบบเลย ดังนั้นไบโอซิมิลาร์ทั้งหมดที่ขึ้นทะเบียนในสหรัฐอเมริกาจึงจัดเป็นไบโอซิมิลาร์เท่านั้น ยังไม่มียาที่จัดเป็น interchangeable biosimilar ตามกฎหมาย BPCI ของสหรัฐอเมริกา

ดังนั้นแล้วการที่จะกล่าวว่าไบโอซิมิลาร์นั้นสลับเปลี่ยนกับยาต้นแบบได้หรือไม่ อาจจะต้องดูบริบทและกฎหมายของประเทศนั้น ๆ ประกอบด้วย ซึ่งโดยหลักสากลของการขึ้นทะเบียนไบโอซิมิลาร์นั้นหากยาได้ผ่านการพิสูจน์แล้วว่ามีความคล้ายคลึงกับยาต้นแบบในทุก ๆ ด้าน ดังนั้นไบโอซิมิลาร์ควรสลับเปลี่ยนกับยาต้นแบบได้ แต่สหรัฐอเมริกาเป็นประเทศเดียวในโลกที่กำหนดเงื่อนไขที่ผู้ผลิตยาต้องทำการศึกษาเรื่องการสลับเปลี่ยนยาไปมาเพิ่มเติมซึ่งเป็นเงื่อนไขที่ต่างจากหลักเกณฑ์สากลอย่างสิ้นเชิง

### ประสบการณ์จริงของการสลับเปลี่ยนการใช้ยา (Real-world experiences) และการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3

ตลอดระยะเวลามากกว่า 10 ปี ประเทศในสหภาพยุโรปมีประสบการณ์ในการใช้ไบโอซิมิลาร์มากที่สุด ภายหลังจากที่ไบโอซิมิลาร์ออกสู่ท้องตลาด มีข้อมูลจาก real-world settings ที่ประเมินผลการรักษาทางคลินิกจากการสลับเปลี่ยนการใช้ยาต้นแบบมาเป็นไบโอซิมิลาร์ ซึ่งพบว่ามี การสลับเปลี่ยนการใช้ยาเกิดขึ้นในทางปฏิบัติจริง เช่น epoetin มีการสลับเปลี่ยนการใช้ยาประมาณ 15-20% (52) filgrastim ประมาณ 20% (53) ซึ่งพบทั้งการสลับเปลี่ยนจากยาต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์ หรือเปลี่ยนจากไบโอซิมิลาร์ไปเป็นยาต้นแบบ นอกจากนี้มีการศึกษาเชิงสังเกต (observational study) โครงการ DANBIO registry ของประเทศเดนมาร์กเพื่อประเมินผลกระทบของการสลับเปลี่ยนจากยาต้นแบบ infliximab ไปเป็นไบโอซิมิลาร์ ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน และ axial spondyloarthritis โดยเปรียบเทียบ disease activity ก่อนและหลังการเปลี่ยนยา พบว่า disease activity ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 3 เดือนก่อนและหลังที่สลับเปลี่ยนยา (54) และมีรายงานการสลับเปลี่ยนการใช้ยาต้นแบบไปเป็นไบโอซิมิลาร์โมโนโคลนอลแอนติบอดีและ

ฟิวชันโปรตีน (fusion protein) ในโรคไขข้อ โรคระบบทางเดินอาหาร และโรคผิวหนัง ก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยเช่นกัน (55)

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 โดยทำการศึกษาการสลับยา (switching studies) เพื่อพิสูจน์ว่าการสลับเปลี่ยนยาระหว่างยาต้นแบบและไบโอซิมิลาร์ไม่ได้ส่งผลต่อเรื่องประสิทธิภาพยาและความปลอดภัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเรื่องการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น adalimumab, etanercept ตัวอย่างการศึกษาแสดงในตารางที่ 5 และ 6 ตามลำดับ

**ตารางที่ 5:** ตัวอย่างการศึกษาการสลับยาระหว่างยาต้นแบบ adalimumab และ biosimilar adalimumab

Biosimilar	Indication	Study design	Efficacy	Adverse events
BI 695501 (56)	RA	Double blind, parallel group, equivalence study, single switch, 645 patients	- From baseline to week 48, DAS 28-ESR and ACR20/ACR50/ACR70 response rates were similar across the switched, continuous BI 695501 and continuous Humira® groups	Similar % of ADAs and AEs were reported across groups.
ABP 501 (57)	Psoriasis	Randomized, double blind, single switch, 350 patients	- Similar % improvement in PASI from baseline across group from week 16 to 50 - No significant differences across groups in % of PASI 50, 75, 90 and 100 responders - Similar changes from baseline in % BSA across groups	Similar % of patients who developed ADAs and neutralizing antibodies or had adverse events across groups over 52 weeks of treatment

**Abbreviations:** ACR = American college of rheumatology, AE = adverse event, ADA = anti-drug antibody, BSA = body surface area, DSA = disease activity score, ESR = erythrocyte sedimentation rate, PASI = psoriasis area and severity index, RA = rheumatoid arthritis

ตารางที่ 6: ตัวอย่างการศึกษาการสลับยาระหว่างยาต้นแบบ etanercept และ biosimilar etanercept

Biosimilar	Indication	Study design	Efficacy	Adverse events
GP 2015 (58)	Plaque- psoriasis	Randomized, double blind, multiple switches, 531 patients	- The difference in PASI 75 response rates at week 12 between GP 2015 and reference product within predefined margin range - % changes from baseline in PASI score at all time points were comparable between groups up to 52 weeks	Incidence of AEs up to week 52 was comparable between continued GP 2015 (59.8%) and reference product (57.3%)
GP 2015 (59)	RA	Randomized, double blind, single switch, 376 patients	- Change in DAS28-CRP from baseline up to week 48 was comparable between continued GP 2015 and switched to GP 2015 groups - DAS28-ESR and ACR20/50/70 response rates were comparable between two groups	% of patients reporting adverse event was 42.9% in the continued GP 2015 and 38.0% in the switched to GP 2015 groups.

**Abbreviations:** ACR = American college of rheumatology, AE = adverse event, DAS28-CRP = disease activity score 28-joint count C reactive protein, ESR = erythrocyte sedimentation rate  
PASI = psoriasis area and severity index

### สรุป

การมาถึงของไบโอซิมิลาร์ช่วยให้ผู้ป่วยเข้าถึงชีวเภสัชภัณฑ์ที่มีคุณภาพดี ในราคาที่เหมาะสม ผลอย่างไรก็ตาม ยังพบว่ามีอุปสรรคของการยอมรับการใช้ไบโอซิมิลาร์เนื่องจากความไม่เข้าใจเรื่องหลักการของการขึ้นทะเบียนไบโอซิมิลาร์ การขยายข้อบ่งใช้ และความกังวลเรื่องการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย มีหลายการศึกษาแนะนำว่าการให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการส่งจ่ายไบโอซิมิลาร์ จะมีบทบาทสำคัญอย่างมากต่อการยอมรับไบโอซิมิลาร์ในทางเวชปฏิบัติ (34, 35, 60, 61) แม้ว่าจะมีหลักฐานการศึกษาทางคลินิกและข้อมูลจากประสบการณ์การสลับใช้ยามากขึ้น บทบาทที่สำคัญและจะมีความสำคัญมาก

ยิ่งขึ้น คือ การเฝ้าระวังความความปลอดภัยจากการใช้ชีวเภสัชภัณฑ์ต้นแบบและไบโอซิมิลาร์หลังจากที่ยาออกสู่ท้องตลาด และการติดตามความรู้เรื่องไบโอซิมิลาร์ยังคงต้องมืออย่างต่อเนื่อง เนื่องจากองค์ความรู้ต่าง ๆ มีการพัฒนาและเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา และเพื่อเป็นการเตรียมความพร้อมของบุคลากรทางการแพทย์ในการมาถึงของไบโอซิมิลาร์ที่จะมีจำนวนมากยิ่งขึ้นต่อไปในอนาคตอันใกล้

## เอกสารอ้างอิง

1. European Medicines Agency, Guideline on Similar Biological Medicinal Products, CHMP/437/04 Rev 1. [cited 2021 Mar 4]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf) .
2. European Medicines Agency, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1), EMA/CHMP/BWP/247713/2012 [cited 2021 Mar 5]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf).
3. European Medicines Agency, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1 [cited 2021 Mar 5]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active\\_en-2.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf).
4. Market Data Forecast. Global Biosimilars Market Size, Share, Trends & Growth Analysis Report - Segmented By Product Type, Disease, Application and Region - Industry Forecast | 2020 to 2025 [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://www.marketdataforecast.com/market-reports/biosimilars-market>.
5. Vulto AG, Vanderpuye-Orgle J, van der Graaff M, Simoens SRA, Dagna L, Macaulay R, et al. Sustainability of Biosimilars in Europe: A Delphi Panel Consensus with Systematic Literature Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(11).
6. Dutta B, Huys I, Vulto AG, Simoens S. Identifying Key Benefits in European Off-Patent Biologics and Biosimilar Markets: It is Not Only About Price! *BioDrugs*. 2020;34(2):159-70.
7. IQVIA Institute. Advancing Biosimilar Sustainability in Europe. A Multi-Stakeholder Assessment. Institute Report. [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/advancing-biosimilar-sustainability-in-europe>.
8. Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):26-34.
9. EAHP (European Association of Hospital Pharmacists). EAHP Position Paper on Biosimilar Medicines. [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://www.eahp.eu/content/position-paper-biosimilar-medicines-0>.

10. Tabernero J, Vyas M, Giuliani R, Arnold D, Cardoso F, Casali PG, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open*. 2016;1(6):e000142.
11. EULAR (European League Against Rheumatism) Standing Committee of People with Arthritis/Rheumatism in Europe (PARE). Biosimilars—Position Paper. Updating Position Statement from the European League against Rheumatism (EULAR) Standing Committee of People with Arthritis/Rheumatism in Europe (PARE). [cited 2020 Dec 15]. Available from: [https://www.eular.org/myUploadData/files/biosimilars\\_paper\\_updated\\_2018\\_09\\_14\\_dw.pdf](https://www.eular.org/myUploadData/files/biosimilars_paper_updated_2018_09_14_dw.pdf).
12. GaBI Online - Biosimilars approved in Europe [cited 2021 Apr 4]. Available from: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>.
13. GaBI Online - Approval and launch dates for US biosimilars [cited 2021 Apr 6]. Available from: <https://gabionline.net/Reports/Approval-and-launch-dates-for-US-biosimilars>.
14. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. ตรวจสอบผลิตภัณฑ์ [cited 2021 Apr 5]. Available from: [http://pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/FRM\\_SEARCH\\_DRUG.aspx](http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/FRM_SEARCH_DRUG.aspx).
15. US Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. [cited 2020 Aug 29]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product>.
16. Gascon P, Krendyukov A, Mathieson N, Natek M, Aapro M. Extrapolation in Practice: Lessons from 10 Years with Biosimilar Filgrastim. *BioDrugs*. 2019;33(6):635-45.
17. Curigliano G, O'Connor DP, Rosenberg JA, Jacobs I. Biosimilars: Extrapolation for oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:131-7.
18. European Medicines Agency, Assessment Report for epoetin alfa Binocrit. Nonproprietary Name: epoetin alfa, EMEA/H/C/725 [cited 2021 Apr 5]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/binocrit-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/binocrit-epar-scientific-discussion_en.pdf).
19. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, 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 Rheum Dis*. 2013;72(10):1613-20.
20. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, 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.

21. Kim WS, Buske C, Ogura M, Jurczak W, Sancho JM, Zhavrid E, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(8):e362-e73.

22. Yoo DH, Suh CH, Shim SC, Jeka S, Cons-Molina FF, Hrycaj P, 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):566-70.

23. Lee J, Kang HA, Bae JS, Kim KD, Lee KH, Lim KJ, et al. Evaluation of analytical similarity between trastuzumab biosimilar CT-P6 and reference product using statistical analyses. *MAbs.* 2018;10(4):547-71.

24. Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):917-28.

25. Seo N, Polozova A, Zhang M, Yates Z, Cao S, Li H, et al. Analytical and functional similarity of Amgen biosimilar ABP 215 to bevacizumab. *MAbs.* 2018;10(4):678-91.

26. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, Schenker M, Pan Z, Paz-Ares Rodriguez L, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study. *Clin Cancer Res.* 2019;25(7):2088-95.

27. European Medicines Agency, Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues,

EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1 [cited 2021 Apr 2]. Available from:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical_en.pdf).

28. GaBI Online - Biosimilars in Europe: prescriber survey [cited 2021 Apr 5]. Available from:

[https://gabionline.net/Biosimilars/Research/Biosimilars-in-Europe-prescriber-survey?ct=t%28GONL+V21C26-5%29&mc\\_cid=d007b68c51&mc\\_eid=6483b5b3e7](https://gabionline.net/Biosimilars/Research/Biosimilars-in-Europe-prescriber-survey?ct=t%28GONL+V21C26-5%29&mc_cid=d007b68c51&mc_eid=6483b5b3e7).

29. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU – Information guide for healthcare professionals. [cited 2020 Dec 15]. Available from:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf).

30. Medicines for Europe-Biosimilar Medicine Group. Biologic pharmacy substitution. [cited 2020 Dec 16]. Available from: <https://medicinesforeurope.com/docs/2020-biologic%20pharma%20substitution-position-FINAL.pdf>.
31. Pawłowska I, Pawłowski L, Krzyżaniak N, Kocic I. Perspectives of Hospital Pharmacists Towards Biosimilar Medicines: A Survey of Polish Pharmacy Practice in General Hospitals. *BioDrugs*. 2019;33(2):183-91.
32. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs*. 2017;31(2):83-91.
33. Halimi V, Daci A, Ancevska Netkovska K, Suturkova L, Babar ZU, Grozdanova A. Clinical and Regulatory Concerns of Biosimilars: A Review of Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16).
34. Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe D, Muenzberg M, et al. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther*. 2017;33(12):2160-72.
35. Sarnola K, Merikoski M, Jyrkka J, Hameen-Anttila K. Physicians' perceptions of the uptake of biosimilars: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(5):e034183.
36. Medicines For Europe. Positioning Statements on Physician-led Switching for Biosimilar Medicines 2020. [cited 2020 Dec 16]. Available from: <https://www.medicinesforeurope.com/docs/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf>.
37. ICMRA statement about confidence in biosimilar products(for healthcare professionals). [cited 2020 Dec 16]. Available from: [http://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2019-07/ICMRA\\_statement\\_about\\_confidence\\_in\\_biosimilar\\_product\\_HCP.PDF](http://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2019-07/ICMRA_statement_about_confidence_in_biosimilar_product_HCP.PDF).
38. GaBI Online - Austrian medicines authority positive towards biosimilar interchangeability. [www.gabionline.net]. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International. [cited 2020 Dec 16]. Available from: <http://gabi-journal.net/austrian-medicines-authority-positive-towards-biosimilar-interchangeability.html>.
39. Finnish Medicines Agency. Interchangeability of Biosimilars. [cited 2020 Dec 16]. Available from: <https://www.fimea.fi/web/en/-/are-biosimilars-interchangeable->.
40. HPRA Guide to Biosimilars for Healthcare Professionals. [cited 2020 Dec 16]. Available from: <https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/guidance-documents/guide-to-biosimilars-for-healthcare-professionals-v3.pdf?sfvrsn=22>.



41. Italian Medicines Agency. AIFA position paper – Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari. [cited 2020 Dec 16]. Available from: [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/pp\\_biosimilari\\_27.03.2018.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/pp_biosimilari_27.03.2018.pdf).
42. NSH England. What is a biosimilar medicine? [cited 2020 Dec 16]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/05/what-is-a-biosimilar-medicine-guide-v2.pdf>.
43. Norwegian Medicines Agency. Switching between a reference product and a biosimilar 2017. [cited 2020 Dec 16]. Available from: <https://legemiddelverket.no/nyheter/switching-between-a-reference-product-and-a-biosimilar>.
44. Paul Ehrlich Institute. Position of Paul-Ehrlich-Institut on interchangeability of biosimilars. [cited 2020 Dec 16]. Available from: [https://www.pei.de/EN/medicinal-products/antibodies/mab/monoclonal-antibodies-node.html?cms\\_tabcounter=1](https://www.pei.de/EN/medicinal-products/antibodies/mab/monoclonal-antibodies-node.html?cms_tabcounter=1).
45. Kay J, Schoels MM, Dornier T, Emery P, Kvien TK, Smolen JS, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):165-74.
46. International Diabetes Federation. Position on biosimilars in the treatment of people with diabetes. [cited 2020 Dec 16]. Available from: <https://www.idf.org/our-network/regions-members/europe/europe-news/81-idf-europe-position-on-biosimilars-in-the-treatment-of-people-with-diabetes.html>.
47. Argüelles-Arias F, Hinojosa-del-Val J, Vera-Mendoza I. Spanish Society of Gastroenterology. Update of the SEPD position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(6):407.
48. British Oncology Pharmacy Association. Position statement on implementation of biosimilar monoclonal antibodies. [cited 2020 Dec 17]. Available from: <http://www.bopawebsite.org/publications/position-statements>.
49. European Association of Hospital Pharmacists. EAHP Position paper on biosimilar medicines. [cited 2020 Dec 16]. Available from: <http://www.eahp.eu/news/eahp-news-position-paper-biosimilar-medicines>.
50. US Food and Drug Administration. The Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. [cited 2021 Apr 15]. Available from: <https://www.fda.gov/media/78946/download>.
51. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics

Evaluation and Research (CBER). Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product-Guidance for Industry. 2019. [cited 2021 Apr 15]. Available from: <https://www.fda.gov/media/124907/download>.

52. D'Amore C, Da Cas R, Rossi M, Traversa G. Switching Between Epoetins: A Practice in Support of Biosimilar Use. *BioDrugs*. 2016;30(1):27-32.
53. Marciano I, Ingrasciotta Y, Giorgianni F, Bolcato J, Chinellato A, Pirolo R, et al. How did the Introduction of Biosimilar Filgrastim Influence the Prescribing Pattern of Granulocyte Colony-Stimulating Factors? Results from a Multicentre, Population-Based Study, from Five Italian Centres in the Years 2009-2014. *BioDrugs*. 2016;30(4):295-306.
54. Becciolini A, Raimondo MG, Crotti C, Agape E, Biggioggero M, Favalli EG. A review of the literature analyzing benefits and concerns of infliximab biosimilar CT-P13 for the treatment of rheumatologic diseases: focus on interchangeability. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1969-78.
55. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, Dorner T, Mahgoub E, Mysler E, et al. Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(6):37.
56. Cohen SB, Alonso-Ruiz A, Klimiuk PA, Lee EC, Peter N, Sonderegger I, et al. Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: results from the phase III randomised VOLTAIRE-RA equivalence study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):914-21.
57. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, Foley P, Gooderham M, Kaur P, et al. Clinical similarity of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab after single transition: long-term results from a randomized controlled, double-blind, 52-week, phase III trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;177(6):1562-74.
58. Griffiths CEM, Thaci D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):928-38.
59. Jaworski J, Matucci-Cerinic M, Schulze-Koops H, Buch MH, Kucharz EJ, Allanore Y, et al. Switch 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(1):130.

60. Malcom DR, Al-Ghananeem AM. Biotechnology in practice: Call for incorporation of biosimilars into pharmacy education. *Curr Pharm Teach Learn* 2015;7:256-8.
61. Chapman SR, Fitzpatrick RW, Aladul MI. Knowledge, attitude and practice of healthcare professionals towards infliximab and insulin glargine biosimilars: result of a UK web-based survey. *BMJ Open*. 2017;7(6):e016730.