



IFPMA

คำแถลงนโยบาย

24 กรกฎาคม 2557

ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ

“ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ” คืออะไร?

สำหรับวัตถุประสงค์ของเอกสารนี้ คือ เราจะใช้ศัพท์ “ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ” เป็นศัพท์ใหม่ที่กำลังทำการเสนอโดย IFPMA เพื่ออธิบายผลิตภัณฑ์ชีววัตถุทางการแพทย์ซึ่งทำการออกมาเพื่อ “เลียนแบบ” ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอื่น, ซึ่งยังไม่มีการเปรียบเทียบและวิเคราะห์โดยตรงกับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอ้างอิง (reference biotherapeutic product, RBP) ที่เพิ่งได้รับการอนุญาต, และซึ่งยังไม่ได้รับการรับรองตามกระบวนการด้านกฎหมายของผลิตภัณฑ์ ตามคู่มือองค์การอนามัยโลกกว่าด้วยผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง เพื่อให้มั่นใจในด้านคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิผล

คู่มือองค์การอนามัยโลก (WHO) ให้นิยามผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง (**similar biotherapeutic products, SBP**)¹ คือ “ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่คล้ายคลึงในด้านคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิผลกับผลิตภัณฑ์อ้างอิงที่เพิ่งจะได้รับการอนุญาต”² ในภูมิภาคอื่น เช่นในสหภาพยุโรป (European Union, EU) มีการใช้คำศัพท์ “ยาชีววัตถุคล้ายคลึง” และองค์การยาสหภาพยุโรป (European Medicines Agency, EMA) กล่าวว่า “ยาชีววัตถุคล้ายคลึง” คือ ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุทางการแพทย์ที่บรรจุสารออกฤทธิ์ในรูปแบบหนึ่งของด้วยยาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ต้นแบบที่เพิ่งได้รับการรับรอง (ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์อ้างอิง) ซึ่งได้มีการแสดงว่าคล้ายคลึงกันในด้านคุณลักษณะเชิงคุณภาพ ฤทธิ์ทางชีวภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิผล บนพื้นฐานของการดำเนินการเปรียบเทียบอย่างครอบคลุม³

ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ บางครั้งได้รับการอ้างเป็น “ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ใช่สิ่งประดิษฐ์ใหม่” เนื่องจากการใช้นิยามศัพท์ที่ไม่สอดคล้องกัน ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ มักจะถูกใช้ผิดๆ เป็น “ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง” นอกจากนี้การเข้าใจผิดนี้เป็นความสับสนจากการใช้ชื่อสามัญทางยาที่เป็นสากล (International Nonproprietary Name, INN) เป็นผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอ้างอิง (RBP) แต่อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีการยอมรับนิยามศัพท์เดียวสำหรับผลิตภัณฑ์เหล่านี้

ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ แตกต่างจาก SBP อย่างไร?

ก) ด้านทั่วไป

ด้วยชื่อของผลิตภัณฑ์ได้บอกเป็นนัยแล้ว SBP “คล้าย” แต่รูปแบบไม่เหมือนกับ RBP ต้นแบบ ในขณะที่การผลิตยาสามัญของยาที่โครงสร้างทางเคมียาที่ไม่อยู่ภายใต้สิทธิบัตรแล้วจะค่อนข้างตรงไปตรงมา การผลิต SBP ซ้ำซ้อนมากเนื่องจากโครงสร้างโมเลกุลซับซ้อนและกระบวนการผลิตมีลักษณะพิเศษเฉพาะสำหรับยาชีววัตถุ แตกต่างจากยาที่มาจากสารเคมีสังเคราะห์ จึงเป็นไปได้ที่ SBP จะลอกเลียนแบบ RBP ได้เหมือนทุกประการ

¹ ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง (SBP) ยังเรียกว่า ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar), ยาผู้ตาม (follow-on biologic) และผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ได้รับการนำเข้าสู่ท้องตลาดในภายหลัง (subsequent entry biologic) ด้วย

² WHO Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), p.6

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

³ EMACHMP Guidelines ว่าด้วยผลิตภัณฑ์ยาชีวภาพคล้ายคลึง (similar biological medicinal product), 30 ตุลาคม 2548

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf

International Ch.Louis-Dunant 15 โทร.: +41223383200

Federation of P.O. Box195 โทรสาร: +41223383299

Pharmaceutical 1211 Geneva 20 www.ifpma.org

Manufacturers & Switzerland

Associations



การใช้การศึกษาความคล้ายคลึงกันเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการพิเศษเฉพาะที่จำเป็นต้องใช้ในการประเมิน SBP อย่างเหมาะสม และเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์นี้คล้ายคลึงกับ RBP ต้นแบบอย่างมาก ยกตัวอย่างเช่นทางรีดอกซ์และภูมิแพ้ และมะเร็งวิทยา แพทย์ผู้เชี่ยวชาญจะทำการประเมินผลกระทบของยาชีววัตถุคล้ายคลึงต่อการรักษาพยาบาลผู้ป่วย และเน้นที่ความสำคัญของการพัฒนาข้อกำหนดที่ครอบคลุม รวมถึงการประเมิน คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพก่อนนำเข้าสู่ตลาด และการติดตามความปลอดภัยหลังนำเข้าสู่ตลาดอย่างเคร่งครัด⁴

ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ได้รับการพัฒนาโดยที่ยังไม่ได้ทำการดำเนินการเปรียบเทียบ แม้ว่าบางครั้งจะมีชุดข้อมูลสมบูรณ์ตามข้อกำหนดตามกฎหมายของการศึกษาคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิผล ซึ่งตรงกันข้ามกับ SBP ไม่พบว่าผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ มีความคล้ายคลึงในทั้งสามเรื่องหลักเหล่านี้กับ RBP ที่ได้รับอนุญาต ตามที่กำหนดโดยคู่มือ WHO ซึ่งเป็นหลักฐานที่ชัดเจนทั้งหมดนี้ที่ทำให้ SBP สามารถที่จะสร้างความเชื่อมโยงกับข้อมูลที่สร้างมาสำหรับ RBP ต้นแบบ แต่อย่างไรก็ตาม ในบางกรณี ผู้สนับสนุนการวิจัยของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ ใช้รูปแบบความปลอดภัยและประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์อื่น แทนที่จะหาเหตุการณ์ทางคลินิกที่สำคัญและอาจเป็นอิสระไม่ขึ้นกับผลิตภัณฑ์ใด ตารางที่ 1 แสดงความแตกต่างของข้อกำหนดของข้อมูลเกี่ยวกับคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผลระหว่างผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอ้างอิง (RBP) ต้นแบบ ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง (SBP) ตามความคาดหวังขององค์การอนามัยโลก และคู่มือที่เกี่ยวข้อง และผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ ณ เวลาที่ยื่นคำขออนุญาตทำการตลาด

เนื่องจากผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบไม่มีทั้งข้อมูลเดี่ยวที่สำคัญและเหตุการณ์ที่มากเพียงพอของความ คล้ายคลึงกัน พื้นฐานของการรับรองของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวจึงยังไม่แน่นอน จากพื้นฐานของช่องว่างระหว่างข้อมูลนี้ ในกรณีส่วนใหญ่จึงไม่ทราบความสอดคล้องระหว่างผลประโยชน์กับความเสี่ยงซึ่งส่งผลให้เกิดความไม่แน่นอนอย่างมีนัย สำคัญ ดังนั้น จึงมีเหตุผลน้อยมากที่จะอ้างอิงถึงรูปแบบความปลอดภัยและประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์อื่น

ข) ด้านคุณภาพ

ยาชีววัตถุ ไม่ว่าจะ เป็นผลิตภัณฑ์ใหม่ ผลิตภัณฑ์ต้นแบบหรือไม่ก็ตาม ถูกคาดหวังว่าจะมีข้อมูล CMC (เคมี การผลิต และการควบคุม) ที่ครบถ้วนสมบูรณ์ รวมถึงเซลล์เพาะเลี้ยงที่มีคุณลักษณะอย่างดีและความเสถียร กระบวนการผลิตที่คงทนและถูกต้อง และกลวิธีการควบคุม ทุกอย่างส่งผลให้ได้ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่มีคุณลักษณะอย่างดี⁵ ข้อเท็จจริงที่ว่า ผลิตภัณฑ์นี้เจตนาออกเลียนแบบผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอื่นๆ นั้นไม่ใช่หลักการและเหตุผลทางวิทยาศาสตร์เพื่อการยกเว้นองค์ประกอบที่กำหนดข้างต้น นอกจากนี้ยังไม่มีมีการประเมินเปรียบเทียบเชิงวิเคราะห์และเชิงการทำงานอย่างครอบคลุมระหว่างผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบกับ RBP ความคล้ายคลึงกันเชิงโครงสร้างและการทำงานไม่สามารถนำมากล่าวอ้างได้

ค) ด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลทางคลินิก

ในบางกรณี ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ อาจจะมีข้อมูลความปลอดภัย ประสิทธิภาพ หรือความสามารถในการกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน เพียงเล็กน้อยหรือไม่มีเลย เนื่องจากผลิตภัณฑ์เหล่านี้ อาจจะถูกนำออกสู่ตลาดโดยใช้กระบวนการทางกฎหมายที่ออกแบบสำหรับยาที่สังเคราะห์ทางเคมี ยาสามัญหรือกระบวนการรับรองแบบย่อ ซึ่งไม่ต้องการข้อมูลดังกล่าวเพื่อการยื่นขอใบอนุญาต ทำให้พบว่า ไม่มีหรือมีการแสดงการเปรียบเทียบโดยตรงระหว่าง ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบและ RBP เพียงเล็กน้อย การศึกษาเภสัชจลศาสตร์ (PK) และเภสัชพลศาสตร์ (PD) ของผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดอาจแตกต่างกัน ดังนั้นทำให้การปรับใช้ขนาดยาของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบกับขนาดยา RBP ไม่ได้

⁴ Dörner T, et al (2013) The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases: Ann Rheum Dis 72:322-328
 Mellstedt H (2013) Anti-neoplastic biosimilars—the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied: Annals of Oncology 24 (Supplement5): v23-v28
⁵ WHO Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs).
http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf
 WHO Guidelines ว่าด้วยคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผล ของผลิตภัณฑ์โปรตีนชีววัตถุที่เตรียมโดยเทคโนโลยีรีคอมบิแนนต์ดีเอ็นเอ
http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final_19_Nov_2013.pdf



คุณลักษณะอื่นของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ ที่เป็นอันตรายต่อรูปแบบความปลอดภัยและประสิทธิผล อาจจะแตกต่างจาก RBP หรือยังไม่ทราบเป็นส่วนใหญ่ ความไม่แน่นอนนี้
พร้อมกับองค์ประกอบระบบที่ไวในการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา
ชี้ให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ดังกล่าวในตลาดอาจจะมีรูปแบบประสิทธิผลและความปลอดภัย ที่ไม่เคยทราบมาก่อน
และในกรณีที่เลวร้ายที่สุดอาจจะเป็นสาเหตุของการเพิ่มความเสี่ยงต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย



IFPMA

ตารางที่ 1 ข้อกำหนดของข้อมูล ณ เวลาที่ยื่นคำขออนุญาตทำการตลาด

ประเภทข้อมูล	ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอ้างอิง (RBP) ⁶	ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง (SBP) ⁷	ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ
คุณภาพ	ชุดข้อมูลคุณภาพเดี่ยวที่ครบถ้วนสมบูรณ์	ชุดข้อมูลคุณภาพเดี่ยวที่ครบถ้วนสมบูรณ์ หมายเหตุ การทดสอบเปรียบเทียบกันโดยตรงอย่างครอบคลุมที่แสดงถึงความคล้ายคลึงกับ RBP ต้นแบบ ไม่พบความแตกต่างที่มีความสำคัญทางคลินิก เหตุการณ์ของความคล้ายคลึงกันในระดับสูงอยู่บนหลักการเพื่อลดลงของข้อกำหนดทางคลินิกและไม่ใช้ทางคลินิกเพื่อการยื่นขออนุญาต	ไม่ทราบขอบเขตข้อมูลคุณภาพ อาจจะไม่รวมถึงการประเมินโดยตรงที่แสดงถึงความคล้ายคลึงกับ RBP ต้นแบบ
ความปลอดภัย	ชุดข้อมูลเดี่ยวเกี่ยวกับความปลอดภัยที่ไม่ใช่ทางคลินิกและทางคลินิกที่ครบถ้วนสมบูรณ์ รวมถึงการประเมินความสามารถในการกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน	ข้อมูลเปรียบเทียบโดยตรงเกี่ยวกับความปลอดภัยที่ไม่ใช่ทางคลินิกและทางคลินิกที่ครบถ้วนสมบูรณ์ รวมถึงการประเมินความสามารถในการกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่สนับสนุนการกล่าวอ้างถึงความคล้ายคลึงกันทางชีวภาพ ข้อมูลที่ได้จากการเปรียบเทียบกันทั้ง SBP และ RBP	ไม่ทราบข้อมูลความปลอดภัย อาจจะไม่รวมถึงการประเมินโดยตรงที่แสดงถึงความคล้ายคลึงกับ RBP ต้นแบบ อาจรวมถึงเฉพาะข้อมูลเกี่ยวกับความสามารถในการกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่จำกัดอย่างมาก (หรือไม่มี)
ประสิทธิผล	ชุดข้อมูลเดี่ยวจากการวิจัยทางคลินิกที่สำคัญเกี่ยวกับประสิทธิผลที่ครบถ้วนสมบูรณ์	โครงการทางคลินิกแบบมุ่งเป้าที่ประกอบด้วย การวิจัยทางคลินิกเปรียบเทียบทางด้านเภสัชจลศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และประสิทธิผล ที่ให้ผลนัยสำคัญไม่น้อยไปกว่าหรือเทียบเท่ากับ RBP ซึ่งได้ทำการรวบรวมไว้ในการศึกษาวิจัยนี้	อาจจะรวมถึงไม่มีหรือมีข้อมูลทางคลินิกที่จำกัดอย่างมาก การศึกษาอาจจะไม่มีกำลังที่จะพิสูจน์ความไม่ด้อยกว่าหรือความเทียบเท่ากับ RBP ต้นแบบ RBP ต้นแบบอาจจะไม่ได้รวมอยู่ในการวิจัยทางคลินิก

⁶ พัฒนาขึ้นอย่างสอดคล้องกับแนวทาง rDNA ของ WHO

⁷ ดั่งที่นิยามโดยและพัฒนาขึ้นอย่างสอดคล้องกับแนวทาง SBP ของ WHO



IFPMA

สถานการณ์ทั่วโลก

ขณะที่กระบวนการบนพื้นฐานทางวิทยาศาสตร์ที่จำเพาะต่อการพัฒนา การจดทะเบียนยา และการเฟ้าระวัง SBP เกิดขึ้นมา หน่วยงานกำกับดูแลแห่งชาติ (The National Regulatory Authority, NRA) บางหน่วยงานยังคงอยู่ในกระบวนการปรับเปลี่ยนโครงสร้างกฎระเบียบของหน่วยงานสำหรับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ ด้วยเหตุนี้จึงมีบางประเทศที่ได้อนุญาตผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ลอกเลียนแบบตามกระบวนการทางกฎหมายที่ไม่เหมาะสมสำหรับยาชีววัตถุ เช่น (ก) กระบวนการที่เจตนาให้ใช้กับยาสามัญที่มาจากสารสังเคราะห์ทางเคมี (ข) กระบวนการแบบย่อที่ต้องการข้อมูลน้อยมาก หรือ (ค) กระบวนการที่มาตรฐานสำหรับการรับรองยังไม่กำหนดให้ชัดเจน (ดู ตารางที่ 2) ในกรณีเหล่านี้ การขาดคู่มือที่จำเพาะ ที่อยู่บนพื้นฐานของการประเมินตามหลักทางวิทยาศาสตร์ที่สอดคล้องกับคู่มือ WHO สำหรับการประเมินผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง (2009) จะหมายความว่าในบางตลาดมีการรับรองผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้แสดงการเปรียบเทียบกับ RBP ที่เหมาะสม ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุเหล่านี้อยู่ในกลุ่มอินเตอร์เฟียรอน สารอีริโทรโพลีซิส สะติมูลเลตติ้ง (erythropoiesis stimulating agents, ESAs), โคลโลนิ สะติมูลเลตติ้งแฟกเตอร์ (colony stimulating growth factors, CSF) และโซมาโทรฟิน นอกจากนี้ยังมีการรับรอง ผลิตภัณฑ์ โมโนโคลนัล แอนติบอดี และ ฟีวชั่น โปรตีน ด้วย

ผลงานตีพิมพ์ทางวิชาการมีจำนวนเพิ่มขึ้นซึ่งชี้ว่ามีความแตกต่างกันทางด้านคุณภาพ และไม่มี ความคล้ายคลึงระหว่างยาผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบต่างๆ และ RBP⁸ เมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่าสัญญาณเกี่ยวกับความปลอดภัยมีความเกี่ยวข้องกับการใช้ผลิตภัณฑ์ เช่น กรณีภาวะความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก (pure red blood cell aplasia, PRCA) ที่พบในประเทศไทย⁹

ตารางที่ 2 สถานการณ์ทั่วโลกสำหรับกระบวนการทางกฎหมายที่มีอยู่ในปัจจุบัน

ประเทศที่มีการประยุกต์ใช้คู่มือ SBP		ประเทศที่ไม่มีการประยุกต์ใช้คู่มือ SBP
ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ ที่ได้รับการรับรองก่อนการนำคู่มือ SBP ของประเทศ ไปใช้ และปัจจุบันผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในตลาดได้รับการรับรองโดย NRA ตามกฎระเบียบของประเทศ (เช่น กระบวนการยาสามัญหรือกระบวนการแบบย่อ)	ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ ที่ได้รับการรับรองหลังจากการนำคู่มือ SBP ของประเทศไปใช้บนพื้นฐานกระบวนการทางเลือกหรือ กระบวนการแบบย่อที่ได้รับการปรับใช้โดย NRA	ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ ที่ได้รับการรับรองเป็นผลิตภัณฑ์เดี่ยว และข้อมูลไม่เป็นไปตามทั้งคู่มือ WHO SBP และมาตรฐานสำหรับผลิตภัณฑ์นวัตกรรมชีววัตถุที่พัฒนา ขึ้นใหม่ ¹⁰ ไม่ได้ดำเนินการศึกษาวิจัยความเท่าเทียมกันทางคลินิก กับยาต้นแบบ

การตั้งชื่อ

ขณะที่ตลาดทั่วโลกกำลังเผชิญว่ามีผลิตภัณฑ์ชีววัตถุต้นแบบที่ได้รับการรับรองและผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึงเพิ่มขึ้นจำนวนมากอย่างชัดเจน IFPMA สนับสนุนอย่างเต็มที่ให้มีการพัฒนาระบบรหัส ที่รวมถึง "คุณสมบัติทางชีววิทยา" ที่มีการใช้ร่วมกับ INN สำหรับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุทุกชนิด ไม่ว่าจะ เป็นผลิตภัณฑ์ต้นแบบหรือไม่ เพื่อให้มั่นใจ ในการสอบสวนกลับและติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้มากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ ในระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาทุกระบบ และการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์อย่างมีประสิทธิภาพทั่วโลก ความสามารถในการพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุมีความเร่งด่วนมากขึ้นในบริบทของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่

⁸ Shellekens H (2009) Biosimilar therapeutics—what do we need to consider?: NDT Plus 2 [Suppl1]: i27–i36

⁹ Praditpornsilpa K, et al (2011) Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies: Kidney International 80, 88–92

¹⁰ WHO Guidelines ว่าด้วยคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผล ของผลิตภัณฑ์โปรตีนชีววัตถุที่เตรียมโดยเทคโนโลยีรีคอมบิแนนต์ดีเอ็นเอ http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final_19_Nov_2013.pdf



ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบซึ่งปกติเข้าตลาดโดยใช้ INN เดียวกันกับ
โดยปราศจากเหตุผลทางวิทยาศาสตร์และเหตุการณ์ที่ครอบคลุมความคล้ายคลึงทางโครงสร้าง

RBP

IFPMA



IFPMA

ประเด็นที่เป็นไปได้ที่เชื่อมโยงกับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบและสิ่งที่ต้องการในทางปฏิบัติ

รูปแบบทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบจะไม่สามารถคาดหวังว่าจะเหมือนกับ RBP และยังคงไม่มีข้อมูล เนื่องจากขาดการประเมินคุณภาพเปรียบเทียบกันโดยตรงที่แสดงความคล้ายคลึงกันกับ RBP ต้นแบบ และ/หรือขาดข้อมูลเปรียบเทียบทางคลินิก ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกที่เป็นไปได้เหล่านี้อาจจะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อผลลัพธ์ทางสุขภาพที่เลวลง ยกตัวอย่าง ผู้ป่วยอาจจะมีการตอบสนองลดลงหรือไม่ตอบสนอง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ปฏิกริยาความเป็นพิษ หรือแม่แต่ผลลัพธ์ที่ก่อให้เกิดเสียชีวิต จากข้อมูลทั้งหมดจะเห็นว่าการส่งเสริมผลิตภัณฑ์ที่ไม่ทราบรูปแบบคุณภาพและรูปแบบทางคลินิกสามารถก่อให้เกิดภาวะสาธารณสุขต่อผู้ป่วยและสร้างค่าใช้จ่ายสูงต่อสังคมและระบบสุขภาพทั้งหมด

การจัดการปัญหาผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบที่อยู่ในตลาดแล้ว

IFPMA เชื่อว่า ความเสี่ยงต่อผู้ป่วยและสาธารณสุขที่เกิดจากผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบต้องเกิดน้อยที่สุดหรือถูกกำจัดออกไปโดยผ่านการประเมินอย่างเหมาะสมในการเปรียบเทียบคุณภาพ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยตามคู่มือองค์การอนามัยโลก เป็นที่ทราบกันว่า จะต้องใช้เวลาในการเปลี่ยนผ่านในสิ่งที่การประเมินนี้สามารถปฏิบัติได้ ระยะเวลาเปลี่ยนผ่านนี้จะต้องการช่วงระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบแต่ละชนิดให้ยังคงอยู่ในตลาดและจากนั้นจะใช้วิธีการที่ละขั้นตอนในการดำเนินการตามคู่มือขององค์การอนามัยโลก ซึ่งจะประยุกต์ใช้ในแต่ละกรณี วิธีการนี้จะช่วยลดการหยุดชะงักการจัดส่งผลิตภัณฑ์ ในขณะที่เร่งให้มีมาตรฐานเกี่ยวกับคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิผล ให้มีการยอมรับในระดับนานาชาติเร็วขึ้น

วิธีการที่เสนอสำหรับการประเมินผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบกับ RBP ที่เหมาะสม

IFPMA

สนับสนุนวิธีการดังกล่าวที่ช่วยเตรียมกรอบโครงสร้างสำหรับการประเมินผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุญาตก่อนการกำหนดกระบวนการสำหรับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุและ/หรือ SBP ในลักษณะที่สอดคล้องกับคู่มือองค์การอนามัยโลกสำหรับผลิตภัณฑ์ rDNA และ SBP ¹¹ จนกว่าจะมั่นใจว่าการรักษาผู้ป่วยในตลาดไม่มีการหยุดชะงัก คู่มือองค์การอนามัยโลกสำหรับ SBP กล่าวว่าการระบวนการที่ใช่กับ "ยาสามัญ" แบบดั้งเดิมไม่เหมาะสมสำหรับการพัฒนา SBP แต่ควรใช้กระบวนการกฎหมายที่แตกต่างที่จำเพาะกับผลิตภัณฑ์ยา SBP แทน ดังนั้น จนกว่าจะถึงเวลาที่ NRA สามารถนำกระบวนการบนพื้นฐานทางวิทยาศาสตร์ไปใช้อย่างสอดคล้องกับคู่มือ WHO IFPMA เล็งเห็นว่ากระบวนการโดย NRA

จะให้นำหนักเบื้องต้นกับข้อพิจารณาทั่วไปที่สำคัญบางประการของผลิตภัณฑ์ที่ควรจะได้รับประเมิน¹²

NRA

ควรประเมินผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดที่ได้รับการรับรองในตลาดที่จำเพาะกับปัจจัยที่สำคัญหลายประการเพื่อหาเวลาที่เหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบให้ยังคงอยู่ในตลาดในระหว่างการประเมิน ซึ่งจะมีความจำเป็นในบางกรณีเร่งด่วน

เวลาที่กำหนดไว้ควรได้รับการพิจารณาอย่างใช้เหตุผลทางวิทยาศาสตร์และเพียงพอสำหรับการยื่นคำขอเพื่อส่งข้อมูลที่ เหมาะสมเพื่อการประเมินตามกฎหมายที่สอดคล้องกับหน่วยงานที่รับผิดชอบตามกฎหมายเพื่อต่ออายุใบอนุญาต ดังนั้น ควรจะกำหนดเวลาที่เหมาะสมที่จะให้ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ ออกจากตลาดนั้นๆ โดยพิจารณาตามพื้นฐานเป็นรายกรณีตามการพิจารณาของหลายปัจจัย

¹¹ แนวทางว่าด้วยคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผล ของผลิตภัณฑ์โปรตีนชีววัตถุที่เตรียมโดยเทคโนโลยีรีคอมบิแนนต์ดีเอ็นเอ http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/rDNA_DB_final_19_Nov_2013.pdf?ua=1

แนวทางการประเมินผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง (SBP), WHO 2009.

http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

¹² WHO ได้ออกร่างเอกสารว่าด้วย "Regulatory Expectations and Risk Assessment for Biotherapeutic Products" http://www.who.int/biologicals/WHO_Risk_Assessment_for_Biotherapeutics_1st_PC_24_Jan_2014.pdf



ปัจจัยที่ได้รับการให้น้ำหนักโดยหน่วยงานที่รับผิดชอบตามกฎหมายควรรวมถึง:

IFPMA



- ขอบเขตของการใช้ผลิตภัณฑ์ (เช่น จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับผลกระทบ)
- การดำรงอยู่ของ RBP ที่ได้รับอนุญาตอย่างเหมาะสม ในตลาด

IFPMA

ความพร้อมให้บริการของผลิตภัณฑ์ทางเลือกที่เหมาะสมที่ได้รับอนุญาตหรือผลิตภัณฑ์ที่ได้รับอนุญาตในตลาดที่ได้รับการรับรองเพื่อชดเชยข้อบกพร่องของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ

- ปริมาณและชนิดของข้อมูลในการสนับสนุนการลงทะเบียนผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบและมีความสอดคล้องกับคู่มือของ WHO มากน้อยอย่างไร
- ข้อมูลทางประชากรของกลุ่มประชากรผู้ป่วย (เด็กหรือผู้ใหญ่)
- ความแข็งแกร่งและความสามารถของระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาในตลาดเพื่อติดตามและหาเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์และประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบและ
- ขอบเขตและลักษณะของข้อมูลประสิทธิผลและเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ใด ๆ ที่มีที่เกี่ยวของโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ (การศึกษาวิจัยทางคลินิก และประสบการณ์จากตลาด)

การพิจารณาปัจจัยเหล่านี้จะช่วยให้ผ่านการประเมินทั้งความเสี่ยงที่เกิดจากผลิตภัณฑ์นั้นๆ และความจำเป็นสำหรับผลิตภัณฑ์นั้นในการนำออกสู่ตลาดเพื่อไม่ให้เกิดการชะงักในการรักษาผู้ป่วย การให้นำหนักของปัจจัยเหล่านี้จะกำหนดเวลาที่ต้องการในการปรับเปลี่ยน

เมื่อได้กำหนดช่วงเวลาล่วงหน้าที่เหมาะสมจากการใช้ปัจจัยข้างต้นแล้วควรปฏิบัติตามวิธีการที่ละขั้นตอนในการประเมินผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบกับ RBP ที่เหมาะสมตามกระบวนการทางกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับ SBP ของประเทศ

ตามที่ได้กล่าวถึงในช่วงแรก มาตรฐานสำหรับการประเมินผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบควรเหมือนกับมาตรฐานที่ใช้จดทะเบียน SBP ในช่วงเริ่มต้นในประเทศ รวมถึงคุณภาพ ข้อมูลที่ไม่ใช่ทางคลินิก และข้อมูลทางคลินิก ในลักษณะเป็นลำดับขั้นตอนและนำไปใช้ในการพิจารณา เป็น "เหตุการณ์ทั้งหมด" เพื่อแสดงว่ามีความคล้ายคลึงกันอย่างมาก

ในทิศทางเดียวกันกับวิธีนี้ เมื่อ NRA

ได้มีการกำหนดกรอบเวลาในการทบทวนครั้งที่สองสำหรับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบแต่ละชนิด

ควรแจ้งผู้ที่ถือใบอนุญาตเกี่ยวกับข้อมูลที่เป็นต้องใช้ เป็นที่ยอมรับว่า

การจัดหาข้อมูลประสิทธิผล/ความปลอดภัยที่ไม่ใช่ทางคลินิกและทางคลินิกจะต้องการเวลานานกว่าในการนำข้อมูลมาปรับเข้ากับข้อกำหนด และอาจจำเป็นต้องอนุญาตให้ยื่นขอรับรองเมื่อใดก็ได้ในช่วงเวลาที่กำหนดไว้ แต่อย่างไรก็ตาม ควรจะเป็นไปได้สำหรับข้อมูลที่วิเคราะห์เชิงเปรียบเทียบอย่างครอบคลุม ด้วยการทดสอบที่มีความไว

ที่จะทำการจัดเตรียมได้ภายใน 1 ปี ของการประกาศ

ข้อมูลที่จัดเตรียมให้ควรบันทึกคุณลักษณะทางเคมีกายภาพและทางชีวภาพของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ได้รับอนุญาตในประเทศ ที่แสดงให้เห็นกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญทุกกลไก และยังแสดงว่ามีความคล้ายคลึงกันอย่างมากกับ RBP ที่ได้รับอนุญาต หากไม่มี RBP ที่รับรองในประเทศเลยก็ควรใช้ RBP

ที่ได้รับการรับรองจากประเทศหนึ่งประเทศใดในประเทศ ICH มาใช้เป็นตัวเปรียบเทียบ

ความสมบูรณ์ของข้อมูลเชิงวิเคราะห์จะช่วยให้ NRA

จำแนกว่าผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ได้รับการรับรองในประเทศคล้ายคลึงอย่างมากกับ RBP หรือไม่

การวิเคราะห์นี้จะแจ้งให้ทราบจำนวนของข้อมูลความปลอดภัยทางคลินิกและประสิทธิผลทางคลินิกเพิ่มเติมที่ต้องการในการสนับสนุนการนำออกสู่ตลาดในภายหลัง

ในกรณีที่ข้อมูลวิเคราะห์ไม่สอดคล้องกันอย่างน้อยมีนัยสำคัญ

ซึ่งอาจจะมี ความเชื่อมโยงกับข้อพิจารณาด้านความปลอดภัยหรือประสิทธิผลที่กำหนดไว้

หน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมายสามารถให้ผู้สนับสนุนการวิจัยผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบมีโอกาสยื่น

คำขอจดทะเบียนอีกครั้งเป็นผลิตภัณฑ์เดี่ยว และปรับฉลากยาให้ทันสมัย เช่น

ขึ้นกับความเสี่ยง/ผลประโยชน์ที่แสดงในการวิจัยทางคลินิกของผลิตภัณฑ์พร้อมข้อบ่งชี้อย่างจำเพาะ

หากการถอนออกไปทำให้เกิดปัญหาการจัดหา (เช่น ไม่มีผลิตภัณฑ์อื่นเพื่อการรักษา) NRA

ก็ควรพิจารณาสถานการณ์ยกเว้น เช่น ให้มีการสั่งยาแก่ผู้ป่วยเฉพาะรายเท่านั้น จนกว่าผลิตภัณฑ์จะได้รับการประเมินซ้ำ

และได้รับอนุญาตภายใต้กระบวนการยื่นรับรองที่เหมาะสม ที่อยู่บนพื้นฐานของข้อมูลคุณภาพ

ข้อมูลที่ไม่ใช่ทางคลินิกและข้อมูลทางคลินิกของผลิตภัณฑ์นั้น



IFPMA

ความจำเป็นในการเร่งรัดการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา

WHO อธิบาย "การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา" ว่าเป็น "ศาสตร์และกิจการที่เกี่ยวกับการสืบค้น การประเมิน ความเข้าใจ และการป้องกันผลกระทบที่ไม่พึงประสงค์ หรือปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาอื่นๆ" ¹³ จากผลดังกล่าว จึงรับรู้กันอย่างแพร่หลายว่า

เป็นเครื่องมือที่มีความสำคัญในกระบวนการทางกฎหมายทางยาทุกประเภท เพื่อปกป้องการสาธารณสุข และเป็นองค์ประกอบหลักของการดูแลสุขภาพของผู้ป่วย

ตัวขับเคลื่อนหนึ่งสำหรับระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาแห่งชาติ คือ การเป็นไปไม่ได้ที่จะได้คุณลักษณะของรูปแบบความปลอดภัยที่สมบูรณ์ของยาใหม่ผ่านการตรวจสอบทางคลินิกก่อนการ ขออนุญาตทำการตลาดที่ได้รับการอนุมัติในครั้งแรก ดังนั้น การเฝ้าระวังหลังนำออกสู่ตลาด (การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา)

เป็นเครื่องมือที่มีความสำคัญที่ช่วยหน่วยงานทางสุขภาพในการติดตามเพื่อประเมินประโยชน์/ความเสี่ยงตลอดวงจรชีวิตของ ยาและค้นหาเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ที่เป็นไปไม่ได้ที่พบได้น้อยและรุนแรง

ซึ่งไม่มีการตรวจพบก่อนการขออนุญาตทำการตลาดในระยะแรก

การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยายังสามารถค้นหาสัญญาณของความปลอดภัยใหม่ที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ และ/หรือการเปลี่ยนแปลงของผลิตภัณฑ์ในการใช้ประโยชน์และรูปแบบการสั่งยาด้วย

ความหมายโดยนัย จากคู่มือข้างต้น คือ คำแนะนำแก่ RNA

เพื่อเพิ่มความแข็งแกร่งของระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา

ในขณะที่ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบกับได้รับการประเมิน

ถ้าตลาดไม่มีระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาที่เพียงพอที่จะค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ช่วงว่างนี้ให้อำนาจในการนำผลิตภัณฑ์ออกจากตลาดก่อนกำหนด

การจัดตั้งระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาที่แข็งแกร่ง รวมถึงการได้ข้อมูลหลังนำออกสู่ตลาดจากหลายๆ แหล่ง รวมถึงข้อมูลที่ได้รับรายงาน วรรณกรรมที่ตีพิมพ์ หรือกรณีศึกษา การศึกษาวิจัยทางคลินิก

และรายงานจากหน่วยงานที่มีหน้าที่กำกับควบคุม

เพื่อให้มั่นใจว่าได้มีการใช้การจำแนกที่ชัดเจนของผลิตภัณฑ์ยาสำหรับการรักษา

รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ควรมีตัวบ่งชี้ต่างๆ เสมอ ยกตัวอย่างเช่น INN ชื่อทางการค้า ชื่อผู้ผลิต และเลขที่ครั้งที่ผลิต ปัจจุบัน WHO กำลังพิจารณา/สำรวจการใช้คุณสมบัติทางชีววิทยา

เพื่อใช้แยกผลิตภัณฑ์ชีววัตถุทุกผลิตภัณฑ์ต่อไป¹⁴

ความพอเหมาะของข้อกำหนดการแสดงผล

การแสดงผลที่มีประสิทธิภาพให้ทิศทางที่บ่งบอกการใช้ผลิตภัณฑ์ที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ NRA

ควรนำนโยบายการแสดงผลไปใช้กับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ

ที่สอดคล้องกับมาตรฐานการแสดงผลที่ยอมรับ

รวมถึงการให้ข้อมูลทุกอย่างที่จำเป็นสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในการตัดสินใจสั่งยา

ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ ไม่มีการแสดงว่ามีความคล้ายคลึงกับ RBP ตามข้อกำหนด WHO สำหรับ SBP ดังนั้น ผลจากยาของ ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบ

ควรบรรจุรายละเอียดเฉพาะข้อมูลทางคลินิกของผลิตภัณฑ์ ที่สนับสนุนข้อบ่งชี้การจดทะเบียนผลิตภัณฑ์ และไม่ควรร "ตัดและปะ" ผลจากของ SBP โดยตรง นอกจากนั้น

หน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมายควรพิจารณา รวมถึงสัญญาณที่ทำให้ชัดเจนต่อบุคลากรทางการแพทย์

¹³ http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficiency/pharmvigi/en/; accessed 29 April 2014

¹⁴ 57th Consultation on International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances http://www.who.int/medicines/services/inn/57th_Executive_Summary.pdf?ua=1



ที่ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุที่ไม่ได้ศึกษาเปรียบเทียบนั้นๆ ยังไม่มีการแสดงความคล้ายคลึงกับผลิตภัณฑ์ต้นแบบตามคู่มือ WHO



IFPMA

ข้อความสำคัญ

ผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการรับรองใดๆ ที่มีจุดประสงค์เป็นผลิตภัณฑ์ลอกเลียนแบบของ RBP ที่เพิ่งได้รับอนุญาต แต่ไม่เป็นไปตาม หรือไม่สอดคล้องกับเกณฑ์ตามกฎหมายของ WHO สำหรับ SBP เช่น ไม่มีการแสดงว่ามีความคล้ายคลึงในด้านคุณภาพ และคุณสมบัติที่ไม่ใช่ทางคลินิก และการศึกษาเปรียบเทียบโดยตรง ในด้านความปลอดภัยทางคลินิก และประสิทธิผล ไม่ควรได้รับการติดฉลาก หรืออ้างถึงว่าเป็น "ชีววัตถุคล้ายคลึง" ไม่ว่าผู้สนับสนุนการวิจัยจะให้เหตุการณ์ทางวิทยาศาสตร์ที่จำเป็นทุกอย่างที่มีคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์เป็น SBP การรับรองใดๆ ควรได้รับการประเมินซ้ำโดย NRA เป็นที่รับรู้ว่าเป็นที่รับรู้ว่าเป็นบางประเทศ กระบวนการประเมินซ้ำอาจจะต้องมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางกฎหมายไปพร้อมๆ กัน เพื่อสร้างกระบวนการรับรองตามความคาดหวังของ WHO สำหรับผลิตภัณฑ์ SBP และ rDNA โอกาสสำหรับ NRA ที่มีประสบการณ์น้อยที่จะหาค่าแนะนำจาก NRA ที่ได้รับการยอมรับและ/หรือ WHO เพื่อให้สามารถบรรลุการหลอมรวมของการแปลผลข้อมูลทางกฎหมายและทางวิทยาศาสตร์อาจได้ประโยชน์อย่างมาก

อภิธานศัพท์¹⁵

การดำเนินการเปรียบเทียบ: การเปรียบเทียบโดยตรงของผลิตภัณฑ์ชีววัตถุกับผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่ได้รับอนุญาต กับเป้าหมายในการสร้างความคล้ายคลึงในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผล ผลิตภัณฑ์ควรทำการเปรียบเทียบในการศึกษาเดียวกันโดยใช้วิธีการเดียวกัน

ยาสามัญ: ยาสามัญมียาที่มีด้วยยาสำคัญเป็นตัวยาคือ และมีชีวสมมูลกับยาต้นแบบ (ตัวเปรียบเทียบ) เนื่องจากยาสามัญตัวยาคือสำคัญ ขนาดยา ความแรง วิธีการให้ยา ความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และวัตถุประสงค์การใช้ยาเหมือนกัน ยาสามัญจึงสามารถนำมาใช้ทดแทนผลิตภัณฑ์ต้นแบบได้

การเปรียบเทียบโดยตรง: การเปรียบเทียบโดยตรง ในด้านคุณสมบัติของ SBP กับ RBP ในการศึกษาวิจัยเดียวกัน

ผลิตภัณฑ์ต้นแบบ: ยาที่ได้รับการอนุญาตโดยหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมายแห่งชาติบนพื้นฐานของเอกสารสำหรับจดทะเบียนฉบับสมบูรณ์ เช่น ยื่นข้อบ่งชี้ที่ได้รับการรับรองแล้ว สำหรับใช้งาน บนพื้นฐานของข้อมูลคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย อย่างครบถ้วนสมบูรณ์

การติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา: ศาสตร์และกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการสืบค้น การประเมิน ความเข้าใจ และการป้องกันผลกระทบที่ไม่พึงประสงค์ หรือปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาอื่นๆ

ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอ้างอิง (RBP): ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอ้างอิง ถูกใช้เป็นตัวเปรียบเทียบสำหรับการศึกษาเปรียบเทียบโดยตรงกับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึงเพื่อแสดงความคล้ายคลึงกันในด้าน คุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผล ผลิตภัณฑ์ต้นแบบเท่านั้นที่ได้รับอนุญาตจากพื้นฐานทางเอกสารสำหรับจดทะเบียนฉบับสมบูรณ์ จึงสามารถใช้เป็น RBP ไม่สามารถอ้างอิงถึงมาตรฐานการตรวจวัด เช่น มาตรฐานระดับนานาชาติ เกล็ดคาร์บ หรือมาตรฐานระดับชาติ หรือมาตรฐานอ้างอิง

ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุคล้ายคลึง (SBP): ผลิตภัณฑ์ชีววัตถุซึ่งคล้ายคลึงในด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิผล กับผลิตภัณฑ์ชีววัตถุอ้างอิงที่เพิ่งได้รับอนุญาต

¹⁵ คำจำกัดความทั้งหมดนี้มาจาก WHO Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), 2009. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

