

版權為台灣醫藥品法規學會所有，公開引用請註明出處。

台灣生物相似性藥品彙報（二）

Taiwan Biosimilars Update (2)

前言

台灣目前已經獲得健保給付之物相似性藥品共 17 個品項¹，理論上這些藥品應可流通於醫療院所、由醫師開立處方、被病人所使用。根據 2020 年的報告顯示，目前生物相似性藥品之使用，僅有 infliximab 之生物相似性藥品使用有上升趨勢。²

為了解台灣的醫療院所在生物相似性藥品的引進及使用是否存在其他相關的疑慮，學會也初步調查台灣醫學中心在生物相似性藥品的進藥相關規範，未來會繼續進行不同層級之醫院調查，以了解整體狀況。

根據過去之調查顯示，醫療專業人員及病人對於生物相似性藥品的認識仍有不足之處，需要更全面的認知教育。³ 本學會與臨床藥學會為提升藥師對於生物相似性藥品之基本認識，共同於 3/27 舉辦『撥雲見日 迷思破解 生物相似性藥品法規研討會』，主題涵蓋生物相似性藥品之科學、法規、政策面的介紹，並進行互動答題，提供藥師持續教育之學分。

依照建言書⁴過去結論，本學會於 4/27 日參與食藥署與藥業公協會溝通協商會議，實質提出支持食藥署修正網頁及查驗登記基準中之生物相似性藥品定義，特於此報導相關論點，提供各界參考。

本期彙報內容主要涵蓋以下三點：

- 一、 台灣醫學中心生物相似性藥品之進藥規範總覽
- 二、 撥雲見日 迷思破解 生物相似性藥品法規研討會

三、生物相似性藥品定義修正之建議

一、台灣醫學中心生物相似性藥品之進藥規範總覽

本學會針對台灣所有醫學中心(合併分院後共 18 家)之生物相似性藥品進藥規則，蒐集公開資訊，截至 2021 年 3 月底，結果如表 1 與表 2：

表 1. 醫學中心生物相似性藥品進藥規範調查

進藥定位(%)		獨立規範 ^{\$} (%)		其他醫院使用證明(例如發票)(%)		進藥前試用計畫(%)	
新進藥品 ^{&}	16 (89)	是	11 (61)	是	12 (67)	是	4 (22)
既有藥品 [*]	0 (0)	否	7 (39)	否	6 (33)	否	14 (78)
其他	2 (11)	其他	0 (0)	其他	0 (0)	其他	0 (0)
總計	18	總計	18	總計	18	總計	18

^{\$}獨立規範：在進藥規範中另訂一段獨立敘述或條文；

[&]新進藥品：該醫院過去沒有使用經驗；

^{*}既有藥品：該醫院現有相同的產品

表 2. 醫學中心中以新進藥品定位規範進藥交叉分析

交叉分析內容	個數(%)
無任何規定	4 (25)
只有獨立規定	2 (12.4)
只有使用證明	4 (25)
獨立規定+使用證明	3 (18.8)
獨立規定+使用證明+試用計畫	3 (18.8)
總計	16 (100)

調查結果顯示，近九成醫學中心皆將生物相似性藥品以新進藥品方式引進，使生物相似性藥品可與原廠藥併存於醫院中，雖然與生物相似性藥品為仿製品的觀念相左，但是結果是符合提供醫師、民眾更多選擇的概念。此外，六成以上的醫學中心要求其他醫院之使用證明；約二成需要先進行試用計畫。交叉分析顯示以新進藥品規範的醫學中心，37%要求至少包含與一般新藥進藥不同的規範，而且要求其他醫院已經採用的經驗。初步結論：各醫學中心願意將生物相似性藥品併存在醫院處方集中，提供醫師與病人有更多選擇，但是對於生物相似性藥品的信心可能不足，所以，採取與一般新進藥品相等或更高的標準來評估是否進用。

二、撥雲見日 迷思破解 生物相似性藥品法規研討會

本次研討會現場出席 89 人、線上出席 135 人，多為北北基之醫院與業界藥師。現場互動答題多為課前測驗題，正確率平均為 47.6%，顯示在對於生物相似性藥品的基本認識上，仍有進步的空間。以下為當天研討會觀眾提問以及互動答題的討論之重要議題，與專家的解答與說明。

(一)、生物相似性藥品的定義及適用範圍：

根據我國生物相似性藥品查驗登記基準，轉成一般口語，我們所談的生物相似性藥品，是經過生物技術(例如運用經過重組 DNA 技術之活細胞)製造之生物藥品，於品質、安全及療效，與我國核准之原開發廠商之生物藥品 (或參考藥品) 相似。不適用疫苗、血液或血漿衍生製劑，以及如基因或細胞治療產品等。上述定義只有提及相似的特質，容易造成醫療人員與民眾誤解，認為生物相似性藥品之療效與原廠藥並不相等，本學會已經提出建議給台灣食藥署，修改此定義。

(二)、原開發廠(參考)藥品與生物相似性藥品的相似與相同：

生物藥大多是蛋白質，蛋白質結構可以分成四級，而生物相似性藥品在第一級結構（氨基酸序列）必須跟參考藥品完全相同。然而在第二級～第四級結構上相似，以整體分子結構而言，生物相似性藥品與原開發藥高度高度相似，但是兩者之治療效果則不具臨床上有意義的差異。

(三)、生物相似性藥品的臨床比較性試驗並非是直接證明其本身之療效或安全性，其研究目的是了解生物相似性藥品與參考藥品間，是否存在療效或安全性之差異。

亦即證明生物相似性藥品與參考藥品間的相等性，藉此再確認結構分析與生物功能的高度相似，確實在臨床試驗也證實了。例如腫瘤療效方面的臨床比較性試驗，其研究之終點並非如同新生物製劑確認療效時，所使用之整體存活期（overall survival, OS），而是採用較短期、與藥品特性密切相關的療效指標，例如反應率（response rate）、客觀反應率（Objective response rate, ORR）等指標⁵來偵測其與參考藥品之間是否存在具臨床意義的差異。另外，在臨床試驗中，也會蒐集一些相關的臨床結果，主要用來補充說明其相似性。

(四)、生物相似性藥品通常只做一個適應症的臨床比較性試驗，但可外推至其他適應症，其中的法規科學原理為：

當生物相似性藥品已確立其與參考藥品之療效並“不具臨床意義的差異”後，對於增加參考藥品之其他適應症，法規單位接受適應症外推的方式，以避免不必要而重複的臨床試驗。

適應症外推，必須考量不同適應症所涉及的作用機轉是否相同、免疫原性、不同族群使用之安全性等。因此，生物相似性藥品廠商提供合

乎邏輯的證據佐證，根據整體的證據加上外推合理性論述，經審查單位確認適當且安全無虞後，才可適應症外推。如推論有困難，應提供額外的臨床比較性試驗證明。

(五)、療效比原廠更好，就不是生物相似性藥品，且不得申請更廣於原廠藥的適應證：

生物相似性藥品的核准適應症不得超出參考藥品之核准適應症，最多只可和參考藥品獲得相同範圍的適應症。若生物相似性藥品欲研究其他額外的適應症，則必須重新以新藥申請(另外取一個商品名)，證明其療效才能核准上市。若生物相似性藥品療效高於參考藥品，則必須針對安全性的疑慮提出說明。

(六)、藥師是否可以直接以生物相似性藥品替代 (substitute) 原廠生物藥：

依照藥師法及全民健康保險醫療辦法第 26 條：「醫師處方之藥品未註明不可替代者，藥師 (藥劑生) 得以相同價格或低於原處方藥物價格之同成分、同劑型、同含量其他廠牌藥品或同功能類別其他廠牌特殊材料替代，並應告知保險對象。」並未禁止，但基於生物製劑之特質，以及醫師、病人之信心未建立前，現階段並不建議藥師直接以生物相似性藥品進行替代。

(七)、對病人解釋生物相似性藥品是相似或相同？

在食藥署未修訂定義前，不建議使用「相同」一詞，因為名稱已經十分明顯，但可以詳細向病人解釋，生物相似性藥品之活性成分與原廠藥高度相似，僅在一些不影響活性的結構及非活性之藥品製劑成分上有

微小差異，且跟原廠藥相比，生物相似性藥品在效價與安全性上不具臨床意義的差異。

(八)、生物相似性藥品的臨床使用- 新病人 vs. 替換：

原則上，若醫院同時具有生物相似性藥品及原廠參考藥品，不論是未使用此生物藥的新病人或原先使用原廠藥轉換成生物相似性藥品之病人，建議由醫師先與病人進行詳細的諮詢與溝通，並進行臨床評估後為之。若藥品具自費價差，可向病人解釋生物相似性藥品之正確知識及價格差異，並配合醫師臨床評估後進行最終選擇。

(九)、使用生物相似性藥品可增加高價新藥的可近性，但健保政策不明：

本學會去年提出的建言書第九章-總結及建議⁴中即提到，現行支付制度缺少實質誘因，如：

1. 制定生物相似性藥品收益共享機制，節省藥費之一定比例用於提供積極使用生物相似性藥品之醫院獎勵補助。
2. 生物相似性藥品加計專款，因應使用生物相似性藥品轉換所衍生的相關衛教、勞務成本之專款專付。

上述誘因機制，可促進生物相似性藥品之使用，其節省之花費，除了可以挹注健保財務缺口，並可用鼓勵新藥引進，以及建立我國生物相似性藥品使用之真實世界證據。但目前健保並未制定政策，鼓勵生物相似性藥品之使用。

(十)、原開發廠生物藥未獲得健保給付之適應症範圍，生物相似性藥品取得給付的可能性：

健保核准給付之適應症並不一定完全等同於藥品仿單之適應症範圍，健保未核准給付之原因通常是因為預算不足，或該藥品在某些適應症上的成本效益有限。任何藥品申請擴大適應症給付時，健保署會要求廠商調降藥價，使其更符合成本效益之要求以及目前預算，生物相似性藥品也可依此方式申請擴大適應症給付。

(十一)、醫院進藥評估的方式(新進品項 vs. 現存品項/ 專利期藥 vs. 學名藥)與審查 CMC/PK/PD 等相關資料的態度：

每家醫院的進藥考量、規範及標準都不盡相同，不能一以概之。通常醫院對於沒有同品項之藥品，會以新進藥品的方式進藥；對於已經存在同品項的藥品，則會以取代的方式進藥。目前大多醫院將生物相似性藥品列為新進藥品，便不需要先將原廠藥退出醫院才能進生物相似性藥品，使原廠參考藥品與生物相似性藥品可以併存於醫院中，是相對適當的選擇。

但是，回歸到生物相似性藥品的原初概念，其實是一個接近小分子學名藥的概念，所以應該是一個已經具有長期使用經驗的藥品。因此，也可以在目前醫院進藥路徑中，增加一個適合生物相似性藥品的路徑，讓生物相似性藥品與原開發藥同時併存，提供病人得以選擇。如何在多個生物相似性藥品中選擇與評估，建議給予不同評估項目不同的比重，衛生主管機關已經審查核可的資料可以給予較輕的比重，其他醫院考量的重點給予較大的比重，以最後統合分數作為選擇的依據，如此可以挑選出合乎各醫院考量的生物相似性藥品。

三、生物相似性藥品定義修正之建議：

本學會於4月27日出席食藥署與藥業公協學會溝通協商會議，針對會議第七案：中華民國製藥發展協會建議在食藥署網站生物相似性藥專區能將生物相似性藥品的定義正名且統一，避免成為參考藥品廠商（Reference Drug）模糊焦點的市場操作及民眾的疑慮，表達支持。

並進一步提出建議如下：

本學會已於去年6月1日函貴署《生物相似性藥品政策建言》建議：“針對生物相似性藥品之定義，參考美日描述方式，並考量民眾疑慮，酌予修正。以協助正確認識「生物藥品」本質，並進一步了解「相似性」在科學上之意義。”詳見《生物相似性藥品政策建言》第43頁，第九章總結及建議，措施第一項「建立多元利害相關人對生物相似性藥品之信心」，第一條。

有鑑於目前生物相似性藥品查驗登記基準之定義中，僅有「相似」兩字，無法充分反映核准複雜大型分子生物相似性藥品整體性之考量，也易使大眾對於生物相似性藥品之安全性、品質、療效產生疑慮。爰建議參考美、日兩國之定義(詳如下表)，加以修正。其中，日本定義並無「相似」二字，除以「後發生物藥品」稱呼之外，並強調「與參考藥品具有相當的安全性、品質及療效」。而美國雖指出與參考藥品在「結構與生物性功能」上具有“高度”相似性，並也同時說明其“在臨床上之安全性、純度及效價沒有差異”。

生物相似性藥品定義

國家機構	台灣 TFDA	美國 FDA	日本 日本厚生勞動省
名稱	生物相似性藥品	Biosimilars or biosimilarity	Follow-on biologic 後發生物藥品
定義	生物相似性藥品為生物技術衍生之生物藥品，於品質、安全及療效，與我國核准之原開發廠之生物藥品（或參考藥品）相似	<p>生物相似性藥品為一生物藥品，與FDA 已經核准之參考藥品在結構與生物性功能²上具有高度相似性，在臨床非活性之藥品製劑成分上，容許微小的差異，且在安全性、純度及效價上無臨床上有意義之差異。¹</p> <p>The term “biosimilar” or “biosimilarity”, in reference to a biological product that is the subject of an application under subsection (k), means—(A) that the biological product is highly similar to the reference product notwithstanding minor differences in clinically inactive components; and (B) there are no clinically meaningful differences between the biological product and the reference product in terms of the safety, purity, and potency of the product.</p>	<p>後發生物藥品為由另一藥廠開發與已上市生物技術產品（參考藥品）具有相當的品質、安全性及療效的生物技術藥品。</p> <p>A “follow-on” biologic is a biotechnological drug product developed to be comparable in regard to quality, safety and efficacy to an already approved biotechnology-derived product (hereinafter “original biologic”) of a different company.</p>
法源	生物相似性藥品查驗登記 基準	<ol style="list-style-type: none"> Public Health Service Act 351 (i)(2) FDA website, https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-and-interchangeable-products 	Guideline for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics (FOBs) (March 4, 2009)

Reference:

- 台灣醫藥品法規學會 生物相似性藥品彙報 Taiwan Biosimilars Update 第一期, https://tsrap.org.tw/news_article-1.php?id=518 (Mar.04.2021)

2. 我國生物相似性藥品健保給付政策及面臨之挑戰 衛生福利部中央健康保險署-醫審及藥材組戴組長雪詠 (Jul.04.2020)
3. 台灣醫藥品法規學會 生物相似性藥品政策建言, Ch 8 - 生物相似性藥品政策草案討論會重點, p38-40 https://tsrap.org.tw/law-info_article-1.php?id=407 (Jun.01.2020)
4. 台灣醫藥品法規學會 生物相似性藥品政策建言, Ch 9- 總結及建議, p43 https://tsrap.org.tw/law-info_article-1.php?id=407 (Jun.01.2020)
5. 財團法人一藥品查驗登記中心 當代醫藥法規月刊, Vol122 - 生物相似性藥品之臨床研發策略-以 trastuzumab 為例 (Dec. 10. 2020)