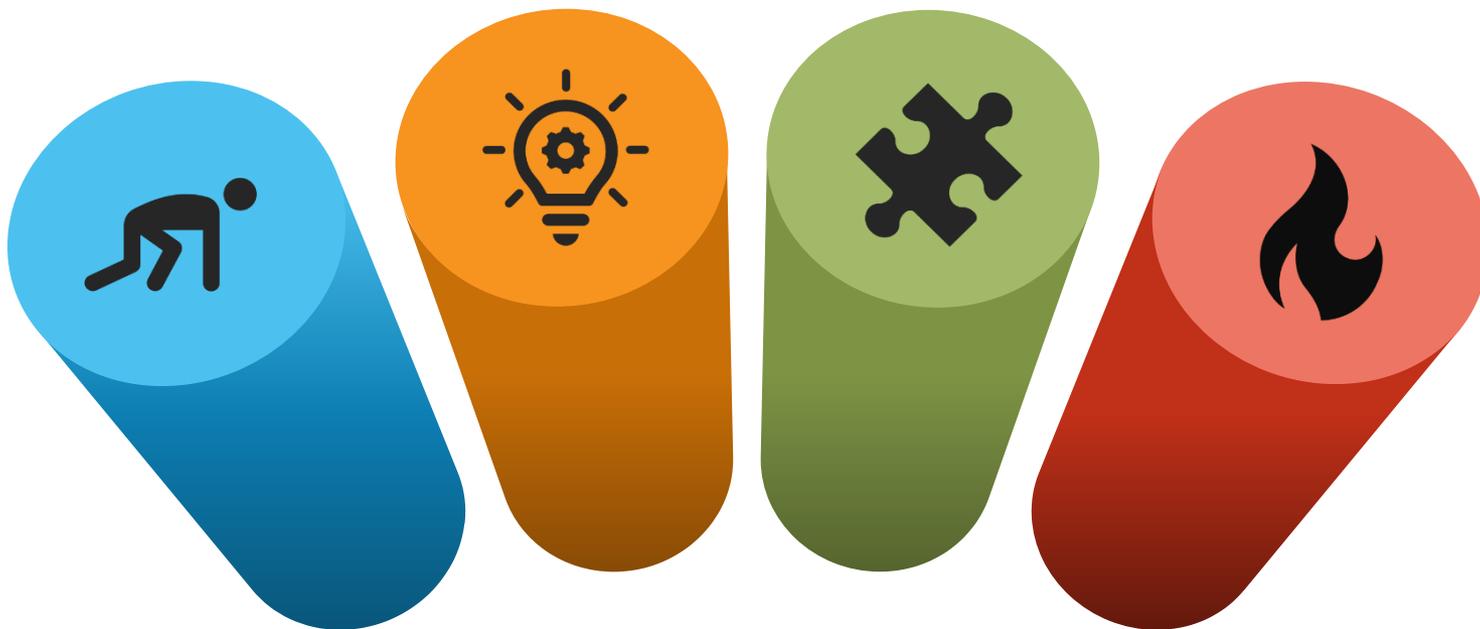


台灣生物相似性藥品之 審核重點暨核准現況



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

報告大綱



管理現況

審查重點

面臨挑戰

未來規劃

為什麼生物相似性藥品夯？

「生物相似藥」或許可為健保財務缺口略盡棉薄之力

Case報科學 2019/01/16



生物相似藥大亂鬥，台廠發展具利基

財經新報 2019/02/05



生物相似藥進入高速成長期

先探投資週刊 2019/03/21

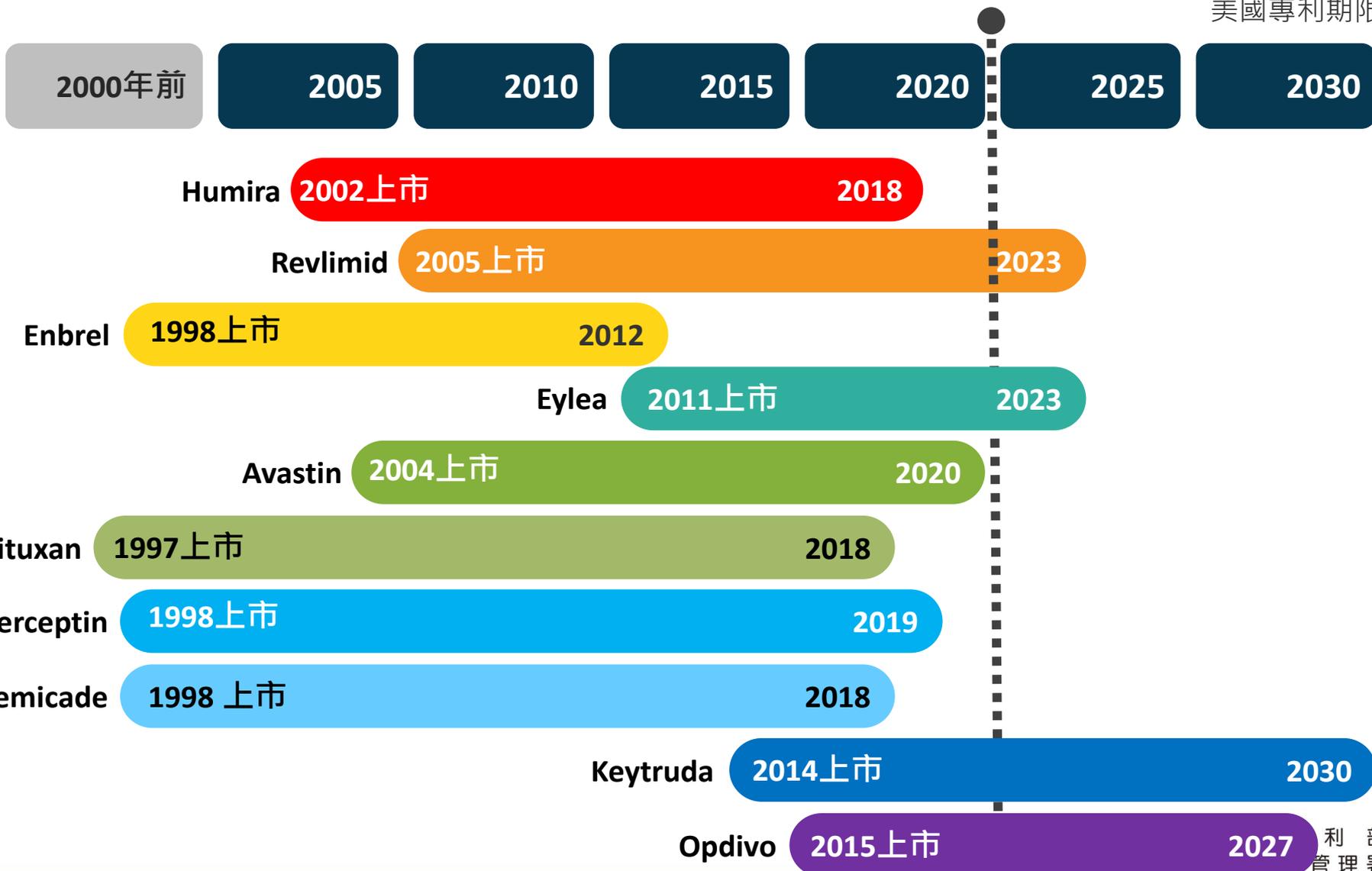


生物相似藥在全球醫藥市場將逐漸佔有一席之地

科技產業資訊室 2019/05/31

十大暢銷生物藥品專利期限

美國專利期限



利部
管理署

FDA Food and Drug Administration

國際核准生物相似性藥品上市情形

歐盟(共37件)

- Adalimumab
- Infliximab
- Rituximab
- Trastuzumab
- Etanercept
- Enoxaparin Na
- Epoetin alfa
- Filgrastim
- Follitropin alfa
- Insulin glargine
- Insulin lispro
- Teriparatide
- r-Somatropin

韓國(共8件)

- Infliximab
- Rituximab
- Trastuzumab
- Etanercept
- Insulin glargine
- r-Somatropin

日本(共17件)

- Infliximab
- Rituximab
- Trastuzumab
- Etanercept
- Epoetin alfa
- Filgrastim
- Insulin glargine
- r-Somatropin
- Agalsidase beta

加拿大(共10件)

- Infliximab
- Adalimumab
- Bevacizumab
- Etanercept
- Filgrastim
- Pegfilgrastim
- Insulin glargine
- r-Somatropin

台灣(共8件)

- Infliximab
- Adalimumab
- Rituximab
- Trastuzumab
- Insulin glargine
- r-Somatropin

美國(共8件)

- Adalimumab
- Bevacizumab
- Infliximab
- Trastuzumab
- Etanercept
- Filgrastim

108.06.11更新

國內核准生物相似性藥品上市情形

核准日期	品名	主成分	適應症
099/03/18 諾華	歐密拓“山德士” 注射液 Omnitrope® (澳洲生產)	Somatropin	<ul style="list-style-type: none"> 腦下垂體之生長激素分泌不足所導致之生長干擾 TURNER'S SYNDROME所導致之生長干擾 PRADER-WILLI SYNDROME所導致之生長干擾 慢性腎臟功能不足所導致之生長干擾 低出生體重兒逾四歲者之生長障礙 成人生長激素嚴重缺乏之補充療法
104/11/25 禮來	日胰穩注射劑 Basaglar® (法、義生產)	Insulin Glargine	<ul style="list-style-type: none"> 成人、青少年及6歲以上(含6歲)之糖尿病
105/12/22 賽特瑞恩	類希瑪 Remsima® (韓國生產)	Infliximab	<ul style="list-style-type: none"> 克隆氏症 潰瘍性結腸炎 小兒克隆氏症 小兒潰瘍性結腸炎
107/12/06 邁蘭	癌吉清凍晶注射劑 Ogivri® (印度生產)	Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> 早期乳癌(EBC) 轉移性乳癌(MBC) 轉移性胃癌(mGC)
108/03/11 安進	安捷達注射液 Amgevita® (波多黎各生產)	Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> 類風濕性關節炎 乾癬性關節炎 僵直性脊椎炎 克隆氏症 乾癬 腸道貝西氏症 化膿性汗腺 葡萄膜炎 幼年型自發性多關節炎 小兒克隆氏症
108/03/25 賽特瑞恩	妥利希瑪注射劑 Truxima® (韓國生產)	Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> 非何杰金氏淋巴瘤 類風溼性關節炎 慢性淋巴球性白血病 肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎

生物相似性藥品法規管理架構

生物相似性藥品法規管理架構

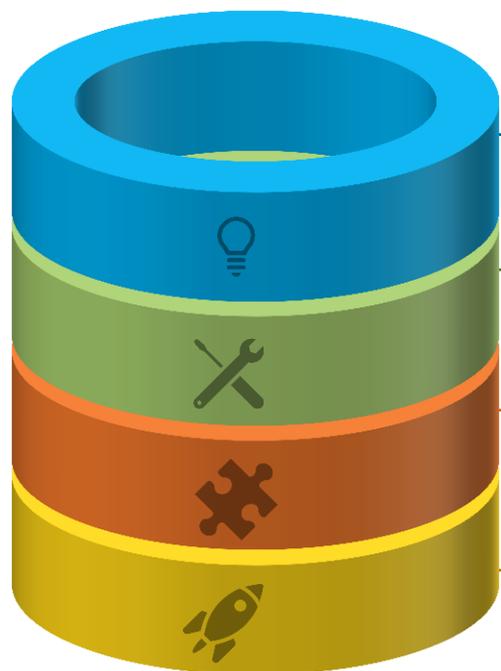
法律	藥事法
法規命令	藥品查驗登記審查準則
行政規則	生物相似性藥品查驗登記基準 生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準 生物技術/生物性藥品之比較性試驗基準
國際標準	ICH、WHO、FDA、EMA...等規範

「生物新藥」 「生物相似性藥品」 比較

	生物新藥	生物相似性藥品
相同	行政文件資料、獨立之CMC 資料	
相異	<ol style="list-style-type: none"> 1. 獨立之非臨床資料、PK/PD及臨床資料。 2. 臨床試驗目的在確認療效、安全 (1)安慰劑對照/活性物對照 (2)療效指標要能確認療效 3. 每個適應症皆須有臨床試驗 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 比較性試驗資料: CMC、非臨床資料、PK/PD及臨床資料。 2. 上市後安全性監測，彌補臨床比較試驗之不足。 3. 臨床試驗目的在證明相似性 (1)參考品為對照組 (2)療效指標要能區分差異 4. 不須每個適應症皆做臨床試驗

「生物新藥」 「生物相似性藥品」 比較

生物新藥



建立療效性及安全性資料

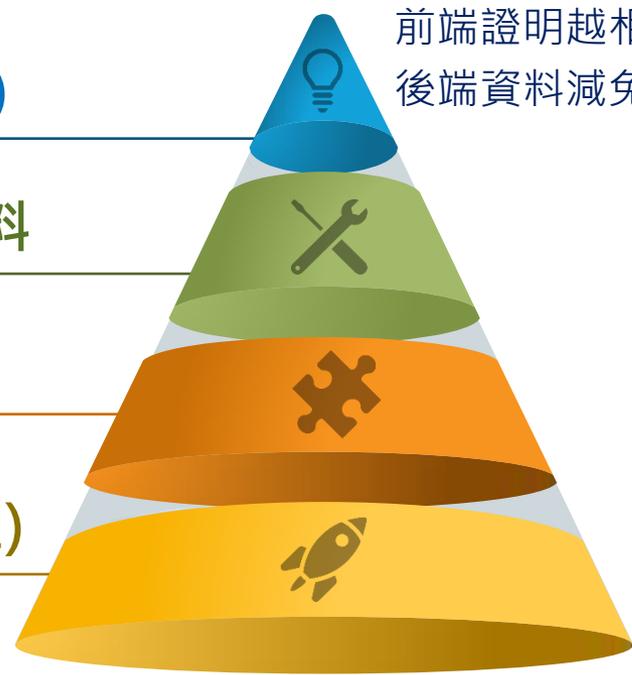
臨床資料
(免疫原性資料)

藥動/藥效學資料

藥毒理資料

CMC資料
(物化、生化特性)

生物相似性藥



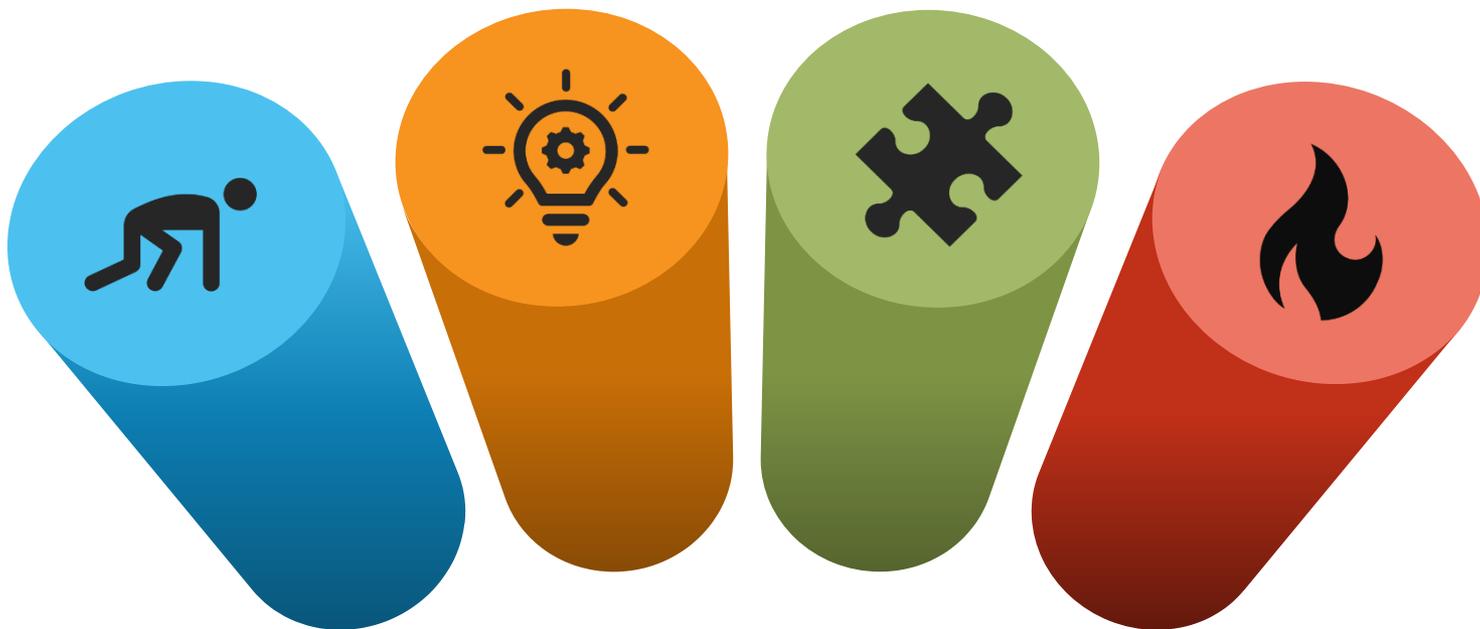
前端證明越相似，
後端資料減免越多

說明相似性

「學名藥」 「生物相似性藥品」 比較

	學名藥	生物相似性藥品
相同	<ol style="list-style-type: none"> 1. 獨立之CMC 資料 2. 引用原開發廠資料，例如: 藥毒理、PK/PD及臨床資料 3. 適應症、用法用量比照原開發廠 4. 不須每個適應症皆做臨床試驗 	
相異	<ol style="list-style-type: none"> 1. 化學製劑與對照品: 相同 2. 比對試驗資料: BE 3. 安全性資料可由BE外推 4. 上市後可交換性 (Interchangeability) 5. 不須免疫原性資料 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 生物製劑與對照品: 相似但不相同 (process is product) 2. 比較性試驗資料: CMC、非臨床資料、PK/PD及臨床資料。 3. 上市後安全性監測，彌補臨床比較試驗之不足。 3. 上市後可交換性(Interchangeability)不確定 4. 獨立之免疫原性資料

報告大綱



管理現況

審查重點

面臨挑戰

未來規劃

國內生物相似性藥品法規演進

生物相似性單株抗體藥品
查驗登記基準

(2013公布; 2015修訂)

生物相似性藥品查驗登記
技術性資料審查重點表

(2010公布; 2013.12.31前寬限期)

生物相似性藥品查驗登記基準

(2008公布; 2015修訂)

附錄：特定生物相似性藥品之產品基準

- 壹、重組人類生長激素
- 貳、重組人類胰島素
- 參、重組人類顆粒細胞群落刺激因子
- 肆、重組人類紅血球生成素
- 伍、重組人類 α -干擾素

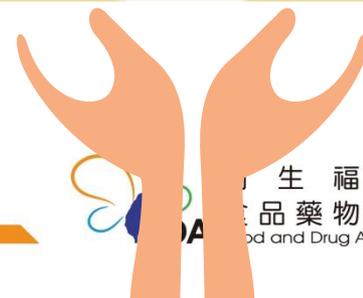
獎勵及輔導措施

生技新藥發展條例

(2007公布; 2017修訂)

藥品諮詢輔導作業要點

(2011公布; 2016修訂)



生物相似性藥品查驗登記基準架構

(2008公布; 2015修訂)

- 定義
- 基本原則
- 參考藥品
- 適用範圍

總則

品質
議題

- 藥品品質管理
- 藥品與參考藥品之品質相似性比對

- 體外試驗
- 體內非臨床試驗
- 臨床試驗
- 藥物安全監測

非臨床
及臨床

附錄

- 重組人類生長激素
- 重組人類胰島素
- 重組人類顆粒細胞群落刺激因子
- 重組人類紅血球生成素
- 重組人類 α -干擾素

生物相似性藥品定義及範圍

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商之生物藥品(或參考藥品)相似。

適用範圍

- 以重組胜肽、重組蛋白質為活性成分的生物技術衍生的藥品。

不適用範圍

- 疫苗、致敏原產品、血液或血漿衍生製劑及其重組替代物，以及如基因或細胞治療產品等其他未列入前項之生醫產品。

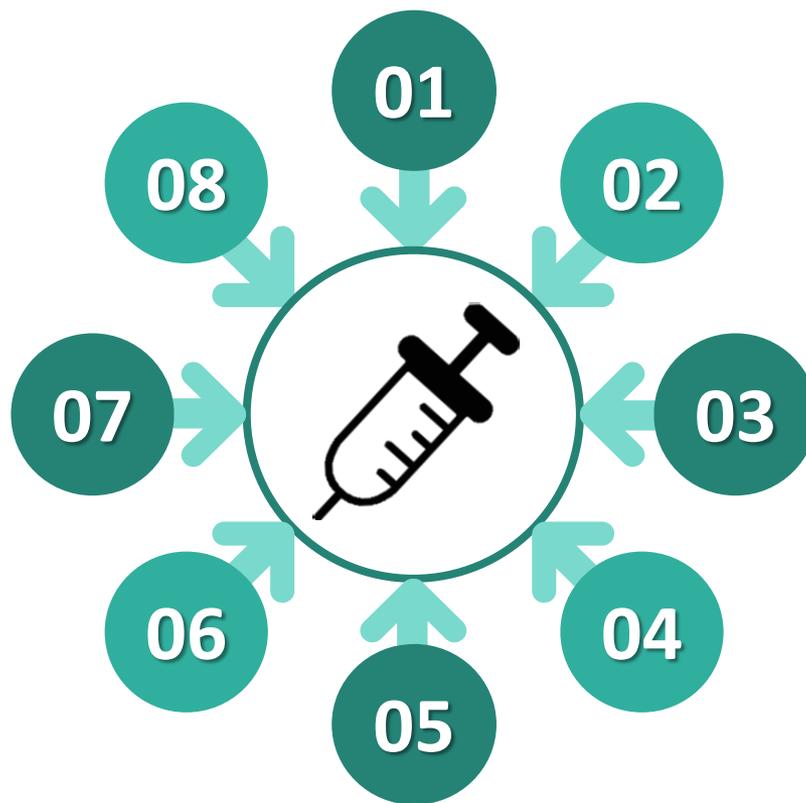
生物相似性藥品基本原則

08-應詳加記錄其商品名稱與製造批號。

07-所需之非臨床及臨床試驗資料，應視個案而定。

06-為了加強療效而做的改變(Bio-better)，並不符合生物相似藥品的研發方式。

05-使用方法及投予途徑應與其參考藥品完全相同。



01 -研究方法應以全面性比較分析為基礎。

02 -科學原則係源於比較性試驗 (ICH Q5E)。

03 -依照現今科技水準分析技術的進展、生產製程、臨床及法規執行的經驗來判定。

04 -高純度的生物相似性藥品，適用於生物相似性的比較研究。

生物相似性藥品參考藥品選擇

參考藥品選定

需為國內核准許可證

同主成分有多張，得選擇其一作為參考藥品

生物相似性藥品不得作為參考藥品

特殊情況

使用之對照藥品為我國上市藥品(R)，但非我國核准製造廠生產(R')，申請廠商有義務確認R'可代表R，且R'需在我國認可之國家上市。

生物相似性藥品比較性試驗

階段式比較 (Stepwise approach)

物化特性

- ✓ 應比較最終產品物化特性，包含活性成分一、二級至更高級的結構。
- ✓ 胺基酸應與參考藥品相同，差異應來自於參考藥品本身的性質。
- ✓ 轉譯後不同修飾物應詳細比較，並說明差異。
- ✓ 應比較產品的純度及不純物、降解物、安定性。

生物特性比較

體外試驗通常包含下列相關之測定項目：

- ✓ 與作用目標的結合能力(作用目標應與參考藥品的藥毒理作用有關)。
- ✓ 訊息傳遞路徑與功能活性。

非臨床試驗比較

- ✓ 若體外試驗證實沒有品質以及安全疑慮，可考慮直接進入人體試驗。
- ✓ 若有品質、安全上之疑慮，應以動物試驗結果提供人體試驗之依據。

藥動/藥效比較

- ✓ 應選擇有代表性之族群與劑量範圍進行。
- ✓ 免疫原性評估(immunogenicity)。

療效/安全比較

- ✓ 重點在於與參考藥品是否有明顯療效、安全之差異。
- ✓ 適當情形下，療效比較性試驗可以《臨床藥動/藥效比較試驗》取代。

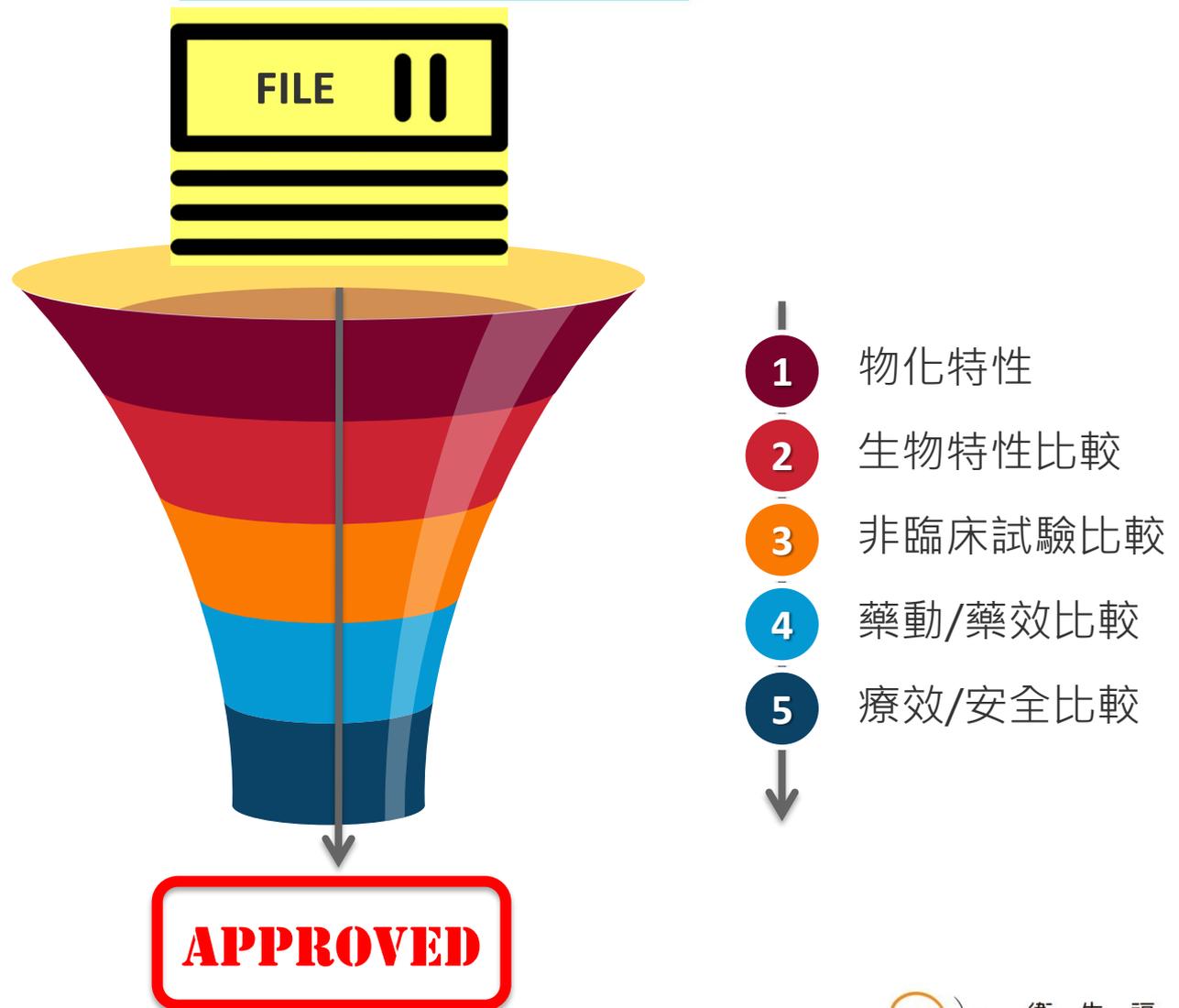
整體證據評估
(Totality of evidence)



具生物相似性
(Biosimilarity)



階段式比較 (Stepwise Comparability)



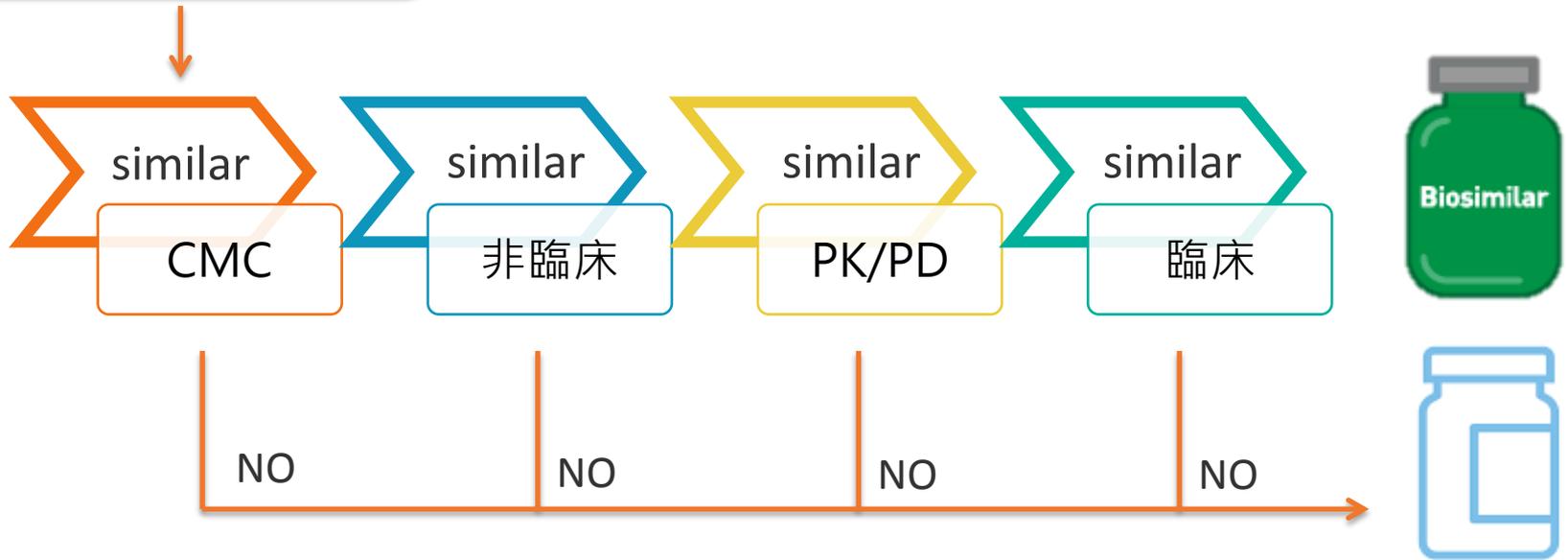
整體證據評估 (Totality of evidence)

依個案情形判定!



研發決策過程

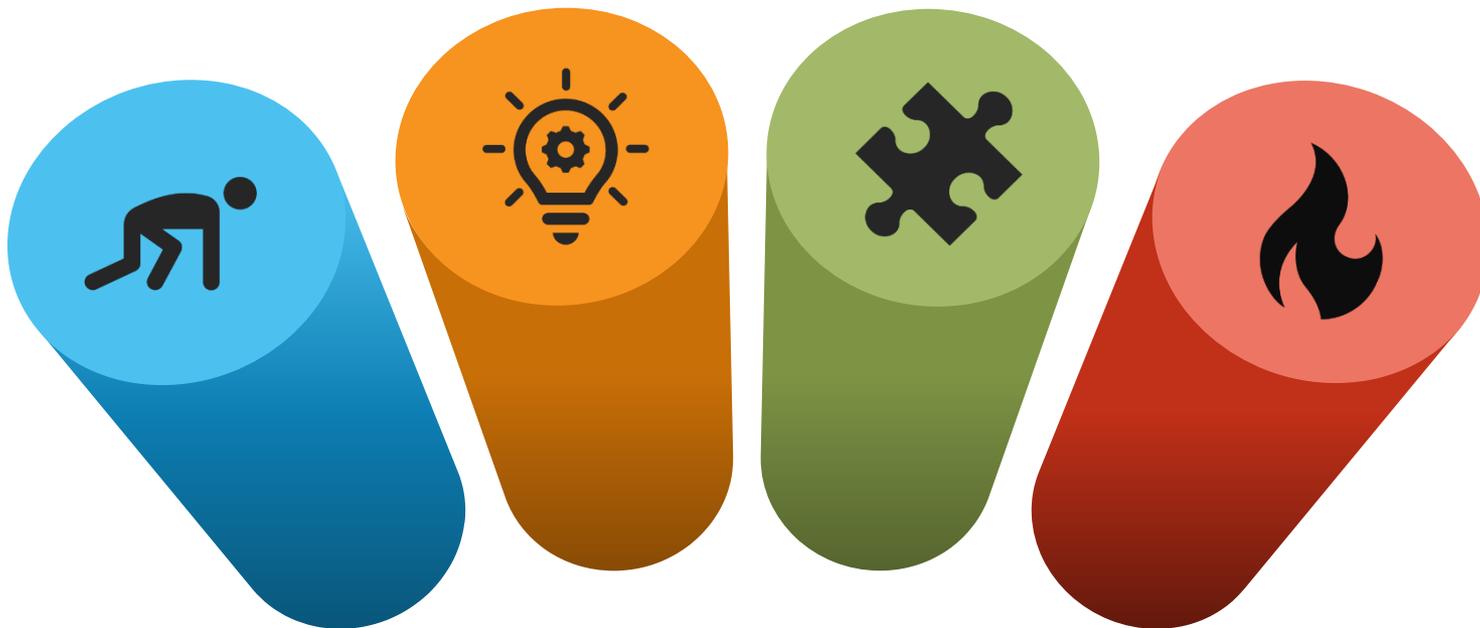
與參考藥品具有相同劑型劑量及投予途徑



Critical Quality Attributes (CQAs)

- Most relevant to clinical outcomes → Equivalence test
- Mild-to moderate relevant to clinical outcomes → Quality range approach
- Least relevant to clinical outcomes → Raw data and graphical comparison

報告大綱



管理現況

審查重點

面臨挑戰

未來規劃

生物相似性藥品面臨挑戰

01

一級結構
要多相似?



02

適應症
可外推?



03

上市後
可交換?



04

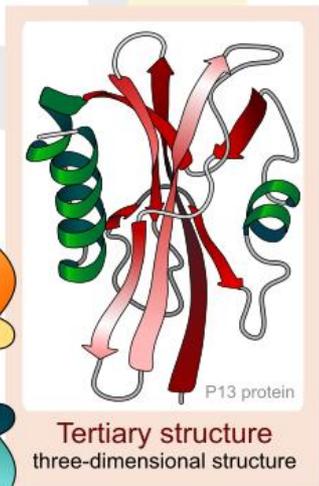
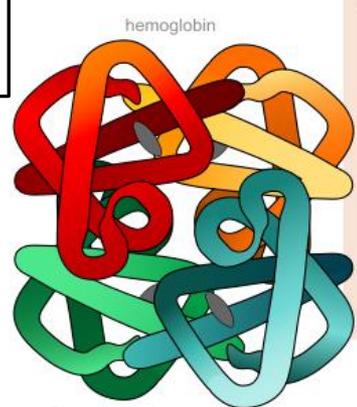
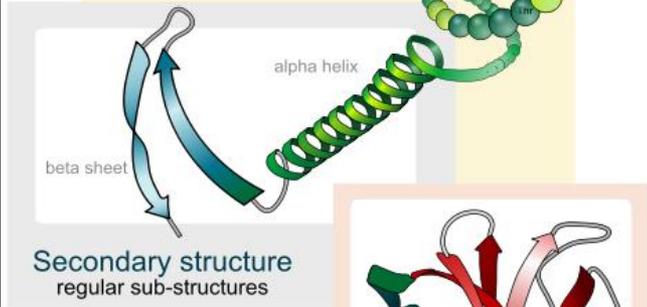
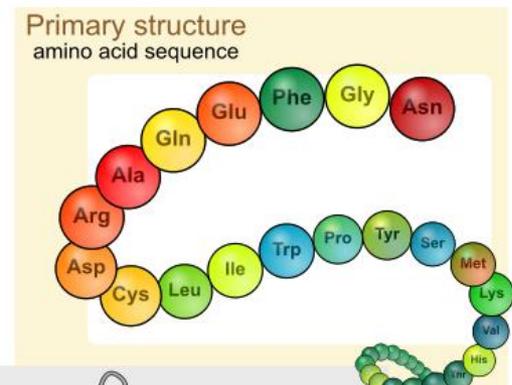
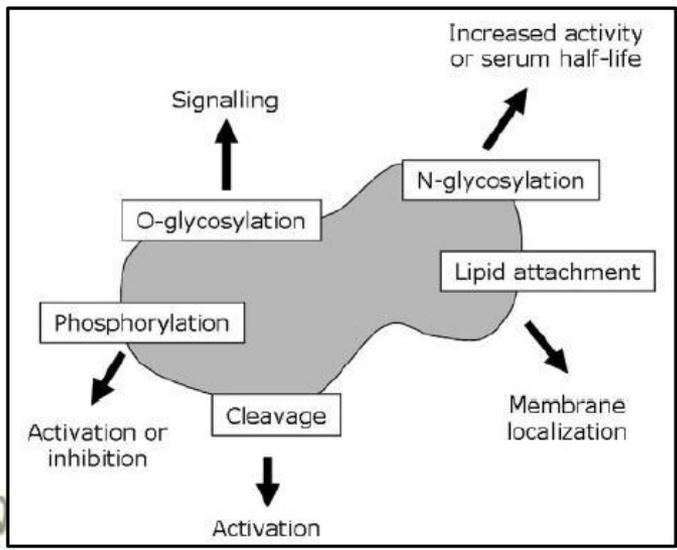
如何辨識
與標註?



蛋白質產品之結構與功能變異性



結構、功能變異



國際對【一級結構】審查考量



胺基酸序列應與參考藥品相同，任何差異應來自參考藥品本身亦存在之異質性。



- ✓ 預期與參考藥品有相同的胺基酸序列。
- ✓ 應比較 N- and C-terminal amino acid sequences, free SH groups 及雙硫鍵。modifications/truncations 應被量化，內源性或系統造成之差異應被說明。



- ✓ 預期與參考藥品有相同的胺基酸序列。
- ✓ 若存在不影響產品表現的微小差異，如 N- or C terminal truncations，申請者應提出合理性說明。

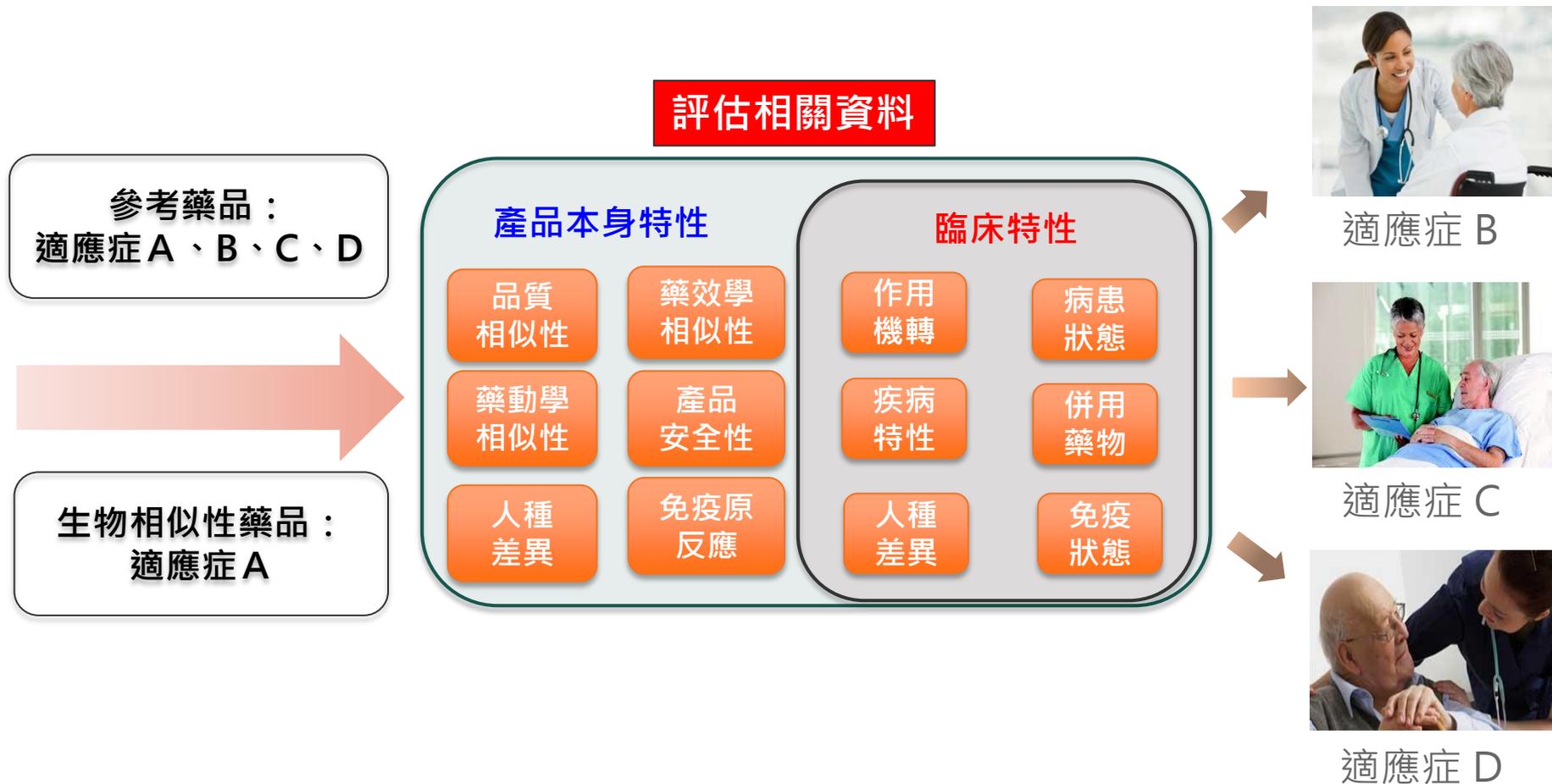


- ✓ 若一級結構與參考藥品不同，則不被認為是生物相似藥。
- ✓ 若有 N- or C-terminal amino acids 或其他原因造成的差異，應說明對安全性及有效性無影響。



無相關說明或規定。

適應症外推



國際對【適應症外推】審查考量



- ✓ 類似致病機轉或藥理機轉，可以合理說明外推方式。需提供如致病機轉、疾病狀態、藥動學特性。
- ✓ 在不同適應症中，若有證據顯示參考藥品具有安全特性出現差異，需要額外的資料來說明生物相似藥品在此外推適應症的療效及安全性。



- ✓ 詳細的物化及結構分析、離體功能性試驗結果。對所有適應症之作用機轉、病理機制都必須列入考量。
- ✓ 若有效成分可對不同受器產生作用，或活性成分本身有多個不同作用部位，則必須要臨床資料說明。



- ✓ 說明各個適應症之作用機轉、PK 及 bio-distribution, PD measures (如果可得)、Immunogenicity、預期毒性、其他可能影響效果及安全性之因素。
- ✓ 各適應症之作用機轉，包括：各種活性、作用標的或受器、劑量相關反應、分子訊息傳遞機制、產品結構與標的結合關聯性、作用標的或受器之部位及表現情形。



- ✓ 各種療效及藥理作用之機轉。如果參考藥品可對不同的受器產生作用而對不同之適應症或非適應症產生影響，則必須提供臨床資料。



- ✓ 各適應症靈敏之臨床測試模式。
- ✓ 若適應症作用機轉不同，或是機轉不明確，則必須分別提供療效性比較資料。

名詞定義



Interchangeability

- 經主管機關核可，認為藥品已證實能與參考藥品產生相同效果，因此彼此間可以替代。



Substitution

- 藥師在調劑時可以直接替換，不須經處方開立者同意。



Switching

- 在同樣治療意圖下，開立處方者可以轉換成不同藥品。

國際對【上市後可交換性】審查考量



由醫師先與病人充分諮詢溝通，進行臨床評估後可以換藥(switch)。



可交換性由各會員國決定，EMA評估報告並不提供建議。



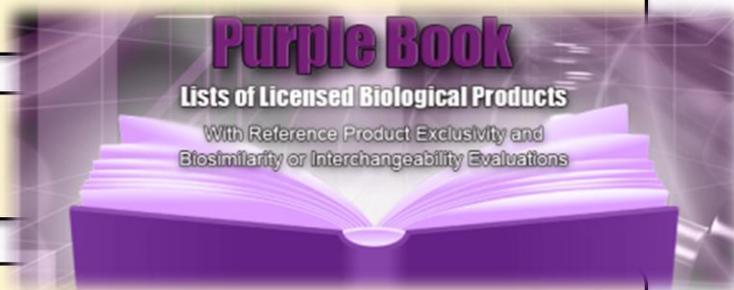
須另證明可交換性(interchangeability)，但由各州決定是否可替換(substitution)。



無特別說明。



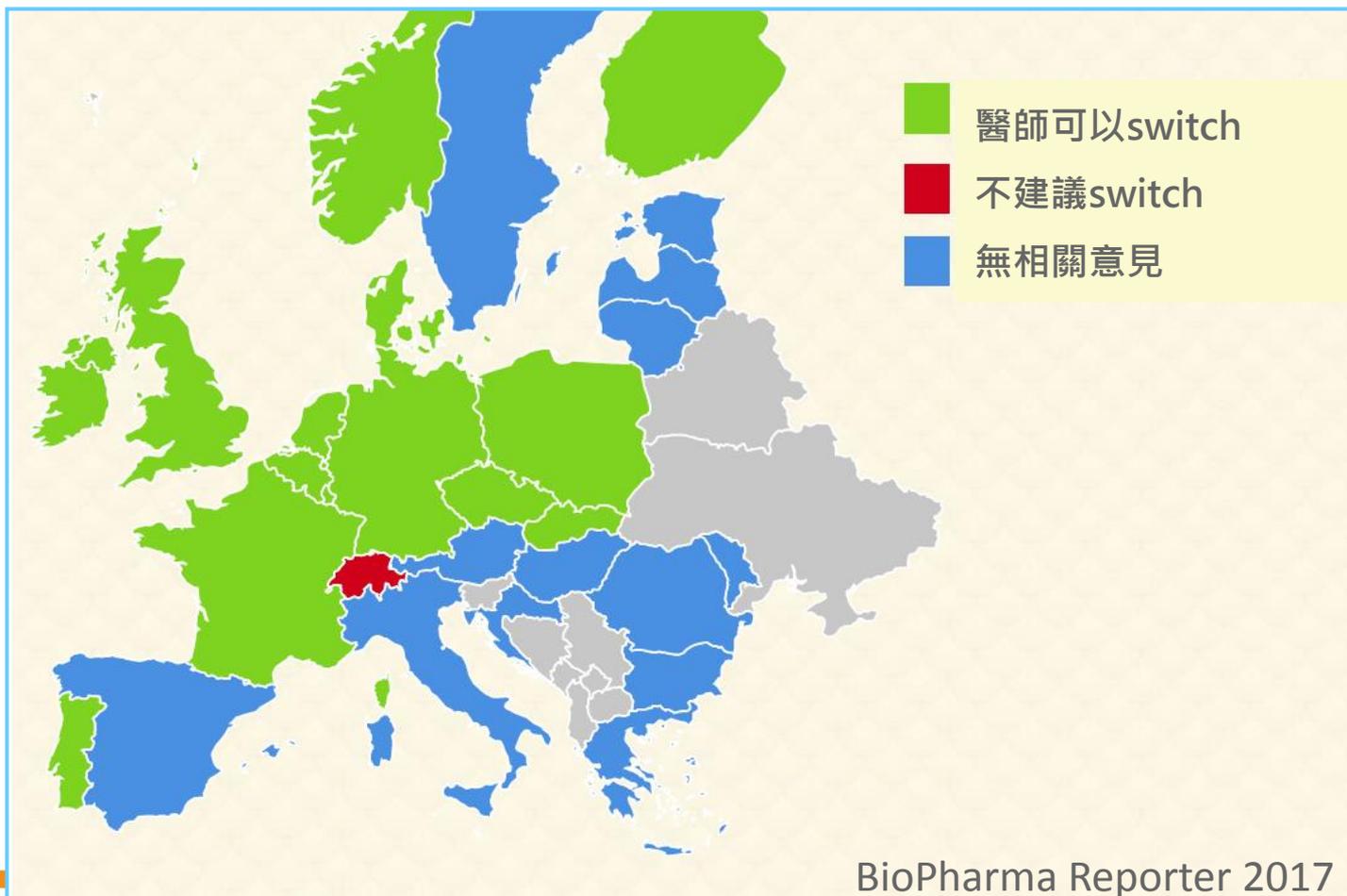
不可自行替換(substitution)。



歐盟上市後可交換性管理 - 1

Switch

which is when the prescriber decides to exchange one medicine for another medicine with the same therapeutic intent.



國際對【辨識與標註】 審查考量



1. 許可證、仿單加註；另公開 **biosimilar**藥品清單。
2. 生物相似性藥品的仿單須參照參考藥品撰寫，原則上使用方法(即包括劑量及給藥方法)及投予途徑應與參考藥品相同。



1. 仿單須聲明為biosimilar。
2. 未申請之適應症不列入仿單，但相關安全資訊須列入。



1. 命名加以區分，仿單須聲明為biosimilar。
2. Biosimilar本身之臨床試驗資訊視情況加入仿單中。
3. 適應症/用法部分使用參考藥品資訊，必要時依產品本身特性修改。



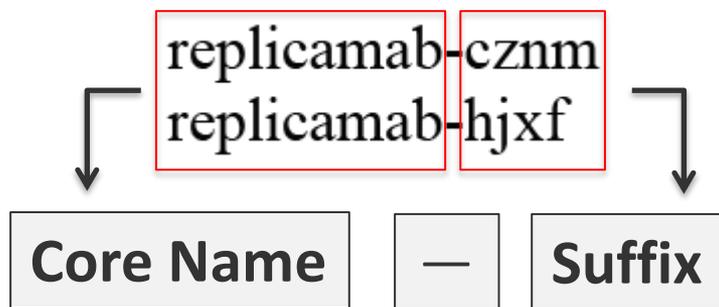
1. 命名加以區分。
2. 生物相似性藥品仿單會有自己的藥動學及臨床試驗資訊。



無相關說明或規定。

美國主成分命名原則

Guidance for Industry - Nonproprietary Naming of Biological Products



例:

PRODUCT (PROPER) NAME	PROPRIETARY NAME
adalimumab	Humira
adalimumab-adbm	Cyltezo
adalimumab-atto	Amjevita

Suffix 應：

- 獨特
- 避免有含意
- 四個小寫字母，其中三個不同
- 不是其他人的專利名
- 和core name間用-連結
- 沒有法規引發的使用問題

Suffix 不應：

- 暗示安全性或療效
- 含數字或符號
- 造成誤導的醫療常用縮寫
- 暗示或包含其他成分名
- 看起來像其他產品名稱
- 暗示其他公司名稱
- 太像FDA用來當範例的名稱

日本主成分及產品名命名原則

	參考藥品	生物相似性藥品
產品名	レミケード点滴静注用100	インフリキシマブBS点滴静注用 100mg 「NK」
商標名	REMICADE for I.V. Infusion100	Infliximab BS for I.V. Infusion 100mg 「NK」
成分名	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1]

成分名 インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 1]
原主成分名 説明為follow-on 序號

商標名 Infliximab BS Infusion 100mg 「NK」
原主成分名 biosimilar 劑型劑量説明 廠商代碼

產品名 インフリキシマブ BS 点滴静注用100mg 「NK」
主成分名 biosimilar 劑型劑量説明 廠商代碼

台灣仿單範例

5. 藥理性質

5.1 藥效學性質

藥物治療類別：治療糖尿病藥物，注射用胰島素及類似物，長效型。ATC 編碼：A10A E04。
BASAGLAR 是生物相似性藥品。

5. 藥理特性

5.1 藥效學特性

藥物分類：免疫抑制劑、腫瘤壞死因子 α (TNF α) 抑制劑、ATC編碼：L04AB02。
Remsima是具有生物相似性的藥品。

安捷達注射液

AMGEVITA[®] Solution for Injection (adalimumab)

本品 AMGEVITA 為 HUMIRA[®] 的生物相似性藥品

癌吉清 凍晶注射劑 150 毫克/440 毫克

Ogivri[®] 150 mg
440 mg

衛部菌疫輸字第 001090 號

衛部菌疫輸字第 001089 號

本藥限由醫師使用

本品 Ogivri 為 Herceptin 的生物相似性藥品。

妥利希瑪[®] 注射劑

Truxima[®]

Rituximab

100 mg, 500 mg

許可證字號：衛部菌疫輸字第001094號

本品TRUXIMA[®]為MabThera[®]為的生物相似藥品。



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

歐美仿單要求



原則

- 應依參考藥品仿單刊載，如刊載產品本身資料，應提供合理性說明。
- 在PK欄位加註為生物相似性藥品。



原則

- 應依參考藥品仿單刊載，但可視需要加入biosimilar 本身之資訊。

辨識方法

- 主成分特殊命名法。
- 加註[本品在下列適應症為XXX之生物相似藥]，並說明【biosimilar】意涵。

適應症 / 用法用量

- 核准之適應症應依參考藥品編寫。
- 若有安全性考量，未核准適應症之使用限制也應刊載。

臨床資料

- 應刊載參考藥品之臨床試驗資訊。
- 本身之臨床試驗資料，有必要時才刊載。

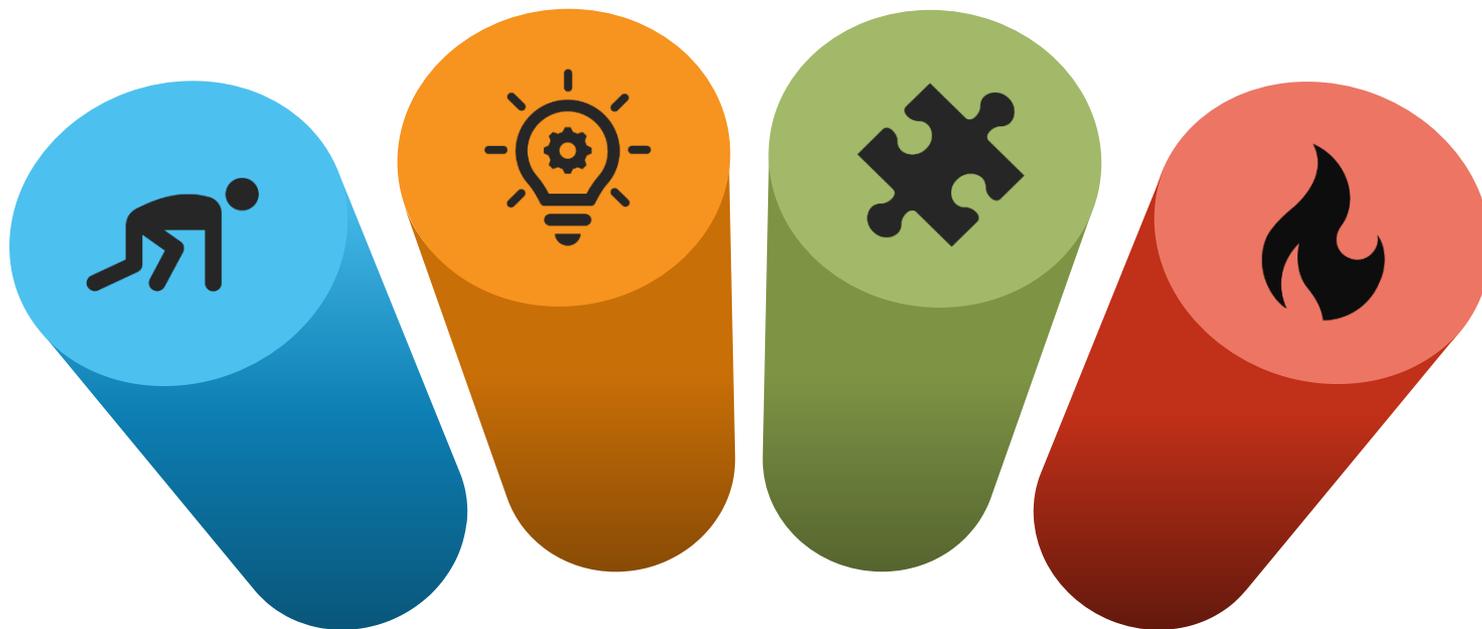
安全性資料

- 如有需要，未核准之適應症相關安全性資訊也應刊載。
- 不可暗示產品有未核准之療效。
- 可加入產品本身之安全性資料。
- 生物藥品皆應隨時蒐集各種來源之安全資訊。

免疫原性

- 應刊入，但加註可能因檢驗方法不同造成比較上之誤差。

報告大綱



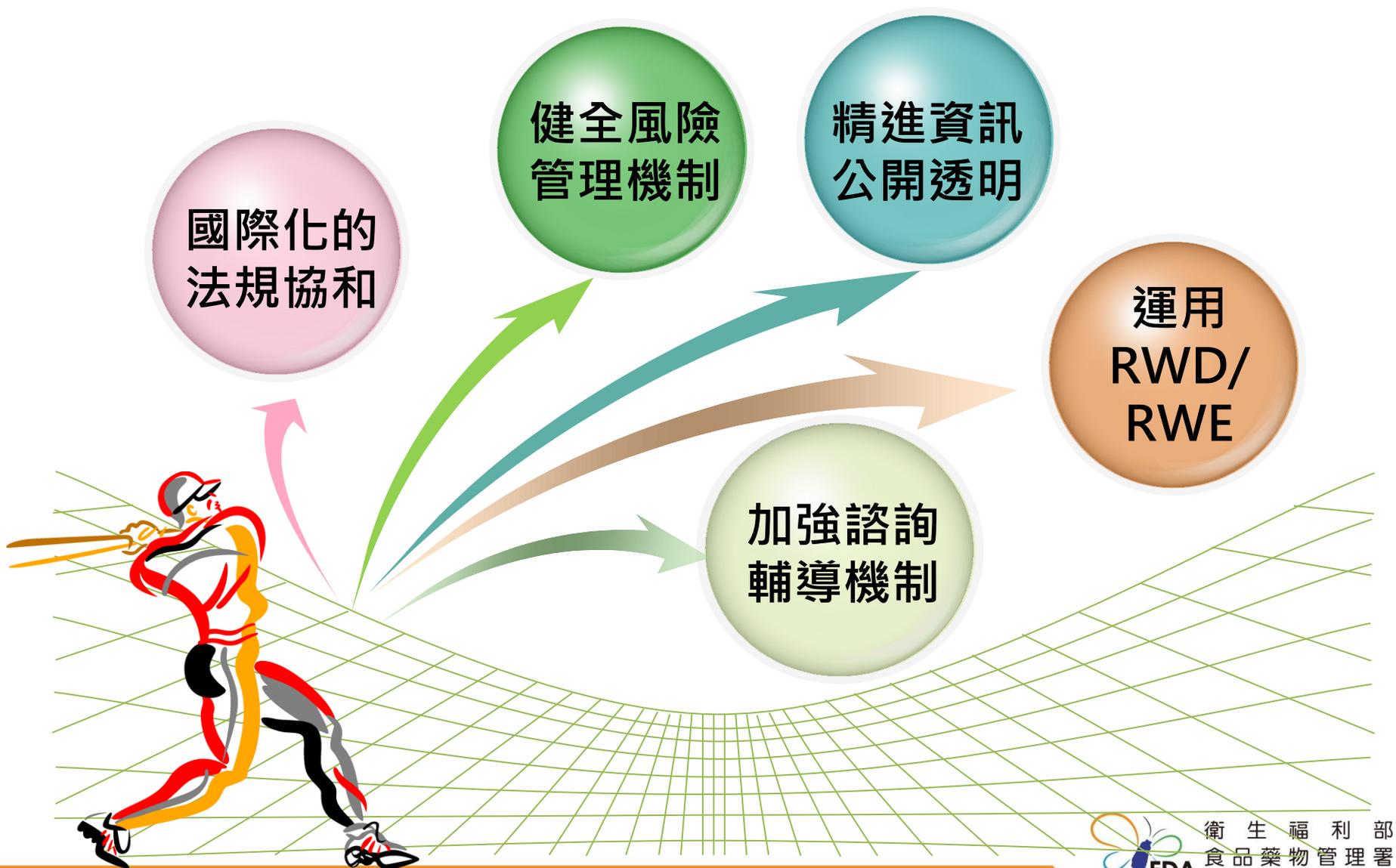
管理現況

審查重點

面臨挑戰

未來規劃

未來規劃





Thank You for Your Attention



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>