

食品藥物管理署回應各大公協會及廠商針對「生物相似性藥品查驗登記基準」修正草案之意見

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
<p>壹、總則 三、基本原則 (一)生物相似性藥品 (P3)</p>	<p>(一)生物相似性藥品 3. 高純度的生物藥品，如其特性可詳細分析，可適用於生物相似性藥品的研究。性質上難以分析的生物藥品，則不適用於生物相似性藥品的研究。例如：從生物萃取的天然成分；或是只具少數臨床試驗、法規上案例不足的產品。</p>	<p>【中華民國製藥發展協會】 建議修改如下： 「(一)生物相似性藥品 3. <u>高純度的生物藥品</u>，如其特性可詳細分析<u>鑑定的生物藥品</u>，可適用於生物相似性藥品的研究。性質上難以分析<u>及鑑定的</u>生物藥品，則不適用於生物相似性藥品的研究。例如：從生物萃取的天然成分；或是只具少數臨床試驗、法規上案例不足的產品。」</p> <p>理由： 因為特性可詳細分析的生物藥品不一定絕對具高純度，建議刪除。</p>	<p>部分採納。 依「Guideline on similar biological medicinal products. (EMA. 2014)」，高純度且可作詳細特性鑑定的生物藥品較可能成功開發為生物相似性藥品，原文如下 <u>The biosimilar approach is more likely to be successfully applied to products that are highly purified and can be thoroughly characterised (such as many biotechnology-derived medicinal products). The biosimilar approach is more difficult to apply to other types of biological medicinal products, which by their nature are more difficult to characterise, such as biological substances arising from extraction from biological sources and/or those for which little clinical and regulatory experience has been gained.</u>”。</p> <p>另為釐清語意，酌修基準草案文字。</p> <p>修訂基準草案文字如下： 3. 高純度的生物藥品，如其<u>可作詳細特性分析(characterization)</u>，較適用於生物相似性藥品的研究。性質上<u>難以作特性分析</u>的生物藥品，則不適用於生物相似性藥品的研究。例如：從生物萃取的天然成分；或是只具少數臨床試驗、法規上案例不足的產品。</p>
<p>壹、總則 三、基本原則 (一)生物相似</p>	<p>(一)生物相似性藥品 11. 生物相似藥品互換(Interchangeability)原則：</p>	<p>【中華民國開發性製藥研究協會】 1. 建議修改如下： 「(一)生物相似性藥品</p>	<p>部分採納。 1. 2022年9月EMA與HMA聯合聲明 「Statement on the scientific rationale</p>

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
<p>性藥品 (P5)</p>	<p>互換是指以預期具有相同療效之藥品替換原藥品；如生物相似藥品已為國內核准上市，表示可替換參考藥品或是另一生物相似藥品(以相同參考藥品取得核准者)，反之亦然。處方醫師可依據最新之醫藥科學相關訊息，與病人充分討論及溝通後互換。</p>	<p>11. 生物相似藥品互換(Interchangeability)原則：互換是指以預期具有相同療效之藥品替換原藥品；如生物相似藥品已為國內核准上市，表示可替換參考藥品或是另一生物相似藥品(以相同參考藥品取得核准者)，反之亦然。處方醫師可依據最新之醫藥科學相關訊息，與病人充分討論及溝通後互換。」</p> <p>理由：</p> <p>(1) 依貴署 2019 之公開演講內容本段所述 Interchangeability 之互換原則應為連結 Substitution (藥師在調劑時可以直接替換,不須經處方開立者同意)。然末段所述應為在同樣治療意圖下，開立處方者可以轉換成不同藥品(Switching)。不同意涵卻用相同中文翻譯[互換]，恐造成誤解故建議刪除。醫療選擇之建議宜採用其他的形式表述，於”查驗登記基準”中闡釋似有不妥。</p> <p>(2) 建議貴署函釋現行已核准之生物相似藥品能適用本條解釋，以增加用藥可近性。</p> <p>(3) 建議貴署將[以相同參考藥品取得核准者]資訊公開且能友善醫師處方時無須查找比對。</p> <p>2. 關於第五頁”處方醫師與病人討論溝通部分。”，基於草案變更之複雜度，並涉及醫</p>	<p>supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU」提到 EU 所核准的生物相似藥品是可互換的(interchangeable)。而這個聲明中所謂的「interchangeable」是指將一項藥品用另一項具有相同臨床療效的藥品進行替代使用的可行性。EMA 和 HMA 認為，在歐洲上市的生物相似藥都具備可互換性(interchangeable)，可替代其參考藥品，或被參考藥品所替代來進行使用，也可以被另一個具備相同參考藥品的生物相似藥替代使用。然該聲明最後也強調，生物相似藥與參考藥品替代使用的實際操作規定，就不屬於 EMA 的管理範疇了。</p> <p>2. 本次基準修訂增加「生物相似藥品互換原則」的說明，是希望表達本署立場與前述 EMA 的聲明一致，即生物相似藥品如於我國取得核准上市，基於其科學性證據，得替換參考藥品或是另一生物相似藥品(以相同參考藥品取得核准者)，反之亦然。然基準草案文字比照 EMA 聲明使用互換(interchangeability)一詞，可能與美國「interchangeable biosimilar/biologic product」的認定混淆。</p> <p>3. 有關貴公司引述本署 2019 年 7 月公開演講「台灣生物相似藥品之審核重點暨核准現況」名詞定義提到「interchangeability」，是為說明符合該</p>

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
		<p>病共享決策 (Shared Decision Making, SDM)及醫師處方權,本會懇請貴署於意見收集後法案正式公告前,先行召開溝通會議,與醫藥界對話以釐清更多政策細節,以期共創符合法治精神、共同改善病人健康,以落實提升全民健康之最高宗旨。</p> <p>【羅氏大藥廠股份有限公司】</p> <p>1. 建議修改如下: 「(一)生物相似性藥品 11. 生物相似藥品互換(Interchangeability) 原則:互換是指以預期具有相同療效之藥品替換原藥品;如生物相似藥品已為國內核准上市,表示可替換參考藥品或是另一生物相似藥品(以相同參考藥品取得核准者),反之亦然。處方醫師可依據最新之醫藥科學相關訊息,與病人充分討論及溝通後互換選擇。」</p> <p>理由: 依貴署 2019 年 7 月之公開演講內容,本段所述 Interchangeability(互換)之定義為【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】。</p> <p>雖末段所述內容實為說明在同樣治療意圖下,開立處方者可以轉換(Switching)成不同藥品,其與上述《互換》之意涵不同,但於此處建議「醫療選擇得依據最新醫藥科學相關訊息,與病人充分溝通後做決定」,</p>	<p>定義之藥品在國際間包含可由開立處方者轉換(switching)及/或由藥師調劑自動替換(substitution)兩種臨床調劑作法。然臨床上處方調劑之原則及規定,非本署獨立管轄範疇,尚待各界先進及有關部門溝通討論。</p> <p>4. 爰此,為維持本基準規範生物相似性藥品查驗登記及技術性資料審查要求之目的,將刪除草案中此段落文字,必要時將另行函釋公告。</p> <p>5. 有關生物相似藥品之參考藥品,於該生物相似藥品仿單均已刊載。建議可由核准仿單中取得所需資訊。至於國內已核准生物相似藥品,可於本署「西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢」系統,於「限制項目」下拉選單點選「91 生物相似性藥品」查詢。</p> <p>修訂基準草案文字如下: (一)生物相似性藥品 11. 生物相似藥品互換(Interchangeability)原則:互換是指以預期具有相同療效之藥品替換原藥品;如生物相似藥品已為國內核准上市,表示可替換參考藥品或是另一生物相似藥品(以相同參考藥品取得核准者),反之亦然。處方醫師可依據最新之醫藥科學相關訊息,與病人充分討論及溝通後互換。</p>

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
		<p>確實符合衛福部所推廣之「醫病共享決策」(Shared Decision Making, SDM)。</p> <p>故此處僅建議微調內容中的用詞，以較中性之文字讓寓意傳達更臻精確，避免因使用直述句造成誤會解讀為鼓勵互換，讓處方權回歸醫師。</p> <p>此文字建議亦與貴署於官網上之[生物相似藥品懶人包]公開資訊所傳達之訊息一致。</p> <p>2. 新增 Interchangeability(互換)之原則，其修改依據乃源自一份 2022 年 9 月由 EMA 與 HMA 發出的聯合聲明【Statement on the scientific rationale supporting Interchangeability of biosimilar medicines in the EU】，並非為歐盟針對生物相似藥品審查所制定的審查準則(Guidance)，引用此聲明作為我國針對生物相似藥品審查實務需求而制定基準之立意並非一致，建議可參考美國對於生物相似藥品審查準則及考量重點所制定之「Considerations in demonstrating Interchangeability With a Reference Product, Guidance for Industry (May 2019)」，此準則涵蓋更明確對於互換考量之技術性審查重點，足以提供研發生物相似性藥品之參考。</p> <p>呈上，若仍考量僅擬訂定互換原則，而非技術性審查重點，本公司建議可將此新增之第 11 條從基準中移除，用相同於 EMA 與 HMA 聯合聲明的方式，改以函釋或公告</p>	

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
		<p>方式公開此互換原則。</p> <p>【台灣生物產業發展協會】 建議修改如下： 「(一)生物相似性藥品 11. 生物相似藥品互換(Interchangeability)原則：互換是指以預期具有相同療效之藥品替換原藥品；如生物相似藥品已為國內核准上市，表示可替換參考藥品或是另一生物相似藥品(以相同參考藥品取得核准者)，反之亦然。處方醫師可依據最新之醫藥科學相關訊息，與病人充分討論及溝通後互換。」</p> <p>理由： 依以下歐盟 interchangeable 原文而無須再增加其他字詞，以避免被要求提供臨床資訊。 建議刪除：處方醫師可依據最新之醫藥科學相關訊息，與病人充分討論及溝通後互換。 Biosimilars approved in the EU are interchangeable. Interchangeability refers to the possibility of exchanging one medicine for another medicine that is expected to have the same clinical effect.HMA and EMA consider that once a biosimilar is approved in the EU it is interchangeable, which means the biosimilar can be used instead of its reference product (or vice versa) or one biosimilar can be replaced with another biosimilar of the same reference product.</p>	
<p>壹、總則 三、基本原則</p>	<p>(二)參考藥品 2. 選定參考藥品(R)後，</p>	<p>【中華民國製藥發展協會】</p>	<p>不予採納。</p>

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
(二)參考藥品 (P6)	應於生物相似性藥品發過程中全程使用此選定的參考藥品進行比較性試驗。然在某些臨床試驗與非臨床試驗，如使用與原開發廠商其他製造廠(我國未核准上市之製造廠)之產品(R')作為對照組，然 R'必需經中央衛生主管機關認可國家核准上市。	<p>建議修改如下：</p> <p>「(二)參考藥品</p> <p>2. 選定參考藥品(R)後，應於生物相似性藥品發過程中全程使用此選定的參考藥品進行比較性試驗。然在某些臨床試驗與非臨床試驗，<u>如可</u>使用與原開發廠商其他製造廠(我國未核准上市之製造廠)之產品(R')作為對照組，<u>然 R'必需經中央衛生主管機關認可國家核准上市。</u>」</p> <p>理由：</p> <p>如果在 2. 意指要求執行三種產品：biosimilar, R and R' 之 analytical assessment，則應該可直接使用也無須經中央衛生主管機關認可國家核准上市。</p> <p>建議詳加說明哪些是被中央衛生主管機關認可的國家、或提供可找到相關參考資料之連結，如藥品查驗登記審查準則中所採用的十大醫藥先進國家。</p>	<p>原則上於研發過程中應全程使用國內已核准上市之參考藥品(R)進行品質、安全及療效比較性試驗，如因某些原因(例如加速全球研發)於特定試驗使用原開發廠商其他製造廠(我國未核准上市之製造廠)之產品(R')作為對照組，則應依 2.段落所述規定提供所需資料，並非意指只要執行 biosimilar, R and R' 之 analytical assessment 即可被接受。</p> <p>如廠商對於參考藥品(R 或 R')選擇適當性有疑慮，可檢具相關資料向食藥署或醫藥品查驗中心提出諮詢。。</p>
壹、總則 四、範圍 (P7)	<p>(二)本基準不適用範圍：</p> <p>(1)疫苗、致敏原產品、血液或血漿衍生製劑，以及基因或細胞治療製劑等其他未列入前項之生物醫藥產品。</p> <p>(2)此基準並不包括更動特定產品製程的比較性研究，如上市許可後之製程變動。</p>	<p>【中華民國製藥發展協會】</p> <p>建議修改如下：</p> <p>「(二)本基準不適用範圍：</p> <p>(2)此基準並不包括更動特定產品製程的比較性研究，如上市許可後之製程變動。」</p> <p>理由：</p> <p>(二) (2) 語意上不能得知到底是包括還是不包括上市許可後之製程變動。</p> <p>上市許可後之製程變動應可列入 biosimilar</p>	<p>不予採納。</p> <p>為使語意清楚，酌修基準草案文字。</p> <p>修訂基準草案文字如下：</p> <p>(二)本基準不適用範圍：</p> <p>(1)疫苗、致敏原產品、血液或血漿衍生製劑，以及基因或細胞治療製劑等其他未列入前項之生物醫藥產品。</p> <p>(2)<u>生物相似藥品開發期間或上市許可後製程變動的比較性研究。此部分應參照國</u></p>

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
		範圍只要如第 9 頁(五)所提於完成品質比較性試驗或臨床試驗後如欲變更製程，將需要證明變更前後藥品品質特性具可比較性。	<u>際醫藥法規協和會(The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)之 Q5E 指引與「生物技術/生物藥品比較性試驗基準」。</u>
		【台灣生物產業發展協會】 有關本基準[四、範圍(二)本基準不適用範圍：(2)此基準不包括更動特定產品製程的比較性研究](第七頁)，敬請貴署釋疑何謂[更動特定產品製程的比較研究]，其是否不包含本基準第九頁所述之[在開發期間因為變動製程而進行的分析比較性研究]得準用本基準。	回復問題： 原草案內文「四、範圍(二)本基準不適用範圍：(2)此基準並不包括更動特定產品製程的比較性研究，如上市許可後之製程變動」，意指本基準不適用上市許可後之製程變更，此狀況下應另參考 ICH Q5E 指引執行比較性試驗。而在開發期間因為製程變更所需進行之比較性試驗，也應參考 ICH Q5E 指引。
貳、品質議題 一、說明 (P7)	一、說明 (二) 只依據公開資料進行比較，例如：藥典中的專論或是其它已發表之科學數據，只能進行有限度的比較，難以建立各項有關資訊以評估生物相似性。因此，分析比較性研究的工作必須廣泛，才足以證實生物相似性藥品是否具備與參考藥品之相似品質特性。	【中華民國開發性製藥研究協會】及【台灣生物產業發展協會】 建議修改如下： 「一、說明 (二) 只依據公開資料進行比較，例如：藥典中的專論或是其它已發表之科學數據，只能進行有限度的比較，難以建立各項有關資訊以評估生物相似性。因此，分析比較性研究的工作必須廣泛，才足以證實生物相似性藥品是否具備與參考藥品之相似之品質特性。」 理由： 文字前後順序調整。	予以採納。 修訂基準草案文字如下： 一、說明 (二) 只依據公開資料進行比較，例如：藥典中的專論或是其它已發表之科學數據，只能進行有限度的比較，難以建立各項有關資訊以評估生物相似性。因此，分析比較性研究的工作必須廣泛，才足以證實生物相似性藥品是否具備與參考藥品相似之品質特性。

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
<p>貳、品質議題 一、說明 (P8)</p>	<p>一、說明 (四) 分析比較性研究如利用高敏感度分析工具來比較相關的品質特性，或可降低非臨床及臨床資料的要求 (生物相似性藥品雖可以引用早先參考藥品所執行之非臨床及臨床資料，然而仍需進行非臨床及臨床試驗)。</p>	<p>【中華民國開發性製藥研究協會】 建議修改如下： 「一、說明 (四) 分析比較性研究如利用高敏感度科技水準(state-of-the-art)分析工具技術來比較相關的品質特性，或可降低非臨床及臨床資料的要求 (生物相似性藥品雖可以引用早先參考藥品所執行之非臨床及臨床資料，然而仍需進行非臨床及臨床試驗)」</p> <p>理由： 如果適用的話，建議呼應在第3頁所使用的字眼，統一使用「科技水準(state-of-the-art)分析技術」。</p>	<p>不予採納。 本段落為強調使用「高敏感度」分析工具去偵測出生物相似性藥品與參考藥品間之品質差異，可能降低非臨床或臨床資料要求。</p>
<p>貳、品質議題 三、生物相似性藥品的製造過程 (P10)</p>	<p>三、生物相似性藥品的製造過程 (四)在開發期間因為變動製程而進行的分析比較性研究，應與相對於參考藥品所執行的分析比較性研究有所區隔。</p>	<p>【中華民國製藥發展協會】及【台灣生物產業發展協會】 問題： 雖然文中指示兩個分析比較性研究需要有所區隔，但不是非常清楚第一個「分析比較性研究」是否是指「comparability」，而第二個「分析比較性研究」是指 bioanalytical assessment 中的「biosimilarity」。</p>	<p>回復問題： (四)是闡述開發期間製程變動所需進行之分析比較性研究，與生物相似藥品與參考藥品所執行之分析比較性研究，其目的性不同，前者為針對製程變更前後的比較，後者為製劑與參考藥品的比較。是以二者應加以區隔。在開發期間因為變動製程所需進行之分析比較性研究，請參考 ICH Q5E 指引。</p>
<p>貳、品質議題 三、生物相似性藥品的製造過程 (P9)</p>	<p>三、生物相似性藥品的製造過程 (七)生物相似藥品之安定性應根據 ICH Q5C 決定，任何關於安定性與相容性的聲明都必須有數據支持，不能從參考藥品外</p>	<p>【中華民國製藥發展協會】 建議修改如下： 「三、生物相似性藥品的製造過程 (七)生物相似藥品之安定性應根據 ICH Q5C 決定，任何關於安定性與相容性可比較性的聲明都必須有數據支持，不能從參考藥品外推；故應提供生物相似藥品實際時間、實際狀況之安</p>	<p>不予採納。 依「Guideline on similar biological medicinal products. (EMA. 2014)」，原文是相容性 (compatibility) 非可比較性 (comparability)。原文如下「The stability of the biosimilar product should be determined according to ICH Q5C. Any claims with regard to stability</p>

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
	推；故應提供生物相似藥品實際時間、實際狀況之安定性數據，以支持宣稱之架儲期。	<p>定性數據，以支持宣稱之架儲期。」</p> <p>理由： Comparability 翻譯應為可比較性，不是相容性 (compatibility)。</p>	and <u>compatibility</u> must be supported by data and cannot be extrapolated from the reference medicinal product.」
<p>貳、品質議題 四、證明生物相似性之比較性研究 (P10)</p>	<p>四、證明生物相似性之比較性研究 (三) 如果合適，分析比較性研究應對參考藥品可定量之品質特性建立品質範圍，並應說明品質範圍合理性，品質範圍不應大於參考藥品批次之變異範圍，並應考慮參考藥品批次的數量、品質特性之屬性、參考藥品於分析時的批次年齡和測試方法。如使用描述性統計方法 (descriptive statistical approach) 來建立品質範圍，則提供合理說明。對於無法定量的品質特性(如一級序列)，則可用原始數據、圖形來進行比較。</p>	<p>【中華民國製藥發展協會】 建議修改如下： 「四、證明生物相似性之比較性研究 (三) <u>如果合適</u>，分析比較性研究應對參考藥品可定量之品質特性建立品質範圍，並應說明品質範圍合理性，品質範圍不應大於參考藥品批次之變異範圍，並應考慮參考藥品批次的數量、品質特性之屬性、參考藥品於分析時的批次年齡和測試方法。如使用描述性統計方法 (descriptive statistical approach) 來建立品質範圍，則提供合理說明。對於無法定量的品質特性(如一級序列)，則可用原始數據、圖形來進行比較。」</p> <p>理由如下： 根據 EMA 2014 guideline 原文，基本上沒有完全不允許超過參考藥品的品質範圍，但若超過要解釋，因引此修改字句使其更符合 EMA guideline 所敘述的英文。</p> <p>【台灣生物產業發展協會】 建議修改如下： 「四、證明生物相似性之比較性研究 (三) <u>如果合適</u>，分析比較性研究應對參考藥</p>	<p>部分採納。</p> <p>修訂基準草案文字如下： 四、證明生物相似性之比較性研究 (三) 分析比較性研究應對參考藥品可定量之品質特性建立品質範圍，並應說明品質範圍合理性，品質範圍不應大於參考藥品批次之變異範圍，<u>若超過，應論述其合理性</u>，並應考慮參考藥品批次的數量、品質特性之屬性、參考藥品於分析時的批次年齡和測試方法。如使用描述性統計方法 (descriptive statistical approach) 來建立品質範圍，則提供合理說明。對於無法定量的品質特性(如一級序列)，則可用原始數據、圖形來進行比較。</p>

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
		<p>品可定量之品質特性建立品質範圍，並應說明品質範圍合理性，品質範圍不應大於參考藥品批次之變異範圍，<u>若超過，應說明品質範圍合理性</u>，並應考慮參考藥品批次的數量、品質特性之屬性、參考藥品於分析時的批次年齡和測試方法。如使用描述性統計方法(descriptive statistical approach)來建立品質範圍，則提供合理說明。</p> <p>對於無法定量的品質特性(如一級序列)，則可用原始數據、圖形來進行比較。」</p> <p>理由如下： 根據 EMA 2014 guideline 原文，基本上沒有完全不允許超過參考藥品的品質範圍，但若超過要解釋，因引此修改字句。 These ranges should be based primarily on the measured quality attribute ranges of the reference medicinal product and should not be wider than the range of variability of the representative reference medicinal product batches, <u>unless otherwise justified.</u></p>	
貳、品質議題 七、物理化學的特性 (P12)	七、物理化學的特性 (一)物理化學的分析比較性研究，應包括物理化學參數的評估，以及產品相關成分和不純物的鑑別；這包括進行壓力及加速的安定性測試以測量產	【中華民國開發性製藥研究協會】 建議修改如下： 「七、物理化學的特性 (一)物理化學的分析比較性研究，應包括物理化學參數的評估，以及產品相關成分和不純物的 <u>結構</u> 鑑別；這包括進行壓力及加速的安定性測試以測量產品之降解速度。」	予以採納。 修訂基準草案文字如下： 七、物理化學的特性 (一)物理化學的分析比較性研究，應包括物理化學參數的評估，以及產品相關成分和不

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
	品之降解速度。	<p>理由： 依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). EMA. 22 May 2014. EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】5.3.1. Physicochemical properties.... The physicochemical comparison comprises the evaluation of physicochemical parameters and the <u>structural</u> identification of product-related substances and impurities. 貴署 2021 年版本及原文皆保有[結構]二字，建議保留勿刪除。</p>	純物的 <u>結構</u> 鑑別；這包括進行壓力及加速的安定性測試以測量產品之降解速度。
<p>貳、品質議題 九、純度和不純物 (P13)</p>	<p>九、純度和不純物 (二) 對於產品相關的成分和不純物 (product-related substance and impurities) 應採不同原理及符合當前科技水準 (state-of-the-art) 之分析方法來鑑別並定量比較。此外，樣檢品於壓力條件下所產生的變化也應加以分析鑑定，包括：特定之降解途徑(如氧化、脫醯胺化、二聚化)等。</p>	<p>【中華民國製藥發展協會】及【台灣生物產業發展協會】 建議修改如下： 「九、純度和不純物 (二) 對於產品相關的成分和不純物 (product-related substance and impurities) 應採不同原理及符合當前科技水準 (state-of-the-art) 之分析方法來鑑別並定量比較。此外，樣檢品於壓力條件下所產生的變化也應加以分析鑑定，包括：特定之降解途徑(如氧化、脫醯胺化、<u>二聚化聚合化</u>)等。」</p> <p>理由： 通常所產生的 Aggregates 不只包含二聚化，因</p>	<p>部分採納。</p> <p>修訂基準草案文字如下： 九、純度和不純物 (二) 對於產品相關的成分和不純物 (product-related substance and impurities) 應採不同原理及符合當前科技水準 (state-of-the-art) 之分析方法來鑑別並定量比較。此外，樣檢品於壓力條件下所產生的變化也應加以分析鑑定，包括：特定之降解途徑，如氧化(oxidation)、脫醯胺化(deamination)、<u>聚合化(aggregation)</u>等。</p>

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
<p>貳、品質議題 九、純度和不純物 (P14)</p>	<p>(五)製程相關不純物 process-related impurities (如：宿主細胞蛋白質、宿主細胞核酸、細胞培養成分、下游製程試劑等)：在生物相似藥品中所觀察到的製程相關不純物預期會與參考藥品中所觀察到的不盡相同，因此不包括在分析比較性研究，但仍應使用當前科技水準(state-of-the-art)之分析技術來並遵循現行法規和藥典之要求，而其影響也必須有適當的非臨床及/或臨床試驗加以確認。</p>	<p>此在這裡建議使用「聚合化」一詞較為合適。</p> <p>【中華民國開發性製藥研究協會】 建議修改如下： 「(五)製程相關不純物 process-related impurities (如：宿主細胞蛋白質、宿主細胞核酸、細胞培養成分、下游製程試劑等)：在生物相似藥品中所觀察到的製程相關不純物預期會與參考藥品中所觀察到的不盡相同，因此不包括在可能無相應之分析比較性研究，」</p> <p>理由： 原文 5.3.4. Purity and impurities...Process-related impurities (e.g. host cell proteins, host cell DNA, reagents, downstream impurities, etc.) are expected to differ qualitatively from one process to another. Therefore, the qualitative comparison of these parameters <u>may not be relevant</u> in the biosimilar comparability exercise. 建議參照原文，保留原意。</p>	<p>不予採納。 草案文字已符合引用原文意涵。</p>
<p>參、非臨床及臨床議題 五、臨床試驗 (P19)</p>	<p>五、臨床試驗 (二) 建議以欲上市製程 (commercial manufacturing process) 所生產之產品進行比較性研究，以獲得所需的臨床資料，並代表上市產品的品質特性。若無法以最終製程產品進行研究時，應該提出合理性說明及提</p>	<p>一、中華民國開發性製藥研究協會 建議修改如下： 「五、臨床試驗 (二) 建議以欲上市製程 (commercial manufacturing process) 所生產之產品進行比較性研究，以獲得所需的臨床資料，並代表上市產品的品質特性。若無法以最終製程產品進行研究時，應該提出合理性說明及提供合適的支持性資料。」</p>	<p>予以採納。 修訂基準草案文字如下： 五、臨床試驗 (二) 建議以上市製程 (commercial manufacturing process) 所生產之產品進行比較性研究，以獲得所需的臨床資料，並代表上市產品的品質特性。若無法以最終製程產品進行研究時，應該提出合理性說明及提供合適的支持性資料。</p>

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
	供合適的支持性資料。	<p>理由： 依【Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.EMA. 18 December 2014. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】原文如後” 5. Clinical studies It is acknowledged that the manufacturing process of the biosimilar product will be optimised during development. However, it is <u>recommended</u> to generate the clinical data required for the biosimilar comparability exercise with the biosimilar product derived from the <u>commercial manufacturing process</u> and therefore representing the quality profile of the batches to become commercialised....建議參照原文並刪除，原文並無[欲]之意涵。</p>	
<p>參、非臨床及臨床議題 六、臨床安全性和藥品安全監視之要求 (P24)</p>	<p>六、臨床安全性和藥品安全監視之要求 (六)申請人應依藥品安全監視管理辦法訂定藥品安全監視計畫。藥品安全監視計畫中需考慮參考藥品已知與可能的風險，以及生物相似性藥品在研發過程中所發現額外的可能風險，針對以上風險需說明上市後如何追蹤與管控；免疫原性亦需</p>	<p>【中華民國開發性製藥研究協會】 建議修改如下： 「(六)申請人應依藥品安全監視管理辦法訂定藥品安全<u>性</u>監視計畫。藥品的<u>安全監視計畫</u>中需考慮參考藥品已知與可能的風險，以及生物相似性藥品在研發過程中所發現額外的可能風險，針對以上風險需說明上市後如何追蹤與管控；免疫原性亦需加以評估。...」</p> <p>理由： 依藥品安全監視管理辦法(第 5 條)所要求的「藥品安全<u>性</u>監視計畫」為規劃公司整體藥品</p>	<p>予以採納。</p> <p>修訂基準草案文字如下： 六、臨床安全性和安全監視之要求 (六)申請人應依藥品安全監視管理辦法訂定藥品安全<u>性</u>監視計畫，<u>並應就該藥品安全性建立風險管控措施。生物相似性藥品的風險管控措施中</u>需考慮參考藥品已知與可能的風險，以及生物相似性藥品在研發過程中所發現額外的可能風險，針對以上風險需說明上市後如何追蹤與管控；免疫原性亦需加以評估。當核准上市時，該藥品安全監視及</p>

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
	<p>加以評估。當核准上市時，該藥品安全監視系統及程序，需已具備實施。若參考藥品有被要求執行風險管理計畫，生物相似性藥品亦應比照執行。若生物相似性藥品本身有其特殊性而有執行風險管理計畫之必要，則亦有可能被要求執行風險管理計畫。</p>	<p>安全性監視之流程及政策方向，未能針對個別產品的風險詳盡描述，相關風險細節應於產品之風險管理相關文件所涵括，故酌修改文字如建議段。</p> <p>依藥品安全監視管理辦法(第 5 條)所要求的「藥品安全性監視計畫」，應包含下列事項：</p> <p>一、監視流程之規劃、運作及管理。</p> <p>二、藥品安全性資訊來源及蒐集方式。</p> <p>三、前款資訊之評估及分析。</p> <p>四、藥品有安全疑慮之管控措施。</p> <p>五、藥商內部人員之責任及職權。</p> <p>六、藥品安全監視教育訓練課程之規劃及實施。</p> <p>為藥商對於”所有藥品”於上市後安全監視之相關流程與系統規劃，並不包含”個別產品”的已知與可能風險。</p>	<p>風險管控系統及程序，需已具備實施。若參考藥品有被要求執行風險管理計畫，生物相似性藥品亦應比照執行。若生物相似性藥品本身有其特殊性而有執行風險管理計畫之必要，則亦有可能被要求執行風險管理計畫。</p> <p>(本基準中相關段落亦比照上述文字修訂)</p>
<p>附錄一：特定生物相似性藥品之產品基準陸：生物相似性單株抗體藥品 四、適用範圍 (P67)</p>	<p>四、適用範圍</p> <p>(二)非屬單株抗體藥品者或與參考藥品不相似者，皆不適用本章節之規定。例：與參考藥品相比，相似性單株抗體在結構和/或功能的改變 [例：醣化修飾之人為改造 (glyco-engineered)，使抗體有更高之活性/效價]，以改進或實現不同的臨床性能，不適用本基準之規定。</p>	<p>【中華民國製藥發展協會】</p> <p>建議修改如下：</p> <p>「四、適用範圍</p> <p>(二)非屬若單株抗體藥品者或與參考藥品不相似者，皆不適用本章節之規定。例：與參考藥品相比，相似性單株抗體在結構和/或功能的改變 [例：醣化修飾之人為改造 (glyco-engineered)，使抗體有更高之活性/效價]，以改進或實現不同的臨床性能，不適用本基準之規定。」</p> <p>理由：</p> <p>既然本章節是針對單株抗體藥品，用非屬單株</p>	<p>不予參採。</p> <p>為釐清語意，酌修基準草案文字。</p> <p>修訂基準草案文字如下：</p> <p>四、適用範圍</p> <p>(一)相似性單株抗體之品質、安全及療效，與參考藥品相似者，得適用本章節之規定；本章節未詳盡說明之處，請依中央衛生主管機關其他相關規定辦理。</p> <p>(二)非屬單株抗體藥品者或與參考藥品不相似者，不適用本章節之規定。例：相似性單株抗體為改進或實現不同的臨床性能，在結構和/或功能進行改變 [例如進行</p>

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
		抗體藥品字眼不合適。	醣化修飾之人為改造 (glyco-engineered)，使抗體有更高之活性/效價]， <u>致與參考藥品在品質、安全或療效上不相似時</u> ，不適用本基準之規定。
陸：生物相似性單株抗體藥品 六、臨床試驗 (P77)	(八)臨床免疫原性及安全性資料之必要性須在藥品安全監視計畫中討論，若確實是必要，則廠商須在常規藥品安全監視 (routine pharmacovigilance) 外執行上市後安全性研究。個別欲宣稱適應症之免疫原性及安全性可能不同，上市後可能須提供個別適應症之安全性資料。	【中華民國開發性製藥研究協會】 建議修改如下： 「(八)臨床免疫原性 3. 在考量藥品之風險管理時，需討論額外的長期免疫原性及安全性資料之必要性須在藥品安全監視計畫中討論，若確實是必要，則廠商須在常規藥品安全監視 (routine pharmacovigilance) 外執行上市後安全性研究。個別欲宣稱適應症之免疫原性及安全性可能不同，上市後可能須提供個別適應症之安全性資料。」 理由： 依藥品安全監視管理辦法(第 5 條)所要求的「藥品安全性監視計畫」為規劃公司整體藥品安全性監視之流程及政策方向，未能針對個別產品的風險詳盡描述，相關風險細節應於產品之風險管理相關文件所涵括，故酌修改文字如建議段。 依藥品安全監視管理辦法(第 5 條)所要求的「藥品安全性監視計畫」，為藥商對於”所有藥品”於上市後安全監視之相關流程與系統規劃，並不包含”個別產品”的已知與可能風險。	予以採納。 修訂基準草案文字如下： (八)臨床免疫原性 4. <u>在考量藥品之風險管控措施時，需</u> 討論額外 <u>建立</u> 長期免疫原性及安全性資料之必要性，若 <u>屬</u> 必要，則廠商須在常規藥品安全監視(routine pharmacovigilance)外執行上市後安全性研究。個別欲宣稱適應症之免疫原性及安全性可能不同，上市後可能須提供個別適應症之安全性資料。
附錄一：特定	六、臨床試驗	【中華民國開發性製藥研究協會】	予以採納。

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
<p>生物相似性藥品之產品基準陸：生物相似性單株抗體藥品 六、臨床試驗 (P79)</p>	<p>(九)、適應症擴增 (Extrapolation of indications) 1. 對於相似性單株抗體，若在研發過程中未針對參考藥品其餘的適應症進行臨床試驗，則藉由整體相似性的比較以及足夠適當合理性論述，將相似性單株抗體的適應症擴增至參考藥品其餘的適應症是有可能的。</p>	<p>建議修改如下： 「(九)、適應症擴增 (Extrapolation of indications) 1. 對於相似性單株抗體，若在研發過程中未針對參考藥品其餘的適應症進行臨床試驗，則藉由整體相似性的比較以及足夠適當合理性論述，將相似性單株抗體的適應症擴增至參考藥品其餘的適應症是有可能的。」 理由： 錯別字</p>	<p>修訂基準草案文字如下： 六、臨床試驗 (九)、適應症擴增 (Extrapolation of indications) 1. 對於相似性單株抗體，若在研發過程中未針對參考藥品其餘的適應症進行臨床試驗，則藉由整體相似性的比較以及足夠適當合理性論述，將相似性單株抗體的適應症擴增至參考藥品其餘的適應症是有可能的。</p>
<p>陸：生物相似性單株抗體藥品 七、藥品安全監視計畫 (P80)</p>	<p>七、藥品安全監視計畫 (一)申請者應依藥品安全監視管理辦法訂定藥品安全監視計畫，應涵蓋資料如下： 1. 依「五、臨床試驗(九)」檢送文獻申請擴增適應症者，應涵蓋該適應症之安全性資料，包括長期安全性資料，除非另有資料可證明不需監視。 2. 依據參考藥品之藥理學，描述及預測其罕見與特別嚴重不良事件之發生率。藥品安全監視計畫應呈現所有已知之潛在風險，除需提供相似性</p>	<p>【中華民國開發性製藥研究協會】 建議修改如下： 「七、藥品安全監視計畫 (一)申請者應依藥品安全監視管理辦法訂定藥品安全性監視計畫，其他安全監視活動應涵蓋資料如下： 1. 依「五、臨床試驗(九)」檢送文獻申請擴增適應症者，應涵蓋該適應症之安全性資料，包括長期安全性資料，除非另有資料可證明不需監視。 2. 依據參考藥品之藥理學，描述及預測其罕見與特別嚴重不良事件之發生率。藥品的安全監視計畫應呈現考量所有已知之潛在風險，除需提供相似性單株抗體之相關資訊外，亦應告知有關參考藥品之安全規格。」 理由：</p>	<p>予以採納。 修訂基準草案文字如下： 七、藥品安全監視及風險管控措施 (一)申請者應依藥品安全監視管理辦法訂定藥品安全性監視計畫，並應就該藥品安全性建立風險管控措施： 1. 依「五、臨床試驗(九)」檢送文獻申請擴增適應症者，應涵蓋該適應症之安全性資料，包括長期安全性資料，除非另有資料可證明不需監視。 2. 依據參考藥品之藥理學，描述及預測其罕見與特別嚴重不良事件之發生率。藥品風險管控措施應考量所有已知之潛在風險，除需提供相似性單株抗體之相關資訊外，亦應告知有關參考藥品之安全規格。 3. 新安全訊號之偵測資料。</p>

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
	單株抗體之相關資訊外，亦應告知有關參考藥品之安全規格。	依藥品安全監視管理辦法所要求的「藥品安全性監視計畫」為規劃公司整體藥品安全性監視之流程及政策方向，未能針對個別產品的風險詳盡描述，相關風險細節應於產品之風險管理相關文件所涵括，故酌修改文字如建議段。 依藥品安全監視管理辦法(第 5 條)所要求的「藥品安全性監視計畫」，為藥商對於”所有藥品”於上市後安全監視之相關流程與系統規劃，並不包含”個別產品”的已知與可能風險。因此將 1.~5.視為針對生物相似性單株抗體藥品之其他安全監視要求。	4. 若有須要，應訂定取得額外臨床免疫原性資料之措施。 5. 其他經中央衛生主管機關要求監視之資料。
陸：生物相似性單株抗體藥品 七、藥品安全監視計畫 (P81)	七、藥品安全監視計畫 (二) 藥品安全監視計畫不僅只有常規藥品安全監視，可能須要有主動藥品安全監視措施 (例如登錄或使用大族群資料庫)，如此才可以標準化方式保證取得正確及一致性資料以供審查。此外，建議加入既有之登錄計畫並將之列入藥品安全監視計畫。藥品安全監視計畫之適當性，取決於核准當時之安全性資料，生物相似性研究所得之整體數據，及參考藥品已知之安全性資訊。對疑似與藥	【中華民國開發性製藥研究協會】 建議修改如下： 「七、藥品安全監視計畫 (二) 藥品安全監視計畫不僅只有常規藥品安全監視，可能須要有主動藥品安全監視措施 (例如登錄或使用大族群資料庫)，如此才可以標準化方式保證取得正確及一致性資料以供審查。此外，建議加入既有之登錄計畫並將之列入藥品其他安全監視計畫活動。藥品安全監視計畫活動之適當性，取決於核准當時之安全性資料，生物相似性研究所得之整體數據，及參考藥品已知之安全性資訊。對疑似與藥品相關之不良反應通報，應明示藥品名稱與批號，並明確鑑別是否與該批藥品之製造過程有關。上市後，生物相似性藥品與參考藥品之互換使用有可能發生，建議申請廠商須將此議題納入藥品安全監視計畫中風險管理計畫。	予以採納。 修訂基準草案文字如下： 七、藥品安全監視及風險管控措施 (二) 藥品風險管控措施不僅只有常規藥品安全監視，可能須要有主動藥品安全監視措施 (例如登錄或使用大族群資料庫)，如此才可以標準化方式保證取得正確及一致性資料以供審查。此外，建議加入既有之登錄計畫並將之列入藥品風險管控措施。藥品風險管控措施之適當性，取決於核准當時之安全性資料，、生物相似性研究所得之整體數據，及參考藥品已知之安全性資訊。對疑似與藥品相關之不良反應通報，應明示藥品名稱與批號，並明確鑑別是否與該批藥品之製造過程有關。上市後，生物相似性藥品與參

對應草案	草案內容	協會意見	本署回應
	<p>品相關之不良反應通報，應明示藥品名稱與批號，並明確鑑別是否與該批藥品之製造過程有關。上市後，生物相似性藥品與參考藥品之互換使用有可能發生，廠商須將此議題納入藥品安全監視計畫中。</p>	<p>理由： 依藥品安全監視管理辦法(第 5 條)所要求的「藥品安全性監視計畫」為規劃公司整體藥品安全性監視之流程及政策方向，未能針對個別產品的風險詳盡描述，相關風險細節應於產品之風險管理相關文件所涵括，故酌修改文字如建議段。 依藥品安全監視管理辦法(第 5 條)所要求的「藥品安全性監視計畫」，為藥商對於”所有藥品”於上市後安全監視之相關流程與系統規劃，並不包含”個別產品”的已知與可能風險。因此主動藥品安全監視措施與參考藥品互換使用視為針對生物相似性單株抗體藥品之其他安全監視要求。</p> <p>依【Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. 30 May 2012. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)】‘switching’ and ‘interchanging’ of medicines that contain a given mAb might occur. Thus, <u>applicants are recommended to follow further development in the field and consider these aspects as part of the risk management plan.</u>”。建議參照原文翻譯為[建議]及[風險管理計畫]。</p>	<p>考藥品之互換使用有可能發生，廠商須將此議題納入藥品<u>風險管控措施</u>中。</p>