

# 從歐洲臨床醫師觀點 看生物相似藥的研發與應用

Marc Thrill<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Agaplesion Markus Hospital, Frankfurt am Main, Germany.

## 壹、生物相似藥 (Biosimilars) 的介紹

隨著免疫學、分子醫學及基因工程技術的蓬勃發展，許多生物製劑相繼上市，而原廠生物製劑的專利到期後，其他藥廠或生物科技公司就能生產「生物相似藥 (Biosimilars)」進軍醫藥市場。不同於小分子化合物的學名藥 (generic drug) 只需進行簡單的化學合成就能完全複製，生物相似藥需從活細胞培養出結構極為複雜的大分子蛋白質藥品，雖然有可參考原製造廠的藥品 (簡稱參考品)，但受限於製程的特殊性及細胞株對培養環境的高度敏感，生物相似藥其獨特性在於法規上需展現與參考品在安全性和療效上的相似性，而非優越性，因此 Biosimilars 亦不屬於改良性生物藥品 (biobetter)。現今歐洲已核准許多生物相似藥的臨床使用，例如促進癌症病人白血球生長之 G-CSF，近年尤其以單株抗體藥物 (Monoclonal antibody) 位居前位，如抗腫瘤藥物 trastuzumab 和 bevacizumab 等，但是抗腫瘤的生物製劑比起 G-CSF 在審核上更加困難，由於存活期不像白血球數量一樣可以直觀計算，因此更需要透過嚴謹的分析和試驗確保生物相

似藥的療效，目前 trastuzumab 已有五個生物相似藥拿到歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 及美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 許可證，依序是 Herzuma、Kanjinti、Ontruzant、Trazimera 及 Ogivri。

由於生物相似藥不像原參考品需要進行大規模的臨床試驗，而是著重於證據總體性 (Totality-of-the-Evidence) 包括結構與功能定性分析、非臨床評估、PK 與 PD 數據、免疫抗原性數據和比較性臨床試驗結果 (表一)，因此審核的程序與標準也不同，以下說明 EMA 核准生物相似藥的重點規範：

### 1. 上市前試驗

生物相似藥的特性包含純度與不純物、抗體結合位 (binding site)、胜肽穩定性、高級蛋白結構 (high order structures) 等必須經最先進的技術進行多重比對，例如 trastuzumab biosimilar (Kanjinti 和 Ontruzant) 與歐洲及美國參考品比對胜肽圖譜 (peptide mapping) 一致之外，也須謹慎地確認不同醣型 (glycoforms) 的醣基化

通訊作者：Prof. Marc Thrill  
電子郵件：Marc.Thill@fdk.info  
地址：Wilhelm-Epstein-Straße 4, 60431 Frankfurt am Main, Germany

	New biologic drugs	Biosimilars
<b>Quality</b>	Individual quality assessment	Individual quality assessment, but focus on <u>comprehensive comparison with the reference product</u>
<b>Preclinical trial</b>	Full program	<u>Abbreviated</u> program, mainly focus on <u>tolerance</u> and <u>PK/PD</u>
<b>Clinical trial</b>		
Phase I	V	PK/PD study only
Phase II	V	X
Phase III	All indications	<u>One</u> representative indication
Patient population	Any	<u>Sensitive and homogeneous</u>
Study design	Superiority	<u>Equivalence</u> Predefined margins
Endpoints	OS, PFS	ORR, pCR
<b>Extrapolation</b>	Not allowed	Possible if justified

Abbreviations: PK=pharmacokinetics, PD=pharmacodynamics, OS=overall survival, PFS=progression free survival, ORR=objective response rate, pCR=pathological complete response

#### 表一．生物相似藥與原參考品的上市前試驗比較

(glycosylation) 修飾，因為糖基化是決定藥效和特性的重要因素，為了完成審核生物相似藥的證據總體性，生物相似藥需通過體外實驗 (in vitro) 確認約 100 項的特性與品質測試，再經生體試驗 (in vivo) 及臨床試驗提供藥效藥動 (PK/PD) 及安全資訊 (表一)。

## 2. 免疫原性 (Immunogenicity)

免疫原性是人體免疫系統針對特定抗原產生的免疫反應，此處指因生物製劑產生抗藥性抗體 (anti-drug antibodies. 以下稱 ADAs)，其中和性抗體 (neutralizing antibodies) 可能引發失去藥效或非治療性的不良反應。引發不良免疫反應的因素複雜，可能起因於藥物的蛋白質轉譯後修飾 (post-translational modification)，如糖基化；或是藥物投與方式 (administration)、使用時間 (duration) 長短，病人本身疾病嚴重度或共病

也有可能導致抗藥性抗體產生，但目前經 EMA 核准的生物相似藥大多沒有免疫原性的疑慮，如 trastuzumab 與其五種生物相似藥都未顯示有較高 ADAs 或中和性抗體的發生率。

## 3. 作用機轉 (Mode of action)

藥物機轉是臨床治療最重要的關鍵，生物相似藥應與參考品有相同的機轉，如治療乳癌的 trastuzumab 是藉由調節抗體依賴性細胞媒介毒殺作用 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 殺死腫瘤，同時可選擇性作用在癌細胞的 HER-2(Human epidermal growth receptor factor-2) 抑制其蛋白質過度表現和腫瘤增生<sup>1</sup>，例如 ADCC 活性強弱與抗體分子轉譯後修飾的糖基化有關，例如無岩藻糖化 (afucosylated) 及半乳糖化 (galactosylated) 的程度會影響 FcγRIIIa 與抗體分子親和力及 ADCC 活

性，糖基化程度越高，ADCC 活性也越高。因此 trastuzumab 的生物相似藥需進行不同的功能分析 (functional assay) 研究，證明其抑制細胞分化、ADCC、抗體結合位等活性與參考品相似才能上市。

## 貳、成功上市的生物製劑案例

證明生物相似藥療效的相似性試驗首先需定義療效範圍 (pre-defined statistical margin)，先前失敗的藥品 BCD-022 即因療效範圍設定太廣 ( $\pm 20\%$ ) 而被 EMA 和 FDA 駁回，反觀 trastuzumab biosimilars 有三個成功作為輔助性化療的臨床試驗，包含 Amgen 的 Kanjinti、Samsung 的 Ontruzant 和 Celltrion 的 Herzuma，其中又以 Kanjinti 的 LILAC study 是唯一執行單次轉換 (single switch) 的試驗，研究族群為未曾接受過治療的 HER-2(+) 乳癌病人，研究終點是病理性完全緩解 (pathological complete response, pCR)，病人先接受四個週期的 anthracyclines 基底化療，接著實驗組以 Kanjinti、對照組用 Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumab) 治療，事先定義的藥品療效範圍為  $\pm 13\%$ ，並且容許對照組有一次轉換到實驗組的機會 (single switch)，考慮到多重交叉使用不同藥品將會使釐清藥效及副作用原因更加困難，因此 LILAC 試驗並未採取多次轉換 (multiple switch) 的設計。研究結果顯示 Kanjinti 比起對照組增加 7.5% 的反應率 (pCR: 48.0% in Kanjinti, 40.5% in Herceptin<sup>®</sup>)，而原先使用 Herceptin<sup>®</sup> 換到 Kanjinti 的病人也並未影響其臨床療效 (Event free survival: 96.5% in Herceptin<sup>®</sup> → Kanjinti, 94.2% in Herceptin<sup>®</sup> → Herceptin<sup>®</sup>)<sup>2</sup>。另外，在轉移性乳癌病人的 HERITAGE 試驗中，病人

使用 docetaxel 或 paclitaxel 基底化療搭配 trastuzumab 生物相似藥 (Mly-14010)，結果也顯示 Mly-14010 達臨床治療相似性<sup>3</sup>。

## 參、生物相似藥的適應症外推 (Extrapolation)

最早的單株抗體 infliximab 上市時被核准使用在類風濕性關節炎 (rheumatic arthritis, RA) 病人，隨後又取得治療發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的適應症，但有些臨床醫師認為疾病的機轉相去甚遠，因此仍需要各自的臨床試驗來證實不同適應症的療效，但 Dr. Goncalves 在 2019 年的歐洲腫瘤醫學會年會 (European Society for Medical Oncology annual meeting) 提出藥物動力學雖會受給藥途徑影響，但不會在生物相似藥間有異，因為生物相似藥是經嚴謹的分析證實 ADCC、糖化構型、結合活性、PK/PD 皆達相似性後才上市，目前在歐洲核准的 42 種生物相似藥並未因外推適應症而產生新的副作用，對法規主管機關而言，除了療效和安全性，醫療花費是制定政策的首要考量，因此若有穩健的試驗分析，外推生物藥品的適應症應為可信任的推論。

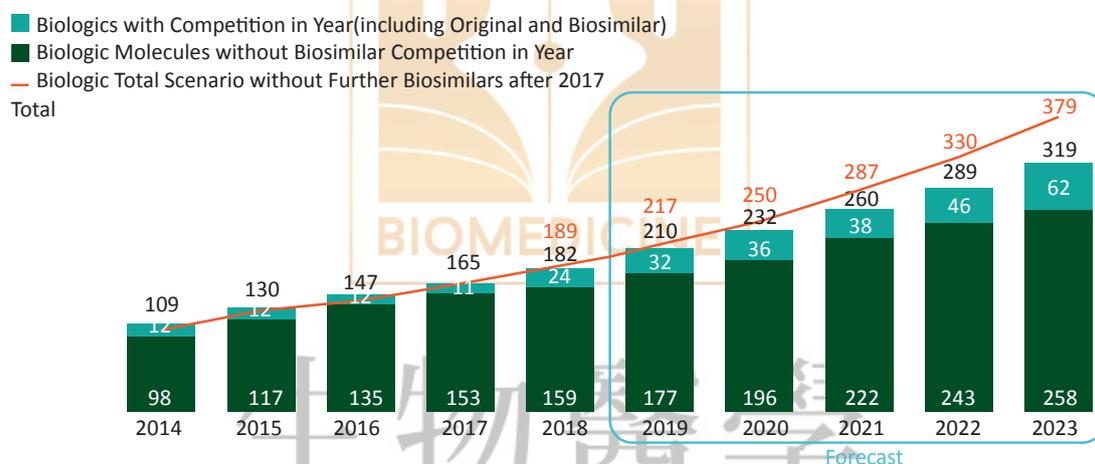
## 肆、生物製劑面臨的挑戰

研究曾意外發現不同批次 trastuzumab 參考品 (Herceptin<sup>®</sup>) 的 ADCC 活性因糖基位置不同而有飄移 (drifted) 的變化<sup>4</sup>，效期 2018-2019 年的 Herceptin<sup>®</sup> 其 ADCC 變異度達 -50%，在 Ontruzant (trastuzumab biosimilar) 試驗中顯示其 pCR 顯著優於參考品 Herceptin<sup>®</sup> (pCR: 11.1[4.4-17.7] favors biosimilar)，有人質

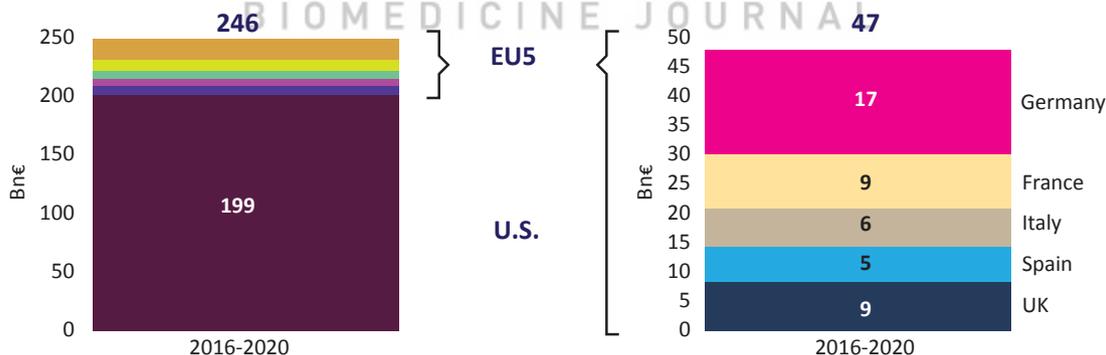
疑是否因參考品 ADCC 降低而誇大該生物相似藥之優越性，但 Pivot 等人認為 ADCC 可能輕微影響生物相似藥的比較試驗，但對審查結果並不會有決定性改變<sup>5</sup>，後續追蹤臨床試驗顯示雖 drifted Herceptin<sup>®</sup> 的存活率較低 (overall survival: 97% in Ontruzant, 100.0% in non-drifted Herceptin<sup>®</sup>, 89.4% in drifted Herceptin<sup>®</sup>)，但 Ontruzant 與 non-drifted Herceptin<sup>®</sup> 比較 overall survival 及 event free survival 並無差異<sup>6</sup>。EMA 認為 ADCC 活性與療效的確有相關性，因不同批次其生產條件、參數的些微改變而影響藥品品質，因此，為了確保產品穩定度及參考品的可信度，部分學者認為長期追蹤分析已核准藥品 – 不論是參考品或生物相似藥，也是必要的，應在生物相似藥發展期間持續執行參考品的品質測試。

## 伍、使用生物相似藥的經驗分享

我治療的乳癌病人曾加入 GEPAR-X 試驗，這個試驗目的是檢視合併新穎乳癌治療對於不同程度 RANK Ligand 表現的治療結果，其基底治療藥品包含 trastuzumab biosimilar (Kanjinti) + pertuzumab<sup>7</sup>。許多人曾質疑 Kanjinti 與 pertuzumab 合併使用的可行性，但 German Breast Group 的成員們認為 Kanjinti 具嚴謹的相等性試驗報告，因此在 GEPAR-X 試驗中併用應無疑慮。此外，統計 2019 年一月至十月在本人任職的乳癌中心使用 Kanjinti 的病人，併用其他的化療藥物或 pertuzumab 標靶藥物，沒有出現



IQVIA The Global use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023 Report. January 2019.



Conversion rate: 1 USD = 0.916562 EUR (01/20/2016)

Source: IMS Health. MIDAS; IMS Health Market Prognosis; IMS institute for Healthcare informatics, Dec 2015

圖一．預估生物相似藥減少之醫療花費

新的不良反應，和以往的經驗相比，也沒有影響臨床療效反應，只有少數病人初期有輕微沙啞 (hoarseness) 現象。由於 EMA 並未限制生物相似藥與其參考品相互取代，而 Kanjinti 是目前有單次轉換試驗設計證實其療效及安全性的 trastuzumab 生物相似藥，因此我會使用 Kanjinti 取代 Herceptin® 來減輕病人經濟負擔，但在充分了解其他生物相似藥前，並不會讓生物相似藥互相取代。

## 陸、結論

因生物製劑的興起，生物相似藥將成為臨床常規使用藥品，藉由精準的品質管控，眾多試驗顯示生物相似藥沒有較高的不良反應發生率，且僅需簡化的臨床試驗及免疫活性分析研究就能擴展至原藥品的適應症範圍，生物相似藥能夠降低生產成本，減少癌症病人的藥品花費，研究預測生物相似藥將能促進市場競爭並節省歐美地區近 2 兆歐元的醫療花費 (圖一)<sup>6,8</sup>，使更多人獲得醫療資源，對整體社會效益和減輕財政負擔有正面影響，足見生物相似藥的重要性及必要性。

## 參考文獻

1. Claret, F. X., & Vu, T. T. (2012). Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Frontiers in oncology*, 2, 62.
2. von Minckwitz, G., Colleoni, M., Kolberg, H. C., Morales, S., Santi, P., Tomasevic, Z., ... & Hanes, V. (2018). Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 19(7), 987-998.
3. Rugo, H. S., Barve, A., Waller, C. F., Hernandez-Bronchud, M., Herson, J., Yuan, J., ... & Parra, J. D. (2016). Heritage: A phase III safety and efficacy trial of the proposed trastuzumab biosimilar Myl-1401O versus Herceptin.
4. Kim, S., Song, J., Park, S., Ham, S., Paek, K., Kang, M., ... & Flores, M. (2017, May). Drifts in ADCC-related quality attributes of Herceptin®: impact on development of a trastuzumab biosimilar. In *MAbs* (Vol. 9, No. 4, pp. 704-714). Taylor & Francis.
5. Pivot, X., Bondarenko, I., Petit, T., & Curtit, E. (2018). Milestones over the development of SB3, a trastuzumab biosimilar. *Future Oncology*, 14(27), 2795-2803.
6. Aitken, M. (2016). Delivering on the potential of biosimilar medicines. The role of functioning competitive markets. IMS. IMS Institute for Healthcare Informatics.
7. Kummel, S., Wimberger, P., Von Minckwitz, G., Nekljudova, V., Denkert, C., Just, M., ... & Loibl, S. (2018, May) Investigating denosumab as an add-on neoadjuvant treatment for RANK/L-positive or RANK/L-negative primary breast cancer and two different nab-paclitaxel schedules: 2x2 factorial design (GeparX)—An interim safety analysis. *Journal of Clinical Oncology* 36(15) suppl, 569-569.
8. Aitken, M., Kleinrock, M., Simorellis, A., & Nass, D. (2019). The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023: Forecasts and Areas to Watch. IQVIA Institute, NC, USA.

生物醫學  
BIOMEDICINE JOURNAL

掃我看演講

