

## 生物相似藥的發展與臨床經驗

Frank van den Hoogen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departments of Rheumatology, Sint Maartenskliniek & Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

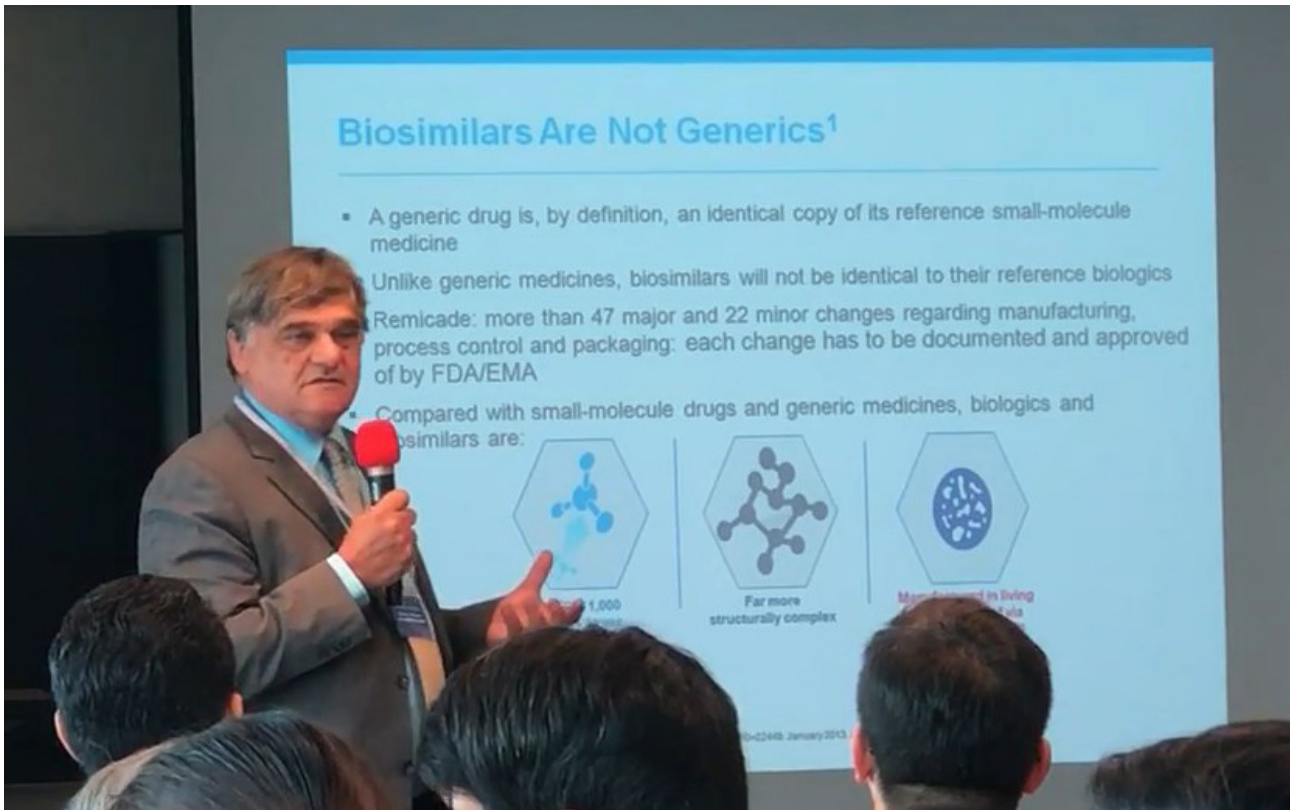
生物製劑 (biologic) 的出現可說為風濕免疫疾病治療帶來一絲曙光, 不僅明顯改善病患的生活, 也為風濕免疫科醫生的職業生涯帶來重大改變, 但生物製劑價格十分昂貴, 在荷蘭, 每位用藥病患每年約為此花費 12000 歐元, 2015 年全荷蘭也在抗腫瘤壞死因子 (anti-TNF) 生物製劑上花費約 50 億歐元, 著實相當驚人。雖然生物製劑療效卓越, 但以臨床醫師的立場來看, 為了確保

病患在當下及未來都有能力持續接受治療, 我們還是希望用最低的價格換取最好的藥物; 隨著各生物製劑的專利即將到期, 也意味著生物相似藥 (biosimilar) 將可投入市場並藉自由競爭的效應使整體藥價降低, 不過最重要的前提還是必須確認這些生物相似藥與原始生物製劑間存在相似性 (similarity)。



圖一. 會後 Frank van den Hoogen 教授 (左二) 與健保署醫審及藥材組戴雪詠組長 (左一)、台灣藥物經濟暨效果研究學會柯博升理事長 (左三)、和信醫院藥劑科陳昭姿主任 (右三)、台北榮總過敏免疫風濕科陳明翰醫師 (右二)、台灣藥物經濟暨效果研究學會林芳如秘書長 (右一) 合影

通訊作者: Frank van den Hoogen  
電話: +31-024-361-61-61  
地址: Radboud University, Houtlaan 4, 6525 XZ  
Nijmegen, Netherlands



圖二 .Frank van den Hoogen 教授表示，生物相似藥與學名藥是不同的

## 壹、生物相似藥與原始生物製劑品質高度相似，僅開發過程重點不同

美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA)、歐洲醫藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 和世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 都有各別對生物相似藥做出定義，雖陳述方式稍有不同，但基本上都須符合「與原始參考生物製劑有高度相似性，且兩者間並無臨床顯著差異」兩項條件<sup>1-3</sup>。生物相似藥並不等同於「學名藥 (generic)」<sup>4</sup>，原因在於根據定義，學名藥應與其原始參考的小分子藥物「完全一致」，但生物相似藥的分子量比學名藥大很多 (前者分子量為後者的 200 至 1000 倍不等)、結構更加

複雜且是從活細胞培養而得，因此不會與其參考的生物製劑完全一致，而會有些許不同點，以 Remicade 及其生物相似藥為例，兩者在製程上有超過 47 個主要及 22 個次要不同點，而這些差異皆須通過 FDA / EMA 審查。

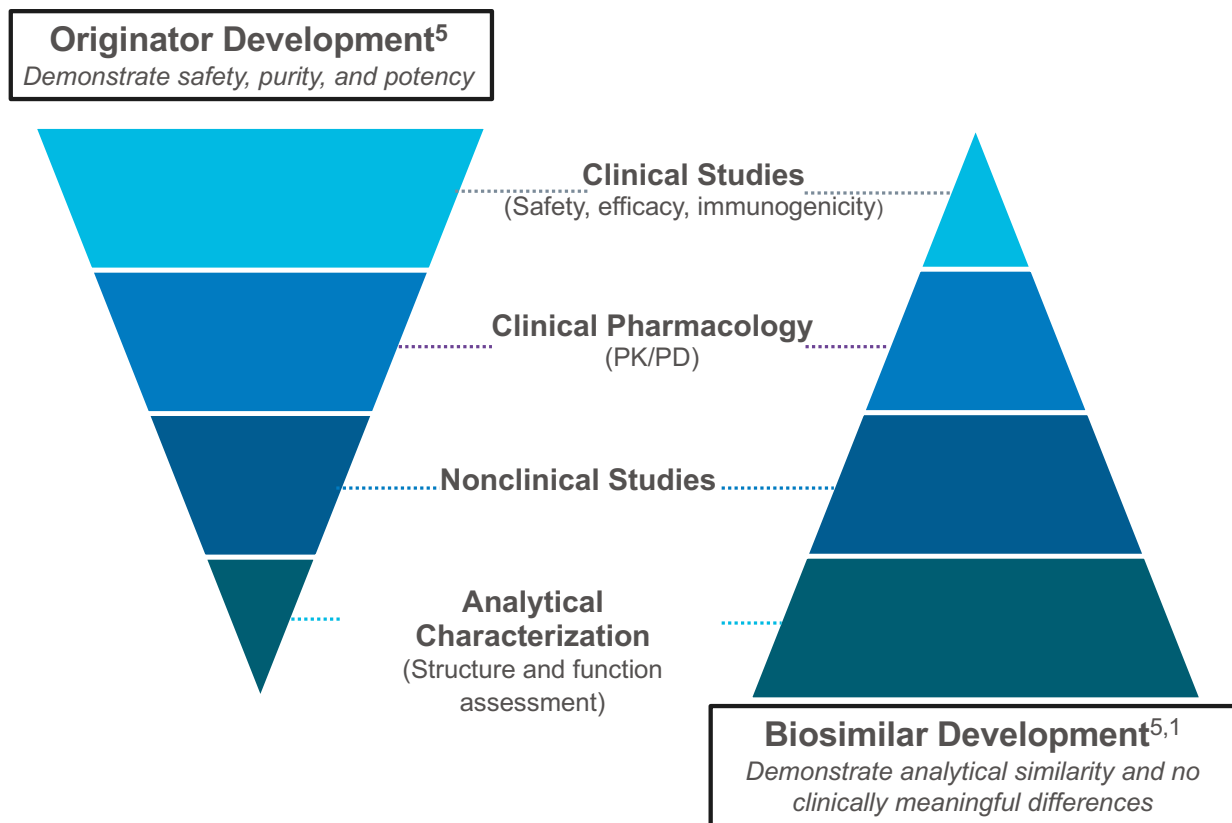
根據 FDA 的規定，生物相似藥與其參考的生物製劑在上市前研究需考量的面向大不相同，原始生物製劑在研發過程中付出最多心力的部分集中於臨床藥理學與臨床試驗 (包括安全性、療效及免疫原性等，每項適應症皆須分別進行試驗)，相對的生物相似藥只需做 1 個臨床試驗，卻須投注較多心力在與原始生物製劑間進行結構分析和比對 (圖三)<sup>1,5</sup>；此外生物相似藥研發過程最特別的一點在於適用「適應症擴展 (extrapolation)」，亦即當可證實生物相

似藥與原始生物製劑在特定適應症上表現相似時，即被認定為也適用於其他原始生物製劑的適應症。

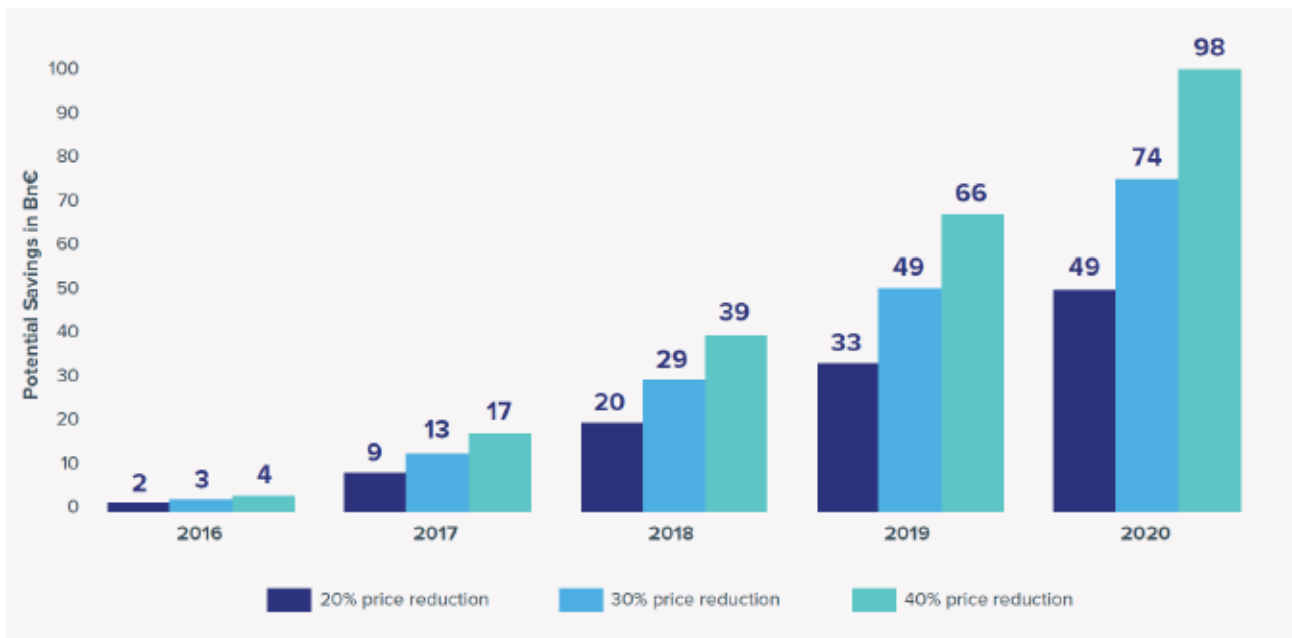
EMA 對於生物相似藥的規定包括須提供藥物結構和功能的分析技術資訊、臨床前研究資訊與臨床試驗結果，臨床試驗可選擇最敏感適應症進行，當確定生物相似藥與原始參考生物製劑在此適應症上表現相似後，則可擴展適用於其他相同作用機轉的適應症。值得注意的是歐洲各國只允許醫師處方生物相似藥，不得由藥師自行替換藥物；另外生物相似藥雖經 EMA 核准，但因 EMA/ 歐盟完全不干涉藥價和給付，用藥細則須遵循各國規定，某些國家對於適應症能否直接擴展仍存在爭議，各國對於生物相似藥與原始生物製劑或其他廠牌生物相似藥間互換規定亦呈分歧。

## 貳、生物相似藥的價格優勢能讓治療更長久、更普及

第一個被核准上市的生物相似藥是以 infliximab 作為參考藥物的 Remsima / Inflectra，在針對兩項適應症（類風溼性關節炎和僵直性脊椎炎）進行的試驗 PLANETRA 和 PLANETAS 中，無論在藥物動力學 / 藥效學、療效、安全性、免疫原性等表現都幾乎相同<sup>6,7</sup>；。在荷蘭，風濕免疫科醫師們對於生物相似藥與生物製劑間有相似性並無異議，新診斷的病患可立即開始接受生物相似藥治療，若病患是從生物製劑換成生物相似藥的話，則需遵從指示接受臨床監測，且病歷上務必載明病患實際接受的产品資訊及批號。不過現實面臨的問題在



圖三．原始生物製劑與生物相似藥法規需求比較



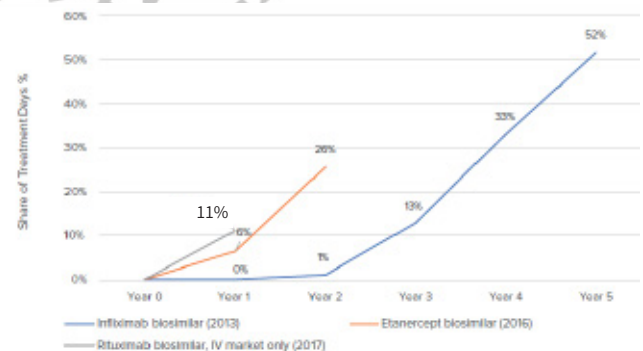
圖四．美國和歐盟 5 國 2015 - 2020 年間對 8 種生物製劑花費減少潛力

於換藥本應尊重病患意願，但荷蘭並不像挪威一樣是由政府統一採購藥品，在價格考量下難免會出現醫院有採購偏好、保險公司對藥物選擇給予壓力等問題。

隨著各種生物相似藥逐漸上市，依現有資訊估計因生物相似藥發展衍生而來的藥價下降可令美國和歐盟 5 國（德國、法國、義大利、西班牙、英國）在 2020 年用於 8 大生物製劑的花費節省至少 490 億歐元（圖四）<sup>8</sup>，而較為低廉的藥價也讓更多病患有機會且更樂意接受治療，歐洲統計資料顯示 2017 年病患使用特定生物製劑與生物相似藥的比例約各佔一半，且整體治療天數也逐漸增加（圖五）<sup>9</sup>。另一方面，病患和醫療人員對於生物相似藥的信心也逐漸提升，相較於最早上市的 infliximab 生物相似藥歷經數年才稍微能取代原始生物製劑的治療天數，較晚推出的 etanercept 生物相似藥爬升曲線就快得多，讓人更期待近期核准的 rituximab 生物相似藥會有什麼樣的表現（圖六）<sup>9</sup>。



圖五．歐洲病患接受 Infliximab 和其生物相似藥治療天數與比例



圖六．不同時期生物相似藥取代原始參考生物製劑治療天數比例

## 參、成功轉換使用生物相似藥的關鍵在於全方位教育與合作

截至目前為止我使用過的生物相似藥包括 Remsima、Benepali 和 Rixathon 3 種，治療的病患總數為 1423 人，換藥人數為 1147 人。荷蘭風濕免疫科學會針對生物相似藥治療的看法包含下列幾點：「經核准的生物相似藥與原始生物製劑有相似的療效及副作用表現」、「費用可以是從生物製劑換藥成生物相似藥的理由」，以及「可讓未曾接受過治療的病患以生物相似藥作為起始治療」。學會方面雖認可換藥不過也提出以下但書：「必須在換藥前先告知病患」、「應監測療效和副作用」、「應確保病患可以隨時換回原始生物製劑」和「須記錄使用藥品批次資訊」。

雖然上述對生物相似藥的看法相當正面，但在大眾普遍沒有生物相似藥相關知識的 2014 年當時，本院風濕免疫科同仁也對生物相似藥抱持懷疑，因此我們提供文獻、網路會議及研討會形式的推廣教育，才得以有機會在 2015 年 4 月 Remsima / Inflectra 上市後不久就開始為病患換藥。當時的換藥流程包括書面告知病患生物相似藥與原始藥物確實相似，以及病患可自由選擇換藥 / 重新用回 Remicade；護理人員也致電病患詢問是否同意參加 BIO-SWITCH 試驗並回答相關問題；藥師則與醫師合作，擔任發藥、教導用藥方式及監控藥物反應的角色。

BIO-SWITCH 開放性試驗共納入 211 名病患，其中有 192 人 (91%) 願意換藥，39 人 (20%) 在半年內停藥，原因主要是覺得藥物無效和出現副作用<sup>10</sup>；在觀察半年後，雖然 Remsima 並未造成客觀的疾病活性增加或重大副作用，但

仍有 24% 的受試者停藥，在此其中 82% 的病患又恢復使用 Remicade<sup>10</sup>。在處理傾向是病患主觀的抱怨時，我們會先確認疾病活性狀態，若沒有惡化情形則繼續使用 Remicade，對於出現惡化者則給予短期類固醇治療後改用其他生物製劑，因為我們認為在生物相似藥與生物製劑確實相似的前提下，改回使用原本的生物製劑亦無濟於事。其他國家首次進行類似設計的換藥試驗後亦得出相同結論，即生物相似藥的療效、安全性表現皆與原始參考生物製劑相仿，停藥比例稍高的原因應是主觀因素居多<sup>11-13</sup>；相對的雙盲隨機分組試驗 NOR-SWITCH 則顯示 infliximab 與 CT-P13 兩組受試者在疾病惡化、整體不良事件、重大不良事件與因此停藥的比例都不相上下<sup>14</sup>。

關於病患在改用生物相似藥後出現較多副作用或疼痛的問題，我們不認為這是導因於 Remsima 的效果不如 Remicade，較可能是由反安慰劑效應 (nocebo effect)、錯誤歸因或純粹是疾病正常進程所導致。有了這次 BIO-SWITCH 試驗的經驗後，我們在執行另一項比較 etanercept 與生物相似藥的開放性試驗時對所有試驗相關人士包括病患、醫師、護理師和藥師等進行了全面衛教讓大家對生物相似藥有相同認知，後續試驗過程就順利許多，779 名受試者中有 99% 的比例願意嘗試換藥，半年後只有 19 人 (2.4%) 換回 Enbrel，停用 Benepali 的受試者比例也只有 4.2%<sup>15</sup>。由於醫師是決定是否換藥的關鍵人物，我們必須讓醫師們充分理解使用生物相似藥對臨床及健康照護系統的效益，進而促成處方者、藥師和病患三方的配合，才能成功完成換藥。

總結而言，生物相似藥是與原始參考生物製劑有相似療效和安全性表現的高品質藥物，透過試驗與臨床經驗也證實換藥是安全的；使用生物相似藥能降低成本，確保未來能持續供給病患更多有效的藥物，而在考慮換藥時，最重要的關鍵是需對所有相關人士進行教育，才能成功提高大家對生物相似藥的接受度。

## 肆、Q & A

根據本文的資訊，BIO-SWITCH 試驗中不到半年就停藥的比例高達 20%，其中多數用藥是換回 Remicade，請問換回原本藥物後療效是否真的有所不同？

A：沒有不同。病患停藥的原因主要是他們「覺得」生物相似藥的療效不如原始的生物製劑，並不是客觀上確實有所差異，可說是心理層面影響佔主要因素。

## 參考文獻

1. FDA. Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference. April 2015.
2. EMA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Nonclinical and Clinical Issues. December 18, 2014.
3. WHO. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 977. 2009.
4. ACSCAN. <http://action.acscan.org/site/DocServer/ACSCAN-Biosimilars-Primer.pdf?docID=22449>. January 2013. Accessed April 25, 2017.
5. Figure adapted from Kozlowski S. Slides presented at: 2014 Biotechnology Technology Summit; June 13, 2014; Rockville, MD.
6. Yoo DH, et al. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1613-20.
7. Yoo DH, et al. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1605-12.
8. IMS Health, MIDAS, IMS Health Market Prognosis; IMS Institute for Healthcare Informatics. Dec 2015.
9. IQVIA MIDAS, September 2018.
10. Tweehuysen L, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(1):60-8.
11. Nikiphorou E, et al. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(12):1677-83.
12. Glinborg B, et al. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1426-31.
13. Smith LJ, et al. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1287-93.
14. Jørgensen KK, et al. *Lancet* 2017;389:2304-16.
15. Tweehuysen L, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(9):1408-18.