

# 生物相似性藥國際發展趨勢及國內實務挑戰

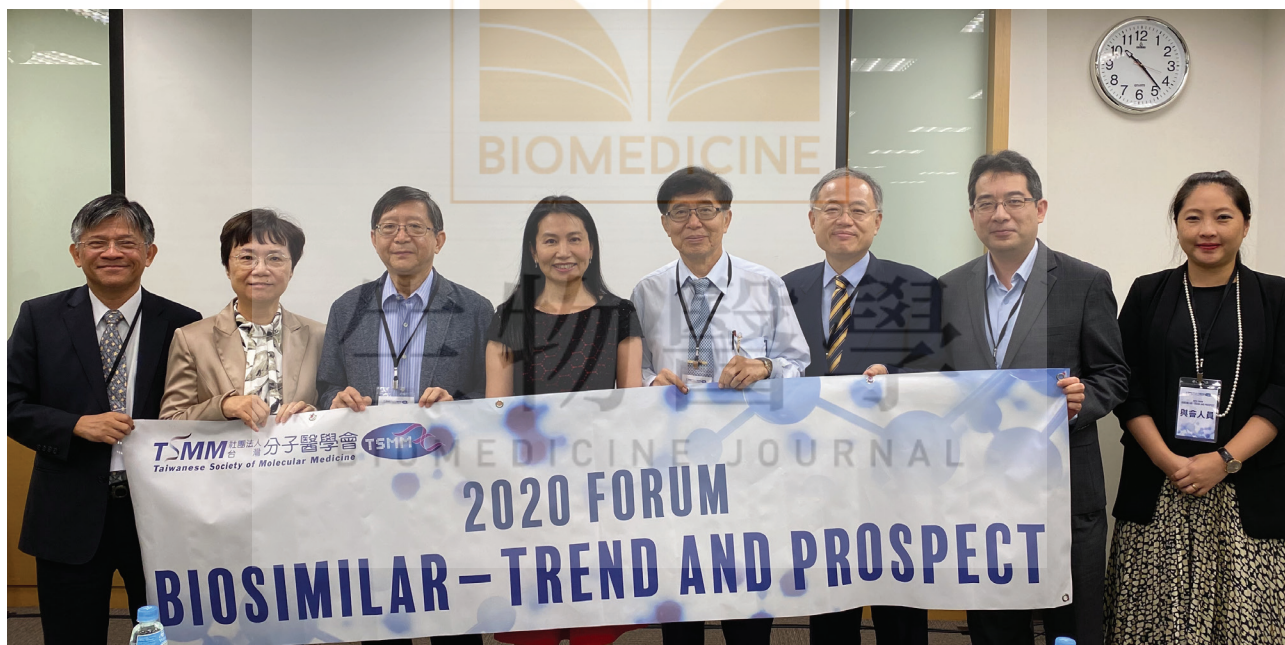
戴雪詠<sup>1</sup> 李伯璋<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中央健保署, 台北, 台灣

癌症雖然高居國人十大死因之首已逾 39 年, 但隨著醫療科技進步, 根據癌登中心最新的統計, 癌症患者五年相對存活率為 58.17%, 較二十年前健保開辦之初的 49.62% 顯著提升<sup>1</sup>, 而主要也是因為在這二十年間, 多種癌症的標靶治療問世, 並獲得健保給付有關。

根據本署 108 年癌症統計資料顯示<sup>2</sup>, 癌症就醫人數達 75.6 萬人, 藥費支出點值高達 427

億點, 排名前三的癌別就是肺癌 (76.1 億點)、乳癌 (70.2 億點) 以及大腸直腸癌 (54.8 億點), 以乳癌為例, 當年度僅 Her2 陽性乳癌的標靶治療用藥 Herceptin 健保給付金額就超過 20 億, 佔整體乳癌藥費近三成, 健保整體預算有限的情況下, 要怎樣讓更多的新治療藥物能納入健保給付, 又不至於犧牲醫療人員的業務所得, 必須要有有效開源節流。



圖一. 分子醫學會 -2020 生物相似藥論壇

左起分子醫學會創辦人曾欽元教授、中央健保署醫審及藥材組戴雪詠組長、國立陽明大學衛生福利研究所黃文鴻教授、食品藥物管理署吳秀梅署長、中央健保署李伯璋署長、分子醫學會葉俊男理事長、台灣癌症登記學會李明陽理事長、艾昆緯 (IQVIA) 藥品資訊股份有限公司雷侑蓁總經理

通訊作者: 李伯璋 署長

電話: 02-2706-5866

地址: 106 臺北市大安區信義路三段 140 號

排名	藥品	銷售額 (美元)	成長	類型	藥廠	適應症
1	Humira (adalimumab)	199 億	8.15%	生物藥	AbbVie	類風濕性關節炎、 僵直性脊椎炎
2	Revlimid (lenalidomide)	97 億	18.29%	化學藥	Celgene	多發性骨髓瘤
3	Keytruda (pembrolizumab)	72 億	89.47%	生物藥	Merck	抗癌藥
4	Herceptin (trastuzumab)	71 億	0.00%	生物藥	Roche	HER2 陽性乳癌和 胃癌
5	Avastin (bevacizumab)	70 億	2.94%	生物藥	Roche	晚期大腸癌、乳 癌、肺癌 ..... 等
6	Rituxan (rituximab)	69 億	-8.00%	生物藥	Roche	非何杰金氏淋巴 瘤、白血病
7	Opdivo (nivolumab)	67 億	36.73%	生物藥	Bristol-Myers Squibb	抗癌藥
8	Eliquis (Apixaban)	64 億	30.61%	化學藥	Bristol-Myers Squibb	抗凝血劑
9	Prevenar 13	58 億	3.57%	生物藥	Pfizer	肺炎鏈球菌疫苗
10	Stelara (ustekinumab)	57 億	42.50%	生物藥	Johnson & Johnson	中至重度斑塊性 乾癬

表一．2018 年全球最暢銷的處方藥排行

根據 Nature 報導<sup>3</sup>，2018 年全球最暢銷的處方藥當中，生物藥品即佔了其中的八個項目（表一），可見生物藥品在全球藥品市場十分活躍。但全球各國也陸續面臨人口老化、少子化、醫療資源有限等困境，生物藥品的出現造福了許多病友，卻也伴隨高昂的醫療花費。尤其是在癌症治療領

域上，生物藥品的出現帶給病人更好的治療反應與更長的存活期，但存活者越多，需要持續使用生物藥品的病人日益累積，亦造成健保財政上的沈重負擔。在這樣的時空背景下，如何使用生物相似性藥，是各國衛生主管機關以及醫療單位共同面臨的挑戰。

生物藥品	生物為來源所製造之製劑，包括毒素、類毒素、過敏原、疫苗、基因工程製劑、血液衍生製劑、細胞治療產品、基因治療產品。
生物相似性藥品	生物技術衍生生物藥品，於品質、安全及功效上，與已獲得我國上市許可之生物藥品高度相似。但毒素、類毒素、過敏原、疫苗、血液衍生製劑、細胞治療產品、基因治療產品不適用。

圖二．食品藥物管理署對生物藥品與生物相似性藥的定義

衛生福利部食品藥物管理署對生物藥品與生物相似性藥的定義<sup>4</sup>如圖二，兩者在衛生主管機關在審查時所要求的資料上也有所差異。生物藥品的新藥審查要求舉凡 CMC (物化、生化特性) 資料、藥毒理學、藥動學、藥效學數據、臨床數據、免疫原性等都需要提供詳細資料進行審查。

由於生物藥品或生物相似性藥這類蛋白質藥物具有複雜立體結構及自然的變異性 (Variability)，同樣的胺基酸序列，但轉譯後修飾 (Posttranslational modification) 不同就會導致功能性立體結構的差異，即使是原參考生物藥品，批次之間也存在著微小差異。因此，生物相似性藥的審查重點在於證明生物相似性藥品與原參考生物藥品是否在品質、生物活性、臨床安全性及臨床有效性都能達到「高度相似」的認定。特別是 CMC 資料的審查，會要求須要證明生物相似性藥在分子四級立體結構等關鍵品質屬性與原參考生物藥品高度相似。台灣食藥署參考歐盟與美國的法規原則，生物相似性藥品的審查嚴謹度和生物藥品新藥一致。

生物相似性藥的開發概念經常被拿來跟小分子藥物的學名藥進行比較<sup>6-12</sup>，雖然兩者可上市的時間都在原廠藥專利期過後，但製造概念是全然不同的。舉例來說，學名藥像是市面上所販售人工香料調製的可樂，無論消費者在全世界各地不同地方買到不同工廠生產的可樂，飲料的口味都會全然一致，不隨著產地與包裝有所不同。這樣的概念也反映在學名藥上，只要同樣的起始物、合成步驟等，理論上就會產生出一模一樣的化學結構。

然而生物相似性藥的生產概念則近似於和牛養殖，若原參考藥品是宮崎牛，合乎規範的生物相似性藥則就像松阪牛，兩者在同等級同部位的品質、口味等給予饕客的體驗都是一樣良好，但要達到如此結果，養殖及分級時所需要花費的功夫與大量生產不同包裝人工香料調製的可樂天差地遠。這也是生物藥品或生物相似性藥都需要對於製造廠的品質有著高度要求，因此，在製造生物相似性藥的廠商大多是原開發廠跨國大型藥廠。除了生物相似性藥本身製造技術門檻較學名藥高之外，國際藥廠本身具有的品牌形象、製造實力與推廣管道等，也使得生物相似性藥能較被臨床醫師信賴與接受。

在國際上，目前已有超過一百個生物相似性藥品項被各國衛生主管機關核可上市，其中又以使用在自體免疫疾病、癌症等領域為主。除了已上市的品項外，目前也有兩百多個生物相似性藥品正在臨床試驗階段等待試驗結果以申請藥證，可見生物相似性藥品的研發與製造是目前正在蓬勃發展的階段。

國際上，生物相似性藥品的研發、推廣與市占率的提升主要受到各國法規、藥品訂價以及政策等影響。在法規方面，歐盟是全球最早訂定生物相似性藥官方指引的地區，並且在法規的規定上最具彈性，因此歐盟核准上市的生物相似性藥數量也較多；而美國直至 2012 年才訂定生物相似性藥品的官方指引，因此到 2015 年才有第一個生物相似性藥品於美國上市，但近年來美國生物相似性藥品核准的速度與品項都顯著增加，可見法規制定對生物相似性藥品推廣具重大意義。此外，各國對於生物相似性藥的價格核定大約會比原參考藥品的價

格降低 5-38% 不等，隨各國藥品採購模式有所差異，若遇到適應症擴增或是國家標案等政策性因素影響，其價格可能會進一步降低。在部分國家生物相似性藥核價同時也會重新檢視及調整原參考生物藥品價格 (表二)。

從本署對於生物藥品給付情形 (表三) 可觀察到，從 2014 年的 212 億元，成長至 2019 年的 333 億元，每年約以 13-16% 的速度增加。因此，生物相似性藥存在的價值，不僅可以用更低價格獲得相等於原生物藥品的醫療品質、提升醫療資源的使用效益，同時也提供更多治

參考品	生物相似性藥品
<ul style="list-style-type: none"> <li>當有生物相似性藥品進入市場時，原廠藥的藥價須被重新檢討。(如芬蘭)</li> <li>當生物相似性藥品進入市場後，參考品需降價。(如比利時)</li> <li>當第一個生物相似性藥品納入給付 3 個月後，參考品支付價被調降 30%。(如奧地利)</li> <li>第一個生物相似性藥品納入給付後，同治療類別內所有藥品支付價的調幅由 16% 增加至 25%。(如澳洲)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低於原開發廠藥品支付價一定比例核價</li> <li>不超過藥價參考國之藥價</li> <li>與參考品核為同價 (如荷蘭)</li> <li>自由定價 (free pricing) (如德國、英國)</li> <li>參考醫療科技評估結果核價，但仍不得高於參考品支付價。(如瑞典)</li> <li>以原開發廠藥品支付價 70% 核價 (如日本)</li> </ul>

表二．國際間生物相似性藥核價方式

年度	藥費申報金額		佔整體藥費申報金額比率
	(億元)	成長率	
103	212		13%
104	229	8.0%	14%
105	247	7.9%	14%
106	276	11.7%	15%
107	304	10.1%	16%
108	333	9.5%	16%

註：生物製劑以藥品許可證證別為衛部 (署) 菌疫製、衛部 (署) 菌疫輸、衛部罕菌疫製 (罕菌疫製) 及衛部罕菌疫輸 (罕菌疫輸) 者計算。

表三．健保署歷年生物藥品給付情形

療選擇，增進病人用藥的可近性。此外，在健保有限的醫療資源下，生物藥品不可能全部的適應症都納入健保給付範圍，在部分疾病的使用需要病人自費的狀況下，生物相似性藥帶來同等療效但較低價格也能嘉惠更多病友，使更多病友能夠使用到生物藥品。對全民健康保險本身來說，給付生物相似性藥也有利於政府運用有限的醫療經費在其他急重症的藥品給付上。

本署自去年開始也致力於加速生物藥品的收載，目前健保對生物相似性藥的核價規定，以

不高於原開發廠最低價之 85% 為原則 (圖三)；允許生物相似性藥不需提到專家會議討論，直接進入共同擬訂會議，並且以報告案的方式進行，使得平均審查速度縮短了三個月左右的時間。國內至 2020 年 6 月底止藥署共核准了 9 個成分共 17 個生物相似性藥品項，該數目雖不及歐盟 16 個成分 57 個品項，但與美國 9 個成分共 27 個品項的數目接近。截至 2020 年 6 月底，健保收載給付的生物相似性藥數目已達 8 個成分 12 個品項 (表四)。

### 依據全民健康保險藥物給付項目及支付標準第 32-1 條規定：

有收載同成分規格生物相似性藥品或原開發廠藥品或參考藥品	取下列最低價	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 已收載原開發廠藥品或參考藥品最低價之 0.85 倍</li> <li>• 原開發廠藥品或參考藥品在十國藥價中位數最低價之 0.85 倍</li> <li>• 十國藥價中位數之 0.85 倍</li> <li>• 已收載生物相似性藥品之最低價</li> <li>• 廠商建議價</li> </ul>
未收載同成分規格生物相似性藥品、原開發廠藥品及參考藥品	取下列最低價	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 已收載原開發廠藥品或參考藥品最低價規格量換算後價格之 0.85 倍</li> <li>• 原開發廠藥品或參考藥品在十國藥價中位數最低價之 0.85 倍</li> <li>• 十國藥價中位數之 0.85 倍</li> <li>• 已收載生物相似性藥品規格量換算後之最低價</li> <li>• 廠商建議價</li> </ul>



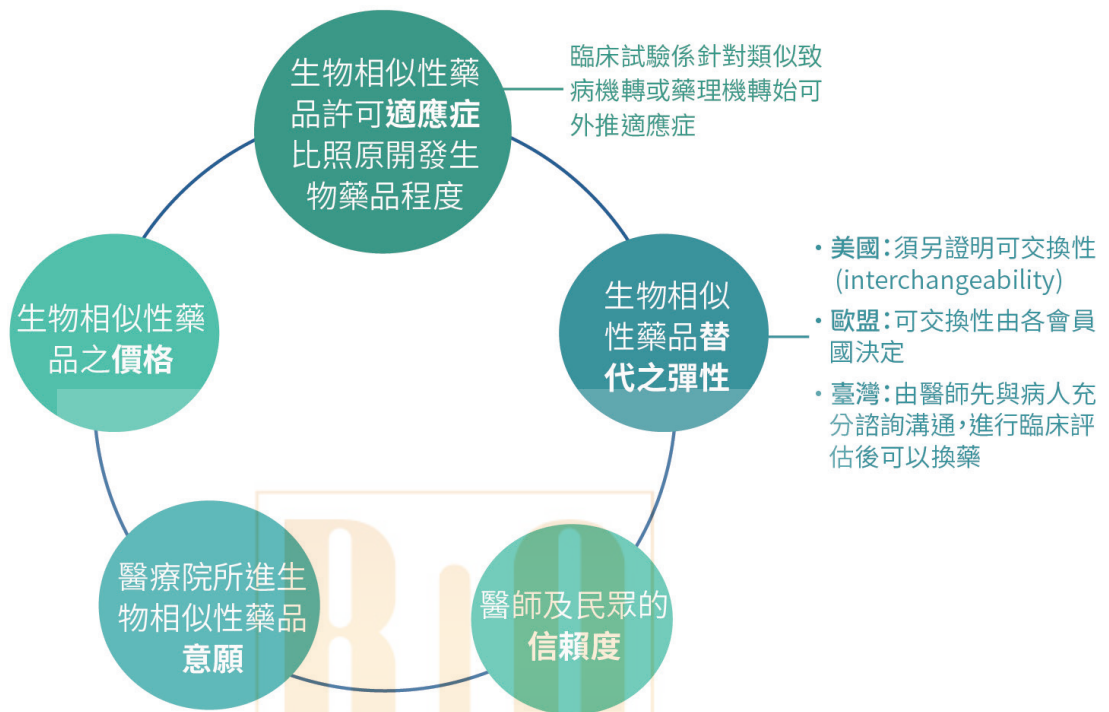
圖三．我國生物相似性藥品核價原則及健保給付審查流程

即便有前述的原因利於生物相似性藥進入台灣市場，但在現行健保制度下仍有許多挑戰亟待克服，包括：適應症外推、替代之彈性、價格、院所進藥意願、以及醫師與民眾信賴度等(圖四)。目前國內衛生主管機關對生物相似性藥的適應症核准原則是比照原參考生物藥品，其臨床試驗等總體性證據須針對類似致病機轉或藥理機轉，始可外推適應症。而臨床替代之決定權則交由醫師先與病人充分諮詢溝通並進行臨床評估後可以換藥。

由於現行健保體制，民眾使用健保給付藥品只需要部份負擔，且目前藥費部份負擔上限僅為 200 元，使得民眾對於生物相似性藥的價格優勢幾乎無感。醫師端也因為目前大多還是以論量計酬的方式，且有健保總額制度與醫院小總額制度的影響，醫師端對於生物相似性藥價格帶來的好處能否有感仍待商榷。因此，現行健保制度下選擇使用生物相似性藥品的關鍵因素還是回到醫師及民眾對於療效及安全性的信心上，無論是對生物相似性藥療效的信心程

商品名	成分及含量	規格量	支付價	收載日期	分組醫令量佔率*	治療類別	廠商名稱
Omnitrope	somatotropin 10mg/1.5mL	30 IU	5,739	104/12/1	2.3%	生長激素缺乏症等	台灣諾華股份有限公司
Basaglar	insulin glargine 100 IU/mL	300 IU	350	106/6/1	0%	糖尿病	臺灣禮來股份有限公司
Remsima	infliximab 100 mg	100 mg	11,953	106/10/1	11.4%	克隆氏症、潰瘍性結腸炎	台灣賽特瑞恩有限公司
Ogivri	trastuzumab 440mg	440 mg	39,860	108/12/1	0%	乳癌	台灣邁蘭有限公司
Kanjinti	trastuzumab 420mg	420 mg	34,879	109/4/1	0%	乳癌	台灣安進藥品有限公司
Truxima	rituximab 10 mg/mL	10 mL	6,536	108/12/1	0%	非何杰金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、肉芽腫性血管炎	台灣賽特瑞恩有限公司
	rituximab 10 mg/mL	50 mL	32,348	108/12/1	0%		
Fulphila	pegfilgrastim 10 mg/mL	600 mcL	15,722	109/4/1	0%	白血球缺乏症	台灣邁蘭有限公司
Mvasi	bevacizumab 25 mg/mL	4 mL	6,723	109/6/1	0%	轉移性大腸直腸癌、神經膠母細胞瘤	台灣安進藥品有限公司
Nivestim	filgrastim 600 mcg/mL	200 mcL	623	109/6/1	0%	白血球缺乏症	輝瑞大藥廠股份有限公司
	filgrastim 600 mcg/mL	500 mcL	1,559	109/6/1	0%		
	filgrastim 960 mcg/mL	500 mcL	2,245	109/6/1	0%		

表四 . 健保收載之生物相似性藥品項



圖四．影響生物相似性藥競爭的因素

度，或生物相似性藥是否能替代原生物藥品等。大多數臨床醫師目前即便在智識層面了解生物相似性藥與原參考生物藥品具有高度的相似結構與相等的臨床療效與安全性，對於正在接受原參考生物藥品治療的病人如要進行生物相似性藥的替換使用時，臨床醫師與病友往往還是會產生對疾病惡化的擔憂與焦慮，尤其是生物藥品大多是用於癌症病人身上，這樣的焦慮感受尤其明顯。因此，目前各國醫學界普遍可接受未曾接受治療 (Treatment-naive) 的病人優先使用生物相似性藥品，也就是正在接受原參考藥品的病人繼續使用，而新病人則優先考慮使用生物相似性藥品。

目前國際間鼓勵生物相似性藥的作法主要從病人端、醫院端、醫師端，三方面同時著手進行。在病人端加強宣導，讓病人了解生物相似

性藥具有與原參考藥品同等的療效與安全性，並且建立病人意見分享平台以分享使用經驗。以加拿大為例，政府從政策面上著手，要求病人需要自行負擔生物相似性藥與原參考藥品的價差，讓病人能夠感受到生物相似性藥帶來的價格好處；挪威政府則是發起 NOR-SWITCH 計畫，由政府主動執行 phase IV 臨床試驗，主動建立更多生物相似性藥品的療效、安全性及可交換性的臨床證據。而醫師端方面，同樣也加強宣導與教育訓練，建立醫師對生物相似性藥的信心。

目前健保署已採取的措施為有條件下擴增生物相似性藥的給付範圍。以 infliximab 為例，生物相似性藥在降價的條件下，同意擴增給付於類風溼性關節炎及僵直性脊椎炎，而這樣的機制同時也可以藉由生物相似性藥降價及給付

範圍擴增來促使原開發生物藥品製造廠商跟進降價，讓健保資源做最有效運用。

在宣導方面，食藥署與健保署已建立生物相似性藥品的網站與專區，如食藥署 - 『生物相似性藥品專區 (<https://www.fda.gov.tw>，首頁 > 業務專區 > 藥品 > 生物相似性藥品專區)』，或健保署 - 『生物相似性藥品 (<https://www.nhi.gov.tw>，首頁 > 健保服務 > 健保藥品與特材 > 健保藥品 > 其他藥品相關事項 > 生物相似性藥品)』以傳播正確的相關訊息。同時也建議生物相似藥廠加強生物相似性藥的宣導，如：於醫藥學會辦理生物相似性藥論壇、蒐集真實世界的臨床數據 (Real world evidence)、加強對醫師、藥師及病人宣導資料等。

生物相似性藥使用，需要病人、醫師、醫院端及產業界端進行溝通，讓生物相似性藥能被醫師及病人更為接受，同時使健保有限的資源得到最好運用，藉以造福更多重症或為疾病所苦的病人，以及提升醫事從業人員的福祉。

## 參考文獻

1. 台灣癌登中心癌症五年相對存活率分析 <http://tcr.cph.ntu.edu.tw/main.php?Page=A5B3#t01> (access 2020 Aug 19<sup>th</sup>)
2. 衛生福利部中央健康保險署 - 健保資訊公開 -108 年各類癌症健保前 10 大醫療支出統計 <https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8xNDIyMjYvMTA45bm05ZCE6aGe55mM55eH5YGI5L%2bd5YmNMTDlpKfphqvmYLmlK%2flh7rntbHoqlgoMTA5LjA3LjIz5paw5aKeKSAgLnBkZg%3d%3d&n=MTA45bm05ZCE6aGe55mM55eH5YGI5L%2bd5YmNMTDlpKfphqvmYLmlK%2flh7rntbHoqlgoMTA5LjA3LjIz5paw5aKeKSAgLnBkZg%3d%3d&ico%20=.pdf> (access 2020 Aug 19<sup>th</sup>)
3. Top drugs and companies by sales in 2018. *Nature Reviews Drug Discovery* 18, 245 (2019) doi: 10.1038/d41573-019-00049-0
4. <https://www.fda.gov/TC/siteContent.aspx?sid=11262>(access 2020 Aug 19<sup>th</sup>)
5. WHO. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 977. 2009.
6. FDA. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/4012B1\\_03\\_Appd%201Professional%20Labeling.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/4012B1_03_Appd%201Professional%20Labeling.pdf). (accessed 2020 May 5<sup>th</sup>).
7. Genazzani AA, et al. *Biodrugs*. 2007;21:351-356.
8. Prugnaud JL. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;65:619-620.
9. Crommelin DJ, et al. *Int J Pharm*. 2003;266:3-16.
10. Gottlieb S. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(suppl 6):S2-S8.
11. Davies DR, et al. *Ann Rev Biochem*. 1975;44:639-667.