

您不可不知的生物相似藥

姜紹青, PharmD, RPh
國立陽明交通大學藥學系
和信治癌中心醫院藥劑科

大綱

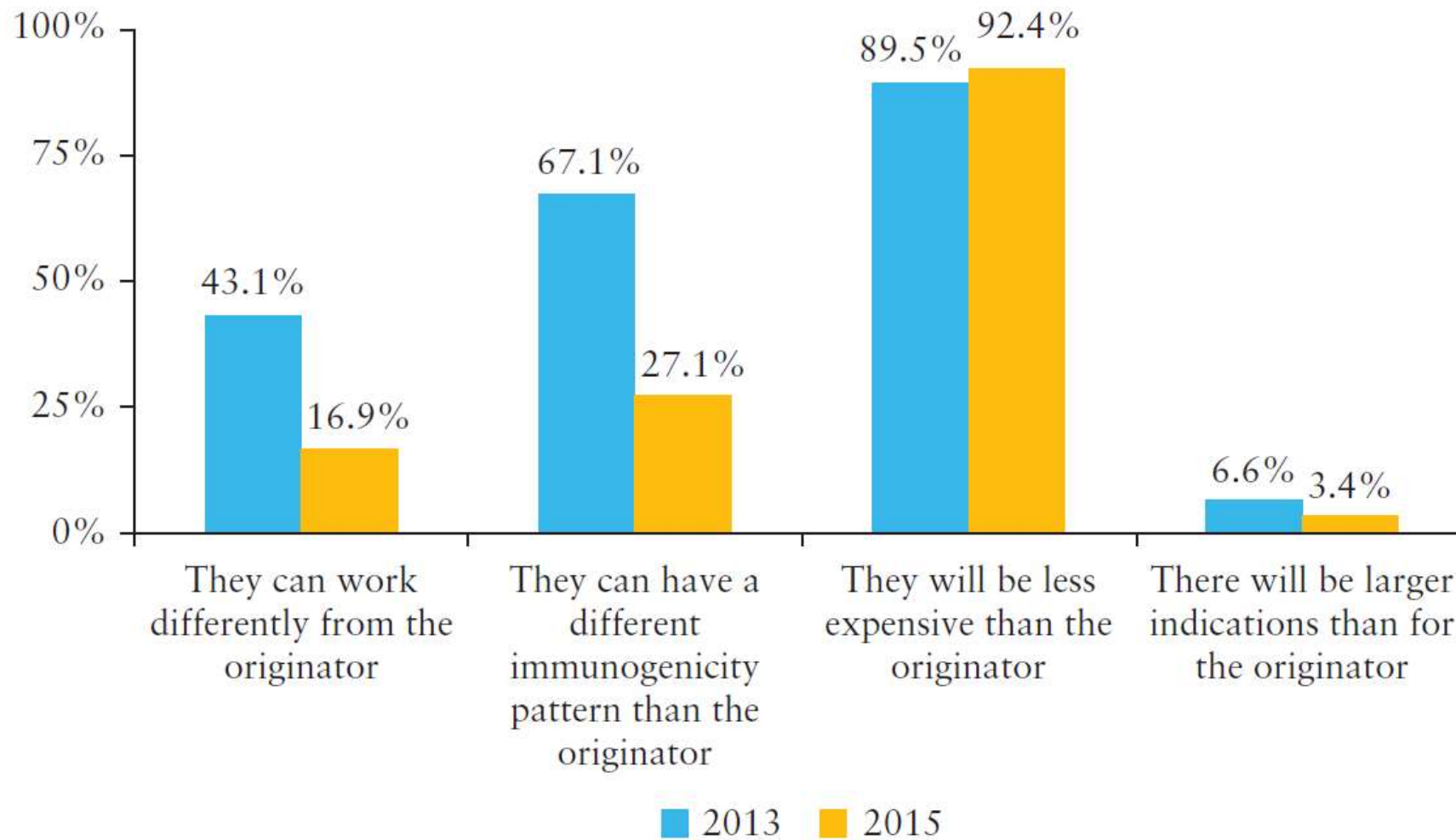
- 藥師是否懂了「生物相似藥」？
- 複習生物相似藥的關鍵概念
- 生物相似藥的價值
- 台灣健保署現行政策與影響
- 結論：未來方向

藥師是否懂了「生物相似藥」？

關鍵問題

- 您是否同意：生物相似藥最佳使用的病人為從來沒有使用過該成分生物製劑者 (treatment-naïve)?
- 您是否同意：生物相似藥與原廠藥以及不同生物相似藥之間的選擇，確定療效與安全性要看第三期臨床試驗？

歐盟



Biosimilar Product Authorization

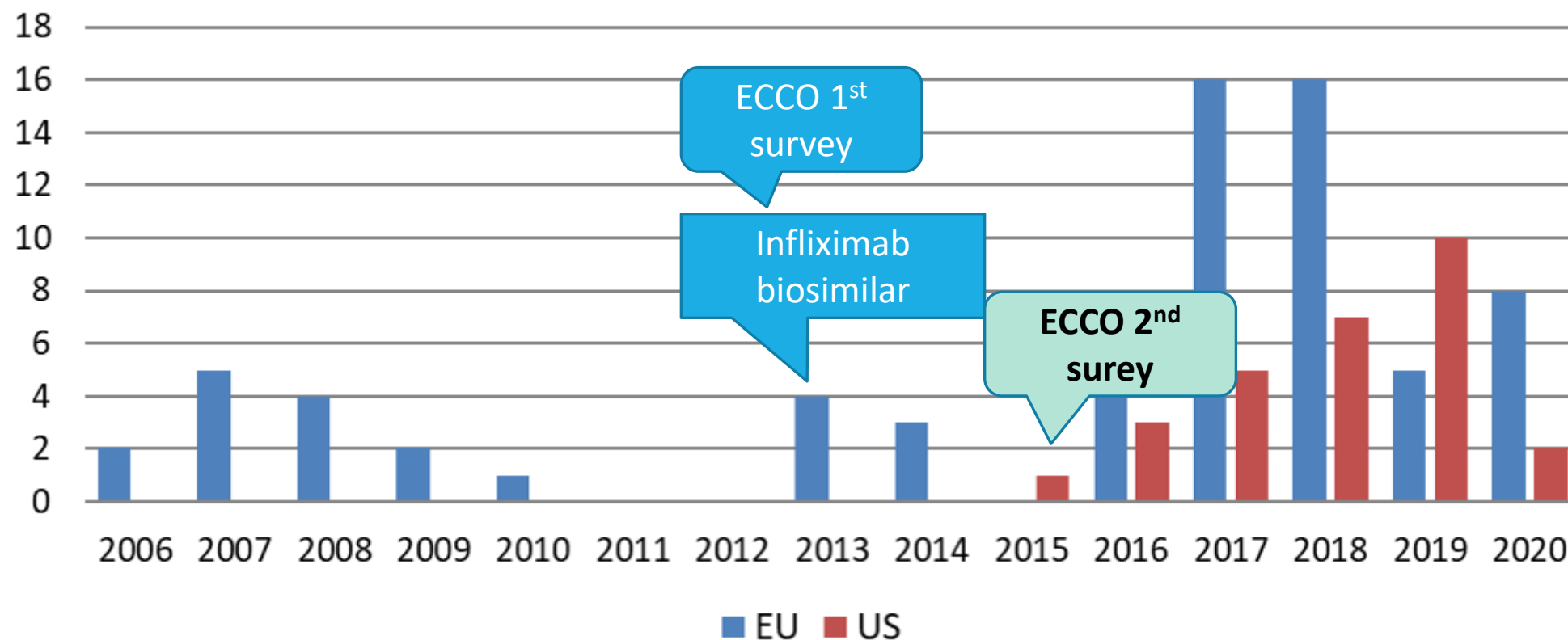
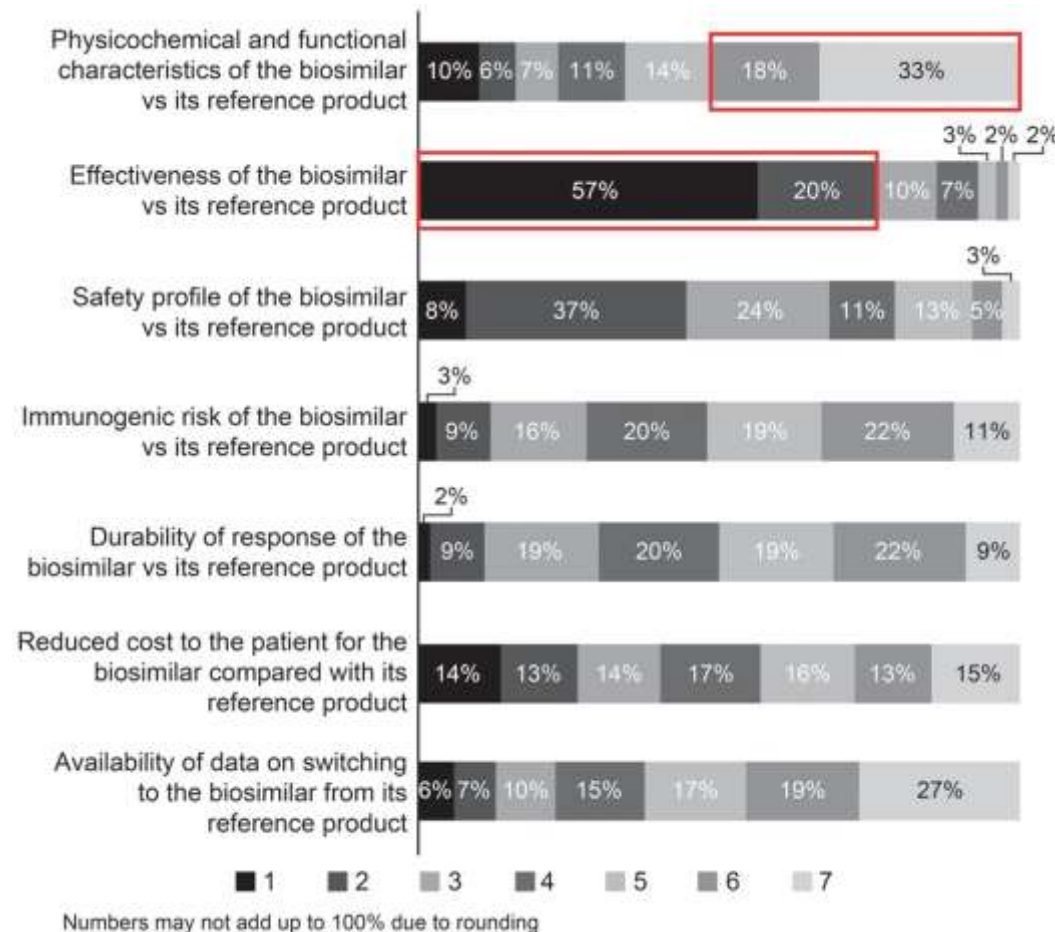


Fig. 2 Factors considered when selecting a biosimilar
 Ranking scale: 1 = most important; 7 = least important. The ...



U.S.

The red boxes indicate that 51% ranked physicochemical/functional characteristics as 6 or 7, and 77% ranked effectiveness as 1 or 2.

Stability & Precautions

		Herceptin	Ogivri	Herzuma	Kanjinti	Trazimera
開封後原液/ 溶解液安定性	1.1% 苯甲醇 抑菌注射用水	a. 配製後溶液， <u>冷藏在2°C-8°C時，可以維持28天的安定</u> b. 配製後的溶液含有防腐劑 → 適合 <u>多次使用</u>				
	無菌注射用水 (苯甲醇過敏)	立即使用 單劑注射	立即使用 單劑注射 24 小時安定	2°C-8°C可維持 24hr安定	立即使用 單劑注射	立即使用 單劑注射
開封後稀釋液 安定性	0.9% NaCl 輸注溶液	微生物學的觀點：配製輸注溶液應立即使用				
		2°C-8°C → 24hr	2°C-8°C → 24hr	≤ 30°C → 24hr	2°C-8°C → 30天 ≤ 30°C → 24hr	2°C-8°C → 24hr
注射袋相容性		沒有資料顯示和氯化聚乙 烯(polyvinylchloride)、聚 乙 烯(polyethylene)或聚丙 烯(polypropylene)材質的注射袋有不相容的情形。				
賦形劑		L-histidine HCl, L-histidine, <u>α,α-trehalose dihydrate,</u> <u>Polysorbate 20</u>	L-histidine HCl, L-histidine, Monohydrate, <u>D-sorbitol,</u> <u>PEG 3350</u>	L-histidine HCl, L-histidine, <u>α,α-trehalose dihydrate,</u> <u>Polysorbate 20</u>	L-histidine HCl, L-histidine monohydrate, <u>α,α-trehalose dihydrate,</u> <u>Polysorbate 20</u>	L-histidine HCl, L-histidine, <u>Sucrose,</u> <u>Polysorbate 20</u>
配伍禁忌		1. 不可以使用5% dextrose溶液稀釋，因為會引起蛋白質凝集。 2. 不可以和其他藥物混合或稀釋。				
注意事項						<u>小瓶應存放在原 包裝內以避光</u>

複習生物相似藥的關鍵概念

衛生監管單位從**原廠生物藥**批次間差異檢測 (Comparability)獲得生物相似藥的概念



European Medicines Agency

June 2005

CPMP/ICH/5721/03

ICH Topic Q 5 E
Comparability of Biotechnological/Biological Products

Step 5

製藥廠必須確保製程改變前後的產品，對於品質、安全、療效沒有負面影響

- 1.1 Objectives of the Guideline
 - The objective of this document is to provide principles for **assessing the comparability** of biotechnological/biological products **before and after** changes are made in the manufacturing process for the drug substance or drug product.
 - Therefore, this guideline is intended to assist in the collection of relevant technical information which serves as evidence that the manufacturing process changes **will not have an adverse impact on the quality, safety and efficacy of the drug product.**

製程改變前後的產品不需要完全一樣，而是高度相似，沒有安全與療效的負面影響

- 1.4 General Principles

- The demonstration of comparability **does not necessarily** mean that the quality attributes of the pre-change and post-change product **are identical**, **BUT** that they are **highly similar** and that the existing knowledge is sufficiently predictive to ensure that any differences in quality attributes have no adverse impact upon safety or efficacy of the drug product.

製程改變前後的相等性，由分析試驗、生物試驗、(在某些案例)非臨床與臨床資料構成

- 1.4 General Principles

- A determination of comparability can be based on a combination of **analytical testing, biological assays, and, IN SOME cases, nonclinical and clinical data.**
- If a manufacturer can provide assurance of comparability **through analytical studies alone,** **nonclinical or clinical studies** with the post-change product are **not warranted.**

確認相等性的臨床試驗不一定是臨床療效試驗，看情況來執行。

- 2.5.2 Type of Studies

- The nonclinical and clinical studies referred to in this document might include, **depending on the situation**,
 - PK studies,
 - PD studies,
 - PK/PD studies,
 - clinical efficacy studies, (臨床療效試驗)
 - specific safety studies,
 - immunogenicity studies
 - pharmacovigilance studies.
- These studies is to enable comparison of pre- and post-change product. Where appropriate, these studies should be direct comparative studies.

Comparability vs. Biosimilarity

- **Comparability:** 同一家製造廠同一主成分，在製程改變時，必須證明改變前後的產品具有高度相似的結構，但不影響療效與安全性
- **Biosimilarity:** 不同製造廠，所製造的同一個主成分，有高度相似的結構，有相等的療效與安全性
- **Version:** a biological medicinal product that contains **a version** of the active substance of **an already authorized original biological medicinal product** (reference medicinal product) in the EEA.

生物相似藥的價值

生物相似藥的存在目的(健康的醫療市場)

- 因為有競爭，大幅降低已經壟斷市場多年原廠藥的價格
- 快速降低過專利生物藥費用的負擔，加速新藥給付
- 降價後的生物藥可用在更早期發病的病人，讓治療效益更大
- 原廠藥因無大利可圖，積極投資開發新藥
- 生物相似藥廠牌的存在，可降低斷缺藥的風險

修正第一、二大類藥品調價機制



National Health Insurance Administration

第一大類藥品現行調整方式		未來調整方式	
加權平均銷售價格(WAP)×1.15		「加權平均銷售價格(WAP)×1.15」或「十國藥價最低價」取低調整	
第二大類藥品現行調整方式		未來調整方式	
第1年	「同分組品項加權平均銷售價格(GWAP)×1.15」或「十國藥價最低價」取低調整	第1年	維持現行調整方式
第2-5年	同分組品項加權平均銷售價格(GWAP)×1.15	第2-5年	<ul style="list-style-type: none">▶ 同分組無學名藥 與現行調整方式相同▶ 同分組有學名藥 學名藥收載後，每年以「<u>GWAP×1.15</u>」或「<u>十國藥價最低價</u>」取低調整

▶ 以111Q3-112Q2第二大類調整資料估計，有43%(21/48)原廠藥在逾專利期五年內同分組已有收載學名藥。3

台灣健保署現行政策與影響

定價/調價/替代

- 健保藥品支付標準訂定生物相似性藥品收載核價規則
 - 原開發廠或參考藥品最低價之0.85
- 按健保藥品價格調整作業辦法
 - 與現行小分子學名藥調價方式相同
- 「全民健康保險醫療辦法」第26條規定為「醫師處方之藥物未註明不可替代者，藥師（藥劑生）得以相同價格或低於原處方藥物價格之同成分、同劑型、同含量其他廠牌藥品或同功能類別其他廠牌特殊材料替代，並應告知保險對象。」

降價後擴增適應症

- Rituximab慢性淋巴球形白血病：(103/2/1、111/6/1)
 - Rixathon不受「需經過一種標準的烷化基劑治療無效或病情惡化，且CD20陽性細胞須大於50%」限制
- Trastuzumab
 - 外科手術前後、化學療法(術前輔助治療或輔助治療)治療後，符合下列所有條件之早期乳癌患者(限使用Ogivri、Herzuma)：(111/12/1)
 - HER2過度表現(IHC 3+或FISH+)/ 雌激素受體 (ER)為陰性/ 腫瘤大於2公分/未發生腋下淋巴結轉移之早期乳癌患者，作為輔助性治療用藥
 - 使用至多以6個月為限。

降價後擴增適應症

- Bevacizumab :
 - 晚期肝細胞癌第一線用藥(112/8/1):
 - 限atezolizumab與bevacizumab (限使用Avastin、Zirabev、Alymsys、Onbevzi) 併用，適用於治療未曾接受全身性療法之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之Child-Pugh A class晚期肝細胞癌成人患者
- Pegfilgrastim：正在努力中

「藥品給付規定」修訂對照表

第4節 血液治療藥物 Hematological drugs

(自112年10月1日生效)

修訂後給付規定	原給付規定
<p>4.1.2.2. 長效型注射劑(如 pegfilgrastim)：(101/6/1、<u>112/10/1</u>)</p> <p>1. <u>限非骨髓性癌症合併有骨髓侵犯之患者(Fulphila 不限合併有骨髓侵犯)</u>，在骨髓抑制性抗癌藥物治療後，且曾經發生白血球少於 1000/cumm，或嗜中性白血球(ANC)少於 500/cumm 者使用。 (<u>112/10/1</u>)</p> <p>2. <u>同一化學治療療程內限用 1 支，亦不可併用短效型注射劑。</u> (<u>112/10/1</u>)</p>	<p>4.1.2.2. 長效型注射劑(如 pegfilgrastim)：(101/6/1)</p> <p>限非骨髓性癌症合併有骨髓侵犯之患者，在骨髓抑制性抗癌藥物治療後，且曾經發生白血球少於 1000/cumm，或中性白血球(ANC)少於 500/cumm 者使用。</p>

備註：劃線部分為新修訂規定

Trastuzumab (健保+自費總用量：vials)

Quarterly Value (Sort by latest Quarter) by Product Name

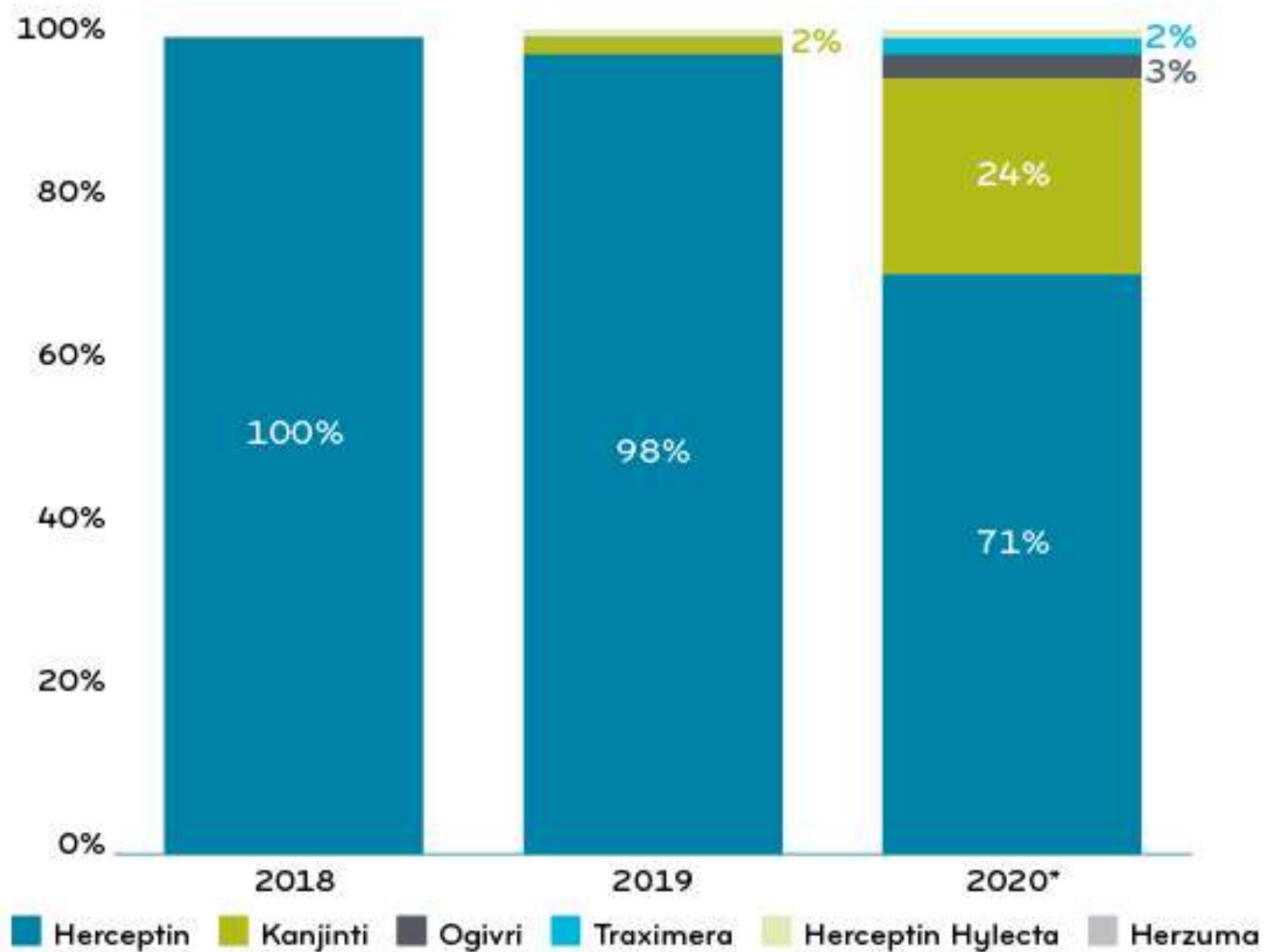
	年	2022				2023	
Product Name	Channel	季度 1	季度 2	季度 3	季度 4	季度 1	季度 2
HERCEPTIN ROC	TAIWAN HOSPITAL	14,524	14,615	15,756	15,292	14,890	14,702
	TAIWAN DRUGSTORE		2		4		10
	Total	14,524	14,617	15,756	15,296	14,890	14,712
OGIVRI VI/	TAIWAN HOSPITAL	156	162	200	192	226	329
	Total	156	162	200	192	226	329
KANJINTI AAI	TAIWAN HOSPITAL	50	63	53	49	62	68
	Total	50	63	53	49	62	68
HERZUMA CEO	TAIWAN HOSPITAL				12	82	218
	Total				12	82	218
Total		14,730	14,842	16,009	15,549	15,260	15,327

信傳媒：健保署擬「3方向」、百億基金加速新藥審查給付...能解決癌友困境？專家這樣看

陳稚華

2023年8月31日

- 石崇良也提到，明年可能會試辦生物相似藥（指幾乎和原藥品相同，但由不同藥廠製造的生物製劑）鼓勵醫院使用學名藥，「通常有些原廠價格很高，價差就會很大，明年可能會擇幾個價差很大的來試辦，醫院如果因為願意採用生物相似藥，藥費就會下降，下降的一部分（費用）就會回饋給該醫院去調整醫療服務的點值，來創造誘因。」（紹青註：Gain-sharing）



*2020 includes data through 3Q only

結論：未來方向

生物相似性藥品政策建議



* 根據 2018 年健保藥品申報量及健保支付價計算，推估 2023 年以前生物相似性藥其參考藥品總申報金額約 67 億元，包含 Adalimumab（14 億）、Trastuzumab（22 億）、Etanercept（8 億）、Bevacizumab（11 億）、Rituximab（8.5 億）、Infliximab（9 百萬）及 Insulin Glargine（2.3 億），預期在生物相似性藥替代率 50% 及現行生物相似性藥核價原則（以 0.7 至 0.85 倍計算），可達節省 5 至 10 億元之效益。



THANK YOU
for your
ATTENTION!