



## 生物相似性藥品之相似性評估—以 infliximab 為例

張凱琳<sup>1</sup>

### 前言

生物藥品由於其結構複雜性較高，後續仿製原廠生物藥品之產品，僅能以「相似性」評估療效與安全性，而非如一般化學藥品，在法規上有明確的「相等性」評估標準。依我國於民國 110 年 10 月公布之「生物相似性藥品查驗登記基準」，其中定義生物相似性藥品為「與我國核准之原開發廠商之生物藥品（或參考藥品）高度相似之生物製劑，於品質、安全、療效與參考藥品無臨床上有意義的差異（no clinically meaningful differences）」<sup>[1]</sup>，該定義主要參考歐盟 EMA 於 2014 年公開之“Guideline on similar biological medicinal products”內容（“A biosimilar is 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. Similarity to the reference medicinal product in terms of quality characteristics, biological activity, safety and efficacy based on a comprehensive comparability exercise needs to be established.”）<sup>[2]</sup>，不過該定義並未明確見於歐盟 Directive 2001/83/EC 中或 Regulation 等較高層級之法規中<sup>[3]</sup>。美國則將生物相似性藥品明確定義於法規層級較高之 Public Health Service Act (PHS Act section 351 (k) : (i) (2) The term “biosimilar” or “biosimilarity” , in reference to a biological product that is the subject of an application under subsection (k), means- (A) that the biological product is highly similar to the reference product notwithstanding minor differences in clinically inactive components; and (B) there are no clinically meaningful differences between the biological product and the reference product in terms of the safety, purity, and potency of the product.) 之中<sup>[4]</sup>。由以上法規定

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心 諮詢輔導中心



義，可知生物相似性藥品常間接以不具「有意義差異」確認與參考藥品之相似性，科學上亦不易直接定義相似性。以下以歐美上市案例之實際公開資料，探討歐盟與美國評估生物藥品相似性之方法與法規規定，並以藥品上市後安全監測與小型臨床試驗等研究資料，確認所使用評估方法之合適性，提供未來訂定生物相似性藥品法規之考量方向。

## 相似性評估原則

目前國際法規對於「高度相似 (highly similar)」之評估與考量要點，參考美國 FDA 於 2015 年公布之 “Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product”<sup>[5]</sup>，以及歐盟 EMA 於 2014 年公布之 “Guideline on similar biological medicinal products”<sup>[2]</sup>，約可歸納為：1) 蛋白質之一級胺基酸序列 (primary amino acid sequence)、胺基酸修飾 (modification to amino acids) 及高級結構 (higher order structure)，如蛋白質折疊與蛋白質間交互作用 (protein folding and protein-protein interaction) 等結構類比較；2) 蛋白質之功能性檢測 (functional assays) 比較；3) 製劑配方 (formulation) 比較；4) 製造過程 (manufacturing process) 評估；5) 動物毒理研究、藥物動力學研究、藥效動力學研究與免疫原性 (immunogenicity) 研究；及 6) 臨床免疫原性、藥物動力學或藥效動力學研究等六個評估方向。依 International Pharmaceutical Regulators Programme (IPRP) Biosimilars Working Group 於 2018 年公開之 “The basics of analytical comparability of biosimilar monoclonal antibody for regulatory reviewers”，其中列表舉例各品質相似性比較之判斷原則<sup>[6]</sup>，如表一所示，尤其在蛋白質一級結構胺基酸序列 (amino acid sequence) 與蛋白質作用機轉動力學 (kinetics, binding) 之比較方面，原則上生物相似藥品與參考藥品須具相等性，若有顯著相異處，會被排除在生物相似性藥品類別之外。其餘製程與原料物理化學性質相關之項目，雖允許有差異，但均需更多資料證明製程與結構相異處無臨床上有意義的差異。



表一、生物相似性藥品之品質相似性比較原則<sup>[6]</sup>

Factors impacting similarity	Criteria	Less data	More data
Expression system	Expression cell line and formulation	Same	Different
Manufacturing process	Amino acid sequence	Identical	May not be a biosimilar
Physicochemical properties	Protein structure	Highly similar	Different
Functional properties	Post translational modification	Highly similar	Different
Receptor binding	Kinetics, binding	Equivalent	May not be a biosimilar if not equivalent
Impurities	Process & product related impurities	Highly similar	Non-clinical data may be needed (e.g., toxicity) if different
Reference product and standard	Forced degradation	Highly similar	Different
Drug product	<b>Comprehensive understanding</b>	Expected	
Stability	<b>Thorough understanding of reference product</b>	Allows for good justification for similarity window	

(Ref: Ramanan S (Amgen) AHC Biotherapeutics Workshop 2015)

表一雖指出蛋白質一級結構之胺基酸序列須完全相同，不過，舉例如 C-terminal lysine 的變異 (variant)，通常可在哺乳類細胞與人體循環系統中移除，不會對蛋白質抗體作用機轉造成影響，又如 N-terminal pyroglutamate 之變異，雖可能影響藥物動力學之參數，但一般而言不易對生理作用造成影響<sup>[6,7]</sup>。諸如此類之胺基酸序列變異性，可在不影響藥品生理作用之前提下，普遍認定為不具臨床上有意義的差異。蛋白質高級結構的差異，包含蛋白質轉譯後修飾等差異等，在分析上不易有絕對定量值評估，大多為光譜圖形比對結果，如 Ultraviolet (UV) 圖譜、Fourier-Transform Infrared (FT-IR) 圖譜、Circular Dichroism (CD) 圖譜等，原則上與參考藥品比對結果須一致，雖可容許如游離硫醇基 (free thiol) 等相異處，但須證明游離硫醇基含量與參考藥品的差異並不顯著 (如： $< 1 \text{ mol/mol}$ )<sup>[6]</sup>。另外，蛋白質轉譯後修飾最常見醣化 (glycosylation) 修飾



之差異，如 N-glycan profile、sialic acid 相關之修飾，其餘尚有如電荷異質性 (charge heterogeneity)、結構大小異質性 (size heterogeneity)、製程與成品相關不純物 (process and product related impurities) 等變化，均有可能因製程不同，如用於表現蛋白質之細胞株有差異，而造成結構上細微的變化。相關差異通常須以多種方法驗證，如功能性檢測 (functional testing)、電荷圖像 (charge profile)、臨床免疫原性 (immunogenicity) 之比較等，並應以批次分析結果，比對臨床試驗結果，以合理說明蛋白質轉譯後修飾等之差異並不會影響臨床表現。

### Infliximab 生物相似性藥品之審查案例

Infliximab 為 tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) blocker，參考藥品 Remicade® 經美國 FDA 與歐盟 EMA 核准之適應症，涵蓋類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis)、僵直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis)、克隆氏症 (Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis)、乾癬性關節炎 (psoriatic arthritis) 與斑塊性乾癬 (plaque psoriasis)，主要用於緩解炎症等症狀<sup>[8,9]</sup>。美國與歐盟截至 2021 年底為止已核准 4 個 infliximab 之生物相似性藥品<sup>[10,11]</sup>，其中由韓國 Celltrion 廠所製造之生物相似性藥品 Inflectra®，於 2013 年及 2016 年分別經歐盟 EMA 與美國 FDA 核准為 Remicade® 之生物相似性藥品，在歐盟 EMA 與美國 FDA 針對 Inflectra® 所公開之審查報告中，可一窺兩大主管機關在「無臨床上有意義的差異」方面所要求之合理性說明為何。表二彙整審查報告中藥劑相似性評估中，比較結果呈現「不相似」之項目<sup>[12,13]</sup>。





表二、美國 FDA 與歐盟 EMA 於 Inflectra® (CT-P13) 藥劑相似性評估中，比較結果呈現「不相似」之項目<sup>[12,13]</sup>

Analytical method	CT-P13 vs. US Remicade®	CT-P13 vs. EU Remicade®
<b>Structure-related properties</b>		
Amino Acid Analysis (Hydrolysis)	Lower tyrosine (Tyr) and methionine (Met) values in CT-P13	Not mentioned
Peptide mapping in combination with MS/MS	Minor difference in oxidation and deamidation	Slightly higher oxidized variants in CT-P13
IEC-HPLC for Charge Variants	Low similarity (C-terminal lysine residues)	Lower values for the CT-P13 isoforms (C-terminal lysine variability)
HPAEC-PAD	Higher afucosylation (defined by G0 + Man5) in CT-P13	Difference in the level of afucosylated glycans, including Man5, G0 and G2
NP-UPLC Glycan Analysis for Glycosylation Analysis	Low similarity (G0, G0F, G1F and G2F)	
N-Linked Glycan Analysis by LC-MS	Low similarity (Lower amount of G0 and G0F in CT-P13)	
Non-reduced CE-SDS for Purity/Impurity	Higher levels of an H2L1 variant in CT-P13	Lower level of intact IgG in CT-P13 (increased H2L1 fragment)
SEC-HPLC for Purity/Impurity	Low similarity (higher levels of high molecular weight species)	Slightly higher levels of aggregates in CT-P13
SEC-MALS for Purity/Impurity	Low similarity	Not mentioned
Light Obscuration Particle Count Test / Micro-Flow Imaging (range of 1 to 5 microns)	Higher level of subvisible particulates in CT-P13	Within the Ph. Eur. specification
<b>Function-related properties</b>		
FcγRIIIa V Type Binding Affinity (SPR)	Low similarity	Reduced binding to FcγRIIIa (V and F hemizygotes) and FcγRIIIb in Inflectra®
FcγRIIIa F Type Binding Affinity (SPR)	Low similarity	Reduced binding to FcγRIIIa (V and F hemizygotes) and FcγRIIIb in Inflectra®
Ex Vivo Binding in 1% BSA with NK Cells (Transfected Jurkat cells as Target Cells and NK cells from Crohn's Disease Patients as Effector Cells)	Remicade® 20~25% higher binding than Inflectra®	Difference in mean relative binding affinities to isolated NK cells of healthy donors and Crohn's disease patients
Suppression of T Cell Proliferation by Regulatory Macrophages	Moderate similarity between EU Remicade® and US Remicade®	No difference for all genotypes from either healthy donors or Crohn's disease patients
Induction of Apoptosis by Reverse Signaling (FACS)	Moderate similarity between EU Remicade® and US Remicade®	No statistically significant differences



### Abbreviation

MS-MS: Tandem Mass Spectrometry

IEC-HPLC: Ion-Exchange Chromatography - High Performance Liquid Chromatography

HPAEC-PAD: High Performance Anion Exchange Chromatography with Pulsed Amperometric Detection

NP-UPLC: Normal Phase Ultra Performance - Liquid Chromatography

LC-MS: Liquid Chromatography - Mass Spectrometry

SEC-HPLC: Size Exclusion Chromatography - High Performance Chromatography

SEC-MALS: Size Exclusion Chromatography - Multiple Angle Laser Light Scattering

CE-SDS: Capillary Electrophoresis - Sodium Dodecyl Sulfate

Ph. Eur.: European Pharmacopoeia

SPR: Surface Plasmon Resonance

BSA: Bovine Serum Albumin

NK Cells: Nature Killer Cells

FACS: Fluorescence-Activated Cell Sorting

歐盟 EMA 審查報告公布日期為 2013 年<sup>[12]</sup>，較美國 FDA 審查報告 2016 年更早<sup>[13]</sup>，比較雙方對不相似項目之判斷，可觀察到歐盟與美國上市的參考藥品，在比對間有些微差異。不過美國 FDA 審查報告涵蓋範圍較廣，描述較為詳細，並非僅提供概括性總結，而是呈現各部門從初審階段至最終討論的所有過程，顯示美國 FDA 對相似性之審查要求完整考量，包含相似性判斷標準、合理性說明與相似性分析方法合適性等，2016 年之美國 FDA 審查報告列出較 2013 年歐盟 EMA 審查報告更多項建議，可略窺生物相似性藥品對 “state-of-the-art” 之實踐，亦應用於法規單位審查考量中。

### Infliximab 生物相似性藥品—結構相似性比對

在結構相似性比對方面，歐盟 EMA 與美國 FDA 之審查報告均認為 C-terminal lysine 之差異不會影響臨床上療效與安全性，在氧化之修飾比例上雖有差異，但均可依虐待試驗與長期安定性試驗之結果，說明差異對體外生理活性影響不大。不過，美國 FDA 審查報告中發現 amino acid analysis 之胺基酸比例，在 Tyr 與 Met 比例上較美國與歐盟之參考藥品 Remicade® 為低，經申請者重新執行分析後釐清該差異為分析方法之變異性，而非蛋白質結構上差異。在 IgG isoform 方面，歐盟 EMA 可接受申請者以 TNF  $\alpha$  binding affinity 與 in vitro TNF $\alpha$  neutralizing activity 相似性，說明較多之 H2L1 isoform 含量比例不會影響臨床上表現。美國 FDA 則認為較多之 H2L1 isoform 含量比例可能減低 Nature killer cells (NK)-dependent antibody-dependent cell-mediated



cytotoxicity (ADCC) activity，請申請者再提供更多批次分析數據，以說明 ADCC 差異並非由 H2L1 isoform 批次間變異性所導致。可能與 ADCC activity 相關之結構差異，尚有高分子量結構 (high molecular weight species, HMW species) 與醣化修飾 (glycosylation) 等性質。高分子量結構可能成為蛋白質凝集體 (aggregate)，更進而生成微粒物質 (subvisible particulates)。在歐盟 EMA 審查報告中，申請者說明高分子量結構比例較參考藥品為高，主要為檢測樣品取樣檢測時樣品架儲期不同所致之差異，。生物相似性藥品 Inflectra® 的微粒物質雖與歐盟參考藥品有差異，但均在歐洲藥典規定範圍內，因此歐盟 EMA 審查報告並未延伸出進一步議題。美國 FDA 審查報告則列舉微粒物質相關差異可能導因於分析批次數目較少，請申請者再提供更多批次的微粒物質分析結果，以減少分析方法變異性造成之差異。另針對高分子量結構比例較高之議題，美國 FDA 認為該結果尚在一般常見允收範圍內 (~0.5% < 1% HMW species)，再依臨床試驗 (Study CT-P13 3.4) 免疫原性 (immunogenicity) 評估結果，生物相似性藥品 Inflectra® 對美國的參考藥品並未發現有顯著差異，來解釋高分子量結構比例之差異不會導致臨床上的問題。針對醣化修飾中差異較大之 afucosylation 比例，歐盟 EMA 則認為 fucosylation 會影響抗體 Fc 功能<sup>[14]</sup>，請申請者於製程中管制醣化修飾之比例，並進一步要求原料藥規格中增列 Man5 (afucosylated glycan) 和 SA1+SA2 (charged glycans) 之允收範圍，與限縮 G0F+G1F+G2F (fucosylated glycans) 之允收範圍，藉由管制醣化修飾比例減少對藥品生理活性之影響。美國 FDA 則是將醣化修飾與前述 IgG isoform 比例之差異一併連結至 ADCC 體外活性比對，並請申請者再提供更多批次分析數據，以確認分析變異性的影響<sup>[15,16]</sup>。

### Infliximab 生物相似性藥品—歐盟對體外生物活性相似性比對之審查觀點

在 ADCC 體外活性比對方面，由於 Fc 相關 glycans 會影響抗體 IgG 對 Fc receptors 與 C1q 之結合，進而影響 ADCC 活性，歐盟 EMA 認為使用 NK cells 為 effector cells 之 ADCC 檢測方法，其敏感度 (sensitivity) 較高，在該方法中所發現生物相似性藥品與參考藥品之顯著差異，源自方法中所使用之 NK cells 為 Crohn's disease 病患所分離





出之細胞，相較於以 peripheral blood mononuclear cells (PBMC) 與 whole blood 兩種為 effector cells 之方法 (結果顯示無顯著差異)，細胞種類純度較高 (NK cells 為主)，該方法雖顯示有顯著差異，可能較難代表 ADCC 反應在體內之真實狀況。另外以 lipopolysaccharide (LPS) 刺激 monocytes 作為 target cell 之 ADCC 檢測方法，並未發現任何 ADCC 反應，EMA 認為這個結果可間接證明 infliximab 於體內之 ADCC 反應可能不顯著。歐盟審查報告中再以 Fc 相關之生理反應探討 fucosylation 差異對體內療效與安全性之影響，如 induction of regulatory macrophages 與 inhibition of T-cell proliferation 之 two-way allogeneic mixed lymphocyte reaction 之結果，均未顯示生物相似性藥品與參考藥品有顯著差異。綜上所述，歐盟 EMA 認為生物相似性藥品 Inflectra® 雖然在醣化修飾上有 afucosylated glycans 與參考藥品含量不同之議題，影響其對 FcγRIII 之受體親和力，並在以 NK cells 為 effector cells 之 ADCC 檢測方法中顯示較低之活性，但並不具有臨床上顯著性。

### Infliximab 生物相似性藥品—美國對體外生物活性相似性比對之審查觀點

美國 FDA 針對申請者所提出之回復，包含以更多批次分析體外 ADCC 反應，以及多種方法驗證 ADCC 反應等，雖在「以 PBMC 做為 effector cells 評估 ADCC 更趨近生理狀況」此點無進一步意見，但指出以 NK cells 作為 effector cells 之評估方法，因方法敏感度較高，有可能更精確地分辨評估 infliximab 所造成之 ADCC 反應 差異。申請者雖認為 H2L1 isoforms、HMW species 等美國 FDA 所提出之議題並不會顯著影響 ADCC 活性，但美國 FDA 初審審查認為，在回復中所提供之 ADCC 與 FcγRIIIa 關聯性評估結果以及其他學術參考文獻，均說明 FcγRIIIa 受體結合與 ADCC 反應相關，須進一步限縮原料藥規格中 FcγRIIIa 結合能力允收標準。申請者基於文獻與廠內試驗結果，認為 ADCC 並非 infliximab 之主要作用機轉，美國 FDA 審查報告中顯示，初審審查對申請者所提出之佐證與文獻，如：認為 50% serum 之試驗條件更接近疾病生理狀況、文獻說明 ADCC 反應在 IBD 患者並不顯著、certolizumab 缺少 Fc 片段不會導致 ADCC 但仍有 TNF-blocker 療效、PBMC 較 NK cell 更具代表性等，並非全然同意。初審審查





於審查報告中舉例如 Enbrel® 雖在體外試驗可造成 ADCC 反應，與本品 Inflectra® 體外比對試驗有類似的結果（與 Remicade® 比較，ADCC 反應較低），但 Enbrel® 在臨床試驗無法證明對 Crohn's disease 之療效（本品 Inflectra® 所欲涵蓋之適應症），因此美國 FDA 核准之 Enbrel® 仿單中並未涵蓋 Crohn's disease 適應症。申請者雖以 LPS 活化之 monocytes 所產生 transmembrane TNF $\alpha$  (tmTNF $\alpha$ ) 表現量過低，認為 infliximab 不足以引發 ADCC 反應，但美國 FDA 初審審查認為申請者僅有採樣一個時間點，試驗方法設計無法確認活化後期之 membrane TNF $\alpha$  (mTNF $\alpha$ ) 表現量，而且 infliximab 會產生 ADCC 之作用目標應為 mTNF $\alpha$ + activated T-cells，而非試驗模式所採用之 monocytes。

美國 FDA 審查報告中由初審審查另撰文 “CDER assessment of the medical and scientific literature concerning the MoA of infliximab”，其中彙整多篇學術論文意見（表三）與其他類似機轉之生物藥品審查經驗（表四），最終認為 infliximab 主要作用機轉為結合並中和 TNF $\alpha$ ，ADCC 並非所申請適應症之主要作用機轉，但仍有可能影響發炎性腸道疾病病患（表三），應另以其他方法證明與參考藥品之相似性，或說明其差異不會影響療效與安全性<sup>[15,16]</sup>。歐盟與美國審查報告中，針對 induction of regulatory macrophages 與 apoptotic effects by reverse signaling 之相似性比較，顯然有不同的評估結果，歐盟審查報告中認為結果具可比性，不過美國審查報告中認為相關評估方法並未經過完整確效，且歐盟與美國雙方各自上市之參考藥品可比性較低，但試驗藥品與美國參考藥品比較，具有高度相似性 (highly similar)，因此美國審查報告並未針對此項比較延伸進一步議題。



表三、參考藥品 Remicade®於風濕病 (rheumatology) 相關適應症與發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease, IBD) 相關適應症之作用機轉彙整表<sup>[16]</sup>

Mechanism of Action of Remicade	Rheumatology Indications	Inflammatory Bowel Disease (IBD) Indications
Blocking TNFR1 and TNFR2 activity via binding and neutralization of s/tmTNF	Yes	Yes
<b>Reverse (outside-to-inside) signaling via tmTNF</b>		
Apoptosis of lamina propria activated T cells	-	Likely
Suppression of cytokine secretion	-	Likely
<b>Mechanisms involving the Fc region of the antibody</b>		
Induction of complement-dependent cytotoxicity (CDC) on tmTNF-expressing target cells (via C1q binding)	-	Plausible
Induction of ADCC on tmTNF-expressing target cells (via FcγRIIIa binding expressed on effector cells)	-	Plausible
Induction of regulatory Mφ in mucosal healing	-	Plausible

表四、美國 FDA 審查類似機轉生物藥品之機轉與適應症彙整表<sup>[16]</sup>

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab
<b>Mechanism</b>					
ADCC	High	Low	High	High	None
CDC	High	Low	High	High	None
<b>Indication</b>					
RA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CD/UC	Yes/Yes	No/NS	Yes/Yes	NS/Yes	Yes#/NS

**Abbreviation**

ADCC: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

CDC: Complement-dependent cytotoxicity

RA: Rheumatoid arthritis

CD: Crohn's disease

UC: Ulcerative colitis

NS: Not studied

# approved indication in CD is based on reducing signs and symptoms and maintaining clinical response rather than achieving and maintaining/sustaining remission



## Infliximab 生物相似性藥品—臨床免疫原性相關比較

歐盟 EMA 審查報告中，針對免疫原性相關之試驗，認定結論為生物相似性藥品與參考藥品相似 (similar)，具可比性 (comparable) 或無顯著差異 (no difference)，主要牽涉免疫原性之兩個臨床試驗，生物相似性藥品與參考藥品均無明顯差異<sup>[15]</sup>。美國 FDA 審查報告中，列出較歐盟 EMA 審查報告中更多與 immunogenicity 相關之臨床試驗 (CT-P13 3.1, CT-P13 1.1, B1P13101, CT-P13 1.4, CT-P13 3.2, CT-P13 1.3, CT-P13 3.4)，其中 Study CT-P13 3.4 之期間分析 (interim analysis) 顯示，三方比較中，歐盟的參考藥品 anti-drug antibody (ADA) 測定結果在數值上較高，可能導因於組內人數較少，美國參考藥品與生物相似性藥品對 IBD 病患在 5 mg/kg 之投藥劑量組則具可比性，其他臨床試驗免疫原性評估方面，雖在數值上有差異，但並未顯著影響藥物動力學參數<sup>[17]</sup>。基於品質比較試驗、動物試驗與臨床試驗整體結果，美國 FDA 最終依據：1) FcγRIII 受體結合試驗檢測結果仍在美國參考藥品之品質範圍內 (mean ± 3SD)；2) ADCC 為 TNF inhibitor 眾多作用機轉之一，無 ADCC 作用之藥品亦有核准用於治療 Crohn's Disease (如 certolizumab)；及 3) 過去 IBD 臨床試驗設計，通常以可達最大療效之劑量與療程為主，因此臨床試驗結果不易區辨 ADCC 與 FcγRIII 受體結合率有差異之影響，最終同意生物相似性藥品之適應症可外推至 IBD。Advisory Committee 討論醣化修飾、蛋白質凝集體 (aggregates) 與電荷異構物 (charge isoforms) 之差異時，雖認為有不確定性 (uncertainty)，但跟其他生物製劑檢測結果差異不大，最終投票決議在整體證據 (totality-of-the-evidence) 評估下，共有 21 票同意，3 票反對，可依所提供證據適用之適應症核發許可<sup>[18]</sup>。

## Infliximab 生物相似性藥品在歐盟與美國審查觀點之比較

由 infliximab 生物相似性藥品 Inflectra® 審查報告，可觀察到歐盟 EMA 與美國 FDA 在藥品審查，各部門間審查聯繫相當緊密，所有在體外試驗觀察到的差異，均會連結至體內試驗/臨床試驗結果一併討論，美國 FDA 審查報告更可觀察到從初審至最終審議會評估過程，初審所提出的議題，即使申請者所提供回復並未切中初審審查重點，仍



可依其他部門支持性資料確認最終對療效與安全性的影響是否顯著，反映美國 FDA 所提出“totality-of-the-evidence”之審查原則。在相似性評估標準上，歐盟 EMA 審查報告並未明確說明“comparable”之判定依據，但有說明主成分規格允收標準大部分依據“mean values  $\pm 3 \times$  standard deviation (SD)”訂定<sup>[14]</sup>。美國 FDA 之相似性評估標準，於審查報告中可發現主要依據仍為已撤銷之指引草案“Statistical approaches to evaluate analytical similarity”<sup>[19]</sup>，與療效機轉密切相關之體外活性試驗，TNF $\alpha$  neutralization activity 與 TNF $\alpha$  binding affinity，以  $1.5\sigma$  (reference product variability) 作為相等性臨界值 (equivalence margin)，計算生物相似性藥品檢測數值差異性之 90%信賴區間是否落在參考藥品的臨界值區間內<sup>[20]</sup>。其餘評估相似性的方式，大部分採用“mean  $\pm 3SD$ ”，符合現行指引草案“Development of therapeutic protein biosimilars: comparative analytical assessment and other quality-related considerations”品質範圍 (quality range) 之建議<sup>[21]</sup>。不過，雖然現行指引草案已無相等性臨界值之建議，於 2021 年美國 FDA 核准之生物相似性藥品 Yusimry®的審查報告中，仍可見“equivalence testing”運用於關鍵品質屬性之評估。在體內藥物動力學參數的評估方面，美國 FDA 與歐盟 EMA 均採用 80%至 125%之生體相等性試驗標準，並未訂定其他評估指標<sup>[17,22]</sup>。

### 生物相似性藥品上市後藥物安全監測管理

歐盟要求生物相似性藥品於申請時檢送風險管理計畫 (risk management plan)，其中包含安全性規格 (safety specification)、藥物安全監測計畫 (pharmacovigilance plan)、上市後療效研究計畫 (plans for post-authorisation efficacy studies) 與風險降低措施測量 (risk minimization measures)<sup>[23]</sup>。歐盟 EMA 之 Inflectra®審查報告中描述風險管理計畫涵蓋項目，基於臨床試驗 (Study CT-P13 3.1) 有觀測到嚴重感染 (如結核病(tuberculosis)案例數較高)，以及參考藥品 Remicade®所觀察到的罕見不良事件，如惡性腫瘤(malignancies)與淋巴增生病變 (lymphoproliferative disorder)，因此將相關不良事件案例列為上市後密切監測項目<sup>[15]</sup>。





美國 FDA 針對生物相似性藥品上市後藥物安全監測管理，須考量藥品個別安全性或療效，並應可區辨生物相似性藥品與參考藥品個別導致之不良事件，尤其針對嚴重且罕見之潛在風險，如免疫原性相關風險，可能無法於上市前臨床試驗之少量受試者資訊中得知，須於上市後設計合適之監測計畫<sup>[5]</sup>。Inflectra®即於韓國上市後針對免疫原性設計臨床試驗 (Study CT-P13 3.4)，並於美國 FDA 審查報告中顯示期間分析 (interim analysis) 結果，並未發現與美國參考藥品有顯著差異<sup>[17]</sup>。美國 FDA 於 2011 年修訂 TNF blocker 安全溝通資訊，導因於持續收到青少年與年輕成人於使用 TNF blocker 治療 Crohn's disease 與 ulcerative colitis 時，發生 hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL) 之不良事件通報，而要求製造者增列針對兒童與青少年產生惡性腫瘤相關監測<sup>[24]</sup>。

我國亦於生物相似性藥品查驗登記基準中，要求生物相似性藥品於申請時，依參考藥品之特定風險，提供藥物安全監測計畫評估生物相似性藥品上市後臨床安全性，並視參考藥品現行資訊擬定風險管理計畫，同時亦會由主管機關依國際與國內使用現況公告風險管理計畫書<sup>[1]</sup>。如民國 111 年 1 月 28 日衛授食字第 1111400561 號公告「腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品上市後風險管理計畫書」，其中考量使用 TNF $\alpha$  blocker 可能再次活化 B 型/C 型肝炎，或造成結核病感染，因此要求持有含腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品許可證之藥商，依前述風險管理計畫書，於上市後風險管理計畫書中擬定風險管控措施<sup>[25]</sup>。

在療效評估方面，上市後生物相似性藥品是否與參考藥品有差異，依歐盟 EMA 於 2019 年所公布之 “Biosimilars in the EU – Information guide for healthcare professionals”，歐盟於過去 10 年來藥品監測系統之資料顯示，已上市之生物相似性藥品並未發現與參考藥品有顯著差異<sup>[26]</sup>。其他研究單位或醫療機構所執行之各種小型臨床試驗，亦未發現有明顯差異。以 infliximab 為例，一項由挪威醫療機構主導之隨機分配、雙盲、平行設計、多中心、不劣性第四期臨床試驗 (NOR-SWITCH)，於 2014 年 10 月 24 日至 2015 年 6 月 8 日，共收納 482 位受試者，受試者均為經診斷具有



infliximab 任一適應症之患者，經參考藥品治療至少 6 個月後，隨機分配 241 人至持續使用參考藥品組，241 人換藥至生物相似性藥品組，主要療效指標為特定疾病複合式評估指標 (disease specific composite) 之惡化狀況，以不劣性臨界值 (non-inferiority margin) 為 15% 評估。雖然個別適應症之樣本檢定力 (power) 不足，仍顯示參考藥品更換為生物相似性藥品之組別後，並未在療效安全性評估上顯著劣於原本持續使用的參考藥品組別<sup>[27]</sup>。

## 結語

相較於我國核准 20 張生物相似性藥品許可證(統計至 2021 年 12 月底)<sup>[28]</sup>，以及美國核准 33 項生物相似性藥品(統計至 2021 年 12 月底)<sup>[10]</sup>，歐盟(2006 年起)核准之生物相似性藥品高達 69 項(統計至 2021 年 12 月底)<sup>[11]</sup>，並於歐盟 EMA 2019 年發布之 “Biosimilars in the EU – Information guide for healthcare professionals” 說明，經過 10 年以上的觀察，認為歐盟所核准之生物相似性藥品在療效與安全性上並無顯著差異<sup>[26]</sup>。依現行審查方法，雖然國際上各國所採用之相似性標準不盡相同，相關之相似性標準協合也尚在進行中，但現行臨床治療監測結果，也並未顯示相似性標準所造成之顯著差異，各國仍相當重視生物相似性藥品在上市後之持續監測結果，以確保病人之用藥有效性及安全性。然無可避免的，仍有可能依藥品特性與審查當時之科學證據而有特殊考量，如 Avsola® (infliximab-axxq) 於 2018 年美國 FDA 審查報告中指出，FDA 要求廠商於上市後承諾 (post-marketing commitments) 中，加強對 Fc-domain-mediated effector function (ADCC 相關檢測) 之管制，並要求於原料藥規格中增列管制項目<sup>[29]</sup>。因各國法規單位法規尚未在細項審查標準上完全協合，且科學與時俱進，建議於研發階段早期與主管機關協商，依現行科學進展狀況，對應個別產品之特殊考量。

## 致謝

本稿經醫藥品查驗中心新藥科技組資深臨床小組長陳紀勳醫師、審查員歐岱欣藥師與藥劑科技組資深生物藥劑化學製造管制審查員張瑩徹博士提供修訂建議，特此致謝。



## 參考文獻

1. 衛生福利部食品藥物管理署(民國 110 年 10 月)。生物相似性藥品查驗登記基準。衛生福利部衛授食字第 1101410324 號公告。
2. EMA. (2014). Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 1.
3. European Communities. (2001). Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. L 311/67.
4. U.S. Congress. United States Code: The Public Health Service, 42 U.S.C. subsection 351 (k). 2022.
5. FDA. (2015). Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. FDA-2011-D-0605
6. IPFP Biosimilars Working Group. (2018). The basics of analytical comparability of biosimilar monoclonal antibody for regulatory reviewers.
7. H. Liu et al., In vitro and in vivo modifications of recombinant and human IgG antibodies, MAbs, 6(5):1145-1154, 2014.
8. FDA. (2021). Remicade Label. URL available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/103772s5401bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103772s5401bl.pdf) [accessed 15 Feb 2022]
9. EMA. Remicade Product Information. URL available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_en.pdf) [accessed 15 Feb 2022]
10. FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drug (Search by Infliximab). URL available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> [accessed 15 Feb 2022]
11. EMA. Search for Medicines (Infliximab). URL available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> [accessed 15 Feb 2022]
12. EMA. Inflectra. URL available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inflectra> [accessed



15 Feb 2022]

13. FDA. Inflectra (Infliximab-dyyb) for Injection. URL available at:  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process> [accessed 15 Feb 2022]
14. N. A. Pereira et al., The “less-is-more” in therapeutic antibodies: afucosylated anti-cancer antibodies with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity, *mAbs*, 10(5), 693-711
15. EMA. (2013). Assessment report: Inflectra. URL available at:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inflectra-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inflectra-epar-public-assessment-report_en.pdf) [accessed 15 Feb 2022]
16. FDA. (2016). Inflectra (Infliximab-dyyb) for Injection: Chemistry Review(s). URL available at:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/125544Orig1s000ChemR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/125544Orig1s000ChemR.pdf) [accessed 15 Feb 2022]
17. FDA. (2016). Inflectra (Infliximab-dyyb) for Injection: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s). URL available at:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/125544Orig1s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/125544Orig1s000ClinPharmR.pdf) [accessed 15 Feb 2022]
18. FDA. (2016). Inflectra (Infliximab-dyyb) for Injection: Cross Discipline Team Leader Review. URL available at:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/125544Orig1s000CrossR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/125544Orig1s000CrossR.pdf) [accessed 15 Feb 2022]
19. FDA. (2017). Statistical approaches to evaluate analytical similarity (withdrawn).
20. FDA. (2016). Inflectra (Infliximab-dyyb) for Injection: Statistical Review(s). URL available at:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/125544Orig1s000StatR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/125544Orig1s000StatR.pdf) [accessed 15 Feb 2022]
21. FDA. (2019). Development of therapeutic protein biosimilars: comparative analytical assessment and other quality-related considerations. FDA-2019-





- D-2102
22. FDA. (2021). Yusimry (Adalimumab-aqvh) injection: Product Quality Review(s). URL available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2022/761216Orig1s000ChemR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/761216Orig1s000ChemR.pdf) [accessed 15 Feb 2022]
  23. European Communities. (2012). Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. L 159/5.
  24. FDA. (2011). Drug Safety Communication: Safety Review update on reports of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine. URL available at: <http://wayback.archive-it.org/7993/20161022203927/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm> [accessed 15 Feb 2022]
  25. 衛生福利部食品藥物管理署 (民國 111 年 1 月)。腫瘤壞死因子阻斷劑類藥品上市後風險管理計畫書。衛生福利部衛授食字第 1111400561 號公告。
  26. EMA. (2019). Biosimilars in the EU – Information guide for healthcare professionals.
  27. NOR-SWITCH. K. J ørgensen et al., Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomized, double-blind, non-inferiority trial, *Lancet*, 389(10086): 2304-2316, 2017.
  28. 衛生福利部食品藥物管理署。生物相似性藥品專區核准上市清單。取自：<https://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=11262>, [民國 111 年 2 月 15 日]
  29. FDA. (2016). Inflectra (Infliximab-axxq) for Injection: Approval letter(s). URL available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/761086Orig1s0](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761086Orig1s0)



[00Approv.pdf](#) [accessed 24 Feb 2022]