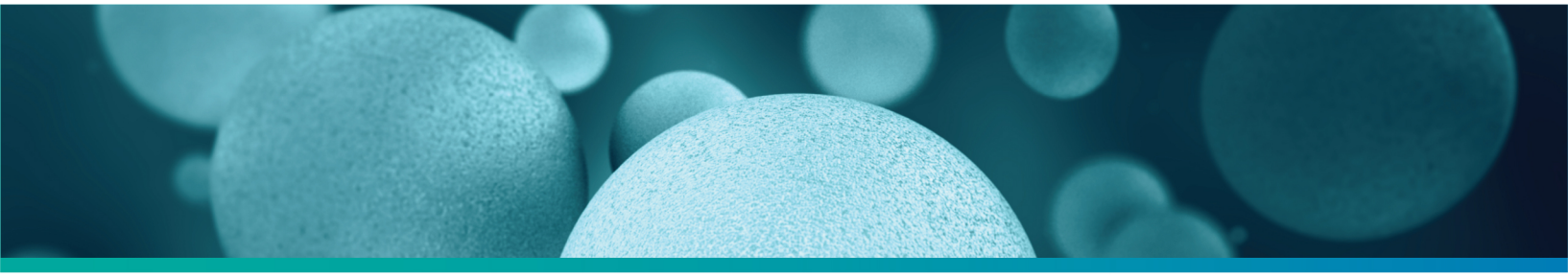
VOLUME
12

生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL



醫學特刊

2019 年 11 月 01 日 發行

- 生物相似藥在乳癌治療的發展
- 生物相似藥在乳癌治療的發展評論

ISSN 1999-9364

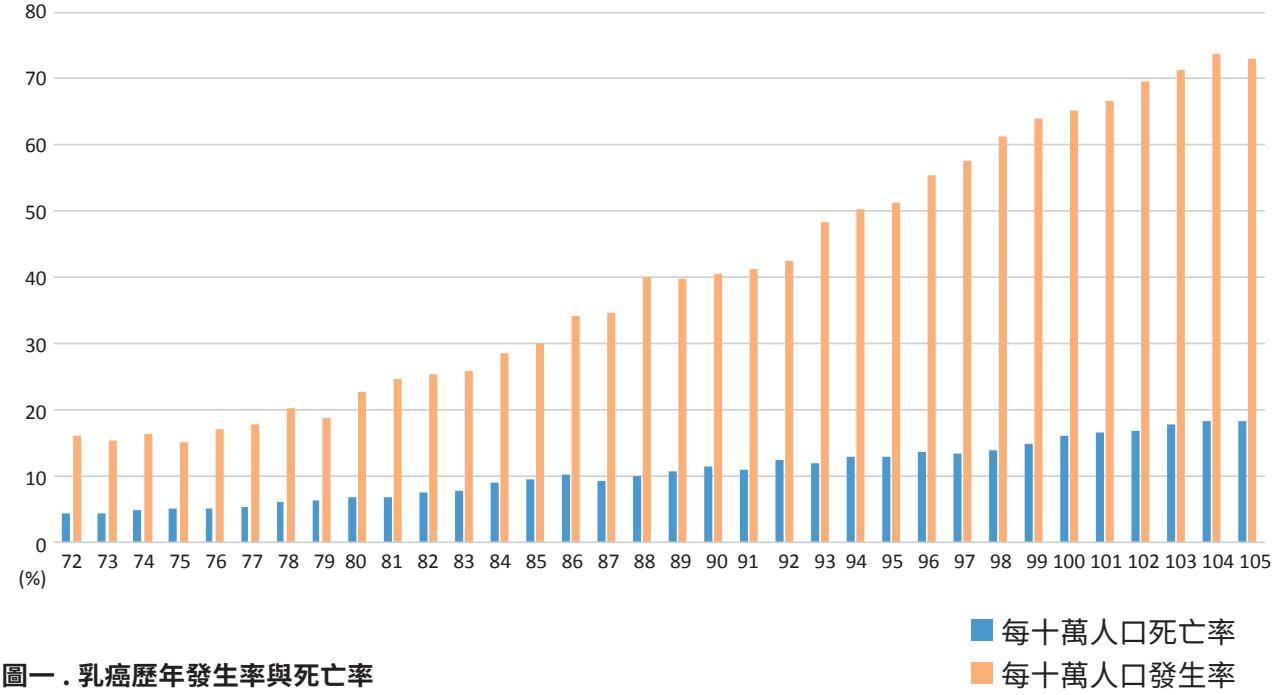
特別專題

生物相似藥在乳癌治療的發展

生物醫學編輯部 [1]

最新公布的癌登資料顯示 [1]，乳癌發生率已經高居所有癌症的第一位，回顧歷年癌登資料(圖一)，乳癌的發生率在過去的三十五年間成長了4.5倍，因此，乳癌治療便成為重要的健保給付項目之一。

自從民國84年開始施行健保制度，乳癌的相關治療藥物就在第一波被收錄給付；治療HER2陽性乳癌的單株抗體trastuzumab為十七年前第一個在國內獲得健保給付的標靶藥物，對於罹患乳癌的女性同胞來說是一大福音。Trastuzumab療效卓著，但因為藥價不斐，給付初期僅限用於轉移性乳癌的患者，直到民國99年一月，健保將前一年度的藥價調整節餘用作放寬早期乳癌持續治療之給付，使得HER2陽性乳癌患者的照護獲得更加廣泛的涵蓋。即便如此，依照國際治療指引建議，雖然trastuzumab為HER2陽性但淋巴結未發



圖一．乳癌歷年發生率與死亡率

通訊作者：許樂仁 藥師
電話：02-2778-7711
地址：106 台北市大安區忠孝東路三段 249-1 號 10 樓

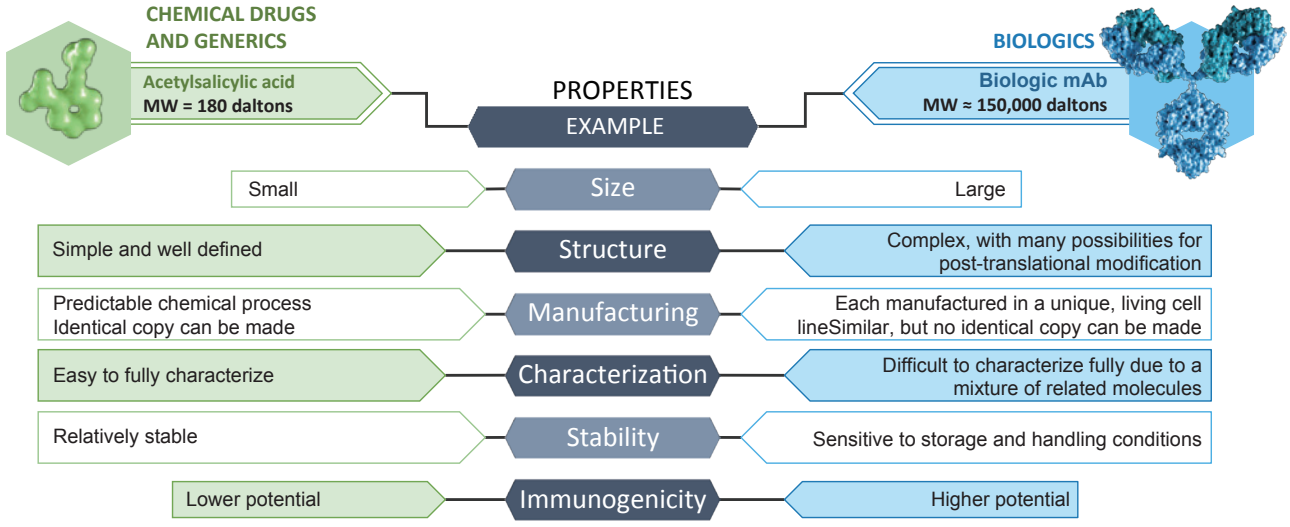
現轉移的早期乳癌患者之標準治療，健保仍未給付此一族群。

根據健保署 107 年癌症統計資料顯示 [2]，乳癌治療藥費高達新台幣 67.3 億元，其中當年度 trastuzumab 健保給付金額高達 22 億，佔整體乳癌藥費近三分之一，在健保整體預算有限的情況下，必須有效地開源節流，才能讓更多的新治療藥物納入健保給付，又不至於犧牲醫療人員的業務所得。

有許多臨床試驗嘗試探討 HER2 陽性的乳癌病人在接受術後輔助治療，使用較短療程的 trastuzumab 能否與標準的 12 個月療程達到同樣療效，以縮短療程減輕經濟負擔。但無論是 9 周療程的 Short-HER 試驗 [3] 或半年療程的 PHARE 試驗 [4]，都沒有達到不劣性的目標，僅有 PERSEPHONE 試驗顯示 6 個月的療程不劣於 12 個月的療程 [5]。統整目前縮短 trastuzumab 療程的試驗，統合分析的結果仍支持 12 個月的標準治療。透過縮短療程減低藥物花費似乎行不通，目前看來要從減少藥物本身的花費著手。

藥物治療成效與藥物品質息息相關，在癌症或自體免疫疾病等的領域中，更是與生死連動。在原開發藥品專利到期後，如何減輕健保財政負擔，增加給付人數並讓新治療藥物能加速納保？小分子藥物有學名藥可替代以降低藥費，而大分子的生物製劑，就需要引進生物相似藥 (Biosimilar)，在不影響療效下減輕財政負擔。

蛋白質藥物大多具有複雜的立體結構，即便是相同的胺基酸序列，不同的轉譯後修飾 (Post-translational modification) 會導致功能性立體結構的差異，故開發生物相似藥時無法完全複製原始參考藥品的結構 (圖二)。包括歐盟、美國及 WHO 對於生物相似藥的定義，以該藥品與原參考用生物製劑是否在品質、生物活性、臨床安全性及臨床有效性都能達到「相似」的認定；歐盟最早在 2004 年已陸續建立生物



圖二 . 小分子藥物與生物製劑的比較

相似藥的相關規範及準則，日本及美國則是到 2009 及 2010 年才陸續公布生物相似藥的相關規範。

參考上述各國生物相似藥相關規範，在選定細胞株發展生物相似藥後，候選分子需進行各種定性分析 (又稱為關鍵品質屬性 [Critical Quality Attribute, CQA]) 與參考藥品進行比較 [6]。關鍵品質屬性為藥品當中可能影響安全性、效價 [7]、藥動學 [8] 與整體品質的相關要素 [9]。蛋白質轉譯後修飾也屬於關鍵品質屬性之一 (表一)，

重要性	關鍵品質屬性	臨床相關性與影響
極重要	三級立體結構、ADCC 活性	非常顯著
重要	FcRn 結合力、多醣基	顯著
中等	分子量、不可見微粒	中等
普通	其他非醣基化轉譯後修飾	可接受

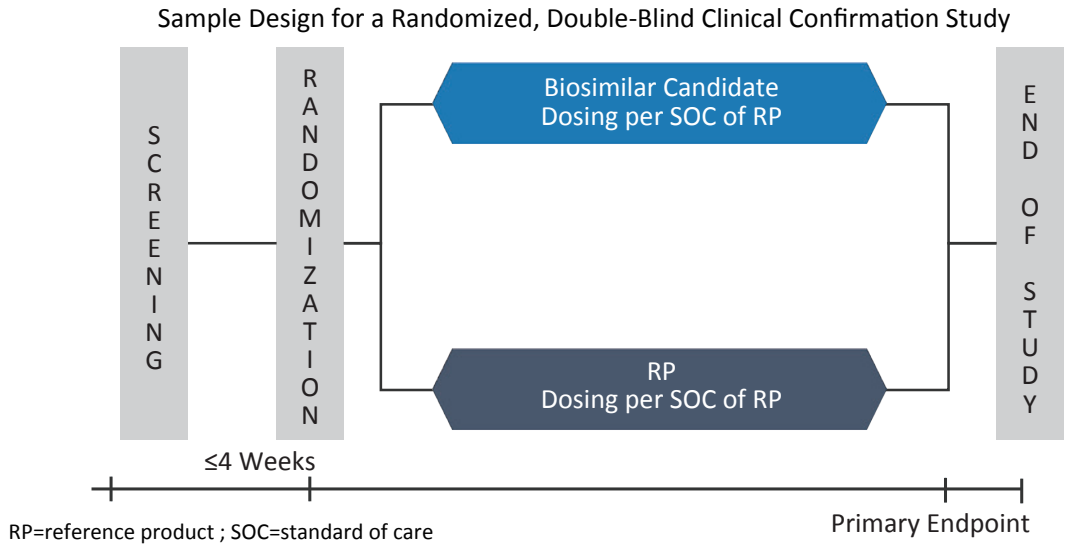
ADCC: Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity; FcRn: neonatal Fc receptor

表一 . 主管單位對於關鍵品質屬性項目重要性評比

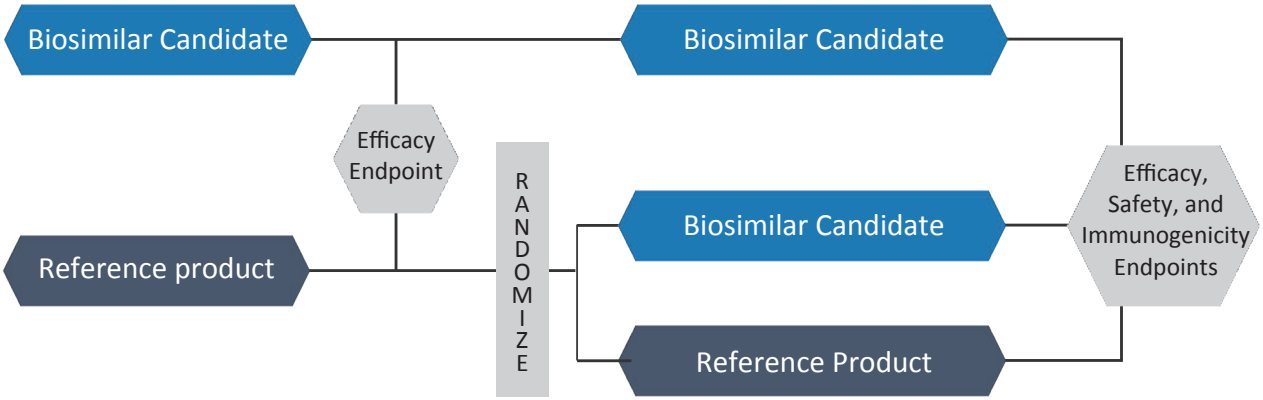
例如醣基化加入影響藥動學特性的寡甘露糖 (oligomannose) 多醣鍊，達到減少廓清時間的效果 [8]。其他轉譯後修飾則可能改變蛋白質的免疫抗原性 (Immunogenicity)[10,11]，影響安全性與療效。

由於生物相似藥是大分子蛋白質藥物，除了療效及安全性外，體內的免疫抗原性始終是備受關注的焦點，有別於小分子學名藥只需要確認藥物動力學中生體相等性是原參考藥品的 80.00-125.00% 即可 [12]，生物相似藥必須要選擇一個原參考藥品的適應症族群，進行療效相等性 (equivalence) 的雙盲、隨機分配臨床試驗，並同時評估療效、安全性及免疫抗原性 [13]，試驗結果須達到原先設定的試驗終點才符合生物相似藥的標準 (圖三)。

有些生物相似藥會更加嚴謹地進一步執行單臂轉換 (single switch) 的試驗 (圖四)[14]，評估從原參考藥品轉換為生物相似藥的療效之外，也同時追蹤一開始即使用生物相似藥，與從原參考藥品轉換成生物相似藥的患者，其長期療效、安全性及免疫抗原性是否有所差異。



圖三 . 生物相似藥與原參考藥品的相似度臨床試驗設計

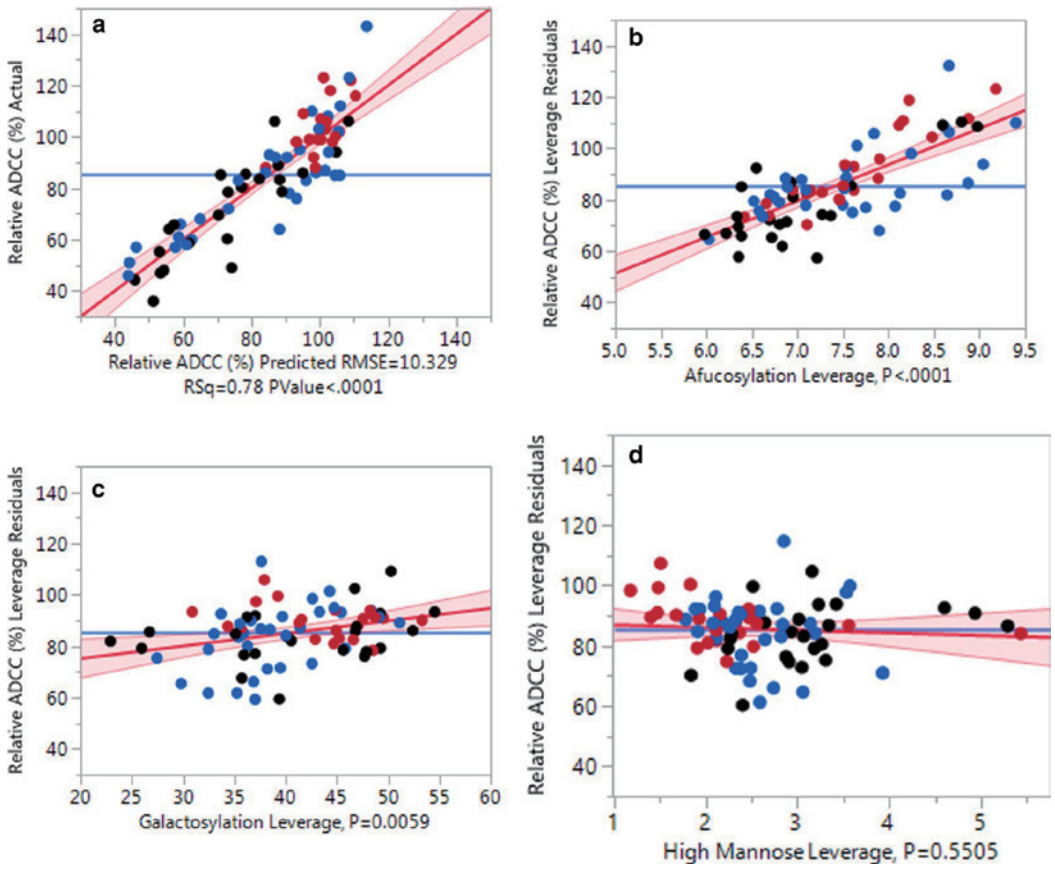


圖四．單臂轉換試驗設計

回到乳癌的治療，trastuzumab 的專利在歐洲已於 2014 年到期，而美國則是到 2019 年。以 trastuzumab 的生物相似藥 ABP 980 為例，與 trastuzumab 作為參考藥品進行關鍵品質屬性分析，其中最為重要的是抗體依賴性細胞媒介毒殺作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC) 活性，ADCC 主要由天然殺手細胞 (Natural killer cell) 上的 FcγRIIIa (CD16a) 和抗體分子結合啟動細胞毒殺反應，活性強弱與抗體分子轉譯後修飾的醣基化有關，例如無岩藻醣化 (afucosylated) 及半乳醣化 (galactosylated) 的程度皆會影響 FcγRIIIa 與抗體分子親和力及 ADCC 活性，醣基化程度越高，ADCC 活性也越高 [15]。事實上，在進行 ABP 980 與美國廠 trastuzumab 參考藥品 (23 批次) 及歐洲廠 trastuzumab 參考藥品 (33 批次) 多批次 ADCC 活性分析的研究結果顯示，不同廠區不同批次的 trastuzumab 參考藥品之醣基化差異度的分佈相對離散，使得 ADCC 活性批次間亦有所差異 (圖五)，而 ABP 980 的醣基化組成及 ADCC 活性均落在 trastuzumab 參考藥品範圍內 [15]。

在美國 FDA 公布的生物相似藥與參考藥品臨床藥理學生物相似性檢驗的規定中 [16]，其目的與一般新藥開發的第一期臨床試驗目的不同，一般新藥開發的第一期臨床試驗為評估新藥安全性、耐受性及決定用於後續試驗階段的最大耐受劑量 (maximum tolerated dose, MTD)，生物相似藥的第一期臨床試驗主要為確認生物相似藥的免疫抗原性、藥物動力學 (Pharmacokinetic) 及藥效學 (pharmacodynamic) 性質是否與參考藥品相似。以 ABP 980 的第一期臨床試驗為例，依照 FDA 規定由健康受試者隨機分配為三組，接受後續第三期臨床試驗將可能使用到歐洲或美國廠 trastuzumab 參考藥品的任一批次或 ABP 980，結果顯示在藥物動力學、安全性與耐受性上，ABP 980 與不同批次來源的 trastuzumab 參考藥品都有極高的相似性 [17]。

生物相似藥第三期臨床試驗設計的重點則是在證明生物相似藥與參考藥品的療效相等性 (equivalence)，要特別注意的是，相等性試驗 (equivalence study) 設計之目的需要同時證明非劣於 (Not inferior) 且不優於 (Not superior) 參考藥品，這是與目的在證明非劣於對照組的非劣性試驗 (Noninferiority study) 容易混淆之

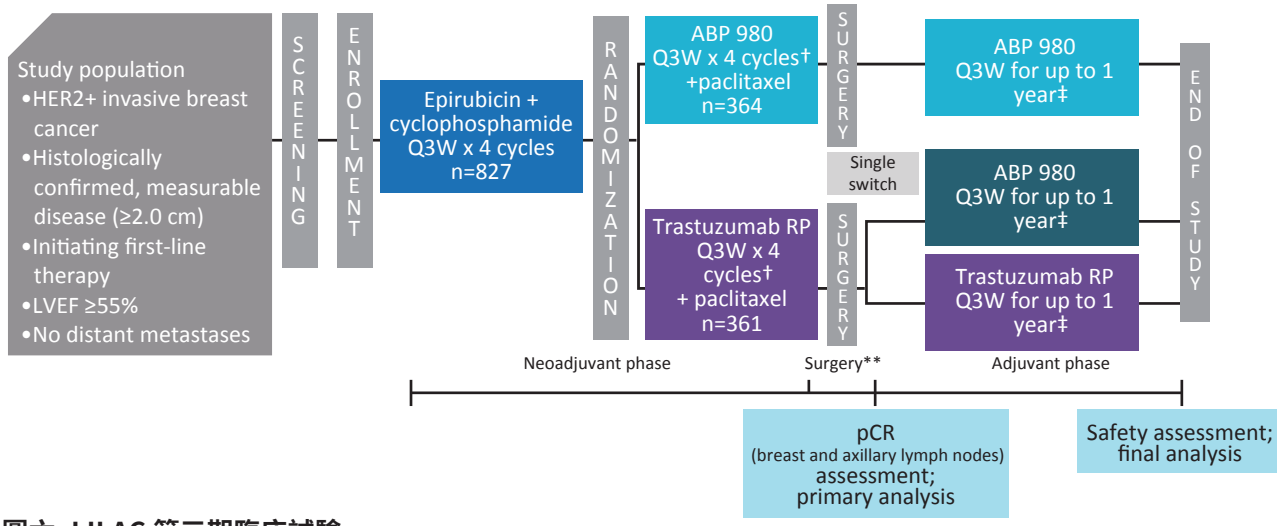


(紅點 =ABP 980，藍點 = 歐洲廠 trastuzumab 參考藥品， 黑點 = 美國廠 trastuzumab 參考藥品)
圖五 .ADCC 活性與 trastuzumab 分子不同醣基化組成之相關性

處。另一項重點則是適應症擴展 (Extrapolation of indications)，在選擇具適當敏感性的試驗族群 (Sensitivity population) 及試驗終點 (Sensitivity endpoint)，透過完成特定適應症的第三期試驗，生物相似藥的安全性和療效數據可以擴展至參考藥品已核准而生物相似藥未執行臨床試驗的其餘適應症，以縮短冗長的開發期 [18,19] 以及減少成本費用 [18,20]。

2018 年發表在 Lancet Oncology 的 ABP 980 與 trastuzumab 參考藥品對照的 LILAC 第三期試驗 [21]，選擇接受 neoadjuvant 的 HER2 陽性乳癌病人作為敏感性試驗族群來進行研究，並且在研究設計上除了雙盲及隨機分配外，同時設計了單臂轉換試驗 (圖六)。病人一開始會隨機分配至 ABP 980 或 trastuzumab 參考藥品組，經過 4 個週期的治療後進行手術，原先以 neoadjuvant 治療被分派到 trastuzumab 參考藥品組的病人，進入 adjuvant 的治療時會再次進行隨機分配，進入 ABP 980 或 trastuzumab 參考藥品組。

此研究在設計上透過 neoadjuvant 的病人作為敏感性試驗族群，以病理完全反應 (pathological complete response, pCR) 來證明 ABP 980 在療效及安全性上皆相似於 trastuzumab 參考藥品，也是唯一透過單臂轉換試驗的設計，來證實 ABP 980 及 trastuzumab 參考藥品兩者在臨床上具有單一



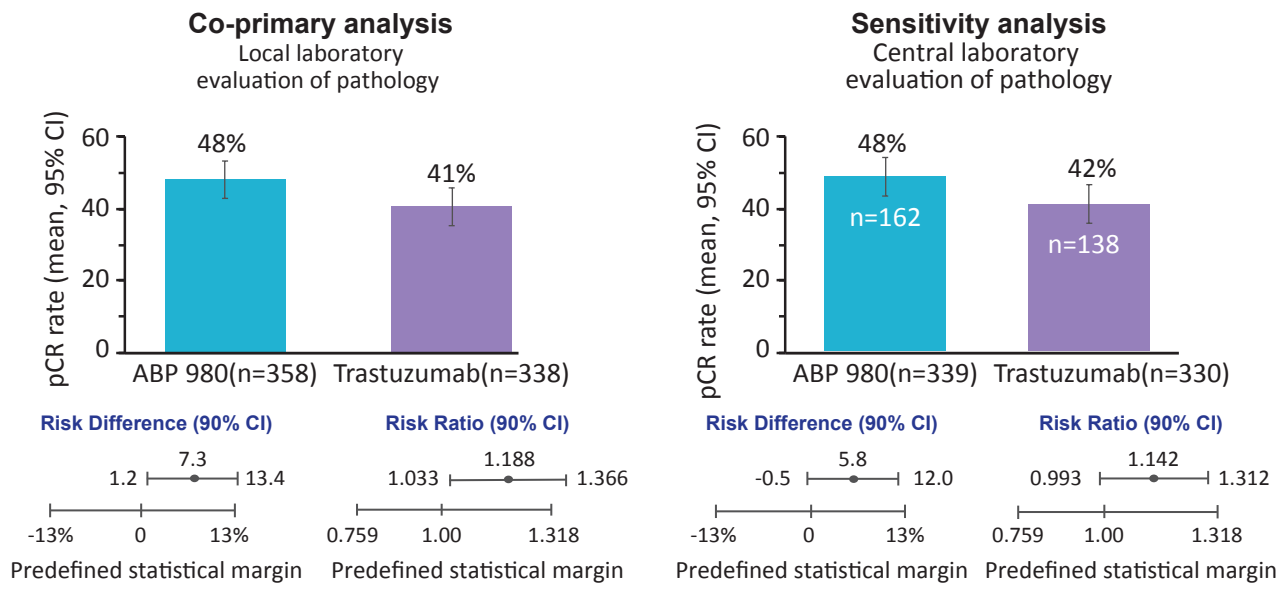
圖六 .LILAC 第三期臨床試驗

互換性。LILAC 試驗的最終結果顯示，ABP 980 與 trastuzumab 參考藥品兩者間的病理完全反應率不具統計學的差異，即為符合相等性試驗事先設定的病理完全反應率 ±13% 之 90% 信賴區間內，證實 ABP 980 與 trastuzumab 參考藥品兩者間的臨床相似性。

值得注意的是，生物相似藥的第三期臨床試驗之所以採取相等性試驗的設計，除了要證實生物相似藥與原開發廠的參考藥品在療效上沒有差異外，也要求生物相似藥療效結果的信賴區間必須要在設定好的區間範圍內，因為藥物療效與毒性息息相關，這樣嚴格的限制主要是為了避免當生物相似藥優於原開發參考藥品時，可能會出現生物相似藥的副作用會比原開發廠的參考藥品多的不適當情形。

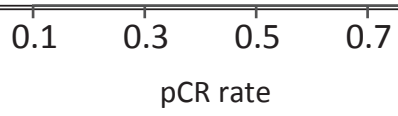
在 LILAC 試驗中，local laboratory review 看起來生物相似藥之病理完全反應率的信賴區間上界似乎略為超出原先設定的上界範圍，更加嚴謹的 central laboratory review 結果並未超出原先設定的相等性試驗的區間 (圖七)，因此主管機關根據 central laboratory review 的結果核准 ABP 980 上市。在統合分析中比較 LILAC 的試驗結果與過去 trastuzumab 參考藥品的臨床試驗 (表二)，發現兩個藥物具有相近的病理完全反應率 [21-32]。

LILAC 試驗的藥物安全性分析顯示，在三百多位接受 ABP 980 治療的病人中，藥物不良反應的發生頻率及嚴重程度與 trastuzumab 參考藥品組並沒有太大差異。進一步分析在不同療程階段，neoadjuvant 與 adjuvant 治療期間的藥物不良反應差異，資料顯示兩者在 adjuvant 的不良反應事件數皆比 neoadjuvant 少，應該是由於 neoadjuvant 會與其他化療藥物一起合併治療，但 adjuvant 只單用抗 HER2 藥物所致。



圖七 .LILAC 試驗中 local 與 central laboratory review 的 pCR rate 比較

Reference	Treatment	N	pCR rate (95% CI)*
Untch 2011[22]	Trastuzumab	217	0.39 (0.32, 0.46)
Dawood 2007[23]	Trastuzumab	40	0.55 (0.38, 0.71)
Mittendorf 2009[24]	Trastuzumab	142	0.51 (0.42, 0.59)
Untch 2010[25]	Trastuzumab	426	0.40 (0.35, 0.45)
Holmes 2011[26]	Trastuzumab	33	0.55 (0.36, 0.72)
Guarneri 2012[27]	Trastuzumab	36	0.25 (0.12, 0.42)
Bayraktar 2012[28]	Trastuzumab	235	0.58 (0.52, 0.65)
Roche 2012[29]	Trastuzumab	298	0.41 (0.35, 0.46)
Untch 2012[30]	Trastuzumab	307	0.45 (0.39, 0.50)
Buzdar 2007[31]	Trastuzumab	45	0.60 (0.44, 0.74)
Gianni 2010[32]	Trastuzumab	117	0.38 (0.30, 0.48)
EBC Study 20120283 (LILAC)[21]	Trastuzumab	338	0.41 (0.35, 0.46)
	ABP 980	358	0.48 (0.43, 0.53)



表二 .LILAC 試驗之 pCR rate 與過去實驗結果比較

總結來說，從臨床前的結構及活性的相關資料到臨床試驗中 PK 及 PD 的數據皆證實，ABP 980 無論是在結構、臨床療效及臨床安全性上都近乎等同於 trastuzumab 參考藥品，顯示 ABP 980 可作為合乎法規標準的 traztuzumab 生物相似藥。因此 St. Gallen 2017 治療共識也獲得超過半數專家同意納入生物相似藥，作為新輔助或輔助治療使用 [33]。

參考文獻

1. 台灣癌登中心線上互動查詢系統 https://cris.hpa.gov.tw/Default.aspx (access 2019 Sep 19th)
2. 衛生福利部中央健康保險署 - 健保資訊公開 -107 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=LzAwMS9VcGxvYWQvMjkyL3JlbGZpbGUvMC8yODU5NC8xMDflubTmjpLlkI3liY0xMOWkp%2beZjOWIpeS5i%2bmGq%2beZguiyu%2beUqOaUr%2bWHuuihqF8xMDgwNzI2LnBkZg%3d%3d&n=MTA35bm05o6S5ZCN5YmNMTDlpKfnmYzliKXkuYvphqvnmYLosrvnlKjmlK%2flh7rooahfMTA4MDcyNi5wZGY%3d&ico%20=.pdf (access 2019 Aug 29th)
3. Conte P, et al. Ann Oncol. 2018 Dec 1;29(12):2328-2333
4. Pivot X, et al. Lancet. 2019 Jun 29;393(10191):2591-2598.
5. Earl HM, et al. Lancet. 2019 Jun 29;393(10191):2599-2612.
6. McCamish and Woollett. Clin Pharmacol & Ther. 2012;91:405–417.
7. U.S. Food and Drug Administration. Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product: Guidance for industry. 2015. http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance regulatoryinformation/guidances/ucm291134.pdf (access 2019 Sep 19th)
8. Alessandri L, et al. MAbs. 2012;4:509–520.
9. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Q8(R2) pharmaceutical development. 2009. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm073507.pdf (access 2019 Sep 19th)
10. Shapiro M. USFDA Advisory Committee. 2012. http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeforPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM315764.pdf. (access 2019 Sep 19th)
11. Mellstedt H, et al. Ann Oncol. 2008;19:411–419.
12. 藥品生體可用率及生體相等性試驗準則 https://www.fda.gov.tw/upload/133/Content/2017021509262289672.docx (access 2019 Aug 29th)
13. US Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for Industry. https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance regulatory information/guidances/ucm291128.pdf. (access 2019 Aug 29th)
14. Lai Z, La Noce A. RMD Open. 2016;2:e000154.
15. Hutterer KM, et al. BioDrugs. 2019 Jun;33(3):321-333.
16. US Food and Drug Administration. Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for Industry https://www.fda.gov/media/88622/download (access 2019 Sep 19th)
17. Hanes V, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2017 May;79(5):881-888.
18. Blackstone and Fuhr. J Am Health Drug Benefits. 2013;6(8):469–478.
19. Lai and La Noce. JRMD Open. 2016;2:1–13.
20. Strober et al. J Am Acad Dermatol. 2012;66(2):317–322.
21. von Minckwitz G, et al. Lancet Oncol 2018;19:987–98
22. Untch M, et al. J Clin Oncol. 2011;29(25):3351–3357.
23. Dawood S, et al. Cancer. 2007;110(6):1195–1200.
24. Mittendorf EA, et al. Clin Cancer Res. 2009.
25. Untch M, et al. J Clin Oncol. 2010;28(12):2024–2031.
26. Holmes FA, et al. J Clin Oncol 2011; 29(15) suppl 506-506.
27. Guarneri V, et al.J Clin Oncol. 2012; 30(16):1989-95
28. Bayraktar S, et al. Cancer. 2012;118(9):2385–2393.
29. Ismael G, et al. Lancet Oncol. 2012;13(9):869-78.
30. Untch M, et al. Lancet Oncol. 2012;13(2):135–144.
31. Buzdar AU, et al. Clin Cancer Res. 2007;13(1):228–233.
32. Gianni L, et al. Lancet. 2010;375(9712):377–384.
33. Gnant M.· Harbeck N.and Thomssen C. Breast Care (Basel). 2017 May;12(2):102-107.

專家評論

生物相似藥在乳癌治療的發展評論

曾令民 [1]

[1] 台灣乳房醫學會理事長 , 臺北 , 臺灣

在乳癌的治療中，生物製劑扮演著舉足輕重的角色，特別是對於 HER2 受體陽性的乳癌族群而言，藉由抗 HER2 受體為基礎的標靶治療改變了這類患者的命運，從 1998 年 9 月 FDA 核准 trastuzumab 上市到現在已經超過二十年了，適用的族群也從原先的晚期轉移性乳癌，擴展到早期乳癌的輔助治療以及術前治療，trastuzumab 的療效及安全性也成為 HER2 受體陽性乳癌的治療標準。

但即便在台灣全民納入健保的體制下，trastuzumab 仍有部分適應證範圍並未被給付，這也使得未納入給付範圍的患者，如果要使用 trastuzumab 就必須要自費負擔。

因為生物製劑高昂的藥費，使得各種醫療保險體系無法將所有適應症範圍都納入支付項目中，因而產生治療覆蓋率上的缺口。為提升治療覆蓋率，歐盟從 2004 年即開始起草生物相似藥的法律規範，並於 2006 年公布，規定生物相似藥必須藉由在原參考藥品的某個適應症進行臨床試驗，證實其療效與安全性相等於原參考藥品，通過者才能被視為合格的生物相似藥，確保其品質、療效及安全性合乎法規，作為生物製劑在專利到期後的替代治療選擇。

在 St. Gallen 2017 的乳癌治療指引中，生物相似藥已經被納入成為治療選項。因此生物相似藥的療效、安全性等品質不僅僅要臨床試驗證實並符合法規的需求外。同時臨床端必須要了解，生物相似藥和小分子的學名藥是不相同的，由於生物製劑的巨大分子量，使得整體分子的功能性立體結構與蛋白質折疊及轉譯後修飾過程息息相關。以學會的立場而言，生物相似藥牽涉到的立體化學，臨床試驗規範等都必須要透過醫學持續教育，讓醫療人員了解生物相似藥應用於乳癌治療的趨勢，使病人有更多的治療選擇，這是學會樂見其成的。

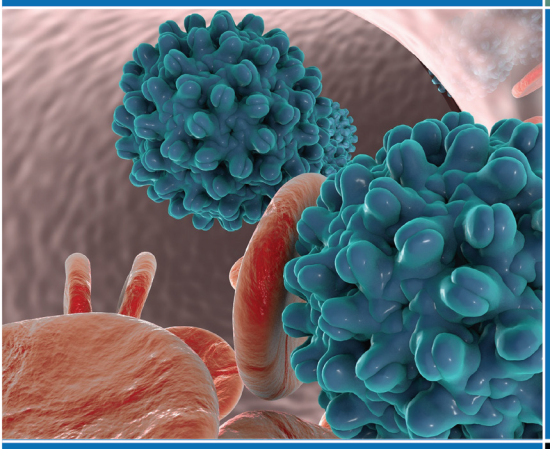
在此還是要提醒各位讀者，生物相似藥的療效與安全性在進行臨床試驗時，必須要證實與原參考藥品的療效相等性，而不是非劣性，也就是說生物相似藥不但不能劣於原參考藥品，同時也不能優於原參考藥品，目的在於避免因效價增加而產生預期外的副作用。

對於生物相似藥的選用，如果是由原先就有能力製造生物製劑的原開發廠所生產的，在既有的醫療學術支援上的配套較為完整，也會使臨床醫師較有信心來使用，若是獲得歐美的衛生主關機關核准，甚至具有單臂轉換試驗進一步證明相等性，符合這些條件的生物相似藥對於臨床醫師而言，也會是更加放心的治療選擇。

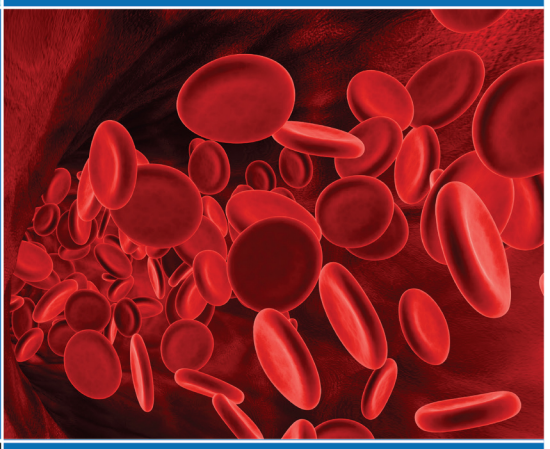
由於生物相似藥是增加乳癌治療涵蓋率的未來趨勢，因此學會期待相關廠商能協助教育以建構更加完整的知識體系，不僅是針對醫療專業人員，對於社會大眾以及媒體也必須要有完善的教育溝通，讓每個層級的生物相似藥關係人都能具備正確的知識，選擇最適當的治療。

Oncology/
Hematology

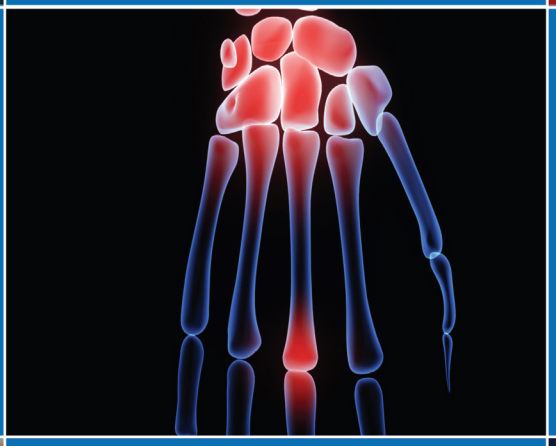
Inflammation



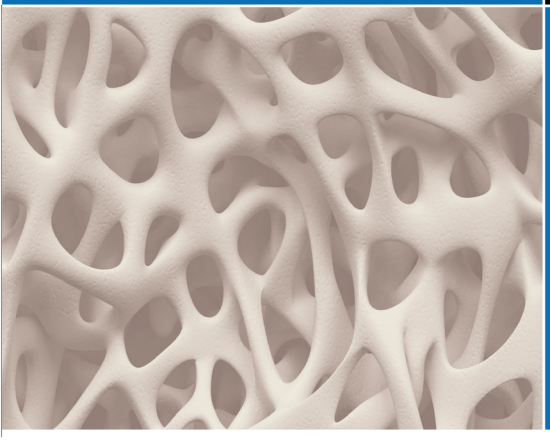
Cardiovascular
Disease



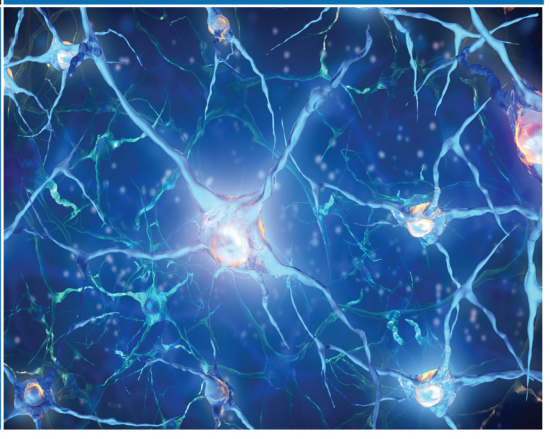
Bone Health



Neuroscience



Nephrology



AMGEN®

Pioneering Science Delivers Vital Medicines

SC-TWN-ABP980-00011-1019