



# Trastuzumab 生物相似性藥品之臨 床研發策略指導原則

第一版

中華民國 109 年 11 月 06 日

財團法人醫藥品查驗中心 著

## 目錄

1. 前言 .....	2
2. Trastuzumab .....	3
3. 生物相似性藥品的臨床比較性試驗 .....	4
4. Trastuzumab 生物相似性藥品的臨床比較性試驗 .....	4
4.1 試驗設計 .....	4
4.2 試驗族群 .....	5
4.3 療效指標 .....	6
5. 臨界值(margin)制定與樣本數計算 .....	7
6. 安全性評估 .....	9
7. 適應症外推 (extrapolation of indications) .....	9
8. 風險最小化措施 (risk minimizarion measures) .....	10
9. 結語 .....	10
10. 參考文獻 .....	10

本指導原則係參考 ICH 相關規範及國際上對於該類藥品之審查經驗，亦代表醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 對此議題的當前想法。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依衛生主管機關之指示為準。若對此指導原則有任何疑問，歡迎來信至 [feedbackbox@cde.org.tw](mailto:feedbackbox@cde.org.tw)

## 1. 前言

21 世紀以來生物科技及製藥技術進步，促成生物藥品的蓬勃發展，而隨著多項生物藥品的專利到期，生物相似性藥品的研發與製造也相應而生。由於生物藥品的結構龐大複雜，且具有製程專一(process specificity)的特性，亦即當製程改變時，產品就會有所不同，因此生物相似性藥品無法在科學上達到與參考藥品完全相同(identical)，造成生物相似性藥品的審查無法比照傳統小分子學名藥之規範，以生體相等性(bioequivalence)結果來連結參考藥品之療效與安全性。

目前各國對於生物相似性藥品的查驗登記要求，皆採取“減免部分法規科學要求(abridged)的生物藥品”的概念<sup>(1,2)</sup>，透過高度的特性鑑定(characterization)與比較性研究(comparability studies)證實生物相似性藥品與參考藥品具有相似的品質與生物活性，對於臨床前與臨床資料的要求則依個案適度的減免。基於此概念，我國亦於 2008 年公告並陸續更新生物相似性藥品的管理規範及審查重點<sup>(3,4)</sup>。

為了建立與參考藥品的生物相似性(biosimilarity)，生物相似性藥品最重要的科學技術性資料為與參考藥品的比較性研究，執行項目基本包括結構與功能分析測試、生物效價分析、動物藥動藥效學、動物毒理研究、人體藥動藥效學試驗、人體免疫原性(immunogenicity)評估以及人體療效和安全性比較試驗等，採逐步漸進的方式(stepwise approach)進行。而生物藥品中，由於單株抗體類的藥品結構龐大且複雜，單株抗體的生物相似性藥品大部分都需要執行臨床療效安全性的比較性試驗，以證實各項比較性研究中所觀察到的差異不具臨床顯著意義，並支持生物相似性的建立。本指導原則針對成分為 trastuzumab 的生物相似性藥品，說明在進行各項臨床前比較性研究以及臨床藥動藥效學比較性試驗後，規劃臨床療效安全性比較性試驗設計的考量重點，以下稱為臨床比較性試驗。

本指導原則係綜合參考國際<sup>(1,2)</sup>和國內<sup>(3,4)</sup>相關法規以及目前審查經驗，僅代表查驗中心(Center for Drug Evaluation, CDE) 對此議題的當前想法，並非政府機關所發佈之法規。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依衛生主管機關之指示為準。

關於 trastuzumab 生物相似性藥品其他技術性資料的相關要求，請參考衛生主管

機關公告之最新版「生物相似性藥品查驗登記基準<sup>(3)</sup>」及「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準<sup>(4)</sup>」。

## 2. Trastuzumab

Trastuzumab 為一個單株抗體藥品。Trastuzumab 會與細胞膜上的人類上皮因子接受體第 2 蛋白(Human Epiderma Growth Factor Receptor 2, HER2)蛋白結合而抑制其訊息傳遞(signal transduction)，進而抑制過度表現 HER2 之癌細胞增生；另 trastuzumab 之作用亦與抗體依賴型細胞介導的細胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)有關。原開發廠藥品 Herceptin<sup>®</sup>自 1998 年於全球各國上市，取得核准的適應症範圍包括早期乳癌、轉移性乳癌及轉移性胃癌，皆限定於具有 HER2 過度表現的情況。Herceptin<sup>®</sup>的上市大幅改變了乳癌的標準治療，並且已成為具有 HER2 過度表現的轉移性乳癌的第一線標準治療。

Herceptin<sup>®</sup>的專利期限到期後，自 2018 年起便陸續有多項 trastuzumab 生物相似性藥品獲得歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)及美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)等法規單位核准。而我國也於 2018 年核准了第一項 trastuzumab 生物相似性藥品。

參考藥品 Herceptin<sup>®</sup> 於我國有 2 種劑型，一為靜脈注射用凍晶注射劑，一為皮下注射用溶液劑。其核准適應症及用法用量如附錄一。

廠商於申請 trastuzumab 生物相似性藥品新藥查驗登記時，其宣稱適應症不得超出我國原開發廠藥品 Herceptin<sup>®</sup>已核准適應症範圍；建議之用法用量須與我國 Herceptin<sup>®</sup>已核准之用法用量相同，最終注射於病人之濃度亦須與我國 Herceptin<sup>®</sup>相同。

容器封蓋系統(container closure system)原則上須與我國核准之 Herceptin<sup>®</sup>相同，若有不同，則須說明在臨床使用上不會與我國核准之 Herceptin<sup>®</sup>有實質差異且不會造成使用者誤用。(請參閱附錄二問與答之問題 1)

Trastuzumab 之靜脈注射及皮下注射之生物相似性藥品須個別獨立研發，兩者研發過程之資料共用範圍不在本指導原則探討。申請靜脈注射劑型之 trastuzumab 生物相似性藥品時，其宣稱適應症不得超出我國 Herceptin<sup>®</sup>靜脈注射劑型已核准適應症範圍，用法用量須比照 Herceptin<sup>®</sup>靜脈注射劑型；申請皮下注射劑型之 trastuzumab 生物相似性藥品時，其宣稱適應症不得超出我國 Herceptin<sup>®</sup>皮下注射劑型已核准適應症範圍，用法用量須比照 Herceptin<sup>®</sup>皮下注射劑型。

本指導原則不適用於成分組成含有 trastuzumab 之抗體藥物複合體

(antibody-drug conjugates, ADCs)之生物相似性藥品之研發策略。(請參閱附錄二問與答之問題 2)

### 3. 生物相似性藥品的臨床比較性試驗

與傳統藥品臨床試驗目的在證明該藥品的療效安全性不同，生物相似性藥品臨床比較性試驗的目的，在於探討該藥品與參考藥品(R)之間是否具有明顯的療效和安全性的差異。

就科學性而言，生物相似性藥品與參考藥品在經過包括結構與功能分析、動物研究、人體藥動藥效學試驗以及臨床免疫原性評估等各項比較性研究之後，通常仍須要執行臨床比較性試驗以做為支持生物相似性整體證據(totality of evidence)之一部份。

對於臨床比較性試驗規模或項目的要求，其決定因素包括:參考藥品分子的特性和複雜程度、比較性研究的規模及限制、比較性研究所發現的差異、各項差異造成臨床差異的可能性、目前對於該藥品分子作用機轉和病理學的了解程度、藥動藥效指標可預測臨床預後的程度、以及該藥品分子各項療效安全性的臨床經驗等。

申請者應依據上述各項因素的分析，提出臨床比較性試驗設計的科學合理性論述。例如在決定包括臨床指標(endpoints)、試驗族群、制定臨界值等試驗設計時，如何將上述因素納入考量。另外，在參考藥品分子以及所屬類別分子具有特殊的療效安全性顧慮時，將可能需要額外的比較性試驗。

本指導原則所指的比較性試驗，其目的並非證實生物相似性藥品與參考藥品之間的可互換性(interchangeability)與可替代性(substitution)。

## 4. Trastuzumab 生物相似性藥品的臨床比較性試驗

### 4.1 試驗設計

欲證明生物相似性藥品與參考藥品具有相似的療效，比較性試驗原則上應採用隨機分派、雙盲、活性對照組的試驗設計，且具有足夠的檢定力。單以安慰劑做為對照組的試驗無法用以認定與參考藥品之相似性，故不應該採用。

試驗的活性對照藥物原則上應為生物相似性藥品的參考藥品(R)，參考藥品(R)為 trastuzumab 原開發廠於國內核准的藥品，目前之商品名為 Herceptin®。若欲使用 trastuzumab 原開發廠其他製造廠之產品(R')作為對照藥品，R'必須經中央衛生主管機關認可的國家核准上市，且申請者應確認所使用的 R'可以代表我國已核准

上市的參考藥品，除了應提供適當的數據或資訊並合乎科學地說明 R'與參考藥品之間的關聯性，且應提供適當的資料來銜接我國核准的參考藥品。其他關於參考藥物選擇之規範，詳見「生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準<sup>(4)</sup>」。

Trastuzumab 之生物相似性藥品不得作為參考藥品，因此不可作為臨床比較性試驗中的活性對照藥物。

比較性試驗原則上應採用相等性(equivalence)試驗設計。若可提供科學性及作用機轉證據明確排除 trastuzumab 在該適應症具有療效增強的可能性，則可考慮接受不劣性(non-inferiority)試驗設計。建議應事先與法規單位諮詢採用不劣性試驗設計的合適性。

試驗期間(duration)及受試者人數的設計應足以偵測二藥品間具臨床意義的差異。若採用較靈敏且短期的臨床療效指標做為主要療效指標時，可能需要較短的試驗期間以及較少的受試者人數，惟試驗期間與受試者人數可能不足以偵測重要的安全性訊息，如此可能需要額外的安全性及免疫原性的評估資訊。

## 4.2 試驗族群

生物相似性藥品臨床比較性試驗的試驗族群選擇，應考量具有足夠的靈敏度，以偵測生物相似性藥品與參考藥品間可能具臨床意義的差異，且試驗族群應對於參考藥品取得適應症的目標族群具代表性。

一般而言，較均質性的試驗族群，可以減少如疾病嚴重度或先前治療的數目等因素的差異，對於試驗結果的干擾，以顯示二組藥品比較的結果主要來自兩組試驗藥品的差異。Trastuzumab 取得的適應症範圍包括早期乳癌、轉移性乳癌和轉移性胃癌。目前以早期乳癌患者的疾病狀況較一致、體能狀態較佳且沒有接受過先前的治療，被認為較合適做為 trastuzumab 生物相似性藥品臨床比較性試驗的試驗族群。轉移性乳癌的病人族群，雖然可能在腫瘤負擔、腫瘤轉移部位、身體狀態或是先前接受的治療等因素的差異導致異質性較高，但藉由納入排除條件適當地規範，以及良好的隨機分派機制等設計，亦可接受以轉移性乳癌做為 trastuzumab 生物相似性藥品臨床比較性試驗的試驗族群。無論選擇何種試驗族群，申請者皆應提供該試驗族群以及整體的試驗設計規劃，合適做為偵測藥品間差異的合理性論述。

有時為了符合臨床治療實務上的改變，比較性試驗收納的試驗族群可能可以在併用藥物、先前的治療、或疾病嚴重度上，與參考藥品適應症的目標族群有所不同，針對此項差異，申請者亦應提出合理性說明並與法規單位討論。

### 4.3 療效指標

生物相似性藥品的臨床比較性試驗，主要療效指標應該採用具靈敏度的療效指標，以偵測生物相似性藥品與參考藥品間可能具意義的臨床差異，與參考藥品療效確認性試驗之主要療效指標可能不同。

Trastuzumab 參考藥品療效確認性試驗的主要療效指標多採用無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 或整體存活期 (overall survival, OS)，但因為無惡化存活期與整體存活期所需的追蹤時間較長，容易受到非藥品相關因素的影響，例如腫瘤負荷量、病人的體能狀態、先前或後續其他抗腫瘤治療等，因此對於偵測二組藥品的差異以及建立生物相似性來說，顯得靈敏度不足。雖然如此，比較性試驗仍建議評估無惡化存活期與整體存活期，以支持二藥品間長期療效不具明顯差異。

反應率(response rate)評估藥品短期間的抗腫瘤活性，較不易受到其他因素的干擾，因此在癌症比較性試驗中，常用於偵測藥品間可能存在的具臨床意義的差異。在選擇轉移性乳癌做為試驗族群的 trastuzumab 生物相似性藥品臨床比較性試驗中，可以接受以腫瘤的客觀反應率(objective response rate, ORR)做為的主要療效指標。客觀反應率的定義為腫瘤縮小達預先定義的標準並維持一段時間之病人比率，客觀反應包括完全反應(complete response, CR)和部分反應(partial response, PR)，為兩者的總和。但在早期乳癌的患者，考量腫瘤切除術後達完全反應者相較於整體反應者，與整體存活期的相關性較高，因此執行於早期乳癌患者的臨床比較性試驗，完全反應率較適合做為主要療效指標。值得注意的是，早期乳癌試驗中常用的完全反應的定義可區分為二種，其中一種為 Breast pathological complete response (bpCR)，代表手術切除的乳房組織中沒有殘留侵襲性腫瘤細胞的存在；以及 Total pathological complete response (tpCR)，代表除了乳房組織以外，手術切除的腋下淋巴組織也都沒有殘留侵襲性腫瘤細胞的存在。二種完全反應的定義中，以 tpCR 與整體存活期的相關性較高，且更嚴謹代表藥物的抗腫瘤活性。在早期乳癌術前輔助療法(neoadjuvant)新藥臨床試驗中，tpCR 為美國 FDA 用於加速核准(accelerated approval)所要求之替代療效指標。在 Herceptin 生物相似性藥品之早期乳癌患者的臨床比較性試驗中，使用 tpCR 做為主要療效指標為目前之趨勢，建議應選擇 tpCR 為 Herceptin 生物相似性藥品早期乳癌患者的臨床比較性試驗之主要療效指標。

除上述建議之指標以外，若比較性試驗的主要療效指標欲採用其他指標，例如腫瘤反應的時間(time to response, TTR)，申請者應提供科學性論述，包括此療效指標對於偵測療效安全性差異的敏感性和合適性，以及此療效指標與臨床預後的相關性等，並及早與法規單位討論。

## 5. 臨界值(margin)的制定與樣本數的計算

生物相似性藥品之臨床比較性試驗，不論為相似性試驗或不劣性試驗，皆須事先定義臨界值大小，臨界值不僅關係執行試驗樣本數的大小，也是試驗結果的決策法則，故須審慎評估臨界值的合理性。

有關決定臨界值的方法，相似性試驗與不劣性試驗之概念雷同，而國內外相關法規單位，亦針對生物相似性試驗與不劣性試驗頒布一系列的相關指引<sup>(3,5,6,7,8,14)</sup>。本次指導原則將參考國內外相關指引，以及已成功上市之生物相似藥之案例，歸納整理下列考量要點供參考：

### ● 恆定性假設(constancy assumption)原則：

活性對照藥的療效證據通常來自較優性比較試驗，由顯著優於安慰劑組，來確認其療效；然而不論是相似性或不劣性試驗，試驗藥物療效的確認，若缺乏安慰劑組，則須由活性對照藥的療效，間接證明試驗藥物療效。因此，若無法納入安慰劑組，須假設活性對照藥目前執行的臨床比較性試驗中的療效，與之前較優性比較試驗中該活性對照藥所得的療效證據是相近的；此即為「恆定性假設」。因此設計生物相似性之臨床比較性試驗時，須考量該活性對照藥是否可能不符合「恆定性假設」，例如觀察到活性對照藥在臨床研發階段的療效極小，或活性對照藥物之前三期試驗療效結果變化很大等。

### ● 療效指標之組間比較方式：

以 trastuzumab 臨床比較性試驗中常見之療效指標「客觀反應率(ORR)」為例，為群體水平的總結(population-level summary)，屬於二元資料(binary data)中的比率(rate)，以下泛稱 p，其組間比較方式，可考慮採用風險相對值(Risk Ratio, RR)或風險差異值(Relative Difference, RD)。選用何種比較方式，從統計的觀點，端視其是否符合恆定性假設而定：舉例來說<sup>(1)</sup>，假設活性對照藥過去執行兩個第三期試驗，試驗 1 結果兩組  $p_1$  與  $p_2$  分別為 0.1 與 0.05；試驗 2 結果則分別為 0.06 與 0.03，經整理後可得二試驗之 RR 點估計值皆為 0.5，但 RD 點估計值則分別 0.05 與 0.03，可發現二試驗之 RR 值較能符合恆定性假設<sup>(1)</sup>；反之，若過去之試驗結果顯示 RD 值較為恆定，則可考慮使用 RD 值。惟仍須提醒廠商，選用何種比較方式，仍要考量該估計值是否能代表實際臨床的經驗並具意義，經綜合考量後，再謹慎選取，並宜與法規單位討論。

### ● 臨界值的考量

假若試驗藥物與活性對照藥物之差異值為  $\theta$  (試驗藥物-活性對照藥)，而可接受的臨界值為  $\pm \delta$  (以上下臨界值皆相同為例)，則試驗虛無假說( $H_0$ )與對立假說( $H_1$ )分別為：

$$H_0: |\theta| \geq \delta \text{ vs } H_1: |\theta| < \delta \dots\dots\dots(1)$$



可拆解為

$$H_{01}: \theta \leq -\delta \text{ vs } H_{11}: \theta > -\delta \text{ 與 } H_{02}: \theta \geq \delta \text{ vs } H_{12}: \theta < \delta \dots\dots\dots(2)$$

決定相似性試驗的臨界值，可參考不劣性試驗相關法規指引<sup>(1,2)</sup>。在決定臨界值的過程中，會面臨兩種不同考量：M1(統計臨界值)與 M2(臨床臨界值)兩者。M1 代表活性對照藥品於目前試驗中預期的療效；M2 代表試驗藥品與活性對照藥臨床上可接受的最大療效差異(失去的療效)<sup>(5,8)</sup>。一般而言  $M2 < M1$ 。

一個完整且具備足夠證據的 M1 估計，往往須透過二階段的過程<sup>(9,10)</sup>：第一階段為系統性文獻搜尋，且建議須事先定義文獻搜尋條件及篩選準則<sup>(11)</sup>，透過該搜尋準則，不僅可歸納整理出重要文獻，也具備再現性，供法規單位確認之；第二階段則擷取文獻之療效指標結果，進行統合分析後，以信賴區間方式，取較保守之估計值作為 M1。

承上，決定臨界值的過程中，須考量藥物機轉或藥動學的資料是否亦充分支持其相似性，進而決定臨界值的大小<sup>(3,5,9,12)</sup>。因此，臨界值大小需考慮以下兩點：

- (1) 決定 M1 時，可依過去活性對照藥療效變異的程度，調整信賴區間的保守度：例如適當地放寬以 80% 或 90% 信賴區間取代 95% 信賴區間；或療效變異程度大，以 99% 信賴區間取代 95% 信賴區間估計 M1。
- (2) 評估 M2 時，須基於 M1 選定後，進而決定活性對照藥療效的保留度 (attainment)：一般而言，M2 可採用保留 M1 之 50% 療效，或更保守保留 70% 之療效。

最終臨界值的決定，須通盤考量藥物機轉、藥動學、療效指標、疾病特性與試驗設計等，因此臨界值的選擇須有合理的科學證據<sup>(12)</sup>。值得注意的是，雖然最終臨界值以 M2(較小)為主，惟經完整評估且證據力強的 M1，對 M2 的選取與試驗結果的詮釋，扮演相當重要的角色<sup>(5)</sup>。

若從藥物機轉或其它科學證據上，已充分顯示試驗劑量與副作用頻率多寡之關係甚低，且可明確排除療效增加的可能性，則可與法規單位討論，考慮在相似性試驗中，是否可使用較寬鬆的臨界值<sup>(3)</sup>，或採用不劣性試驗設計<sup>(13)</sup>。

● 統計分析方法與樣本數考量

依據預先決定的臨界值，且透過(2)式可知，假說檢定共拆解為二個，在控制型一誤差 5% 的原則下，若依循生體相等性(bioequivalence)試驗原則，建議可採用二次單尾檢定 (two one-sided test, TOST) 方法<sup>(3,14)</sup>，透過二個單尾(0.05)檢定的方式，分別檢定(2)式的兩個假說，以確認與活性對照藥的相似性。若欲比照藥物三期療效確認性試驗，型一誤差取較保守的雙尾 0.05，亦可接受。此外，若療效

指標屬於二元資料(如 ORR)，則估計療效差異之信賴區間時，若採用概似法(approximate methods)，結果判讀須謹慎，因須考慮樣本數是否過小或 ORR 值接近 0 或 1，前述等情況建議可採用精確法(exact methods)估計信賴區間<sup>(15,16)</sup>。

相似性試驗樣本數的估計，所須參數除了臨界值與型一誤差採用單尾或雙尾(0.05)外，須特別注意型二誤差( $\beta$ )或檢定力( $1-\beta$ )。在計算樣本數時，由於相似性試驗包含二個假說檢定，因此，型二誤差須取  $\beta/2$ ；故一般而言，其它參數不變條件下，進行相似性試驗所需樣本數往往較不劣性試驗多<sup>(14,17)</sup>。

## 6. 安全性評估

生物相似性藥品的臨床療效即使與參考藥品相似，仍可能具有不同的安全特性。在臨床比較性試驗中，除了療效的相似性以外，同樣應展現生物相似性藥品與參考藥品的安全性相當(comparable)，尤其針對 trastuzumab 已知的風險以及免疫原性，應謹慎比較生物相似性藥物與參考藥品所產生的不良反應之種類、嚴重度與頻率。

除此之外，申請者應依據於結構與功能分析和動物的比較性研究中所觀察到的差異，評估生物相似性藥品可能特有的安全性疑慮，尤其是輸注反應與免疫原性，並在臨床試驗中進行特別監測與評估。

雖然 trastuzumab 分子在單株抗體藥品中屬於免疫原性較低，且非屬終身長期施打的生物藥品，臨床上發生需要轉換(switch)藥品的可能性較低，仍應針對免疫原性進行完整的評估，申請者應以 state-of-the-art 之技術為基礎，研發出生物相似性藥品與參考藥品之免疫原性檢測方法，執行生體含量分析方法確效，於比較性試驗中以盲性方式進行二組藥品抗藥物抗體(antidrug antibody, ADA)檢測，分析抗藥物抗體的發生率、效價及特性，且須提供免疫原性與療效、安全性之關聯性分析。

生物相似性藥品與參考藥品之間較微小的差異，對於臨床預後所造成的影響，必須等到較多的臨床使用經驗後才能獲知，因此對生物相似性藥品須有完善的上市後安全性監測計畫及上市後免疫原性研究。

## 7. 適應症外推 (extrapolation of Indications)

廠商對於未有臨床比較試驗結果之欲宣稱適應症，應將已有臨床比較試驗結果之適應症外推至這些適應症之合理性提出專文論述，以證實生物相似性藥品與參考藥品在這些適應症之差異無臨床意義(no clinically meaningful difference)。論述內容至少應包括(不限於)以下項目

- (1) 每一個欲宣稱適應症之作用機轉(mechanisms of action)。
- (2) 在不同適應症族群之藥動力學。
- (3) 在不同適應症族群之免疫原性。
- (4) 在不同適應症族群之預期毒性。
- (5) 其他可能影響療效安全性之因子。

## 8. 風險最小化措施 (risk minimization measures)

若參考藥品在我國有風險管理計畫用以降低藥品對病人之風險，則其生物相似性藥品亦須比照並定期繳交追蹤報告。

## 9. 結語

雖然生物相似性藥品在我國及歐美日等國皆有類似之研發基本準則，但由於參考品在不同國家可能有不同之核准狀況，且不同法規單位可能會有不同之要求；另我國核准之 Herceptin 有靜脈注射及皮下注射 2 種劑型，其生物相似性藥品查驗登記審查有其特殊考量。因此建議於研發階段儘早諮詢中央衛生主管機關及/或醫藥品查驗中心。

## 10. 參考文獻

1. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product; 2015. Available from: <https://www.fda.gov/media/82647/download>
2. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues; 2015. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-acti-ve\\_en-2.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-acti-ve_en-2.pdf)
3. 財團法人醫藥品查驗中心.生物相似性藥品查驗登記基準; 2015.Available from: [http://regulation.cde.org.tw/doc\\_data\\_display?sid=2349&doctype2=](http://regulation.cde.org.tw/doc_data_display?sid=2349&doctype2=)
4. 財團法人醫藥品查驗中心.生物相似性單株抗體藥品查驗登記基準; 2015. Available from: [http://regulation.cde.org.tw/doc\\_data\\_display?sid=2409&doctype2=](http://regulation.cde.org.tw/doc_data_display?sid=2409&doctype2=)U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: non-inferiority clinical trials; 2010. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM202140.pdf>.

5. European Medicines Agency. Guideline on the choice of the non-inferiority margin; 2006. Available from:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-choice-non-inferiority-margin\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-choice-non-inferiority-margin_en.pdf).
6. 吳雅琪.不劣性試驗統計審查重點. 2012; RegMed, 22.
7. 吳雅琪.淺談美國 FDA 不劣性試驗指引最終版之修訂. 2017; RegMed, 77.
8. Isakov L, Jin B, Jacobs IA. Statistical primer on biosimilar clinical development. Amer J Ther. 2016; 0:1–8.
9. 林資荃.統合分析(Meta-analysis)簡介. 2014; RegMed, 48.
10. PRISMA 2009 Checklist; 2009. Available from:  
<http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20checklist.pdf>
11. He K, Chen H, Gwise T et al. Statistical considerations in evaluating a biosimilar product in an oncology clinical study. Clin. Cancer Res. 2016; 22(21), 5167–5170.
12. 陳紀勳,詹明曉.生物相似性藥品之臨床考量. 2018; RegMed, 92.
13. World Health Organization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs); 2015. Available at:  
[http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf).
14. Chan, I. S. F. and Zhang, Z. “Test-Based Exact Confidence Intervals for the Difference of Two Binomial Proportions”. Biometrics. 1999; 55: 1202–1209.
15. Santner, T. J., Pradhan, V., Senchaudhuri, P., Mehta, C. R. and Tamhane, A. C.. Small-sample comparisons of confidence intervals for the difference of two independent binomial proportions, Computational Statistics & Data Analysis. 2007; 51, 5791–5799.
16. Chow S-C, Shao Jun, Wang Hansheng. Sample Size Calculations in Clinical Research. Second edition. Chapman & Hall/CRC, Taylor & Francis Group, 2008.

### 附錄一：我國 Herceptin 基本資料 (截至 2020 年 8 月)

	靜脈注射劑	皮下注射劑
封蓋系統	凍晶乾燥粉末 150 mg/vial 440 mg/vial	溶液 600 mg/5ml/vial
適應症	HER2 過度表現或 HER2 基因 amplification 之早期乳癌、轉移性乳癌： 1. 早期乳癌(EBC)： (1)經外科手術、化學療法(術前或術後)之輔助療法。	HER2 過度表現或 HER2 基因 amplification 之早期乳癌、轉移性乳癌： 1. 早期乳癌(EBC)： (1) 經外科手術、化學療法(術前或術後)之輔助療法。

	<p>(2)以 doxorubicin 與 cyclophosphamide 治療，再合併 paclitaxel 或 docetaxel 之輔助療法。</p> <p>(3)與 docetaxel 及 carboplatin 併用之輔助療法。</p> <p>(4)術前與化學療法併用和術後之輔助療法使用於治療局部晚期(包括炎症)乳癌或腫瘤(直徑&gt;2 厘米)。</p> <p>2.轉移性乳癌(MBC)：</p> <p>(1)單獨使用於曾接受過一次(含)以上化學療法之轉移性乳癌；除非患者不適合使用 anthracyclin 或 taxane，否則先前之化學治療應至少包括 anthracyclin 或 taxane。使用於荷爾蒙療法失敗之荷爾蒙受體陽性之患者，除非患者不適用荷爾蒙療法。</p> <p>(2)與 paclitaxel 或 docetaxel 併用於未曾接受過化學療法之轉移性乳癌。</p> <p>(3)與芳香環酶抑制劑併用於荷爾蒙受體陽性之轉移性乳癌。</p> <p>3.轉移性胃癌(MGC)：Herceptin 合併 capecitabine(或 5-fluorouracil)及 cisplatin 適用於未曾接受過化學治療之 HER2 過度表現轉移性胃腺癌(或胃食道接合處腺癌)的治療。</p>	<p>(2) 以 doxorubicin 與 cyclophosphamide 治療，再合併 paclitaxel 或 docetaxel 之輔助療法。</p> <p>(3) 與 docetaxel 及 carboplatin 併用之輔助療法。</p> <p>(4) 術前與化學療法併用和術後之輔助療法使用於治療局部晚期(包括炎症)乳癌或腫瘤(直徑&gt;2 厘米)。</p> <p>2. 轉移性乳癌(MBC)：</p> <p>(1) 單獨使用於曾接受過一次(含)以上化學療法之轉移性乳癌；除非患者不適合使用 anthracycline 或 taxane，否則先前之化學治療應至少包括 anthracycline 或 taxane。使用於荷爾蒙療法失敗之荷爾蒙受體陽性之患者，除非患者不適用荷爾蒙療法。</p> <p>(2) 與 paclitaxel 或 docetaxel 併用於未曾接受過化學療法之轉移性乳癌。</p> <p>(3) 與芳香環酶抑制劑併用於荷爾蒙受體陽性之轉移性乳癌。</p>
用法用量	<p>1. 起始劑量 4 mg/Kg，後續劑量每週 2 mg/Kg</p> <p>2. 起始劑量 8 mg/Kg，後續劑量每 3 週 6 mg/Kg</p>	每 3 週 600 mg

## 附錄二、問與答

問題 1、所謂容器封蓋系統(container closure system)須相同的意思為何？請舉例說明容器封蓋系統不同而造成在臨床使用上與我國核准之 Herceptin 有實質差異或造成使用者誤用之情況。

答: 容器封蓋系統須相同，舉例來說，若原開發廠產品為 vial，則其生物相似性藥品亦須是 vial (或 ampule)。某些情況下，容器封蓋系統不同會造成在臨床上無法使用，例如原開發廠產品為 vial 且用法用量須依體重計算，則若其生物相似性藥品做成 pre-filled syringe 則有可無法依體重給予精確的劑量。另若原開發廠產品為 pre-filled syringe 且用法用量為固定劑量，則其生物相似性藥品若為 vial 或 injection pen 則不會造成給藥劑量上不精確的問題。

問題 2、請舉例說明何為 Trastuzumab 複合物 (antibody-drug conjugates)。

答: 所謂 Trastuzumab 複合物是指 Trastuzumab 接上另一成份而形成一複合物。例如 Trastuzumab 以連接子(linker)接上另一抗腫瘤藥物 DM1 而形成另一新成份 Trastuzumab Emtansine；另例如 Trastuzumab Deruxtecan 為 Trastuzumab 以連接子接上另一抗腫瘤藥物 DXd。