附件1

**帕妥珠单抗注射液生物类似药临床试验指导原则**

**（征求意见稿）**

**一、前言**

帕妥珠单抗（Pertuzumab）是由Genentech公司原研的一种重组人源化单克隆抗体，含人IgG1亚型框架，靶向人表皮生长因子受体2蛋白（HER2）的细胞外二聚化结构域（子域II），从而阻断HER2与HER2之间以及HER2与其它HER家族成员之间的配体之间的二聚化作用，阻断细胞周期并诱导凋亡。帕妥珠单抗还可介导抗体依赖细胞介导的细胞毒作用（ADCC）[1]。

本品（Perjeta®，帕捷特®）最早于2012年6月8日获得美国FDA批准上市，2018年12月进口中国，目前获批的适应症为：用于HER2阳性、局部晚期、炎性或早期乳腺癌患者（直径＞2cm或淋巴结阳性）的新辅助治疗，作为早期乳腺癌整体治疗方案的一部分；用于具有高复发风险HER2阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗；帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合，用于HER2阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者，针对转移性疾病，患者既往未接受抗HER2治疗或者化疗。批准上市规格为420mg/14mL/瓶。用法用量为：初始剂量为840mg，其后每3周420mg。

本品在欧盟的专利将于2023年5月到期，美国专利将于2024年6月到期[2]。目前已有多家国内外制药企业加入其生物类似药的研发中，尚无生物类似药上市。为了进一步明确技术审评标准，提高企业研发效率，本文在NMPA已发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》（后简写为《指导原则》）基础上[3]，结合该品种的特点，对帕妥珠单抗生物类似药的临床研究策略和方案设计要点进行探讨，以期为帕妥珠生物类似药的研发相关人员提供参考。

**二、帕妥珠单抗生物类似药临床研究策略**

根据《指导原则》，生物类似药研发总体思路是以比对试验证明其与参照药的相似性为基础，支持其安全、有效和质量可控。采用逐步递进的顺序，分阶段开展药学、非临床、临床比对试验。根据前期比对试验结果设计后续比对试验研究的内容。

**三、帕妥珠单抗生物类似药临床研究设计要点**

临床比对研究通常从药代动力学（pharmacokinetics，PK）和/或药效学比对试验研究开始，根据其相似性评价结果再考虑后续开展临床有效性比对试验。研究设计应当以证明候选药与原研药的相似性为目的，进行科学合理的研究设计，在有合理科学依据的前提下，尽可能的简化研究，降低成本。当前国内外帕妥珠单抗生物类似药的临床研发多为一项药代动力学比对研究和一项临床安全有效性比对研究。

**1、药代动力学比对研究（PK比对研究）**

**试验设计：**帕妥珠单抗在2mg/kg至25mg/kg剂量范围内表现为线性药代动力学。根据一项入选481例受试者的群体PK分析，帕妥珠单抗的中位全身清除率（CL）为0.24L/天，中位半衰期为18天[1]。参照一般生物等效性研究的设计，结合帕妥珠单抗半衰期较长，具有免疫原性等特点，本品不适用于交叉设计评价其生物等效性，建议采用随机、双盲、两组、平行对照的试验设计。

单次给药PK比对研究易于比较出组间差异，因而推荐进行单次给药的PK比对研究。建议在完成单次给药PK比对研究判定相似性后，在开展临床有效性比对研究期间，同时考察多次给药的PK特征。免疫原性的评价应当贯穿在整个临床比对研究中。

**研究人群：**健康志愿者是较为理想的均质性受试人群，能更好的反映出候选药与原研药之间的PK差异。帕妥珠单抗是非细胞毒性药物，单次给药PK比对研究入选健康志愿者是可以接受的，但仍必须充分考虑给药剂量，尽量保护健康受试者。由于研究主要目的是考察相似性，无需考虑性别差异，因此通常选择健康男性志愿者，而不必兼顾男女受试者。

**参照药来源：**临床研究中应尽可能选择中国市售产品作为参照药，如果选择非我国获批进口注册来源的参照药，在临床试验开始前应提供不同来源原研药之间可比的证据或开展不同来源原研药品的比对研究。

**剂量及给药途径：**原则上，不要求对每种治疗剂量均进行PK比对研究，应选择能检测出生物类似药与参照药的PK潜在差异的最敏感的剂量。如难以确定最敏感的剂量，则推荐选取最低（靶介导的清除还未饱和）和最高（非特异性清除占主导）治疗剂量。如比较靶介导的清除之间的差异，选择最低治疗剂量进行单次给药PK比对研究是最合理的试验设计[4-5]。本品单次给药PK比对研究中最常选取的给药剂量为420mg。给药途径选择静脉给药，输注时间30~60min。静脉给药时应注意控制输注速度，尽量使给药结束的时间一致，以避免对相似性评估造成非预期影响。

**终点指标与界值：**PK比对研究主要终点指标的选择是等效性评价的关键。根据口服固体制剂的相关指导原则[6]，曲线下面积（AUC0-∞）和达峰浓度（Cmax）是判断生物等效性的主要参数。但是在生物类似药的生物等效性评价中，选择AUC0-t还是AUC0-∞作为终点，尚存在一定争议。FDA在其生物类似药指导原则中静脉给药倾向于选择AUC0-∞作为主要研究终点[7]。我们认为AUC0-t是通过实际测量值计算获得的，考虑到生物类似药的药代动力学特性和实际研究过程中取血点设计的相关性，推荐AUC0-t作为主要研究终点指标。AUC0-∞和Cmax作为次要研究终点重点进行比较分析。等效性界值根据常规建议设定为80%-125%。

**样本量：**样本量根据设定的等效性界值（80%-125%）、置信区间（90%）和把握度（通常80%以上）等参数计算，同时应结合原研药既往信息考虑药代参数变异情况综合考虑。

**2、有效性比对研究**

**试验设计：**临床有效性比对研究的目的是证明与参照药临床疗效的相似性，因此，应选择最易检测出药物相关差异的最敏感患者人群和临床终点，同时控制与患者和疾病相关的因素至最小化。研究应遵循以原研药为对照，进行随机、双盲、平行对照设计，推荐采用等效性设计。

**研究人群：**应基于参照药已获得临床试验数据和获批适应症选择最敏感的均质患者人群（疾病严重程度和既往治疗线数不同的患者，预期对研究药物产生的应答也不同，增加研究的变异度）。

目前帕妥珠单抗在我国已获批3个适应症：HER2阳性早期乳腺癌的新辅助治疗、辅助治疗及晚期乳腺癌一线治疗。相较于晚期转移/复发性乳腺癌，早期乳腺癌接受新辅助治疗的人群疾病背景较单纯，既往未接受过治疗，均质性更高，是开展临床有效性比对研究的敏感人群。由于术后辅助治疗的疗效评价终点指标如无事件生存期（event-free survival，EFS）或无病生存期（disease-free survival，DFS）的观察时间都较长，且没有合适的替代终点指标，因此不推荐选作生物类似药临床有效性比对研究的目标适应症。

**给药方案/剂量：**原研产品的给药方案为起始剂量840mg，静脉输注60min，此后每3周给药一次，给药剂量为420mg，输注时间30-60min。临床有效性比对研究中应选择与原研药国内获批的给药剂量一致。

**研究终点**：主要研究终点的选择应基于能敏感甄别出候选药与参照药的临床疗效差异，而肿瘤新药临床研究中常用的疗效终点无进展生存（progression free survival, PFS）、总生存期（overall survival, OS）并不是最敏感的指标。EMA推荐选择可直接反映药物作用活性的临床终点如客观缓解率（objective response rate，ORR）或病理完全缓解率（complete remission of pathology，pCR）[4]。pCR和ORR分别为HER2阳性早期乳腺癌新辅助治疗和转移性乳腺癌一线治疗的敏感的疗效终点指标，可作为帕妥珠单抗生物类似药临床有效性比对研究的主要终点。对于pCR的定义有两种：一是指乳腺癌原发灶中找不到恶性肿瘤的组织学证据，或仅存原位癌成分（pCR，ypT0/is）；严格意义上是指乳腺癌原发灶和转移的区域淋巴结均无恶性肿瘤的组织学证据，或仅存原位癌成分（tpCR，ypT0/is ypN0）。

帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗加化疗用于HER2阳性晚期乳腺癌一线治疗时，有效化疗应持续6~8个周期，如选择联合方案，常选择24周(8个周期)的ORR作为等效性评价的主要疗效终点。建议同时提供PFS、缓解持续时间（duration of response，DoR）、OS等次要终点指标作为支持。

**界值选择与样本量计算：**目前国际上学术界计算设定界值时对使用候选药组与参照药组研究终点的差值（Risk Difference，RD）或者比值（Risk Ratio，RR）仍存在争议。一般情况下，RR与RD在大部分情况下是相当的，本文利用RR计算设定帕妥珠单抗临床有效性比对研究的等效性界值。

等效界值可基于参照药治疗效应的置信区间下限估算得到，参照药治疗效应则是试验组与对照组的疗效比值，建议对帕妥珠的全球关键研究和中国注册研究数据[8-10]进行荟萃分析。帕妥珠单抗在HER2阳性乳腺癌晚期一线适应症和早期新辅助适应症中开展的随机对照III期研究的疗效数据总结见下表：

**表1、帕妥珠单抗晚期一线疗效数据**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **研究** | ORR（%） | |
| **安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛** | **帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛** |
| CLEOPATRA | 69.3%（233/336,95%CI,64.1-74.2） | 80.2%（275/343,95%CI,75.6-84.3） |
| PUFFIN | 69.1%（67/97,95%CI,58.9-78.1） | 79.0%（83/105,95%CI,70.0-86.4） |

**表2、帕妥珠单抗早期新辅助疗效数据**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **研究** | pCR（%） | | tpCR（%） | |
| 曲妥珠单抗+多西他赛 | 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛 | 曲妥珠单抗+多西他赛 | 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛 |
| NEOSPHERE | 29.0%(31/107,95%CI,20.6-38.5) | 45.8%(49/107,95%CI,36.1-55.7) | 21.5%(23/107,95%CI,14.1-30.5) | 39.3%(42/107,95%CI,30.3-49.2) |
| PONEY | 23.6%(26/110,95%CI,16.1-32.7） | 42.0%(92/219,95%CI,35.4-48.9) | 21.8%(24/110,95%CI,14.5-30.7) | 39.3%(86/219,95%CI,32.8-46.1) |

**表3、帕妥珠单抗早期新辅助治疗不同HR状态亚组tpCR疗效数据**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **给药方案** | **NEOSPHERE研究** | | **PONEY研究** | |
| HER2阳性 | HER2阳性、ER/PR阴性 | HER2阳性 | HER2阳性、ER/PR阴性 |
| 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛 | 39.3% | 63.2% | 39.3% | 46.1% |
| 曲妥珠单抗+多西他赛 | 21.5% | 36.8% | 21.8% | 18.5% |

不论选择晚期一线还是新辅助治疗适应症，基于以上研究数据荟萃分析后推算III期临床疗效比对研究所需的样本量均较大，实际试验开展较困难。但如表3所示，在ER/PR阴性的亚组人群中，帕妥珠单抗用于新辅助治疗的治疗效应较大，是更为敏感的人群，更易比较出候选生物类似药与参照药之间的疗效差异，满足等效评价所需的样本量相对较小，因此推荐选择ER/PR阴性的HER2阳性乳腺癌新辅助治疗人群作为研究人群。

基于NeoSphere和PEONY两项研究的疗效数据进行荟萃分析，帕妥珠+曲妥珠+多西他赛 vs 曲妥珠+多西他赛的tpCR的RR（70%CI）为2.01（1.681，2.407），通常取参照药治疗效应下限的50%作为等效界值的设定规则，保留其治疗效应的50%为1.30，即等效界值的上限，下限则为0.77 (1/1.30=0.77)。如果前期PK比对研究数据表明生物类似药与参照药具有一致性，那么采用实际RR的90%以上置信区间进行等效性判断是可以接受的，把握度一般设置在80%以上，基于上述参数合理估算样本量[11-12]。如按全球开发策略，则需要考虑满足不同监管部门的要求。

1. **安全性和免疫原性研究**

免疫原性研究是生物大分子药物特有且重要的研究项目，应贯穿在整个研发过程中。候选药免疫原性的研究可以与临床有效性比对研究在同一个临床试验中一并考察，免疫原性主要通过检测抗药抗体（anti-drug antibody，ADA）和中和抗体(neutralization antibody，Nab)的发生率来评价。目前可获得的帕妥珠单抗原研药免疫原性数据显示：在全球晚期一线关键研究中，安慰剂治疗组有6.7％（25/372）、帕妥珠单抗治疗组有3.3％（13/389）的患者被检测出ADA阳性。在早期新辅助研究中，帕妥珠单抗治疗组患者中有4.1%（16/392）被检测出ADA阳性。这些患者均未出现与ADA明显相关的超敏反应/速发过敏反应。结合ADA迟发产生的一般经验规律，建议帕妥珠单抗临床免疫原性比对研究应有足够长时间间隔的数据以证实候选药与参照药在ADA阳性率和持续时间等方面均具有相似性。通常应至少包括末次给药后一个月及结束治疗访视等采样时间点，建议对出现异常情况的病例根据需要适时增加检测点。候选生物类似药的临床研究过程相对简化、观察时间较短，产品的免疫原性并不一定在有限的研究过程中被充分检测到，因此，建议申办方制定详细的上市后免疫原性评价的计划，包括建议的观察时限、需收集的检测指标等。

安全性比对试验研究同样在PK和/或有效性比对试验研究中进行，对不良反应发生的类型、严重程度和频率等进行观察比较，尤其是重点关注的不良反应，如左心室功能不全。建议提供足够长观察周期的安全性信息，以充分暴露潜在的风险。

如选择新辅助治疗作为目标适应症，鉴于帕妥珠单抗的用药时间通常为4个周期（12周），能获得的安全性和免疫原性数据十分有限，建议在术后获得主要疗效终点pCR结果后，继续开展辅助治疗研究，以充分评价生物类似药的安全性和免疫原性特征。

**四、小结**

帕妥珠单抗生物类似药临床相似性研究遵循生物类似药临床相似性评价的一般原则，即应当在有合理科学依据的前提下简化，以能证实候选药与原研产品相似性为目标，同时应兼顾其产品特异性，有针对性的进行临床比对研究设计。鼓励研发企业与监管部门加强沟通，共同探索更科学高效的研究设计。

**参考文献：**

1. U.S. Food and Drug Administration. Perjeta [product information]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2020/125409s124lbl.pdf
2. Busse A, Lüftner D. What Does the Pipeline Promise about Upcoming Biosimilar Antibodies in Oncology? Breast Care (Basel). 2019,14(1):10-16.
3. 国家药品监督管理局.生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）.http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300003.html.
4. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues.
5. 李健,闫方,高丽丽,等.单克隆抗体生物类似药药代动力学比对研究的剂量选择一般考虑.中国临床药理学杂志, 2019,35(15):1-5.
6. 国家药品监督管理局.以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则.http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2042.
7. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product. https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm397017.pdf.
8. Swain SM, Kim SB, Cortés J,et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2013 ,14(6):461-71.
9. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al.Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label,phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13:25–32.
10. 国家药品监督管理局.帕妥珠单抗注射液说明书.
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. Isakov L, Jin B, Jacobs IA.Statistical Primer on Biosimilar Clinical Development. Am J Ther. 2016, 23(6):e1903-e1910.