附件1

地舒单抗注射液生物类似药（恶性肿瘤适应症）临床试验指导原则（征求意见稿）

**一、概述**

地舒单抗（Denosumab）是在中国仓鼠卵巢细胞中表达的全人单克隆免疫球蛋白G2 (IgG2) 抗体，作用于核因子κB受体激活因子（RANK）配体。该品种由美国安进公司研发上市，根据适应症不同，有两个规格的产品，商品名分别为：XGEVA®（70mg/ml，120mg:1.7ml）和PROLIA®（60mg/ml，60mg:1ml）。在全球范围内，地舒单抗以商品名XGEVA®（以及在日本以商品名RANMARK®）获批用于多发性骨髓瘤和实体肿瘤骨转移患者中骨相关事件（skeletal-related event，SRE）的预防，以及骨巨细胞瘤 (giant cell tumor of bone，GCTB) 成人和骨骼成熟的青少年患者的治疗。在一些国家，XGEVA®还被批准用于双膦酸盐难治的恶性肿瘤高钙血症的治疗[1]。地舒单抗以商品名称PROLIA®获批用于绝经后骨质疏松症。

2019年5月地舒单抗在中国大陆获批上市[2]，商品名为安加维®，批准的适应症为：用于治疗不可手术切除或者手术切除可能导致严重功能障碍的骨巨细胞瘤，包括成人和骨骼发育成熟（定义为至少1处成熟长骨且体重≥45 kg）的青少年患者。

地舒单抗序列的中国专利将于2022年到期，国内制药企业纷纷加入其生物类似药的研发。本文在原国家食品药品监督管理总局已发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》[3]（以下简称“指导原则”）基础上，结合地舒单抗的特点，重点探讨当前普遍关注的临床研究策略和临床试验设计问题，以期为国内地舒单抗生物类似药的临床研发提供参考。本文仅讨论应用于肿瘤患者的XGEVA®生物类似药的研发考虑。

**二、地舒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通过系统的比对试验为基础，证明候选药与原研药的相似性，支持其安全、有效和质量可控等方面与原研药的相似性。依据逐步递进的原则，分阶段进行药学、非临床、临床比对研究。进行地舒单抗生物类似药临床研发的首要前提是已通过前期药学和非临床比对试验证明候选药与原研药相似，在此基础上方可按照生物类似药的路径开展药代动力学（PK）比对试验和临床安全有效性比对试验。

原则上，药代动力学比对试验需要进行1项健康受试者单次给药药代动力学比对研究，验证候选药与原研药PK特征的相似性。临床比对研究需选择国内已经获批适应症人群，与原研药进行1项“头对头”比较的临床等效性研究以支持其注册上市。按此临床研发思路，完成单个适应症的临床比对研究，可寻求外推其它相同作用机制适应症，同时应考虑其与原研药的整体相似性。

**三、地舒单抗临床研究设计要点**

生物类似药临床比对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。临床研究中应采用与国内进口相同来源的原研药作为对照。如果选择其他来源的原研产品，应提供与国内进口地舒单抗原研药的可比性证据。

**（一）药代动力学比对研究**

**试验设计：**地舒单抗半衰期较长，平均消除半衰期为28天，且具有潜在免疫原性等特征，建议采用单次给药的随机、双盲、平行对照的试验设计评价其PK特征的相似性。

**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PK特征的一致性，仅选择健康成年男性志愿者是可行的。由于地舒单抗的清除率和分布容积受体重影响，建议尽量控制受试者体重在相对较窄的范围内。

**剂量及给药途径：**选择的给药剂量应能敏感地分辨候选药和原研药PK特征差异。地舒单抗剂量低于60 mg时呈非线性药代动力学，但在更高剂量下地舒单抗暴露与剂量呈大致的比例性升高。因此，推荐采用实际应用中的给药剂量，即：120mg/1.7ml/次，皮下注射。建议选择统一的注射部位。

**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。根据国家药品监督管理局发布的《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》[4]，AUC0-∞和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-∞作为终点尚未形成一致意见。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[5]。目前的观点认为AUC0-t是通过实际测量值计算获得的，考虑到生物类似药药代动力学的特性和实际研究过程中取血点设置的相关性，推荐AUC0-t和Cmax作为主要研究终点指标，AUC0-∞、、tmax、Vd和t1/2作为次要研究终点重点进行比较分析。等效性界值建议设定为80%-125%。

**样本量：**通常90%置信区间可接受的等效性判断界值为80%-125%，估算样本量时把握度可以取80%及以上。还应结合原研药既往信息及药代参数变异情况综合考虑。

**（二）临床有效性比对研究**

XGEVA®在全球范围内获批的适应症为：1、多发性骨髓瘤和实体肿瘤骨转移患者中骨相关事件的预防；2、不适合手术的骨巨细胞瘤成人和骨骼成熟的青少年患者的治疗；3、双膦酸盐难治的恶性肿瘤高钙血症的治疗。目前安加维®在中国仅获批用于骨巨细胞瘤适应症，但考虑骨巨细胞瘤患者数量较少，进行临床有效性比对研究实施困难较大，建议在实体肿瘤骨转移患者中进行地舒单抗生物类似药临床比对研究。

**试验设计：**临床比对研究的主要目的是证明生物类似药与原研药临床疗效的相似，推荐采用等效性设计，以进口原研药为对照，进行随机、双盲、平行对照试验。

**给药方案/剂量：**建议按原研药境外说明书中批准的给药方案和剂量给药，即：120mg/1.7ml/次，每四周一次，皮下注射。**主要终点指标：**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。多种骨代谢生化指标，如I型胶原C端肽（CTx）、I型胶原N端肽（NTx）、骨特异性碱性磷酸酶（BAP）等，可用于评价骨代谢状态。在多项恶性肿瘤骨转移的临床研究中，经尿肌酐校正的尿NTx（uNTx/uCr）已被证明与骨相关事件的发生具有相关性[6-9]。XGEVA®的注册研究选取的主要终点为至首次SRE时间。由于观察到该终点差异的观测周期长，所需样本量较大，因此在地舒单抗生物类似药研发的研究中可采取疗效替代终点，即骨转化指标uNTx/uCr距基线值变化的百分比作为主要终点。参考原研药临床研究资料，在地舒单抗给药后，uNTX/uCr快速、持续降低，尤其在第13周左右时，uNTX/uCr降幅最大。由此推荐选择第13周uNTx/uCr距基线值变化的百分比作为主要终点。

不同原发部位的实体瘤患者uNTX/uCr基线值可能存在较大差异，由此导致主要终点测量值变异大。因此，如III期研究入组多种瘤种，应关注主要终点测量值的变异情况。**等效性界值和样本量：**生物类似药临床疗效比较研究中，需要合理选择比值或差值作为主要终点指标的效应量。等效性界值一般基于原研产品疗效的置信区间进行估算，并结合临床意义进行确定。原研产品的疗效通常依据于原研产品与标准治疗（或安慰剂）随机对照优效性研究的Meta分析结果得出。纳入Meta分析文献的选择、分析结果的利用等需要综合考虑目标适应症国内外临床实践、种族差异、样本量可行性等因素。

根据XGEVA®临床研究数据中XGEVA®与唑来膦酸两组第13周uNTx/uCr（对数化）较基线变化的结果，结合临床意义以及实践操作的可行性，建议等效性界值取值为0.135。考虑到临床比对研究中公共标准差相对XGEVA®研究的公共标准差可能较小，因此在计算样本量时可以对标准差进行适当的调整，把握度一般设置在80%以上，基于上述参数对样本量进行合理的估算。

**（三）其他需要重点关注的问题**

**1. 安全性和免疫原性研究**

免疫原性研究应贯穿在生物大分子药物整个研发过程中。免疫原性主要通过检测抗药抗体（anti-drugs antibodies, ADA）和中和抗体（Nab）的发生率来评价。

免疫原性试验结果与检测方法的敏感性、特异性及药物耐受性高度相关，并且可能受以下几种因素的影响：血样的处理、取样的时间、合并用药以及合并的疾病等。通常，临床免疫原性考察研究（包括ADA和Nab）与临床有效性比对研究在同一项临床试验中进行。推荐所有受试者均应进行免疫原性的考察，采样时间点设置应至少包括首次给药前，第4周或/和第12周，及末次给药后一个月，进而证实候选药在抗体阳性率、抗体滴度、抗体出现时间和中和抗体发生率等方面不高于原研药。同时，所涉及研究应证明生物类似药与原研药在免疫原性方面应不具有临床意义的差别。

地舒单抗原研产品的免疫原性较低，参考原研产品的说明书：“采用电化学发光桥接免疫分析，接受剂量范围为30-180 mg每4周一次或每12周一次长达3年的地舒单抗治疗，少于1%(7/2758)的患者结合抗体试验呈阳性。采用一种体外基于细胞的化学发光生物分析方法评估时，结合抗体试验阳性的患者中无1例中和抗体试验呈阳性”。建议对地舒单抗生物类似药免疫原性的考察至少持续1年。

安全性考察在药代和有效性比对试验研究中均应进行考察，对不良反应发生的类型、严重性和频率等进行比较，尤其是特定的重点关注的不良反应。

**2. 患者药代动力学研究**

通常，在进行患者临床比对研究时应同步开展多次给药PK研究，进而评估候选药与原研药在患者中的PK相似性趋势。PK采样点设置以能够较清晰地反映两者整体PK特征为原则。考虑到皮下注射给药的吸收过程，推荐患者多次给药的药代动力学研究在吸收到达稳态时进行采样，比较候选药和原研药之间药物暴露量（Ctrough,ss）的相似性。

**（四）适应症外推**

适应症外推（extrapolation）是指在生物类似药研发中批准一个没有与原研药进行直接临床比对研究的适应症。如果在原研药已批准适应症某一个人群中完成了生物类似药的系统比对研究，那么候选药就有可能基于已有的数据和信息寻求原研药已批准其他相同作用机制适应症的获批。适应症外推的前提是生物类似药与原研药的生物相似性已经被证实。适应症外推主要基于生物类似药比对研究所有可获得的数据和信息、原研药其他批准适应症临床研究在安全性和疗效方面的重要发现和对原研药每个适应症作用机制科学认知的综合考虑。申报单位必须提供充分的科学证据以支持适应症外推的申请。

**四、小结**

地舒单抗生物类似药临床相似性研究应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尽可能的简化，以能证实候选药与原研药相似性为目标，同时兼顾该品种的特性，进行有针对性的临床比对研究设计。鼓励研发企业与管理部门进行沟通，探索更加简便高效的研究设计方法。

**参考文献：**

[1]XGEVA®美国说明书。

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125320s201lbl.pdf>

[2] 安加维®中国说明书。

[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] 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.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=227>

[5] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product [EB/OL]. (2016-12-29).

https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm397017.pdf

[6] Coleman R E, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. [J]. Journal of Clinical Oncology, 2005, 23(22):4925-4935.

[7] Saad F, Gleason D M, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma.[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(19):1458-1468.

[8] Lipton A, Steger G G, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases.[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2007, 25(28):4431.

[9] Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized Phase II Trial of Denosumab in Patients With Bone Metastases From Prostate Cancer, Breast Cancer, or Other Neoplasms After Intravenous Bisphosphonates [J]. Journal of Clinical Oncology, 2009, 27(10):1564-1571.