

利拉鲁肽注射液生物类似药 临床试验设计指导原则

2020 年 5 月

目 录

一、概述	1
二、利拉鲁肽生物类似药临床研发要求.....	2
三、利拉鲁肽生物类似药临床试验设计要点	2
（一）健康受试者药代动力学比对试验	2
（二）临床有效性比对试验.....	3
（三）其他需要重点关注的问题.....	4
1、安全性和免疫原性研究	4
2、患者药代动力学研究	5
四、小结	5
五、参考文献.....	5

一、概述

利拉鲁肽注射液为丹麦诺和诺德公司开发的一种人胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物产品, 采用酿酒酵母表达系统制备前体即第 34 位精氨酸替代赖氨酸的 GLP-1 (7-37) 多肽链, 再通过谷氨酸在第 26 位赖氨酸 ϵ 氨基经酰化连接含 16 个碳的脂肪酸侧链。2009 年开始先后获得欧、美批准上市^[1-2], 用于治疗 2 型糖尿病, 2011 年获准进口注册, 目前上市许可持有人为丹麦诺和诺德公司 (Novo Nordisk A/S), 商品名: Victoza/诺和力^[3]。

随着利拉鲁肽原研产品各项专利陆续到期, 国内有多家制药企业启动了利拉鲁肽生物类似药的研发。截至目前全球尚无利拉鲁肽生物类似药获批上市。

原国家食品药品监督管理总局于 2015 年 2 月发布了《生物类似药研发与评价技术指导原则 (试行)》^[4] (以下简称“生物类似药指导原则”)。本指导原则为在生物类似药指导原则基础上, 结合药物研究进展、相关的技术指导原则及目前沟通交流经验, 形成的对利拉鲁肽生物类似药临床研究策略和临床试验设计的建议, 供药物研发的申办者和研究者参考。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识, 不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展, 本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时, 还

请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

二、利拉鲁肽生物类似药临床研发要求

原则上，利拉鲁肽生物类似药应以在我国上市的上市许可持有人为丹麦诺和诺德公司的原研药（诺和力）为参照药，开展药代动力学比对试验和临床安全有效性比对试验。

药代动力学比对试验需要在健康受试者中，完成与原研药比对的一项单次给药生物等效性研究，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成人 2 型糖尿病患者人群，与原研药进行一项比较的临床等效性研究，以支持按生物类似药注册上市。

三、利拉鲁肽生物类似药临床试验设计要点

生物类似药临床试验应进行科学合理的设计，证明候选药与参照药的相似性。

（一）健康受试者药代动力学比对试验

试验设计：推荐进行单次给药 PK 比对研究比较药物暴露特征。如采用交叉设计应考虑免疫原性对结果的影响并制定合理的清洗期^[5]。

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，但仍建议通过入选排除标准对可能影响药代动力学参数的因素进行控制，如年龄、体重/体重指数。

剂量及给药途径：原研药国内外批准的推荐剂量为起始剂量每天 0.6mg，至少 1 周后剂量应增加至 1.2mg，为了进一步改善降糖效果在至少一周后可将剂量增加至 1.8mg。从保护健康受试者及满足检测方法学最低定量下限的要求，建议选择相对敏感的低剂量 0.6 mg 皮下注射，并尽量选择统一的注射部位。

终点指标与界值：生物类似药的 PK 比对试验通常采用等效性设计，采用 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-t} 为主要终点指标，等效性判断界值为 90% 的置信区间 80%-125%^[6]，其他重要的药代动力学参数如 $AUC_{0-\infty}$ 为次要终点。要求采样时间 t 大于 3-5 个半衰期，同时要求 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ 比值大于 80%，以确保采样充分， AUC_{0-t} 足够辨识两制剂的差异^[5]。

样本量：试验前需充分估计所需的样本量，通常 α 取双侧 0.1（双单侧 0.05），检验效能为 80%。样本量估算时应充分考虑个体内变异，也可根据预试验结果进行相应调整。

（二）临床有效性比对试验

试验设计：临床有效性比对目的是证明类似药与原研药临床疗效相似，应遵循以原研药为对照，进行随机、平行对照、等效性设计。

研究人群: 选择单用二甲双胍或者单用磺脲类药物治疗、以及二甲双胍联合磺脲类药物治疗后血糖仍控制不佳的患者作为研究人群，并在入选排除标准中对二甲双胍、磺脲类药物的既往用药剂量进行限定，一般推荐二甲双胍剂量在每日 1500-2000 mg 之间、磺脲类药物如格列美脲每日 4mg 或由医生判断达到最大耐受剂量。

给药方案/剂量: 建议按原研药批准的剂量和方法给药，明确剂量滴定的时间，如起始剂量每天 0.6 mg，1-2 周后剂量递增至 1.2 mg、1.8 mg（除非不耐受）。治疗期间相应伴随治疗应保持稳定剂量。

评价指标: 临床有效性比对试验建议稳定剂量治疗至少 24 周 HbA1c 较基线的变化为主要终点指标，次要指标建议包括 12 周 HbA1c 和体重的变化。建议 HbA1c 采用中心实验室检测。

等效性界值: 目前国内外公认的 HbA1c 非劣效界值为 0.3% 或 0.4%^[7-9]。等效性试验的假设需要在两个方向进行两次单侧检验，因此等效性界值可设定为 95%置信区间 $\pm 0.4\%$ 。

（三）其他需要重点关注的问题

1、安全性和免疫原性研究

在药代和有效性比对试验研究中均应考察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。

利拉鲁肽皮下注射后可能会产生抗药抗体，因此应在临床比对研究中检测抗药抗体（ADA）和中和抗体（Nab），通过抗药抗体/中和抗体阳性率、抗体滴度、抗体出现时间等进行评价。建议对所有受试者的样本检测，采样点应至少包括首次给药前、半程治疗及末次给药后。

2、患者药代动力学研究

在进行临床比对试验时应同步开展患者多次给药后药代动力学特征分析，采样点设置以能够较清晰地反映两者整体特征为原则，进一步评估生物类似药与原研药的相似性。考虑到皮下注射给药的吸收过程，推荐在药物达到稳态时采样，通过描述性统计比较关键参数如 $AUC_{0-\tau}$ 、 $C_{ss,min}$ 的相似性。

四、小结

利拉鲁肽生物类似药的研发应遵循生物类似药指导原则的一般要求，目前认为临床相似性评价应至少包括一项药代动力学比对试验和一项临床比对试验。本文对研究设计的要点进行了阐述，代表了当前审评的认识，诚挚期盼业界提出宝贵意见和建议，以便后续完善。

五、参考文献

- [1] U.S. Food and Drug Administration. VICTOZA Label[EB/OL].
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022341lbl.pdf. 2010-01-25.

- [2] European Medicines Agency. VICTOZA EPAR summary for the public[EB/OL].
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/victoza-epar-summary-public_en.pdf. 2009-07-08.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 利拉鲁肽注射液说明书. 2011-03-04.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）[EB/OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300003.html>. 2015-02-28.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 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[EB/OL].
<http://www.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/147583.html>. 2016-03-18.
- [6] 国家药品监督管理局. 生物等效性研究统计学指导原则[EB/OL].
<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2093/331454.html>. 2018-10-17.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 治疗糖尿病药物及生物制品临床试验指导原则[EB/OL]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1616/90959.html>. 2012-05-15.
- [8] U.S. Food and Drug Administration. Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention(Draft Guidance)[EB/OL].
<https://www.fda.gov/media/71289/download>. 2008-03-03.
- [9] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus[EB/OL].
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en.pdf. 2012-05-14.