

**注射用曲妥珠单克隆生物类似药
临床试验指导原则**

2020年07月

目录

| | |
|----------------------------|----|
| 一、概述 | 1 |
| 二、曲妥珠单抗生物类似药临床试验路径 | 2 |
| 三、曲妥珠单抗生物类似药临床试验设计要点 | 3 |
| (一) 药代动力学比对研究 | 4 |
| (二) 临床有效性比对研究 | 5 |
| (三) 安全性和免疫原性研究 | 10 |
| 四、小结 | 11 |
| 五、参考文献 | 12 |

一、概述

曲妥珠单抗 (Trastuzumab) 是由 Roche Pharma (Schweiz) Ltd. 研发的一种重组 DNA 人源化单克隆抗体，含人 IgG1 亚型框架，互补决定区源自鼠抗 p185 HER2 抗体，能够特异性地作用于人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 的细胞外部位第 IV 亚区，竞争性阻断人体表皮生长因子与 HER2 的结合，从而抑制肿瘤细胞的生长。

原研注射用曲妥珠单抗 (Herceptin, 赫赛汀) 最早于 1998 年 9 月 25 日获得美国 FDA 批准上市，2002 年进口中国，目前获批的适应症为：(1) 转移性乳腺癌：本品适用于 HER2 阳性的转移性乳腺癌：作为单一药物治疗已接受过 1 个或多个化疗方案的转移性乳腺癌；与紫杉醇或者多西他赛联合，用于未接受化疗的转移性乳腺癌患者。(2) 早期乳腺癌：本品适用于 HER2 阳性的早期乳腺癌：接受了手术、含蒽环类抗生素辅助化疗和放疗（如果适用）后的单药辅助治疗。多柔比星和环磷酰胺化疗后序贯本品与紫杉醇或多西他赛的联合辅助治疗。与多西他赛和卡铂联合的辅助治疗。与化疗联合新辅助治疗，继以辅助治疗，用于局部晚期（包括炎性）或者肿瘤直径 >2cm 的乳腺癌。(3) 转移性胃癌：本品联合卡培他滨或 5-氟尿嘧啶和顺铂适用于既往未接受过针对转移性疾病治疗的 HER2 阳性的转移性胃腺癌或胃食管

交界腺癌患者^[1]。

曲妥珠单抗在欧盟和美国的专利已到期，其生物类似药的研发成为热点，目前 FDA 和欧盟已批准多个曲妥珠单抗生物类似药上市。本指导原则在国家药品监督管理局(NMPA)已发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》^[2]基础上，结合该品种的特点，对曲妥珠单抗生物类似药的临床试验策略和方案设计要点进行探讨，以期为研发相关人员提供参考。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。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，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、曲妥珠单抗生物类似药临床试验路径

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。

基于前期药学和药理毒理比对试验结果，开展曲妥珠单抗生物类似药的临床研究，药学和药理毒理试验证明候选药与赫赛汀相似，申请人继续按照生物类似药的路径开展药代动力学比对试验和临床安全有效性比对试验。鉴于赫赛汀在

国内获批多个适应症，临床安全有效性比对试验可能会出现以下几种选择：

1.选择国内批准适应症：“未接受过化疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌（metastatic breast cancer, MBC）”为研究人群，开展与赫赛汀“头对头”比較的等效性研究，主要终点选择敏感的疗效指标客观缓解率（objective response rate, ORR）作为替代终点。

2.选择国内批准适应症：“HER2 阳性早期乳腺癌（early breast cancer, EBC）术前新辅助治疗”，开展与赫赛汀“头对头”比較的等效性研究，主要终点选择敏感的疗效指标病理完全缓解率（complete remission of pathology, pCR）作为替代终点。

3.选择国内批准适应症：“未接受过化疗的 HER2 阳性转移性胃腺癌或胃食管交界腺癌”为研究人群，开展与赫赛汀“头对头”比較的等效性研究，主要终点选择敏感的疗效指标 ORR 作为替代终点。对该策略的可行性讨论见后述。

按以上路径完成单个适应症的研究，可用于支持该适应症及外推其它适应症的注册申请。

对于国外已上市的赫赛汀生物类似药，如申请在国内上市，可开展一项桥接性的临床有效性比对研究。

三、曲妥珠单抗生物类似药临床试验设计要点

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参照药的相似性为目的，进行科学合理的研究设计。当前曲妥珠单抗生物类似药的临床研究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。临床试验用参照药应符合《关于生物类似药临床研究用原研参照药进口有关事宜的公告》（2019 年第 44 号）^[3]。

（一）药代动力学比对研究

试验设计：曲妥珠单抗半衰期较长^[1]，具有免疫原性，建议采用单次给药的随机、双盲、平行对照的试验设计。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，同时考察两制剂多次给药的 PK 特征。

研究人群：健康受试者是评价候选药与参照药药代动力学差异的敏感人群。曲妥珠单抗单次给药 PK 比对研究仅选择健康男性受试者是可行的，应保障受试者安全。

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，应选择能检测出候选药与参照药的 PK 差异的最敏感剂量开展研究。当前已批准上市产品中，单次给药 PK 比对研究最常选取的给药剂量为 6 mg/kg。给药途径选择静脉给药，输注时间维持至少 90min。静脉给药时应注意控制输注速度，保持尽可能一致的输注速度或输注时间，将有利于敏感评价候选药与参照药的 PK 差异。

采样点设计：PK 采样点设计以能够准确反映试验药和参照药整体 PK 特征为原则。建议采集到给药后足够长时间的样品，应包括末端消除相。通常 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ 比值 $\geq 80\%$ 是可以接受的，如果 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ 比值 $\leq 80\%$ 的受试者比例 $> 20\%$ ，则需充分评估试验结论的可靠性。

终点指标与界值：建议提供全面的 PK 参数，包括但不限于 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ 比值、 C_{max} 、 t_{max} 、表观分布容积、清除率和消除半衰期等。PK 比对研究主要终点指标的选择是等效性评价的关键要素。建议 $AUC_{0-\infty}$ 作为主要终点指标^[4-6]，等效性界值预设为 $80\% \sim 125\%$ 。 C_{max} 、 t_{max} 、表观分布容积、清除率和消除半衰期 作为次要终点指标进行比较分析，如以率比及置信区间或假设检验结果的方式描述比较结果。

样本量：样本量根据设定的等效性界值（ $80\% \sim 125\%$ ）、置信区间（ 90% ）和把握度（通常 80% 以上）等参数计算，同时应结合参照药既往信息考虑药代动力学参数变异情况综合考虑。

（二）临床有效性比对研究

试验设计：临床有效性比对研究的目的是证明与赫赛汀临床疗效的相似，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。研究应遵循以参照药为对照，进行随机、双

盲、平行对照等效性设计。

研究人群：应基于赫赛汀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）。

赫赛汀用于 HER2 阳性 EBC 新辅助治疗的适应症于 2019 年 1 月获批，该患者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^[6]，目前获批上市和在研的生物类似药最常选择该适应症开展临床有效性比对研究，可选择序贯或联合方案。

赫赛汀在转移性乳腺癌一线治疗中开展了多项大型的与紫杉类化疗联合的随机对照研究^[7-10]，可参考的疗效数据相对较多，因此，HER2 阳性 MBC 一线治疗患者也是常选择的研究人群。如选择与其他化疗药物联合方案，应提供足够可靠的随机对照研究的数据支持，否则不利于等效界值的设置和评价。二线及二线以上的 HER2 阳性 MBC 对曲妥珠单抗联合化疗或单药治疗的应答率相对较低，不是评价临床有效性的敏感人群，且相关临床试验的疗效数据大多是针对二线及以上的总体患者人群，并未区分具体各线的治疗应答情况。而鉴于不同线数患者的治疗应答不同，不建议采用跨线选择患者人群的研究设计。

曲妥珠单抗用于 HER2 阳性乳腺癌的术后辅助治疗的疗

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。

曲妥珠单抗在国内也已获批联合化疗用于 HER2 阳性转移性胃腺癌或胃食管交界腺癌患者的一线治疗。ToGA 研究的中国亚组分析结果显示，曲妥珠单抗联合化疗（氟尿嘧啶和顺铂）与单用化疗治疗 HER2 阳性转移性胃癌的 ORR 分别为 36.1%和 33.3%，无进展生存期（progression free survival, PFS）分别为 6.8 和 5.5 月，至疾病进展时间（time to progression, TTP）分别为 7.2 和 5.7 月^[1]。与乳腺癌相比，HER2 阳性转移性胃癌接受含曲妥珠单抗方案治疗的获益程度较小，不易观察到差异，并非开展临床有效性比对研究的敏感人群。此外，胃癌的 HER2 阳性率也较乳腺癌低，国内两项大型多中心研究数据显示，中国胃癌患者的 HER2 阳性率为 12~13%^[11,12]。近年来，尽管曲妥珠联合不同化疗方案一线治疗 HER2 阳性晚期胃癌的临床试验层出不穷，也报道了较高的 ORR，但这些研究大多为单臂探索性研究，很难作为等效界值的参考。综合上述因素考虑，选择胃癌作为研究人群存在操作难度，需慎重考虑。

给药方案/剂量：赫赛汀在不同适应症不同的联合方案中可选择 3 周一次（初始负荷剂量为 8mg/kg，随后 6mg/kg 每

3 周给药一次) 和每周一次(初始负荷剂量为 4mg/kg, 随后 2mg/kg 每周给药一次) 的给药方案, 用于转移性胃癌则为 3 周一次给药方案。临床有效性比对研究中应选择与参照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, 而肿瘤新药临床试验中常用的疗效终点 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 ORR 或 pCR^[4]。赫赛汀的临床试验数据的荟萃分析也提示, 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^[7], 可作为曲妥珠单抗生物类似药临床有效性比对研究的主要终点。

选择 HER2 阳性 EBC 新辅助治疗适应症, 可以 pCR 作为等效性评价的主要疗效终点, 在获得 pCR 结果后, 建议继续开展辅助治疗研究, 同时提供 EFS、DFS 等次要终点指标作为支持。

选择 HER2 阳性 MBC 一线治疗适应症, 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。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。曲妥珠单抗联合化疗的有效化疗应持续 6~8 个周期, 化疗停止后曲妥珠单抗继续维持治疗。

界值选择与样本量计算：目前国际上学术界对设定等效界值时采用候选药与参照药的疗效结果的差值（Risk Difference, RD）或者比值（Risk Ratio, RR）仍存在争议。RR 与 RD 在大部分情况下是相当的，本文以 RR 计算设定曲妥珠单抗临床有效性比对研究的等效界值。

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，参照药的治疗效应则是参照药治疗研究中试验组与对照组的疗效比值。例如选择联合紫杉类一线治疗 HER2 阳性 MBC 适应症开展临床有效性比对研究，可基于 3 项赫赛汀联合紫杉类对比单用紫杉类化疗一线治疗 HER2 阳性 MBC 的 II/III 期随机对照研究，通过荟萃分析得到赫赛汀联合紫杉类与单用紫杉类一线治疗 HER2 阳性 MBC 的 ORR 的比值（RR）的点估计值及 95%可信区间为 1.92(1.544, 2.386)，即为赫赛汀在此适应症中的治疗效应^[13]。通常将保留参照药治疗效应的 50%作为等效界值的设定规则，保守的估计赫赛汀治疗效应为 1.544（即 95%可信区间下限），那么保留其治疗效应的 50%为 1.24，即等效范围的上界，下界则为 0.81 ($1/1.24=0.81$)。在针对曲妥珠单抗生物类似药临床评价技术要求会议讨论中，建议界值按 RR 设定为（0.8, 1.25）。

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，把握度通常不低于 80%，基于上述参数合理估算样本量。如按全球开发策略，则需要考虑满足不同监管部门

的要求。

（三）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。候选生物类似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。

目前可获得的原研曲妥珠单抗的免疫原性信息较有限：在早期乳腺癌新辅助治疗临床试验中，静脉注射组有 10.1%（30/296）的患者产生了抗曲妥珠单抗的抗体（无论基线时是否存在抗体），其中 2 例的基线后样品中检测到抗曲妥珠单抗的中和抗体。这些抗体的临床相关性尚不清楚，但是，ADA 阳性病例的药代动力学、疗效或由治疗相关不良反应评估的安全性未显示受到这些抗体的不良影响。结合 ADA 迟发产生的一般经验规律，建议曲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，必要时应考察 ADA 滴度和中和活性等。候选生物类似药的临床试验过程相对简化、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。

安全性比对研究同样在 PK 和/或有效性比对试验中进行，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，如心脏毒性。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。

四、小结

曲妥珠单抗生物类似药临床比对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尽可能的简化，以能证实候选药与原研产品的相似性为目标，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。鼓励企业在研发过程中尽早就生物类似药产品的开发策略和研究设计与药品监管部门开展沟通交流，以在关键性问题上达成共识，提高研发效率。

五、参考文献

1. 国家药品监督管理局药品审评中心。注射用曲妥珠单抗说明书..
2. 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>.
3. 国家药品监督管理局。北京:国家药品监督管理局.关于生物类似药临床研究用原研参照药进口有关事宜的公告（2019年第44号）。<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/338047.html>.2019-05-28.
4. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues..
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf.
5. 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。北京:国家药品监督管理局。
<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2042>.
6. 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>
7. JACKISCH C, SCAPPATICCI FA, HEINZMANN D, et al. Neoadjuvant breast cancer treatment as a sensitive setting for trastuzumab biosimilar development and extrapolation[J]. Future Oncol. 2015, 11:61-71.
8. GASPARINI G, GION M, MARIANI L, et al. Randomized phase trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with HER-2 positive advanced breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat. 2007, 101(3):355-365.
9. SLAMON DJ, LEYLAND-JONES B, SHAK S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. N Engl J Med. 2001, 344(11):783-792.
10. MARTY M, COGNETTI F, MARANINCH D, et al. Randomized phase II trial

of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group[J]. *J Clin Oncol*. 2005,23(19):4265-4274.

11. HUANG D, LUN N, FAN Q, et al. HER2 status in gastric and gastroesophageal junction cancer assessed by local and central laboratories: Chinese results of the HER-EAGLE study[J]. *PLoS One*. 2013, 8(11): e80290.

12. SHENG WQ, HUANG D, YING JM, et al. HER2 status in gastric cancers: a retrospective analysis from four Chinese representative clinical centers and assessment of its prognostic significance[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9) : 2360-2364.

13. RUGO HS, BARVE A, WALLER CF, et al. Effect of a proposed trastuzumab biosimilar compared with trastuzumab on overall response rate in patients with ERBB2(HER2)-positive metastatic breast cancer: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*. 2017, 317(1):37-47.