

贝伐珠单抗注射液生物类似药 临床试验指导原则

2020 年 08 月

目 录

一、概述.....	1
二、贝伐珠单抗生物类似药临床试验路径.....	2
三、贝伐珠单抗生物类似药临床试验设计要点.....	4
（一）健康受试者药代动力学比对研究.....	4
（二）临床有效性比对研究.....	6
（三）安全性和免疫原性研究.....	9
四、小结.....	10
五、参考文献.....	11

一、概述

贝伐珠单抗 (bevacizumab) 是由 Roche Pharma (Schweiz) Ltd. 研发、由中国仓鼠卵巢细胞表达的特异性靶向游离血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的重组人源化 IgG1 单克隆抗体, 通过阻断游离 VEGF 与其受体 (Flt-1 和 KDR) 结合, 抑制肿瘤新生血管生成, 发挥抗肿瘤作用。贝伐珠单抗最早于 2004 年 2 月获得美国 FDA 批准, 联合以氟尿嘧啶为基础的化疗方案用于初治转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 的治疗, 商品名为 AVASTINTM[1]。截至目前, AVASTIN 已获美国 FDA 批准用于晚期非鳞状非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)、mCRC、复发性胶质母细胞瘤、转移性肾癌、宫颈癌和卵巢癌等肿瘤适应症[2]。AVASTIN (中国商品名为安维汀) 于 2010 年 2 月获中国食品药品监督管理局批准进口注册, 适应症为 mCRC, 后增加非鳞 NSCLC 适应症。截至目前, AVASTIN 在全球超过 100 个国家和地区获批了七个肿瘤适应症, 是目前抗肿瘤生物类似药的研发热点。

AVASTIN 肿瘤适应症广泛、且专利已陆续过期 (欧洲专利 2019 年, 美国专利 2017 年) [3], 目前国内外多个医药企业正在研发其生物类似药, 并已有生物类似药获得批准[4-5]。为更好推动生物类似药的开发, 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) 》

[6]基础上，结合安维汀特点，撰写了本技术指导原则，将以审评视角，讨论贝伐珠单抗生物类似药的临床试验方案设计及审评考虑，以期规范和促进我国贝伐珠单抗生物类似药的研发。

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、贝伐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为基础，证明其与安维汀的相似性。采用逐步递进的策略，分阶段开展药学、药理毒理和临床比对试验。根据前期比对试验研究结果设计后续研究。

根据前期药学和药理毒理比对试验结果，贝伐珠单抗生物类似药的临床研究，药学和药理毒理试验证明试验药与安维汀相似，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。鉴于安维汀国内外批准的适应症存在差异，临床安全有效性比对试验可能会出现以下四种选择：

- 1.选择国内批准适应症，开展与安维汀“头对头”比较的等效性研究，当前大多选择初治的转移性非鳞 NSCLC，主要

研究终点为相对敏感的指标客观缓解率（objective response rate, ORR）。

2.选择国内批准适应症，但不与安维汀“头对头”比较，而与安维汀外的其他可选标准治比较，以无进展生存期（progression free survival, PFS）或总生存期（overall survival, OS）等常见临床终点为主要终点。

3.选择国外批准但国内尚未批准的适应症开展临床试验，如肾癌、卵巢癌等，与目标适应症当前可选标准治疗比较，以 PFS 或 OS 等常见临床终点为主要终点。

4.选择国内外均未批准的适应症开展临床试验，如视网膜黄斑变性。

针对上述情形，第 1 种方式是当前研发企业最常选择的路径，是推荐的贝伐珠单抗生物类似药的临床研究策略，按此路径完成单个适应症的研究，技术审评通过即可获得国内安维汀已获批的其他适应症外推（具体方案设计要点详见后述）。按照第 2、3、4 路径的研发策略，由于未与安维汀“头对头”比较，无法证明相似性，不能支持贝伐珠单抗生物类似药的临床评价。

对于国外已上市的安维汀生物类似药如申请在国内上市可进行桥接性研究，通常为临床有效性比对的桥接研究。

三、贝伐珠单抗生物类似药临床试验设计要点

生物类似药的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。应以证明试验药与原研药的相似性为目的，进行研究设计，并在保障科学可评估的前提下简化研究。因安维汀缺乏合适的药效学终点，因此，当前国内外贝伐珠单抗生物类似药的临床试验多采用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。

临床试验用参照药品应符合《关于生物类似药临床试验用原研参照药进口有关事宜的公告》（2019 年第 44 号）^[7]。

（一）健康受试者药代动力学比对研究

试验设计：贝伐珠单抗半衰期较长，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评价贝伐珠单抗的 PK 相似性。

建议在完成单次给药 PK 比对研究判定相似后，在开展临床有效性比对研究期间，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。可选择男性健康受试者。肿瘤患者由于自身基础疾病的影响，不利于候选药与参照药 PK 差异的比对评价，故不推荐选择肿瘤患者进行 PK 比对研究。

剂量及给药途径：在 $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1} - 10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量范围内，

安维汀的药代动力学呈线性特征^[2]，可在此范围内选择给药剂量。如选择健康受试者，从保护受试者的角度，应在检测方法允许的最低定量下限内，尽可能选择较低的给药剂量。同时较低的给药剂量可更敏感比出候选药与参照药的差异。单次给药 PK 比对研究推荐的给药剂量为 $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。因方法学的因素，选择线性范围内的其他剂量(如: $3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 等)也可接受。给药途径为静脉给药，与安维汀一致。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和参照药的 PK 差异。

采样点设计：PK 采样点设计以能够准确反映候选药和参照药整体 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 $\text{AUC}_{0-t}/\text{AUC}_{0-\infty}$ 比值 $\geq 80\%$ 是可以接受的，如果 $\text{AUC}_{0-t}/\text{AUC}_{0-\infty}$ 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} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}/\text{AUC}_{0-\infty}$ 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 PK 相似性评价的关键要素。建议 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 作为主要终点指标，等效性界值预设 80%-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%-125%）、置信区间（90%）、把握度（通常80%以上）等参数计算，同时应考虑安维汀的PK变异，建议研发者根据自身产品情况和研发目标适当扩大样本量以防后续分析不足。

（二）临床有效性比对研究

试验设计：临床有效性比对试验研究应遵循以安维汀为对照，进行随机、双盲、平行对照的等效性设计。

研究人群：应基于安维汀已获得临床试验数据和获批适应症选择最能反映临床疗效的人群，贝伐珠单抗目前国内批准的适应症为“联合以氟尿嘧啶为基础的化疗用于转移性结直肠癌患者的治疗；联合以铂类为基础的化疗用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞NSCLC患者的一线治疗”^[2]。贝伐珠单抗在NSCLC开展了多项大型的与含铂化疗联合的随机对照研究，可获得参考的疗效数据相对较多，包括国内开展的联合卡铂与紫杉醇的注册临床试验YO25404^[8]。因此，推荐选择转移性或复发性非鳞NSCLC患者作为研究人群，这也是目前国内外在研产品均采用的研究人群。在我国初治的非鳞NSCLC人群中EGFR等驱动基因突变频率高于高加索人^[9]，具有驱动基因突变的患者应先接受相应靶向药物治疗^[10]，且AVASTIN全球研究人群多为非亚裔，驱动基因突变率低。未来在中国开展的贝伐珠单抗生物类似药的有效性比对研究须符合肺癌的临床诊疗实践排除驱动基因突变患

者。

结直肠癌适应症也在中国获得了批准，但支持在中国注册的临床试验采用的是贝伐珠单抗联合改良伊立替康、5-氟尿嘧啶和亚叶酸的化疗方案，而当前转移性结直肠的推荐治疗方案已经发生改变，为 FOLFOX/ FOLFIRI 联合西妥昔单抗（推荐用于 Ras 基因野生型病人）或 FOLFOX / FOLFIRI / CapeOx 联合贝伐珠单抗。不同联合方案中贝伐珠单抗给药剂量也不同，在新方案下可参考的中国人群疗效数据有限，对采用 mCRC 人群设计并实施疗效比对试验带来了挑战。

给药方案/剂量：剂量选择可在参照药给药剂量范围内选择一个剂量进行。原研产品在不同适应症不同的联合方案中推荐剂量不同。国内批准的给药剂量在 mCRC 适应症为 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，每 2 周一次，在 NSCLC 适应症为 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，每 3 周一次。如选择 NSCLC 为研究人群，须选择 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，每 3 周一次，与安维汀国内获批的剂量一致。

研究终点：当前普遍接受以 ORR 为主要终点，国内外在研的贝伐珠单抗生物类似药，在晚期 NSCLC 进行 III 期比对的临床试验均采用 ORR 为主要研究终点。

研究文献显示，当单独给予含铂化疗时，接受 4 个周期的化疗和持续化疗直至进展相比 ORR 相似，更多周期的含铂化疗不能提高 ORR^[11-12]。在一项日本开展的化疗与贝伐珠单抗联合给药的临床试验中，出现缓解的中位时间为 6 周。

国内晚期 NSCLC 专家共识提出，一线化疗建议在 4 个周期后未出现缓解且仍处于稳定的患者换药治疗。因此，有申请人提出使用第 12 周确认的 ORR 作为主要疗效终点。考虑部分受试者第 12 周疗效数据的成熟度可能不足，且与第 12 周 ORR 比较，第 18 周 ORR 不会潜在地降低，并可能提高 ORR 比对的敏感性，因此建议采用第 18 周作为 ORR 的主要分析时间点，并收集第 12 周、第 24 周或更长的 ORR，以进行更多比对，支持等效性。建议同时收集缓解持续时间（duration of response, DOR）和 PFS 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，当前推荐利用 RR 计算设定等效性界值。

目前可获得的公开发表的贝伐珠单抗联合化疗与化疗单用作为 NSCLC 一线治疗比较的 II/III 随机对照研究包括 5 项国外研究^[13-18]和一项中国的注册临床试验^[9]。界值可基于符合筛选指标的研究的荟萃分析得到的治疗效应置信区间下限估算得到。FDA 在 2016 年发表的一篇文献提出^[12]，如果基于 4 项贝伐珠单抗国外的随机对照研究进行荟萃分析，得到等效性界值在 $[0.7368, 1.3572]$ ，按 80% 的把握度，估算最低样本量为 608 例。在中国，可以考虑纳入贝伐珠单抗在中

国的转移性或复发性非鳞 NSCLC 患者中的注册临床试验 YO25404 数据，基于此计算得到合理的界值，考虑 YO25404 研究的样本量小，且设计实施时未排除 EGFR 等驱动基因突变，尚未知突变型和野生型患者接受化疗的 ORR 差异，请权衡将 YO25404 研究纳入荟萃分析计算等效性界值的偏倚。在针对贝伐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（0.75，1/0.75）。

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

免疫原性研究是贝伐珠单抗生物类似药的重要研究项目，应贯穿在整个研发过程。安维汀的免疫原性较低，目前可获得的安维汀免疫原性的数据显示：在结肠癌辅助治疗临床试验中，采用化学发光检测法在 2233 例可评价患者中，测得 14 例患者（0.63%）治疗引起的抗贝伐珠单抗抗体试验结果阳性。在这 14 例患者中，3 例患者采用酶联免疫吸附测定法检测到抗贝伐珠单抗中和抗体阳性^[2]。这些抗贝伐珠单抗抗体的临床意义尚未可知。免疫原性试验结果与检测方法的敏感性、特异性和 ADA 检测的药物耐受性界值高度相关，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。由于上述原因，比较抗贝伐珠单抗抗体的发生率和抗其他药物抗体的发生率可能有误导性。基于上述有限的内容和文献资料，结合抗药抗体迟发出现的经验，建议免疫原性的比对研究至少获得至 45 周以上。可在有效性比对试验中开展免疫原性比对研究。在尚不明确试验药的免疫原性，在完成预设的有效性终点观察后，可设计交叉用药，以收集更大样本人群使用候选药物的免疫原性。

安全性比对试验研究同样在药代和/或有效性比对试验研究中进行，对不良反应发生的类别、严重性和发生率等进行观察比较，尤其是安维汀的重要不良反应。建议提供足够长观察周期的安全性信息，以充分暴露试验药的潜在风险。结合免疫原性比对考虑，建议在完成主要疗效终点观察后至少收集单药维持治疗一年的安全性数据，生存随访 2 年数据。

四、小结

贝伐珠单抗生物类似药临床相似性研究需考虑安维汀产品特性，遵循生物类似药临床相似性评价的一般规律，有针对性的进行设计和研究。生物类似药临床试验的设计与评价原则，均应以能证实候选药物与原研产品相似性为目标，在有合理科学依据的前提下简化。鼓励研发企业与管理部門的沟通，共同探索更科学高效的研究设计。

五、参考文献

- [1] FDA. AVASTIN [EB/OL]. Washington FDA.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/125085lbl.pdf.
- [2] FDA.AVASTIN[EB/OL]. Washington FDA.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125085s323lbl.pdf.
- [3] MULLARD A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition?[J]. Nat Rev Drug Discov. 2012, 11(6):426-428.
- [4] FDA. MVASI. Washington FDA.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761028s000lbl.pdf.
- [5] FDA.ZIRABEV. Washington FDA.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761099s000lbl.pdf.
- [6] 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）. [EB/OL]. 北京：国家食品药品监督管理局 .
<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300003.html>.
- [7] 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试验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.
- [8] ZHOU C, WU YL, CHEN G, et al. BEYOND: a randomized, double-blind,placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in chinese patients with advanced or recurrent non-squamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol.2015, 33(19):2197-2204.
- [9] SHI Y, AU JS, THONGPRASERT S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. J Thorac Oncol. 2014, 9(2):154-162.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范（2018年版）[EB/OL]. 北京: 国家卫生健康委员会. <http://www.nhc.gov.cn/>.
- [11] RECK M, VON PAWEL J, ZATLOUKAL P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for non-squamous non-small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial(AVAiL) [J]. Ann Oncol.2010, 21, 1804–1809.
- [12] HE K, CHEN H, GWISE T, et al.Statistical Considerations in Evaluating a

Biosimilar Product in an Oncology Clinical Study [J]. Clin Cancer Res. 2016, 22(21):5167-5170.

[13] SOCINSKI MA, SCHELL MJ, PETERMAN A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol. 2002, 20(5):1335-1343.

[14] PARK JO, KIM SW, AHN JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are non-progressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer [J]. J ClinOncol. 2007, 25(33):5233-5239.

[15] NIHO S, KUNITOH H, NOKIHARA H, et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer [J]. Lung Cancer. 2012, 76(3):362-367.

[16] SANDLER A, GRAY R, PERRY MC, et al. Paclitaxel–carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med. 2006, 355:2542–2550.

[17] NISHIO M, HORAI T, KUNITOH H, et al. Randomized, open-label, multicenter phase II study of bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naïve Japanese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): JO19907 [J]. J Clin Oncol. 2009; 27(15s).

[18] JOHNSON DH, FEHRENBACHER L, NOVOTNY WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol. 2004, 22:2184–2191.