

BE 审评工作

药品审评中心 统计与临床药理学部

2018年10月30日



CONTENTS



BE试验介绍



BE审评工作



CONTENTS



BE试验介绍



BE审评工作

生物等效 (BE)

“在相似的试验条件下单次或多次服用相同剂量的试验药物后，受试制剂中药物的吸收速度和吸收程度与参比制剂的差异在可接受范围内。”

NMPA/FDA

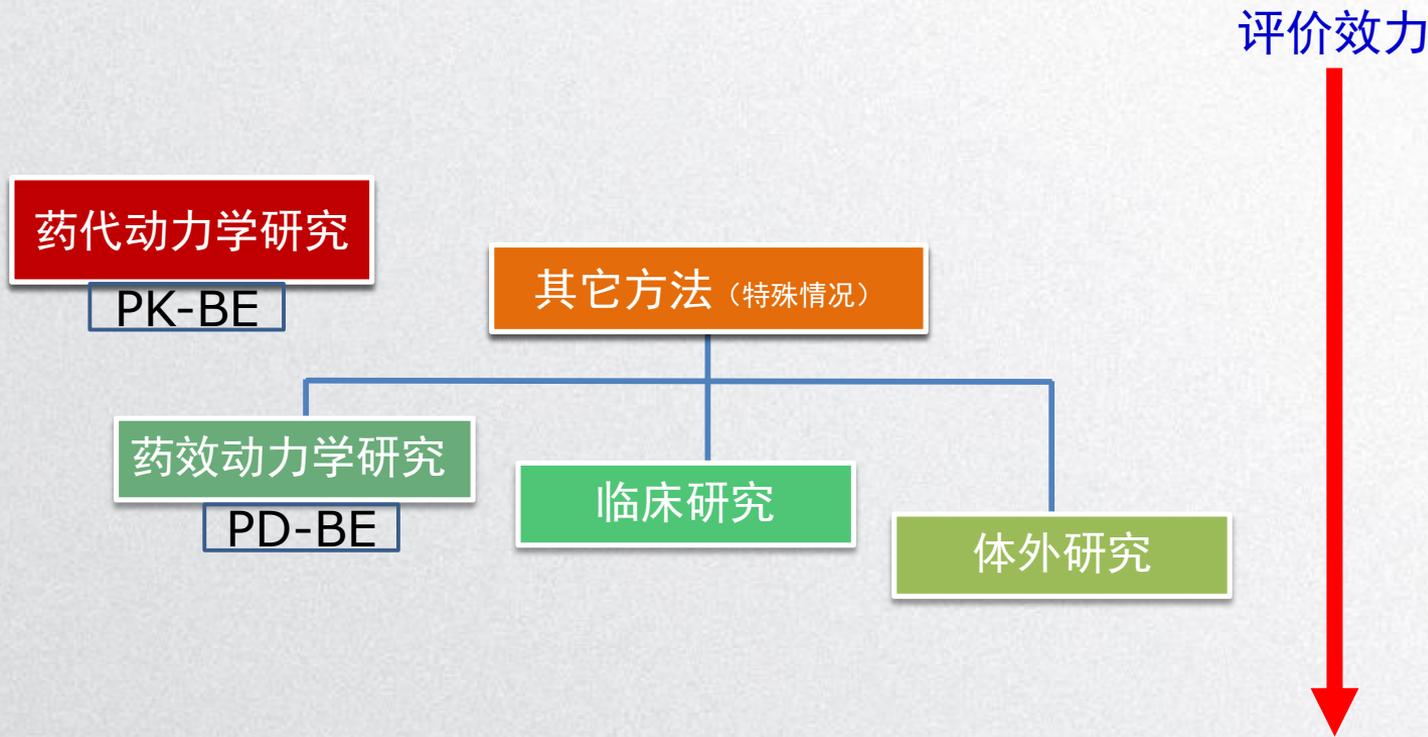
速度: C_{\max}

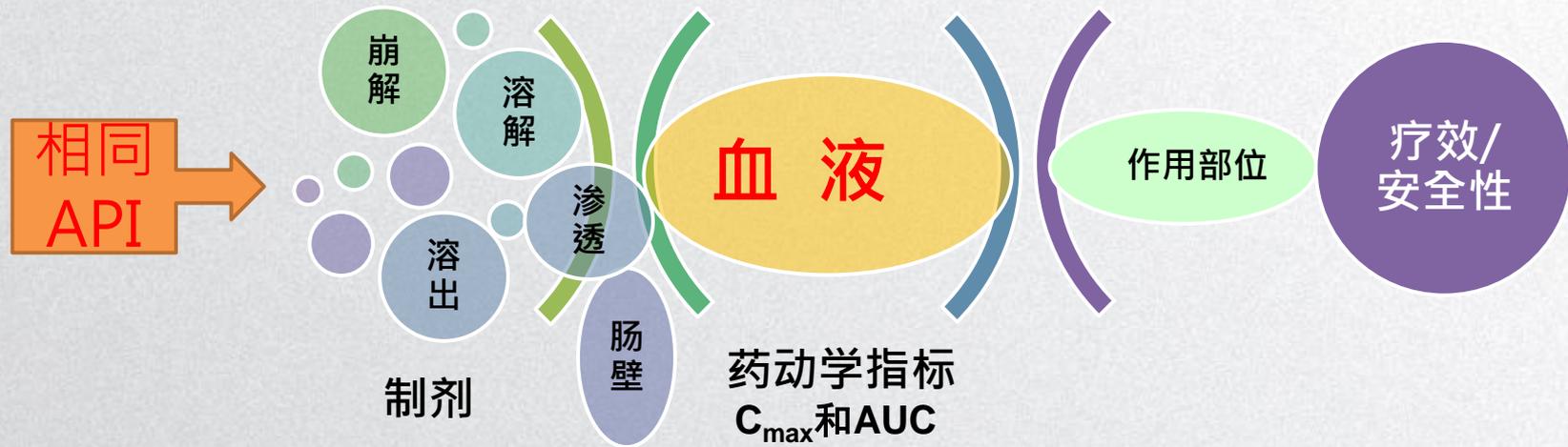
程度: AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$

判定标准

几何均值比90%CI在80.00%~125.00%之间

(高变异、窄治疗窗药物不同)





考虑要素

剂量：选择量效变化的**敏感期**，最大程度反映制剂间差异

采样时间点：充分描述效应-时间曲线下面积（AUEC）

评价指标：选择**合理的**药效指标

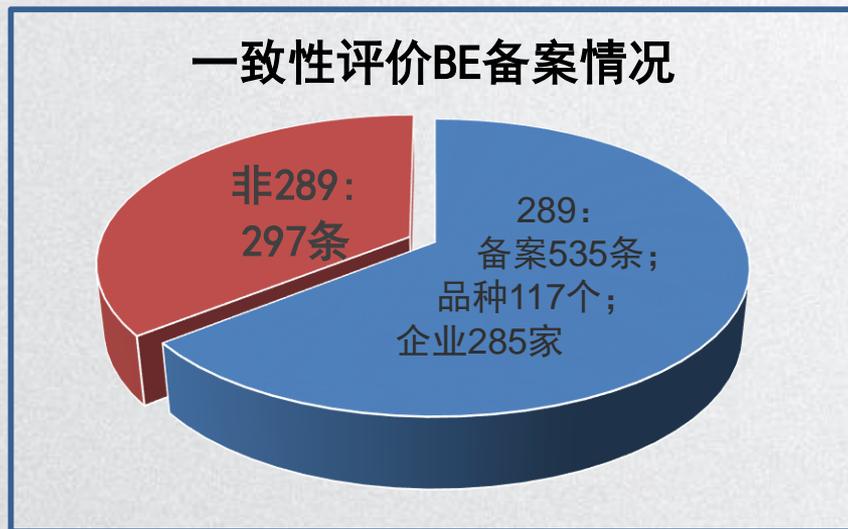
预试验：确定剂量/受试者例数等

适用范围

- 无全身吸收的局部作用药物
- 生物样本中活性成分浓度过低，不能可靠测定
- 活性成分的浓度与药品的有效性和安全性无关

◆ 可使用PK方法评价时，不可采用此方法

- 截至2018年10月25日，一致性评价BE备案平台共有362家企业的832条备案信息。其中，289目录品种117个（按照同一品种删除不同厂家计算），共285家企业提交了535条备案信息；289目录外共163家企业提交了297条备案信息。





CONTENTS



BE试验介绍



BE审评工作

- ◆ 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（2016）
- 生物样品定量分析方法验证指导原则（2015，CHP）
- 人体生物等效性试验豁免指导原则（2016）
- 仿制药一致性评价工作中改规格药品（口服固体制剂）评价的一般考虑(2017)
- 仿制药一致性评价工作中改剂型药品（口服固体制剂）评价一般考虑(2017)
- 仿制药一致性评价工作中改盐基药品评价一般考虑(2017)
- 仿制药质量和疗效一致性评价临床有效性试验一般考虑（2017）
- 生物等效性研究的统计学指导原则（2018年10月29日）
- 高变异药物生物等效性研究技术指导原则（2018年10月29日）

- ✓ 使申请人的研究有章可循
- ✓ 使BE试验技术审评有据可依
- ✓ 申请人对结果具有可预见性

FDA

- 仿制药BE指导原则 (2013年, draft)
- 新药的BE指导原则 (2014年 , draft)
- Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry(May 2018)
- Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System (December 2017)
- Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence (January 2001)
- **单药的BE指导原则** (不断修订和新发布)

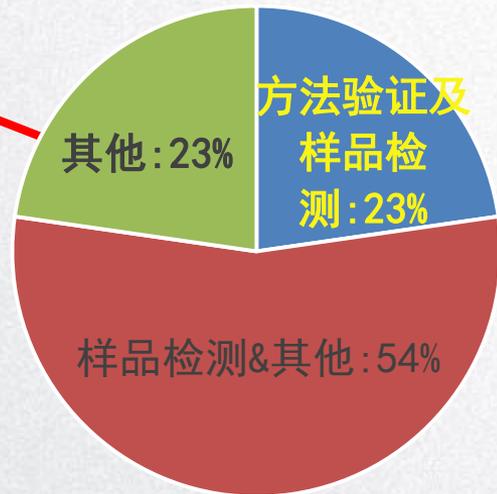
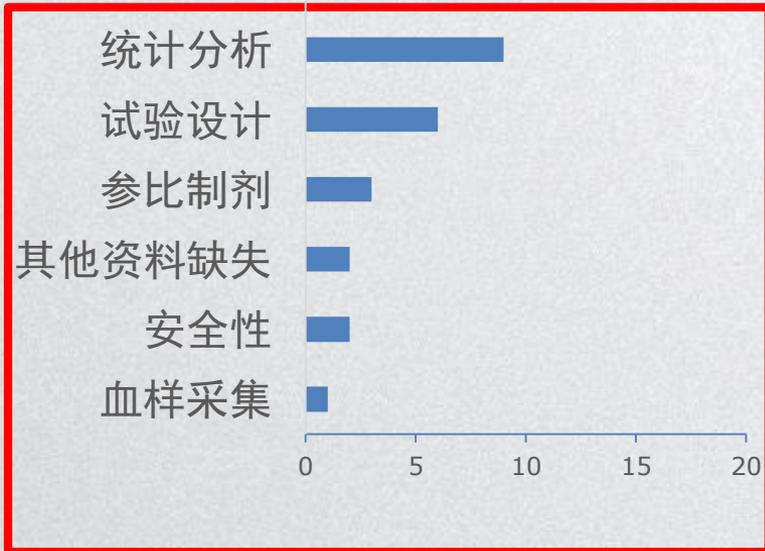
EMA

- Guideline on the investigation of bioequivalence (2010)
- Guideline on bioanalytical method validation (2012)

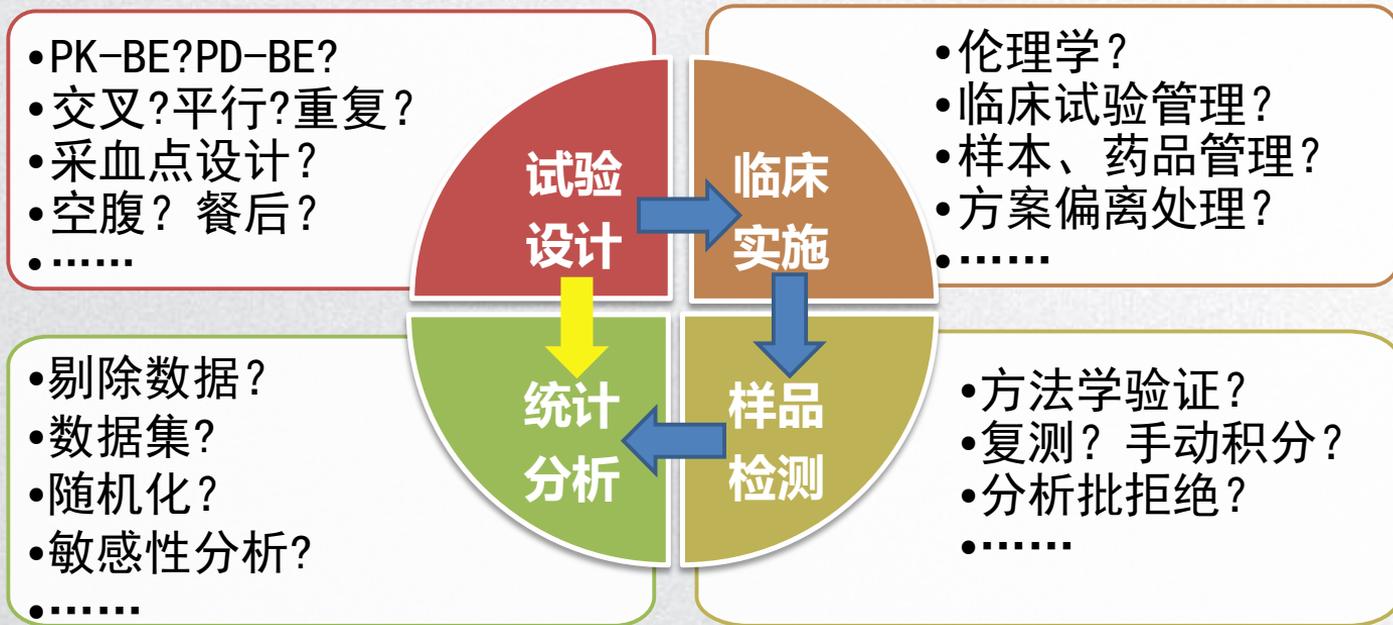
ICH

Bioanalytical Method Validation Guidance: 计划2020年6月发布

方法学验证及样品检测

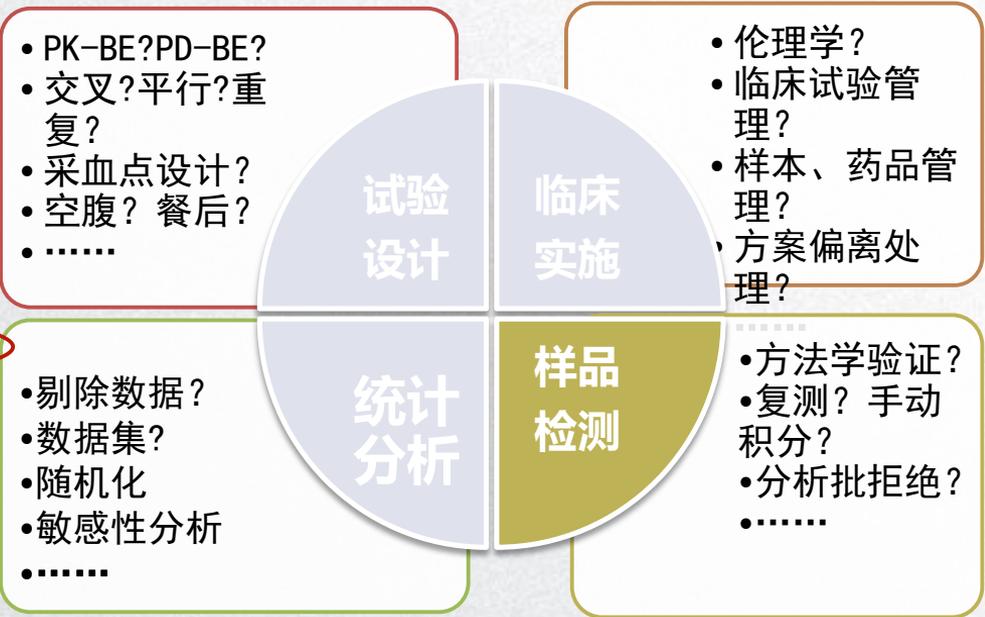
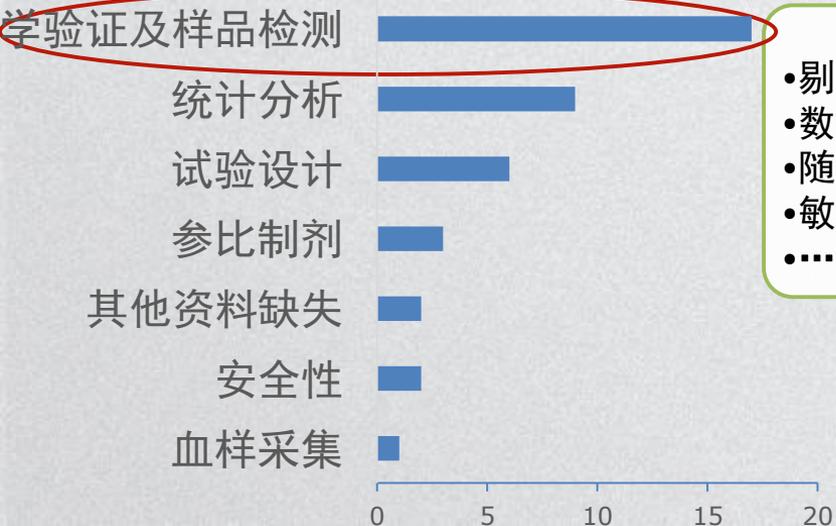


■ 方法验证及样品检测 ■ 样品检测&其他 ■ 其他





样品检测方面的发补问题分析和解决



- 目的：证明特定方法对于测定在某种生物基质中分析物浓度的**可靠性**
- 主要内容：选择性、定量下限、标准曲线、准确度、精密度、基质效应、残留、**稀释可靠性、稳定性**，等

- 条件摸索需涵盖生物样品从体内取出至检测的全部条件：基质，稳定性，抗凝剂，等

- 核心思想：**可靠性，可重现性**

稳定性：需考查**全面覆盖**样品从机体采集出来直到检测中间的每一条件

- 分析物和内标的储备液和工作溶液的稳定性
- 基质中分析物的冷冻和融化稳定性：**注意：次数**
- 基质中分析物的长期储存稳定性
- 处理后样品在试验过程储存条件下的稳定性
- **注意：关注受试者采血时、储存前预处理、储存及运输、处理后的基质中分析物的稳定性，以确保由分析方法获得的浓度反映受试者采样时刻的分析物浓度**
- **案例：**
 - 缺少某项必要的稳定性考察，需补充研究数据
 - 未覆盖样品从临床机构运输至检测机构途中的稳定性条件
 - 从临床机构取出时的状态与检测机构接收时的状态的文件证据，签名，等

关于复测：

- 应在试验计划或SOP中“事先规定”理由以及选择报告值的标准
- 不接受基于药动学理由而重新检测样品和BE分析
- 未“事先规定”的情况：建议进行敏感性分析

关于色谱积分：

- 手动积分、重新积分
- 应在SOP中描述色谱的积分方法以及重新积分的可能接受理由。任何对SOP的偏离都应在分析报告中讨论。实验室应记录色谱积分参数，在重新积分的情况下，记录原始和最终的积分数据。

分析批的接受和拒绝：

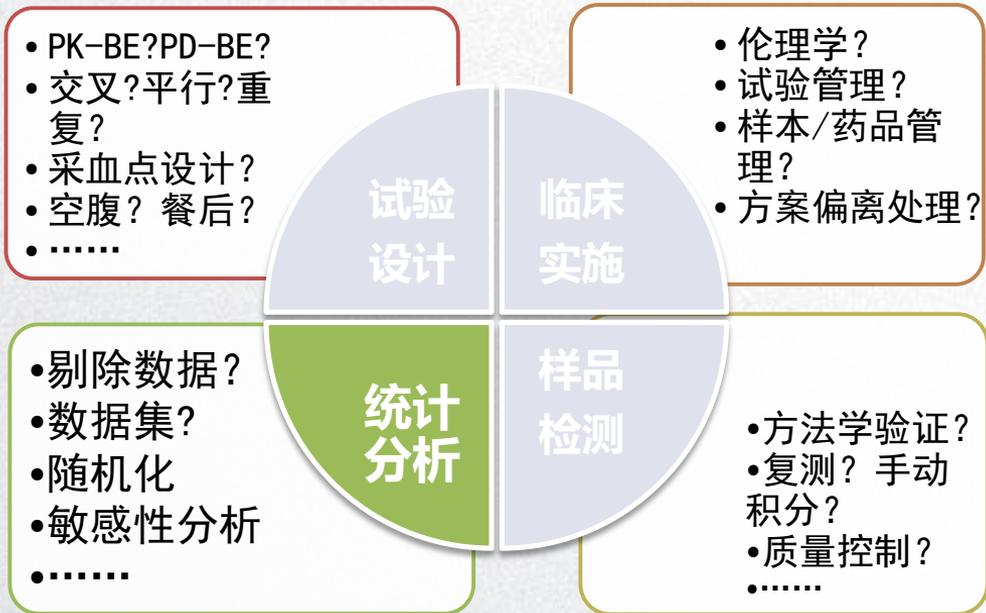
- 在分析计划或标准操作规程中，明确规定接受或拒绝一个分析批的标准
- 分析批大小的验证
- 一个分析批包括空白样品和零浓度样品，包括至少6个浓度水平的校正标样
- 至少3个浓度水平质控样品（低、中、高浓度双重样品，或至少试验样品总数的5%，两者中取数目更多者）
- 质控样品应分散到整个批中，以保证整个分析批的准确度和精确度
- 一名受试者的全部样品在同一分析批中分析

方法学验证及样品分析问题

❖ 某品种

方法学验证及样品分析报告存在以下问题：（1）未考察**专属性及残留效应**；（2）部分样品**冻融次数**（4次）超过冻融稳定性验证范围（3次）；（3）**多处手动积分**无合理说明；（4）**有效质控数不足**，**样品浓度集中于低质控浓度附近**，部分分析批低浓度质控不合格率超过50%。

统计分析方面的发补问题分析和解决



- 样本量
- 随机化
- **盲法**
 - 在样本分析及相关数据传输过程中应保持盲态
 - 按照提前制定的传输协议进行数据传输
 - 试验涉及到的生物样本分析、数据传输和统计分析相关的计算机化系统应经过验证并保持验证状态。
- **PKPS、BES、安全性数据集**
- 《生物等效性研究的统计学指导原则》（2018年10月29日）
- 《药物临床试验的生物统计学指导原则》（2016年6月1日）

- 随机化
 - 组间均衡性，可比性
 - 已分配随机号的受试者通常不可以被替代，“替补”受试者破坏了随机性
 - 受试者在试验期间（如清洗期或采血点后期）离开病房
- 盲法：全部试验人员和检测人员，样品编盲
- 数据提交：
- AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 算术均值、几何均值、几何均值比值及其90%置信区间(CI)
- T_{max}
 - 药物浓度达峰时间 T_{max} 是重要参考信息。注意：需常规提供 T_{max} 结果
 - 与临床疗效密切相关时，通常采用配对非参数方法进行差异性检验

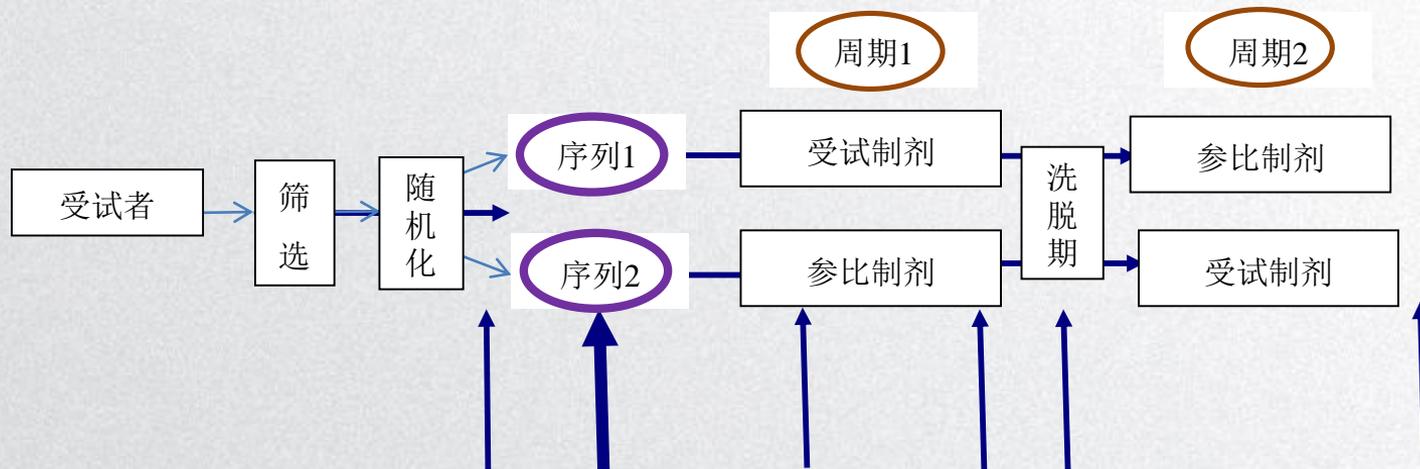
关于剔除数据：

关于PKPS 和 BES：

- 药代动力学参数集（PKPS）：包括接受过至少一次研究药物的受试者中获得的PK参数数据集。作用在于描述性统计受试者的PK参数数据。
- 生物等效性集（BES）：通常包括至少一个周期且具有至少一个可评价药代动力学参数的统计分析集。推断TR是否生物等效的主要数据集。即，用于不同药代动力学参数分析的受试者数量可能不同
- 数据集需在方案中事先明确定义，包括具体的受试者剔除标准

关于剔除数据：

关于PKPS 和 BES：



? 受试者在不同时间点退出试验时，数据是否纳入PKPS和BES的考虑

关于剔除数据： 注意：

- 关于PKPS 和 BES：
- 不接受基于单纯药动学理由或统计分析结果的数据剔除
 - 在试验报告中完整列明根据预先规定标准而排除的受试者信息
 - 格外谨慎检测完成后的数据剔除：排除主观性；敏感性分析

□ 常见发补问题：原始病历及相应SOP，用以判断剔除依据和合理性

□ 案例：申请人将给药前样品值小于 $5\%C_{\max}$ 的受试者数据全部剔除，结果等效；不剔除不等效。

审评考虑： 申请人的处理未在试验方案中规定；不符合科学性合理性；指导原则要求小于5%时纳入PK计算和等效性分析。

关于敏感性分析：

科学依据不充分，有主观选择性嫌疑时：

- 剔除数据
 - 受试者数据的整体或部分剔除，结合退出时间点
- 复 测
- 重新积分
- 现场核查发现的规范性、完整性问题相关的

关于离群值:

- 通常不建议剔除
- 必要时进行敏感性分析，即评价剔除和不剔除离群值对等效性结论的影响
- 若结论不一致，需解释说明并充分分析原因
- 在方案中明确处理方法以及依据

- ◆ 如果一个交叉设计是在两个及以上的中心进行，统计模型中应该考虑中心效应。所用模型应该能估计不同中心的效应，反映不同中心的实际情况，并说明来自不同中心的试验数据是否可以合并进行分析——《生物等效性研究的统计学指导原则》（2018年10月29日）



试验设计方面的发补问题分析和解决



- PK-BE? PD-BE?
- 交叉? 平行? 重复?
- 采血点设计?
- 空腹? 餐后?
-

- 伦理学?
- 试验管理?
- 样本/药品管理?
- 方案偏离?
-

试验设计

临床实施

- 剔除数据?
- 数据集?
- 随机化
- 敏感性分析
-

- 方法学验证?
- 复测? 手动积分?
- 分析批拒绝.....

统计分析

样品检测

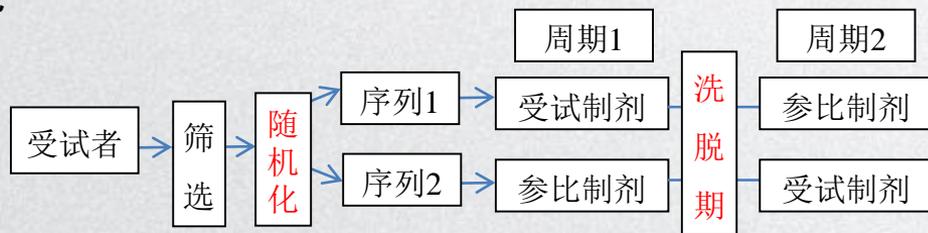


- ❖ 一致性评价提高仿制药疗效的重要因素之一：仿已有国家标准”调整为“仿与原研药品质量和疗效一致的药品”。

参比制剂（仿制对象）：仿制药实现临床可替代的核心

1. 两制剂、单次给药、交叉试验设计

- 推荐，受试者依随机顺序进入不同序列：TR和RT
- 足够长的清洗期，一般为待测物7倍半衰期以上
- **优势**：有效减少个体间变异给评价带来的偏倚；样本量相等时，比平行组设计有更高检验效能



2. 两制剂、单次给药、平行试验设计

- 半衰期较长
- 每个制剂分别在具有相似人口学特征的两组受试者中进行试验
- 个体间变异给评价带来的影响较交叉设计大，应有更严格的受试者入选条件，且需使用合理的随机化方案确保组间的基线水平均衡以得到更好的组间可比性

3. 重复试验设计

- 部分重复（单制剂R重复，三周期）或完全重复（两制剂R/T均重复，四周期）
- 适用于高变异药物（个体内变异 $\geq 30\%$ ）
- 优势：受试者数量减少
- 《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》（2018年10月29日）

- 涵盖**一般人群**的特征，包括年龄、性别等：**老年受试者，一定比例**
- 通常在**健康志愿者**进行：**减少与不同制剂间与差异无关的变异**
- 当健康受试者可能面临安全性风险时，建议入选**患者**，应保证患者在试验期间病情稳定
- **样本量**：保证足够的统计学效力；在试验方案中详细说明样本量估计方法和结果；ABE方法进行BE分析时，应基于明确公式估计样本量： I 类错误 α 、检验效能、个体内变异系数、预期几何均值比，等效界值
- **注意**：一般情况下，试验开始后不应再追加受试者

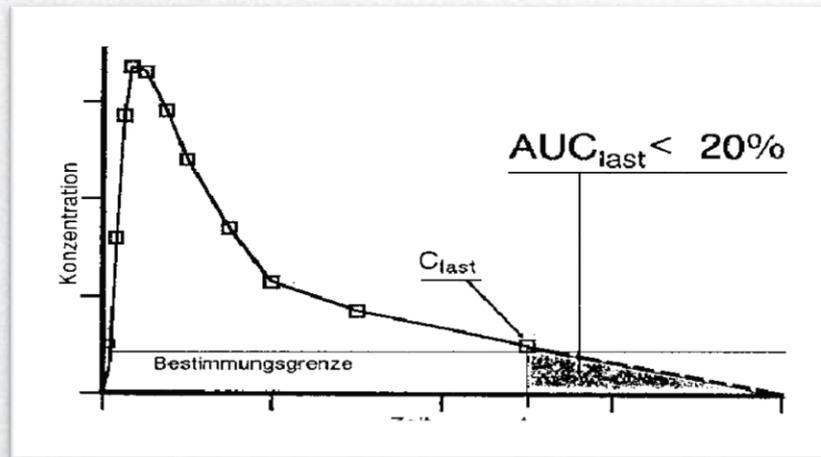
- **空腹原因**：更易探查制剂间差异，将非制剂因素引起的变异最小化
- **餐后原因**：高脂高热餐的原因：考察在食物最大影响下制剂是否等效；
应提供高脂高热餐的成分和热量组成

- 通常推荐采用单次给药评价生物等效性，因为在评价药物释放的速度和程度方面比多次给药稳态药代研究的方法**更敏感，更易发现制剂释药行为的差异**。
- 若出于安全性考虑，需入选正在进行药物治疗且治疗不可间断的患者时，可采用多次给药达稳态后进行BE分析。

- 一般推荐仅测定原形药物，因为比代谢产物**更灵敏**地反映制剂间差异。
- 对于从原形药物直接代谢产生的主要代谢产物，**如果同时满足以下两点，则应同时予以测定**：1) 代谢产物主要产生于进入体循环以前，如源自首过效应或肠道内代谢等；2) 代谢产物显著影响药物的安全性和有效性。以上原则适用于包括前体药物在内的所有药物。建议以原形药物评价生物等效性，代谢产物的相关数据用于进一步支持临床疗效的可比性。
- 如果原形药物浓度过低，不足以获得生物样品中足够长时间的药物浓度信息，则可用代谢产物的相关数据评价生物等效性。**注意：应提交支持性证据。**

PK曲线的完整性

- ❖ 采集时间覆盖吸收、分布、消除相
- ❖ 最少12-18个采样点，覆盖至少3个消除半衰期
- ❖ 消除相至少采集3-4个样品以准确估算末端斜率
- ❖ 准确估计峰浓度 C_{max} 和消除速率常数 λ_z
- ❖ AUC_{0-t} 至少覆盖 $AUC_{0-\infty}$ 的80%
- ❖ 洗脱期>7个半衰期



□ 给药后首个采血点为 C_{max}

□ $AUC_{0-t}/AUC_{inf} < 0.8$ 的数据超过20%，**AUC可能不准确**

□ 采血点不合理： T_{max} 附近无充足采血点， C_{max} 可能**不准确**

- 建议采用最高规格进行BE试验：**注意：提供豁免小规格BE试验的证据**
- **通常以一个单位（单片或单粒）服用**
- 如因检测方法灵敏度不足，在安全性允许的条件下，在说明书单次服药剂量范围内同时服用多片/粒最高规格制剂：**注意：片剂之间的均一性证据**
- 若最高规格有安全性风险，在**同时满足如下条件时**，可采用非最高规格的制剂进行BE试验：**（注意：提供证据。）**
 - 1) 在治疗剂量范围内具有线性PK特征；
 - 2) T和R的最高规格各自与其较低规格的制剂处方比例相似；
 - 3) T和R最高规格的溶出试验比较结果显示两制剂溶出曲线具有相似性。

如何有效减少发补？

- 理解和重视“事先规定”的作用和意义
 - 试验方案
 - 统计分析计划
 - SOP
- 申报资料
 - 完整性、规范性：现场核查
 - 准确性
 - 清晰性
- 预见性
 - 技术要求？
 - 执行的质量控制？
 - 数据的客观性？
 - 结论的可靠性和稳健性？

◆ 试验方案：

- 剔除数据
- 复测、采血点超窗、脱落数据的处理、手动积分、离群值处理，等
- 异常值处理：首个样品为 C_{max} 、给药前浓度 $>5\%C_{max}$ 、呕吐($2 \times T_{max}$)
- 方案偏离处理

◆ 统计分析计划

- 样本量计算
- PKPS, BES, 安全性数据集

➤ 完整的、规范的方法学验证报告、生物样品检测报告

- 所有批次总结表
- 方法学验证的所有项目的评价方法及接受情况
- 图谱应提交每批样品列表
- 方案偏离汇总报告

➤ 清晰的文件：参比制剂的证明材料，试验药的检验报告、样品运输的签收单

➤ 统计分析结果

- ◆ 随机化，盲法
- ◆ 统计学方法
- ◆ 统计分析结果
 - 每个受试者数据：浓度，算术坐标和对数坐标下的药时曲线，PK参数
 - 平均值：浓度，药时曲线，PK参数的算术均值、几何均值、标准差和变异系数，PK参数几何均值比及其90%CI
 - 包含序列内嵌套受试者、序列、周期和制剂因素的混合效应模型结果。若存在其他需考虑的因素，也应包含在模型中，如分批入组受试者

有几个数值落在接受标准之外？

	Std1	Std2	Std3	Std4	Std5	Std6	Std7	Std8
Run1	-5.0	-8.4	-0.1	14.4	-16.0	2.6	10.5	2.1
	-1.7	-0.5	7.8	3.8	7.2	4.4	2.2	-3.3
Run2	0.2	-1.4	7.5	6.2	-5.7	-0.4	-5.2	-5.4
	-1.2	-7.6	-2.4	13.2	-2.6	-4.5	-12.0	-13.9
Run3	6.6	2.5	-12.4	-4.1	5.4	14.3	-1.6	-3.8
	14.3	-8.2	7.2	7.0	10.4	-11.8	7.0	-0.8
Run4	7.5	16.0	1.4	6.6	-14.9	2.9	10.4	1.6
	20.0	-9.8	4.6	-4.1	-13.5	16.3	-8.7	-11.7
Run5	-0.5	8.9	-9.5	-3.4	14.9	-12.8	-10.2	-6.7
	16.7	16.0	6.6	-4.6	-7.9	-10.4	-1.0	-13.9
Run6	5.1	10.2	5.7	-8.3	6.2	-4.9	7.7	8.2
	4.6	-10.0	-0.8	-6.9	5.4	9.3	-9.1	1.0
Run7	6.3	-11.2	-6.2	-3.2	-3.3	-8.9	10.1	1.1
	-14.2	-14.4	8.0	14.5	-6.2	7.2	1.2	7.1
Run8	3.3	2.3	-10.1	0.5	-12.7	14.6	-1.5	-9.8
	-15.6	-3.9	-3.8	-7.6	9.4	12.5	4.5	15.1
Run9	14.5	-8.6	-7.8	-6.5	12.4	-9.8	3.3	-13.6
	21.5	11.4	9.7	2.6	-7.7	-14.6	6.3	12.9
Run10	3.4	-9.6	-0.8	-9.9	4.4	-11.6	-13.9	-10.6
	-11.4	-7.6	2.8	-15.8	-6.8	-3.1	-4.8	1.9

注意：落在接受标准之外的数值应该清楚标出。

- 预见性
 - 技术要求？
 - 执行的质量控制？
 - 数据的客观性？
 - 结论的可靠性和稳健性？

BE审评工作的主要内容

1. 立卷审查
2. 现场核查
 - 有因核查要点
 - 核查发现问题的评价
3. BE试验的技术审评

- 临床试验机构
- 分析检测机构
- 统计分析

如何从申报资料整理角度缩短审评审批所需时长?



科学的制剂开发
严格的质量控制
负责的研发态度

合理的试验设计
规范的试验管理
完整的数据提交

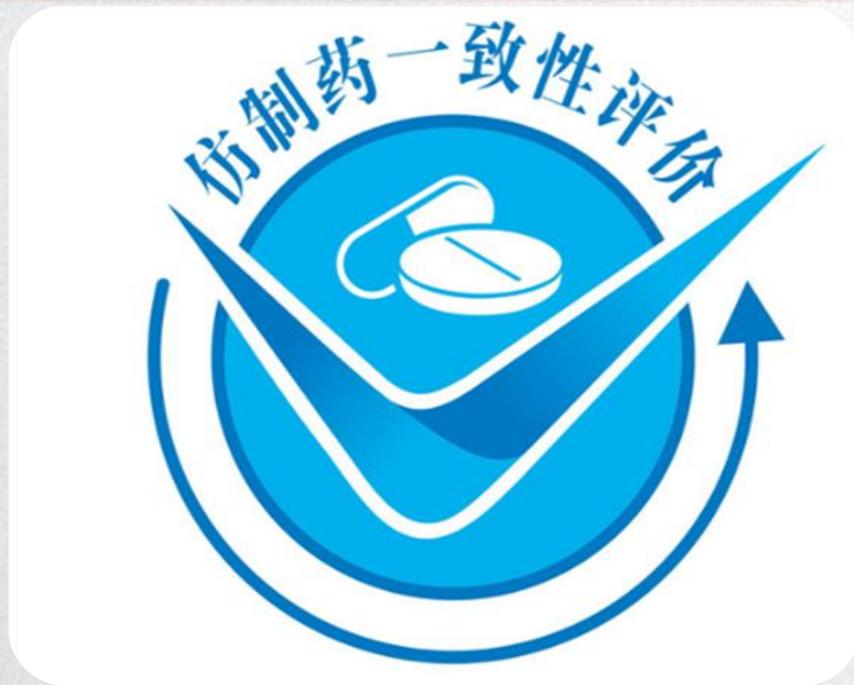


严格的现场检查
科学的技术审评
先进的审批制度



良药

“良药”走遍天下
“劣药”寸步难行



谢谢