

关于贝伐珠单抗注射液生物类似药临床研究设计及审评的考虑

一、前言

贝伐珠单抗注射液（Bevacizumab）由瑞士罗氏公司研制开发，商品名为安维汀（Avastin）。采用哺乳动物细胞表达的抗人血管内皮生长因子（VEGF）单克隆抗体制剂，通过阻断 VEGF 与其内皮细胞上的受体结合，使 VEGF 失去生物活性，从而减少肿瘤血管生成，抑制肿瘤生长。2004 年 2 月首先被美国 FDA 批准上市，与 5-氟尿嘧啶化疗联合用于转移性结直肠癌患者的治疗，是全球首个批准的靶向作用于 VEGF 的药物。之后陆续批准用于非小细胞肺癌、肾癌、脑胶质瘤、卵巢癌、宫颈癌等适应症。在中国，2010 年 2 月贝伐珠单抗注射液获准进口注册，目前已经批准的适应症仅包括结直肠癌和非小细胞肺癌^[1]。

贝伐珠单抗注射液原研产品专利即将过期（欧洲专利 2019 年，美国专利 2017 年）^[2]，国内外众多医药企业纷纷加入到其生物类似药的研发过程中。为了更好地推动生物类似药的开发，我们在 CFDA 已发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》基础上，结合该品种的特点，制定了贝伐珠单抗生物类似药的临床研究策略和评价要点，以期为贝伐珠生物类似药的研发者提供参考。

二、贝伐珠单抗生物类似药临床研究策略

生物类似药研发总体思路是以比对试验研究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。根据前期比对试验研究结果设计后续比对试验研究的内容。

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发可能会存在以下两种情况：

1、药学和药理毒理试验证明试验药与参照药相似，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。鉴于贝伐单抗存在国内外批准适应症的差异，临床安全有效性比对试验可能会出现以下四种选择：

①选择国内已经获批适应症为研究人群开展与原研药“头对头”比较的等效性研究，大多选择非鳞状细胞非小细胞肺癌（NSCLC），主要终点选择敏感的疗效指标客观缓解率（ORR）作为替代终点。

②选择国内已经获批适应症为研究人群，但不开展与原研药“头对头”比较的等效性研究，而是以所选适应症当前的标准治疗之一为对照，主要终点指标为临床终点指标而非替代的终点指标，比如无进展生存（PFS）、总生存（OS）等。

③选择国外已经获批但国内尚未批准的适应症人群开展临床研究，如肾癌、卵巢癌等，同样是以所选适应症当前的标准治疗之一为对照，主要终点指标为临床终点指标而非替代的终点指标，比如PFS、OS等。

④选择国内外均未批准的适应症人群开展临床研究，比如视网膜黄斑变性（AMD）。

针对上述4种情形，①是当前研发企业最常选择的路径，按此路径完成单个适应症的研究可获得外推其它适应症的批准（具体方案设

计要点详见后述)。按照②③④的路径的研发策略,由于未与原研产品进行“头对头”比较,无法充分证明其相似性,因此,在已有①研发路径的情况下,此类产品均应按新药路径研发。

2、药学和药理毒理试验未能证明试验药与参照药相似,按新药研发路径开发。

按新药路径研发的产品,应开展全面和系统的临床试验,体现其与现有治疗比较的临床优势。明显的临床优势是指解决尚未满足的临床需求(如对贝伐单抗治疗失败的患者有效),或者疗效更好,或者疗效虽未显著提高,但安全性明显改善。

三、贝伐珠单抗临床研究设计要点

临床比对研究通常从药代动力学和/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物与原研药的相似性为目的,进行科学合理的研究设计,在有合理科学依据的前提下,尽可能的简化研究,降低成本。因为缺乏合适的药效学终点,因此,当前国内外贝伐单抗生物类似药的临床研发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。

1、药代动力学比对研究(PK 比对研究)

试验设计:参照一般生物等效性研究的设计,结合贝伐珠单抗生物类似药半衰期较长(18-20天),具有免疫原性等特点,本品不适用于交叉设计评价其生物等效性,建议采用随机、双盲、两组、平行对照的试验设计。罗氏公司生产的贝伐单抗存在欧洲来源和美国来源的

产品，中国上市贝伐单抗为欧洲来源产品，因此应当选择欧洲来源产品为对照药。

单次给药 PK 比对研究易于比较出组间差异，因而推荐进行单次给药的 PK 比对研究。

多次给药 PK 比对研究不如单次给药 PK 比对研究敏感，但可以间接反映贝伐单抗药物剂量依赖和时间依赖性相关的免疫原性，以及酶介导、靶介导、FcRn 介导等相关的药物清除。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，同时考察多次给药的 PK 特征。免疫原性的评价应当贯穿在整个临床比对研究中。

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的 PK 差异。由于研究主要目的是考察相似性，无需考虑性别差异，因此通常选择健康男性志愿者，而不必兼顾男女受试者。肿瘤患者因为自身基础疾病的影响，不利于对 PK 差异的比对评价，故不推荐选择肿瘤患者进行研究。

剂量及给药途径：研究以证实 PK 相似性为目的，因此不要求必须采用临床推荐剂量。原研药贝伐单抗在 1 mg/kg~10 mg/kg 的剂量范围内，其药代动力学呈线性关系^[3]，故而可选择在此范围内的一个剂量。若选择健康受试者，从保护受试者的角度，应在检测方法学最低定量下限允许的情况下，尽量选择较低给药剂量。同时较低的给药剂量更易于比较出候选药与参照药之间的差异。因此单次给药 PK 比对研究中推荐选择给药剂量为 1 mg/kg，其他剂量如 3 mg/kg 或者 5

mg/kg 也是可以接受的。给药途径选择静脉给药，与原研药一致。静脉给药时应注意控制输注速度，尽量使给药结束的时间一致，以便更利于进行相似性评价。

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。根据口服固体制剂的相关指导原则^[3]， $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 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 AUC_{0-t} 还是 $AUC_{0-\infty}$ 作为终点，尚存在一定争议。FDA 在其生物类似药指导原则中静脉给药倾向于选择 $AUC_{0-\infty}$ 作为主要研究终点^[6]。我们认为 AUC_{0-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计的相关性，推荐 AUC_{0-t} 作为主要研究终点指标。 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 作为次要研究终点重点进行比较分析。等效性界值根据常规建议设定为 80%-125%。

样本量：样本量根据设定的等效性界值（80%-125%）、置信区间（90%以上）、把握度（通常 80%以上）等参数计算，同时应结合原研药既往信息考虑药代参数变异情况，建议研发企业根据自身情况和开发目标适当扩大样本量以防后续研究分析中样本数量不足。

2、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原研药为对照，进行随机、双盲、平行对照设计，推荐采用等效性设计，不提倡采用非劣效设计。

研究人群：应基于参照药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 5-氟尿嘧啶为基础的化疗用于转移性结直肠癌患者的治疗；联合卡铂与紫杉醇用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌患者的一线治疗”^[1]。贝伐单抗在非小细胞肺癌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^[4]。因此，推荐选择转移性或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌患者作为研究人群，这也是目前国外在研产品均采用的人群。

尽管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单抗联合改良 IFL（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单抗给药剂量也不同。因此，在新方案下可参考的中国人群疗效数据有限。而且贝伐单抗在结直肠的有效率相对低，不容易比较出差别。因此，结直肠癌并非开展生物相似性评价的敏感人群。

如考虑选择结直肠为目标研究人群。那么选择何种联合化疗方案、研究终点、以及等效界值均需要充分的依据支持确定，建议及时与管理部门沟通，达成一致方案。

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结直肠癌适应症为 5mg/kg，每 2 周一次，在 NSCLC 适应症为 15mg/kg，每 3 周一次。如选择 NSCLC 为研究人群，

建议给药剂量 15mg/kg, q3w, 尽可能与原研药国内获批的使用情况一致。

如选择 CRC, 则给药剂量为 5mg/kg, 每 2 周一次, 低于在 NSCLC 的给药剂量。因此如 CRC 适应症临床比对研究证实两者相似性后, 能否支持外推至 NSCLC 尚无一致意见, 需进一步讨论。

研究终点: 当前普遍接受以 ORR 为主要终点, 国内外在研的贝伐单抗生物类似药在肺癌中的 III 期临床试验均采用了 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肿瘤缓解率相似, 提示更多周期的化疗并未提供更多的临床获益^[5-6]。在一项日本开展的化疗与贝伐珠单抗联合给药的临床研究中, 出现缓解的中位时间为 6 周^[7]。ASCO 指南也推荐, 一线化疗建议在 4 个周期后未出现缓解仍处于稳定的患者换药治疗。因此, 也有研发者提出使用第 12 周的总缓解率 ORR 作为等效性评价的主要疗效终点。因为第 12 周评估能收集到最大疗效数据, 与之后的时间点相比, 第 12 周的 ORR 在均质人群中能避免最低比率的数据缺失。但鉴于目前有关化疗与贝伐珠单抗联合给药出现缓解的时间数据证据甚少, 审评建议同时收集第 18 周、24 周时间点的 ORR 比较数据, 综合评估获得的所有结果后做出判断。同时提供总生存期 (OS), 无进展生存期 (PFS) 和缓解持续时间 (DOR) 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，但后者更易受研究终点自身变异性的影响，而前者更直接，推荐利用 RR 计算设定贝伐珠单抗有效性比对研究的等效性界值。

目前可获得的公开发表的贝伐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^[7-11]和一项中国的注册临床试验^[4]。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 年发表的一篇文章提出^[12]，如果基于 4 项贝伐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，应当考虑纳入贝伐珠单抗在中国在转移性或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌患者中的注册临床研究 YO25404 数据，基于此计算得到合理的界值。在针对贝伐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 $(0.75, 1/0.75)$ 。如果前期 PK 比对研究数据表明生物类似药与参照药具有一致性，那么采用实际 RR 的 90% 以上置信区间进行等效性判断是可以接受的，把握度一般设置在 80% 以上，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。

3、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。

贝伐珠单抗与所有治疗性蛋白质一样，也存在着潜在的免疫原性。目前可获得的原研药免疫原性的信息为“在结肠癌辅助治疗临床试验中，采用化学发光检测法（ECL）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（ELISA）检测到抗贝伐珠单抗中和抗体阳性。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和特异性高度相关，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。由于上述原因，比较抗贝伐珠单抗抗体的发生率和抗其它药物抗体的发生率可能有误导性。”基于上述有限的内容^[1]和文献资料，结合抗药抗体（ADA）迟发产生的一般经验规律，建议贝伐珠单抗临床免疫原性比对研究应至少观察并获得一年（45 周以上）左右的数据并分析。候选药物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。针对贝伐珠单抗原研药免疫原性较低这一特点，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、药效和/或有效性比对试验研究中进行，对不良反应发生的类型、严重性和频率等进行观察比较，尤其是特点的重点关注的不良反应。建议提供足够长观察周期的安全性信息，以充分暴露潜在的风险。结合当前贝伐单抗在 NSCLC 的数据，以及免疫原性观察的要求，建议在完成主要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

贝伐单抗生物类似药临床相似性研究遵循生物类似药临床相似性评价的一般规律，但又具有其产品特异性，需要有针对性的进行临床比对研究设计，这也符合生物技术药物临床研究“case by case”的设计理念。

需要注意的是，基于生物类似药的评价原则，其临床研究的设计应当在有合理科学依据的前提下尽可能的简化，以能证实候选药物与原研产品相似性为目标。如果开发生物类似药的临床研究成本高于新药研发的成本，则有违生物类似药指导原则设计的初衷，也势必导向研发企业选择成本更低路径研发，也不利于监管部门的管理。因此，一方面监管部门应当继续健全完善法规和指导原则体系建设，引导行业规范研究。另一方面，应当鼓励研发企业与管理部的沟通，探索更佳简便高效的研究设计方法。本文中所述仅代表了当前审评部门的认识，期望随着生物类似药的研究不断深入，更多的数据证据不断涌现，对生物类似药的认识更加清晰，也可能接受以更少的研究更短的时间获得更多更可靠的相似性证据来支持产品批准。

参考文献：

[1] CFDA. 贝伐珠单抗注射液说明书. 2015.

[2] Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? Nat Rev Drug Discov. 2012 Jun 1;11(6):426-8.

[3] CFDA. 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.

- [4] Zhou C, Wu YL, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S, Feng J, He J, Han B, Wang J, Jiang G, Hu C, Zhang H, Cheng G, Song X, Lu Y, Pan H, Zheng W, Yin AY. 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 Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 1;33(19):2197-204.
- [5] Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, Unger P, Lee J, Lee JH, Tynan M, Moore M, Kies MS. 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 Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1335-43.
- [6] Park JO, Kim SW, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Jang JS, Cho EK, Yang SH, Choi JH, Heo DS, Park SY, Shin SW, Ahn MJ, Lee JS, Yun YH, Lee JW, Park K. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5233-9.
- [7] Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, Horai T, Ichinose Y, Hida T, Yamamoto N, Kawahara M, Shinkai T, Nakagawa K, Matsui K, Negoro S, Yokoyama A, Kudoh S, Kiura K, Mori K, Okamoto H, Sakai H, Takeda K, Yokota S, Saijo N, Fukuoka M; JO19907 Study Group. 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. *Lung Cancer*. 2012 Jun;76(3):362-7.
- [8] Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50.
- [9]. Nishio M, Horai T, Kunitoh H, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Hida T, 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 Clin Oncol* 2009; 27(15s)[Suppl. abstr 8036].

- [10]. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, 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 Clin Oncol* 2004; 22:2184–91.
- [11]. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial(AVAiL). *Ann Oncol* 2010; 21:1804–9.
- [12] He K, Chen H, Gwise T, Casak S, Lemery S, Keegan P, Pazdur R, Sridhara R. Statistical Considerations in Evaluating a Biosimilar Product in an Oncology Clinical Study. *Clin Cancer Res.* 2016 Nov 1;22(21):5167-5170.