

# 注射用曲妥珠单抗生物类似药临床研究设计及审评考虑要点

(征求意见稿)

## 一、前言

曲妥珠单抗(Trastuzumab)是由瑞士罗氏公司研发的一种重组DNA衍生的人源化单克隆抗体,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(HER2)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。

罗氏公司的注射用曲妥珠单抗(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:单药用于治疗HER2阳性转移性乳腺癌;联合紫杉醇或者多西他赛用于HER2阳性转移性乳腺癌;HER2阳性的可手术乳腺癌患者的辅助治疗;HER2阳性转移性胃癌。在欧盟,还获批了早期乳腺癌新辅助治疗的适应症。赫赛汀®在美国、欧盟及中国获准上市的适应症见表1。

曲妥珠单抗在欧盟的专利已于2014年7月到期,美国专利也将于2019年6月到期,其生物类似药的研发成为热点,目前印度(Hertraz, Mylan)、韩国(Herzuma, Celltrion)和俄罗斯(HERtiCAD, Biocad)各有一个生物类似药上市。本文在CFDA已发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》(后简称为《指导原则》)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研究策略和方案设计要点进行探讨,以期为曲妥珠生物类似药的研发相关人员提供参考。

## 二、曲妥珠单抗生物类似药临床研究策略

根据《指导原则》,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的内容。

根据前期药学和药理毒理比对试验结果,曲妥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候选药与参照药相似,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。鉴于曲妥珠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几种选择:

a. 选择国内已经获批适应症“未接受过化疗的HER2阳性转移性乳腺癌(MBC)”

为研究人群，开展与原研药“头对头”比较的等效性研究，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。

b. 选择国内已经获批适应症“未接受过化疗的HER2阳性转移性胃腺癌或胃食管交界腺癌（AGC）”为研究人群，开展与原研药“头对头”比较的等效性研究，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。

c. 选择国外已经获批，国内尚未批准但指南已推荐的适应症开展临床研究，如HER2阳性乳腺癌术前新辅助治疗，开展与原研药“头对头”比较的等效性研究，主要终点选择敏感的疗效指标病理完全缓解率（pCR）作为替代终点。

d. 选择国内已经获批适应症“已接受过1个或多个化疗方案的转移性乳腺癌（MBC）”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。

针对以上4种情形，前三者是当前研发企业常选择的路径，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）。按照最后一条路径研发者，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，此类产品均应按下述新药路径研发。

表1 赫赛汀在美国、欧盟和国内批准的适应症

|    | 早期乳腺癌新辅助治疗 | 早期乳腺癌辅助治疗                                                                                                                                                            | 转移性乳腺癌                                                                                | 转移性胃癌                                                                                      |
|----|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 美国 | —— ——      | 用于淋巴结阳性或淋巴结阴性（ER/PR阴性或具有一个高危特征）的HER2阳性乳腺癌：与多种化疗药联合作为辅助治疗（初始负荷剂量为4mg/kg，随后2mg/kg每周给药一次，单药6mg/kg每3周一次维持治疗至52w）；或单药用于接受了含蒽环类抗生素辅助化疗后的治疗。（初始负荷剂量为8mg/kg，随后6mg/kg每3周给药一次） | 与紫杉醇联合用于HER2阳性转移性乳腺癌的一线治疗；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。（初始负荷剂量为4mg/kg，随后2mg/kg每周给药一次） | 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。（初始负荷剂量为8mg/kg，随后6mg/kg每三周给药一次） |

|    |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                   |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 欧盟 | <p>与新辅助化疗联合用于局部晚期（包括炎性乳腺癌）或肿瘤直径&gt;2 cm的HER2阳性早期乳腺癌。</p> <p>（初始负荷剂量为4mg/kg，随后2mg/kg每周给药一次或初始负荷剂量为8mg/kg，随后6mg/kg每3周给药一次）</p> | <p>用于HER2阳性早期乳腺癌的辅助治疗：接受了手术、新辅助/辅助化疗和放疗（如果适用）后；与紫杉醇或者多西他赛联合，序贯辅助化疗（阿霉素+环磷酰胺）；与辅助化疗（多西他赛+卡铂）联合。</p> <p>（初始负荷剂量为4mg/kg，随后2mg/kg每周给药一次或初始负荷剂量为8mg/kg，随后6mg/kg每3周给药一次）</p> | <p>作为单一药物治疗已接受过至少2个化疗方案的HER2阳性转移性乳腺癌；</p> <p>与紫杉醇或者多西他赛联合，用于未接受化疗的HER2阳性转移性乳腺癌；</p> <p>与芳香化酶抑制剂联合，用于未接受过曲妥珠单抗治疗的HR+、HER2+绝经后转移性乳腺癌。</p> <p>（初始负荷剂量为4mg/kg，随后2mg/kg每周给药一次或初始负荷剂量为8mg/kg，随后6mg/kg每3周给药一次）</p> | <p>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。（初始负荷剂量为8mg/kg，随后6mg/kg每3周给药一次）</p> |
| 中国 | —— ——                                                                                                                        | <p>单药适用于接受了手术、含蒽环类抗生素辅助化疗和放疗（如果适用）后的HER2阳性乳腺癌的辅助治疗。（初始负荷剂量为8mg/kg，随后6mg/kg每3周给药一次）</p>                                                                                 | <p>作为单一药物治疗已接受过1个或多个化疗方案的HER2阳性转移性乳腺癌；与紫杉醇或者多西他赛联合，用于未接受化疗的HER2阳性转移性乳腺癌。（初始负荷剂量为4mg/kg，随后2mg/kg每周给药一次或初始负荷剂量为8mg/kg，随后6mg/kg每3周给药一次）</p>                                                                    | <p>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。（初始负荷剂量为8mg/kg，随后6mg/kg每3周给药一次）</p> |

## 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(如对曲妥珠单抗治疗失败的患者有效)，或者比现有治疗疗效更好，或者疗效虽未显著提高，但安全性明显改善。

### 三、曲妥珠单抗生物类似药临床研究设计要点

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。当前国内外曲妥珠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：**曲妥珠单抗在q3w给药方案下，MBC的半衰期为15.1-23.3d，EBC的半衰期为17.5-26.6d，AGC的半衰期为12.6-20.6d；在qw给药方案下，MBC的半衰期为17.2-20.4d，EBC的半衰期为19.7-23.2d<sup>[1]</sup>。参照一般生物等效性研究的设计，结合曲妥珠单抗半衰期较长，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。

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，但可以间接反映曲妥珠单抗药物剂量依赖和时间依赖性相关的免疫原性，以及靶介导、FcRn介导、酶介导等相关的药物清除。建议在完成单次给药PK比对研究判定相似性后，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。曲妥珠单抗是非细胞毒性药物，单次给药PK比对研究入选健康志愿者是可以接受的，但仍必须充分考虑给药剂量，尽量保护健康受试者。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。

**参照药来源：**罗氏公司生产的曲妥珠单抗存在欧洲来源和美国来源的产品，中国上市曲妥珠单抗（440 mg/瓶）为美国来源产品，因此应尽量选择美国来源产品作为参照药。如果选择欧洲来源产品，应增加不同来源参照药的比对研究或提供欧洲来源参照药与美国来源参照药之间可比的证据。

**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，应选择能检测出生物类似药与参照药的PK潜在差异的最敏感的剂量。如难以确定最敏感的剂量，则推荐选取最低（靶介导的清除还未饱和）和最高（非特异性清除占主导）

治疗剂量。如比较靶介导的清除之间的差异，选择最低治疗剂量进行单次给药PK比对研究是最合理的试验设计<sup>[2]</sup>。当前在研的产品中单次给药PK比对研究中最常选取的给药剂量为6mg/kg，为多个适应症推荐的曲妥珠单抗q3w给药方案的维持剂量(见表1)，认可。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，尽量使给药结束的时间一致，以避免对相似性评估造成非预期影响。

**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<sup>[3]</sup>，AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>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<sub>0-t</sub>还是AUC<sub>0-∞</sub>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<sub>0-∞</sub>作为主要研究终点<sup>[4]</sup>。我们认为AUC<sub>0-t</sub>是通过实际测量值计算获得的，考虑到生物类似药的药代动力学特性和实际研究过程中取血点设计的相关性，推荐AUC<sub>0-t</sub>作为主要研究终点指标。AUC<sub>0-∞</sub>和C<sub>max</sub>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）和把握度（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综合考虑。

## 2、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参照药临床疗效的相似，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。

**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）。

曲妥珠单抗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<sup>[5-7]</sup>，可参考的疗效数据相对较多，因此，推荐选择HER2阳性转移性乳腺癌一线治疗患者作为研究人群，这也是目前国内外在研产品常选择的研究人群。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阳性转移性乳腺癌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，且相关临床研究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EFS或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。

虽然目前国内尚未批准曲妥珠单抗用于早期乳腺癌的新辅助治疗，但国内乳腺癌诊疗指南已推荐曲妥珠单抗为基础的方案作为HER2阳性乳腺癌的标准新辅助治疗方案，可选择序贯或联合方案。国外有多个在研产品选择该适应症开展临床有效性比对研究。有观点认为与晚期转移/复发性乳腺癌相比，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<sup>[8]</sup>。

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%，PFS分别为6.8和5.5月，至疾病进展时间（TTP）分别为7.2和5.7月<sup>[9]</sup>。与乳腺癌相比，HER2阳性转移性胃癌从曲妥珠单抗治疗中获益的程度较小，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%<sup>[10,11]</sup>。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研究层出不穷，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：**原研产品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尽可能选择与原研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，而肿瘤新药临床研究中常用的疗效终点PFS、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<sup>[2]</sup>。曲妥珠单抗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<sup>[8]</sup>，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。

曲妥珠单抗联合化疗用于HER2阳性MBC一线治疗时，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，如选择曲妥珠单抗联合化疗的方案，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。建议同时提供PFS、缓解持续时间（DOR）、OS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计算设定曲妥珠单抗临床有效性比对研究的等效性界值。

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，参照药治疗效应则是参照药组与对照组的疗效比值/差值。例如选择联合紫杉类一线治疗HER2阳性MBC的临床有效性比对研究，Mylan公司基于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<sup>[12]</sup>。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。因此，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）。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。候选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（ADA）和中和抗体(Nab)的发生率来评价。目前可获得的曲妥珠单抗原研药免疫原性的信息较有限：在新辅助疗法试验的早期乳腺癌治疗组，静脉注射组有 8.1%（24/296）的患者产生了抗曲妥珠单抗的抗体（不

管基线时是否存在抗体），其中 2 例的基线后样品中检测到中和的抗曲妥珠单抗的抗体。这些抗体的临床相关性尚不清楚，但是，静脉注射曲妥珠单抗组的药代动力学，疗效或由治疗相关的反应事件评估的安全性没有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。通常应至少包括首次给药前、末次给药后一个月及结束访视等采样时间点。建议对出现异常情况的患者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研究过程相对简化、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的计划，包括建议的观察时限、需收集的检测指标等<sup>[2]</sup>。

安全性比对试验研究同样在 PK 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相似性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。

本次审评要点的制定是基于当前的普遍认识，也希望广泛听取申报单位、研究者等各相关方面的意见和建议，便于我们后续进一步完善，必要时，我们还将组织会议，邀请积极参与的各方进行讨论，请大家关注。

联系人：夏琳：xialin@cde.org.cn

陈晓媛：chenxy@cde.org.cn

#### 参考文献：

1. European Medicines Agency. Herceptin [product information]. 01/03/2010 (last updated on 19/04/2017).
2. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. London: EMA; 2012 (last update, Dec 1, 2012).
3. 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]. (2016-03-18).  
<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/147583.html>

4. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product [EB/OL]. (2016-12-29).  
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm397017.pdf>
5. 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. *N Engl J Med*. 2001; 344(11):783-792.
6. Marty M, Cognetti F, Maraninchi 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 Clin Oncol*. 2005; 23(19):4265-4274.
7. 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. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 101(3):355-365.
8. Jackisch C, Scappaticci FA, Heinzmann D, et al. Neoadjuvant breast cancer treatment as a sensitive setting for trastuzumab biosimilar development and extrapolation. *Future Oncol*. 2015; 11:61-71.
9. 国家食品药品监督管理总局。注射用曲妥珠单抗说明书。2015年12月23日
10. Huang D, Lu 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. *PLoS One*. 2013; 8(11):e80290.
11. 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. *Ann Oncol*, 2013; 24( 9) : 2360-2364.
12. 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. *JAMA*. 2017; 317(1):37-47.