

阿达木单抗注射液生物类似药临床试验设计考虑要点

(征求意见稿)

一、概述

阿达木单抗 (Adalimumab) 系在中国仓鼠卵巢细胞中表达的重组全人源化肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor, TNF α) 单克隆抗体注射液, 由美国雅培公司研发上市, 商品名为: 修美乐 (Humira®)。阿达木单抗在美国和欧盟已获批多个适应症^[1,2], 2010 年首次获准进口中国。目前在中国批准用于: ①对改善病情抗风湿药(DMARDs), 包括甲氨蝶呤疗效不佳的成年中重度活动性类风湿关节炎患者 (RA); ②常规治疗效果不佳的成年重度活动性强直性脊柱炎患者 (AS); 和③需要进行系统治疗或光疗, 并且对其它系统治疗 (包括环孢素、甲氨蝶呤或光化学疗法) 不敏感, 或具有禁忌症, 或不能耐受的成年中重度慢性斑块状银屑病 (PsO)^[3] (见表 1)。

阿达木单抗注射液原研产品美国专利已于 2016 年到期, 欧洲专利 2018 年即将到期^[4], 国内外制药企业已纷纷加入其生物类似药的研发。Amgen 研发的 ABP501(Amgevita®)、BI 研发的 BI695501 (Cyltezo®) 和 Samsung Bioepis 研发的 SB5 (Imraldi®) 均已作为阿达木单抗的生物类似药在欧盟获批上市^[5-7], 其中的 ABP501 和 BI695501 在美国也已按生物类似药获准上市^[8,9]。

本文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)》^[10] (以下简称“指导原则”) 基础上, 结合阿达木单抗的特点, 重点探讨当前普遍关注的临床研究策略和临床试验设计问题, 以期为国内阿达木单抗生物类似药的临床研发提供参考。

二、阿达木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通过系统的比对试验证明候选药与原研药的相似性为基础, 支持其安全性、有效性和质量可控。依据逐步递进的原则, 分阶段进行药学、非临床、临床比对研究。进行阿达木单抗生物类似药临床研发的首要前提是已通过前期药学和非临床比对试验证明候选药与原研药相似, 在此基础上方可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。

原则上，药代动力学比对试验需要进行 1 项健康受试者单次给药药代动力学生物等效性研究，验证候选药与原研药 PK 特征的相似性。临床比对研究需选择国内已经获批适应症人群，与原研药进行 1 项“头对头”比较的临床等效性研究以支持其注册上市。按此临床研发思路完成单个适应症的临床比对研究可寻求外推其它相同作用机制适应症。

三、阿达木单抗临床研究设计要点

生物类似药临床比对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。临床研究中应采用与国内进口相同来源的原研药。如果选择其他来源的原研产品，应提供与国内进口阿达木单抗原研药的可比性证据。

（一）健康受试者药代动力学比对研究

试验设计：阿达木单抗半衰期较长（约 2 周）^[3]，且具有潜在免疫原性等特征，建议参照一般生物等效性研究的设计，采用单次给药的随机、双盲、平行对照的试验设计评价其 PK 特征的生物等效性。

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 PK 特征的一致性，仅选择健康男性志愿者是可行的。建议尽量控制受试者年龄和 BMI 指数在相对较窄的范围内，以期受试者人群相对均一。

剂量及给药途径：选择的给药剂量应能敏感地分辨候选药和原研药 PK 特征差异。根据国外阿达木单抗生物类似药 PK 比对研究经验，推荐与国外采用相同研究剂量，即：40mg/0.8ml，皮下注射。建议选择统一的注射部位。

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^[11]， $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ 作为终点尚未形成一致意见。目前的观点认为 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置的相关性，推荐 AUC_{0-t} 和 C_{max} 作为主要研究终点指标， $AUC_{0-\infty}$ 作为次要研究终点重点进行比较分析，等效性界值建议设定为 80%-125%。

样本量：通常 90%置信区间可接受的等效性判断界值为 80%-125%，估算样本量时把握度可以取 80%。还应结合原研药既往信息及药代参数变异情况综合

考虑。

（二）临床有效性比对研究

临床比对研究适应症人群的选择应基于以下基本考虑：（1）患者的免疫能力，伴随用药（例如甾体类药物、甲氨蝶呤等），免疫的敏感性和患者人群的均质性；

（2）有效性终点的敏感性，一般会优先选择“客观评估标准”，“持续性，可评价的终点”；（3）伴随治疗的一致性和稳定性；（4）被选择的适应症历史临床数据的充分性和变异性。目前，国外进行阿达木单抗生物类似药临床比对研究时多选择 RA、Ps 患者作为研究人群。

试验设计：临床比对研究的目的是证明与原研药临床疗效的相似，推荐采用等效性设计，以进口原研药为对照，进行随机、双盲、平行对照试验。

1. 选择类风湿关节炎患者人群（RA）

诊断标准：目前，ACR1987 年修订的分类诊断标准和 2010 年 ACR/EULAR 分类诊断标准在临床上均有应用。考虑到 2010 年诊断标准中包括 C 反应蛋白和血沉等客观指标，且国外阿达木单抗生物类似药临床研究中也多采用 2010 年 ACR/EULAR 分类诊断标准，具有较好的灵敏度和特异度^[12]，故推荐使用 2010 年 ACR/EULAR 分类诊断标准。

疾病活动度：（1）国外已上市阿达木生物类似药临床比对研究时，对患者疾病活动度的要求一般为： ≥ 6 个肿胀关节（基于 66 个关节计数）和 ≥ 6 个压痛关节（基于 68 个关节计数）；血沉（ESR） $\geq 28\text{mm/hr}$ 或 C 反应蛋白（CRP） $> 10\text{mg/L}$ 。（2）考虑到国内临床诊疗实践变化和 DAS28 评分已广泛用于疾病活动度评估，疾病活动度评估满足 $\text{DAS28} \geq 3.2$ 且 $\text{CRP} > 10\text{mg/L}$ 的 RA 患者也可以作为阿达木生物类似药临床比对研究受试者。为保证研究人群的均质性，在 1 项研究中只能采用上述 2 种疾病活动度要求的 1 种。

背景治疗：RA 患者应满足连续接受甲氨蝶呤（MTX）治疗 ≥ 3 个月且使用稳定剂量 MTX（ $\geq 10\text{mg/周}$ ）持续治疗不少于 4 周。

给药方案/剂量：建议按原研药进口说明书中批准的给药方案和剂量给药，即： $40\text{mg}/0.8\text{ml/次}$ ，每两周一次皮下注射。治疗期间继续使用稳定剂量的 MTX。

主要终点指标：主要终点的选择应基于能证明候选药与原研药临床相似且能敏感甄别出两者临床疗效差异。国外已批准的阿达木单抗生物类似药在 RA 患者

中进行的临床比对研究一般选择治疗趋于稳定的第 24 周 ACR20 应答率作为主要终点指标且用来确定相应等效性界值的数据来自于第 24 周 ACR20 应答率指标^[13,14]。因此，推荐第 24 周的 ACR20 应答率作为主要终点指标。如采用第 12 周 ACR20 应答率作为主要终点指标，应充分考虑该时间点 ACR20 应答率的变异度。

等效性界值：目前国际上计算设定界值时对使用候选药组与原研药组研究终点的差值（Risk Difference, RD）或者比值（Risk Ratio, RR）仍存在不同意见。国内外制药企业在进行 RA 患者人群的临床疗效比对研究设计时采用了不同的界值标准进行样本量估算。在阿达木单抗生物类似药的审评中，美国 FDA 和欧盟 EMA 接受基于 RD 的 95%置信区间等效性界值，分别为±12%、±15%^[13,14]。进一步分析全球临床研究数据和既往已获得的中国数据，建议 RA 适应症临床比对的等效性界值按 RD 的 95%置信区间设定为±15%。

2. 选择强直性脊柱炎患者人群（AS）

诊断标准：近年来 AS 诊断标准多采用 1984 年修订的纽约标准。2009 年 ASAS 专家组公布了新的中轴型脊柱关节炎的分类标准。考虑到 1984 年修订的纽约标准仍然是目前常用的诊断标准，且也是当前 AS 创新药临床试验中采用最多的诊断标准，故建议采用 1984 年修订的纽约标准。

疾病活动度：根据阿达木单抗国外关键性研究和进口注册研究^[15,16]，满足以下三项中的至少两项：BASDAI \geq 4cm、整体背痛（VAS） \geq 4cm 和晨僵 \geq 1 小时。

背景治疗：对至少 1 种非甾体抗炎药（NSAID）疗效不佳或不耐受。“疗效不佳”一般是指接受非甾体抗炎药连续 2~4 周规范治疗后。

给药方案/剂量：建议按原研药进口说明书中批准的给药方案和剂量给药，即：40mg/0.8ml/次，每两周一次皮下注射。

主要终点指标：阿达木单抗国外主要临床研究和进口注册研究的主要有效性终点指标均为第 12 周 ASAS20 的应答率^[15,16]，且确定的等效性界值数据也是以第 12 周 ASAS20 的应答率为主要疗效指标。因此推荐采用第 12 周 ASAS20 的应答率为主要终点指标，并建议将第 24 周 ASAS20 的应答率作为次要终点指标。综合免疫原性考察需要和国内临床研发实践，可以接受以第 24 周 ASAS20 应答率作为主要终点指标，但同时应将第 12 周 ASAS20 应答率作为次要终点指标考

察。

等效性界值：经汇总阿达木单抗 AS 适应症人群国外关键性研究 M03-607 和进口注册临床研究 M11-991 临床疗效数据^[15,16]，试验组与安慰剂组第 12 周 ASAS20 应答率差值为 37.3% (95%CI: 29.9%, 44.6%)。参照通常将参照药治疗效应差异下限的 50%作为等效界值的确定原则，建议将 ASAS20 应答率的等效性界值按 RD 的 90%置信区间设定为±15%。

(三) 其他需要重点关注的问题

1. 安全性和免疫原性研究

免疫原性研究应贯穿在生物大分子药物整个研发过程中。免疫原性主要通过检测抗药抗体 (anti-drugs antibodies, ADA) 和中和抗体 (Nab) 的发生率来评价。

免疫原性试验结果与检测方法的敏感性，特异性及药物耐受性高度相关，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。通常，临床免疫原性考察研究（包括 ADA 和 Nab）与临床有效性比对研究在同一项临床试验中进行。推荐所有受试者均应进行免疫原性的考察，采样时间点设置应至少包括首次给药前，第 4 周或/和第 12 周，及末次给药后一个月，进而证实候选药在抗体阳性率、抗体滴度、抗体出现时间和中和抗体发生率等方面不高于原研药。

安全性考察在药代和有效性比对试验研究中均应进行考察，对不良反应发生的类型、严重性和频率等进行比较，尤其是特定的重点关注的不良反应。

2. 患者药代动力学研究

通常，在进行患者临床比对研究时应同步开展多次给药 PK 研究，进而评估候选药与原研药在患者中的 PK 相似性趋势。PK 采样点设置以能够较清晰地反映两者整体 PK 特征为原则。考虑到皮下注射给药的吸收过程，推荐患者多次给药的药代动力学研究在吸收到达稳态时进行采样，通过描述性统计，比较候选药和原研药之间药物暴露量 (AUC_{0-tau}、C_{trough,ss}、C_{max}) 的相似性。

(四) 适应证外推

适应证外推 (extrapolation) 是指在生物类似药研发中批准一个没有与原研药进行直接临床比对研究的适应症^[17]。如果在原研药已批准适应症某一个人群中完成了生物类似药的系统比对研究，那么候选药就有可能基于已有的数据和信息

寻求原研药已批准其他相同作用机制适应症的获批。适应证外推的前提是生物类似药与原研药的生物相似性已经被证实。适应证外推主要基于生物类似药比对研究所有可获得的数据和信息、原研药其他批准适应症临床研究在安全性和疗效方面的重要发现和对原研药每个适应症作用机制科学认知的综合考虑^[17]。申报单位必须提供充分的科学证据以支持适应证外推的申请。

生物类似药在风湿疾病领域适应症的外推需要对所有比对研究数据进行评估后进行科学决策，不同品种和不同监管机构要求可能不同^[18]。通常，不同适应症发病机制的差异，原研药在已批准不同适应症中的作用机制、PK、PD、疗效、安全性及免疫原性都需要给予关注。

四、小结

阿达木单抗生物类似药临床相似性研究应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药相似性为目标，同时兼顾该品种的特性，进行有针对性的临床比对研究设计。鼓励研发企业与管理部进行沟通，探索更佳简便高效的研究设计方法。

本文主要观点已经相关领域专家，国内阿达木单抗生物类似药研发企业代表会议讨论，并基本达成共识。欢迎各界提出宝贵意见。

致谢：

专家（按姓名拼音排序）：陈峰、陈平雁、顾景凯、黄慈波、宋海峰、苏茵、张奉春、曾小峰、张卓莉。

企业（按企业名称拼音排序）：百奥泰生物科技（广州）有限公司、江苏合众医药科技有限公司、齐鲁制药有限公司、上海复宏汉霖生物技术股份有限公司、神州细胞工程有限公司、信达生物制药（苏州）有限公司、正大天晴药业集团股份有限公司、浙江海正药业股份有限公司。

[参考文献]

[1] U.S. Food and Drug Administration. Humira label(update 2017/12).

[2]European Medicines Agency. Humira information((updated on 15/12/2017)

[3]国家食品药品监督管理总局. 阿达木单抗注射液说明书. 2017.

[4] Sanjeev K. Gupta, Pankai S. Chaudhari, Rajalaxmi Nath. Opportunities and

Challenges in Biosimilar Development [EB/OL]. (2017-05-18)[2018-02-09]. <http://www.bioprocessintl.com/manufacturing/biosimilars/opportunities-challenges-biosimilar-development/>.

[5] EMA authorization details[EB/OL]. (2017-03-22)[2018-2-9].http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004212/human_med_002081.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

[6] EMA authorization details[EB/OL]. (2017-11-10)[2018-2-9].http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004319/human_med_002181.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

[7] EMA authorization details[EB/OL]. (2017-8-24)[2018-2-9].http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004279/human_med_002147.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

[8] U.S. Food and Drug Administration. approval letter[EB/OL]. (2016-9-23)[2018-2-9]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2016/761024Orig1s000ltr.pdf.

[9] U.S. Food and Drug Administration. approval letter[EB/OL]. (2017-8-25)[2018-2-9].https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2017/761058Orig1s000ltr.pdf.

[10]国家食品药品监督管理总局.生物类似药研发与评价技术指导原则(试行) [EB/OL].(2015-02-28)[2018-2-9]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/115103.html>.

[11] 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)[2018-2-9]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/147583.html>

[12] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018(4).

[13] U.S. Food and Drug Administration. FDA Presentations for the August 3, 2017 Meeting of the Arthritis Advisory Committee[EB/OL]. [2018-7-20].<https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM511899.pdf>.

[14] European Medicines Agency. Imraldi: EPAR-public assessment report[EB/O

L]. (2017-8-31) [2018-7-20].<https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM511899.pdf>.

[15] Van d H D, Kivitz A, Schiff M H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2006, 54(7): 2136-2146.

[16]Huang F, Gu J, Zhu P, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial.[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(3):587-94.

[17]U.S. Food and Drug Administration. Biosimilar Product Regulatory Review and Approval[EB/OL]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm581309.pdf>.

[18] Tesser J R, Furst D E, Jacobs I. Biosimilars and the extrapolation of indications for inflammatory conditions[J]. *Biologics Targets & Therapy*, 2017, 11:5.

表 1 修美乐在美国、欧盟和国内批准的适应症

适应症	美国	欧盟	中国
类风湿关节炎 (RA)	减轻症状和体征,在中度至中度活动性 RA 成人患者诱导主要的临床应答,抑制结构性损伤的进展,改善身体机能。	<p>本品与 MTX 合用,用于治疗:对改善病情的抗风湿药,包括 MTX 疗效不佳时的成年中重度活动性类风湿关节炎患者。未经 MTX 治疗的重度活动性和进展性类风湿关节炎成年患者。</p> <p>无法耐受 MTX 治疗或者连续使用 MTX 治疗效果不佳时,本品可作为单药治疗。</p> <p>本品与 MTX 联合用药,可减缓患者关节损伤的进展 (X 线显示),并且可改善身体机能。</p>	对改善病情抗风湿药 (DMARDs),包括 MTX 疗效不佳的成年中重度活动性类风湿关节炎患者。
幼年特发性关节炎 (JIA)	在 2 岁和年龄更大的患者中减轻中度至重度活动性多关节 JIA 的症状和体征。	<p>多关节型幼年特发性关节炎: 本品与 MTX 合用,治疗活动性幼年特发性关节炎,用于一种或多种缓解病情的抗风湿药 (DMARD) 疗效不佳的 2 岁及 2 岁以上患者。无法耐受 MTX 治疗,或者连续使用 MTX 治疗效果不佳的患者时,本品可作为单药治疗。</p> <p>附着点相关的关节炎: 本品适用于治疗常规治疗疗效不佳或无法耐受常规治疗的 6 岁及以上活动性附</p>	无。

		着点相关的关节炎患者。	
银屑病关节炎 (PsA)	在有活动性银屑病关节炎的成年患者减轻症状和体征，抑制结构性损伤的进展，并改善身体机能。	<p>缓解病情抗类风湿药物疗效不佳时，用于活动期和进展期的银屑病关节炎成年患者。</p> <p>本品可以降低有对称性多关节损伤患者的关节进一步损伤 (X 线显示) 的几率，并且可以改善关节的生理功能。</p>	无。
强直性脊柱炎 (AS)	减轻活动性 AS 成年患者的症状和体征。	<p>中轴脊柱关节炎</p> <p><u>强直性脊柱炎 (AS)</u>: 本品适用于治疗常规治疗效果不佳的成年重度活动性强直性脊柱炎患者。</p> <p><u>无 AS 放射学特征的中轴型脊柱关节炎</u>: 本品适用于治疗重度无 AS 放射学特征的中轴型脊柱关节炎，伴 C 反应蛋白 (CRP) 升高或核磁共振成像 (MRI) 增强的客观炎症症状，且对非甾体抗炎药应答不充分或不耐受的成人患者。</p>	常规治疗效果不佳的成年重度活动性强直性脊柱炎患者 (AS)。
成人克罗恩病 (CD)	在常规治疗应答不充分的中度至重度活动性克罗恩病成人患者中减轻症状和体征，诱导和维持临床缓解。如果他们对英夫	用于治疗接受全面类固醇治疗和/或免疫抑制治疗仍无效的中重度活动期克罗恩病成年患者，或者无法耐受上述治疗或具有治疗禁忌症的患者。	无。

	<p>利昔单抗也不应答或不能耐受,在此类患者中减轻体征和症状,并诱导临床缓解。</p>		
儿童克罗恩病	<p>对皮质类固醇或免疫调节剂,例如硫唑嘌呤,6-巯基嘌呤,或甲氨蝶呤应答不足的6岁及以上年龄的中度至重度活动性克罗恩病的患者可减轻症状和体征和诱导和维持临床缓解。</p>	<p>本品用于治疗对传统疗法(包括营养疗法、糖皮质激素疗法、免疫调节剂疗法)应答不充分、不耐受,或禁忌的儿童(6岁及以上)中度至重度活动性克罗恩病患者。</p>	无。
溃疡性结肠炎(UC)	<p>对免疫抑制剂如糖皮质激素,硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤(6-MP)应答不足的中度至重度活动性溃疡性结肠炎的成人患者诱导和维持临床缓解。</p> <p>对TNF阻滞剂不应答或者不能耐受的成人患者中,修美乐的有效性尚未确定。</p>	<p>用于治疗对类固醇激素、6-巯基嘌呤(6-MP)和硫唑嘌呤(AZA)等传统疗法疗效不佳,不耐受或有禁忌症的中重度活动性溃疡性结肠炎的成人患者。</p>	无。
斑块状银屑病(PsO)	<p>中度至重度慢性斑块状银屑病且是全身治疗或光线疗法候选人的成人患者的治疗,其他全身疗法在医学上不太合适。</p>	<p>本品适用于需要进行系统治疗的成年中重度慢性斑块状银屑病患者。</p>	<p>需要进行系统治疗或光疗,并且对其它系统治疗(包括环孢素、甲氨蝶呤或光化学疗法)不敏感,或具有禁忌症,或不能耐受的</p>

			成年中重度慢性斑块状银屑病患者。
儿童斑块状银屑病	无。	本品用于治疗局部治疗和光疗疗效不佳或不适于该治疗的 4 岁以上儿童与青少年的重度慢性斑块性银屑病。	无。
化脓性汗腺炎 (HS)	中度至重度化脓性汗腺炎的治疗。	本品用于治疗对传统全身 HS 治疗疗效不佳的成年患者及 12 岁以上青少年的活动性中重度化脓性汗腺炎 (反常性痤疮)。	无。
葡萄膜炎 (UV)	治疗成人患者的非感染性中间、后和全面性葡萄膜炎。	本品适用于治疗对糖皮质激素应答不充分、需要节制使用糖皮质激素、或不适合进行糖皮质激素治疗的成年患者中的非感染性中间葡萄膜炎、后部葡萄膜炎和全葡萄膜炎。	无。
儿童葡萄膜炎	无。	本品适用于治疗对常规治疗应答不充分或者无法耐受常规治疗、或不适合进行常规治疗的 2 岁以上的儿童患者中的慢性非感染性前葡萄膜炎。	无。