

一致性评价BE案例分析

国家药品监督管理局药品审评中心

2018年10月30



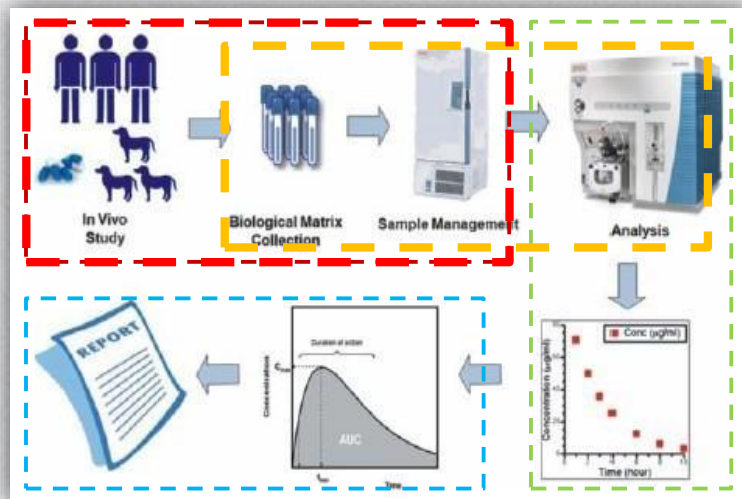
目录

CONTENTS

- 一 BE发补情况
- 二 生物样品分析案例
- 三 BE统计案例
- 四 BE豁免案例

数据可靠性

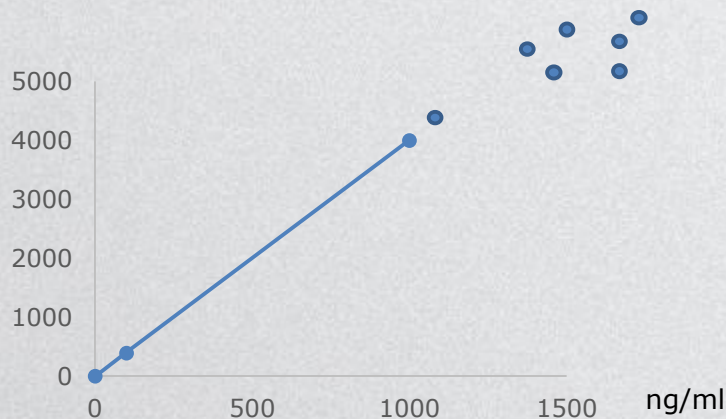
- 生物样品分析
 - 方法学建立（设计）
 - 样品检测（执行）
- 临床试验-BE统计
 - 临床试验方案（设计）
 - 临床试验管理（执行）



案例一生物样品分析

例1.某仿制药临床试验中，采用EDTA抗凝的真空采血管采集血浆样品，储存于-20℃的冰箱中，待临床试验结束后转移至生物样品检测单位，储存在-80℃冰箱中。原研说明书显示，口服某药物，血浆中峰浓度（C_{max}）约为1500ng/ml。

该品种申报资料生物样品分析方法学验证报告中：方法学验证采用的血浆抗凝剂为肝素钠；仅考察了生物样品储存在-80℃冰箱的稳定性；检测血浆样品的标准曲线范围是1-1000ng/ml。于是生物样品分析过程中大量样品稀释后重新检测(包括约80%的C_{max})。

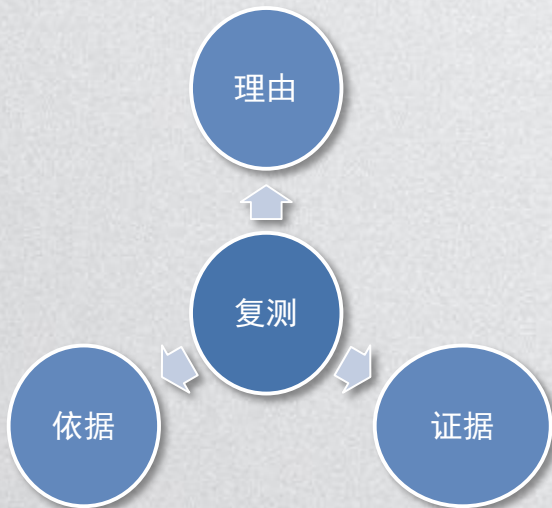


生物样品分析方法不合理

- 标准曲线范围不能覆盖血浆样品的浓度范围
- 方法学验证中考察的血浆基质以及考察的稳定性项目不能模拟临床试验的实际情况

重视生物样品分析方法的建立

例2.某品种，在完成生物样品检测后，抽取了一定数量的样品进行ISR时（其中包括部分受试者的C_{max}样品），有5个样品的结果与原始值的偏差超过20%，应申办方的要求将5个样品重新检测，并采用复测结果进行BE统计分析。（ISR即用于评价方法重现性的试验样品再分析，为了评价分析方法检测实际样品的准确度，有明确的标准。）



复测样品不合理

- 没有按照预先规定的方案或计划复测

建议：

- 制定方案或计划要有依据
- 严格按照方案或计划执行
- 如有异常情况提供证据和处理依据

例3.原研药物说明书显示，口服某药物后，血浆中药物浓度达峰时间（ T_{max} ）约1h。该品种统计分析报告中，因PK首个采样点为 C_{max} 剔除2例受试者数据，因 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty} < 80\%$ 剔除3例受试者数据。

表1.血药浓度示例

编号	0h	0.5h	1h	1.25h	1.5h	...
1	0	4749	4485	4349	3910	...
2	0	1831	2326	2142	1861	...
3	0	752	4723	3666	3940	...
4	0	1730	2440	2855	3112	...
5	0	2045	3820	3512	4071	...
6	0	2339	2229	2137	1967	...
7	0	2140	4137	3968	3906	...
...
24	0	2008	3023	2850	2502	...

表2.药代动力学参数示例

编号	C_{MAX}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	AUC_{0-t}/AUC_{inf}
	(ng/mL)	(h*ng/mL)	(h*ng/mL)	%
1	6.4	10.8	13.2	81.8
2	4.7	12.1	14.4	84.0
3	3.7	11.9	15.7	75.8
13	5.9	14.6	16.8	86.9
14	4.6	14.6	17.4	83.9
15	5.7	13.4	19.6	68.4
16	5.8	14.6	18.5	78.9
...

临床试验方案设计不合理

- 体内血药浓度达峰较快，未采集较早时间点（5-15min）的样品，导致无法获得可靠的C_{max}；
- 采血时长不够，导致AUC_{0-t}不能覆盖AUC_{0-∞}的80%。

不允许随意剔除数据

建议

- 基于化合物的特点及原研药人体内药代动力学特征合理设计临床试验；
- 出现不可靠的数据时，不可随意剔除，需科学评估数据可靠性，并提供证据。

例4.某药物BE试验中，4名受试者在第一周期服药后4小时内发生呕吐（Tmax中位数为2.5h），完成了第一周期的试验，并继续完成了第二周期的试验，在统计分析报告时，将4例受试者数据剔除。另外2名受试者体重指数（BMI，26.1kg/m²）不符合入排标准，完成两周期临床试验，在统计分析时，将2例受试者数据剔除。

临床试验未严格按照方案执行

- 未按照“入排标准”筛选受试者
- 未按照预先制定的合理的方案剔除数据
- 出现不良事件，未及时退出

不允许随意剔除数据

临床试验过程没有严格管理，没有严格遵守方案，很难在统计分析时“亡羊补牢”。

设计

方案

执行

建议：临床试验开始前，考虑周全，合理设计；

临床试验过程中，严格按照方案执行；

临床试验结束后，数据的处理应符合预先制定的方案及计划。

豁免BE (渗透性)

优先基于**人体内药代动力学研究**数据判断渗透性

- **绝对生物利用度**：当药物绝对生利用等于 或大85%，可认定为高渗透性
- 如果 $\geq 85\%$ 的给药剂量在尿中以原型药物，或以原型药物、1相氧化和2相结合代谢物的总和回收，也可认定为高渗透性。
- **质量平衡研究**：应提供额外的数据药物在胃肠道稳定性数据，除非 85% 以上的原型药物从尿液中排出。
- “可引用已公布参比制剂说明书中的信息作为支持性数据”
- “可接受来自发表文献中的人体数据（例如产品信息和先前发表的生物利用度研究），但需关注同行评议论文可能不包含必要的试验细节，难于判断研究结果的质量。”

可申请豁免人体BE品种				
16	134	酒石酸美托洛尔片	25mg; 50mg	
17	57	盐酸普萘洛尔片	10mg	●
18	286	左氧氟沙星片	0.5g	●
19	137	氟康唑片	50mg; 100mg	
20	81	氟康唑胶囊	50mg; 100mg	
21	4	甲硝唑片	0.2g	
22	219	司他夫定胶囊	已批准的所有规格	
23	200	齐多夫定片	300mg	
24	188	齐多夫定胶囊	100mg	
25	205	磷酸待因片	15mg; 30mg	
26	104	磷酸氯喹片	250mg	
27	48	盐酸多西环素片	50mg; 100mg	
28	288	拉米夫定片	已批准的所有规格	
29	53	盐酸雷尼替丁片	0.15g	
30	10	盐酸雷尼替丁胶囊	0.15g	
31	51	阿替洛尔片	25mg; 50mg	
32	6	异烟肼片	100mg; 300mg	

**可选途径
科学证据**

根据《人体生物等效性豁免指导原则》申请豁免人体BE研究，采用药学方法评价一致性。申请人应自证药物的BCS分类，申请BCS1类豁免的仿制制剂，渗透性数据可引用已公布参比制剂说明书中的信息作为支持性数据；申请BCS3类豁免的仿制制剂应与参比制剂处方完全相同，各组成用量相似。

BCS3不需要提供任何渗透性数据。

“应在已有**人体药代动力学数据**的基础上讨论Caco-2渗透性测定结果。”

-- 《人体生物等效性试验豁免指导原则》和《ICH M9：基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免》

①原研产品说明书显示，口服某药物，人体绝对生物利用度为80%，不符合高渗透性的要求。体外渗透性试验（Caco-2）结果表明该化合物为高渗透性。此时，以人体绝对生物利用度的数据为准，即该化合物不是高渗透性。

②原研产品说明书显示，口服某药物，人体绝对生物利用度为90%，并提供了原研产品审评报告，人体绝对生物利用度的数据表明该化合物为高渗透性。

谢谢！