地舒单抗注射液生物类似药（骨质疏松适应症）临床试验设计指导原则

（征求意见稿）

**目 录**

[一、概述 3](#_Toc42247808)

[二、地舒单抗生物类似药临床研究策略 4](#_Toc42247809)

[三、地舒单抗临床研究设计要点 4](#_Toc42247810)

[（一）健康受试者药代动力学比对研究 4](#_Toc42247811)

[（二）临床有效性比对研究 5](#_Toc42247812)

[（三）其他需要重点关注的问题 7](#_Toc42247813)

[1. 安全性和免疫原性研究 7](#_Toc42247814)

[2. 患者药代动力学研究 8](#_Toc42247815)

[四、小结 8](#_Toc42247816)

[五、参考文献 8](#_Toc42247817)

# 一、概述

地舒单抗注射液是全人源化单克隆抗体（IgG2类），以高特异性和高亲和力结合并中和RANK配体（RANKL）的活性，阻止RANKL与其同源受体RANK结合，从而抑制破骨细胞末端分化和活化。地舒单抗注射液由美国安进公司研发上市，具有两种不同规格：60 mg（1.0 ml）/支和120 mg（1.7 mL）/瓶，商品名分别为：Prolia®和XGEVA®，其中60 Prolia®用于骨质疏松适应症的治疗。本文仅讨论地舒单抗注射液用于“骨折高风险的绝经后妇女的骨质疏松症”的生物类似物临床试验设计相关问题。

随着地舒单抗原研产品各项专利陆续到期，国内多家制药企业开始启动地舒单抗生物类似药的研发。截至目前全球尚无地舒单抗生物类似药获批上市。

本文在原国家食品药品监督管理总局发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》[1]（以下简称“生物类似药指导原则”）基础上，结合地舒单抗的特点，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，以期为国内地舒单抗生物类似药的临床研发提供参考。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

# 二、地舒单抗生物类似药临床研究策略

原则上，地舒单抗生物类似药应以在我国上市的原研药Prolia®为参照药，开展药代动力学比对试验和临床安全有效性比对试验。

药代动力学比对试验需要在健康受试者中，开展与参照药比对的单次给药生物等效性研究，验证候选药与参照药PK特征的相似性。临床比对研究需选择“骨折高风险的绝经后妇女的骨质疏松症”适用人群，开展与参照药进行比较的临床等效性研究，以支持按生物类似药注册上市。

对于国外已上市的Prolia®生物类似药如申请在国内上市可进行桥接性研究。

# 三、地舒单抗临床研究设计要点

生物类似药临床试验应进行科学合理的设计，证明候选药与参照药的相似性。

# （一）健康受试者药代动力学比对研究

**试验设计：**建议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。由于地舒单抗半衰期较长，平均半衰期为26天（范围：6-52天），研究中须设置合理的评估周期和采血点。

**研究人群：**健康受试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参照药之间PK特征的一致性，通常可以仅选择健康成年男性受试者，但仍建议通过入选排除标准对可能影响药代动力学参数的因素进行控制，如年龄、体重/体重指数。由于地舒单抗的清除和分布受体重影响，建议尽量控制受试者体重在相对较窄的范围内。

**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参照药PK特征差异。推荐采用实际应用中的给药剂量，即：60mg，皮下注射。建议选择统一的注射部位。

**终点指标与界值：**生物类似药的PK比对试验通常采用等效性设计，AUC0-∞和Cmax是判断生物等效性的主要研究终点，AUC0-t作为重要的次要研究终点进行比较分析。等效性界值设定为双侧90%的置信区间80%-125%。

**样本量：**通常双侧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建议取80%。样本量设置还应结合参照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

**试验设计：**临床比对研究的目的是证明与参照药临床疗效的相似，推荐采用等效性设计，应以参照药为对照，进行随机、双盲、平行对照试验。参照药应符合《关于生物类似药临床研究用原研参照药进口有关事宜的公告》（2019年第44号）[2]。

**研究人群**：建议选择“骨折高风险的绝经后妇女的骨质疏松症”适用人群，通常应选择经双能X线吸收检测法（DXA）测量的中轴骨骨密度T值≤－2.5的绝经后妇女，至少在L1-L4区有两个椎体以及至少有1侧髋关节可供DXA进行评估。此外受试者应至少有一项额外的风险因素，例如骨折史、髋部骨折家族史、骨转换率增加（s-CTX高于健康绝经前妇女平均值>+1.0个标准差）、低体重（体重指数[BMI]≤19kg/m2）、年龄≥70岁和/或现时吸烟者。

**给药方案/剂量：**建议按参照药说明书中的给药方案和剂量给药，即：60 mg，单次皮下注射，每6个月给药一次。研究过程中建议补充钙及维生素D。

**评价指标：**建议选择第12个月腰椎骨密度(BMD)较基线的变化率作为评价临床有效性比对试验的主要终点指标，以试验组与对照组差值作为主要终点指标的效应量。次要指标包括第12个月时股骨颈和全髋BMD较基线的变化率、第12个月时胶原蛋白C端肽(CTX)和N-末端I型前胶原肽（PINP）的血清浓度较基线的变化等。

**等效性界值：**检索Prolia®既往在国内外开展研究的文献数据，包括多篇随机、双盲、安慰剂对照临床试验：NCT00043186、DEFEND、FREEDOM、NCT02014467（中国）及NCT00306189(日本)等[3-7]，选择2项与本指南建议BMD入组范围一致，且为亚洲人群研究（NCT02014467和NCT00306189）的荟萃分析结果作为参照药治疗效应估计，Prolia®与安慰剂在第12个月腰椎BMD较基线变化率差值为5.30% (95%CI：3.50%, 7.11%)，保留参照药治疗差异下限的50%作为等效性界值，建议将双侧95%置信区间的等效性界值设定为±1.75%。

# （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。

地舒单抗原研产品的免疫原性较低，原研产品的说明书记载：“在临床研究中，未观察到地舒单抗的中和抗体。接受Prolia®治疗长达5年患者中，非中和性结合抗体的阳性率<1%（55/8113），未见结合抗体改变药代动力学、毒性或临床疗效的证据”。

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6个月及第12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参照药。同时，所涉及研究应证明候选药与参照药在免疫原性方面应不具有临床意义的差别。

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，进而评估候选药与参照药在患者中的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。推荐通过描述性统计，比较药代动力学关键参数的相似性。

# 四、小结

地舒单抗生物类似药的研发应遵循生物类似药指导原则的一般要求，目前认为临床相似性评价应至少包括一项药代动力学比对试验和一项临床比对试验。本文对研究设计的要点进行了阐述，代表了当前审评的认识，诚挚期盼业界提出宝贵意见和建议，以便后续完善。

# 五、参考文献

[1] 国家食品药品监督管理局.生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）[EB/OL]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300003.html.2015-02-28.

[2] 国家食品药品监督管理局.关于生物类似药临床研究用原研参照药进口有关事宜的公告（2019年第44号）.http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/338047.html.2019-05-28.

[3] Mcclung M R, Lewiecki E M, Cohen S B, et al. Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density[J]. New England Journal of Medicine, 2006, 354(8):821-831.

[4] Bone H G, Bolognese M A, Kin Y C, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008，93(6):2149-2157.

[5] Cummings S R, Martin J S, Mcclung M R, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis[J]. New England Journal of Medicine, 2009, 361(8):756-765.

[6] Denosumab China Phase III Study.https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02014467?term=denosumab&map\_cntry=CN&phase=2&draw=2&rank=3.

[7] Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, et al. Dose–response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis[J]. Osteoporosis International, 2012, 23(3):1131-1140.