

1

2

3

4

西妥昔单抗注射液生物类似药

5

临床试验设计指导原则

6

(征求意见稿)

7

8

9

10

11

12

国家药品监督管理局

13

2021 年 9 月

14

目录

15		
16	一、前言	3
17	二、西妥昔单抗生物类似药临床研究策略	4
18	三、西妥昔单抗生物类似药临床试验设计要点	4
19	（一）药代动力学比对研究.....	5
20	（二）临床有效性比对研究.....	6
21	（三）其他需要重点关注的问题.....	8
22	（四）适应症外推.....	9
23	四、小结	9
24	参考文献	10
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		

一、前言

西妥昔单抗是靶向人表皮生长因子受体（Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR）的免疫球蛋白 G1（IgG1）亚型的人鼠嵌合型单克隆抗体，可特异性结合 EGFR，阻断磷酸化和受体相关激酶的激活，从而抑制细胞生长，诱导细胞凋亡。2003 年西妥昔单抗首次在瑞士获准用于治疗结直肠癌，随后 2004 年在欧盟和美国上市，目前已在超过 100 个国家获得批准上市。美欧日已经批准的适应症包括转移性结直肠癌及头颈部鳞状细胞癌。各监管机构批准适应症稍有不同，以美国为例，批准适应症为：（1）头颈癌：与放疗联合治疗头颈部局部或区域性晚期鳞状细胞癌；与铂类和 5-氟尿嘧啶联合治疗头颈部复发性局部疾病或转移性鳞状细胞癌；单药治疗含铂疗法后进展的头颈部复发性局部疾病或转移性鳞状细胞癌。（2）结直肠癌：通过 FDA 批准的检测方法确定的 K-Ras 野生型 EGFR 表达的转移性结直肠癌：与 FOLFIRI 联合用于一线治疗；与伊立替康联合用于伊立替康化疗难治的患者；单药用于基于奥沙利铂和伊立替康化疗失败或伊立替康不耐受的患者。使用限制：不适合治疗 Ras-突变型或 Ras 突变检测结果未知的结直肠癌。

2007 年西妥昔单抗注射液获批进口中国，商品名为爱必妥®，规格为 100mg/20mL，目前西妥昔单抗国内获批适应症为：（1）本品用于治疗 RAS 基因野生型的转移性结直肠癌：与 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案联合用于一线治疗；与伊立替康联合用于经含伊立替康治疗失败后的患者。（2）本品用于治疗头颈部鳞状细胞癌：与铂类和氟尿嘧啶化疗联合用于一线治疗复发和/或转移性疾病。

西妥昔单抗全球专利已经到期，目前国内有多家企业正在研发其生物类似药，尚未有生物类似药获得批准。为更好推动生物类似药的开发，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）》基础上，结合西妥昔单抗的特点，撰写了本技术指导原则，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，以期为国内西妥昔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知。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。应用本指导原则时，请同时参考药

63 物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他
64 国内外已发布的相关指导原则。

65 二、西妥昔单抗生物类似药临床研究策略

66 根据《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》，生物类似药研发总体
67 思路是通过系统的比对试验为基础，证明候选药与原研药的相似性，支持其安全、
68 有效和质量可控等方面与原研药的相似性。依据逐步递进的原则，分阶段进行药
69 学、非临床、临床比对研究。进行西妥昔单抗生物类似药临床研发的首要前提是
70 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
71 照生物类似药的路径开展药代动力学（PK）比对试验和临床安全有效性比对试
72 验。

73 原则上，药代动力学比对试验需要进行一项健康受试者单次给药药代动力学
74 比对研究，验证候选药与原研药 PK 特征的生物等效性。临床比对研究需选择国
75 内已经获批适应症人群，与原研药进行一项头对头比较的临床等效性研究以支持
76 其注册上市。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的
77 适应症。

78 爱必妥®表达宿主体系采用鼠骨髓瘤细胞（SP20），而国内产品均采用仓鼠卵
79 巢细胞（CHO）进行表达，虽然与爱必妥®一级结构相同，但在翻译后修饰、生
80 物学活性等方面可能存在不同，这些变化不是否定该产品成为爱必妥®生物类似
81 药的关键因素，需进一步分析这些变化是否会对药代动力学（PK）/药效动力学
82 （PD）、疗效、安全性和免疫原性产生影响。如前期研究不符合生物类似物的要
83 求，则按照新药研发，需进行完整的临床前研究和剂量探索研究，不能完全依据
84 原研药的用法用量进行临床研究。如前期研究符合生物类似药的要求，则按照以
85 下要求进行临床研究。

86 三、西妥昔单抗生物类似药临床试验设计要点

87 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作为对照。如果选择其他来源的原研产品，应提供与国内进口西妥昔单抗原研药的可比性证据。

（一）药代动力学比对研究

试验设计：基于西妥昔单抗半衰期较长，平均消除半衰期为 70-100 小时，且具有免疫原性等特征，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 特征的相似性。

研究人群：健康受试者是评价候选药与原研药药代动力学差异的敏感人群。西妥昔单抗单次给药 PK 比对研究仅选择健康男性受试者是可行的，应保障受试者安全。

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原研药的 PK 潜在差异的最敏感的剂量。通常选择最低治疗剂量进行单次给药 PK 比对研究是较为合理的试验设计。

作为单药治疗或与伴随化疗或放疗 (RT) 联用给予的西妥昔单抗表现非线性 PK，在剂量从 20 mg/m² 增加到 400mg/m² 时，AUC 增加幅度大于剂量成比例增加的幅度。在剂量从 20 mg/m² 增加到 200mg/m² 时，西妥昔单抗清除率从 0.08 L/h/m² 降到 0.02 L/h/m²，当剂量>200mg/m² 时，清除率达到平台期。本品单次给药 PK 比对研究中最常选取的给药剂量为 250mg/m²，静脉滴注 120 分钟。保持尽可能一致的输注速度或输注时间，将有利于敏感评价候选药和原研药的 PK 差异。

采样点设计：PK 采样点设计以能够准确反映候选药和原研药整体 PK 特征为原则。建议采集到给药后足够长时间的样品，应包括末端消除相。通常 AUC_{0-t}/AUC_{0-∞} 比值 ≥80% 是可以接受的，如果 AUC_{0-t}/AUC_{0-∞} 比值 <80% 的受试者比例 >20%，则需充分评估试验结论的可靠性。

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。根据国家药品监督管理局发布的《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》， $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 是判断生物等效性的主要参数，故推荐 $AUC_{0-\infty}$ 作为主要研究终点指标， AUC_{0-t} 、 C_{max} 、 t_{max} 、 V_d 、 CL 和 $t_{1/2}$ 作为次要研究终点进行比较分析。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%及以上，同时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

试验设计：临床比对研究的主要目的是证明生物类似药与原研药临床疗效的相似性，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。采用等效性设计，以进口原研药为参照，进行随机、双盲、平行对照试验。

研究人群：应基于原研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，会增加研究的变异度。

爱必妥®在全球范围内获批的适应症有转移性结直肠癌和头颈部鳞状细胞癌，目前在中国均已获得批准，可以选择在已经获批的适应症人群中开展研究。考虑到头颈部鳞状细胞癌患者数量相对较少，同时西妥昔单抗在转移性结直肠癌中应用广泛，已开展了多项与化疗联合的随机对照研究（国外有 CRYSTAL 研究和 OPUS 研究，国内有 TAILOR 研究），可获得参考的疗效数据相对较多，因此，建议在转移性结直肠癌患者中进行西妥昔单抗生物类似药临床比对研究，具体为：与 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案联合用于一线治疗 RAS 基因野生型的转移性结直肠癌患者，这也是目前国内在研产品均采用的人群。

国内外指南均推荐抗 EGFR 靶向药在一线 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型的转移性结直肠癌治疗中结肠癌的使用仅限于原发病灶位于左侧结肠者。在右半结肠，抗 EGFR 靶向药物的疗效明显减少甚至不能使患者获益。故选择原发肿瘤部位为左半结肠和直肠的 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型转移性结直肠癌一线患者作为西妥昔单

抗生物类似药临床比对研究的人群也是可以考虑的。

给药方案/剂量：建议按原研药境内说明书中批准的给药方案和剂量给药，即：初始剂量按体表面积为 400 mg/m^2 ，之后每周给药剂量按体表面积为 250 mg/m^2 。首次给药应缓慢，静脉滴注速度不得超过 5 mg/min ，建议滴注时间为 120 分钟，随后每周给药的滴注时间为 60 分钟，滴注速率不得超过 10 mg/min 。

研究终点：主要研究终点的选择应能敏感甄别出候选药与原研药的临床疗效差异，而肿瘤新药临床试验中常用的疗效终点无进展生存期（Progression Free Survival, PFS）、总生存期（Overall Survival, OS）并不是最敏感的指标。

当前普遍接受以客观缓解率（Objective Response Rate, ORR）为主要终点，国内在研的西妥昔单抗生物类似药在转移性结直肠癌进行 III 期比对的临床试验均采用 ORR 为主要研究终点。转移性结直肠癌一线治疗通常持续直至疾病进展或出现不可耐受的毒性为止，多项随机对照临床试验观察到缓解出现的中位时间为 16 周左右，因此建议采用第 16 周作为 ORR 评估的主要时间点。建议同时收集疾病控制率（Disease control rate, DCR）、缓解持续时间（Duration of Response, DOR）、PFS 和 OS 等次要终点指标数据以进一步支持。

等效性界值和样本量：生物类似药临床疗效比较研究中，需要合理选择比值（Risk Ratio, RR）或差值（Risk Difference, RD）作为主要终点指标的效应量。等效性界值一般基于原研产品疗效的置信区间进行估算，并结合临床意义进行确定。原研产品的疗效通常依据于原研产品与标准治疗（或安慰剂）随机对照优效性研究的 Meta 分析结果得出。纳入 Meta 分析文献的选择、分析结果的利用等需要综合考虑目标适应症国内外临床实践、种族差异、样本量可行性等因素。目前推荐利用 RR 计算设定西妥昔单抗临床有效性比对试验的等效性界值。

西妥昔单抗联合的化疗方案包括 FOLFOX 方案和 FOLFIRI 方案，两种化疗方案疗效相似，可以互换。基于此，汇总西妥昔单抗联合 FOLFOX 或 FOLFIRI 一线治疗 RAS 野生型转移性结直肠癌人群的有效性数据，纳入 CRYSTAL 研究、TAILOR 研究和 OPUS 研究数据进行 Meta 分析。CRYSTAL 研究、TAILOR 研究和 OPUS 研究的 RAS 野生型人群中，西妥昔单抗+化疗 vs 化疗的 ORR 分别为 $66.3\% \text{ vs } 38.6\%$ 、 $61.1\% \text{ vs } 39.5\%$ 、 $57.9\% \text{ vs } 28.6\%$ ，对三项研究数据进行 Meta 分析，结果显

示：西妥昔单抗+化疗 vs 化疗的 RR (95%CI) 为 1.6585 (1.4410, 1.9089)，试验组和对照组的 ORR 合并率分别为 63.03%和 37.99%。采用 RR 指标确定等效性界值，至少达到原研药相对标准治疗疗效的 50%的原则，保留疗效 95%置信区间下限的 50%时，等效区间为 [0.83, 1.20]。如果前期 PK 比对研究数据表明生物类似药与原研药具有一致性，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。

如果选择原发肿瘤部位为左半结肠和直肠的 *KRAS/NRAS/BRAF* 野生型转移性结直肠癌一线患者作为西妥昔单抗生物类似药临床比对研究的人群，按照同样的等效性界值确定原则，建议等效区间设置为[0.84, 1.19]。

(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 周和/或第 12 周、末次给药后一个月，建议对出现异常情况的受试者根据需要适时增加检测点，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。同时，所涉及研究应证明生物类似药与原研药在免疫原性方面应不具有临床意义的差别。

西妥昔单抗原研产品的免疫原性较低，参考原研产品的说明书：“单克隆嵌合抗体进入人体内引发抗原抗体反应，从而产生人抗嵌合抗体 (HACA)。但目前有关 HACA 产生过程的数据有限。在所有已进行的目标适应症的研究中，3.4%

的患者检测到了 HACA 的滴度，其发生率为 0%-9.6%。到目前为止，尚无 HACA 中和西妥昔单抗的结论性数据。HACA 的产生与超敏反应或其它不良反应的发生无关”，建议对西妥昔单抗生物类似药免疫原性的考察至少持续 1 年。候选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。

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。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。

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。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，比较候选药和原研药之间药物暴露量（ $C_{trough,ss}$ ）的相似性。

（四）适应症外推

适应症外推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。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。适应症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。适应症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。申报单位必须提供充分的科学证据以支持适应症外推的申请。

四、小结

西妥昔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

219 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
220 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
221 设计。鼓励研发企业与管理部 门进行沟通，探索更加简便高效的研究设计方法。

222

223

224 参考文献：

225 [1]ERBITUX®美国说明书。

226 [2]ERBITUX®欧盟说明书。

227 [3]爱必妥®中国说明书。

228 [4]国家药品监督管理局。生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）。

229 <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300003.html>.

230 [5]国家药品监督管理局。关于生物类似药临床试验用原研参照药进口有关事宜的公告（2019
231 年第 44 号）。<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/338047.html>.2019-05-28.

232 [6]国家药品监督管理局。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
233 研究技术指导原则。<http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=227>

234 [7]国家药品监督管理局。生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则。

235 <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=0781c768db1dbe43>

236 [8]中国临床肿瘤学会指南工作委员会，中国临床肿瘤学会（CSCO）。结直肠癌诊疗指南
237 2019. 北京：人民卫生出版社，2019.

238 [9]NCCN. Colon Cancer, Version 1. 2021.

239 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

240 [10]NCCN. Rectal Cancer, Version 1. 2021.

241 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf

242 [11]Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus

243 cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer[J]. J Clin Oncol. 2015, 33(7): 692-

244 700.

245 [12]Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and
246 leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall
247 survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status[J]. J Clin Oncol. 2011,
248 29(15):2011-2019.

249 [13]Qin S, Li J, Wang L, et al. Efficacy and tolerability of first-line cetuximab plus leucovorin,
250 fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in patients with RAS wild-type
251 metastatic colorectal cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial[J]. J Clin
252 Oncol. 2018, 36(30):3031-3039.

253 [14]Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with
254 and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol.
255 2009, 27(5): 663-671.