

附件

**地舒单抗注射液生物类似药
(肿瘤适应症) 临床试验指导原则
(试行)**

目录

一、概述.....	3
二、地舒单抗注射液生物类似药临床研究策略.....	4
三、地舒单抗注射液生物类似药临床试验设计要点..	4
(一)药代动力学比对试验.....	5
(二)临床安全有效性比对试验.....	6
(三)其他需要重点关注的问题.....	8
(四)适应症外推.....	10
四、小结.....	10
附：.....	10
参考文献：.....	11

一、概述

地舒单抗（Denosumab）是在中国仓鼠卵巢细胞中表达的全人源单克隆免疫球蛋白 G2（IgG2）抗体，作用于核因子 κ B 受体激活因子（RANK）配体。地舒单抗注射液由美国安进公司研发上市，有用于不同适应症、装量和浓度均不相同的两个规格产品，分别为：XGEVA（70mg/ml，120mg:1.7ml）和 PROLIA（60mg/ml，60mg:1ml）。在全球范围内，地舒单抗注射液以商品名 XGEVA（以及在日本以商品名 RANMARK）获批用于多发性骨髓瘤和实体肿瘤骨转移患者中骨相关事件（skeletal-related event, SRE）的预防，以及不适合手术的骨巨细胞瘤（giant cell tumor of bone, GCTB）成人和骨骼成熟的青少年患者的治疗。在一些国家，XGEVA 还被批准用于双膦酸盐难治的恶性肿瘤高钙血症的治疗^[1]。地舒单抗注射液以商品名称 PROLIA 获批用于骨质疏松适应症的治疗。

2019 年 5 月地舒单抗注射液（70mg/ml，120mg:1.7ml）在中国大陆获批上市^[2]，中文商品名为安加维，目前获批适应症包括：（1）用于治疗不可手术切除或者手术切除可能导致严重功能障碍的骨巨细胞瘤，包括成人和骨骼发育成熟（定义为至少 1 处成熟长骨且体重 \geq 45 kg）的青少年患者；（2）用于实体肿瘤骨转移患者或多发性骨髓瘤患者的治疗，以延迟或降低骨相关事件（病理性骨折、脊髓压迫、骨放疗

或骨手术)的发生风险。

本文在已发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》^[3]基础上,结合地舒单抗注射液的特点,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注射液生物类似药的临床研发提供参考。本文仅讨论应用于肿瘤患者的 XGEVA 生物类似药的研发考虑。

二、地舒单抗注射液生物类似药临床研究策略

生物类似药研发总体思路是通过系统的比对试验为基础,证明试验药与原研药的相似性,支持其安全、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,分阶段进行药学、非临床、临床比对研究。进行地舒单抗注射液生物类似药临床研发的首要前提是通过前期药学和非临床比对试验证明试验药与原研药相似,在此基础上,以在我国上市的原研药为参照药,开展药代动力学(PK)比对试验和临床安全有效性比对试验,以支持按生物类似药注册上市。

原则上,PK 比对试验需要进行健康受试者单次给药比对研究,验证试验药与原研药 PK 特征的相似性。临床安全有效性比对试验需选择已经获批适应症人群,与原研药进行“头对头”比较的临床等效性研究。

三、地舒单抗注射液生物类似药临床试验设计要点

生物类似药临床试验应进行科学合理的设计,证明试验药与原研药的相似性。

（一）药代动力学比对试验

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地舒单抗注射液 PK 特征的相似性。

研究人群：健康受试者是评价试验药与原研药药代动力学差异的敏感人群。PK 比对试验可选择健康成年受试者。地舒单抗的清除率和表观分布容积受体重影响，建议尽可能控制受试者体重在相对较窄的范围内。

剂量及给药途径：建议采用批准的临床治疗剂量，即：120mg/1.7ml/次，皮下注射。建议选择统一的注射部位。

采样点设计：PK 采样点设计以能够准确反映试验药和原研药整体 PK 特征为原则。PK 比对试验建议采集到给药后足够长时间的样品，应包括末端消除相，以评估试验药与原研药在血药浓度较低靶点介导消除机理占主导时的 PK 差异。通常 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ 比值 $\geq 80\%$ 是可以接受的，如果 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ 比值 $< 80\%$ 的受试者比例 $> 20\%$ ，则需充分评估试验结果的可靠性。

终点指标与界值：建议提供全面的 PK 参数，包括但不限于 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ 比值、 C_{max} 、 t_{max} 、 V_d 、清除率和消除半衰期等。PK 比对试验主要终点指标的选择是等效性评价的关键要素。建议 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 作为主要终点指标，试验药和原研药的 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 的几何均值比值的 90% 置信区间数值应不低于 80%，且不超过 125%。 t_{max} 、

V_d 、清除率和消除半衰期作为次要终点指标，以率比及置信区间或假设检验结果的方式描述比较结果。

样本量：确定 80%~125%的生物等效性界值之后，通常采用 0.05 的双单侧检验水准，80%或以上的检验效能，结合原研药既往信息及药代参数变异情况对样本量进行估算。

（二）临床安全有效性比对试验

XGEVA 在全球范围内获批的适应症包括：（1）多发性骨髓瘤和实体肿瘤骨转移患者中骨相关事件的预防；（2）不适合手术的骨巨细胞瘤成人和骨骼成熟的青少年患者的治疗；（3）双膦酸盐难治的恶性肿瘤高钙血症的治疗。目前在中国仅获批前两个适应症，考虑到骨巨细胞瘤患者数量较少，且原研药在骨巨细胞瘤患者中未开展过随机对照临床试验，选择骨巨细胞瘤进行临床有效性比对试验实施困难较大，建议在实体肿瘤骨转移患者中进行地舒单抗注射液生物类似药临床比对试验。

试验设计：临床比对试验的主要目的是证明试验药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。可根据瘤种、分期、既往治疗等因素对研究人群进行分层。

给药方案/剂量：建议按原研药境外说明书中批准的给药方案和剂量给药，即：120mg/1.7ml/次，每四周一次，皮下注射。

研究人群：可入选不同原发部位的实体瘤患者进行临床比对试验。由于等效性界值计算所依据的研究人群主要以非小细胞肺癌和乳腺癌为主，因此推荐临床比对试验也选择相似的人群。

主要终点指标：主要研究终点的选择应基于能敏感甄别出试验药与原研药的临床疗效差异。多种骨代谢生化指标，如 I 型胶原 C 端肽 (CTx)、I 型胶原 N 端肽 (NTx)、骨特异性碱性磷酸酶 (BAP/BALP) 等，可用于评价骨代谢状态。在多项恶性肿瘤骨转移的临床研究中，经尿肌酐校正的尿 NTx (uNTx/uCr) 已被证明与骨相关事件的发生具有相关性^[5-8]。XGEVA 的注册研究选取的主要终点为至首次 SRE 时间。由于观察到该终点差异的观测周期长，所需样本量较大，因此在地舒单抗注射液生物类似药研发的研究中可采取疗效替代终点，即骨转化指标 uNTx/uCr 距基线值变化的百分比作为主要终点。参考原研药临床研究资料，在地舒单抗注射液给药后，uNTX/uCr 快速、持续降低，尤其在第 13 周左右时，uNTX/uCr 降幅最大。由此推荐选择第 13 周 uNTx/uCr 对数值距基线对数值的变化作为主要终点。

不同原发部位的实体瘤患者、以及既往是否接受过双膦酸盐类药物治疗的患者，其 uNTX/uCr 基线值可能存在较大差异，由此导致主要终点测量值变异大。因此，在试验过程中应关注主要终点测量值的变异情况。

等效性界值和样本量：生物类似药临床疗效比较研究中，需要合理选择比值或差值作为主要终点指标的效应量。等效性界值一般基于原研药疗效的置信区间进行估算，并结合临床意义进行确定。原研药的疗效通常依据于原研药与标准治疗（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、既往临床试验结果的利用等需要综合考虑目标适应症、国内外临床实践、种族差异等因素。

由于目前 XGEVA 与唑来膦酸两组第 13 周 uNTx/uCr 对数值较基线对数值变化结果的报道有限^[9]，确定合理的等效性界值存在较大的挑战。现有的公开结果数据可见本文所附。若依据该数据并结合临床意义以及实践操作的可行性，等效性界值取值或可考虑设置为（-0.135，0.135）。在对临床有效性比对试验进行样本量计算时，通常将检验水准设置为双单侧 0.05，检验效能一般取值为 80%或以上。

（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 Antibody ADA）和中和抗体（Neutralizing antibody, 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，免疫原性考察（包括 ADA 和 Nab）应在药代动力学比对试验和临床安全有效性比对试验中进行。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 5 周或/和第 13 周，及末次给药后一个月，进而证实试验药在抗体阳性率、抗体滴度、抗体出现时间和中和抗体发生率等方面与原研药相当。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。

地舒单抗注射液原研药的免疫原性较低，原研药说明书描述：“接受剂量范围为 30-180 mg 每 4 周一次或每 12 周一次长达 3 年的地舒单抗注射液治疗，少于 1%（7/2758）的患者结合抗体试验呈阳性。采用一种体外基于细胞的化学发光生物分析方法评估时，结合抗体试验阳性的患者中无 1 例中和抗体试验呈阳性”。建议对地舒单抗注射液生物类似药免疫原性的考察至少持续 1 年。

安全性考察在药代和安全有效性比对试验中均应进行考察，对不良反应发生的类型、严重性和频率等进行分析，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

建议在进行患者临床比对试验时同步开展多次给药 PK 研究，以评估试验药与原研药在患者中的 PK 相似性。可考虑结合群体药代动力学方法进行分析。

(四) 适应症外推

在证明生物类似药与原研药具有相似性的前提下，地舒单抗注射液生物类似药可在原研药中国获批的两个肿瘤适应症之间进行适应症外推。

四、小结

地舒单抗注射液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，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安全有效性比对试验。本文对地舒单抗注射液生物类似药肿瘤适应症临床试验设计要点进行了阐述，鼓励研发企业与管理部进行沟通，探索更加简便高效的研究设计方法。

附：

XGEVA 临床研究(亚洲实体瘤骨转移)数据中，XGEVA 组和唑来磷酸组第 13 周 uNTx/uCr 对数值距基线对数值的变化结果：

	XGEVA (n=322)	唑来膦酸 (n=154)
对数标尺校正平均数(SE)	-1.709 (0.036)	-1.393 (0.052)
对数标尺治疗差异	-0.316	
95%置信区间	-0.440, -0.192	
P 值	<0.0001	
	中国受试者	乳腺癌受试者

	XGEVA (n=296)	唑来膦酸 (n=147)	XGEVA (n=160)	唑来膦酸 (n=77)
对数标尺校正平均数(SE)	-1.725 (0.037)	-1.409 (0.053)	-1.655 (0.050)	-1.289 (0.072)
治疗之间的差异(95% CI)	-0.316 (-0.444, -0.188)		-0.366 (-0.539,-0.193)	

参考文献:

[1]XGEVA 美国说明书。

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125320s201lbl.pdf

[2] 安加维中国说明书。

[3]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）。

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

[4] Coleman R E, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. [J]. Journal of Clinical Oncology, 2005, 23(22):4925-4935.

[5] Saad F, Gleason D M, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma.[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(19):1458-1468.

[6] Lipton A, Steger G G, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases.[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2007, 25(28):4431.

[7] Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized Phase II Trial of Denosumab in Patients With Bone Metastases From Prostate Cancer, Breast Cancer, or Other Neoplasms After Intravenous Bisphosphonates [J]. Journal of Clinical Oncology, 2009, 27(10):1564-1571.

[8] <https://www.gsk-studyregister.com/en/trial-details/?id=114273#documents-section>