

**利妥昔单抗注射液生物类似药
临床试验指导原则**

2020年07月

目录

一、概述.....	1
二、利妥昔单抗生物类似药临床试验设计要点	2
(一) 药代动力学比对试验	3
(二) 临床有效性比对试验	4
(三) 安全性和免疫原性研究	6
三、小结.....	7
四、参考文献.....	8

一、概述

利妥昔单抗 (Rituximab) 是一种采用基因工程技术合成的人鼠嵌合单克隆抗体, 由人源 IgG1 kappa 恒定区和鼠源 CD20 抗体可变区组成, 可在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达。利妥昔单抗能特异性结合 B 细胞表面跨膜蛋白 CD20, 通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用 (ADCC) 和补体依赖的细胞毒作用 (CDC) 两种途径杀伤 CD20 阳性的 B 淋巴细胞。

利妥昔单抗由 Roche Pharma (Schweiz) Ltd. 公司原研, 1997 年获得美国 FDA 批准上市, 通用名为利妥昔单抗 (Rituximab), 商品名为 RITUXAN, 之后该药物在欧洲 (商品名 MabThera) 和日本等地相继上市, 适应症为: (1) 非霍奇金淋巴瘤 (NHL); (2) 慢性淋巴细胞白血病 (CLL); (3) 类风湿性关节炎 (RA); (4) 肉芽肿性多血管炎 (韦格纳肉芽肿) 和显微镜下多血管炎; (5) 中度至重度寻常性天疱疮。

2000 年利妥昔单抗在中国上市, 商品名为美罗华, 批准的适应症^[1]: (1) 非霍奇金淋巴瘤: 先前未经治疗的 CD20 阳性 III-IV 期滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者, 应与化疗联合使用; 初治滤泡性淋巴瘤患者经美罗华联合化疗后达完全或部分缓解后的单药维持治疗; 复发或化疗耐药的滤泡性淋巴瘤; CD20 阳性弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤 (DLBCL) 应与标准 CHOP 化疗 (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松)

8 个周期联合治疗。(2) 慢性淋巴细胞白血病：与氟达拉滨和环磷酰胺(FC)联合治疗先前未经治疗或复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 患者。

利妥昔单抗注射液参照药中国专利已于 2013 年到期，多家国内外制药企业加入其生物类似药的研发。国家药品监督管理局 (NMPA) 于 2019 年 2 月批准上市的上海复宏汉霖生物制药有限公司的利妥昔单抗注射液(汉利康)，为国内首个获批的利妥昔单抗生物类似药。

为进一步明确技术审评标准，提高企业研发效率，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)》基础上(以下简称“指导原则”)^[2]，结合利妥昔单抗的特点，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，以期为国内利妥昔单抗生物类似药的临床研究提供参考。

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) 和其他国内外已发布的相关指导原则。

二、利妥昔单抗生物类似药临床试验设计要点

临床比对试验通常从药代动力学和/或药效学比对试验研究开始，根据其相似性评价结果再考虑后续开展临床有效

性比对试验。研究设计应当以证明候选药与参照药的相似性为目的，进行科学合理的研究设计。当前利妥昔单抗生物类似药的临床研究多为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。临床试验过程中参照药应符合《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）^[3]。

（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、两制剂、平行试验设计。

建议在完成单次给药 PK 比对试验判定相似性后，在开展临床有效性比对试验期间，同时考察两制剂多次给药的 PK 特征。

研究人群：考虑到利妥昔单抗会降低 B 淋巴细胞而对健康人免疫功能造成影响，因此通常选择 CD20 阳性 B 细胞淋巴瘤，并经标准治疗后按照非霍奇金淋巴瘤国际工作组标准评估达到 CR/CRu 的患者开展 PK 比对试验。

剂量及给药途径：原则上，应选择能检测出候选药与参照药 PK 差异的最敏感剂量开展研究。当前在研的产品中单次给药 PK 比对试验中最常选取的给药剂量为 375 mg/m²，为多个适应症推荐的利妥昔单抗单次给药剂量(见表1)。给药途径选择静脉给药。静脉给药时应注意控制输注速度；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与

参照药的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参照药整体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 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ 比值 $\geq 80\%$ 是可以接受的,如果 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ 比值 $\leq 80\%$ 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: 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} 、表观分布容积、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 $AUC_{0-\infty}$ 作为主要终点指标^[4-6],等效性界值预设 $80\%-125\%$ 。 C_{max} 、 t_{max} 、表观分布容积、清除率和消除半衰期作为次要终点指标进行比较分析,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: 样本量根据设定的等效性界值(80%-125%)、置信区间(90%)和把握度(通常80%以上)等参数计算,同时应结合参照药既往信息考虑药代动力学参数变异情况综合考虑。

(二) 临床有效性比对试验

试验设计: 临床有效性比对试验的目的是证明与参照药临床疗效的相似性,因此,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。研究应以参照药为对照,进行随机、双盲、

平行对照设计，推荐采用等效性设计。

研究人群：应基于参照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）。

利妥昔单抗非霍奇金淋巴瘤适应症在中国获批时间较早。中国非霍奇金淋巴瘤中，以弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）最为高发，因此，推荐DLBCL初治患者作为研究人群，这也是目前国内在研产品常选择的研究人群。如选择与其他化疗药物联合方案，应提供足够可靠的随机对照研究的数据支持，否则不利于等效界值的设置和评价。

给药方案/剂量：参照药在不同适应症中，给药剂量和给药频率均有所不同。临床有效性比对试验中尽可能选择与参照药在国内获批一致的给药剂量。对于弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）初治患者，应与CHOP化疗联合使用。推荐剂量为 $375\text{mg}/\text{m}^2$ BSA，每个化疗周期的第一天使用。

研究终点：主要研究终点的选择应基于能敏感甄别出候选药与参照药的临床疗效差异，而肿瘤新药临床试验中常用的疗效终点PFS、OS并不是最敏感的指标。

利妥昔单抗与CHOP化疗联合用于DLBCL初治患者时，每3周为一个治疗周期，共治疗6~8个周期，因此常选择18周（6个周期）的ORR作为等效性评价的主要疗效终点。建议同时

提供PFS、缓解持续时间（DOR）、OS等次要终点指标作为支持。

界值选择与样本量计算：目前国际上学术界计算设定界值时，对使用候选药组与参照药组研究终点的差值（Risk Difference, RD）或者比值（Risk Ratio, RR）仍存在争议。目前推荐利用RD计算设定利妥昔单抗临床有效性比对试验的等效性界值。

等效界值可基于参照药治疗效应的置信区间下限估算得到，参照药治疗效应则是参照药组与对照组的疗效比值/差值。

根据国内外临床研究，在DLBCL受试者中R-CHOP的总缓解率ORR优于CHOP，绝对差值在18%-36%，考虑参照药治疗效应95%置信区间下限的一半，作为等效界值的确定原则，并参考国内首个获批利妥昔单抗生物类似药的III期比对试验设计，建议ORR的等效性界值按RD的95%置信区间设定为 $\pm 12\%$ 。把握度一般设置在80%以上，双单侧显著性水平 $\alpha=0.025$ ，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。

（三）安全性和免疫原性研究

免疫原性研究是生物大分子药物特有且重要的研究项目，应贯穿在整个研发过程中。免疫原性主要通过检测抗药抗体（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）与临床有效性比对试验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，以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。建议对出现异常情况的患者根据需要适时增加检测点，必要时应考察 ADA 滴度和中和活性等。所涉及的研究应证明生物类似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、严重程度和频率等进行比较，尤其是特定的重点关注的不良反应。

三、小结

利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，以能证实候选药与参照药相似性为目标，同时兼顾该品种的特性，进行有针对性的临床比对试验设计。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。

四、参考文献

1. 国家药品监督管理局。利妥昔单抗注射液说明书.2019.
2. 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>.
3. 国家药品监督管理局。北京:国家药品监督管理局.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.
4. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf.
5. 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研究技术指导原则。北京:国家药品监督管理局。
<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2042>.
6. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product.
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm397017.pdf>

表 1 利妥昔单抗注射液在美国、欧盟和国内批准的适应症

	适应症	利妥昔单抗剂量
<p>在美国 FDA（商品名 RITUXAN）及欧盟（商品名 Mab Thera）批准情况</p>	<p>非霍奇金淋巴瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 复发性或难治性、低级别或滤泡性、CD20 阳性的 B 细胞性 NHL，单药治疗； ● 滤泡性 CD20 阳性 B 细胞性 NHL 初治患者，与一线化疗联合使用以及在 RITUXAN 联合化疗后达完全或部分缓解的患者中单药维持治疗； ● 非进展性（包括疾病稳定）、低级别、CD20 阳性 B 细胞性 NHL 患者，一线环磷酰胺、长春新碱和泼尼松（CVP）化疗后的单药治疗； ● 初治的 CD20 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者，与环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松（CHOP）或其他蒽环类药物为基础的化疗方案联合使用。 	<p>375 mg/m² 静脉输注：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 每周一次，4 或 8 次剂量。用于再治疗时，每周一次，4 次剂量。 ● 化疗各疗程第 1 天给药，8 次剂量。对于达到完全缓解或部分缓解的患者，RITUXAN 联合化疗后 8 周开始 RITUXAN 维持治疗，RITUXAN 单药，每 8 周一次，12 次剂量。 ● 完成 6~8 个疗程 CVP 化疗后，每间隔 6 个月给予 4 次剂量，每周一次，最多 16 次剂量。 ● 化疗各疗程第 1 天给药，输注 8 次。
	<p>慢性淋巴细胞白血病</p> <p>与氟达拉滨和环磷酰胺（FC）联合治疗 CD20 阳性慢性淋巴细胞白血病的初治和经治成人患者。</p>	<p>第一周期：375 mg/m² 第二到第六周期：500mg/m²</p>
	<p>类风湿关节炎</p> <p>与甲氨蝶呤联合治疗对一种或多种 TNF 拮抗剂治疗反应不充分的中至重度活动性类风湿性关节炎成人患者。</p>	<p>分两次静脉输注，每次 1000 mg，间隔 2 周。 后续疗程每 24 周给药一次或根据临床评价决定，但每次给药间隔不得少于 16 周。</p>
	<p>肉芽肿性多血管炎（韦格纳肉芽肿）和显微镜下多血管炎</p> <p>与糖皮质激素联合治疗成人肉芽肿性多血管炎（韦格纳肉芽肿）和显微镜下多血管炎（MPA）患者。</p>	<p>375 mg/m² 静脉输注，每周一次，持续 4 周。 对通过诱导治疗达到疾病控制的患者可进行 2 次 500 mg 静脉输注，间隔 2 周，然后每 6 个月一次 500 mg 静脉输注。</p>

		<p>如果使用 RITUXAN 对活动性疾病进行诱导治疗，应在最后一次 RITUXAN 诱导输注后 24 周内或根据临床评估进行 RITUXAN 的后续治疗，但不早于最后一次 RITUXAN 诱导输注后 16 周。</p>
	<p>治疗中至重度成人寻常型天疱疮患者。</p>	<p>分两次静脉输注，每次1000mg，间隔2周，与逐渐减量的糖皮质激素联合。</p> <p>维持治疗： RITUXAN 500 mg 静脉输注，在第 12 个月进行输注，后续每 6 个月给药一次或基于临床评价决定。</p> <p>复发治疗： 1000 mg 静脉输注，并根据临床评价考虑重新给予糖皮质激素或增加糖皮质激素的剂量。</p> <p>后续输注一般不早于前次输注后 16 周。</p>
<p>在中国（商品名美罗华） 批准情况</p>	<p>非霍奇金淋巴瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 先前未经治疗的 CD20 阳性 III-IV 期滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者,应与化疗联合使用。 ● 初治滤泡性淋巴瘤患者经美罗华联合化疗后达完全或部分缓解后的单药维持治疗。 ● 复发或化疗耐药的滤泡性淋巴瘤。 	<p>● 滤泡性淋巴瘤：</p> <p>初始治疗：</p> <p>作为成年患者的单一治疗药，推荐剂量为 375 mg/m² BSA（体表面积），静脉给入，每周一次，22 天的疗程内共给药 4 次。</p> <p>本品联合化疗用于初治滤泡性淋巴瘤患者的推荐剂量为：每疗程 375 mg/m² BSA 使用 8 个疗程。</p> <p>每次先静脉输注化疗方案中的糖皮质激素，然后在每疗程的第 1 天给药。</p> <p>维持治疗：</p> <p>初治患者经美罗华联合化疗达完全或部分缓解后，可接受美罗华静脉输注单药维持治疗，推荐剂量为 375mg/m²</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ● CD20 阳性弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤 (DLBCL) 应与标准 CHOP 化疗 (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松) 8 个周期联合治疗。 	<p>BSA, 每8周治疗一次, 共输注12次。</p> <p>复发后的再治疗:</p> <p>首次治疗后复发的患者, 再治疗的剂量是375 mg/m² BSA, 静脉滴注4周, 每周一次</p> <ul style="list-style-type: none"> ● CD20阳性弥漫大B细胞性非霍奇金淋巴瘤 <p>与CHOP化疗联合使用。推荐剂量为375mg/m² BSA , 每个化疗周期的第一天使用。</p>
	<p>慢性淋巴细胞白血病</p> <p>与氟达拉滨和环磷酰胺 (FC) 联合治疗先前未经治疗或复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 患者。</p>	<p>第一周期: 375 mg/m²</p> <p>第二到第六周期:500mg/m²</p>