

**帕妥珠单抗注射液生物类似药临床试验
指导原则**

2021年4月

目录

一、概述	1
二、帕妥珠单抗生物类似药临床试验路径	2
三、帕妥珠单抗生物类似药临床试验设计要点	3
(一) 药代动力学比对研究	3
(二) 临床有效性比对研究	5
(三) 安全性和免疫原性研究	8
四、小结	10
五、参考文献	10

一、概述

帕妥珠单抗（Pertuzumab）是由 Roche Pharma (Schweiz) Ltd.公司原研的一种重组人源化单克隆抗体，含人 IgG1 亚型框架，靶向人表皮生长因子受体 2 蛋白（human epidermal growth factor receptor-2, HER-2）的细胞外二聚化结构域（子域 II），从而阻断 HER2 与 HER2 之间以及 HER2 与其他 HER 家族成员之间的配体之间的二聚化作用，阻断细胞周期并诱导凋亡。帕妥珠单抗还可介导抗体依赖细胞介导的细胞毒作用 [1]。

帕妥珠单抗（Perjeta，帕捷特）最早于 2012 年 6 月 8 日获得美国 FDA 批准上市，2018 年 12 月进口中国，目前获批的适应症为：（1）早期乳腺癌：用于 HER2 阳性、局部晚期、炎性或早期乳腺癌患者（直径 > 2cm 或淋巴结阳性）的新辅助治疗，作为早期乳腺癌整体治疗方案的一部分；用于具有高复发风险 HER2 阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗；（2）转移性乳腺癌：帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和多西他赛联合，用于 HER2 阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者，针对转移性疾病，患者既往未接受抗 HER2 治疗或者化疗。批准上市规格为 420mg/14mL/瓶。用法用量为：推荐起始剂量为 840mg，此后每 3 周给药一次，给药剂量为 420mg。如果两次连续输注间隔大于等于 6 周，应重新给予 840mg 负荷剂量的帕妥珠单抗，静脉输注 60 分钟，此后每 3 周一次给

予维持剂量 420mg，30~60 分钟静脉输注。

本品在欧盟的专利将于 2023 年 5 月到期，美国专利将于 2024 年 6 月到期^[2]。目前已有多家国内外制药企业加入其生物类似药的研发中，尚无生物类似药上市。为了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局已发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》（后简称为《指导原则》）^[3]基础上，结合该品种的特点，对帕妥珠单抗生物类似药的临床研究策略和方案设计要点进行探讨，以期为帕妥珠单抗生物类似药的研发相关人员提供参考。

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、帕妥珠单抗生物类似药临床试验路径

生物类似药研发总体思路是以比对试验证明其与参照药的相似性为基础，支持其安全、有效和质量可控。采用逐步递进的顺序，分阶段开展药学、非临床、临床比对试验。根据前期比对试验结果设计后续比对试验研究的内容。

基于前期药学和药理毒理比对试验结果，开展帕妥珠单抗生物类似药的临床研发，药学和药理毒理试验证明候选药

与参照药相似，申请人继续按照生物类似药的路径开展药代动力学比对试验和临床安全有效性比对试验。

对于国外已上市的帕捷特生物类似药，如申请在国内上市，可开展一项桥接性的临床有效性比对研究。

三、帕妥珠单抗生物类似药临床试验设计要点

临床比对研究通常从药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 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。当前帕妥珠单抗生物类似药的临床研发多为一项药代动力学比对研究和一项临床安全有效性比对研究。临床试验用参照药应符合《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)^[4]。

(一) 药代动力学比对研究

试验设计：帕妥珠单抗半衰期较长，具有免疫原性，建议采用单次给药的随机、双盲、平行对照的试验设计。建议在完成单次给药 PK 比对研究判定相似性后，在开展临床有效性比对研究期间，同时考察两制剂多次给药的 PK 特征。

研究人群：健康受试者是评价候选药与参照药药代动力学差异的敏感人群。帕妥珠单抗单次给药 PK 比对研究仅选择健康成年男性志愿者是可行的，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，应选择能检测出候选药与参照药的 PK 差异的最敏感剂量开展研究。帕妥珠单抗生物类似药单次给药 PK 比对研究中最常选取的给药剂量为 420mg。给药途径选择静脉给药，输注时间 30~60min。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和输注时间，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试验药和参照药整体 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 比对研究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^[5-8]，等效性界值预设为 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，如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）临床有效性比对研究

试验设计：临床有效性比对研究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疗效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。研究应遵循以参照药为对照，采用随机、双盲、平行对照设计，推荐等效性设计。

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，增加研究结果的变异度）。

目前帕妥珠单抗在我国已获批 3 个适应症：HER2 阳性早期乳腺癌的新辅助治疗、辅助治疗及晚期乳腺癌一线治疗。相较于晚期转移/复发性乳腺癌，早期乳腺癌接受新辅助治疗的人群疾病背景较单纯，既往未接受过治疗，均质性更高，是开展临床有效性比对研究的更敏感人群。

给药方案/剂量：原研产品的给药方案为起始剂量 840mg，静脉输注 60min，此后每 3 周给药一次，给药剂量为 420mg，输注时间 30-60min。临床有效性比对研究中应选择与参照药国内获批的给药剂量一致。

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，而肿瘤新药临床研究中常用

的疗效终点无进展生存期（progression free survival, PFS）和总生存期（overall survival, OS）并不是最敏感的指标。EMA 推荐选择可直接反映药物作用活性的临床终点如客观缓解率（objective response rate, ORR）或病理完全缓解率（complete remission of pathology, pCR）^[5]。pCR 和 ORR 分别为 HER2 阳性早期乳腺癌新辅助治疗和转移性乳腺癌一线治疗的敏感的疗效终点指标，可作为帕妥珠单抗生物类似药临床有效性比对研究的主要终点。

乳腺癌新辅助治疗的疗效评价指标 pCR 有两种定义：一是指乳腺癌原发灶中找不到恶性肿瘤的组织学证据，或仅存原位癌成分（bpCR, ypT0/is）；二是指乳腺癌原发灶和转移的区域淋巴结均无恶性肿瘤的组织学证据，或仅存原位癌成分（tpCR, ypT0/is ypN0），推荐选择更严格的 tpCR 作为临床有效性比对研究的主要疗效终点。在获得 pCR 结果后，鼓励继续开展辅助治疗研究，同时提供无事件生存期（event-free survival, EFS）、无疾病生存期（disease-free survival, DFS）等次要疗效终点指标作为支持。

选择 HER2 阳性晚期乳腺癌一线适应症时，有效化疗应持续 6~8 个周期，建议选择 24 周(8 个周期)的 ORR 作为主要疗效终点，同时提供 PFS、缓解持续时间（duration of response, DoR）、OS 等次要疗效终点指标作为支持。

界值选择与样本量计算：目前国际上学术界对设定等效

界值时采用候选药与参照药的疗效结果的差值（Risk Difference, RD）或者比值（Risk Ratio, RR）仍存在争议。RR 与 RD 在大部分情况下是相当的，本文以 RR 计算设定帕妥珠单抗临床有效性比对研究的等效界值。

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，参照药的治疗效应则是参照药治疗研究中试验组与对照组的疗效比值。建议对帕妥珠单抗的全球关键研究和中国注册研究数据^[9-10]进行荟萃分析，推算在相应适应症中的等效界值。

针对 HER2 阳性乳腺癌，帕妥珠单抗相对于曲妥珠单抗的治疗净效应较低，不论选择晚期一线或早期新辅助治疗适应症，帕妥珠单抗生物类似药的 III 期临床有效性比对研究所需的样本量均相对较大。相关临床研究的亚组分析显示，帕妥珠单抗的疗效在 ER/PR 阴性的亚组人群中更为突出，如选择该亚组人群作为研究人群，更易比较出候选生物类似药与参照药之间的疗效差异，开展临床有效性比对研究所需的样本量也相对较小。

如选择新辅助治疗适应症，对 NeoSphere 和 PEONY 两项研究的 ER/PR 阴性亚组人群的疗效数据进行荟萃分析，帕妥珠+曲妥珠+多西他赛 vs 曲妥珠+多西他赛的 tpCR 的 RR（70%CI）为 2.11（1.735，2.573），通常取参照药治疗效应下限的 50%作为等效界值的设定规则，保留其治疗效应的 50%

为 1.32，即等效界值的上限，下限则为 0.76 ($1/1.32=0.76$)。

表 1、帕妥珠单抗新辅助治疗研究的 ER/PR 阴性亚组人群的
tpCR

给药方案	NEOSPHERE 研究		PEONY 研究	
	HER2 阳性	HER2 阳性、 ER/PR 阴性	HER2 阳性	HER2 阳 性、ER/PR 阴性
帕妥珠单抗+曲妥 珠单抗+多西他赛	39.3%	54.4%	39.3%	46.1%
曲妥珠单抗+多西 他赛	21.5%	29.8%	21.8%	18.5%

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，把握度通常不低于 80%，基于上述参数合理估算样本量^[11-12]。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。候选药免疫原性的研究可以与临床有效性比对研究在同一个临床试验中一并考察，免疫原性主要通过检测抗药抗体（anti-drug antibody, ADA）和中和抗体(neutralization antibody, Nab)的发生率来评价。

目前可获得的原研帕妥珠单抗的免疫原性数据显示：在全球晚期一线关键研究中，安慰剂治疗组有 6.7%（25/372）、帕妥珠单抗治疗组有 3.3%（13/389）的患者被检测出 ADA

阳性。在早期新辅助研究中，帕妥珠单抗治疗组患者中有 4.1%（16/392）的患者被检测出 ADA 阳性，这些患者均未出现与 ADA 明显相关的超敏反应/速发过敏反应。结合 ADA 迟发产生的一般经验规律，建议帕妥珠单抗临床比对研究应有足够长时间间隔的免疫原性检测数据，以证实候选药与参照药在 ADA 阳性率和持续时间等方面均具有相似性。通常应至少包括末次给药后一个月及结束治疗访视等采样时间点，对出现异常情况的病例根据需要适时增加检测点。对于检测出 ADA 阳性尤其是 Nab 阳性的患者，建议评估其对药代动力学、疗效及安全性的影响。候选生物类似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计划，包括建议的观察时限、需收集的检测指标等。

安全性比对试验研究同样在 PK 和/或有效性比对试验研究中进行，对不良反应发生的类型、严重程度和频率等进行观察比较，尤其是重点关注的不良反应，如左心室功能不全。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。

如选择新辅助治疗适应症开展临床比对研究，鉴于帕妥珠单抗的用药时间通常为 4 个周期（12 周），能获得的安全性和免疫原性数据有限，鼓励在术后获得主要疗效终点 pCR

结果后，继续开展辅助治疗研究，以充分评价候选生物类似药的安全性和免疫原性特征。

四、小结

帕妥珠单抗生物类似药临床比对研究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，以能证实候选药与原研产品的相似性为目标，同时应兼顾其产品特异性，有针对性的进行临床比对研究设计。鼓励企业在研发过程中尽早就生物类似药产品的开发策略和研究设计与药品监管部门开展沟通交流，以在关键性问题上达成共识，提高研发效率。

五、参考文献

1. 国家药品监督管理局药品审评中心. 帕妥珠单抗注射液说明书.
2. Busse A, Lüftner D. What Does the Pipeline Promise about Upcoming Biosimilar Antibodies in Oncology? *Breast Care (Basel)*. 2019,14(1):10-16.
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. 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.
5. 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.
6. 李健, 闫方, 高丽丽, 等. 单克隆抗体生物类似药药代动力学比对的剂量选择一般考虑. *中国临床药理学杂志*, 2019,35(15):1-5.

7. 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.<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2042>.
8. 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>.
9. Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013, 14(6):461-71.
10. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012, 13:25–32.
11. He K, Chen H, Gwise T, et al. Statistical Considerations in Evaluating a Biosimilar Product in an Oncology Clinical Study. *Clin Cancer Res.* 2016, 22(21):5167-5170.
12. Isakov L, Jin B, Jacobs IA. Statistical Primer on Biosimilar Clinical Development. *Am J Ther.* 2016, 23(6): e1903-e1910.