附件1

**贝伐珠单抗注射液生物类似药临床试验指导原则**

**（征求意见稿）**

**一、概述**

贝伐珠单抗是美国基因泰克公司原研、由中国仓鼠卵巢细胞表达的特异性靶向游离血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）的重组人源化IgG1单克隆抗体，通过阻断游离VEGF与其受体（Flt-1和KDR）结合，抑制肿瘤新生血管生成，发挥抗肿瘤作用。贝伐珠单抗最早于2004年2月获得美国FDA批准，联合以氟尿嘧啶为基础的化疗方案用于初治转移性结直肠癌的治疗，商品名为AVASTINTM[1]。截至目前，AVASTIN已获美国FDA批准用于晚期非鳞状非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）、转移性结直肠癌、复发性胶质母细胞瘤、转移性肾癌、宫颈癌和卵巢癌等肿瘤适应症[2]。AVASTIN（中国商品名为安维汀）于2010年2月获中国食品药品监督管理总局批准进口注册，适应症为转移性结直肠癌，后增加非鳞NSCLC适应症。截至目前，AVASTIN在全球超过100个国家和区域获批了七个肿瘤适应症，是目前抗肿瘤生物类似药的研发热点。

AVASTIN肿瘤适应症广泛、且专利已陆续过期（欧洲专利2019年，美国专利2017年）[3]，目前国内外多个医药企业正在研发其生物类似药，并已有生物类似药获得批准[4-5]。为更好推动生物类似药的开发，在国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）药品审评中心已发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》[6]基础上，结合安维汀特点，撰写了本技术指导原则，将以审评视角，讨论贝伐珠单抗生物类似药的临床研究方案设计及审评考虑，以期规范和促进我国贝伐珠单抗生物类似药的研发。

**二、贝伐珠单抗生物类似药临床研究策略**

生物类似药研发总体思路是以比对试验为基础，证明其与安维汀的相似性。采用逐步递进的策略，分阶段开展药学、药理毒理和临床比对试验。根据前期比对试验研究结果设计后续研究。

根据前期药学和药理毒理比对试验结果，贝伐珠单抗生物类似药的临床研发，药学和药理毒理试验证明试验药与安维汀相似，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。鉴于安维汀国内外批准的适应症存在差异，临床安全有效性比对试验可能会出现以下四种选择：
   ①选择国内批准适应症，开展与安维汀“头对头”比较的等效性研究，当前大多选择初治的转移性非鳞NSCLC，主要研究终点为相对敏感的指标客观缓解率（objective response rate, ORR）。
  ②选择国内批准适应症，但不与安维汀“头对头”比较，而与安维汀外的其它可选标准治比较，以无进展生存（progression free survival, PFS）或总生存期（overall survival, OS）等常见临床终点为主要终点。
   ③选择国外批准但国内尚未批准的适应症开展临床研究，如肾癌、卵巢癌等，与目标适应症当前可选标准治疗比较，以PFS或OS等常见临床终点为主要终点。
   ④选择国内外均未批准的适应症开展临床研究，如视网膜黄斑变性。
   针对上述情形，①种方式是当前研发企业最常选择的路径，是推荐的贝伐珠单抗生物类似药的临床研发策略，按此路径完成单个适应症的研究，技术审评通过即可获得国内安维汀已获批的其它适应症外推（具体方案设计要点详见后述）。按照②③④的路径的研发策略，由于未与安维汀“头对头”比较，无法证明相似性，②③④不能支持贝伐珠单抗生物类似药的临床评价。

三、**贝伐珠单抗临床研究设计要点**
  生物类似药的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。应以证明试验药与原研药的相似性为目的，进行研究设计，并在保障科学可评估的前提下简化研究。因安维汀缺乏合适的药效学终点，因此，当前国内外贝伐珠单抗生物类似药的临床研究多采用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。
**1. PK比对研究**
   **试验设计**：参照一般生物等效性研究的设计，结合安维汀半衰期较长（18-20天），且有免疫原性等特点，不适用交叉设计评价其生物等效性，建议采用随机、双盲、安维汀平行对照的试验设计。

单次给药PK比对研究易于比较出组间差异，推荐进行单次给药的PK比对研究。

多次给药PK比对研究不如单次给药PK比对研究敏感，但可反映试验药物剂量和时间相关的免疫原性，以及酶介导、靶介导、FcRn介导等相关的药物清除。建议在完成单次给药PK比对研究判定相似后，在开展临床有效性比对研究期间，考察多次给药的PK特征。免疫原性的评价应当贯穿整个临床比对研究。

**研究人群**：健康志愿者是较为理想的均质人群，可更敏感评价试验药与安维汀之间的PK差异。由于主要研究目的是考察PK相似性，因此可只选择男性健康志愿者。肿瘤患者因为自身基础疾病的影响，不利于对PK差异的比对评价，故不推荐选择肿瘤患者进行PK比对研究。

**参照药来源：**临床研究中应尽可能选择中国市售产品作为参照药，如果选择非我国获批进口注册来源的参照药，在临床试验开始前应提供不同来源原研药之间可比的证据或开展不同来源原研药品的比对研究。

**剂量及给药途径**：PK比对研究以证实PK相似性为目的，不要求必须采用安维汀的临床推荐剂量。在1 mg·kg-1~10 mg·kg-1的剂量范围内，安维汀的药代动力学呈线性特征[2]，因此可在此范围内选择给药剂量。如选择健康受试者，从保护受试者的角度，应在检测方法允许的最低定量下限内，尽可能选择较低的给药剂量。同时较低的给药剂量可更敏感比对出试验药与安维汀的差异。因此单次给药PK比对研究推荐的给药剂量为1 mg·kg-1。因方法学的因素，3 mg·kg-1也可接受。给药途径为静脉给药，与安维汀一致。给药时应注意控制输注速度，保持一致的给药时间，以利于相似性评价。

**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。根据口服固体制剂的相关指导原则[7]，曲线下面积（AUC0-∞）和达峰浓度（Cmax）是判断口服固体制剂生物等效性的主要参数。但在生物类似药的等效性评价中，选择AUC0-t还是AUC0-∞作为终点，尚存争议。FDA在其生物类似药指导原则中静脉给药倾向于选择AUC0-∞作为主要研究终点。因AUC0-t是通过实际测量值计算获得，考虑到生物类似药PK特性和实际研究过程中取血点设计的相关性，我们推荐AUC0-t作为主要研究终点指标。AUC0-∞和Cmax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**：样本量根据设定的等效性界值（80%-125%）、置信区间（90%）、把握度（通常80%以上）等参数计算，同时应考虑安维汀的PK变异，建议研发者根据自身产品情况和研发目标适当扩大样本量以防后续分析不足。
 **2. 有效性比对研究**
 **试验设计**：临床有效性比对试验研究应遵循以安维汀为对照，进行随机、双盲、平行对照的等效性设计。
   **研究人群**：应基于安维汀已获得临床试验数据和获批适应症选择最能反映临床疗效的人群，贝伐珠单抗目前在国内批准的适应症为“联合以氟尿嘧啶为基础的化疗用于转移性结直肠癌患者的治疗；联合以铂类为基础的化疗用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞状细胞NSCLC患者的一线治疗”[2]。贝伐珠单抗在NSCLC开展了多项大型的与含铂化疗联合的随机对照研究，可获得参考的疗效数据相对较多，包括国内开展的联合卡铂与紫杉醇的注册临床试验YO25404[8]。因此，推荐选择转移性或复发性非鳞状细胞NSCLC患者作为研究人群，这也是目前国内外在研产品均采用的研究人群。在我国初治的非鳞NSCLC人群中EGFR等驱动基因突变频率高于高加索人[9]，具有驱动基因突变的患者应先接受相应靶向药物治疗治疗[10]，且AVASTIN全球研究人群多为非亚裔，驱动基因突变率低。未来在中国开展的贝伐珠单抗生物类似药的有效性比对研究须符合肺癌的临床诊疗实践排除驱动基因突变患者。

尽管结直肠癌适应症也在中国获得了批准，但支持在中国注册的临床试验采用的是贝伐珠单抗联合改良伊立替康、5-氟尿嘧啶和亚叶酸的化疗方案，而当前转移性结直肠的推荐治疗方案已经发生改变，为FOLFOX/ FOLFIRI联合西妥昔单抗（推荐用于Ras 基因野生型病人）或FOLFOX/FOLFIRI/CapeOx联合贝伐珠单抗。不同联合方案中贝伐珠单抗给药剂量也不同。因此，在新方案下可参考的中国人群疗效数据有限。且安维汀在转移性结直肠癌中对缓解率的提高相对于肺癌低，开展等效性研究难度大。 如选择结直肠为目标研究人群。建议在研究开展前，与管理部门沟通人群选择、联合化疗方案、研究终点、和等效界值关键研究设计。
   **给药方案/剂量**：剂量选择可在参照药给药剂量范围内选择一个剂量进行。原研产品在不同适应症不同的联合方案中推荐剂量不同。国内批准的给药剂量在结直肠癌适应症为5 mg·kg-1，每2周一次，在NSCLC适应症为15 mg·kg-1，每3周一次。如选择NSCLC为研究人群，须选择15 mg·kg-1，每3周一次，与安维汀国内获批的剂量一致。

**研究终点**：当前普遍接受以ORR为主要终点，国内外在研的贝伐珠单抗生物类似药的肺癌Ⅲ期临床试验均采用ORR为主要研究终点。

研究文献显示，当单独给予含铂化疗时，接受4个周期的化疗和持续化疗直至进展相比ORR相似，更多周期的含铂化疗不能提高ORR[11-12]。在一项日本开展的化疗与贝伐珠单抗联合给药的临床研究中，出现缓解的中位时间为6周。国内晚期非小细胞肺癌专家共识提出，一线化疗建议在4个周期后未出现缓解且仍处于稳定的患者换药治疗。因此，有申请人提出使用第12周ORR作为主要疗效终点。考虑第12周评估能收集到的疗效数据成熟度不足，鉴于目前安维汀于化疗联合治疗最敏感的ORR评估点的证据少，建议采用第18周ORR作为主要的ORR分析时间点，并收集第24周或更长的ORR，以进行更多比对，支持等效性。同时收集缓解持续时间（duration of response, DOR）和PFS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差值（Risk Difference, RD）或者比值（Risk Ratio, RR）仍存在争议。一般情况下，RR与RD在大部分情况下是相当的，当前推荐利用RR计算设定等效性界值。
 目前可获得的公开发表的贝伐珠单抗联合化疗与化疗单用作为NSCLC一线治疗比较的II/III随机对照研究包括5项国外研究[13-18]和一项中国的注册临床试验[9]。界值可基于符合筛选指标的研究的荟萃分析得到的治疗效应置信区间下限估算得到。FDA在2016年发表的一篇文献提出[12]，如果基于4项贝伐珠单抗国外的随机对照研究进行荟萃分析，得到等效性界值在[0.7368,1.3572]，按80%的把握度，估算最低样本量为608例。在中国，可以考虑纳入贝伐珠单抗在中国在转移性或复发性非鳞状细胞NSCLC患者中的注册临床研究YO25404数据，基于此计算得到合理的界值，考虑YO25404研究的样本量小，且设计实施时未排除EGFR等驱动基因突变，尚未知突变型和野生型患者接受化疗的ORR差异，请权衡将YO25404研究纳入荟萃分析计算等效性界值的偏倚。在针对贝伐珠单抗生物类似药临床评价技术要求会议讨论中，建议界值按RR设定为（0.75，1/0.75）。如果前期PK比对研究数据表明生物类似药与参照药具有一致性，那么采用实际RR的90%置信区间进行等效性判断是可以接受的，把握度由研发者根据产品自身风险设定，通常不低于80%。基于上述参数合理估算样本量。如按全球开发策略，须考虑满足不同监管部门的要求。
**3.安全性和免疫原性研究**
   免疫原性研究是贝伐珠单抗生物类似要的重要研究项目，应贯穿在整个研发过程。 安维汀的免疫原性较低，目前可获得的安维汀免疫原性的数据显示：在结肠癌辅助治疗临床试验中，采用化学发光检测法在2233例可评价患者中，测得14例患者（0.63%）治疗引起的抗贝伐珠单抗抗体试验结果阳性。在这14例患者中，3例患者采用酶联免疫吸附测定法检测到抗贝伐珠单抗中和抗体阳性[2]。这些抗贝伐珠单抗抗体的临床意义尚未可知。免疫原性试验结果与检测方法的敏感性和特异性高度相关，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。由于上述原因，比较抗贝伐珠单抗抗体的发生率和抗其它药物抗体的发生率可能有误导性。基于上述有限的内容和文献资料，结合抗药抗体迟发出现的经验，建议免疫原性的比对研究至少获得至45周以上。可在有效性比对试验中开展免疫原性比对研究。在尚不明确试验药的免疫原性，在完成预设的有效性终点观察后，可设计交叉用药，以收集更大样本人群使用候选药物的免疫原性。
   安全性比对试验研究同样在药代、药效和/或有效性比对试验研究中进行，对不良反应发生的类别、严重性和发生率等进行观察比较，尤其是安维汀的重要不良反应。建议提供足够长观察周期的安全性信息，以充分暴露试验药的潜在风险。结合免疫原性比对考虑，建议在完成主要疗效终点观察后至少收集单药维持治疗一年的安全性数据，生存随访2年数据。
**四、小结**
   贝伐珠单抗生物类似药临床相似性研究需考虑安维汀产品特性，遵循生物类似药临床相似性评价的一般规律，有针对性的进行设计和研究。生物类似药临床研究的设计与评价原则，均应以能证实候选药物与原研产品相似性为目标，在有合理科学依据的前提下简化。鼓励研发企业与管理部门的沟通，共同探索更科学高效的研究设计。

**参考文献：**

[1] FDA. AVASTIN [EB/OL]. Washington FDA.

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/125085lbl.pdf>.

[2] FDA.AVASTIN[EB/OL]. Washington FDA.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2018/125085s323lbl.pdf.

[3] MULLARD A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition?[J]. Nat Rev Drug Discov. 2012, 11(6):426-428.

[4] FDA. MVASI. Washington FDA.

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761028s000lbl.pdf>.

[5] FDA.ZIRABEV. Washington FDA.

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761099s000lbl.pdf>.

[6] 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）.[EB/OL]. 北京:国家食品药品监督管理总局. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300003.html>.

[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[EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2042.

[8] ZHOU C, WU YL, CHEN G, et al. BEYOND: a randomized, double-blind,placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in chinese patients with advanced or recurrent non squamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol.2015, 33(19):2197-2204.

[9] SHI Y, AU JS, THONGPRASERT S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. J Thorac Oncol. 2014, 9(2):154-162.

[10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.原发性肺癌诊疗规范（2018年版）[EB/OL]. 北京:国家卫生健康委员会. http://www.nhc.gov.cn/.

 [11] RECK M, VON PAWEL J, ZATLOUKAL P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for non-squamous non-small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial(AVAiL) [J]. Ann Oncol.2010, 21, 1804–1809.

[12] HE K, CHEN H, GWISE T, et al.Statistical Considerations in Evaluating a Biosimilar Product in an OncologyClinical Study [J]. Clin Cancer Res. 2016, 22(21):5167-5170.

[13] SOCINSKI MA, SCHELL MJ, PETERMAN A, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol. 2002, 20(5):1335-1343.

[14] PARK JO, KIM SW, AHN JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are non-progressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer [J]. J ClinOncol. 2007, 25(33):5233-5239.

[15] NIHO S, KUNITOH H, NOKIHARA H, et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer [J]. Lung Cancer. 2012, 76(3):362-367.

[16] SANDLER A, GRAY R, PERRY MC, et al. Paclitaxel–carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med. 2006, 355:2542–2550.

[17] NISHIO M, HORAI T, KUNITOH H, et al. Randomized,open-label, multicenter phase II study of bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naive Japanese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): JO19907 [J]. J Clin Oncol. 2009; 27(15s).

[18] JOHNSON DH, FEHRENBACHER L, NOVOTNY WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol. 2004, 22:2184–2191.