

# 帕妥珠单抗注射液生物类似药临床试验设计及 审评的考虑

## Considerations of clinical trial design and evaluation about pertuzumab biosimilar

夏琳, 宋媛媛, 郝瑞敏,  
潘建红, 王玉珠, 赵骏,  
季双敏, 杨志敏

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京  
100022)

XIA Lin, SONG Yuan - yuan,  
HAO Rui - min, PAN Jian - hong,  
WANG Yu - zhu, ZHAO Jun,  
JI Shuang - min, YANG Zhi - min

(Center for Drug Evaluation, China  
National Medical Products  
Administration, Beijing 100022, China)

收稿日期: 2021 - 06 - 07

定稿日期: 2021 - 06 - 22

作者简介: 夏琳(1980 - ), 女, 主治医师, 博士,  
主要从事抗肿瘤药物技术审评工作

通信作者: 杨志敏, 主任药师

Tel: (010) 85242698

E - mail: yangzhm@cde.org.cn

**摘要:** 帕妥珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体,在我国已获批用于人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌的早期和晚期患者的治疗。近年来,随着本品的专利即将到期,成为了抗肿瘤生物类似药的研发热点之一。本文将从审评角度,讨论帕妥珠单抗生物类似药的临床研究方案的设计及相关审评考虑,以期为我国帕妥珠单抗生物类似药的研发提供参考。

**关键词:** 生物类似药; 帕妥珠单抗; 临床研究设计; 审评考虑

**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.18.039

**中图分类号:** R95 **文献标志码:** C

**文章编号:** 1001-6821(2021)18-2540-05

**Abstract:** Pertuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody that has been approved for the treatment of human epidermal growth factor receptor - 2 positive breast cancer in early and advanced stage. In recent years, with the expiry of the patent of this product, it has become one of the hotspots in the field of biosimilar drugs. To standardize and promote the research and development of pertuzumab biosimilar, we discuss the design and related evaluation of clinical research design for pertuzumab biosimilar from the perspective of evaluation in this article. We hope to provide references for the development of pertuzumab biosimilar in China.

**Key words:** biosimilar; pertuzumab; clinical study design; evaluation consideration

帕妥珠单抗(pertuzumab)是由美国 Genentech 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 receptor2, HER2)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<sup>[1]</sup>。

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<sup>[2]</sup>。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。本文结合该品种的特点<sup>[3]</sup>,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,以期帕妥珠单抗生物类似药的研发相关人员提供参考。

## 1 帕妥珠单抗的结构、作用机制及免疫原性

### 1.1 帕妥珠单抗结构特点

帕妥珠单抗是通过重组 DNA 技术在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞表达的基于 IgG1 骨架序列的人源化单克隆抗体,由 2 条重链(449 个氨基酸残基)和 2 条轻链(214 个残基)组成。分子量为 148 kDa。其与曲妥珠单抗相比其轻链(12 个氨基酸)和重链表位结合区域(29 个氨基酸)不同<sup>[1]</sup>。

### 1.2 作用机制

人类表皮生长因子受体是跨膜酪氨酸激酶受体,其主要包括人表皮生长因子受体 1(HER1)、HER2 以及 HER3、HER4。与配体结合后,受体蛋白形成同源双聚体或异源双聚体,激活酪氨酸激酶,发生自身磷酸化和局部构型改变,通过细胞内信号转导通路引发相应的生理反应。15%~20% 的乳腺癌中 HER2 表达阳性,该类型乳腺癌恶性程度高,预后差<sup>[4]</sup>。

帕妥珠单抗靶向 HER2 的细胞外二聚化结构域(子域 II),从而阻断 HER2 与其他 HER 家族成员(包括 EGFR、HER3 和 HER4)生成配体依赖性二聚体。通过主要信号通路,即促分裂原活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇 3 激酶来抑制配体启动的细胞内信号传导,抑制这些信号通路可导致细胞生长停滞和细胞凋亡,同时还可介导抗体依赖细胞介导的细胞毒作用。

### 1.3 免疫原性

免疫原性为抗体类药物研发的重要组成部分,应贯穿在整个研发过程中。单克隆抗体药物作为外源性蛋白,不可避免地会激活机体自身的免疫反应,诱导产生抗药物抗体,从而严重影响其安全性和有效性。对于其产生的机制可能与多种因素有关,包括患者的遗传背景、年龄、疾病类型;抗体药物的氨基酸序列、结构、翻译后修饰、多聚体的形成;联合用药、给药途径、给药频率、疗程长短及药物的生产和贮存等。单克隆抗体的免疫原性,通常是指其诱发抗药物抗体反应的能力。对于免疫原性的研究,主要通过中和药物活性对药动学产生影响,即中和抗体和抗药物抗体也可通过其他机制干扰药代动力学/药效学(即抗药抗体,anti-drug antibody, ADA),从而影响药物的药代动力学(pharmacokinetics, PK)特征等<sup>[5-7]</sup>。

目前可获得的帕妥珠单抗原研药免疫原性数据显示:在全球晚期一线关键研究中,安慰剂治疗组有 6.7%(25 例/372 例)、帕妥珠单抗治疗组有 3.3%(13 例/389 例)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 0.3%(1 例/383 例)被检测出 ADA 阳性。

本品最早于 2012-06-08 获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,2018 年 12 月进口中国,目前获批的适应症为用于 HER2 阳性、局部晚期、炎性或早期乳腺癌患者(直径 >2 cm 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;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。批准上市规格为每瓶 420 mg(14 mL)。用法用量为帕妥珠单抗的推荐起始剂量为 840 mg,此后每 3 周给药 1 次,给药剂量为 420 mg。如果 2 次连续输注间隔大于等于 6 周,应重新给予负荷剂量的帕妥珠单抗 840 mg,静脉输注 60 min,此后每 3 周 1 次给予维持剂量 420 mg,30~60 min 静脉输注。

## 2 帕妥珠单抗生物类似药临床试验路径

根据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 PK 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妥珠单抗生物类似药,如果申请在国内上市,可开展一项桥接性的临床有效性比对研究。

## 3 帕妥珠单抗生物类似药临床研究设计要点

临床比对研究通常从 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原研药的相似性为目的,进行科学合理的研究设计,在有合理科学依据的前提下,尽可能的简化研究,降低成本。当前国内外帕妥珠单抗生物类似药的临床研发多为一项 PK 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国家药品监督管理局发布的《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)。

### 3.1 PK 比对研究

**试验设计** 帕妥珠单抗在 2~25 mg·kg<sup>-1</sup> 表现为线性 PK。根据一项入选 481 例受试者的群体 PK

分析,帕妥珠单抗的中位全身清除率为  $0.24 \text{ L} \cdot \text{d}^{-1}$ ,中位半衰期为  $18 \text{ d}^{[1]}$ 。参照一般生物等效性研究的设计,结合帕妥珠单抗半衰期较长,具有免疫原性等特点,建议采用随机、双盲、两组、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。免疫原性的评价应当贯穿在整个临床比对研究中。

**研究人群** 健康受试者是评价候选药与参照药 PK 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,应选择能检测出生物类似药与参照药的 PK 潜在差异的最敏感的剂量。如难以确定最敏感的剂量,则推荐选取最低(靶介导的清除还未饱和)和最高(非特异性清除占主导)治疗剂量。如比较靶介导的清除之间的差异,选择最低治疗剂量进行单次给药 PK 比对研究是最合理的试验设计<sup>[8-10]</sup>。本品单次给药 PK 比对研究中最常选取的给药剂量为  $420 \text{ mg}$ 。给药途径选择静脉给药,输注时间  $30 \sim 60 \text{ min}$ 。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  $\text{AUC}_{0-1}/\text{AUC}_{0-\infty}$  比值  $\geq 80\%$  是可以接受的,如果  $\text{AUC}_{0-1}/\text{AUC}_{0-\infty}$  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  $\text{AUC}_{0-1}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 $\text{AUC}_{0-1}/\text{AUC}_{0-\infty}$  比值、达峰浓度、达峰时间、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。建议以  $\text{AUC}_{0-\infty}$  作为主要终点指标<sup>[9-11]</sup>,等效性界值预设  $80\% \sim 125\%$ 。达峰浓度、达峰时间、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 ( $80\% \sim 125\%$ )、置信区间 ( $90\%$ ) 和把握度 (通常  $80\%$  以上) 等参数计算,同时应结合原研药既往信息考虑 PK 参数变异情况综合考虑。

### 3.2 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。研究应遵循以原研药为对照,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,增加研究的变异度。

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敏感人群。

**给药方案/剂量** 原研产品的给药方案为起始剂量  $840 \text{ mg}$ ,静脉输注  $60 \text{ min}$ ,此后每 3 周给药 1 次,给药剂量为  $420 \text{ mg}$ ,输注时间  $30 \sim 60 \text{ min}$ 。临床有效性比对研究中应选择与原研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)、总生存期 (overall survival, OS) 并不是最敏感的指标。欧洲药物管理局 (European Medicines Agency, 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)<sup>[11]</sup>。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。

帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗加化疗用于 HER2 阳性晚期乳腺癌一线治疗时,有效化疗应持续  $6 \sim 8$  个周期,如选择联合方案,常选择 24 周 (8 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 (duration of response, DoR)、OS 等次要终点指标作为支持。

帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗加化疗用于 HER2 阳性、局部晚期、炎性或早期乳腺癌患者 (直径  $> 2 \text{ cm}$  或淋巴结阳性) 的新辅助治疗,选用 pCR 作为等效性评价的主要疗效终点。目前 pCR 的描述有 2 种: 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(pCR, 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)。建议同时提供无事件生存期(event-free survival, EFS)、无病生存期(disease-free survival, DFS)等次要研究终点指标作为支持。

**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或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。一般情况下,RR与RD在大部分情况下是相当的,本文利用RR计算设定帕妥珠单抗临床有效性比对的等效性界值。

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注册研究数据<sup>[12-14]</sup>进行荟萃分析。

**以晚期一线适应症计算样本量** 基于CLEOPATRA和PUFFIN两项研究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ORR的RR(70% CI)为1.15(1.107, 1.202),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1.05,即等效界值的上限,下限则为0.95(1/1.05=0.95),样本量预估为6094例,未考虑脱落率。

**以新辅助适应症计算样本量** 以不区分激素受体状态的HER2+早期乳腺癌为主要研究人群,基于NeoSphere和PEONY两项研究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1.81(1.553, 2.111),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1.25,即等效界值的上限,下限则为0.80(1/1.25=0.80),样本量预估为1076例,未考虑脱落率。以HER2+/激素受体阴性为主要研究人群,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),样本量预估为446例,未考虑脱落率。

不论选择晚期一线还是新辅助治疗适应症,基于以上研究数据荟萃分析后推算Ⅲ期临床疗效比对的研究所需的样本量均较大,实际试验开展较困难。通过对新辅助治疗的研究分析显示在激素受体阴性的亚

组人群中,帕妥珠单抗用于新辅助治疗的治疗效应更为突出,更易比较出候选生物类似药与参照药之间的疗效差异。

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<sup>[15-16]</sup>。如按全球开发策略,则需要考虑满足不同监管部门的要求。

### 3.3 安全性和免疫原性研究

候选药免疫原性的研究可以与临床有效性比对的试验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ADA和中和抗体的发生率来评价。根据已获得帕妥珠单抗的免疫原性数据,帕妥珠单抗免疫原性发生率较低,且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,但原研产品在临床试验中采用的ADA检测药物耐受较差,ECLA方法中 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 药物存在时的灵敏度仅有 $764 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,后续的免疫原性研究,建议优化检测方法,提高免疫原性的检出率。

结合ADA迟发产生的一般经验规律,建议帕妥珠单抗临床免疫原性比对的试验研究应有足够长时间间隔的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。但同时,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的计划,包括建议的观察时限、需收集的检测指标等。

安全性比对的试验研究同样在PK和/或有效性比对的试验研究中进行,对药物不良反应发生的类型、严重程度和频率等进行观察比较,尤其是重点关注的药物不良反应,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。

如选择新辅助治疗作为目标适应症,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十分有限,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,以充分评价生物类似药的安全性和免疫原性特征。

## 4 讨论

帕妥珠单抗生物类似药临床比对的试验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的试验设计。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。

### 参考文献:

- [1] FDA. Perjeta [product information] [EB/OL]. Silver Spring MD: FDA, 2020-01-16 [2021-06-17]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125409s124lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125409s124lbl.pdf).
- [2] BUSSE A, LUFTNER D. What does the pipeline promise about upcoming biosimilar antibodies in oncology? [J]. *Breast Care (Basel)*, 2019,14(1):10-16.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布生物类似药研发与评价技术指导原则的通告(2015年第7号) [EB/OL]. 北京:国家食品药品监督管理总局, 2015-02-28 [2021-06-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggg/ypqgg/20150228155701114.html>.
- [4] CAMERON D, PICCART - GEBHART M J, GELLBER R D, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin adjuvant (HERA) trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10075):1195-1205.
- [5] HOLGATE R G, BAKER M P. Circumventing immunogenicity in the development of therapeutic antibodies [J]. *IDrugs*, 2009, 12(4):233-237.
- [6] SWANN P G, TOLNAY M, MUTHUKKUMAR S, et al. Considerations for the development of therapeutic monoclonal antibodies [J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20(4):493-499.
- [7] SEKINE S. The current state and the issues of antibody drugs [J]. *Sci Technol Trends*, 2010, 35(1):9-22.
- [8] 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研究的剂量选择一般考虑 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(15):1716-1720.
- [9] 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, 2015-11-27 [2021-06-17]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2042>.
- [10] FDA. Guidance for industry: Clinical pharmacology data to support a demonstration of biosimilarity to a reference product [EB/OL]. Silver Spring MD: FDA, 2016-12-29 [2019-07-31]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm397017.pdf>.
- [11] EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies - non-clinical and clinical issues. [EB/OL]. London: EMA, 2015-01-09 [2021-06-17]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active\\_en-2.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf).
- [12] SWAIN S M, KIM S B, CORTES 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6):461-471.
- [13] GIANNI L, PIENKOWSKI T, IM Y H, 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1):25-32.
- [14] 国家药品监督管理局. 帕妥珠单抗注射液说明书 [EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局, 2019-01-07 [2021-06-17]. <http://www.cde.org.cn/spxxgs.do?method=show&acceptidCode=d77278d1b30091f1b74808cfcb84b506>.
- [15] HE K, CHEN H, GWISE T, et al. Statistical considerations in evaluating a biosimilar product in an oncology clinical study [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(21):5167-5170.
- [16] ISAKOV L, JIN B, JACOBS IA. Statistical primer on biosimilar clinical development [J]. *Am J Ther*, 2016, 23(6):1903-1910.

(本文编辑 孟海峰)