

生物类似药I期临床试验设计及操作注意事项



高振月

gaozhenyue2010@163.com

正大天晴药业集团股份有限公司



内容

1

【指导原则解读】

2

【I期临床试验方案设计要点】

3

【临床操作注意事项】

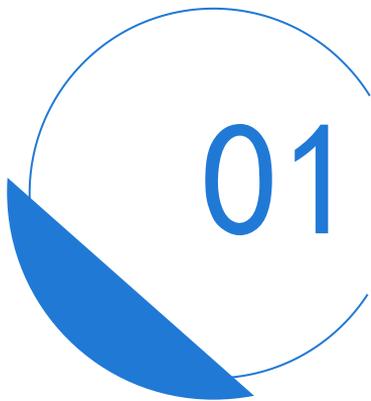
4

【生物样本分析概述】

5

【案例分析】

个人学习体会，仅供交流。



生物类似药研发与评价 技术指导原则

生物类似药研发与评价指导原则

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product

Guidance for Industry

18 December 2014
EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on similar biological medicinal products
containing biotechnology-derived proteins as active
substance: non-clinical and clinical issues

生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）

一、前言

近年来，生物药快速发展并在治疗一些疾病方面显示出明显的临床优势。随着原研生物药专利到期及生物技术的不断发展，以原研生物药质量、安全性和有效性为基础的生物类似药的研发，有助于提高生物药的可及性和降低价格，满足群众用



生物类似药研发与评价指导原则

- 生物类似药：是指在**质量、安全性和有效性**方面与已获准上市的参照药具有**相似性**的治疗性生物制品。
- 生物类似药候选药物的**氨基酸序列**原则上应与参照药相同。
- 对**聚乙二醇等修饰**的产品及抗体偶联药物类产品等，按生物类似药研发时应慎重考虑。



▶ 研发和评价的基本原则

1. 比对原则

安全、有效和质量

3. 一致性原则

相同产地来源



2. 逐步递进原则

分阶段证明相似性

4. 相似性评价原则

先药学后临床

研发和评价的基本原则

- **比对原则：**
- 生物类似药研发是以**比对试验**研究证明其与参照药的**相似性**为基础，支持其**安全、有效和质量可控**。
- 每一阶段的每一个比对试验研究，均应与参照药同时进行，并设立相似性的评价方法和标准。



研发和评价的基本原则

- **逐步递进原则**
- 分阶段证明候选药与参照药的相似性。根据比对试验研究结果设计后续比对试验研究的内容。对前一阶段比对试验研究结果存在不确定因素的，在后续研究阶段还必须选择敏感的技术和方法设计有针对性的比对试验进行研究，并评价对产品的影响。



研发和评价的基本原则

• 一致性原则

- 比对试验研究所使用的样品应为**相同产地**来源的产品。对候选药，应当为生产工艺确定后生产的产品，或者其活性成分。对工艺、规模或产地等发生改变的，应当评估对产品质量的影响，必要时还需重新进行比对试验研究。
- 比对试验研究应采用适宜的方法和技术，**首先考虑与参照药一致**，对采用其他敏感技术和方法的，应评估其适用性和可靠性。



研发和评价的基本原则

- **相似性评价原则**

- 对全面的药学比对试验研究显示候选药与参照药相似，并在非临床阶段进一步**证明其相似的，可按生物类似药开展**后续的临床比对试验研究与评价。
- 对不能判定相似性且仍按生物类似药研发的，应选择敏感的技术和方法，**继续设计针对性的比对试验研究以证明其相似性。**
- 药学比对试验研究显示的差异对产品有影响并在非临床比对试验研究结果也被证明的，**不宜继续按生物类似药研发。**对按生物类似药研发的应慎重考虑。



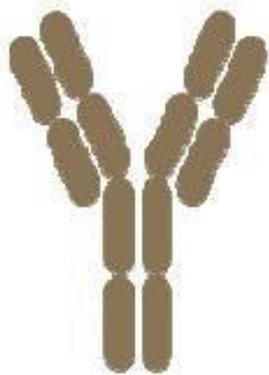
生物类似药临床比对试验要求

- **参照药的选择**：研发过程中各阶段所使用的参照药，应尽可能使用**相同产地来源**的产品。对不能在国内获得的，可以考虑其他合适的途径。临床比对试验研究用的参照药，**应在我国批准注册**。
- 按生物类似药批准的产品原则上不可用作参照药。
- 例：罗氏公司生产的贝伐单抗存在欧洲来源和美国来源的产品，中国上市贝伐单抗为**欧洲来源**产品，因此应当选择欧洲来源产品为对照药。

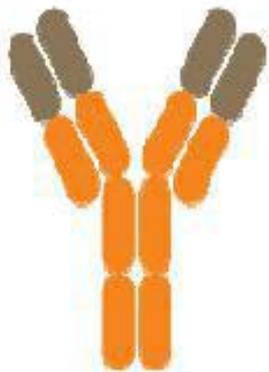




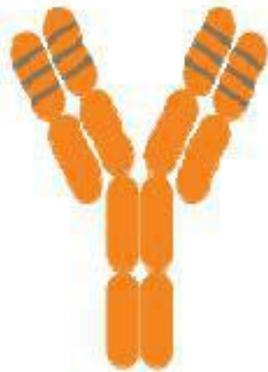
I期临床试验方案设计要点



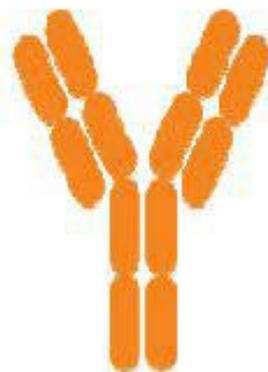
Mouse IgG
鼠源



Chimeric IgG
嵌合体



Humanized IgG
人源化



Fully Human IgG
全人源

高



低



单抗药物药代特性

- **吸收**：常采用静脉、肌肉注射、皮下注射给药。口服生物利用度低，几乎不吸收；皮下注射达峰时间约为6-9天，生物利用度40-80%；
- **分布**：主要分布在组织间隙液，故分布容积为 $\approx 100\text{mL/kg}$ ；
- **代谢**：蛋白质水解的非特异性的线性消除和靶点介导消除（TMDD）。**不经过CYP酶代谢**；
- **排泄**：不通过肝脏、肾脏排泄
- **PD特性**：高选择性，高结合率，一般不会引起靶点外的毒性



生物类似药临床比对试验设计

- 临床比对试验研究通常从**药代和/或药效比对试验**研究开始，根据相似性评价的需要考虑后续安全有效性比对试验研究。
- 对药代和药效特征差异的比对试验研究，应选择**最敏感的人群、参数、剂量、给药途径、检测方法**进行设计，并对所需**样本量**进行论证。应采用参照药推荐的**给药途径及剂量**，也可以选择更易暴露差异的敏感剂量。应预先对评估药代和药效特征相似性所采用的**生物分析方法**进行优化选择和方法学验证。
- 应预先设定相似性评判标准，并论证其合理性。



生物类似药I期临床比对试验设计

- **总体设计**：随机（1:1）、双盲、单剂量（多剂量—稳态）、平行（交叉—半衰期短）、对照的比对临床研究，目的是评价生物类似物在健康志愿者中药代动力学和安全性的相似性；
- **性别**：通常为健康男性（主要目的是考察相似性，无需考虑性别差异），特殊适应症时可以选择女性（或者更敏感人群）；
- **平行设计**：长半衰期或可能形成抗药抗体，考虑组间的均衡；
- **交叉设计**：半衰期短和免疫原性低，可减少个体间的变异性（较少）；



生物类似药I期临床比对试验设计

- 单次给药的药代比对试验研究无法评判相似性的，或药代呈剂量或时间依赖性，并可导致稳态浓度显著高于根据单次给药数据预测的浓度的，应进行额外的**多次给药药代比对试验研究**。
- 无需进行DDI和特殊人群研究
- **给药剂量**：临床推荐剂量、量效关系明显、批件要求、保护受试者、检测方法
- **给药途径**：静脉注射、皮下注射



生物类似药I期临床比对试验设计

- **样本量**：根据设定的**等效性界值**（80%-125%）、**置信区间**（90%以上）、**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药代**参数变异情况**，根据自身情况和开发目标适当扩大样本量以防后续研究分析中样本数量不足。
- **终点指标与界值**： **AUC_{0-t}** 作为主要研究终点， **$AUC_{0-\infty}$** 和 **C_{max}** 作为次要研究终点重点进行比较分析。
- **等效标准**：经对数转换后进行方差分析。90%置信区间在**80%-125%**，有效性等效判断时**慎重选择非劣效性设计**。



生物类似药I期临床比对试验设计

- **免疫原性：**
- 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。**通常在药代、药效和/或有效性比对试验研究中进行。
- 应选择测定免疫应答差异最敏感的适应症人群和相应的治疗方案进行比对试验研究。
- 研究中应有足够数量的受试者，并对采样时间、周期、采样容积、样品处理/贮藏以及数据分析所用统计方法等进行论证。抗体检测方法应具有足够的**特异性和灵敏度**。
- 免疫原性测定的随访时间应根据发生免疫应答的类型（如中和抗体、细胞介导的免疫应答）、预期出现临床反应的时间、停止治疗后免疫应答和临床反应持续的时间及给药持续时间确定。



生物类似药I期临床比对试验设计

- **安全性：**
- 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**心脏毒性**。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。
- *Eg:* 发烧、皮疹比较常见（健康人）。



入选标准

- 试验前自愿签署知情同意书；能够按照试验方案要求完成研究；
- 年龄为18~55周岁男性受试者（包括临界值）；
- 受试者体重不低于50公斤。体重指数(BMI) = 体重(kg) / 身高²(m²)，体重指数在**19~26**范围内（包括临界值）；
- 生命体征、体格检查、实验室检查、心电图及影像学检查正常或异常无临床意义；
- **随机分组前超声心动图左室射血分数（LVEF）在正常值范围内（>50%）**
- 受试者自给药前2周至最后一次使用研究药物**后至少6个月内**无妊娠计划且自愿采取有效避孕措施



排除标准

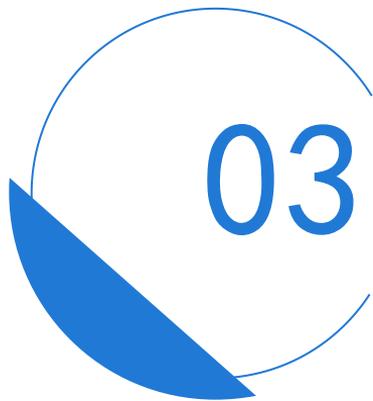
- 既往患有神经精神系统、呼吸系统、心血管系统、消化道系统、血液淋巴系统、肝肾功能不全、内分泌系统、骨骼肌肉系统疾病或其他疾病，且研究者判断该**既往病史**可能对药物代谢或安全性产生影响；
- 已知对XXX单抗或其辅料过敏；已知有变态反应性疾病病史或为**过敏体质者**；
- 有**高血压病史**或筛选/基线测量时血压异常（同一天一次重复测量证实收缩压 [SBP] > 140 mmHg和/或舒张压 [DBP] > 90 mmHg）；
- 经研究者评估为有临床意义的**蛋白尿**（尿常规检查，尿蛋白2+及以上）或蛋白尿病史；
- 既往接受过XXX单抗治疗，或其他靶向XX受体的抗体或蛋白药物，筛选期内抗药物抗体（ADA）阳性的受试者；



排除标准

- 研究药物输注前1个月内接种过**任何活体病毒疫苗**，或在筛选期至研究结束期间需要接种疫苗者，在研究药物给药前12个月内使用过或在研究药物给药后12个月内计划接受**任何单克隆抗体或生物类药物者**；
- 存在未愈合的伤口溃疡或骨折，或输注研究药物前3个月内行重大手术或预期在研究期间或研究结束后2个月内行重大手术者；
- 在服用研究药物前3个月内献血或大量失血 ($> 450\text{mL}$) ；
- 在服用研究用药前3个月内服用过研究药品或参加了任何药物临床试验；
- **$QTc > 470\text{ms}$ 者**；





临床操作注意事项

临床操作相关注意事项

- 排班计划要做好：
- 受试者例数较多：一般 >80 例
- 给药时需**心电监护**（部分试验）：心电监护仪器数量
- 床位数、研究人员数量
- 建议**分组进行**



临床操作相关注意事项

- **给药**：至少禁食10h，不禁水过夜，早上空腹给药；
- **饮水**：给药前后1h内禁止饮水；
- **禁食**：给药后4h、10h后统一进食午餐和晚餐；
- **服药后避免剧烈运动**：禁服茶、含咖啡饮料、醇类饮料；
- **PK采样点**：

给药前：空白血（给药前60min）

给药后：吸收相、平衡相各至少2-3个点，消除相5-6个点，特殊：**静脉注**

射：给药期间（如：给药后30分钟）、给药结束即刻均要采集PK血。



临床操作相关注意事项

- **心电监护**：给药过程中及给药后至少30min（血压、心率、血氧饱和度、心电图）（贝伐珠单抗、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗）
- **输注反应**：（1）只能采用0.9%氯化钠注射液进行稀释，不得采用葡萄糖溶液（5%）稀释；（2）输液器材质及过滤孔径（非PVC材质、0.2um）。
- **预防过敏反应**：可在输液前30min分别给予静脉注射地塞米松5mg和肌肉注射非那根25mg
- **超声心动图检测**：左射血分数在**正常值范围内**（>50%），心脏毒性



临床操作相关注意事项

- **随机和盲法：**
- **区组随机：**通过体重或者BMI限制，让受试者随机进入R或者T药组，确保给药剂量一致，**优点：**操作方便，**缺点：**有导致候选药和参照药间体重不均衡致给药剂量不一致，可缩小BMI及体重范围控制。
- **中央随机：**适用于**平行设计**试验，可对体重及BMI进行分层，缺点：较繁琐。
- **双盲：**受试者、研究者、分析测试人员均不知道盲底。
- 部分药物外观、包装和参照药不一样，尤其是预充注射器。需**设置非盲药师、非盲护士、非盲监查员**，非盲人员不可参与其他事宜，保证盲态。



给药相关注意事项

- 制定严格的**给药SOP**（药物配置、给药流程、意外情况、注意事项）
- **给药量计算准确：**
 1. 计算公式搞清楚；
 2. 何时体重为依据？
 2. 四舍五入：体重？最后换算的毫升数？
 3. 按照计算量将输液袋内的生理盐水等比抽出…
 4. 双人复核…
- 是否避光、何时配置？



给药相关注意事项

- **输液泵的掌控：**
- 静脉注射给药时最重要的操作环节——**给药速度的掌控：**
- 输液泵提前校正、不断调试
- 计算好各阶段输液量，不间断的巡查
- 宣教受试者不可压迫输液管道.....
- 只要细节准备好，静脉注射也能精确到秒。



给药相关注意事项

- 药物配置——输注结束（持续时间较长）——**室温稳定性**
- 生理盐水冲管
- **给药结束时间：**
 - (1) **累及输液量**达到方案要求的时间？
 - (2) 更换冲管液后几分钟后的时间？



心电监护

- 心电监护期间：**PK采血、静脉输注、监护部位区分**，提前演练，避免慌乱；
- 心电监护数据处理—中央站信息录入：

是否记录AE：心电监护仪状态受受试者配合度影响较大，电极片容易滑落等…AE记录需根据实际情况记录判断。



血样采集

- Eg: 给药前0h (给药前60分钟内)、给药开始后30分钟、**给药结束即刻**、给药开始后1.5小时、3小时、6小时、12小时、24小时 (第2天)、48小时 (第3天)、72 小时 (第4天)、96小时 (第5天)、168小时 (第8天)、264小时 (第12天)、408小时 (第18天)、504小时 (第22天)、840小时 (第36天)、1176小时 (第50天)、1512小时 (第64天)、2016小时 (第85天) 共计19个PK采样点, 每管采血5 mL至**促凝剂促凝管中**, **室温静置凝集至少30min**。
- **不要漏掉免疫原性管的采集。**



皮下注射

- 皮下注射：注射部位要统一
- 心电图：加强监测频率



安全性

- 密切关注受试者安全性：常见：**发烧、皮疹、输液反应**等…
- **免疫原性：**
- **时间点：**根据发生免疫应答的类型（中和抗体、细胞介导的免疫应答）、药物峰浓度、预期出现临床反应的时间、停止治疗后的免疫应答而定
- *Eg: 输注前0时（给药前60分钟内）、408小时（第18天）、1176小时（第50天）、2016小时（第85天）*
- 如果受试者在第85天访视中免疫原性检测发现ADA（抗药物抗体）阳性，则需要额外的访视**直至确认ADA（抗药物抗体）阴性或者研究者认为达到稳定状态。**



药效动力学

- **药效学指标**： E_{max} 、 $AUEO-t$ 及其与药物浓度的相关性，药效学等效
- 选择最敏感的人群、剂量、给药途径
- Eg：贝伐珠单抗---*VEGF*、利妥昔单抗---*CD19+*、*CD20+*的B细胞数目



生物类似药留样

A minimum of 10 dosage units each of the proposed biosimilar, reference product and, if applicable, comparator product, depending on the amount of product within each unit. In general, this should provide for a total product mass of equal to or greater than 200 mg in a volume equal to or greater than 10 mL

候选药及参照药各自留样10支或者10ml (至少200mg)

For multi-site studies, 3 or more dosage units each of the proposed biosimilar, reference product, and, if applicable, comparator product, at the site where the highest number of patients enrolled, and 1 or more dosage units from the next highest enrolling sites until the minimum recommended total number of retained samples is met.

多中心研究时，入选受试者最多的中心至少留样3支，其他中心至少1支，总量至少10支





生物样本分析概述

相关法规

- **TK/PK (大小分子均使用)**

- CFDA “9012 生物样品定量分析方法验证指导原则”，2015药典
- FDA: Guidance for Industry – Bioanalytical Method Validation. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research, Center for Veterinary Medicine. May 2018.
- European Medicines Agency “Guideline on bioanalytical method validation”, 2011

- **ADA&Nab**

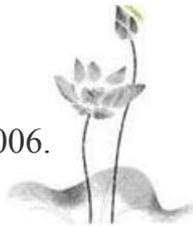
- CFDA “Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies”, effective September 01, 2017
- FDA Guidance “Assay Development and Validation for Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products” Jan2019.
- EMEA, Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-Derived Therapeutic Proteins.
- EMEA/CHMP/BMWP/14327/2015.

- **BE&Biosimilar**

- White paper: Systematic Verification of Bioanalytical Similarity Between a Biosimilar and a Reference Biotherapeutic: Committee Recommendations for the Development and Validation of a Single Ligand-Binding Assay to Support Pharmacokinetic Assessments

- **Biomarker/PD**

- Fit-for-Purpose Method Development and Validation for Successful Biomarker Measurement. Jean W. Lee et al. 2006. Pharmaceutical Research, Vol. 23, No. 2, 312-328.



药物类型和使用仪器

- **大分子**（酶标仪，MSD, Gyros etal）
- **蛋白**（统称）：多肽和蛋白（包含 Peylated drug 和融合蛋白）、抗体类、双特异性抗体、ADC等药物
- **基因治疗**：RNA和核酸药物等
- **疫苗**：病毒、细菌等
- **全血及全血成分**：合成白蛋白、血红蛋白、VIII等
- **组织**：各种组织干细胞等
- **小分子 (LC/MS/MS)**
- 分子量低于1000化合物或者多肽



TK/PK方法验证和应用

1. 大分子和小分子**定量原则一致**，使用法规、白皮书以及具体验证规范均不一致。这些不一致均由化合物性质和采用方法决定的。

2. 人体内源性相关的多肽类和蛋白类药物相对多于小分子药物，所以这种内源性物质做验证是注意**标曲基质的选择、选择性&基质效应、特异性、稳定性**等操作均会不一致。

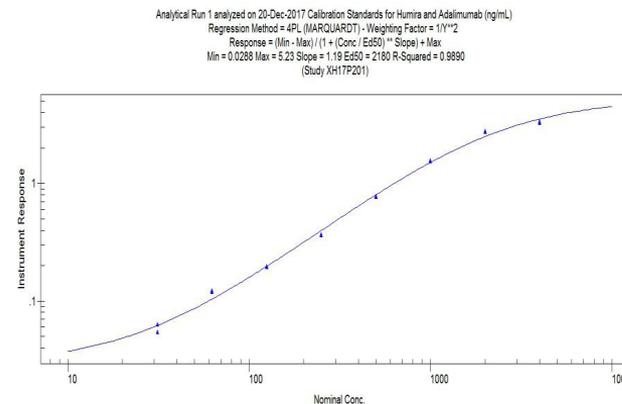
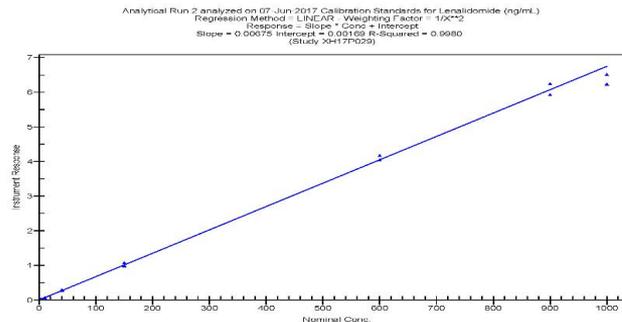
- 标准曲线（灵敏度）
- A&P（精密度&准确度）
- 选择性&基质效应
- 稀释线性
- 特异性
- 稳定性



TK/PK方法验证和应用

标准曲线 (灵敏度)

- 给药剂量的限制
- 虽然没有生物利用度，药物吸收程度，有效成分，结合或者是自由药物都影响灵敏度
- 分析方法的限制



TK/PK方法验证和应用

- **大6 A&P（精密度&准确度） VS 小3A&P**
- 每个浓度水平的质控样品批内和批间的变异系数不超过**20.0%**（ULOQ和LLOQ，不超过**25.0%**）；
- 每个浓度水平的质控样品批内和批间的偏差不超过**± 20.0%**（ULOQ和LLOQ，不超过**± 25.0%**）；
- 方法总误差（即偏差绝对值与变异系数之和）不超过**30.0%**（ULOQ和LLOQ，不超过**40.0%**）。
- **大A&P接受标准以上标准， VS 小A&P 15&20&30 etal**



TK/PK方法验证和应用

稀释线性

• 大分子

- 进行稀释实验的另一目的是考察方法是否存在“前带”或“钩状”效应，即高浓度分析物引起的信号抑制。稀释线性考察中，稀释至定量范围内的每个QC样品经稀释度校正后的回算浓度应在标示值的**±20%**范围内，且所有QC样品回算终浓度的精密度不超过**20%**。
- 以上稀释线性样品**至少做5套**，那线性范围内的稀释倍数可以接受。

• 小分子

- 合适稀释倍数稀释至定量范围内的每个QC样品经稀释度校正后的回算浓度应在标示值的**±15%**范围内，且所有QC样品回算终浓度的精密度不超过**15%**。
- 以上稀释线性样品**至少做6次**，验证稀释倍数可以接受。

TK/PK方法验证和应用

大分子

- 选择性&基质效应：LLOQ, ULOQ,
- 10 个基质
- 特异性：
 - 生物体内内源性物质结合和检测干扰
 - 活性部位结合
 - 体内药物代谢产物干扰
- 稳定性（不检测全血稳定性）：血清
- RT半小时之内会直接凝血

小分子

- 选择性&基质效应：LLOQ, ULOQ,
- 6 个基质
- 特异性：
 - 根据需要
- 稳定性（检测全血稳定性）：血浆

TK/PK方法验证和应用

• 大分子

➤ 样品采集

- 血清：采用促凝管采血，室温放置半小时，2500 g离心 15分钟。
- 采血点一般持续时间偏长
- 多肽类药物一般需要一些特殊稳定剂或者是特殊采血管

小分子

➤ 样品采集

- 血浆：采用抗凝管采血，2500 g离心 10分钟。
- 采血点一般持续时间较短

TK/PK方法验证和应用

大分子

- **样品分析和重分析**: 仪器精密度和分析物性质决定接受标准**20%**、每块板为一个分析批、每个受试者样品很少能够在同一块板分析、复孔分析、**CV%**、标曲范围窄，重分析样品多
- **ISR**: 公式、接受标准**30%**，标曲范围窄，一定注意稀释度以及原稀释倍数相同且浓度值最好大于 $3 \times \text{LLOQ}$
- **平行性**: 大分子一般需要测试基质差异性

小分子

- **样品分析和重分析**: 仪器精密度和分析物性质决定接受标准**15%**、每块板为一个分析批、每个受试者样品能够在同一块板分析、单孔分析
- **ISR**: 公式、接受标准**20%**
- **平行性**: 小分子一般不进行测试



案例分析

举例：审评中心临床研究设计考虑要点

关于“贝伐珠单抗注射液生物类似药临床研究设计及审评的考虑”征求意见通知

发布日期：20170719

贝伐珠单抗注射液（Bevacizumab）由瑞士罗氏公司研制开发，商品名为安维汀（Avastin）。2004年2月首先被美国FDA

关于征求“注射用曲妥珠单抗生物类似药临床研究设计及审评考虑要点”意见的通知

发布日期：20171031

注射用曲妥珠单抗（Trastuzumab）是由瑞士罗氏公司研制开发，商品名为赫赛汀（Herceptin）。1998年9月首先被美国FDA批准上市，2002年获准进口我国。曲妥珠单抗在美国的专利已于2014年7月到期，美国专利中将于2019年6月到期，国内

发布日期 20190301

栏目 生物制品评价>>临床安全性和有效性评价

标题 阿达木单抗注射液生物类似药临床试验设计考虑要点

作者 化药临床一部



关于贝伐珠单抗注射液生物类似药临床研究设计及 审评的考虑

- 前言
- 贝伐珠单抗生物类似药临床研究策略
- 贝伐珠单抗临床研究设计要点
- 小结



贝伐珠单抗临床研究设计及审评的考虑

• 临床比对研究

- 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物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。
- 因为缺乏合适的药效学终点，因此，当前国内外贝伐单抗生物类似药的临床研究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。



药代动力学比对研究（PK 比对研究）

- **试验设计：**参照一般**生物等效性研究**的设计，结合贝伐珠单抗生物类似药半衰期较长（18-20 天），具有免疫原性等特点，本品不适用于交叉设计评价其生物等效性，建议采用**随机、双盲、两组、平行对照的试验设计**。
罗氏公司生产的贝伐单抗存在欧洲来源和美国来源的产品，中国上市贝伐单抗为欧洲来源产品，因此应当选择欧洲来源产品为对照药。
- **单次给药** PK 比对研究易于比较出组间差异，因而推荐进行单次给药的 PK 比对研究。



贝伐珠单抗临床研究设计及审评的考虑

- **多次给药 PK** 比对研究不如单次给药 PK 比对研究敏感，但可以间接反映贝伐珠单抗药物剂量依赖和时间依赖性相关的**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，同时考察多次给药的 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**：**健康志愿者**是较为理想的均质性受试人群，能更好的反映出候选药与原研药之间的 PK 差异。由于研究主要目的是考察相似性，无需考虑性别差异，因此通常选择健康男性志愿者，而不必兼顾男女受试者。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研究。



贝伐珠单抗临床研究设计及审评的考虑

- **剂量及给药途径**：研究以证实 PK 相似性为目的，因此**不要求必须采用临床推荐剂量**。原研药贝伐珠单抗在 $1 \text{ mg/kg} \sim 10 \text{ mg/kg}$ 的剂量范围内，其**药代动力学呈线性关系**，故而可选择在此范围内的一个剂量。若选择健康受试者，从**保护受试者**的角度，应在检测方法学**最低定量下限**允许的情况下，尽量选择较低给药剂量。同时较低的给药剂量更易于比较出候选药与参照药之间的差异。因此单次给药 PK 比对研究中推荐选择给药剂量为 1 mg/kg ，其他剂量如 3 mg/kg 或者 5 mg/kg 也是可以接受的。给药途径选择静脉给药，与原研药一致。**静脉给药时应注意控制输注速度，尽量使给药结束的时间一致，以便更利于进行相似性评价。**



贝伐珠单抗临床研究设计及审评的考虑

- **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， $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 是判断生物等效性的主要参数。但是在生物类似药的生物等效性评价中，选择 AUC_{0-t} 还是 $AUC_{0-\infty}$ 作为终点，尚存在一定争议。
- FDA 在其生物类似药指导原则中静脉给药倾向于选择 $AUC_{0-\infty}$ 作为主要研究终点。
- 我们认为 **AUC_{0-t}** 是通过实际测量值计算获得的，考虑到生物类似药药代动力学的特性和实际研究过程中取血点设计的相关性，推荐 **AUC_{0-t} 作为主要研究终点指标**。 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 作为次要研究终点重点进行比较分析。等效性界值根据常规建议设定为 **80%-125%**。



贝伐珠单抗临床研究设计及审评的考虑

- **样本量**：样本量根据设定的**等效性界值**（80%-125%）、**置信区间**（90%以上）、**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**药代参数变异**情况，建议研发企业根据自身情况和开发目标适当扩大样本量以防后续研究分析中样本数量不足。



谢 谢！

