

**托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、托珠单抗生物类似药临床试验路径.....	2
三、托珠单抗生物类似药临床试验设计考虑要点.....	2
(一) 健康受试者药代动力学比对研究.....	2
(二) 患者临床有效性比对研究.....	4
(三) 其他需要关注的问题.....	5
四、小结.....	6
五、参考文献.....	7

一、概述

托珠单抗注射液（Tocilizumab）由 Chugai Pharma Manufacturing Co.,Ltd.（罗氏公司）生产，采用哺乳动物细胞（CHO）表达的人源化抗人白介素 6 受体单克隆抗体制剂，商品名为：雅美罗（Actemra）。通过阻断白介素 6 与可溶性及膜结合的白介素 6 受体结合，抑制白介素 6 的信号转导，从而减少病理性炎症反应。托珠单抗自 2009 年 2 月起陆续在欧盟、美国、日本等多个国家和地区获准上市，获批的适应症包括：成人类风湿关节炎（RA），多关节型幼年特发性关节炎（pJIA）、全身型幼年特发性关节炎（sJIA）、巨细胞动脉炎（GCA）、CAR-T 引起的细胞因子释放综合征（CRS）、Castleman’s 病和 Takayasu 氏动脉炎等。目前，托珠单抗在我国获批的适应症包括 RA 和 sJIA^[1]。

托珠单抗注射液原研产品分子保护的专利已到期^[2]，国内外众多制药企业纷纷加入其生物类似药的研发过程中。为了更好地推动生物类似药的开发，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）》^[3]（以下简称《指导原则》）基础上，我们结合该品种的特点及研发企业相关问题的沟通交流情况，讨论形成了托珠单抗生物类似药临床试验研究设计要点，以期为业界提供参考。

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、托珠单抗生物类似药临床试验路径

原则上，药代动力学比对试验需要进行 1 项健康受试者单次给药药代动力学比对研究，验证候选药与参照药 PK 特征的相似性。临床比对研究建议选择原研进口获批 RA 适应症人群，与参照药进行 1 项“头对头”比较的临床等效性研究以支持其按生物类似药注册上市。

如生物类似药产品已在境外完成了系统的临床研发，并通过全面评估认为境外数据可证明生物类似药与参照药具有相似性，可在中国境内仅开展桥接研究将全面的境外临床数据部分外推至大陆境内人群。

三、托珠单抗生物类似药临床试验设计考虑要点

生物类似药临床比对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。临床研究用原研参照药应符合《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）健康受试者药代动力学比对研究

试验设计：参照一般生物等效性研究的设计，结合托珠单抗生物类似药半衰期较长（稳态浓度下，每四周给药一次，

4mg/kg 时为 11 天， 8 mg/kg 时为 13 天)，具有免疫原性等特点，建议采用随机、平行对照、单次给药的试验设计。

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参照药之间的 PK 差异。PK 比对研究的主要目的是考察相似性。

剂量及给药途径：参照药的临床研究结果显示，4mg/kg 的消除方式是非线性清除与线性清除混合，而 8mg/kg 则是线性消除为主，非线性消除的情况下个体间的变异因素更多，但从保护受试者的角度和比较两种制剂间的 PK 相似性，建议 PK 比对研究剂量为 4mg/kg。给药途径与参照药一致。静脉给药时应注意控制输注速度，给药时长应尽量一致。在安全性可以接受的前提下，也可以采用临床推荐剂量 8mg/kg。

终点指标与界值：参照药在类风湿关节炎（RA）患者的 $t_{1/2}$ 呈浓度依赖性。我们推荐 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 作为主要研究终点指标。 AUC_{0-t} 作为重要的次要研究终点进行比较分析。等效性界值 90% 置信区间根据常规建议设定为 80%-125%。建议根据参照药的药代动力学特性和药代动力学研究一般原则合理设置取血点，以便充分表征候选药与参照药的 PK 相似性^[5]。

样本量：试验前需充分估计所需的样本量，通常 α 取双侧 0.1（双单侧 0.05），检验效能至少为 80%。样本量估算时应充分考虑个体变异和评价指标的制剂间差异等。

（二）患者临床有效性比对研究

试验设计：患者临床有效性比对研究目的是证明类似药与参照药临床疗效相似，应以参照药为对照，进行随机、平行对照的等效性设计。

研究人群：相关指导原则均建议选择最敏感的患者群体和临床终点，以便能敏感地检测生物类似药和参照药在临床疗效是否一致。参照药首个获批适应症为 RA，且在该适应症人群中可供参考的临床试验数据更为充分。建议临床比对研究受试者选择对至少一种改善病情的抗风湿药物（DMARDs）反应不佳的中至重度活动性 RA 患者。

给药方案/剂量：参照药在不同适应症中推荐剂量大致相同，但不同国家或地区的起始剂量存在差异（美国为 4mg/kg 每 4 周一次，欧盟和中国为 8mg/kg 每 4 周一次），因此建议临床比对研究给药剂量应与参照药国内批准的给药方案一致（推荐剂量 8mg/kg，每 4 周静脉滴注 1 次），允许根据说明书进行必要的剂量调整，与甲氨蝶呤或其他 DMARDs 联用。

研究终点：达到 ACR20 的受试者所占百分比是 RA 适应症的常用疗效指标，能客观地反应疗效，且易于检测评价，已用于英夫利西单抗、阿达木单抗等多个生物类似药的临床比对研究，建议托珠单抗生物类似药的临床比对研究也以第 24 周达到 ACR20 的受试者比例作为主要的疗效相似性评价

指标。

等效性界值：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。RR与RD在大部分情况下也是相当的。根据参照药 LITHE、OPTION 和 TOWARD 等 3 项临床研究荟萃分析结果,并结合其他同品种生物类似药临床研究,建议按 RD 的双侧 95%置信区间等效性界值设定为 $\pm 13.7\%$ ^[6-8]。

(三) 其他需要关注的问题

1. 安全性和免疫原性研究

安全性方面应通过研究证明候选药与参照药不具有临床意义的差别,重点关注候选药在重要的安全性特征方面是否与参照药存在临床意义的差别。

免疫原性研究应贯穿在生物大分子药物整个研发过程中。免疫原性主要通过检测抗药抗体(anti-drugs antibodies, ADA)和中和抗体(neutralization antibody, Nab)的发生率来评价。

托珠单抗原研产品的临床研究结果显示,在6个月的对照临床试验中,共2876名患者接受了抗托珠单抗抗体的检测。有46名患者(1.6%)抗托珠单抗抗体阳性,30名(1.1%)患者产生了中和抗体。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）与临床有效性比对研究在同一项临床试验中进行。建议所有受试者均应进行免疫原性的考察，采样时间点设置应至少包括首次给药前，第4周或/和第12周，及末次给药后一个月，进而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。同时，所涉及研究应证明生物类似药与参照药在免疫原性方面不具有临床意义的差别。

2. 患者药代动力学研究

患者多次给药 PK 比对研究可以间接反映托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、新生儿 Fc 受体（neonatal Fc receptor, FcRn）介导等相关的药物清除。建议在临床有效性比对研究同时考察多次给药的 PK 特征，以期为托珠单抗生物类似药的相似性评价提供支持。

四、小结

托珠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要求，结合产品特点，有针对性的进行临床比对研究设计，从而支持候选药按生物类似药获批上市。

本文中所述观点仅代表当前审评认知，诚挚期盼业界提

出宝贵意见和建议，以便后续完善。也期望随着生物类似药的研究不断深入，对生物类似药临床研发的认知更加清晰。

五、参考文献

1. 国家药品监督管理局.托珠单抗注射液说明书.2020.
2. Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? *Nat Rev Drug Discov.* 2012 Jun 1;11(6):426-8.
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.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>.
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.<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2042>.
6. Kremer J M, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: Results from the double - blind treatment phase of a randomized placebo - controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2011, 63(3):609-621.
7. Smolen J S, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial[J]. *lancet*, 2008, 371 (9617):987-997.
8. Genovese M C, Mckay J D, Nasonov E L, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study[J]. *Arthritis and rheumatism*, 2008, 58(10):2968-2980.