

注射用奥马珠单抗生物类似药临床试验 指导原则（试行）

2021年2月

目 录

一、概述.....	1
二、注射用奥马珠单抗生物类似药的临床研究路径	2
三、注射用奥马珠单抗生物类似药的临床试验设计要点	2
(一) 健康受试者药代动力学比对试验.....	2
(二) 临床有效性比对试验	4
四、其他需要重点关注的问题	7
(一) 参照药.....	7
(二) 安全性和免疫原性	8
(三) 患者药代动力学研究	8
(四) 适应症外推	9
(五) 其他临床终点观察	9
五、小结.....	9
六、参考文献.....	10

一、概述

注射用奥马珠单抗（Omalizumab）是一种重组的人源化抗 IgE（免疫球蛋白 E）单克隆抗体，是全球首个批准治疗 IgE 介导的中至重度过敏性哮喘的靶向生物制剂。原研药于 2002 年首先在澳大利亚上市，已在超过 90 个国家或地区获得批准，包括美国、欧盟、日本等。我国于 2017 年批准进口注射用奥马珠单抗原研药（商品名：茁乐/Xolair，剂型：冻干粉针剂），用于 IgE 介导的中至重度过敏性哮喘^[1,2]。

注射用奥马珠单抗的活性成份专利已分别于 2016 年和 2018 年在中国和美国到期，已有多家企业申请按照生物类似药路径进行研发。

为进一步明确临床研究技术要求，提高企业研发效率，本文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）》基础上（以下简称《指导原则》）^[3]，结合注射用奥马珠单抗的特点，阐述其生物类似药临床研究策略和临床试验设计要点，为企业提供参考的研发路径。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着注射用奥马珠单抗生物类似药相关研究的进展及实践经验的积累，将不断完善本指导原则的内容。

二、注射用奥马珠单抗生物类似药的临床研究路径

根据《指导原则》，生物类似药研发总体思路是通过系统的比对试验证明候选药与参照药的相似性为基础，支持其安全性、有效性和质量可控等方面与参照药的相似性。因此，注射用奥马珠单抗生物类似药应依据逐步递进的原则，分阶段进行药学、非临床、临床比对研究，通过前期药学和非临床的全面比对试验证明候选药与参照药相似，在此基础上方可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。

原则上，药代动力学比对试验需要进行一项健康受试者单次给药药代动力学生物等效性研究，验证候选药与原研药 PK 特征的相似性；临床有效性比对试验需要进行一项与参照药“头对头”比较的临床等效性研究。

建议注射用奥马珠单抗生物类似药的药代动力学比对试验设计为与参照药对比的 PK 生物等效性研究，临床有效性比对试验可以采用以哮喘急性发作为主要终点指标的临床等效性研究，同时，以血清游离 IgE 为 PD 指标检测体内药效学过程的等效性。

三、注射用奥马珠单抗生物类似药的临床试验设计要点

（一）健康受试者药代动力学比对试验

试验设计：注射用奥马珠单抗半衰期约 26 天^[1]，且具有潜在免疫原性，建议采用以原研药为参照药，单次给药的随

机、双盲、平行对照的试验设计，评价其 PK 特征的生物等效性。

研究人群：选择健康受试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 PK 特征的一致性。由于研究主要目的是考察相似性，无需考虑性别差异，可以仅选择男性受试者。

剂量及给药途径：在上臂的三角肌区进行皮下注射给药。每例受试者的给药时间点应尽量固定。根据参照药说明书剂量表，按照患者给药前血清总 IgE 水平 (IU/ml) 和体重 (kg) 决定给药剂量，单次给药剂量范围为 75 - 600 mg (体重 30-90kg) [1]。通常，给药剂量应能在研究人群中敏感地分辨候选药和参照药 PK 特征差异，结合保护健康受试者及满足检测方法最低定量下限要求考虑，建议选择 150mg。

PK 指标与等效性判定标准：PK 比对试验主要终点指标的选择是等效性评价的关键。根据生物等效性研究相关指导原则， $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 是判断生物等效性的主要参数，因此推荐 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 作为主要终点指标， AUC_{0-t} 、 t_{max} 、Vd 和 $t_{1/2}$ 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%。需要测定血清总奥马珠单抗（即游离奥马珠单抗和与 IgE 结合的奥马珠单抗的总和）的浓度。

样本量：通常 90% 置信区间可接受的等效性判断界值为 80%-125%，估算样本量时把握度至少取 80%。还应结合参

照药既往信息及药代参数变异情况综合考虑。

(二) 临床有效性比对试验

试验设计：以原研药为参照药，采用随机、双盲、平行对照的试验设计。

研究人群：建议选择 IgE 介导的过敏性哮喘的患者，在符合说明书^[1]要求的基线 IgE 水平 ≥ 30 IU/ml 患者中，根据基线血清总 IgE 水平选择敏感人群（哮喘急性发作风险高的患者人群）；要求年龄 18-65 岁，体重在 40-90kg 之间；排除因非过敏性原因导致血清 IgE 升高的患者，排除正在服用影响 IgE 水平的药物的患者。

考虑到本试验为非固定剂量给药，给药剂量和频率根据基线 IgE 水平和体重确定，建议纳入受试者的基线 IgE 水平、体重等应在两组间尽可能均衡。

剂量及给药途径：在上臂的三角肌区进行皮下注射给药。每例受试者的给药时间点应尽量固定。按照说明书^[1]，给药剂量和频率取决于受试者基线血清总 IgE 水平和体重，剂量范围为 150-600mg(体重 40-90kg)，每 2 周或 4 周给药 1 次。

按照受试者基线 IgE 水平和体重计算的给药剂量（单位：mg）

	体重 (Kg)				
血清总 IgE(IU/ml)	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90
每 4 周给药 1 次					
$\geq 30-100$	150	150	150	150	150
>100-200	300	300	300	300	300
>200-300	300	300	450	450	450

>300-400	450	450	450	600	600
>400-500	450	600	600		
>500-600	600	600			
>600-700	600				
每 2 周给药 1 次					
>400-500				375	375
>500-600			375	450	450
>600-700		375	450	450	525
>700-800	375	450	450	525	600
>800-900	375	450	525	600	
>900-1000	450	525	600		
>1000-1100	450	600			
>1100-1200	525	600	禁用-尚未获得推荐给药剂量的数据		
>1200-1300	525				
>1300-1500	600				

主要终点指标与等效性判定标准：主要终点指标应基于能证明候选药与原研药临床相似且能敏感甄别出两者临床疗效差异。

哮喘急性发作（发作率或发作次数）是评估哮喘控制的常用临床疗效终点。原研药获批哮喘适应症时的关键 III 期临床试验的主要终点指标也为哮喘急性发作。因此，建议临床有效性比对试验可以采用以哮喘急性发作（发作率或发作次数）为主要终点指标的临床等效性研究。

IgE 是过敏性哮喘气道炎症的核心，介导过敏性炎症级联反应。注射用奥马珠单抗靶向血清游离 IgE，通过与 IgE 特异性结合，降低血清游离 IgE 水平，抑制 IgE 与效应细胞

结合，减少炎症细胞激活和炎性介质释放，从而阻断过敏反应，发挥对过敏性哮喘的临床治疗作用。因此，血清游离 IgE 是注射用奥马珠单抗靶点药理机制和体内药效过程的核心 [4,5,6.]。原研药临床研究证明，25ng/mL 是与临床疗效相关的平均血清游离 IgE 水平，平均血清游离 IgE 水平降至平均 25ng/mL 的目标时，能够确保至少 95% 的患者个体达到低于 50ng/mL 的水平 [7,8]，根据 III 期试验结果，血清游离 IgE 水平达到 50ng/mL 的患者通常达到了过敏性哮喘的良好控制 [6]。维持平均血清游离 IgE 水平低于 25 ng/mL 需要的注射用奥马珠单抗的剂量为每 4 周 $0.016 \text{ (mg/kg)} / \text{(IU/mL)}$ [9]。因此，根据每 4 周 $0.016 \text{ (mg/kg)} / \text{(IU/mL)}$ 标准制定了给药剂量表，以患者个体血清总 IgE 水平 (IU/mL) 和体重 (kg) 来决定给药剂量 (mg)，以确保给药后患者可以达到过敏性哮喘良好控制的血清游离 IgE 水平 50ng/mL。基于原研药临床研究数据，给药后 6 周至 8 周 (通常为给药 2 次或 3 次) 后，血清游离 IgE 水平接近 25ng/mL，至少经过 12-16 周能显示出有效性 [1,6]。因此，相同给药剂量下的血清游离 IgE 的降低程度是可比的，且在给药 6 周至 8 周 (通常为给药 2 次或 3 次) 后，可以达到与临床疗效相关的平均血清游离 IgE 水平 25ng/mL，给药 12-16 周显示临床疗效。在原研药的各剂型产品转换和儿童适应症扩展中，使用了血清游离 IgE 和血清总 IgE 作为主要终点指标进行研究与分析，已积累了一定的

实践经验^[10]。在公开发表的文献中，也通过荟萃分析的方法对血清 IgE 作为与临床疗效相关的血清学指标的可行性进行了论证^[4,5,6,11]。因此，血清游离 IgE 应作为 PD 指标，用于描述两制剂的体内药效学过程，并评估二者的生物等效性。

综上，临床有效性比对试验可以采用以哮喘急性发作为主要终点指标的临床等效性研究，同时，以血清游离 IgE 为 PD 指标检测体内药效学过程的等效性。为了采集足够的哮喘急性发作事件，建议纳入哮喘急性发作风险高的患者人群，设计足够长的研究时间（至少 28 周），并考虑到可能影响哮喘发作的内因和外因（如季节）。以血清游离 IgE 的谷浓度（C_{min}）和谷浓度（C_{min}）<25 IU/mL 的受试者比例（%）量化评估体内药效学过程的生物等效性，至少包括两个评估时点（如给药后 16 周和 28 周）。

样本量：应满足哮喘急性发作主要终点指标计算，还应结合原研药既往信息及药代参数变异情况综合考虑。

检测方法学：血清 IgE 水平的测定与检测方法的敏感性和特异性高度相关。应对检测方法、方法验证、质控程序和重要参数等进行规定。

四、其他需要重点关注的问题

（一）参照药

应尽可能选择中国市售产品作为参照药，临床研究用原研参照药应符合《指导原则》^[3]、《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)^[12]要求。

(二) 安全性和免疫原性

收集试验中的安全性数据,包括:生命体征、体格检查、实验室检查、心电图、不良事件和不良反应、免疫原性等。需要对组间不良反应的发生类型、严重程度和发生频率等进行比较,尤其是原研药已知的重要不良反应。

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(Nab)的发生率来评价。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)与临床有效性比对试验在同一项临床试验中进行。推荐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、半程治疗、及末次给药后,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。

(三) 患者药代动力学研究

建议在进行患者临床比对试验时同步开展多次给药 PK

研究，以评估候选药与参照药在患者中的 PK 相似性。推荐通过描述性统计，比较药代动力学关键参数的相似性。

（四）适应症外推

适应证外推（extrapolation）是指在生物类似药研发中批准一个没有与原研药进行直接临床比对试验的适应症^[13]。如果在原研药已批准适应症某一个人群中完成了生物类似药的系统比对研究，那么候选药就有可能基于已有的数据和信息寻求原研药已批准其他相同作用机制适应症的获批。具体需参照中心关于生物类似药适应症外推相关技术要求。

目前，注射用奥马珠单抗原研药在境外已批准用于过敏性鼻炎哮喘和慢性特发性荨麻疹，但在我国仅批准过敏性鼻炎一个适应症。故按照生物类似药研发路径完成研究并通过技术审评的品种，目前仅可获得与原研药相同的过敏性鼻炎相关适应症。

（五）其他临床终点观察

在临床有效性比对试验中，建议以肺功能（如第一秒用力呼气容积[FEV1]、气道峰流量[PEF]），哮喘控制测试（ACQ），哮喘生活质量问卷（AQLQ），缓解药物的使用等哮喘常用临床观察指标作为次要终点指标进行统计分析，以辅助临床疗效相似性的判断。

五、小结

注射用奥马珠单抗生物类似药研发路径应遵循生物类

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，以能证实候选药与参照药相似性为目标，同时兼顾该品种的特性，进行有针对性的临床比对试验设计。

鉴于全球尚无产品按照注射用奥马珠单抗生物类似药的临床研发路径获得上市批准，临床试验设计与实施的经验有限，鼓励企业积极与药审中心进行沟通，以建立更广泛的共识。

六、参考文献

1. 国家药品监督管理局. 注射用奥马珠单抗说明书. 2018
2. 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 2018 注射用奥马珠单抗治疗过敏性哮喘的中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018 (3) .
3. 国家食品药品监督管理总局. 生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）[EB/OL].(2015-02-28). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/115103.html>.
4. Rivière G, Yeh CM, Reynolds C, et al (2011), Bioequivalence of a Novel Omalizumab Solution for Injection Compared with the Standard Lyophilized Power Formulation. *Bioequiv Availab*; 3(6):144-150.
5. Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautier A, Jimenez P (2009) , Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma. *Br J Clin Pharmacol* 68: 61-76.
6. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, et al. (2009), Asthma symptoms re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 123: 107-113.
7. Hochhaus G, Brookman L, Fox H, et al (2003), Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin*; 19:491-498.
8. Ädelroth E, Rak S, Haahtela T, et al(2000). Recombinant humanized mAb-E25, an

anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*; 106;253-9

9. European Medicines Agency. Xolair: EPAR-Scientific Discussion[EB/OL]. (2005-11-25).

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/xolair-epar-scientific-discussion_en.pdf.

10. European Medicines Agency. Xolair-H-C-606-0018: EPAR-Assessment Report-Variation[EB/OL]. (2009-08-13).

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xolair-h-c-606-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

11. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, et al (2015), Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma uncontrolled with standard therapy. *Allergology International* 64 (2015) 364-370.

12. 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)(2019-05-27).

<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/338047.html>.

13. U.S. Food and Drug Administration. Biosimilar Product Regulatory Review and Approval[EB/OL].

<https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm581309.pdf>.