

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.04.001

· 专家论坛 ·

生物类似药物曲妥珠单抗临床研究的启示和思考

郭玮, 陈玉琴, 王军志(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)



王军志,男,甘肃兰州人,1977年考入兰州医学院,先后获学士和硕士学位,1993年获得日本国立三重大学博士学位,1995年回国后在中国药品生物制品检定所(现中国食品药品检定研究院)工作至今,现任中检院副院长、生物制品检定首席专家、研究员。主要学术任职包括WHO生物制品标准化和评价合作中心(中国)主任、WHO生物制品标准化专家委员会委员、美国药典委员会生物制品分析专业委员会委员、国家药典委员会生物技术专业委员会主任委员、中国药学会生物药品与质量研究专业委员会主任委员、第四军医大学和军事医学科学院客座研究员/博士生导师。主要从事生物药品质量控制和安全评价关键技术研究,先后主持“863”、“重大新药创制”等16项国家级课题,整体提高了我国生物药品质量控制及安全保障能力。以第一或通讯作者发表论文142篇,其中包括在

NEMJ、*Nature* 系列、*Lancet* 等杂志发表的SCI收录论文53篇;获发明专利授权6项;主编专著3部;获国家科技进步二等奖3项,国家技术发明二等奖1项,省部级科技奖6项。先后获国务院政府特殊津贴、中华预防医学会公共卫生与预防医学发展贡献奖、中央国家机关五一劳动奖章、全国先进工作者、白求恩奖章等荣誉。

[摘要] 生物类似药物(biosimilar)是与原研药物(originator)高度相似,并且在纯度、活性和安全性上与后者没有任何临床意义差异的生物制品。但生物制品的结构复杂,生产工艺繁琐且可变性大,故生物类似药物与原研药物仅仅类似,却不完全相同。因此,对于生物类似药物的研发,只有通过理化性质检测、临床前研究和临床试验确认生物类似药物与原研药物之间的相似性,并经监管机构审批后,才可以作为Biosimilar推出。低分子量的生物类似药物于2006年开始面世,高分子量的单克隆抗体类生物类似药物直到2013年才被欧洲药监局(EMA)批准上市,未来10年将是全球生物类似药物研发的高峰时期。笔者试图通过介绍欧洲药监局对研发生物类似药物的指导原则,并以抗癌药物曲妥珠单抗(trastuzumab)的生物类似药物临床试验为例,阐述单抗类生物类似药物临床试验设计和应用中的多项关键问题,特别是临床试验敏感人群的选择、适应证外推、临床试验终点的确定、与原研药物可否互换、上市后监督及生物类似药物说明书中应列出商品名等问题。对用于治疗癌症等威胁生命的疾病的生物类似药物的研发和审评,必须采取一种更为谨慎的做法,以确保生物类似药物与原研药物在安全性和有效性上高度相似。

[关键词] 单克隆抗体;生物类似药物;临床试验设计;曲妥珠单抗

[中图分类号] R967; R969; R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)04-0359-07

Considerations for biosimilar monoclonal antibody development: Lessons learned from clinical trials of trastuzumab

Guo Wei, Chen Yuqin, Wang Junzhi (National Institute for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

[Abstract] A biosimilar product is defined as a biologic medical item that is highly similar to and clinically not different from the originator or reference product in terms of safety, purity, and potency. Given their structure complexity and manufacturing process variability, a biosimilar can only be defined as similar, but not identical. To support a demonstra-

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(No. 2012ZX09304010, No. 2014ZX09304311001)。Project supported by the National Science and Technology Major Projects for “Major New Drug Innovation and Development” (No. 2012ZX09304010, No. 2014ZX09304311001)

[作者简介] 郭玮(1955-),女,辽宁省锦州市人,副研究员,主要从事单克隆抗体等生物制品的研发和质量评价研究, E-mail: guowei@nifdc.org.cn

[通信作者] 王军志(Wang Junzhi, corresponding author), E-mail: wangjz@nifdc.org.cn

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.3872/j.issn.1007-385X.2014.04.001.html>

tion of biosimilarity, a series of tests, including physicochemical analysis, pre-clinical studies and clinical trials, should be taken between the biosimilar and the originator, as well as approval by the authority before being marketed. The biosimilar of low molecular weight biologics was marketed in 2006, the new class of biosimilars, monoclonal antibodies (mAbs), was not approved by the European Medicines Agency (EMA) until 2013, next decade will be the fastigium of biosimilar development. In this paper, we will outline the EMA guidelines for monoclonal antibody biosimilar products and review the clinical trials of trastuzumab, an anti-HER2 monoclonal antibody indicated for breast cancer. A particular focus of discussion will be the clinical trial-related issues including trial design, selection and recruitment of sensitive study populations, extrapolation of indications, interchangeability with the reference product, post-authorization pharmacovigilance and final product labeling. Taking the EMA guidelines in account together with the lessons from previous clinical trials of trastuzumab, we strongly suggest that more precautions should be taken when biosimilar drugs are subject to evaluation and approval to ensure the efficacy and safety profiles are highly similar to those of their reference products for the safety of patients, particularly those with life-threatening diseases, such as cancer.

[**Key words**] monoclonal antibody; biosimilar; clinical trial design; trastuzumab

[Chin J Cancer Biother, 2014, 21(4): 359-365]

近年来,抗体药物已经成为治疗疾病的新一代生物技术药物而广泛使用,并取得了显著的疗效。至今,美国食品药品监督管理局(FDA)已批准了超过40个抗体药物上市,其中肿瘤抗体药物占32%。但是,抗体药物价格昂贵,限制了其应用推广。近年来随着生物类似药物(biosimilar)的出现,明显降低了药物的价格,提高了患者对药品的可及性,生物类似药物已经成为目前药物研发的热点之一。另外,包括曲妥珠单抗、阿达木单抗在内的多个单抗类药物的专利已经或将在未来5~10年内到期^[1],预计到2015年全球市场有销售额达640亿美元的生物药品专利到期,这个潜在的巨大市场为单抗类生物类似药物的发展提供了难得的机遇。

从概念上与生物类似药物相对应的是已上市批准的参照药物(reference product)或原研药物(originator)。美国FDA则将生物类似药物定义为尽管在非活性组成成分上有细微的差异,但与原研药物高度相似,并且与原研药在安全性、纯度和活性上没有临床意义差异的生物制品。生物类似药物不是仿制药,仿制药是指被证实与原研药物完全相同的产品,而生物药物如单克隆抗体由于分子量大、结构复杂并且翻译修饰后异质性高,很难做到与原研药完全一致。因此,用于证实两种药物完全相同的仿制药途径不适用于生物药物,从而需要建立统一的法规和技术指南,以保证生物类似药物研发的规范开展。目前,欧盟和美国均陆续发布了生物类似药研发指南,以及多个产品如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、胰岛素(insulin)和单克隆抗体等的指导细则。目前,国内也启动了生物类似药物研发指导原则的制订工作。

截至目前,欧洲药检局(EMA)已经批准了多个生物类似药物。2006年批准的第一个生物类似药物是 somatropins(重组人生长激素),2007年是 erythropoietins(重组红细胞生成素),2008年推出了 filgrastims(重组人粒细胞集落刺激因子)^[2]。2013年前,一直只有低分子量的生物类似药物面世,这一局面在2013年9月开始改变,EMA授权批准了生物类似药物抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)单抗英夫利昔上市,这是监管机构第一次审批推出的单克隆抗体生物类似药。由于曲妥珠单抗的专利将于2014年到期,并预计EMA可能会在2014年批准曲妥珠单抗的生物类似药物上市。如果是这样,曲妥珠单抗将成为第一个批准用于癌症治疗的单抗生物类似药物。

由于曲妥珠单抗本身结构的复杂性以及生产工艺的复杂性和可变性,导致了不可能生产一个完全相同的药物。因此,只有对生物类似药物进行与原研药物相似性的检测,并且经监管机构审批才可以作为 Biosimilar 推出^[4]。生物类似药物与原研药物除了药物理化性质和非临床研究的数据相似外,最终相似性需要在临床试验中获得确认。本文总结了EMA生物类似药研发的一般原则,并以曲妥珠单抗生物类似药物的开发和临床试验为例,讨论了单抗类生物类似药物临床研究和开发中需要注意的多个关键问题,可以为国内研发生物类似药物指导原则的制定以及临床试验设计提供参考。

1 曲妥珠单抗生物类似药的审批路径

1.1 单抗类生物类似药研发的一般原则

生物类似药物的审批,通常不同于通用名药

(generic medicines)和原研药的监管路径。由于生物类似药物是复制的分子,原研药已经通过严格的临床试验和监管部门的审批,所以与原研药相比,生物类似药需要审批的文件相对较少。然而,因为它们与原研药仅为相似,并不完全相同,所以与原研药相比,生物类似药物需要进行全面的相似性的检测与审评。EMA已经发布了几个指导原则来管理生物类似药物的研发,其中包括单抗类生物类似药物开发和检测的指导原则^[3,5]。指导原则明确要求:报批之前,必须证明所提交的仿制药物的质量属性、生物活性、安全性和有效性等方面与原研药相比具有可比性。必须通过一个逐步递进的可比性检测,包括体外分析检测、非临床比较检测,和一个或多个临床试验^[3]。生物相似性(biosimilarity)检测的一个关键部分,是快速药代动力学临床试验的结果,包括与原研药的临床疗效、临床安全性和免疫原性的相似性数据。根据EMA指南,临床试验的目标是“以原研药作为参比药物,证明生物类似药物具有类似的疗效和安全性”^[5]。因此,要求整个临床试验中,所有的检测项目都必须在敏感和同质的患者人群中进行,以便容易观察到其和原研药之间的任何差异。同样,设定的这些临床试验的终点事件,应该有敏感性,以确定能否检测出与相比较产品之间的差异。EMA建议以抗肿瘤单抗生物类似药物的临床疗效作为临床试验的终点事件,如终点的客观缓解率(ORR)或完全缓解(CR)率。因为以临床疗效作为终点,要比生存终点受既往治疗和肿瘤负荷等因素的影响更少^[5]。通常的临床试验只对生物类似药物进行1或2个参比处方的比较。一旦这个生物类似药物得到这些试验数据的支持,且充分合理,则有望获审批通过。针对已经上市的参比药物疗效“推而广之”到待批生物类似药物疗效,导致了很很多争议。在生物类似药物审评中“适应证外推”是重要的概念,将在下文中进一步讨论。

1.2 生物类似药物曲妥珠单抗的临床试验

在2013年,欧洲批准了第一个单抗生物类似药物。目前几个曲妥珠单抗的生物类似药的候选药物尚在开发中,其中韩国制造商Celltrion的CT-P6临床开发进程是最快的。其I/IIb期临床药代动力学研究以及III期临床疗效和安全性研究的数据表明,在女性HER2阳性转移性乳腺癌患者中,CT-P6联合紫杉醇使用的疗效与曲妥珠单抗联合紫杉醇使用的疗效具有可比性;与曲妥珠单抗I/IIb期研究相比,CT-P6有等效的药代动力学和相似的安全性^[6]。在III期临床疗效和安全性试验中,475名未

经治疗的HER2阳性转移乳腺癌女性患者分别接受了CT-P6联合紫杉醇或曲妥珠单抗联合紫杉醇的治疗;预定义的等效范围为15%;独立审查的主要临床终点事件是ORR,次要终点包括治疗失败时间(TTF)和经LVEF检测的心脏毒性。在汇集分析I/IIb期和III期的临床研究中(表1)^[7],主要终点达到了等效ORR,接受CT-P6治疗的患者达到56.6%,接受曲妥珠单抗治疗的患者达到61.9%。患者治疗失败时间分别为11.07和12.52个月($P=0.0978$)。CT-P6的毒性类似于曲妥珠单抗,两者之间没有显著性差异。到目前为止,虽然没有发布免疫原性的数据,但是在上述数据的基础上,Celltrion公司已经提交了CT-P6的申请。

尽管CT-P6可能会是第一个在欧洲审批的曲妥珠单抗生物类似药,但还有其他几种生物类似候选药物的研发紧随其后。需要特别关注的是辉瑞公司开发的生物类似候选药物PF-05280014,其在I期健康男性志愿者中进行了与曲妥珠单抗相比较的药代动力学研究。试验结果显示,PF-05280014的血清浓度、血清浓度-时间曲线下面积和二级药代动力学参数与曲妥珠单抗的同类数据具有可比性。两组志愿者治疗组的不良事件发生率类似,没有预期以外的免疫原性反应发生。III期临床试验也计划在女性HER2阳性转移性乳腺癌患者中进行PF-05280014联合紫杉醇与曲妥珠单抗结合紫杉醇的比较研究^[7]。

表1 CT-P6临床试验结果^[7]

终 点	CT-P6	曲妥珠单抗	P 值
	+ 紫杉醇 (N=244)	+ 紫杉醇 (N=231)	
客观缓解率[n(%)]	138(56.6)	143(61.9)	
治疗时间(月)	11.07	12.52	0.0978
瘤体改变(%)	62.5	62.4	0.8403
严重不良反应(3级)(n)	28	24	0.7048
全部不良反应(3级)(n)	110	107	0.7865
心脏毒性(3级)(n)	6	3	0.3539

2 曲妥珠单抗生物类似药临床研究应关注的问题

2.1 试验对象的选择

根据EMA单克隆抗体类生物类似药物研发指

南, 临床试验必须在足够敏感和同质的人群中进行^[3]。在乳腺癌患者人群中评价曲妥珠单抗生物类似药, 乳腺癌转移患者就可能不是足够敏感和同质的人群。乳腺转移癌是一个高异质性状态, 可能会根据既往治疗史、治疗过程、并发症、转移位置、转移细胞的分子表型的不同而不同。由于常见的乳腺癌化疗和放疗等治疗与免疫抑制效应有关^[8-9], 女性乳腺癌转移患者更可能是由于免疫受损所致。由于既往的治疗, 这些女性患者再次罹患癌症的风险更大^[10-11]。

乳腺癌本质上是高度异质性疾病, 因为转移性疾病的异质性、继发性肿瘤的风险、潜在的免疫损伤都会使转移性乳腺癌患者成为生物类似药物临床试验的不良人群。由于生物类似药物临床试验的目的是为了发现生物类似药物和原研药的差异, 所以早期乳腺癌患者是适合开展生物类似药物曲妥珠单抗临床试验更敏感和更均一的人群。在这一阶段的患者接受了相同的治疗, 疾病负担小, 极少发生与治疗相关的不良事件。在早期乳腺癌患者中进行曲妥珠单抗生物类似药物的临床试验将允许更全面和更彻底的生物相似性 (biosimilarity) 评估。

2.2 临床试验终点的确定

曲妥珠单抗生物类似药物在临床试验终点的选择上面临挑战。在肿瘤临床试验中通常首选的终点是生存, 但生存终点可能不适合评估生物类似药物的可比性, 因为生存终点会受到混杂因素的影响, 如肿瘤负荷、疾病状态和既往的治疗。EMA 建议使用病情缓解作为临床试验的终点^[3]。由于曲妥珠单抗直接影响患者生存, 临床试验中许多肿瘤学家可能对使用没有得到生存受益证实的生物类似药物有些担心。虽然为了检测产品之间的差异, ORR 作为终点可能更合适, 但是它并不总是与长期改善患者生存的结局相关^[12-13]。然而, 在早期乳腺癌患者中已经证明病理完全缓解 (pCR) 与提高无病生存期 (DFS) 和总生存 (OS) 密切关联^[14]。根据 EMA 的建议, 在敏感的和均一的早期乳腺癌患者人群中, 使用 pCR 作为缓解终点和临床试验的主要终点。使用 pCR、DFS 和 OS 作为生物类似药物曲妥珠单抗临床试验的次要终点也很可取。

2.3 适应证外推

对于适应证, 欧洲常用的做法不是通过临床试验的验证程序, 而是基于原研药的适应证, 外推生物类似药物具有同样的适应证。目前报批的许多生物类似药物, 按照每个原研药的适应证, 进行了单一适应证的验证。2013年9月获批的单抗生物类似药

物 RemsimaTM (Celltrion) 和 InflectraTM (Hospira), 按照原研药 Remicade (英夫利昔单抗, Janssen) 的适应证在强直性脊柱炎患者中进行了 I 期临床试验、在类风湿性关节炎患者中进行了 III 期临床试验的评估。而其获得的外推适应证包括溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病性关节炎和银屑病^[14-15]。根据 EMA 指导原则, 可以基于原研药提供的全部证据, 包括临床疗效和安全性数据^[3], 允许生物类似药物的数据外推到原研药应用的其他适应证上。因为生物类似药物的作用机制与原研药是相同的。虽然曲妥珠单抗确切的作用机制尚不清楚, 但是曲妥珠单抗的几个假定作用机制已得到认可, 很可能是这些机制中的任一组合引起了抗体功效, 即有可能是这些机制产生了曲妥珠单抗的不同适应证^[16]。适应证外推法成了生物类似药物概念的基础, 如果没有外推, 生物类似药物就不会有最大的经济利益^[17]。当前有关外推单抗生物类似药物适应证的意见认为, 如果是在最敏感的患者人群中验证得到的临床疗效和免疫原性的数据, 可以外推到原研药抗体的其他适应证, 而且是恰当的^[18]。这意味着生物类似药物曲妥珠单抗在 HER2 阳性早期乳腺癌患者临床试验中的结果, 可以外推到转移性乳腺癌患者。但转移性乳腺癌患者临床试验中的结果, 则不可以外推应用于早期乳腺癌的治疗。如上所述, 因为许多转移性乳腺癌患者有免疫抑制, 所以转移性乳腺癌临床试验中的结果不能够恰当地评价免疫原性信号, 外推到早期乳腺癌意味着不可预知的免疫反应风险的增加, 可能会降低疗效和增加不良事件。临床试验强烈推荐使用曲妥珠单抗生物类似药物作为新辅助用药是正当合理的。

2.4 生物类似药和原研药的互换、替代和更换

自从 10 年前第一个生物类似药获批以来, 生物类似药物与原研药的互换性一直是一个严重的问题。由于通用名药在治疗上相当于它们的原研药, 它们通常被认为是可与原研药相互替代的。但生物类似药物在治疗上不完全等同于其原研药, 许多临床医生强烈感觉, 生物类似药物不应该被认为是可以相互替代的。一些人认为互换性在生物类似药物进入临床实践中至关重要, 也是检测生物相似性的明确指标^[19]。目前, EMA 允许每个国家自行决定哪些药物可以相互替代。当药物间可以相互自主替代时, 互换性成为影响生物制品可溯源性的问题。当产品可以互换时, 患者可能会自主选择仿制药物或原研药, 而忽略医生处方的规定和记录。如果患者后来发生了药物的不良反应, 由于其自主替换了

仿制药物或原研药,医生不可能正确追溯药物的来源。其次,还有一种情况,由于病历记录不清楚引起了自主替代或由于患者认为这些药物是可以互换的,导致患者可能在原研药和生物仿制药物之间来回更换。两个相似的生物药物的更换,会增加体内产生抗药性抗体的风险,这可能会导致不良免疫反应和降低药物疗效。欧盟没有出台自主替换的政策。虽然监管自主替换是在国家层面上进行的,但监管的力度在不同的国家有所不同^[20]。目前还没有国家通过立法,允许生物制品之间的自主替换,并且多数国家是禁止自主替换的。专家同意禁止自主替换的规定,认为自主替换生物类似药物是有风险的,这样会使药物监督失控。由于曲妥珠单抗生物类似药物在治疗上永远不会等同于原研药,所以不应该认为这些药物是可以互换的。而且曲妥珠单抗只是用于延长患致命疾病患者的生存,所以让患者承担可能影响疗效和安全性的风险是不负责任的。

3 生物类似药物的说明书

在欧洲,所有生物制品生产商必须提交一个药物监督计划作为其市场营销的一部分。这个计划包括:授权前和授权后的免疫原性检测;基于临床试验确定的安全问题的风险管理计划;上市后的安全承诺,如启动IV期临床研究进行有针对性的调查;以及专业的长期患者随访^[6, 21]。这一计划的目的是发现在临床试验期间没有观察到的任何与药物相关的安全风险,并提供一个程序,以便迅速报告和管理这样的事件。药物监督计划的核心是需要能够准确地跟踪患者使用的药物。许多药物是国际非专利名(INN)药物,它提供了有关药品的成分的信息。然而,对于生物制品和生物类似药物而言,药品的成份更为复杂,尤其是通用名药、生物类似药物和原研药均为同样的INN时^[22]。虽然一般通用名药与原研药是相同的,在许多情况下可以互换使用,但是在欧洲生物类似药物和原研药不能互换使用。所以,当跟踪生物类似药物相关的不良事件和其他安全问题时,重点就是进行恰当的药物评估。因此,欧洲监管机构 and EMA 推荐用商品名来代替INN。正因为如此,2013年EMA根据总结的两个生物制品的产品特征,提出“为了提高生物制品的可溯源性,生物制品的商品名应该清楚地记录(或声明)在患者病历文件中”。预计在未来,EMA会将该语句添加到其他生物制品说明书中,包括曲妥珠单抗。曲妥珠单抗说明书内容引起了人们对曲妥珠单抗生物类似药物的关注,因为生物类似药物目前使用着与原研药

非常相似的说明书^[20]。所以,尽管临床研究已经对生物类似药物与原研药的可比性做了验证,或外推了适应证,但是仅阅读生物制品的说明书不能分辨药物是否为生物类似药物。目前,只有在生物类似药物的欧洲公共评估报告中可以找到这些可比性试验数据的信息和外推信息。然而这些可比性试验数据的信息和外推信息是很难获取和解释的,许多社区医生还没有完全意识到患者病历中包含的药物信息。当患者使用任何药物时,临床医生会从说明书中了解到大量的用药信息,这表明说明书是至关重要的。因为每种药物的说明书是医生获取信息的主要来源,所以应尽可能清晰和完整。正因为如此,专家建议任何曲妥珠单抗生物类似药物的说明书必须标有生物类似药物的标志,明确该产品为生物类似药物;重点记载包括生物类似药物验证其可比性和外推的临床试验数据。由于获批时的可比性临床试验和外推的数据是有限的,特别是对于外推的适应证,生物类似药物上市后需要进行严格的市场监管并在必要时更新说明书内容^[23]。

4 生物类似药物研发高潮的来临带给我们的机遇和挑战

未来10年内有一批治疗性单克隆抗体药物专利到期,其中包括英夫利西单抗、曲妥珠单抗、阿达木单抗等(表2)。这些即将失去专利保护的产品为我国生物类似药物的发展提供了难得的机遇,包括曲妥珠单抗在内的多个品种的生物类似药物将会很快跟进,如利妥昔单抗和贝伐珠单抗生物类似药物已经在研发中。随着原研药物专利到期,预期未来10年将是国内外生物类似药物研发和申报的高峰时期。

生物类似药物在审批和推出之前仍然需克服许多挑战。以曲妥珠单抗生物类似药物为例,首先是大多数临床试验中包括的转移性乳腺癌患者,并非是敏感的和同质的受试者人群;其次是临床试验使用的终点也并不总是与生存相关,而pCR作为终点在早期乳腺癌生存预测上是可取的;但基于转移性乳腺癌的临床试验数据将不可以外推到早期乳腺癌,这将需要增加额外的试验来确定。与所有生物制品一样,曲妥珠单抗生物类似药物需要全面的药物监督计划。在治疗时,临床医生应尽可能避免混淆原研药和生物类似药物的使用,并防止药物的意外替代或更换。

从监管角度来看,虽然国内生物类似物法规尚未出台,但应该通过多学科的比较研究来证明生物

类似物在安全有效性上和原研药有最大的相似性。法规可以参考 EMA 和 FDA 指南的一般原则, 采取质量属性比较、非临床比较检测和一个或多个临床试验研究逐步证明两者的相似性^[3, 25]。一个无法回避的事实是, 从第一个单抗生物类似物在欧盟上市到现在不足一年, 虽然其临床应用不断增加, 但作为一类新的产品, 不同临床背景的医生都表达了对其安全性的担忧^[20, 26]。目前药监机构均未发布针对特定生物类似药物安全性的监管法规, 这就需要监管机构在法规制定时充分考虑上市后的监督和风险管理策略。令人欣慰的是, 截至目前还没有已上市生物类似药物临床相关的安全性风险增加的报

道, 可能没有必要对生物类似药物采取与原研药不同的上市后风险管理策略^[19]。因此, 除了上述在临床研究和研发过程中的应重视问题外, 生物类似药物上市后的监管也需加强。

笔者提出了在研发曲妥珠单抗生物类似药物和在临床试验中应关注的问题和相关的建议, 希望这些建议可以作为临床试验设计人员、临床医生、药剂师、监管机构和生产商推出该类药物进入市场时的参考。本文中关于曲妥珠单抗生物类似药物临床试验和研发中多项问题的讨论也可适用于这些即将到来的生物类似药物的临床试验设计和监管部门制定相关法规时的参考。

表 2 未来 10 年内专利到期的单克隆抗体药物^[1, 24]

药品名称 (商品名)	FDA 批准时间	适应证	专利到期时间
利妥昔单抗 (Rituxan, 美罗华)	1997	CD20 阳性的非霍奇金淋巴瘤, 慢性淋巴细胞性白血病, 类风湿性关节炎	2013(EU) 2015(US)
曲妥珠单抗 (Herceptin, 赫赛汀)	1998	HER2 阳性乳腺癌, HER2 过量表达的转移性乳腺癌	2014(EU) 2019(US)
帕利珠单抗 (Synagis)	1998	呼吸道融合病毒引起的呼吸道疾病	2015(EU) 2015(US)
英夫利西单抗 (Remicade, 类克)	1998	克罗恩病, 溃疡性结肠炎, 类风湿性关节炎, 强直性脊柱炎, 银屑病	2014(EU) 2018(US)
阿达木单抗 (Humira, 修美乐)	2002	类风湿性关节炎, 银屑病, 强直性脊柱炎, 克罗恩病	2018(EU) 2019(US)
奥马珠单抗 (Xolair)	2003	中重度持续性哮喘, 慢性特发性荨麻疹	2017(EU) 2020(US)
西妥昔单抗 (Erbix, 爱必妥)	2004	表皮生长因子受体(EGFR)表达阳性的转移性结肠癌, 头颈部鳞状细胞癌	2014(EU) 2015(US)
那他珠单抗 (Tysabri)	2004	多发性硬化症, 克罗恩病	2015(EU) 2015(US)
贝伐珠单抗 (Avastin, 安维汀)	2004	转移性结肠癌, HER2 阴性转移性乳腺癌	2018(EU) 2019(US)

[参 考 文 献]

[1] Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? [J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(6): 426-428.
 [2] Carey K. Biosimilars encircle Rituxan, US debates innovator exclusivity [J]. Nat Biotechnol, 2011, 29(3): 177-178.
 [3] European Medicines Agency. Guideline on similar biological me-

dical products containing monoclonal antibodies - non - clinical and clinical issues. [EB/OL]. [2014-06-25]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf.
 [4] Revers L, Furezon E. An introduction to biologics and biosimilars. Part II : Subsequent entry biologics: Biosame or biodifferent? [J]. Can Pharm J, 2010, 143(4): 184-191.

- [5] European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in - vivo clinical use. [EB/OL]. [2014-06-25]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf.
- [6] Ewesuedo R, Barker KB, Taylor CT, et al. A phase 3 randomized, double-blind trial comparing PF-05280014 + paclitaxel vs trastuzumab + paclitaxel for treatment of HER2⁺ metastatic breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2013, 73 (24 Suppl): Abstract OT1-1-03.
- [7] Im Y-H, Odarchenko P, Grecea D, et al. Double-blind, randomized, parallel group, phase III study to demonstrate equivalent efficacy and comparable safety of CT-P6 and trastuzumab, both in combination with paclitaxel, in patients with metastatic breast cancer as first-line treatment [J]. *J Clin Oncol*, 2013(Suppl): Abstract 629.
- [8] Yin D, Barker KB, Li R, et al. A randomised phase 1 pharmacokinetic trial comparing the potential biosimilar PF-05280014 with trastuzumab in healthy volunteers (REFLECTIONS B327-01) [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, [Epub ahead of print].
- [9] Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, et al. Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes [J]. *Br J Cancer*, 2002, 87(1): 21-27.
- [10] Standish LJ, Torkelson C, Hamill FA, et al. Immune defects in breast cancer patients after radiotherapy [J]. *J Soc Integr Oncol*, 2008, 6(3): 110-121.
- [11] Saso R, Kulkarni S, Mitchell P, et al. Secondary myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia following mitoxantrone-based therapy for breast carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2000, 83(1): 91-94.
- [12] Smith RE. Risk for the development of treatment-related acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome among patients with breast cancer: Review of the literature and the national surgical adjuvant breast and bowel project experience [J]. *Clin Breast Cancer*, 2003, 4(4): 273-279.
- [13] Hotta K, Kiura K, Fujiwara Y, et al. Association between incremental gains in the objective response rate and survival improvement in phase III trials of first-line chemotherapy for extensive disease small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(5): 829-834.
- [14] Lee L, Wang L, Crump M. Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: Correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22 (6): 1392-1403.
- [15] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15): 1796-1804.
- [16] Vu T, Claret FX. Trastuzumab: Updated mechanisms of action and resistance in breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 62.
- [17] Simoens S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness [J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2011, 3: 29-36.
- [18] Schneider CK, Vlemineckx C, Gravanis I, et al. Setting the stage for biosimilar monoclonal antibodies [J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30(12): 1179-1185.
- [19] Ebbers HC, Crow SA, Vulto AG, et al. Interchangeability, immunogenicity, and biosimilars [J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30(12): 1186-1190.
- [20] Niederwieser D, Schmitz S. Biosimilar agents in oncology/haematology: From approval to practice [J]. *Eur J Haematol*, 2011, 86 (4): 277-288.
- [21] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V-Risk management systems (Rev 1). [EB/OL]. [2014-06-26]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf.
- [22] World Health Organization. WHO informal consultation on International Nonproprietary Names (INN) policy for biosimilar products. [EB/OL]. [2014-06-26]. http://www.who.int/medicines/services/inn/BiosimilarsINN_Report.pdf.
- [23] Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(3): 411-419.
- [24] World Health Organization. WHO informal consultation on International Nonproprietary Names (INN) policy for biosimilar products. [EB/OL]. [2014-06-26]. http://www.who.int/medicines/services/inn/BiosimilarsINN_Report.pdf.
- [25] U. S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Clinical pharmacology data to support a demonstration of biosimilarity to a reference product. [EB/OL]. [2014-06-26]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm397017.pdf>.
- [26] Declercq PJ, Darendeliler F, Goth M, et al. Biosimilars: Controversies as illustrated by rhGH [J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26 (5): 1219-1229.

[收稿日期] 2014 - 07 - 10 [修回日期] 2014 - 07 - 20

[本文编辑] 黄静怡

《中国肿瘤生物治疗杂志》欢迎投稿、欢迎订阅