·新药注册与审评技术·

口服抗肿瘤仿制药生物等效性研究的考虑要点

刘霏霏,杨进波,王玉珠
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] 以我国生物等效性研究相关指导原则为主要依据,参考国际监管机构相关要求,旨在从科学、伦理及审评的角度,以细胞毒、小分子靶向类口服抗肿瘤药为例,对口服抗肿瘤仿制药生物等效性研究考虑要点进行综述。

[关键词] 抗肿瘤药;仿制药;生物等效性研究;试验设计
[中图分类号] R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)10-0886-07

Considerations for the bioequivalence study of oral antitumor generics

LIU Fei-fei, YANG Jin-bo, WANG Yu-zhu
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100022, *China*)

[**Abstract**] This paper takes the guidelines on bioequivalence study in China as the main basis, refers to the relevant requirements of international regulatory agencies, and takes the cytotoxic and small molecule targeted oral antitumor drugs as examples to give some considerations for the study design of bioequivalence of oral antitumor generics from the perspectives of science, ethics and review.

[**Key words**] antitumor drug; generic drug; bioequivalence study; experimental design

仿制药的研发实现了临床上与原研药的可替代性,可以显著减轻患者及其家属的经济负担,节省国家医保开支,并在一定程度上促进我国医药行业发展。对此,我国制定了鼓励仿制药研发的相关政策,包括国务院《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44 号)、国务院办公厅《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》(国办发〔2016〕8 号)、中共中央办公厅及国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字〔2017〕42 号)、国务院办公厅《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》(国办发 20 号)等,同时也发布了一系列相关技术要求用以指导仿制药的研发。

随着抗肿瘤药物研发的不断发展,抗肿瘤新药的不断涌现,抗肿瘤仿制药的研发同样具有迫切性。抗肿瘤原研药及新药价格高昂,加重了患者负担,不断督促国内制药行业加大在抗肿瘤新药及仿制药领域的研发力度。由于不同肿瘤发病机制的复杂性,仿制药研发也面临着抗肿瘤多种机制、作用的不同靶点、用法用量的特殊性、适应证人群的细致划分等问题,由此带来的最常见问题是抗肿瘤仿制药的研究和评价与其他领域药物的科学考虑不同。本文旨在从科学和伦理的角度提出口服抗肿瘤仿制药的研究评价考虑要点,以供抗肿瘤仿制药的研究和开发参考。

1 概述

1.1 口服抗肿瘤药

目前口服抗肿瘤药主要分为细胞毒类药物和小分子靶向药物。小分子靶向药物如马来酸阿法替尼、厄洛替尼、苹果酸舒尼替尼、奥希替尼、吉非替尼、甲磺酸伊马替尼、达沙替尼等,前 4 个替尼类药物原研品已在我国上市,截至 2019 年 4 月,尚无仿

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2017ZX09101001)

[作者简介] 刘霏霏,女,硕士,审评员,主要从事药品审评工作。联系电话:(010)85243217,E-mail:liuff@cde.org.cn。
[通讯作者] 王玉珠,女,博士,主审审评员,主要从事药品审评工作。联系电话:(010)85243204,E-mail:wangyzh@cde.org.cn。

制药获批。细胞毒类药物如卡培他滨、替吉奥、长春瑞滨等,其他类药物(内分泌治疗药)如阿比特龙、阿那曲唑、比卡鲁胺等。对于仅有原研进口或临床需求较大的抗肿瘤药,急需仿制药的研发。

1.2 生物等效性研究

仿制药与原研药的治疗等效需要药学等效和生物等效。药学等效性是指如果两制剂含等量的相同活性成分,具有相同的剂型,符合同样的或可比较的质量标准,则可以认为他们是药学等效的。但药学等效不一定意味着生物等效,因为辅料的不同或生产工艺差异等可能会导致药物溶出或吸收行为的改变,故证明仿制药与原研药的生物等效则显得尤为重要。

生物等效性是指药学等效制剂或可替换药物在相同试验条件下,服用相同剂量,其活性成分吸收程度和速度的差异无统计学意义[1]。体内生物等效性方法有以药动学为评价指标和以药效学为评价指标的研究方法,根据预先确定的等效标准和限度进行的比较研究。在药动学方法不可行时,申请人亦可以采用其他等效性研究方法,但需注意相关指导原则中已明确“生物等效性研究方法按照研究方法评价效力,其优先顺序为药动学研究、药效学研究、临床研究和体外研究”,申请人最终所采用的方法是“在药动学研究方法不适用的情况下,可采用经过验证的药效学研究方法进行生物等效性研究”[2]。本文仅对采用药动学的方法对人体内生物等效性进行探讨。

2 生物等效性研究的一般考虑及案例

2.1 受试者

生物等效性研究一般采用健康受试者,但抗肿瘤仿制药应基于伦理和试验的可操作性综合考虑,必要时需采用患者进行生物等效性研究。

国家药品监督管理局(NMPA)公布的《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》(2016 年第 61 号通告,2016 年 3 月 18 日,下文称第 61 号通告)中描述,受试者的选择一般应符合以下要求:① 年龄在 18 周岁以上(含 18 周岁)。② 应涵盖一般人群的特征,包括年龄、性别等。③ 如果研究药物拟用于 2 种性别的人群,一般情况下,研究入选的受试者应有适当的性别比例。④ 如果受试者研究药物主要拟用于老年人群,应尽可能多地入选 60 岁以上的。⑤ 入选受试者的例数应使生物等效性评价具有足够的统计学效力。另外,指导原则中也对特殊情况进行了考虑,即“筛选受试者时的排除标准应主要基于安全性方面的考虑。当入选健康受试者参与试验可能面临安全性方面的风险时,则建议入选试验药物拟适用的患者人群,并且在试验期间应保证患者病情稳定”[2],如卡培他滨。

卡培他滨易从胃肠道吸收,最终水解为 5-氟尿嘧啶(5-FU)。适应证为结肠癌辅助化疗、转移性结直肠癌的一线治疗、乳腺癌联合化疗、乳腺癌单药化疗以及不能手术的晚期或者转移性胃癌的一线治疗。本品为细胞毒类药物,美国 FDA 卡培他滨片生物等效性研究指导原则草案(2012 年 9 月,下文简称 FDA 个药指南)对卡培他滨片生物等效性研究受试者的推荐“按照参比制剂说明书采用已经接受稳定的每日给药 2 次的肿瘤患者(如 1 250 mg·m^{-2},*bid*,相当于 2 500 mg·m^{-2}总的每日给药剂量,给药 2 周,随后给予 1 周休整期,3 周为 1 个周期)”,并要求“患者在研究期间应接受自己已建立多次 500 mg 片剂的卡培他滨给药疗程”,“通常建议接受单一治疗的肿瘤患者参加生物等效性研究,合并用药的肿瘤患者允许参加,需满足:① 2 个研究中均使用相同的合并用药并清晰记录。② 在生物等效性研究的 2 个周期,患者应遵循相同的合并给药方案,每个合并给药应完整记录并清晰在方案中提出”[3]。欧洲 EMA 卡培他滨片生物等效性研究指导原则(2015 年 5 月)直接建议采用患者进行研究[4]。

2.2 给药方式

在生物等效性研究中,一般存在 2 种给药方式,即单次给药或多次给药,第 61 号通告“通常推荐采用单次给药药动学研究方法评价生物等效性,因为单次给药在评价药物释放的速度和程度方面比多次给药稳态药代研究的方法更敏感,更易发现制剂释药行为的差异”。但特殊情况,如在受试者为患者、药物半衰期过长、患者治疗的需要等因素的情况下,建议考虑采用多次给药。上述指导原则中同样指出“若出于安全性考虑,需入选正在进行药物治疗,且治疗不可间断的患者时,可在多次给药达稳态后进行生物等效性研究”[2]。

2.2.1 卡培他滨 NMPA 分别于 2017 年 7 月 19 日和 2018 年 2 月 9 日发布了卡培他滨片仿制药参比制剂的通告(第 8,12 批),目前国内上市卡培他滨片剂的规格为 0.5 和 0.15 g。原研地产说明书中其单药的推荐剂量为 1 250 mg·m^{-2},*po*,*bid*(早晚各

1 次,等于每日总剂量 2 500 mg·m^{-2}),治疗 2 周后停药 1 周,3 周为 1 个疗程。卡培他滨片剂应在餐后 30 min 内用水吞服。另外,卡培他滨片无论用药剂量为 1 250 或 1 000 mg·m^{-2},均要求“每日总剂量分为早晚各 1 次口服,早晚剂量相等”[5]。

FDA 个药指南中亦描述“由于卡培他滨和其代谢物的半衰期很短(<1 h),受试和参比制剂可能采用两者连续给药的方式。如果制剂是通过两者连续给药的方式,受试制剂和参比制剂的治疗应在相同时间给药,例如都是在 D1(研究第一周期)和 D2(研究第二周期)早上(或都是在晚上)。既然患者接受每日 2 次给药的给药疗程,患者在两周期之间应该根据其给药疗程接受他们通常卡培他滨的剂量。两研究周期之间患者使用的制剂无需与第一周期的制剂相同,反而可以与他们当前给药方案的制剂一样”[3]。

结合 FDA 个药指南要求及临床用药方式,建议采用连续给药的方式在患者人群中进行卡培他滨片生物等效性研究。

2.2.2 长春瑞滨 长春瑞滨是长春花生物碱,通过与微管蛋白作用,从而阻断中期有丝分裂,为细胞周期特异性药物。口服给药后长春瑞滨的平均终末半衰期大约为 40 h[6]。本品适用于不可手术切除的局部晚期或转移性非小细胞肺癌和转移性乳腺癌的单药或联合化疗。单药治疗:推荐前 3 次给药,用药剂量以体表面积计为 60 mg·m^{-2},应每周服用 1 次,每 3 周为 1 个疗程。后续用药:在 3 次用药之后,建议将本品的剂量增至 80 mg·m^{-2},每周 1 次服用,详见原研进口说明书。

鉴于上述信息,通过梳理细胞毒类口服抗肿瘤仿制药进行等效性研究的相关信息,若采用生物等效性研究的方法证实本品与原研制剂的质量和疗效一致性评价,应在目标适应证人群内进行等效性研究,同时考虑目标适应证患者的用药需求,推荐采用连续给药的方式进行本品仿制药的生物等效性研究。

2.3 给药剂量

生物等效性研究中,受试者每次服用的药物剂量需要考虑产品规格、临床需要、说明书要求等。第 61 号通告中描述“对于常释片剂和胶囊,建议采用申报的最高规格进行单次给药的空腹及餐后生物等效性研究。若最高规格有安全性方面风险,在同时满足如下条件的情况下,可采用非最高规格的制剂进行生物等效性研究:① 在治疗剂量范围内具有线性药动学特征。② 受试制剂和参比制剂的最高规格与其较低规格的制剂处方比例相似。③ 受试制剂和参比制剂最高规格的溶出试验比较结果显示两制剂溶出曲线具有相似性”[2]。若申请人申报规格仅有小规格的情况,或出现大小规格之间不满足豁免要求的情况,或给药剂量存在特殊要求的情况,则需针对具体问题进行特殊考虑。

2.3.1 卡培他滨 根据原研说明书要求,一般情况下,卡培他滨单药的推荐剂量为 1 250 mg·m^{-2},*po*,*bid*(早晚各 1 次;等于每日总剂量 2 500 mg·m^{-2},治疗 2 周后停药 1 周,3 周为 1 个疗程)。在使用中卡培他滨用药剂量可能需要调整,以达到适应患者个体化的需求[5]。

本品 FDA 个药指南[3]要求应与临床用药方式一致:① 可用卡培他滨片稳定剂量单药治疗的患者。② 每个周期每天的每顿药均应按说明书要求即按照体表面积计算给药量,日总剂量为 2 500 mg·m^{-2},等效性分析时用剂量对统计学模型进行校正。按照说明书要求,每日总剂量分为早晚各 1 次口服,早晚剂量相等。若出现合并用药的情况需要个别分析。

故本品生物等效性研究中给药剂量建议按照说明书要求进行给药,卡培他滨单药的推荐剂量为 1 250 mg·m^{-2},每日总剂量分为早晚各 1 次口服,早晚剂量相等,因受试者体表面积的差别,等效性分析时用剂量对统计学模型进行校正。

2.3.2 替吉奥 本品原研说明书中的给药剂量同样是按照体表面积进行给药的,当替吉奥胶囊用于联合顺铂治疗不能切除的局部晚期或转移性胃癌。一般情况下,根据体表面积≥1.25 ~ <1.5 m^2 时首次剂量每次 50 mg,体表面积≥1.5 m^2 时首次剂量为每次 60 mg 给药,可根据患者情况增减给药量。每次给药量按 40,50,60,75 mg 这 4 个剂量等级顺序递增或递减。若需剂量调整需遵照说明书。用法为每日 2 次、早晚餐后口服,连续给药 28 d,休息 14 d,为 1 个治疗周期。给药直至患者病情恶化或无法耐受为止[7]。

本品未被 FDA 批准上市,根据本品的作用机制及用法用量,建议按照说明书要求,受试者给药剂量按照体表面积进行计算,因受试者体表面积的差别,等效性分析时用剂量对统计学模型进行校正。

2.4 空腹及餐后研究

食物可以影响药品的生物利用度,主要影响因

素包括胃肠道 pH、胃排空、小肠转运、刺激胆汁流和胰腺分泌、增加内脏血流量等。第 61 号通告“食物与药物同服,可能影响药物的生物利用度,因此通常需进行餐后生物等效性研究来评价进食对受试制剂和参比制剂生物利用度影响的差异。对于口服常释制剂,通常需进行空腹和餐后生物等效性研究。但如果参比制剂说明书中明确说明该药物仅可空腹服用(饭前 1 h 或饭后 2 h 服用)时,则可不进行餐后生物等效性研究”[2]。

根据第 61 号通告的要求,“对于仅能与食物同服的口服常释制剂,除了空腹服用可能有严重安全性方面风险的情况外,均建议进行空腹和餐后 2 种条件下的生物等效性研究。如有资料充分说明空腹服药可能有严重安全性风险,则仅需进行餐后生物等效性研究”[2]。同时,第 61 号通告中建议采用对胃肠道生理功能和药物生物利用度影响大的餐饮进行餐后生物等效性研究,如高脂(提供食物中约 50% 的热量)、高热(约 800 ~ 1 000 千卡)饮食。鉴于抗肿瘤药的特殊性即试验受试者类别、用法用量、不良反应类别等,必要情况下可讨论是否可接受抗肿瘤仿制药仅进行空腹或高脂餐后和/或标准餐的试验设计,同时申请人需明确餐食搭配,严格控制受试者饮食调配,并做相关记录。

2.4.1 阿法替尼(afatinib) 阿法替尼是不可逆小分子表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂,通过共价键与 EGFR,HER-2 和 HER-4 的酪氨酸激酶受体竞争性结合 ATP,从而抑制 EGFR,HER-2 和 HER-4 信号通路而发挥抗肿瘤作用。

FDA 个药指南[8]对马来酸阿法替尼片生物等效性研究的推荐为仅进行空腹试验,本品原研药在我国获批的说明书中明确要求如下:“本品不应与食物同服。在进食后至少 3 h 或进食前至少 1 h 服用本品”,原研说明书中药动学部分“基于来自各种肿瘤类型的临床试验的群体药动学数据,在服用阿法替尼前 3 h 内或之后 1 h 内进餐时,观察到 $AUC_{\tau,ss}$ 平均降低 26%。因此,在服用本品之前至少 3 h 内并且之后至少 1 h 内不应进食”[9]。故参考国内、FDA 相关指导原则,结合本品原研说明书中对本品药动学特点的描述,本品符合第 61 号通告中的相关条件,可不进行餐后等效性试验研究。

2.4.2 醋酸阿比特龙 醋酸阿比特龙在体内转化为阿比特龙,阿比特龙抑制雄激素生物合成所需的 17α-羟化酶/C17,20-裂解酶(CYP17),使睾丸、肾上腺和前列腺肿瘤组织生成的雄激素均减少,降低雄激素水平。雄激素敏感的前列腺癌对降低雄激素水平的治疗有应答。

FDA 个药指导原则[10]对醋酸阿比特龙片生物等效性研究推荐采用健康男性进行空腹和餐后的单剂量、两交叉体内研究。本品原研说明书[11]中提到:“本品与食物同时服用时,阿比特龙全身暴露量升高。本品与低脂餐(7% 脂肪,300 卡路里)同时服用时,阿比特龙 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别增加至 7 和 5 倍左右;本品与高脂餐(57% 脂肪,825 卡路里)同时服用时,这些值分别增加至 17 和 10 倍左右。鉴于食物的多样性和可变性,本品与食物同时服用可能会导致暴露量升高且易变。故至少在服药前 2 h 内和服药后 1 h 内不能进食。本品须空腹服用,与食物同时服用会增加本品的全身暴露量。在服用本品之前至少 2 h 和服用本品之后至少 1 h 内不得进食”。

基于以上考虑,建议可基于本品研发规格的安全及科学性,进行空腹条件下的生物等效性研究以充分科学地评价本品受试制剂与参比制剂的生物等效性。① 本品国内生物等效性试验剂量一般为 250 mg(截至 2019 年 4 月,国内仅有该规格),而临床最高用量为 1 000 mg,*qd*。② 阿比特龙片与食物存在复杂的相互影响,本品与食物同时服用时,尤其是与高脂餐同时服用时,体内阿比特龙的暴露量可能会大于剂量爬坡试验中最大剂量的体内暴露量,可能会给健康受试者造成一定的安全性隐患。③ 原研药品探索剂量爬坡与耐受性的Ⅰ期药动学临床试验中最高剂量仅探索至 1 000 mg。

2.4.3 卡培他滨 卡培他滨为细胞毒类抗肿瘤药,说明书中描述空腹试验中血糖异常明显。原研说明书中建议“卡培他滨片剂应在餐后 30 min 内用水吞服,药物-食物相互作用:在所有的临床试验中都指导患者在餐后 30 min 内服用卡培他滨。现有的安全性和疗效资料都是基于与食物一同服用,因此建议卡培他滨与食物一同服用”。FDA 个药指导原则:研究类型“餐后”;EMA 个药生物等效性研究指导原则:建议仅进行餐后试验,并提示餐后试验可能将呕吐的风险降至最低,例如生物等效性试验中患者给予标准餐[3-4]。故本品生物等效性研究可仅进行餐后研究,但研究用药物的用法用量等需与原研说明书保持一致。

2.4.4 甲磺酸伊马替尼 甲磺酸伊马替尼是一类

抑制细胞增殖的信号传导抑制剂,通过取代费城染色体(Ph)的 BCR-ABL 融合蛋白结构中的 ATP 而阻断 ABL 酪氨酸激酶及其下游分子的磷酸化,纠正了 p210BCR-ABL 和 p190BCR-ABL 的持续性磷酸化作用,达到抑制 Ph 阳性白血病细胞的增殖与抗凋亡作用。临床主要用于治疗成人慢性粒细胞性白血病(CML)和胃肠道间质瘤。

本品空腹服用时有胃肠道紊乱风险,原研说明书中用法用量明确为“甲磺酸伊马替尼应在进餐时服用”,“与空腹时比较,高脂饮食后本药吸收率轻微降低(C_{max}减少 11%,T_{max}延后 1.5 h),AUC 略减少(7.4%)”,符合第 61 号通告,FDA 个药指导原则[12]中仅要求按照餐后生物等效性研究的要求。本品可仅采用餐后试验进行生物等效性研究。

2.5 女性受试者的考虑

NMPA 第 61 号通告[2]中对受试者的选择做了一般性要求:应涵盖一般人群的特征,包括年龄、性别等,如果研究药物拟用于 2 种性别的人群,一般情况下研究入选的受试者应有适当的性别比例。

女性受试者一般具有比较特殊的生理条件,除特殊情况外,例如药物仅用于男性,或对女性受试者存在较大的安全性方面的风险(如妊娠毒性等),一般建议纳入一定比例的女性受试者,毕竟在真实世界中,上市药品的治疗对象一般是不分性别的。

当某些药物在男女受试者中存在较大的药动学差异,进而导致用法用量的不一致,或通过群体药动学研究(原研的研究)显示存在明显的性别差异,则需要特殊对待,这些信息可在原研说明书、国际监管部门公开的审评报告、权威文献中查询,必要时可以与监管部门讨论。

2.6 临床试验设计

临床试验设计的科学性对试验的成功与否发挥了关键性作用。《中华人民共和国药典》2015 年版 9011 中描述“设计试验的方式应该能够从其他影响因素中区分出制剂的影响”,“标准设计:如果比较 2 种制剂,则推荐随机、双周期、双顺序的单剂量交叉试验,应通过洗净期来分开给药周期,洗净期应足以确保在所有受试者第 2 周期开始时药物浓度低于生物分析定量下限。通常为达到这一要求至少需要 7 个消除半衰期”[13]。NMPA 第 61 号通告“根据药物特点,可选用:① 两制剂、单次给药、交叉试验设计。② 两制剂、单次给药、平行试验设计。③ 重复试验设计”。

2.6.1 交叉设计 一般情况下,部分进入人体循环的抗肿瘤仿制药可以采用健康受试者开展两制剂、单次给药、交叉试验设计,即每位受试者依照随机顺序接受受试制剂和参比制剂。例如,来那度胺采用健康男性受试者进行体内交叉研究;卡培他滨虽然采用患者进行生物等效性研究,需要考虑其特殊的用法用量,但因其半衰期较短,所以可以采用交叉研究。

本设计方法简单、易操作,可以有效减少个体间变异给试验评价带来的偏倚,在样本量相等的情况下,使用交叉设计比平行组设计具有更高的检验效能[14-15]。但本设计方法需要考虑在 2 个周期之间有充分的清洗期,以确保在所有受试者第 2 周期开始时药物浓度低于生物分析定量下限,且容易受到药物的特性、用法用量、半衰期等因素的影响。

2.6.2 平行组设计 在某些特定情况下(例如半衰期较长的药物),也可以使用平行组设计。平行组设计因个体间变异给试验带来的影响较交叉设计大,应有更严格的受试者入选条件,如年龄、性别、体重、疾病史等,且需使用合理的随机化方案确保组间的基线水平均衡以得到更好的组间可比性[14]。

一般对于半衰期长(≥24 h)[16],或用法用量限制较多的抗肿瘤药物,在其交叉试验设计困难、无法满足试验设计的科学性和伦理性时,建议选择平行组试验设计,即每个制剂分别在具有相似人口学特征的两组受试者中进行试验。例如因同时具备特殊用法用量及较长半衰期的长春瑞滨。

该种方法同时考量了受试者为患者、用法用量、半衰期的特点及伦理要求,但平行设计个体间的变异导致样本量的增加、试验周期的延长、受试者脱落率相应增加,对试验的操作和管控带来一定的困难。例如,对于具有较长半衰期的阿那曲唑,可以参考 NMPA 第 61 号通告“对于半衰期较长的口服常释制剂,若试验设计了足够长的清洗期,仍然可以采用单次给药的交叉试验设计进行生物等效性研究”,或者在基于科学的基础上采用 AUC_{0-72h}来代替 AUC_{0-t}或 $AUC_{0-\infty}$。

2.6.3 重复设计 本试验设计是指将同一制剂重复给予同一受试者,可设计为部分重复(单制剂重复,即三周期)或完全重复(两制剂均重复,即四周期)。重复试验设计适用于部分高变异药物(个体内变异≥30%),优势在于可以入选较少数量的受试者进行试验。对于高变异药物,可根据参比制剂

的个体内变异,将等效性评价标准进行适当比例的调整,但调整应有充分的依据。缺点在于全部或部分受试者需要长时间进行试验,受试者容易脱落,导致预先设定的样本量达不到统计要求,影响试验质量等。例如醋酸阿比特龙、卡培他滨等,具体可参考《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》[17]。

2.6.4 稳态研究 NMPA 第 61 号通告指出:“若出于安全性考虑,需入选正在进行药物治疗,且治疗不可间断的患者时,可在多次给药达稳态后进行生物等效性研究”。而抗肿瘤仿制药的试验设计需要符合科学性,并在基于保障受试者权益的伦理性上进行考虑,需要研究者和申办方共同参与、多次讨论和反复斟酌。采用稳态试验设计可以更好地保护患者受试者的治疗权益,可以与患者实际用药情况相符合,针对患者受试者人群的特殊性,综合考虑抗肿瘤仿制药参比制剂的适应证、用法用量、药物作用机制、药动学特点、不良反应等情况,使研究过程更符合伦理要求[18-20]。但该试验设计在受试者的筛选、样本的获得、受试者管理、样本量的确定等方面具有更大的挑战性,通常需要设置多个试验中心,此时还需考虑不同中心纳入受试者的统计学差异。

综上,抗肿瘤仿制药的试验设计需要兼顾科学性和伦理性,但在国内实际的抗肿瘤仿制药研发过程中,许多抗肿瘤仿制药的试验设计会忽略伦理的价值,即便是其已经通过相关伦理委员会的审查,我们仍需以严谨的科学态度和严格的伦理要求,共同推进国内抗肿瘤仿制药的研发。

2.7 其他情况

在抗肿瘤仿制药研发的过程中,还可能遇到以下情况。

2.7.1 特殊的用法用量 根据体表面积计算给药剂量,不同的受试者体表面积不同,且需要满足说明书早晚用药量要一致的要求,在等效性分析时需用剂量对统计学模型进行校正,如卡培他滨。

2.7.2 半衰期与用法用量的矛盾 抗肿瘤药物若需要根据体表面积计算给药剂量,有明确的用法用量要求,例如长春瑞滨应每周 1 次服用,每 3 周为 1 个疗程,且平均终末半衰期大约为 40 h,则需要在试验设计时综合考量。

2.7.3 特殊受试者的招募 由于抗肿瘤仿制药安全性的特殊性,许多药物建议采用目标适应证的患者作为受试者,并限定肿瘤类型和目前的治疗状态,此时会出现分批/分中心入组的情况,在等效性分析时需考虑组间/中心间差异。

2.7.4 不良事件发生率存在差异 仿制药临床研究不良事件发生情况与试验制剂的相关性判断目前存在争议,对试验结果是否存在显著影响尚无明确定论。以下因素对不良事件与试验制剂的相关性判断可能产生影响:临床试验设计、试验药物特点、受试者、临床试验机构等,由于仿制药临床研究的受试者数量一般较少,当出现试验组间不良事件发生率存在显著差异时,建议充分分析原因后做出科学合理的解释。

3 讨论

在抗肿瘤仿制药临床试验研究的过程中,保障受试者安全是首要任务。申请人、研究者应与临床专科医生充分评估方案中设定的安全性评估指标是否能够评估预期不良事件,针对可能发生的安全性问题是否应进行相应的实验室检查,明确入排标准,安全性评估时限应根据试验药物的半衰期进行设计,必要时适当增加随访期,兼顾肿瘤患者自身的疾病特点,参与临床试验不能影响患者本身有效的治疗措施[21]。

目前,我国正处于一个仿制药研发的改革与飞跃期,为简化仿制药审批流程,根据《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44 号)、《国家食品药品监督管理总局关于药品注册审评审批若干政策的公告》(2015 年第 230 号)等要求,自 2015 年 12 月 1 日起,化学药生物等效性试验已由审批制改为备案管理。为规范化、科学化我国新药和仿制药的临床试验研究,NMPA 正在陆续发布新药与仿制药研发过程中涉及的指导原则,仿制药个药的指导原则也在有序推进,其中也包括了部分抗肿瘤仿制药的临床试验研究指导。抗肿瘤仿制药在其临床试验研究中存在的问题是在审评过程中不断发现、认识并探讨的,如何平衡科学、伦理、研究人员素质、硬件软件设施及培训等问题是研究过程中需要面临的重要问题。

[参 考 文 献]

[1] NMPA. 化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. (2007)[2020-07]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/323492.html.

[2] NMPA. 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]. (2016)[2020-07]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2093/229256.html.

[3] FDA. Draft Guidance on Capecitabine[EB/OL]. (2012)[2020-07]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Capecitabine_Tabs_20896_RC09-12.pdf.

[4] EMA. Capecitabine product-specific bioequivalence guidance[EB/OL]. (2015)[2020 - 07]. https://www.ema.europa.eu/en/capecitabine-product-specific-bioequivalence-guidance.
[5] CDE. 卡培他滨片原研地产说明书[EB/OL]. [2020 - 07]. http://list.cde.org.cn/index/instruction? ypmc = % E5% 8D% A1% E5% 9F% B9% E4% BB% 96% E6% BB% A8% E7% 89% 87&pzwh = .
[6] CDE. 长春瑞滨软胶囊原研进口说明书[EB/OL]. [2020 - 07]. http://172.16.0.34/cdess/zbsms/view? dcid = 4c6e70a26e0cfa03a3fe3d3b99268e9c.
[7] CDE. 替吉奥胶囊原研进口说明书[EB/OL]. [2020 - 07]. http://list.cde.org.cn/index/instruction? ypmc = % E6% 9B% BF% E5% 90% 89% E5% A5% A5% E8% 83% B6% E5% 9B% 8A&pzwh = .
[8] FDA. Draft Guidance on Afatinib Dimaleate[EB/OL]. (2015)[2020 - 07]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Afatinib%20dimaleate_Oral%20tablet_201292_RC06-15.pdf.
[9] CDE. 马来酸阿法替尼片原研进口说明书[EB/OL]. [2020 - 07]. http://list.cde.org.cn/index/instruction? ypmc = % E9% A9% AC% E6% 9D% A5% E9% 85% B8% E9% 98% BF% E6% B3% 95% E6% 9B% BF% E5% B0% BC% E7% 89% 87&pzwh = .
[10] FDA. Draft Guidance on Abiraterone Acetate[EB/OL]. (2018)[2020 - 07]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Abiraterone%20acetate_oral%20tablet_NDA%20202379_RV07-18.pdf.
[11] CDE. 醋酸阿比特龙片原研进口说明书[EB/OL]. [2020 - 07]. http://list.cde.org.cn/index/instruction? ypmc = % E9% 86% 8B% E9% 85% B8% E9% 98% BF% E6% AF% 94% E7% 89% B9% E9% BE% 99% E7% 89% 87&pzwh = .
[12] FDA. Draft Guidance on Imatinib Mesylate[EB/OL]. (2014)[2020 - 07]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Imatinib_Mesylate_tab_21588_RV07-14.pdf.
[13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2015 年版. 五部. 北京: 中国医药科技出版社,附录 119 - 124.
[14] NMPA. 生物等效性研究的统计学指导原则[EB/OL]. (2018)[2020 - 07]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2182/331454.html.
[15] CDE. 药物临床试验的生物统计学指导原则(征求意见稿)[EB/OL]. (2016)[2020 - 07]. http://www.cde.org.cn/zdyz.do? method = largePage&id = 272.
[16] YU LX. FDA 生物等效性标准[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2017:36 - 38.
[17] NMPA. 高变异药物生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. (2018)[2020 - 07]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2182/331454.html.
[18] 单爱莲,权菊香,吕媛. 新药临床试验方案设计的研究[J]. 中国临床药理学杂志,2011,27(1): 50 - 52.
[19] 漆璐,王瑜,雷春璞,等. 抗肿瘤药物临床试验质量管理探讨[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(12):1479 - 1487.
[20] 周运翱, 田晓花, 郝晓花,等. 药物生物等效性临床试验中不依从/违背方案特点分析及管理策略[J]. 中国新药杂志,2020,29(8):858 - 863.
[21] 周心娜,杨化兵,游伟程,等. 肿瘤医院规范化抗肿瘤药物临床试验管理模式构建的探讨[J]. 中国药物应用与监测,2009,6(5): 310 - 312.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 09 - 11