

纳武利尤单抗生物类似药物临床比对研究设计的讨论

Key considerations of Nivolumab biosimilar clinical comparative study

李若冰, 潘建红, 赵 骏,
张 慧, 王 骏

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100022)

LI Ruo - bing, PAN Jian - hong,
ZHAO Jun, ZHANG Hui,
WANG Jun

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100022, China)

收稿日期: 2021 - 12 - 27

定稿日期: 2022 - 06 - 25

作者简介: 李若冰(1991 -), 男, 助理研究员, 主
要从事药品的技术审评工作

通信作者: 王骏, 研究员

Tel.: (010) 85243094

E - mail: wangj@cde.org.cn

摘要: 本文旨在结合纳武利尤单抗现有临床试验情况并参考相关指导原则及文献, 对其生物类似药临床比对研究设计的敏感人群、终点指标、等效性界值和样本量等关键要素进行讨论。根据现有临床证据, 本文以既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的表皮生长因子受体和间变性淋巴瘤激酶双阴性的非小细胞肺癌作为试验人群进行讨论, 同时推荐主要疗效指标使用客观缓解率。本文考虑了 2 种受试人群情况, 包括全部非小细胞肺癌受试人群和鳞状非小细胞肺癌受试人群, 并以风险比指标为例, 通过 Meta 分析汇总文献数据讨论不同情况下的等效性界值和相应样本量。

关键词: 纳武利尤单抗; 生物类似药; 等效性界值

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.19.030

中图分类号: R95 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2022)19-2381-04

Abstract: The purpose of this paper is to determine the key elements (sensitive population, endpoint, equivalence margin and sample size, etc.) of Nivolumab biosimilar clinical comparative study by referencing the existing clinical trials, guidelines and literatures. According to the evidences, epidermal growth factor receptor - negative and anaplastic lymphoma kinase - negative non - small cell lung cancer with progression on or after platinum - based chemotherapy is discussed in this paper, and objective response rate is recommended for clinical evaluation. This paper also considered the research and development of the whole non - small cell lung cancer and the squamous non - small cell lung cancer. Meta - analysis was used to determine the equivalence margin and corresponding sample size.

Key words: Nivolumab; biosimilar product; equivalence margin

一项中国肿瘤汇总报告显示, 肺癌发病率在 2004 年后上升至第 1 位^[1]。当前抗程序性死亡 - 1 (programmed death - 1, PD - 1) 受体抑制药是无驱动基因的不可切除的 IV 期非小细胞肺癌患者的一线、二线治疗。纳武利尤单抗是百时美施贵宝公司开发的 PD - 1 受体全人源免疫球蛋白 G4 (immunoglobulin G4, IgG4) 抗体, 通过解除肿瘤细胞对免疫细胞的免疫抑制而发挥杀伤肿瘤细胞作用。纳武利尤单抗最早在 2015 年获得美国食品药品监督管理局批准上市。2018 年, 中国批准纳武利尤单抗的进口, 商品名为“欧狄沃®”。当前已有国内企业研发其生物类似药。根据《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》^[2], 生物类似药临床比对研究设计的 2 个关键点为①

敏感人群和临床终点的选择;②临床疗效界值的确定。本文主要对这2个关键点进行讨论。

1 敏感人群和终点的选择

1.1 敏感人群的选择

目前纳武利尤单抗在国内获批的适应症包括非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胃或胃食管连接部腺癌。根据《生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则》^[3],临床比对研究应根据参照药在获批适应症中的作用机制及临床特征,选择具有充分数据,且足够灵敏的能检测获选药与参照药之间潜在差异(包括有效性、安全性及免疫原则)的人群。通常,在不同适应症中,参照药相比安慰剂疗效差值足够大的适应症人群更易检测出参照药与候选药可能存在的差异。

纳武利尤单抗获批的3个适应症的临床疗效结果见表1,从表中可以看到纳武利尤单抗在3个适应症中临床疗效较为相似。考虑到非小细胞肺癌患者的基数较大,且患者均质性较好,因此使用非小细胞肺癌作为临床比对的受试人群具有较强操作性。本文将表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)双阴的非小细胞肺癌患者二线治疗作为受试人群进行阐述。

1.2 主要疗效终点的选择

在生物类似药临床比对研究设计中,需综合考虑原研药物情况、生物类似药的目标使用情况、疾病流行病学情况和目标适应人群等来确定研究的主要疗效终点^[4]。生物类似药可选择直接反映药物作用活性的临床终点^[5]。根据《晚期非小细胞肺癌临床试验

终点技术指导原则》,肿瘤临床治疗通常基于病灶的影像学评估结果决策,因此肿瘤测量的终点被视为具有临床获益相关性。客观缓解率(objective response rate, ORR)定义为肿瘤体积缩小达到预先规定值并能维持最低时限要求的患者比例,可以可靠地反应药物抗肿瘤活性,并将疗效更好归因于药物。

在纳武利尤单抗治疗非小细胞肺癌的CheckMate 078研究中,ORR相较于总生存时间(overall survival, OS)显示临床疗效获益更为显著,且中国人群的获益更为明显。同时,主要研究终点的选择应基于能敏感甄别出候选药与参照药的临床疗效差异,而肿瘤临床试验中常用的疗效终点无进展生存期(progression free survival, PFS)和OS并不是最敏感的指标。因此,本文使用ORR指标作为主要疗效终点。

2 等效性界值的确定

在生物类似药的临床比对研究中,等效性界值一般结合原研产品疗效置信区间的估算结果和实际临床意义。原研产品的疗效通常依据于原研产品与标准治疗(或安慰剂)随机对照优效性研究的Meta分析结果。目前国际上学术界计算设定界值时,对使用试验药组与原研药组的差值(risk difference, RD)或者风险比值(risk ratio, RR)仍存在争议^[6],本文以RR为例计算纳武利尤单抗临床比对的等效性界值。

纳武利尤单抗作为二线治疗在非小细胞肺癌适应症中进行了多项研究,包括CheckMate 003^[7-8], CheckMate 063^[9], CheckMate 017^[10], CheckMate 057^[11]、CheckMate 078^[12],其中前2项为单臂研究,后3项为随机对照研究。后3项研究的基本信息见表2。

表1 纳武利尤单抗获批适应症临床疗效汇总

Table 1 Summary of clinical efficacy of Nivolumab for approved indications

适应症	关键临床研究	受试者数	OS(月)	ORR(%)
非小细胞肺癌	CheckMate 078	纳武利尤单抗 vs. 多西他赛 338 vs. 166	11.9 vs. 9.6;HR: 0.77(0.62, 0.95)	17 vs. 3
头颈部鳞状细胞癌	CheckMate 141	纳武利尤单抗 vs. 研究者选择方案 240 vs. 121	7.5 vs. 5.1;HR: 0.70(0.51, 0.96)	13.3 vs. 5.8
胃或胃食管连接部腺癌	ATTRACTION-2	纳武利尤单抗 vs. 安慰剂 330 vs. 163	5.3 vs. 4.1;HR: 0.63(0.51, 0.78)	11.2 vs. 0

OS: 总生存时间; ORR: 客观缓解率; HR: 风险比率。

表2 纳武利尤单抗二线治疗非小细胞肺癌(NSCLC)随机对照研究汇总

Table 2 Summary of randomized control trials on Nivolumab in the second-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC)

研究	组学	研究阶段	组别	患者数	人群
CheckMate 017	鳞癌	III	纳武利尤单抗/多西他赛	135/137	白人为主
CheckMate 057	非鳞癌	III	纳武利尤单抗/多西他赛	292/290	白人为主
CheckMate 078	鳞癌	III	纳武利尤单抗/多西他赛	133/67	中国人为主
	非鳞癌			205/99	

CheckMate 017、CheckMate 057 和 CheckMate 078 均为纳武利尤单抗作为非小细胞肺癌二线治疗对比多西他赛的随机对照研究,但 3 项研究的研究人群有所差异:CheckMate 017 为以白人为主的鳞状非小细胞肺癌受试者;CheckMate 057 为以白人为主的非鳞状非小细胞肺癌受试者;CheckMate 078 为以中国人为主的既包含鳞状又包含非鳞状非小细胞肺癌的受试者。在 CheckMate 078 研究中,鳞状非小细胞肺癌受试者在纳武利尤单抗组和多西他赛组的 ORR 为 21.1% 和 1.5%,而在非鳞状非小细胞肺癌受试者在纳武利尤单抗组和多西他赛组的 ORR 为 13.7% 和 6.1%。由此可见,在中国人群中,鳞状非小细胞肺癌受试者的临床获益要明显高于非鳞状非小细胞肺癌受试者。因此,临床比对研究选择鳞状非小细胞肺癌受试者亚组可以更好检测药物临床疗效差异。

本文将全部非小细胞肺癌受试人群和鳞状非小细胞肺癌受试人群 2 种情况进行分析。

2.1 全部非小细胞肺癌肿瘤人群 Meta 分析

CheckMate 017、CheckMate 057 和 CheckMate 078 研究中,纳武利尤单抗对比多西他赛的 ORR (%) 分别为 20.0% vs. 8.7%, 19.1% vs. 12.4%, 16.6% vs. 4.2%。对 3 项研究数据进行 Meta 分析,结果显示研究间的异质性较大 ($I^2 = 60%$),此时使用随机效应模型更为合适。随机效应结果显示:纳武利尤单抗对比多西他赛的 RR (95% CI) 为 2.22 (1.30, 3.79),试验组和对照组的合并 ORR 分别为 18.22% 和 8.30%。

2.2 鳞状非小细胞肺癌人群 Meta 分析

CheckMate 017 和 CheckMate 078 研究中,纳武利尤单抗对比多西他赛的 ORR (%) 分别为 20.0% vs. 8.7%, 21.1% vs. 1.5%。对 2 项研究数据进行 Meta 分析,结果显示研究间的异质性较大 ($I^2 = 72%$),此时使用随机效应模型更为合适。随机效应结果显示:纳武利尤单抗对比多西他赛的 RR (95% CI) 为 4.62

(0.68, 31.41),试验组和对照组的 ORR 合并率分别为 20.53% 和 4.67%。

2.3 临床疗效界值与样本量计算

在临床比对试验研究中,通常使用等效性研究,但是在特殊情况下可使用非劣效研究。等效性界值的具体计算方法参考《西妥昔单抗生物类似药临床比对研究设计的关键考虑》。通常使用公式 $\Delta_u = e^{(1-f)\ln(\frac{p1}{p0})}$ 计算等效区间上限,其中 $(\frac{p1}{p0})$ 为采用 Meta 分析计算的原研药相对标准治疗 ORR 比值的置信区间下限,等效区间下限通常为 $1/\Delta_u$, f 通常为 50%。

等效性界值的本质在于保证试验药疗效与原研药疗效间差异在可接受范围内。在本文中,原研药疗效是指原研药相对于标准治疗的 ORR 比值及其置信区间,而差异可接受范围为试验药疗效至少达到原研药疗效的 50% (即为 f 取值)。在生物类似药的对比研究中,由于生物类似药的变异度较大,若使用 ORR 比值的 95% 置信区间计算所得等效性界值过窄而不具有实际临床意义和操作性,可在一定程度上缩窄 ORR 比值的置信区间以放宽等效性界值。

本文在单侧 $\alpha = 0.05$, 检验效能 = 80%, 试验组与对照组样本量比为 1:1 的情况下,使用 PASS 15.0 软件通过正态近似法计算不同 ORR 比值的置信区间和不同等效性界值下的样本量,结果见表 3。

从表中可以看到,全部非小细胞肺癌和鳞状非小细胞肺癌的 RR 置信区间差异较大,其中全部非小细胞肺癌的 RR 置信区间变化范围要远小于鳞状非小细胞肺癌,且鳞状非小细胞肺癌的 RR 95% 置信区间和 90% 置信区间不能用来计算等效性界值。临床比对的样本量计算结果与等效性界值和原研药的 ORR 值相关,而鳞状非小细胞肺癌的原研药 ORR 值 (20.53%) 要略高于全部非小细胞肺癌的 ORR 值 (18.22%),因此在相似等效性界值下,鳞状非小细胞肺癌的样本量要略少于全部非小细胞肺癌。

表 3 不同风险比值 (RR) 置信区间下全部 NSCLC 和鳞状 NSCLC 的等效性界值和样本量

Table 3 The equivalent interval and sample size of the whole NSCLC and the squamous NSCLC under different risk ratio (RR) confidences

置信区间	全部非小细胞肺癌			鳞状非小细胞肺癌		
	RR 置信区间	等效性界值	样本量	RR 置信区间	等效性界值	样本量
95% CI	1.30 ~ 3.79	0.88 ~ 1.14	6 892	0.68 ~ 31.41	-	-
90% CI	1.42 ~ 3.48	0.84 ~ 1.19	3 920	0.92 ~ 23.08	-	-
80% CI	1.56 ~ 3.15	0.80 ~ 1.25	2 390	1.32 ~ 16.18	0.87 ~ 1.15	5 226
70% CI	1.68 ~ 2.95	0.77 ~ 1.30	1 734	1.67 ~ 12.73	0.77 ~ 1.29	1 588
60% CI	1.76 ~ 2.80	0.75 ~ 1.33	1 472	2.03 ~ 10.52	0.70 ~ 1.42	846
50% CI	1.85 ~ 2.67	0.74 ~ 1.36	1 268	2.39 ~ 8.93	0.65 ~ 1.55	548

3 讨论

本文仅对纳武利尤单抗生物类似药临床比对研究等效性界值计算提供参考,在实际临床试验设计过程,申办方需结合自身实际情况对估计参数进行调整。需要注意的是,根据2021年11月颁布的《以临床价值为导向的抗肿瘤药物研发指导原则》^[13],药物研发应落实以临床价值为导向,以患者为核心的研发理念,建立满足患者治疗需求的核心目标。考虑到免疫检查点抑制剂已逐渐在初治非小细胞肺癌中使用,预期未来在非小细胞肺癌的二线治疗中开展临床比对试验具有一定局限性。

生物类似药的研究应基于一条完备的研发证据链,包括药学、非临床、临床等多个专业。生物类似药研发和评价需遵循“比对原则、逐步递进原则、一致性原则、相似性评价原则”^[2]。同时需要注意的是,不同于化学药物仿制药,生物类似药临床相似性评价的标准具有产品特异性,而非固定不变。申办方在临床研究开展前,应在充分临床前研究基础上同监管部门进行沟通交流。

近年来,国家药品监督管理局药品审评中心先后出台了“沟通交流会议”“一般技术问题咨询”等相关规定,对不同药物的沟通交流会议的类型、形式和流程进行了完善和丰富。对于涉及具体品种重大决策的问题,建议在研发的重要节点申请“沟通交流会议”,保证审评部门与申请人在关键阶段对生物类似药研发科学问题的探讨形成共识,更好推动生物类似药的研发效率。

参考文献:

- [1] WEI W, ZENG H, ZHENG R, *et al.* Cancer registration in China and its role in cancer prevention and control[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): e342 - e349. 2020 - 07 - 31 [2021 - 12 - 27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32615118/>.
- [2] 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) [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局, 2015 - 02 - 28 [2021 - 12 - 27]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20150228155701114.html>.
- [3] 国家药品监督管理局. 生物类似药相似性评价和适应症外推技术指导原则 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局, 2021 - 02 - 18 [2021 - 12 - 27]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfopage?zdyzIdCODE=5e15021b72cb2d884afded50850ed1f0>.
- [4] WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World Health Organization Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs) [EB/OL]. Geneva (Switzerland): WHO, 2010 - 04 - 22 [2021 - 12 - 27]. https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf.
- [5] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies - non - clinical and clinical issues [EB/OL]. Amsterdam (Netherlands): EMA, 2012 - 05 - 30 [2021 - 12 - 27]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific_guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical_en.pdf.
- [6] 国家药品监督管理局. 利妥昔单抗注射液生物类似药临床试验指导原则 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局, 2020 - 07 - 20 [2021 - 12 - 27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200720171501333.html>.
- [7] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti - PD - 1 antibody in cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443 - 2454.
- [8] GETTINGER S, HORN L, JACKMAN D, *et al.* Five - year follow - up of Nivolumab in previously treated advanced non - small - cell lung cancer: Results from the CA209 - 003 study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1675 - 1684.
- [9] RIZVI N A, MAZIÉRES J, PLANCHARD D, *et al.* Activity and safety of Nivolumab, an anti - PD - 1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non - small - cell lung cancer (CheckMate 063): A phase 2, single - arm trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3): 257 - 265.
- [10] BRAHMER J, RECKAMP K L, BAAS P, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous - cell non - small - cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123 - 135.
- [11] BORGHAELI H, PAZ - ARES L, HORN L, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non - small - cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627 - 1639.
- [12] WU Y L, LU S, CHENG Y, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: CheckMate 078 randomized phase III clinical trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5): 867 - 875.
- [13] 国家药品监督管理局. 以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局, 2021 - 11 - 19 [2021 - 12 - 23]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfopage?zdyzIdCODE=67c30813bd94792b5b2a9f9bd7121763>.

(本文编辑 吴焕贤)