

**司美格鲁肽注射液生物类似药  
体重管理适应症临床试验设计指导原则**

2024 年 10 月

# 目 录

<u>一、概述</u> .....	1
<u>二、司美格鲁肽注射液生物类似药临床研究策略</u> .....	2
<u>三、体重管理适应症临床试验设计要点</u> .....	3
<u>(一) 药代动力学比对试验</u> .....	3
<u>(二) 临床安全有效性比对试验</u> .....	4
<u>(三) 其他需要重点关注的问题</u> .....	6
<u>四、小结</u> .....	6
<u>五、参考文献</u> .....	7

## 一、概述

司美格鲁肽注射液是一种长效人胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂，该品种有用于不同适应症的两个产品，商品名分别为 Ozempic 和 Wegovy。Ozempic 用于 2 型糖尿病成人患者的血糖控制。自 2021 年起，Wegovy 先后在美国、欧洲和日本获批体重管理适应症。2024 年 6 月，在我国大陆获批上市，商品名为诺和盈，用于在控制饮食和增加体力活动的基础上对成人患者的长期体重管理，初始体重指数 (BMI) 符合以下条件： $\geq 30\text{kg/m}^2$  (肥胖)，或  $\geq 27\text{kg/m}^2$  至  $<30\text{kg/m}^2$  (超重) 且存在至少一种体重相关合并症，例如高血糖、高血压、血脂异常、阻塞性睡眠呼吸暂停或心血管疾病等。规格包括 0.68mg/ml, 1.5ml; 1.34mg/ml, 1.5ml; 1.34mg/ml, 3ml; 2.27mg/ml, 3ml 和 3.2mg/ml, 3ml。用法用量为：以 0.25mg 剂量开始司美格鲁肽皮下注射，每周一次。遵循表 1 中的推荐给药方案，以尽量减少胃肠道不良反应；本品的维持剂量为 2.4mg (推荐) 或 1.7mg 每周一次。

表 1 推荐给药方案

治疗	周	每周一次给药剂量
初始剂量	第 1~4 周	0.25mg
递增剂量	第 5~8 周	0.5mg

	第 9~12 周	1mg
	第 13~16 周	1.7mg
维持剂量	第 17 周及以后	1.7mg 或 2.4mg

为了更好地推动我国生物类似药的研发，在原国家食品药品监督管理局已发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》基础上，讨论形成对司美格鲁肽注射液生物类似药体重管理适应症临床试验设计的建议，为研发机构和研究者提供参考。

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会得到不断完善与更新。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（Good Clinical Practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的相关指导原则。

## 二、司美格鲁肽注射液生物类似药临床研究策略

司美格鲁肽注射液生物类似药应以在我国上市的原研药为参照药（上市许可持有人为丹麦诺和诺德公司 Novo Nordisk A/S），开展药代动力学比对试验和临床安全有效性比对试验，以支持按生物类似药注册上市。

药代动力学比对试验需要在健康受试者中完成一项与原

研药比对的单次给药生物等效性研究，验证试验药与原研药 PK 特征的相似性。临床安全有效性比对试验需在不合并 2 型糖尿病的中国肥胖人群中进行一项与原研药的临床等效性比对研究。

### **三、体重管理适应症临床试验设计要点**

生物类似药临床试验应进行科学合理的设计，证明试验药与参照药的相似性。

#### **(一) 药代动力学比对试验**

**试验设计：**司美格鲁肽注射液半衰期较长，且具有免疫原性，建议采用单次给药的随机、平行对照的试验设计。在药学物质基础一致的前提下，若分别申报 2 型糖尿病适应症和体重管理适应症的生物类似药时，可共用一套 PK 比对研究数据。

**研究人群：**健康受试者是评价试验药与参照药的药代动力学差异的敏感人群，需注意选择的两组受试者基线可比。建议根据司美格鲁肽注射液 PK 参数的变异度、等效性界值、置信区间和检验效能等参数计算样本量。

**剂量及给药途径：**原则上应选择能检测出试验药与参照药的 PK 差异的敏感剂量开展研究，PK 比对研究中应选择的给药剂量为 0.25mg。若采用其他给药剂量，应事先与监管机

构沟通，并提供相应的支持性证据。皮下给药时尽量选择相同注射部位，将有利于更有效评价试验药与参照药的 PK 差异。

**采样点设计：**采样点设计以能够准确反映试验药和参照药整体 PK 特征为原则，应包括吸收相、分布相和末端消除相，并满足  $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$  比值大于 80%。

**终点指标与界值：**以司美格鲁肽的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、和  $AUC_{0-\infty}$  作为主要终点指标，试验药与参照药主要终点指标几何均值比的 90% 置信区间应在 80.00%~125.00% 范围内。建议提供全面的 PK 参数，包括但不限于  $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$  比值、表观分布容积、清除率和消除半衰期等，对次要终点指标进行描述性比较分析。

## **(二) 临床安全有效性比对试验**

**试验设计：**临床有效性比对目的是证明试验药与原研药临床疗效相似，应遵循以原研药为对照的随机分组、平行对照、等效性设计原则。

**研究人群：**选择不合并 2 型糖尿病的肥胖人群。体重指数 BMI 界值建议参照我国对肥胖的判定标准，选择  $BMI \geq 28.0$   $kg/m^2$  的人群作为受试者。

**给药方案/剂量:** 以 0.25mg 剂量开始司美格鲁肽皮下注射，每周一次。遵循表 2 中的推荐给药方案。以 2.4mg 作为维持剂量。

表 2 推荐给药方案

治疗	周	每周一次给药剂量
初始剂量	第 1~4 周	0.25mg
递增剂量	第 5~8 周	0.5mg
	第 9~12 周	1mg
	第 13~16 周	1.7mg
维持剂量	第 17 周及以后	2.4mg

**试验疗程:** 总疗程至少为 44 周。维持剂量为 2.4mg，应包括 16 周的剂量滴定期和 28 周的剂量维持期。

**评价指标:** 主要评价指标为治疗 44 周后试验药组和参照药组之间体重相对基线下降百分比的差值。次要疗效指标建议包括体重相对基线下降百分比 $\geq 5\%$ 的受试者比例、腰围指标等，不必设置过多的次要疗效指标。

**等效性界值:** 汇总司美格鲁肽两项国外关键性研究 STEP 1、STEP 3 (68 周) 和一项以中国人群为主的研究 (44 周) 的临床疗效数据，计算试验组与安慰剂组治疗后体重较基线变化的百分比差值的 Meta 分析结果。建议将体重较基线变化的百分比差值的等效性界值按组间均数差值双侧的 95% 置信区间设定为 $\pm 4.16\%$ 。

**样本量：** 试验前需充分估计所需的样本量，通常建议  $\alpha$  取双侧 0.05（双单侧 0.025），检验效能至少 80%。

### **（三）其他需要重点关注的问题**

#### **1、安全性**

在药代和有效性比对试验研究中均应对不良反应发生的类型、严重性和频率等进行比较，尤其是特定的重点关注的不良反应。

#### **2、免疫原性研究**

应在临床比对试验中检测抗药抗体（ADA）和中和抗体（Nab），通过抗药抗体/中和抗体阳性率、抗体滴度、抗体出现时间等进行免疫原性评价。建议对所有受试者进行样本检测，采样点应至少包括首次给药前、半程治疗及末次给药后。

#### **3、患者药代动力学研究**

考虑到司美格鲁肽在健康受试者和肥胖患者中吸收、代谢和清除途径基本一致，可不在肥胖患者中开展 PK 比较研究。

### **四、小结**

司美格鲁肽注射液生物类似药体重管理适应症的研发应遵循生物类似药指导原则的一般要求。目前认为临床相似性评价应至少包括一项药代动力学比对试验和一项临床安全

有效性比对试验。本文对司美格鲁肽注射液生物类似药体重管理适应症研究设计要点进行了阐述，对于未能覆盖的问题，鼓励申请人积极与监管机构进行沟通交流。

## 五、参考文献

U.S. Food and Drug Administration. OZEMPIC Label [EB/OL]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/2096371bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2096371bl.pdf). 2017-12-05.

European Medicines Agency. Ozempic EPAR summary for the public[EB/OL]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf). 2018-02-08.

国家药品监督管理局. 司美格鲁肽注射液说明书. 2021-04-27.

U.S. Food and Drug Administration. WEGOVY Label [EB/OL]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/215256s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215256s0001bl.pdf). 2021-06-04.

European Medicines Agency. Wegovy EPAR summary for the public[EB/OL]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_en.pdf). 2022-01-06.

国家药品监督管理局. 司美格鲁肽注射液说明书. 2024-06-18.

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]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300003.html>. 2015-02-28.