

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.07.03

犬猫用抗肿瘤药指导原则要点分析

王学伟¹,冯华兵²,徐倩¹,李丹¹,梁先明¹,汪霞¹,曹兴元^{3*},苏富琴^{1*}

(1. 中国兽药药品监察所 北京 100081;2. 农业农村部畜牧兽医局 北京 100000;3. 中国农业大学动物医学院 北京 100193)

[收稿日期] 2022-04-06 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 07-0012-06 [中图分类号] S851.66

[摘要] 宠物用抗肿瘤药正在成为研发热点,美国 FDA 于 2009 年发布了伴侣动物用抗肿瘤药指导原则,EMA 发布了犬猫用抗肿瘤药指导原则并于 2022 年 1 月 28 日开始实施。采用 EMA 的框架维度对两个指导原则安全性和有效性评价的关键技术要点进行分析,为研发者提供参考。

[关键词] 兽药;抗肿瘤药;犬猫用;指导原则

Overview of FDA/EMA Guideline on Dossier Requirements for Anticancer Medicinal Products for Dogs and Cats

WANG Xue-wei¹, FENG Hua-bing², XU Qian¹, LI Dan¹, LIANG Xian-ming¹, WANG Xia¹,
CAO Xing-yuan^{3*}, SU Fu-qin^{1*}

(1. China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China; 2. Bureau of Animal Husbandry and Veterinary Services of MARA, Beijing 100000, China; 3. China Agricultural University, Beijing 100193, China)

Corresponding author: SU Fu-qin, E-mail: qinqinsu123@163.com; CAO Xing-yuan, E-mail: cxy@cau.edu.cn

Abstract: Anti-cancer drugs are becoming a hot spot in research and development of veterinary drug using in pets. The guideline of oncology drugs for companion animals was issued by U. S. Food and Drug Administration in 2009. The other similar document related to anti-cancer veterinary drug, was released by European Medicine Agency and implemented on January 28, 2022. This paper uses the framework of EMA guideline to analyze the key technical points of the safety and efficacy evaluation of the two guidance principles. It can provide reference for new veterinary drug sponsors.

Key words: veterinary medicinal product; anti-cancer drug; for cats and dogs; guideline

宠物和禽畜均可罹患肿瘤^[1-2],如淋巴瘤、白血病、食管癌、胃癌、肝细胞癌、胆管癌、胰腺癌、骨肉瘤、甲状腺癌、黑色素瘤、血管瘤、脑膜瘤、神经胶

质瘤等。患肿瘤禽畜通常被直接扑杀,罹患肿瘤宠物由于其伴侣地位宠物主人有意愿进行治疗。随着人们对美好生活的需要,宠物成为人们的精神寄

作者简介:王学伟,从事兽药注册评审评价工作。

通讯作者:苏富琴, E-mail: qinqinsu123@163.com; 曹兴元, E-mail: cxy@cau.edu.cn

托和家庭成员,宠物数量在逐年增加^[3]。犬猫可患多种疾病,甚至罕见病,肿瘤约占十岁以上犬猫死亡原因的 50%。宠物用抗肿瘤药上市前,美国和欧盟允许宠物医生使用人用药品标签外用药物治疗宠物肿瘤。虽然合法,但大多数情况下,人用药物的

剂型、剂量和疗程等并不适合宠物,对宠物的具体安全性未知。目前,美国食品药品监督管理局(FDA)和欧盟药品管理局(EMA)正式批准了 5 个犬猫用抗肿瘤药^[4],附条件批准了 1 个犬用抗肿瘤药^[5],具体见表 1。

表 1 美国 FDA 及欧盟批准的犬猫用抗肿瘤兽药

Tab 1 Approved anticancer medicinal products for cats and dogs in U. S. FDA and European Union

产品	活性物质(类别)	批准时间及机构	靶动物	适应症
Stelfonta 注射液	Tigilanol tiglate (PKC 抑制剂)	2020 年,EMA/FDA	犬	未经手术和无远隔转移的皮肤和皮下巨细胞瘤
Palladia 片	Toceranib(RTK 抑制剂)	2009 年,EMA/FDA	犬	手术不可切除的 2 级和 3 级皮肤巨细胞瘤
Oncept IL-2 注射液	Canarypox viruses 为载体的 IL-2 (细胞因子)	2013 年,EMA	猫	25 cm 以上纤维肉瘤,且无转移
Masivet 片	Masitinib mesilate (RTK 抑制剂)	2008 年,EMA	犬	手术不可切除的 2 级和 3 级皮肤巨细胞瘤
Tanovea - CA ₁ 注射液	Rabacfosadine (核苷类似物 PMEG)	2016 年附条件批准, 2021 年正式批准,FDA	犬	淋巴瘤
Laverdia - CA ₁ 片	Verdinexor (新型出核蛋白抑制剂)	2021 年附条件批准,FDA	犬	淋巴瘤

FDA 和 EMA 动物用抗肿瘤药归为少见应用少数动物(MUMS)^[6]管理。2009 年 FDA 发布了伴侣动物抗肿瘤药指导原则^[7],适用于犬、猫和马,其重点在田间试验评价,复杂情况均需与 FDA 兽药评审中心沟通。EMA 犬猫用抗肿瘤药指导原则^[8]2022 年 1 月 28 日开始实施,一些关键信息给出了基于当前认识的明确态度,该指导原则按照细胞毒类和非细胞毒类抗肿瘤药进行了分类阐述,包括人药转兽药和全新宠物用抗肿瘤药物在质量、安全性和有效性与普通药物相区别的要点。本文以 EMA 指导原则的框架维度,结合 FDA 指导原则的关键技术要点进行分析,以便为研发者提供参考。

1 质量

抗肿瘤药与普通兽药一样,需要符合欧盟上市许可法规(EU)2019/6 要求,但批检验报告和稳定性数据提供 2 批即可。已上市的人药转兽药,如果处方、剂型、给药剂量和疗程不变,提供质量完整档案副本即可。兽药评审中心会关注此类药物的使用者(如兽医、动物护士、犬舍/猫舍工作人员、宠物主人)安全,关注按照人药的标签用法给宠物使用

是否可保证准确给药,产品特征总结文件(SPC)是否仍适用。

口服给药的细胞/基因毒性物质,为确保使用者安全,片剂不能采用半片或粉碎后使用。虽然整粒胶囊可以防止使用者直接接触药物,但胶囊壳在服用过程中可能破损。因此,包衣片是首选剂型。片剂规格应按动物体重制定,整片给药。

为避免儿童意外接触药物,需采用防儿童开启包装;口服溶液建议配置合适的滴管;肠道外给药制剂建议使用带胶塞瓶;为减少配药步骤,可采用与动物大小相匹配的预填充式注射器。

2 安全文件

毒理学数据用于使用者安全和环境风险评估。数据需满足用于评估与给药前(如配置药液)、给药后(如废物和排泄物处理)有关的潜在不良影响,如吸入、皮肤接触、意外吞服和意外自我注射等。根据使用者可能接触产品的类型和程度,按照《兽药产品使用者安全指南》^[9]评估并制定相应的使用者警告。

非细胞/基因毒性物质可由毒理学结果得出最

大无作用剂量 (NOAEL), 而细胞/基因毒性物质可以预期具有潜在的致癌、致突变和/或致畸作用, 不适合采用 NOAEL (阈值) 评估, 可采用低剂量外推数据、TTC、暴露边界比 (MoE) 或 BMD 方法^[10]。

环境风险评估时, 如果兽药产品仅用于宠物, 由于预期接触环境的程度较低, 经生态毒性第一阶段评估 (VICH GL6^[11]) 后可豁免进一步检测。然而, 细胞/基因毒类抗肿瘤药可能具有潜在的生态毒性, 申请人应从作用机制和活性物质的排泄程度预期潜在的生态毒性效应, 通常比普通药物提供更详细的接触评估, 在产品预处理、动物管理、废物和排泄物处理等不同阶段提出适当的限制、建议和警告。使用者安全是田间试验知情同意的重要内容。

3 有效性文件

可分为剂量特征相关数据和田间试验。剂量特征包括剂量、剂量范围、给药途径、给药间隔、给药时间以及适应症肿瘤类型有效性。可以但不限于通过剂量递增、药代动力学、剂量探索、耐受性、剂量确认以及文献资料予以支持。

3.1 药效学 阐明药物作用及作用机制, 如抗肿瘤活性、基于动物肿瘤模型和靶点生物特性的体内外研究等。全新兽药可参考人用抗肿瘤药物非临床评价 S9^[12] 提供非临床研究数据, 用于治疗有限的晚期肿瘤患者的药物、细胞/基因毒性药物的生殖毒性、遗传毒性和致癌性通常不是必要的。

3.2 药代动力学 按照《靶动物药代动力学研究指南》, 可结合剂量探索/耐受性研究获得药代动力学数据, 药代动力学数据是给药间隔的制定依据, 采用患病或健康犬猫试验需要说明理由, 鼓励进行群体药代动力学研究。

3.3 靶动物安全 非细胞/基因毒性药物按照 VICH GL43 要求实施靶动物安全试验^[13], 靶动物的局部耐受性和全身耐受性可结合剂量探索试验实施。细胞/基因毒性药物一般治疗窗窄, 无 NOAEL, 毒性是基于剂量限制性毒性 (DLT) 的研究, 不要求超过临床推荐剂量研究, 靶点毒性通常在药效学中进行研究。

3.4 剂量测定 (Dose determination) 可能包括剂

量递增试验、靶动物药代动力学研究, 在靶动物上探索合适的剂量和安全范围, 确定敏感肿瘤类型。可使用健康或患肿瘤犬, 但应充分说明理由。如果伦理允许, 首选未经化疗的患犬, 如果患犬使用过化疗药物, 需充分了解化疗药物信息, 分析前期治疗毒性的影响。剂量单位使用 mg/m^2 时, 小型犬的药物暴露比大型犬更高, 因此, 大型犬使用 mg/m^2 而小型犬 (如体重 $\leq 10 \text{ kg}$) 使用 mg/kg 为剂量单位是可以接受的^[7]。靶动物 DLT/MTD (剂量限制性毒性/最大耐受剂量) 和 PK/PD (药理学/药效学) 可作为确定给药途径、给药剂量和给药频率的支持数据。

3.4.1 细胞/基因毒性药物 试验设计时要考虑药物的毒理学特点, 通过剂量递增研究 (如改进的 Fibonacci 方案、加速滴定、贝叶斯设计等) 来确定 DLT 和 MTD。初始剂量和剂量增量幅度应考虑毒性, 如果无可参考的靶动物数据, 起始剂量可选择对任何物种没有严重毒性的剂量。如果采用患犬进行剂量测定研究, 应尽量减少暴露于无效剂量的患犬数量。如果不存在明显临床意义毒性, 且药物无累积毒性, 允许进行动物内剂量递增。达到 MTD 通常是化疗的目标, 接下来临床试验通常选择比 MTD 低一阶的剂量。

3.4.2 非细胞/基因毒性药物 剂量测定试验用来确定合适的剂量和安全范围、药理活性/靶点占用、有无剂量限制毒性。批准的人药如果在健康犬做过评估, 实验模型和 PD 参数可以为剂量测定提供充分的基础, 只选择 DLT 或药效学终点进行剂量测定是合理的。如果实验模型中没有可用的 PD 指标, 可选择患病动物进行研究。

3.5 剂量确认试验 (Dose confirmation) 如果剂量测定中已用患犬研究了单药对拟定适应症类型肿瘤的抗肿瘤活性, 剂量特征及临床终点已经明确, 则没有必要进行该试验, 可直接进行田间试验。如果需要额外提供不同剂量的支持数据, 或制定联合用药、联合不同作用机制的活性物质的可行性方案, 则需要剂量确认试验。

剂量确认试验可设或不设对照组, 如果设对照

组,伦理允许时首选安慰剂/最佳支持治疗(BSC, Best supportive care)对照,尤其是非细胞/基因毒性药物,较少动物数量即可获得足够的支持数据。如果合理,可采用开放(非盲法)研究,但要考虑统计推断的局限性。如果采用剂量确认和田间试验无缝衔接设计,必须设立安慰剂或药物对照。

剂量确认试验的目的包括评估目标肿瘤类型的抑瘤率,并确定是否需要进一步研究(检测肿瘤更早阶段的反应,联合用药与标准治疗比较);就有效性和安全性进一步明确药物的剂量依赖性和时间依赖性特征;药物不良反应特征的进一步研究;最佳给药途径的进一步研究(如适用);如果肿瘤症状含副瘤综合征,评估疗效时应包括治疗副瘤综合征的反应效果;识别与效应相关的生物标记物,以便更好地定义临床试验的目标动物群体。

动物:可以选择未经治疗或治疗过的动物,要准确记录适应症的确切定义、既往治疗(如有)、肿瘤分级和临床分期。每只入选动物至少有一种客观可测量指标或可评价的指标。临床试验的靶动物群应是临床无有效方法治疗的动物或是无药可用的动物。

伴随治疗:所有作为方案一部分使用的化疗药物增效剂/化疗药物保护剂/耐药性改变剂必须详细明确。根据医学需要可给予辅助治疗,但必须记录。研究期间的禁忌治疗应明确说明。研究期间不允许任何其他抗肿瘤治疗及类固醇治疗,除非治疗方案有具体描述。否则,该动物必须剔除。探索联合治疗时,同时进行了手术或放疗,手术或放疗区域只能用于疗效评估。

治疗方案:应有明确定义的治疗方案。剂量、疗程、可能的调整和调整标准都应明确规定。为获得预期效果或避免毒性需要采用的辅助治疗(如利尿)。

治疗终点和结论:研究持续时间应足以获得和准确报告下列数据:剂量和/或疗程的充分性;剂量减少和剂量增加规则的充分性;毒性,包括累积毒性,如果可行,也包括长期效应;对肿瘤相关疼痛/不适症状的影响。

3.5.1 细胞/基因毒性药物 剂量和疗程:通常,如果疗效过低或毒性过高就会采用预先定义的规则终止治疗。需提供与观察到的毒性严重程度有关的剂量修改概要信息。试验方案中应预先定义在低毒性情况下剂量增加的规则和高毒性情况下减少剂量的规则。

毒性评价:不良反应评价需要持续进行。任何累积毒性都要记录并作为一种效应在总剂量估计中予以考虑,根据靶器官或功能进行具体研究。毒性评价应采用标准化毒性标准,如兽医合作肿瘤小组(VCOG)^[14]评估标准,必要时,为了能包括预期的毒性,可提前对标准化毒性标准进行适当修改或扩展。

效应评价:用于测量和评估效应的方法应在研究方案中说明和论证。客观反应为肿瘤的可测量指标缩小,通过使用合理的程序评估靶病灶缩小/其他指标降低。对副瘤综合征相关症状的影响也应评估。当存在多个病灶时,在研究开始时可选择有代表性的病灶进行测量和评估客观反应,但研究期间应评估其他病灶的进展情况和新病灶的发生和进展情况。成像技术可能不适用某些肿瘤的评估,如使用照片或卡尺记录的浅表肿瘤。

客观缓解率(ORR, objective response rate)包括完全反应 CR 和/或部分反应 PR,应采用国际标准(如 RECIST^[15]或 WHO 标准)进行记录,在某些情况下如果修改,在研究方案中应预先进行论证和定义。研究方案应提供关于反应/进展标准和反应评估时间的详细信息。鼓励对肿瘤反应进行外部独立评估。在评估 ORR 时,应报告所有参与研究的患病动物数据。如果每个方案分析集中 ORR 最重要,那么应报告研究中所有患病动物数据。如可行,应报告肿瘤进展时间(TTP, Time to tumor progression)数据。鼓励采用肿瘤标记物和其他活性动态测量方法,特别是分子靶向治疗研究。

基线有症状的患犬,临床体征控制(疼痛/不适症状)评估被认为是重要的,前提是随机研究。如果采用剂量确认-田间试验无缝衔接设计,则应始终包括反映生活质量的终点。

3.5.2 非细胞/基因毒性药物 利用预先定义的治疗方案,探索对特定肿瘤类型或具有共同靶点/分子病变的肿瘤类型的影响。这些物质可能通过生长抑制或引起早期肿瘤缩小而起作用,在不同的亚组患病动物中,相同物质可能作用不同,这影响了 TTP 或 ORR 是否可任意作为抗肿瘤活性评估最合适的终点。TTP 通常是最好的选择指标,TTP 需要使用对照药或安慰剂的随机对照组来进行效果评估。为了比较肿瘤进展,必须对所有动物使用相同的评估时间点。在使用 ORR 的情况下,如果产品引起肿瘤坏死或水肿,则可能需要修改反应标准,标准的任何修改应预先描述和定义。为了能够准确评估活性物质,最好包括有进展性肿瘤的动物。由于自发进展不可能满足 PR 标准,若无对照组,ORR 被认为是一种可解释的指标。如果采用随机盲法设计,鼓励进行生活质量评估和临床体征控制评估。

对于主要用于抑制肿瘤生长物质的探索性研究,目前还没有理想的设计方法。

毒性评价与细胞/基因毒性药物评估原则相同。

3.6 田间试验 田间试验是抗肿瘤药根据临床试验方案拟申请适应症,在实际临床情况下对靶动物的安全性和有效性评估。不良事件及退出研究动物的安全性描述按照 VCOG^[14] 建议的标准进行记录和报告。

试验设计:试验首选随机安慰剂和/或阳性药物对照,采用盲法控制主观指标(如 TTP、PFS)产生的偏倚。如果合理,可采用开放试验,但会影响试验终点的准确性。一般不接受单臂临床试验,即没有对照组的研究。

临床终点:终点的选择应适当反映药品满足这些期望的程度,将疾病进展推迟到有临床意义的程度,姑息治疗时在剩余的生命周期内维持或改善生活质量,患病动物延长预期生命时间。

临床终点分为①与肿瘤发展相关终点、②与生存相关终点、③与健康相关的生活质量终点,部分终点有交叉。与肿瘤发展相关的终点包括 TTP、缓

解时间、肿瘤稳定、不同肿瘤标志物的评估。总生存期(OS, Overall survival)、无进展生存期(PFS, Progression-free survival)、无病生存期(DFS, Disease-free survival)、无事件生存期(EFS, Event-free survival)是与生存相关终点的主要参数。最好使用普遍接受的标准正确定义每个参数。OS 要充分考虑随后的抗肿瘤治疗影响和安乐死因素。在基线有肿瘤或副肿瘤综合征症状的患病动物中,与健康相关的生活质量终点包括临床体征的控制、症状性肿瘤进展时间、疼痛/不适/活力评估,还包括食物摄入量、体重或身体状况评分的变化等临床一般情况。动物生活质量受损是不可接受的,除非有令人信服的证据表明治疗只引起一段有限的不适期,随后会对寿命和生活质量产生显著的有益影响。主要终点要从①或②中选择,还需要来自③相关次要终点的额外支持,应提供足够数量的参数。新兽药有效性研究应该结合标准治疗进行评估,治疗标准包括但不限于手术、放射治疗或其他化学治疗,标准治疗应该通过文献或其他手段证明是合理的。

讨论:抗肿瘤药与普通药物相比具有其特殊性。比如,伦理不允许患者暴露于无效治疗中,临床设计常常采用在标准治疗基础上进行的加载试验。抗肿瘤药类型复杂,需要具体问题具体分析,很多情况需要与评审中心沟通。因此,本文的综述内容是基本认识,是研发过程中的提醒和参考。

兽用抗肿瘤药与人用抗肿瘤药多方面存在差异。抗肿瘤药的不良反应可能与更有利的预后相关,人可以将延长寿命作为动力而忍受严重不适,兽用抗肿瘤药目的是减轻或推迟疾病进展和临床症状进展,要求治疗期间的不良事件必须很低,因此,动物主人或兽医可以因为不良事件决定停止治疗,而不是损害动物的生活质量。对于兽用抗肿瘤药,任何症状缓解和生活质量的改变指标与延长生存时间相关的终点一样重要。

由于兽用抗肿瘤药也适用于其他相关指导原则的一般要求,本文无法提炼所有部分的要点,相关内容应参考具体的指导原则及文献,人药转兽药

研究也可以参考本文。

参考文献:

- [1] 张仲秋,丁伯良主译. 默克兽医手册[M], 中国农业出版社, 第 10 版,2018.
Zhang Z Q, Ding B L translate. The Merck Veterinary Manual [M], China Agriculture Press, 10th edition,2018.
- [2] 陈艳云,夏兆飞主译. 小动物肿瘤学[M], 中国农业科学技术出版社, 第 1 版,2016.
Chen Y Y, Xia Z F translate. Small Animal Oncology[M], China Agriculture Science and technology Press, 1th edition, 2016. 3. 中国兽药协会, 中国兽药产业发展报告[R], 2022.
- [3] China Veterinary Drug Association, China Veterinary Drug Industry Development Report[R], 2022.
- [4] FDA: Approved Animal Drug Products (Green Book) [EB/OL], 2022.
- [5] EMA: Veterinary medicine European public assessment report (EPAR): Stelfonta[EB/OL], 2020.
- [6] EMA/308411/2014; Revised Policy on Classification and Incentives for Veterinary Medicinal Products indicated for Minor use Minor species (MUMS)/limited market[EB/OL], 2017.
- [7] FDA/CVM GFI #237; Oncology Drugs for Companion Animals [EB/OL], 2017.
- [8] EMA/CVMP/28510/2008 - Rev. 1; guideline - dossier - requirements - anticancer - medicinal - products - dogs - cats - revision - 1 [EB/OL], 2022.
- [9] EMA/CVMP/543/03; Guideline on user safety for pharmaceutical veterinary medicinal products[EB/OL], 2016.
- [10] EMA/CVMP/345237/2020; Guideline on safety and residue data requirements for applications for non - immunological veterinary medicinal products intended for limited markets submitted under Article 23 of the Regulation (EU) 2019/6 [EB/OL], 2021.
- [11] CVMP/VICH/592/98; VICH GL6 (Ecotoxicity Phase 1) - Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products - Phase I[EB/OL], 2016.
- [12] EMA/CHMP/ICH/646107/2008; ICH guideline S9 on nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals[EB/OL], 2009.
- [13] #185/VICH GL43: Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products[EB/OL], 2001.
- [14] Veterinary Co-operative Oncology Group. Veterinary Co-operative Oncology Group - Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG - CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.0[J], Vet Comp Oncol, 2004, 2(4): 195 - 213.
- [15] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J], Eur J Cancer, 2009; 45: 228 - 247.

(编辑:陈希)