已上市抗肿瘤药物的伴随诊断试剂

临床试验指导原则

(征求意见稿)

一、前言

伴随诊断试剂对采集自肿瘤患者的样本进行检测，其结果可以为患者使用抗肿瘤药物的安全性和有效性提供重要的信息，包括：确定最有可能从药物中受益的患者；确定该药物相关严重不良反应风险较大的患者；确定已经过充分研究具备安全性和有效性的人群亚组等。针对治疗药物监测的产品、药物代谢酶基因多态性检测的产品，不作为伴随诊断试剂管理。

近年来，随着精准医学的发展，肿瘤精准治疗药物及伴随诊断体外诊断试剂在临床广泛应用,相关产业蓬勃发展。目前，伴随诊断试剂的注册申报逐年增多且情况较为复杂，在产品开发形式上，有些产品与相关抗肿瘤药物共同开发，有些产品则在抗肿瘤药物上市后进行开发。在我国，针对同一个抗肿瘤药物开发多个伴随诊断试剂的现状尤为突出，本指导原则旨在充分考虑我国国情的前提下，为申请人提供伴随诊断试剂的临床评价方式。

本指导原则是针对已有抗肿瘤药物上市的伴随诊断试剂临床评价的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用。该文件为提供申请人和审查人员使用的指导性文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应提供详细的研究资料。本审评要点是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准的不断完善和科学技术的不断发展，本文件相关内容也将适时进行调整。

二、适用范围

基于伴随诊断试剂及抗肿瘤药物的特点，相关抗肿瘤药物在进行药物相关临床试验时须采用伴随诊断试剂或临床试验分析方法（CTA）进行受试者筛选或已入组人群的标志物分层分析。以下对抗肿瘤药物临床试验时采用的伴随诊断试剂或临床试验分析方法（CTA）称为“原研伴随诊断试剂”。原研伴随诊断试剂还包括在抗肿瘤药物与伴随诊断试剂共同开发过程中，针对药物临床试验中采用临床试验分析方法（CTA），药物临床试验完成后通过桥接试验证明与临床试验分析方法（CTA）等效的试剂。

本指导原则所阐述的抗肿瘤药物已上市的伴随诊断试剂，是指抗肿瘤药物已上市后，相关体外诊断试剂生产企业为配合已上市的抗肿瘤药物而申报的伴随诊断试剂。针对申报产品非原研伴随诊断试剂，而是体外诊断试剂生产企业新研制的产品（以下简称“新研制伴随诊断试剂”），如适用本指导原则应满足如下条件：1.体外诊断试剂产品在产品设计开发阶段已明确其伴随的抗肿瘤药物，此抗肿瘤药物应为已上市的一个或几个明确的药物，而非一类药物。伴随药物的名称经过临床验证后应体现在产品说明书中；2.体外诊断试剂所检测的生物标志物（如基因检测产品所检测的基因及变异位点）及依据生物标志物对适用人群的状态划分应与原研伴随诊断试剂具有一致性；3.体外诊断试剂适用的人群及适用的样本类型应与原研伴随诊断试剂一致；4.体外诊断试剂分析性能尤其是分析灵敏度应与原研的伴随诊断试剂具有可比性。

新研制的伴随诊断试剂如与原研伴随诊断试剂相比有差异，如：检测更多的标志物、适用更多的样本类型、具有更高的分析灵敏度等。针对新研制伴随诊断试剂与原研伴随诊断试剂具有可比性的验证可参考本指导原则；针对新研制的伴随诊断试剂与原研伴随诊断试剂存在的差异，应提供充分的临床证据证明差异对指导相关药物临床应用的影响，必要时应提供与抗肿瘤药物共同开发的临床试验证明其伴随诊断的临床意义。

三、临床试验要求

伴随诊断试剂临床试验包括两部分，一部分为临床检测准确性研究，一部分为伴随诊断用途的临床验证。针对伴随诊断试剂是否参与了抗肿瘤药物临床试验及伴随诊断试剂自身的特点，其伴随诊断用途的验证可分为如下几种情况：

1.申报试剂为原研伴随诊断试剂

如为原研伴随诊断试剂，则可提交药物临床试验资料作为伴随诊断用途验证的临床试验资料，此部分资料应与抗肿瘤药物上市过程中递交药品审评部门的最终的临床试验资料一致。具体可参考《伴随诊断试剂与抗肿瘤药物同步研发的临床试验技术指导原则》。

2.申报试剂为新研制伴随诊断试剂

申报试剂的伴随诊断用途的验证可采取与原研伴随诊断试剂进行一致性比对、桥接试验、已上市抗肿瘤药物疗效的观察性研究等研究的方式。

2.1针对抗肿瘤药物已上市、临床应用广泛、意义明确、判读易于标准化的伴随诊断试剂，如申报试剂的性能与原研伴随诊断试剂具有较好的可比性，则申报产品伴随诊断临床意义的验证可采取与原研伴随诊断试剂进行临床比对的方式，此类生物标志物清单见附录1。申请人拟开发的未包含在附录1中的生物标志物，其伴随诊断临床意义的验证方式应与监管部门充分沟通后确定。

2.2伴随诊断产品所检测的生物标志物中存在针对抗肿瘤药物疗效负性选择的生物标志物。例如KRAS基因，已批准的西妥昔单抗说明书中明确载明，该药物不用于KRAS基因的突变的结直肠癌患者。针对此类生物标志物，新研制的伴随诊断试剂伴随诊断用途的验证可采取与原研伴随诊断试剂进行临床比对的方式，临床试验重点关注申报产品与原研伴随诊断试剂的一致性。

1. 临床试验设计

1.临床检测准确性验证

伴随诊断试剂在开展相关伴随临床预期用途验证之前，应对其产品的临床样本检测准确性进行验证。建议申请人按照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求，开展临床试验以验证产品临床样本检测准确性。

1.1临床试验机构

建议申请人选择不少于3家经医疗器械临床试验机构备案的临床机构开展临床试验。临床研究单位应具有病理诊断、分子生物学方法等检测的优势，实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（仪器、试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和参比方法都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

1.2入组人群

入组人群应能够代表产品目标人群的各种特征，而不应仅入组部分典型病例，原则上，前瞻性收集样本能够更好地代表目标人群，如有必要，在合理控制偏倚的前提下，亦可回顾性收集病例。入组的既往样本，其样本保存条件应满足申报试剂及参考方法的要求。临床试验入组人群在肿瘤类型、分期、前期治疗方案等方面应为伴随诊断试剂适用的人群，验证的样本类型应为伴随诊断试剂适用的样本类型。临床试验过程中还应评估样本中肿瘤细胞的比例等。临床试验针对各生物标志物变异亚组病例的入组情况应依据产品设计特点确定，如基于PCR技术对基因变异进行检测的产品，应各变异基因及位点应均入组一定数量的病例。临床试验应充分说明病例入组的合理性。

1.3对比方法的选择

针对基因检测产品，推荐采用参考方法进行对比以评估申报试剂对临床样本的检测性能，参考方法可为一代测序、技术成熟的二代测序或临床公认的基因检测技术。参考方法的检测可在临床试验机构完成也可委托具有资质的第三方机构完成。委托第三方机构进行参考方法检测的，应提供临床试验机构与第三方机构的委托协议。同时应提供参考方法的详细资料，如：方法原理、所需试剂及仪器、参考方法的性能验证、参考方法质控、典型的试验图普及数据等。上述资料应由临床试验机构签章确认。

对于临床上尚无参考方法进行检测的生物标志物，如蛋白水平的生物标志物检测等，在充分考虑检测结果具有可比性的前提下，临床试验亦可采用临床试验机构日常检测所用的实验室检测方法（如免疫组化法），或采用已批准的已上市的同类产品作为对比产品。

1.4临床评价指标

该类临床试验设计的临床评价指标主要包括申报试剂与对比方法相比的阳性符合率、阴性符合率、总符合率、Kappa值等，并计算各符合率相应的95%置信区间。

1.5临床试验样本量估算

临床试验样本量应满足统计学要求，可采用适当的统计学方法进行估算。该类产品临床试验重点评估申报试剂与对比试剂的符合率，故建议采用单组目标值法样本量公式估算最低样本量。样本量估算过程中，评价指标（阴/阳性符合率）的临床可接受标准（P0）应满足临床需求。

样本量估算过程中需要考虑临床试验中样本的剔除率，一般而言，样本剔除率不应高于10%。

临床试验样本量除需满足上述统计学估算的最低样本量要求外，还应保证入组病例覆盖受试者的各种特征；如临床试验研究有更合理的样本量估算方式，在说明其合理性后亦可采用。

1.6统计分析

统计分析一般以四格表的形式总结两种分析方法的检测结果，并据此计算阳性符合率、阴性符合率、Kappa值等指标及其置信区间。除此之外，还应同时进行假设检验评价两种分析方法的一致性。

临床试验还应对入组人群的人口学及临床特征进行基线分析，包括年龄、性别、种族、肿瘤类型、分期、突变状态、细胞遗传学风险状态、疾病复发类型及数量、其他疾病相关信息等，重点分析受试者病例样本肿瘤细胞所占比例情况，覆盖所有生物标志物亚组情况，分析对比试剂阳性判断值附近样本收集情况。病例总体特征应满足评价申报试剂与对比试剂一致性的要求。

2.伴随诊断用途的验证

申报产品在进行伴随诊断用途验证之前，应对申报产品伴随的抗肿瘤药物及原研伴随诊断试剂进行充分研究，建议将产品拟伴随的抗肿瘤药物说明书（中国境内上市版）、原研伴随诊断试剂说明书及抗肿瘤药物相关临床试验文献（如有）作为产品临床试验报告附件。

2.1与原研伴随诊断试剂的比较研究

针对应用广泛、临床意义明确、判读易于标准化的伴随诊断试剂，临床试验可采用待考核试剂与已上市同类产品进行比较研究的方法，评价两种产品/方法检测结果的一致性。

2.1.1对比方法

因该类产品往往存在诸多已上市同类产品，为了避免统计学上依次传递现象，对比试剂应选择原研伴随诊断试剂。对比试剂在预期用途、适用人群、样本类型、检测性能等方面应与申报试剂具有较好的可比性。临床试验如选择药物临床试验过程中的临床试验分析方法（CTA）作为对比方法，应注意试验过程中试验场所、所用试剂、相关操作、结果解读等应与对比方法一致。

基于产品自身设计及对比试剂的选择，如该部分临床研究能够证明申报产品针对所有生物标志物变异亚组人群临床样本检测的准确性，此部分研究可与临床准确性研究相结合。

2.1.2入组人群

临床试验方案中应根据试验用体外诊断试剂的预期用途、目标人群和检测要求等合理确定临床试验受试者的选择要求和样本收集方法，包括：受试者入组/排除标准、样本收集的前瞻性和回顾性设计等。入组人群应能够代表产品目标人群的各种特征，而不应仅入组部分典型病例。入组病例除满足本章1.2的要求外，还应适量纳入阳性判断值附近的样本，且均匀分布在阳性判断值两侧。

在这种比较研究中入组人群是否使用了相关抗肿瘤药物及所用的抗肿瘤药物是否与申报产品拟伴随的药物一致不做要求。临床试验过程中药物临床疗效不被统计分析，因此申报产品所选择人群抗肿瘤药物疗效也将不会被评价。相应的，对申报试剂预期使用人群的药效也并不能通过比对研究结果直接评估，临床试验仅验证申报的新研制的伴随诊断试剂与原研伴随诊断试剂在共同的适用人群划分上是否一致。

2.1.3评价方法

临床试验中有多种方法可进行新研制伴随诊断试剂与原研伴随诊断试剂的比较研究，以下介绍其中两种方法

2.1.3.1与原研伴随诊断试剂的一致性研究

采用该方法进行临床试验时，其临床试验机构的选择、临床评价指标、样本量、统计分析可参考本章第1部分临床准确性研究相关内容。

临床试验应能够充分评估新研制伴随诊断试剂与原研伴随诊断试剂筛选用药人群的一致性，在产品临床试验设计时，应制定更为严格的临床可接受标准。

2.1.3.2与原研伴随诊断试剂的外部等效性研究

申请人亦可综合考虑申报试剂与原研伴随诊断试剂之间性能的差异，选择其他合理的临床试验设计，如《Statistical Methods for Clinical Validation of Follow-On Companion Diagnostic Devices via an External Concordance Study》（Meijuan Li，Statistics in Biopharmaceutical Research）中所述的研究方法。应用该方法时，应注意在统计分析过程中非劣效性界值的确定应能够满足临床需求，并提供非劣效界值的确定依据。

该种方法所需样本量应采用合理的统计学模型进行估算，样本量应能够满足评价申报试剂和原研伴随诊断试剂之间的符合率非劣效于两次原研伴随诊断试剂之间的符合率的要求。

2.2桥接试验

在伴随诊断试剂开发过程和临床验证过程中，如其伴随的抗肿瘤药物已经完成了临床验证，则可以通过桥接试验的设计，证明拟验证的伴随诊断试剂的安全有效性。桥接试验为通过申报试剂检测已经完成的药物临床试验过程中的入组患者剩余样本，评估申报试剂与药物临床试验中所使用的伴随诊断试剂或检测方法（CTA）的一致性，进而评估申报试剂所确定的受试者的治疗效果。

2.2.1背景信息

桥接试验的基础是已完成的抗肿瘤药物临床试验，临床试验主要研究者在设计桥接试验之前应充分了解相关药物的临床试验情况，并在临床试验资料中对药物临床试验情况进行描述，包括但不限于以下内容①药物临床试验的名称、编号（如有）；②临床试验设计类型；③受试者入排标准与入组情况；④临床试验病例数量；⑤入组病例的人口学及基线临床特征分析；⑥入组病例生物标志物状态；⑦主要疗效评价指标及临床试验终点选择；⑧临床试验统计分析概述；⑨临床试验结论。

2.2.2 研究目的

桥接试验的研究目的主要是证明待评价的伴随诊断试剂的临床性能及临床意义。该研究主要包括两方面：一是，待评价伴随诊断试剂与药物临床试验中所使用的伴随诊断试剂或CTA检测结果的一致性；二是，待评价伴随诊断试剂选择的人群与药物临床试验中所使用的伴随诊断试剂或CTA选择的人群在经过药物治疗后疗效或其他评价指标之间的等效性。

2.2.3临床试验机构

桥接试验的临床试验机构为相关药物临床试验过程中样本的留存机构，临床试验机构应符合法规要求。临床试验过程中药物临床试验剩余样本及相关病例的药效学数据的获取应合理、合法。

2.2.4 研究人群

桥接试验的病例为来自所伴随的抗肿瘤药物的某一个或几个临床试验，研究者应明确在上述临床试验入组病例中能够进行桥接试验的病例的入选标准及排除标准。入排标准的设定应重点关注受试者是否留存有足够的、符合要求的样本供待评价的伴随诊断试剂检测。如药物临床试验中可用于桥接试验的样本量不足，尤其对于药物临床试验中的阴性病例不足，可入组部分非药物临床试验的病例样本，用于评估考核试剂与原研伴随诊断试剂或CTA的临床性能。该部分补充病例的入排标准应严格设定，应为申报试剂的适用人群。

2.2.5 病例数量

桥接试验以某一药物临床试验为主，应入组该临床试验中所有满足桥接试验入排标准的病例。针对以参加药物临床试验的病例，由于各种原因未入组至桥接试验的数量不宜过多。建议提供病例筛选流程图，以明确所有入组病例的来源。病例数量应能够满足评价考核试剂与药物临床试验中所使用的伴随诊断试剂或CTA符合率及考核试剂选择人群的疗效的统计要求。

2.2.6统计分析

桥接试验的统计分析主要分为三个方面：病例人口学及基线临床特征分析、考核试剂与已批准试剂或CTA的一致性分析、药物疗效分析。

2.2.6.1 病例人口学及临床特征分析

临床试验统计分析过程中应对临床研究中人群基本特征进行分析，如年龄、性别、种族、疾病状态、突变状态、细胞遗传学风险状态、疾病复发类型及数量、其他疾病相关信息等。桥接试验所入组的病例的人口学及基线临床特征应与药物临床试验中入组病例基本一致。如桥接试验中入组了其他临床试验的病例或非药物临床试验的病例，应注意分析额外入组病例的人口学及临床特征分析，应与整体临床试验一致。

2.2.6.2一致性分析

符合率分析为待考核试剂检测标志物状态与既往的原研伴随诊断试剂或CTA检测标志物状态的一致性的回顾性研究，如临床试验入组了非药物临床试验的病例，则针对此部分病例分析为待考核试剂与原研伴随诊断试剂或CTA检测的同步一致性研究。符合率分析建议采用四格表分析的方法，分别评估考核试剂与已批准试剂或CTA的阳性一致率（PPA）、阴性一致率（NPA）及相应的95%的置信区间。如临床试验涉及不同的数据集如：全数据集、符合方案集等，建议每一数据集单独分析。待考核试剂与已批准试剂的符合率应能够满足临床需求。

2.2.6.3 抗肿瘤药物疗效分析

桥接试验疗效分析是证明待考核试剂临床性能的重要证据，如临床试验条件允许，可将桥接试验过程中受试者分为不同的人群，如依据标志物状态划分申报试剂阳性&原研试剂阳性人群、申报试剂阳性&原研试剂阴性人群、申报试剂阴性&原研试剂阴性人群、申报试剂阴性&原研试剂阳性人群，所有人群中应明确主要关注的人群。主要针对申报试剂所检测出的用药人群与原研试剂所检测出的用药人群进行药物疗效的比较分析。桥接试验评价指标应依据相关药物临床试验的评价终点确定，药效学相关的主要评价指标与次要评价指标应与药物临床试验中的指标保持一致。针对两组不同的人群的临床获益进行统计分析的方法可采用风险分析法等，如Cox比例风险模型、绘制Kaplan-Meier曲线等。

某些情况下，药物临床试验的样本因为客观原因不能全部获得，如药物临床试验样本未保留、缺少知情同意、检材样本量不够、样本质量低以及桥接试验中纳入了部分非药物临床试验的病例等原因。桥接试验应考虑此部分病例疗效数据缺失对产品评价产生的影响，应采用合理的统计学模型对缺失数据进行分析，如缺失的数据是随机缺失还是非随机缺失以及缺失数据与临床结局是否存在倾向性关系等，同时对缺失数据进行合理的插补。如药物临床试验采用富集方式入组病例，桥接试验中针对考核试剂检测结果为阳性、原研伴随诊断试剂检测结果为阴性的病例缺少药效学数据，应对此部分病例进行敏感性分析。

药物疗效分析的结果应表明申报试剂选择人群与原研伴随诊断试剂或CTA所选择的人群在药物疗效上不存在显著差异。

2.2.7 偏倚的控制

桥接试验在研究过程中应严格控制偏倚，病例样本类型、样本量、保存条件应满足考核试剂要求，临床试验应严格按照考核试剂及对比试剂（如涉及）说明书进行操作。考核试剂的检测应满足盲法的原则。

2.3.已上市抗肿瘤药物疗效的观察性研究

对于相关抗肿瘤药物和伴随诊断试剂已经上市但尚未广泛应用、检测原理、操作过程及结果判读较为复杂的产品，建议按照桥接试验路径。如桥接试验不可行，亦可在完成准确性验证的基础上，在不少于3家临床试验机构进行已上市抗肿瘤药物疗效的观察性研究，证明其临床意义。该临床试验过程中考核试剂的检测结果不能影响受试者正常的诊疗流程。

2.3.1 临床试验设计

申报试剂与原研伴随诊断试剂具有相同的临床预期用途，临床试验中以原研伴随诊断试剂的预期人群为入组人群，采用申报试剂与原研伴随诊断试剂同时检测入组人群的人体样本，以原研伴随诊断试剂检测结果为患者使用抗肿瘤药物提供指导，同时对使用该药物的患者进行跟踪随访，获得药物疗效。如回顾性病例的人口学特征、疾病基本特征、药效的评价指标和评价方法均满足临床试验方案的要求，亦可入组一定量的回顾性病例。疗效数据获得后，应分析原研伴随诊断试剂入组人群的药效数据；同时以申报试剂生物标志检测状态分组，观察不同人群的疗效。临床试验还应考察申报试剂与原研伴随诊断试剂基线检测结果的符合率。此部分临床试验设计与平行对照设计存在区别。

2.3.2 入组人群

临床试验入组人群应为原研伴随诊断试剂适用人群，应明确病例的入选与排除标准，临床试验入组的人群应尽量接近申报产品临床应用真实情况。

2.3.3 样本量

临床试验应基于临床验证目的及临床评价指标选择合理的统计学模型计算样本量，样本量应同时满足评价考核试剂与对比试剂选择人群药疗效评估的要求。临床评价目的包括新研制的伴随诊断试剂与原研伴随诊断试剂筛选人群药效的等效或非劣，基于此选择选择等效性研究或非劣效性研究模型。样本量的计算应基于主要疗效评价指标如客观缓解率、无进展生存期及总生存期等。

基于生物标志物的复杂性，申报试剂与原研伴随诊断试剂的检测结果会存在差异，应纳入适当的样本量来满足能够更科学的评估考核试剂与原研伴随诊断试剂选择用药人群所表现出的药效学差异的要求。

2.3.4 统计分析

临床试验的统计分析主要分为三个方面：病例人口学及基线临床特征分析、考核试剂与已批准试剂的符合率分析、药物疗效分析。

2.3.4.1 病例人口学及临床特征分析

临床试验统计分析过程中应对基线临床研究中人群基本特征进行分析，如年龄、性别、种族、疾病状态、突变状态、细胞遗传学风险状态、疾病复发类型及数量、其他疾病相关信息等。临床试验的病例的人口学及基线临床特征应与产品临床应用真实情况基本一致。

2.3.4.2符合率分析

符合率分析为待考核试剂检测标志物状态与既往的已批准产品检测标志物状态的一致性研究。符合率分析建议采用四格表分析的方法，分别评估考核试剂与已批准试剂的阳性一致率（PPA）、阴性一致率（NPA）及相应的95%的置信区间。待考核试剂与已批准试剂的符合率应能够满足临床需求。

2.3.4.3 药物疗效分析

药物疗效分析是证明待考核试剂临床效用的重要证据，如临床试验条件允许，可将试验过程中受试者分为不同的人群，如依据标志物状态划分申报试剂阳性&原研试剂阳性人群、申报试剂阳性&原研试剂阴性人群、申报试剂阴性&原研试剂阴性人群、申报试剂阴性&原研试剂阳性人群等，所有人群中应明确主要关注的人群。针对每组人群分析原研伴随诊断试剂选择人群抗肿瘤药物疗效与新研制伴随诊断试剂筛选人群疗效的关系。评价指标应依据相关抗肿瘤药物的疗效指标确定，应设定主要评价指标和次要评价指标，按照可接受的临床评价指标作为评价终点，如ORR（客观缓解率）、PFS（无进展生存期）、CR（完全缓解率）、PR（部分缓解率）、DoR（缓解持续时间）、DCR（疾病控制率）、OS（总生存期）等。针对两组不同的人群的临床获益进行统计分析的方法可采用风险分析法等，如Cox比例风险模型、绘制Kaplan-Meier曲线等。

药物疗效分析的结果应表明申报试剂所选择人群与原研伴随诊断试剂选择的人群在药物疗效上不存在显著差异。

2.3.5 偏倚的控制

临床试验在研究过程中应严格控制偏倚，病例样本类型、样本量、保存条件应满足考核试剂要求。临床试验过程应明确病例的入组形式（如连续入组等），应严格按照病例入排标准进行病例入组，任何人为选择病例而导致的申报产品与原研伴随诊断试剂在基线的检测结果符合率过高或过低，会引起临床试验的偏倚。临床试验应严格按照考核试剂及对比试剂（如涉及）说明书进行操作。考核试剂的检测应满足盲法的原则。

五、其他

1.关于产品预期用途及局限性

随着检测技术的进步，越来越多的新检测技术应用到伴随诊断相关生物标志物的检测中。在产品申报过程中，能够检测更多的生物标志物亚组人群，以及具有更高分析灵敏度的产品不断出现。此类产品的预期用途的确定应基于产品临床研究情况。

针对可检测更多生物标志物亚组的人群，其说明书中应明确经伴随诊断用途验证的标志物亚组及对应的抗肿瘤药物，针对其他其余标志物亚组人群如进行了充分的临床检测准确性研究，且相关标志物状态在相关的指南、专家共识等文献已明确具有诊断意义，中可在说明书中明确该部分部分人群经过临床检测准确性研究，但不用于指导相关抗肿瘤药物使用。如申报产品为人EGFR基因检测试剂盒，其申报产的基因突变位点包括19号外显子缺失（19del）、21号外显子的L858R突变及18号外显的G719A、G719C、G719D突变。其临床试验在完成所有检测位点准确性验证的基础上，仅针对19del、L858R两个位点进行了伴随吉非替尼的验证。其说明书中应明确：19del、L858R突变可用于指导吉非替尼的用药，G719A、G719C、G719D突变仅进行了准确性验证，不用于指导吉非替尼的用药。

如申报产品分析灵敏度显著高于原研伴随诊断试剂，则申报产品应依据其伴随诊断用途，参考原研伴随诊断试剂阳性判断值确定合理的用于病例指导用药的阳性判断值，同时在伴随诊断用途的验证过程中采用与原研伴随诊断试剂一致的阳性判断值进行研究，从而证明二者临床应用的等效性。针对申报产品更高的灵敏度应提供相关的临床证据，如申请问未能提供相关证据，应在产品说明书中明确，低于产品用于病例指导用药的阳性判断值的检测结果不用于用药指导。

2.关于变更

2.1已上市伴随诊断试剂如增加已批准的同类抗肿瘤药物（如：均为TKI类药物），可根据具体情况选择以上合适的临床评价方式提交临床证据，具体临床试验要求及适用情况参加上述章节。

2.2如所伴随的抗肿瘤药物其适用人群等发生变化，如涉及伴随诊断试剂的部分，如阳性判断值的变化等，则伴随诊断试剂的注册人应申请许可事项变更，以保持与所伴随的抗肿瘤药物说明书保持一致。

3.关于多基因检测伴随诊断试剂

新研制的伴随诊断试剂可能存在一个产品可检测多个基因变异，从而指导多个抗肿瘤药物使用的情况。尤其是越来越多的基于高通量测序技术的伴随诊断试剂的开发，针对多基因检测伴随诊断产品应至少包括有明确伴随诊断意义的基因及变异位点，并且该类基因及位点均应选择以上合适评价路径提供伴随证据。针对其他位点，在临床评价过程中除进行准确性研究外，还应明确将该位点纳入检测范围的依据，此依据包括境外已批准同类产品、境内外已开展的抗肿瘤药物与伴随诊断试剂共同开发的临床试验、相关诊疗指南等。

4.关于所伴随的抗肿瘤药物境内已上市

本指导原则中所述的抗肿瘤药物境内已上市指的是，该药物针对伴随诊断试剂所申报的适应症在境内已被批准。

附录1

可选择与原研伴随诊断试剂进行比较研究的生物标志物

基于当前认知及我国相关产品的开发及临床应用情况，相关抗肿瘤药物已上市、临床应用广泛、意义明确、判读易于标准化并且临床应用多年的伴随诊断生物标志物清单见表1。该清单会随着科学认知的深入及相关产品的临床应用情况适时更新。

表1.相关生物标志物清单

|  |  |
| --- | --- |
| 癌种 | 生物标志物检测 |
| 肺癌 | 表皮生长因子受体基因（EGFR基因）变异，包括19号外显子缺失（19del）、21号外显子突变（L858R）、20号外显子突变（T790M）；EGFR蛋白表达异常（一般采用免疫组织化学法检测）。 |
| 间变性淋巴瘤激酶基因（ALK基因）融合变异；ALK基因融合蛋白表达（一般采用免疫组织化学法检测）。 |
| ROS1基因融合变异。 |
| 乳腺癌 | 人表皮生长因子受体-2基因（Her2）扩增；Her2基因蛋白表达检测（一般采用免疫组织化学法检测）。 |
| 黑色素瘤 | BRAF基因变异，包括15号外显子V600E突变。 |
| 血液系统肿瘤 | 血小板源性生长因子受体α多肽基因（PDGFR基因）变异，包括染色体 5q31～33重排。 |
| 鼻咽癌 | 表皮生长因子受体（EGFR）蛋白表达异常（一般采用免疫组织化学法检测）。 |