



当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

国家药监局药审中心关于发布《急性淋巴细胞白血病药物临床试验中检测微小残留病的技术指导原则》的通告（2020年第23号）

发布日期：20200828

为鼓励抗肿瘤新药研发，进一步规范急性淋巴细胞白血病药物临床试验中微小残留病检测的应用提供可参考的技术标准，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《急性淋巴细胞白血病药物临床试验中检测微小残留病的技术指导原则》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审核同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

国家药品监督管理局药品审评中心

2020年8月28日

相关附件	
序号	附件名称
1	《急性淋巴细胞白血病药物临床试验中检测微小残留病的技术指导原则》.pdf

急性淋巴细胞白血病药物临床试验中 检测微小残留病的技术指导原则

2020 年 8 月

目录

一、概述.....	3
二、ALL 的 MRD 检测	5
(一) MRD 检测的方法选择	5
(二) MRD 检测的方法学要求	6
1. 细胞学检测方法.....	6
2. 分子学检测方法.....	7
3. 样本	7
三、ALL 新药研发中的 MRD 应用.....	8
(一) 临界值的选择.....	8
(二) 早期探索性临床研究中的应用	8
(三) 关键性注册临床研究中的应用	9
1. 人群选择.....	9
2. 人群富集.....	9
3. 疗效终点.....	9
4. 检测时间点或时间窗.....	11
5. 对临床研究开展和执行的其他要求	12
四、总结.....	12
五、参考文献.....	13

一、概述

急性淋巴细胞白血病（Acute lymphoblastic leukemia, ALL）是常见的血液系统恶性肿瘤。随着联合化疗方案的不断优化和医疗条件的整体改善，新诊断的 ALL 患者完全缓解（Complete remission, CR）率可达到 70%~95%，被认为是一种可治愈性恶性疾病。传统的治疗反应判断基于形态学检测，骨髓原始细胞比例 $<5\%$ ，外周血无原始细胞可被判断为形态学 CR，这种方法检测骨髓中白血病细胞的敏感性通常在 10^{-2} 。采用敏感性更高的多参数流式细胞术（Multiparameter flow cytometry, MFC）或定量聚合酶链式反应（Quantitative polymerase chain reaction, qPCR）进行检测，发现获得形态学 CR 的患者中 30%~50% 的患者白血病细胞持续存在。这些在形态学 CR 患者中仍然可以被检测到的白血病细胞即被称为微小残留病（Minimal residual disease, MRD），也被称为可检测残留病（Measurable residual disease）。在 ALL 的治疗过程中对 MRD 进行有计划的监测，其临床价值已有共识。MRD 状态可以反映治疗后的肿瘤细胞对化疗药物的敏感程度和白血病细胞负荷，也可以成为复发风险的预测因子，是决定患者的危险分层、预后判断、后续治疗选择的关键因素之一，也因此成为临床治疗中进行疾病监测的良好指标。

虽然对 ALL 患者进行 MRD 检测已经成为临床实践中的常规手段，但在新药研发临床试验中合理应用 MRD 却依然

面临诸多挑战。首先，MRD 检测的方法学并不统一，各临床单位和实验室的操作流程存在差异，对检测结果的解读可能受操作人员技术水平的影响。其次，MRD 阳性/阴性的判断界值也未获得完全共识，不同临床试验对标本的要求和本标采集的时间也并不完全一致。此外，国内尚无技术要求或行业标准对临床试验中进行 MRD 检测的方法、界值、数据/信息采集计划提出要求，或对 MRD 检测用于新药注册的实际价值予以明确。这些因素都直接影响 ALL 新药临床研发的推进和对临床研究结果的理解。

本技术指导原则针对在我国研发的 ALL 新药，对临床研究尤其关键性注册临床研究中进行 MRD 检测提出观点和建议，适用于在成人和儿童 ALL 人群中开展的临床研究，供药物研发的申请人和研究者参考。有关 ALL 新药临床研究计划和具体设计、MRD 检测的方法学细节、伴随诊断研发的具体要求等内容，未被涵盖于本技术指导原则的范畴。本文所指的急性淋巴细胞白血病不包括成熟 B 细胞白血病/淋巴瘤。

应用本技术指导原则时，还请同时参考国际人用药品注册技术协调会（The International Conference for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内外已发布的相关技术指导原则。

二、ALL 的 MRD 检测

（一）MRD 检测的方法选择

临床上用于检测 ALL MRD 水平的常用方法包括多参数流式细胞术（MFC）和定量聚合酶链式反应（qPCR）。近年来，针对免疫球蛋白/T 细胞受体基因重排（IG/TR）的二代 DNA 测序技术（Next generation sequencing, NGS）在临床中的应用日益广泛。在中国，MFC（目前多为 4~6 色）是应用最广泛的 ALL MRD 检测手段，技术相对成熟，多数三级甲等医院都具备 MFC 检测能力，但各实验室所采用的仪器、操作流程和对结果的分析解读能力存在差异。具有特定融合基因（如 BCR-ABL1）的 ALL 通常选择逆转录（Reverse transcript）qPCR 进行 MRD 检测，结果一致性较高。NGS 在国内的应用时间短，通常由第三方检测机构完成，各实验室之间并没有统一的操作标准，无法保证结果的一致性。

表 1 对微小残留病检测方法的评价

方法	优势	局限性	敏感性
多参数流式细胞术	✧ 快速	✧ 缺少统一标准	10 ⁻⁴ （0.01%）
✓ 基线和缓解时白血病相关免疫表型比较法	✧ 可定量抗原表达水平	✧ 对操作人员的专业性要求高	
✓ 不同于正常细胞表型法（DiN 法）	✧ DiN 法不需要获得治疗前标本	✧ 需要新鲜活细胞	
		✧ 发生免疫表型转化时有假阴性风险	
		✧ 可能不能将恶性淋巴瘤细胞从正常的造血祖细胞中区分出来	
针对免疫球蛋白/T 细胞受体重排的等位基因特异性 PCR（ASO-	✧ 相对统一的操作和解读标准	✧ 耗时耗力	10 ⁻⁴ ~10 ⁻⁵
		✧ 需要治疗前标本	（0.01~0.001%）
		✧ 前体 T 细胞 ALL 结	

PCR)		果准确性欠佳	
针对特有融合基因的定量 PCR	✧ 操作简单	✧ 只适用于不到 50% 的 ALL 患者	10^{-5} (0.001%)
针对免疫球蛋白/T 细胞受体重排的 NGS	✧ 敏感性高	✧ 缺少统一标准	10^{-6} (0.0001%)
	✧ 高效	✧ 需要治疗前标本	
	✧ 可同时检测多种克隆并追踪克隆演变	✧ 临床数据有限, 检测结果临床意义未得到充分验证	
ALL, 急性淋巴细胞白血病; NGS, 二代基因测序; PCR, 聚合酶链式反应。			

对上述细胞学 (MFC) 和分子学 (qPCR、NGS) 方法当前在临床应用中的优势和局限性总结见表 1, 可见这些方法用于 ALL MRD 检测各有优劣, 监管机构并不对临床试验中的检测方法行特别规定。申请人应该根据目标人群选用适用性强、敏感性和特异性高、可重复性良好、且有充分的数据证明其检测结果临床意义的检测方法, 方法的敏感性应不高于 MRD 临界值的 1/10 (若临界值为 $0.01\%/10^{-4}$ 时, 敏感性 $\leq 0.001\%/10^{-5}$)。在某一项临床试验中, 应该采用统一的方法对所有受试者进行 MRD 检测, 并在研究方案中预先明确。如果计划在一项临床研究中同时采用多种方法进行 MRD 检测, 应该提前说明以哪种方法的检测结果进行主要分析。

(二) MRD 检测的方法学要求

针对具体的检测方法, 在临床试验方案的制定过程中应针对该检测方法的特征和局限性拟定标准或解决方案。

1. 细胞学检测方法

申请人如果计划在临床试验中采用细胞学方法即 MFC 进行 MRD 检测, 至少应该说明或考虑以下问题:

- 预先规定标本采集时需要获得的细胞数下限。
- 预先考虑可能影响样本及细胞稳定性的因素（例如标本稀释、运输耗时过长、保存条件等），提出预防措施和/或解决方案。
- 使用一致的抗体和荧光组合、分析模板（如设门策略）。
- 提前分析治疗是否会影响某一抗原的可检测性。
- 评估化疗后正常的骨髓细胞被误读为肿瘤细胞的可能性。

2.分子学检测方法

申请人如果计划在临床试验中采用分子学方法进行 MRD 检测，至少应该说明或考虑以下问题：

- 提出针对核酸质量和数量的要求。
- 通过计算核酸含量获得细胞数量时，应该考虑设立内部对照，以避免因核酸质量问题导致的假阴性。
- 明确是否需要获得/保存诊断时的样本，用于确定克隆型。
- 关注因克隆型转变、改变分析方法或其他原因导致的检测失败，对相关情形进行跟踪总结，并分析检测失败率对终点计算的影响。

3.样本

对于 ALL 患者 MRD 状态的检测和监测，最佳的检测样本为骨髓，并且建议采用骨髓穿刺成功后第一次抽吸或最初抽

吸获得的标本。如果计划采用外周血作为分析样本，应该说明理由并提供依据。

三、ALL 新药研发中的 MRD 应用

（一）临界值的选择

在 ALL 新药的临床试验中所选择的 MRD 临界值取决于使用 MRD 的目的。现阶段，MRD 阴性（或不可测）意味着骨髓中每 10000 个有核细胞中的白血病细胞少于 1 个（即 MRD 水平 $<10^{-4}$ ）。MRD 反应则被定义为：采用足够敏感的检测方法，骨髓 MRD 水平降低至 10^{-4} 以下。采用 MRD 水平作为人群复发风险预测指标时，达到首次或二次 CR 但 MRD 水平持续 $\geq 0.1\%$ （ 10^{-3} ）被认为具有更高的复发风险。随着检测技术的发展和治疗手段的更新，具体的 MRD 临界值可能会发生变化。申请人应该为具体的 MRD 水平界值提供依据。

（二）早期探索性临床研究中的应用

考虑到 MRD 对于 ALL 患者的诊疗具有非常重要的临床价值，强烈建议申请人在早期探索性临床研究中即对受试者进行 MRD 状态的监测；如果研究对象为既往接受过治疗的患者，建议充分收集受试者既往治疗过程中的 MRD 相关信息。监测的方法和流程应该符合临床实践中形成的共识。早期探索性临床试验中获得的 MRD 相关数据可以为推荐剂量、目标人群的选择提供依据，也可用于分析 MRD 状态与临床

终点之间的相关性。

（三）关键性注册临床研究中的应用

对于 ALL 新药关键性注册临床研究，MRD 信息的收集和 MRD 状态的监测在人群的选择和富集、疗效判断和疾病监测的过程中有重要价值。

1.人群选择

MRD 状态是独立的 ALL 复发风险因子，申请人应该考虑将 MRD 作为临床试验中的随机分层因素、筛选高风险人群的指标或亚组分析的生物标记物。例如，在以复发难治性 ALL 为目标人群的临床试验中，可收集患者既往治疗/末次治疗缓解状态中的 MRD 水平，作为随机分层的因素；以新诊断患者为目标人群时，以是否实现 MRD 阴性或 MRD 水平对其他有效性指标进行亚组分析。

2.人群富集

MRD 状态也可以成为 ALL 临床研究中富集人群的指标。例如以治疗后已获得血液学 CR 的患者(计划维持治疗/移植)作为目标人群时，采用(某一治疗节点的)MRD 水平作为富集人群的生物标记物，将既往治疗史不同的 ALL 患者纳入同一研究以扩大潜在受试人群。

3.疗效终点

现阶段，以首次或二次治疗达到血液学 CR 但是 MRD 水平持续 $\geq 0.1\%$ 的前体 B 细胞 ALL 患者作为目标人群时，

接受 MRD 反应率作为替代终点的临床研究设计。由于 MRD 反应率并非临床终点，其结果的可靠性受检测手段的影响，与总体生存时间（Overall survival, OS）、无复发生存时间（Relapse free survival, RFS）、无进展生存时间（Progression free survival, PFS）和无疾病生存时间（Disease free survival, DFS）等临床终点的相关性强度，可能因人群、治疗环境和药物机制的不同而发生变化，以该替代终点获批上市通常为附条件批准，并需要结合反应持续时间和/或是否因治疗带来其他临床获益综合考量。若关键性注册研究为随机对照设计，申请人应该通过在同一研究继续治疗随访，明确基于 OS、RFS、PFS 和/或 DFS 等临床终点的治疗获益；若为单臂研究设计，申请人应该在相关人群中开展其他随机对照研究，以临床终点作为主要疗效终点开展确证性临床研究。

在以其他疗效指标作为主要疗效终点时，MRD 反应率也应该是重要的次要疗效终点。针对复发难治 ALL 患者的新药，如果可以获得持久的 CR，MRD 反应率是治疗疗效的有力支持。所有 ALL 适应症关键性注册研究，均应该对治疗后的 MRD 反应率进行评价。

对 MRD 反应率进行计算时，可用达到血液学 CR 的所有受试者作为分析人群，也可用所有接受治疗的受试者作为分析人群，取决于临床试验所纳入的受试人群和计算反应率所针对的具体问题。作为疗效终点时，应该基于意向治疗

(Intent-to-treat, ITT) 人群计算 MRD 反应率, 而非经试验治疗后达到血液学 CR 人群或 MRD 可评估人群 (可作为敏感性分析人群), 因各种原因未进行 MRD 评价或检测失败的受试者不应被计为 MRD 反应者。计算 MRD 反应率时, 如何要求血液学缓解者的外周血细胞计数的恢复状态, 应在具体试验中另行讨论, 不在本技术指导原则中展开。

需要注意的是, 虽然已有相当充分的证据表明 MRD 水平与复发风险/长期预后高度相关, 但学术界对其相关程度的认识可能随对疾病认识的深入、新治疗手段的出现和 MRD 检测技术的改进发生变化。MRD 反应率作为疗效终点的监管考虑可能因产品的作用机制、治疗目的有所调整, 申请人在开展关键性临床研究之前应与审评专业技术机构进行充分的沟通交流。

4.检测时间点或时间窗

ALL 整个治疗期间应强调规范的 MRD 检测。MRD 的检测时间点/时间窗因治疗方案和研究人群而有所不同, 申请人应该在临床研究方案中明确提出 MRD 的监测计划。临床试验中: 对于新诊断和复发难治患者, 至少应该在首次获得血液学 CR 时开始启动 MRD 水平监测; 对于已经获得血液学 CR 而需要接受维持治疗或造血干细胞移植的患者, 应该在维持治疗/移植前/接受新治疗前确定 MRD 状态, 维持治疗期间至少每 3 个月检测一次 MRD 水平, 移植患者则至少在

移植后第 100 天检测一次 MRD 水平。

5.对临床研究和执行的其他要求

无论采用何种检测方法，在关键性注册临床试验中应采用中心实验室的检测结果，对 MRD 状态进行确认或作为相关疗效指标的计算依据。建议临床试验申办者分析本地实验室检测结果和中心实验室检测结果的一致性，并对检测失败的情况进行跟踪统计。申请人应该在新药注册时提供中心实验室 MRD 检测的操作流程。

开展 ALL 新药的临床研究，应尽可能获得接受筛选者/受试者诊治过程中可能影响后续 MRD 评价的信息，和既往 MRD 水平监测的完整记录（包括出现反应的时间、MRD 水平、MRD 复发时间等）。建议尽可能获得既往 MRD 检测的完整信息，例如检测方法、实验室信息和检测报告；尽可能获得初次诊断时或诊断复发时/试验药物用药前的相关信息。

四、总结

本技术指导原则旨在阐述药品审评专业技术机构当前对 ALL 新药临床研究中 MRD 检测的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。期望通过明确 MRD 对于 ALL 新药研发的价值，对临床试验中 MRD 的检测方法、临界值、检测计划、相关信息/数据的采集提出规范化要求，以提高临床试验中 MRD 检测结果的可靠性和可比性。本技术指导原则不能涵盖 ALL MRD 检测和评价的全部内容，鼓励研发从业者与

药品审评专业技术机构及时沟通，持续完善本技术指导原则。

五、参考文献

- 1、FDA. Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment [EB/OL] (2020/1/24) [2020/4/24]. <https://www.fda.gov/drugs/media/134605/download>.
- 2、FDA. Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure[EB/OL].(2020/3/17) [2020/4/24]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>.
- 3、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会，中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南（2016年版）[J]. 中华血液学杂志. 2016, 37(10): 837-845.
- 4、中华医学会儿科学分会血液学组，《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议（第四次修订）[J]. 中华儿科杂志. 2014, 52(9): 641-644.
- 5、中国免疫学会血液免疫分会临床流式细胞术学组. 多参数流式细胞术检测急性白血病及浆细胞肿瘤微小残留病中国专家共识（2017年版）[J]. 中华血液学杂志. 2017, 38(12): 1001-1011.
- 6、Iman AD, Elias J, Nicholas JS. Evaluation and management of measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia[J]. Ther Adv Hematol. 2020, 11: 1-13.
- 7、NCCN Guidelines Version 1.2020 Acute Lymphoblastic Leukemia [EB/OL]. (2020/1/15)2020/4/24]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.