

基于同类治疗药物的肿瘤伴随诊断试剂说明书更新与技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对基于同类治疗药物的肿瘤伴随诊断试剂说明书更新注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是针对基于同类治疗药物的肿瘤伴随诊断试剂说明书更新技术审查的一般要求。申请人应依据试剂的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据试剂的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但需要详细阐明理由，并对其科学性进行验证，提供详细的研究资料和验证资料，相关人员应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

随着肿瘤个体化研究让部分患者明显受益，多种相关肿瘤治疗药物和生物标志物被相继开发。我中心拟制定本指导

原则，以期更快适应肿瘤治疗药物与伴随诊断试剂行业发展变化。

基于传统的伴随诊断模式，我国已批准多项伴随诊断试剂分别适用于不同的肿瘤治疗药物。精准医疗依赖于对肿瘤分子病理机制的理解和伴随诊断试剂检测分子靶标的能力。随着肿瘤的治疗手段及检测技术不断发展，同类型的肿瘤治疗药物不断增加，针对同一靶标的检测试剂也在不断出现。随着精准医疗需求的不断增加，伴随诊断试剂声称其伴随特定的具体治疗药物的方式可能限制其潜在的更广泛应用。对于肿瘤治疗，我国部分伴随诊断试剂可能存在适用同一类治疗药物的情形，如 **EGFR** 相关检测试剂等。

本指导原则适用于有明确科学结论表明适用于同类治疗药物的肿瘤检测试剂，简化相关试剂说明书预期用途要求，合理评估试剂安全性及有效性。

本指导原则所述同类治疗药物是指至少两种适用于相同适用人群、相同生物标记物以及相同作用机理（例如相同的基因突变，扩增和融合等）的已获国家药品监督管理局批准上市的肿瘤治疗药物。并且针对这些生物标志物变异与肿瘤治疗药物的伴随性能，已至少有一种或两种在我国已上市的伴随诊断试剂用相同的样本类型对不同种治疗药物进行了临床验证。

肿瘤治疗及检测技术发展本质是基于科学探索的结论。鼓励相关检测试剂申请人与药物申请人共同合作，从生物标志物筛选受益人群等角度进行伴随诊断试剂的开发，在深入理解药理机制和肿瘤治疗药物与靶标相互作用机理的基础

上，科学充分地验证伴随诊断试剂与同类肿瘤治疗药物联合使用的分析性能和临床有效性，并充分考虑各方面的影响因素。

二、基本原则

（一）一般适用性原则

基于该类试剂既往预期用途特点，与肿瘤治疗药物联合使用的伴随诊断试剂必须明确所伴随的具体肿瘤治疗药物。但如果有关证据能够证明伴随诊断试剂适合与一类肿瘤治疗药物联合使用，那么预期用途可以列出该类治疗药物类型及配套药物名称。

扩展适用药物范围将使临床医生能够根据患者的生物标志物情况更加灵活地选择最适合的肿瘤治疗药物，肿瘤患者将会得到更好的治疗机会。但这种预期用途扩展并不仅仅是简单地将生物标志物与肿瘤治疗药物对应。对同一生物标志物的不同检测方法会采用不同的阳性判断值或者独特的设计原理，这些都会影响被检出的适用人群，从而影响对治疗敏感的阳性人群的检出率。申请人需要评估所有潜在的差异来确保扩展说明书预期用途的临床适用性。

（二）明确的同类治疗药物是否存在

对这类试剂的研发和使用需要考虑的关键问题为是否存在伴随诊断试剂所适用的同类治疗药物。

随着肿瘤诊治技术研究的深入，对于肿瘤治疗药物的作用机理和肿瘤治疗药物与生物标志物之间的相互作用的认识也随之发展，这可能会影响同类肿瘤治疗药物相关生物标志物的定义。例如，在西妥昔单抗和帕尼单抗等药物中的 *RAS*

的“野生型”定义已随时间发生了显著变化。

同类治疗药物通常是基于既往已上市肿瘤治疗药物作用机理、受益人群、对应的突变基因类型以及检测试剂性能等回顾性综合判定。随着肿瘤分子/细胞机理研究深入，新上市的具有相同适应症的肿瘤治疗药物是否与既往肿瘤治疗药物可以被归为同类治疗药物，此点存在不确定性。基于此，试剂说明书中在判定同类治疗药物时，需同时写明本试剂所有已适用的同类肿瘤具体药物名称（见三、注册申报资料要求（六）产品说明书）。申请人/注册人如申请将新上市肿瘤治疗药物归为同类治疗药物中，需提供支持该申请适用的科学依据。

（三）伴随诊断靶点与治疗药物作用机理是否清晰

需考虑与伴随诊断试剂一起使用的同类治疗药物的作用机理，以及肿瘤治疗药物可能针对的蛋白结合受体与由伴随诊断试剂检测到的生物标志物之间的相互作用。肿瘤治疗药物的作用机理可能受靶向突变基因信号通路变化以及药物本身各种分子结构取代而改变在内的多种因素的影响。此外，了解人群中生物标志物的分布频率或生物标志物的变异与治疗反应之间的关系也很重要，并且会影响通过扩展预期用途途径增加肿瘤治疗药物的科学合理性。对肿瘤治疗药物作用机理的详细了解对于支持将说明书预期用途扩展至可伴随同类治疗药物具有重要参考价值，说明该伴随诊断试剂可安全有效地用于所声称的同类治疗药物伴随诊断。

（四）伴随诊断试剂性能及临床有效性证据是否存在

伴随诊断试剂的分析有效性是否已在对应适应症的各

种生物标志物中得到验证。确保伴随诊断试剂能够特异检出靶基因突变从而筛选出能够从同类肿瘤治疗药物治疗中获益的人群，以及使用经过验证的检测方法对确保假阴性和假阳性不会影响临床决策或者治疗方案的选择非常重要。此外，由于不同检测方法的原理不同，有些突变不是所有方法都可以检出。例如，基于二代测序原理和一代测序原理检测部分相同生物标志物可能存在不一致。

伴随诊断试剂是否已在相关疾病中证明了伴随检测的临床有效性。伴随诊断试剂如按照同类肿瘤治疗药物进行伴随药物的声称，申请人需提交临床资料证明拟申请为同类治疗药物对具有相同生物标志物的适用人群具有充分而一致的临床有效性。在评估临床有效性的过程中，评估扩展说明书适用性的重点考虑因素是伴随诊断试剂的阳性判断标准等。

三、注册申报资料要求

（一）综述资料

1.提供申报检测试剂适用的同一类肿瘤治疗药物的依据，包括但不限于声称适用的不同肿瘤药物上市证明、药物说明书、不同肿瘤药物适用的检测试剂、预期人群、目标基因及变异类型、适用的样本类型等。

2.提供同一类抗肿瘤药与申报试剂所检测靶标之间的相互作用机制研究资料，提供人群中生物标志物的分布频率或生物标志物的变异与治疗反应之间关系研究资料。支持或扩展的肿瘤治疗药物和生物标记物之间的相互作用，可提交临床研究、临床数据的回顾性分析或其他研究资料。

3.申请试剂已完成既往伴随诊断相关研究和/或正在进行的相关伴随诊断研究（如有）。有关试剂主要研究结果的总结和评价。

4.申请试剂与已批准的同类伴随诊断试剂异同性分析，包括但不限于预期用途人群、适用样本类型、被测生物标志物、反应原理、反应体系、相关试剂所采用的技术方法及临床应用情况、同类试剂在国内外批准上市的情况等。

（二）产品风险分析

与产品变化相关的产品风险分析资料。

（三）分析性能评估资料

分析性能研究一般包括灵敏度、特异性、准确性、精密度等研究，这些研究通常在试剂注册申报时已要求提交。当生物标志物对应的肿瘤治疗药物存在同一类肿瘤治疗药物时，已获批与具体肿瘤治疗药物伴随的伴随诊断试剂申请添加同一类肿瘤治疗药物，无需额外提交分析性能研究资料。

对于拟申报与具体肿瘤治疗药物伴随的伴随诊断试剂，应按照伴随诊断试剂相关注册申报要求证明申报试剂与肿瘤治疗药物之间的关联性。当申报试剂获准与具体肿瘤治疗药物伴随且该类生物标志物存在同一类肿瘤治疗药物时，其要求等同已获批与具体肿瘤治疗药物伴随的伴随诊断试剂要求，即申请添加同一类肿瘤治疗药物时，无需额外提交分析性能研究资料。

（四）阳性判断标准确定资料

明确申报试剂阳性判断标准在不同治疗药物中是否存在不同，如存在不同，应提供在不同药物中存在不同阳性判

断标准依然能够支持适用同类肿瘤治疗药物的依据。检测基因变异的检测试剂可能会有不同的阳性判断标准。这些分析方法可能会有自己的评分算法或/和细胞检测方法，这可能会影响到临床有效性的评估。对于那些检测相同生物标志物和具有相同分析性能的伴随诊断试剂，不同的阳性判断标准会筛选出不同的阳性患者。例如：不同 PD-L1 检测试剂单克隆抗体选择存在差异，且同一 PD-L1 检测试剂对不同治疗药物可能存在不同的判定标准。

在设定申报试剂检测结果阳性判断值确定依据时，应包括阳性判断标准研究方案、设定评价标准、研究过程、研究原始数据及统计分析、结果与结论等。方案应考虑不同影响检测结果的因素，如人群流行病学信息、疾病类型等。应列举阳性判断值计算过程中采用的所有统计学方法。如存在不同样本类型，应明确临界值在不同样本类型中是否有差异并提供支持性研究资料。

（五）临床评价资料

对于拟申报与具体肿瘤治疗药物伴随的伴随诊断试剂，应当根据申报试剂所检测靶点的具体情形，选择适当的临床评价方式来证明其临床有效性，具体要求可参照相关伴随诊断试剂临床试验指导原则。

对于与肿瘤治疗药物共同进行临床试验的伴随诊断试剂，可提交与肿瘤治疗药物上市过程中的最终临床试验资料，证明其临床有效性。所提交的临床试验资料应与申报试剂中的药物相关信息一致。

（六）产品说明书

如申报试剂存在适用的同一类肿瘤治疗药物且满足本指导原则要求。该试剂预期用途项中，可以声称适用于同一类肿瘤治疗药物，并列明目前申报试剂所适用的所有的已上市肿瘤治疗药物名称（可以列表）。

以 EGFR 检测为例，目前国家药品监督管理局已批准多种酪氨酸激酶抑制剂，如：阿法替尼（Afatinib）、厄洛替尼（Erlotinib）、吉非替尼（Gefitinib）、奥希替尼（Osimertinib）、达克替尼（Dacomitinib）和埃克替尼（Icotinib）等均适用于患有 *EGFR* 19del 或 L858R 突变的 NSCLC 患者的治疗，因此它们都属于同类治疗药物。试剂说明书预期用途可描述为：本试剂盒用于定性检测 NSCLC 患者经中性福尔马林固定的石蜡包埋(FFPE)的组织样本中 EGFR 基因变异。其中 19del、L858R 突变可以用于经国家药品监督管理局批准的具有相应适应症的酪氨酸激酶抑制剂治疗（具体药物名称建议列表列出）。

需要特别注意，EGFR 突变基因中也存在部分靶向耐药基因突变，例如：基于现有临床文献研究，EGFR 基因 T790M 和 C797S 耐药性突变与 19del 和 L858R 敏感性突变存在不同分子作用机理，暂不能等同适用于 19del 和 L858R 突变适用的同类酪氨酸激酶抑制剂。

（七）伴随诊断试剂扩展预期用途的途径

依据体外检测试剂注册申报资料要求及说明，注册试剂说明书变更属于许可事项变更。建议注册人按照许可事项变更申报资料要求及说明第五项（六）和（十一）要求进行注册变更。

本指导原则制定适用于在法规变更要求框架下讨论伴随诊断试剂是否适用同一类肿瘤治疗药物的许可事项变更。如申报试剂存在其他事项变更，建议注册人按照体外检测试剂注册申报资料要求申请合并事项变更。

试剂说明书变更或编制应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》要求。

四、参考文献

- 1.国家药品监督管理局.《体外诊断试剂注册管理办法》（局令第5号）.
- 2.国家药品监督管理局.《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（2014年第17号公告）
- 3.国家药品监督管理局.原国家食品药品监督管理总局关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告（国家食品药品监管总局公告2014年第44号）
- 4.FDA. Developing and Labeling In vitro Companion Diagnostic Devices for a Specific Group of Oncology Therapeutic Products, Document issued on April 14, 2020.
- 5.FDA. In Vitro Companion Diagnostic Devices, Document issued on August 6, 2014.

五、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心