

国家药监局关于发布抗肿瘤药物的非原研伴随诊断试剂临床试验等2项注册审查指导原则的通告 (2021年第95号)

发布时间：2021-12-01

为加强医疗器械产品注册工作的监督和指导，进一步提高注册审查质量，国家药品监督管理局组织制定了《抗肿瘤药物的非原研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则》《使用体外诊断试剂境外临床试验数据的注册审查指导原则》，现予发布。

特此通告。

- 附件：1.抗肿瘤药物的非原研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则
2.使用体外诊断试剂境外临床试验数据的注册审查指导原则

国家药监局
2021年11月26日



[国家药品监督管理局2021年第95号通告附件1.docx](#)



[国家药品监督管理局2021年第95号通告附件2.docx.doc](#)

抗肿瘤药物的非原研伴随诊断试剂 临床试验注册审查指导原则

一、前言

抗肿瘤药物的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。用于治疗药物监测的产品、药物代谢酶基因多态性检测的产品,不属于本指导原则所述的伴随诊断试剂范畴。

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,部分产品与抗肿瘤药物共同开发,部分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,为申请人开展伴随诊断试剂临床研究提供指导。

本指导原则是针对非原研伴随诊断试剂临床研究的一般要求,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。本指导原则是在现行法规、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临床试验时需采用伴随诊断试剂或临床试验分析方法（Clinical Trial Assay,以下简称“CTA”）进行受试者筛选或已入组人群的分层分析。抗肿瘤药物在中国境内上市时，其关键临床试验中采用的伴随诊断试剂或与关键临床试验中所采用的 CTA 通过桥接试验证明与 CTA 等效的伴随诊断试剂，称为“原研伴随诊断试剂”。

本指导原则所阐述的非原研伴随诊断试剂，是指抗肿瘤药物上市后，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（以下简称“申报产品”）。抗肿瘤药物已上市是指该药物针对伴随诊断试剂所申报的适应证在境内已被批准。申报产品如同时满足以下条件可适用本指导原则：一是，申报产品在产品的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，伴随药物的名称体现在产品说明书中；二是，申报产品所检测的生物标志物（如基因检

测产品所检测的基因及突变位点)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;三是,申报产品适用的人群及样本类型应与原研伴随诊断试剂一致;四是,申报产品分析性能应与原研伴随诊断试剂具有可比性。

申报产品如与原研伴随诊断试剂相比存在差异,如:检测更多的标志物/突变位点、适用更多的样本类型、具有更高的分析灵敏度等,导致用药人群的选择与原研伴随诊断试剂具有显著差异,则针对申报产品与原研伴随诊断试剂具有可比性的研究可参考本指导原则;针对申报产品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、桥接试验等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目的主要包含两个方面,一方面为确认试剂临床性能,另一方面为确认伴随诊断用途。根据伴随诊断试剂设计开发的特点,确认其伴随诊断用途的临床研究可分为如下几种情况:

(一)如为原研伴随诊断试剂,可提交该产品作为伴随诊断试剂参与的药物临床试验资料作为确认伴随诊断用途的临床试验资料,或提交与药物临床试验中所使用的 CTA 进行桥接试验的临床试验资料。具体可参考与抗肿瘤药物同步研发的原研伴随诊断试剂临床试验的相关要求。

（二）申报产品如为非原研伴随诊断试剂，其伴随诊断用途可根据具体情形采用下列适用的方式之一进行研究：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。

针对所伴随的抗肿瘤药物已上市多年、临床应用广泛、意义明确、判读易于标准化的伴随诊断试剂，如申报产品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用途的确认可采取与原研伴随诊断试剂进行一致性比对的方式，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，如有需要可与监管部门充分沟通后确定其伴随诊断临床意义。

申报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 RAS 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 RAS 基因的突变的结直肠癌患者。针对此类生物标志物，申报产品伴随诊断用途的确认可采取与原研伴随诊断试剂或 CTA 进行一致性比对的方式，临床试验应重点关注二者的一致性。

四、临床试验设计

（一）临床性能研究

申报产品在开展相关伴随诊断临床预期用途研究的同时，应对产品的临床性能进行研究。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，开展临床试验以确认产品临床性能。

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。临床试验机构应具有病理诊断、分子生物学等检测的优势，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。临床试验整个过程均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。

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。在合理控制偏倚的前提下，亦可入组既往留存的病例样本。入组的既往病例，其样本保存条件应满足申报产品及对比方法的要求。临床试验入组人群应为产品预期用途中明确的肿瘤患者，样本类型应为产品适用的样本类型。如有必要，临床试验过程中还应评估组织样本中肿瘤细胞的比例等。各生物标志物突变亚组病例的入组情况应依据产品设计特点确定，如基于 PCR 技术对基因突变进行检测的产品，各突变基因位点均应入组一定数量的病例。临床试验应确保病例入组的合理性。

3. 对比方法的选择

针对基因检测产品，推荐采用参考方法或已上市同类产品进行对比以评估申报产品临床性能，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、典型的实验图谱及数据等。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或已上市同类产品的生物标志物，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，临床试验对比方法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）。

4.临床评价指标

此部分临床试验的评价指标主要包括申报产品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。

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产品与对比方法的符合率，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（ P_0 ）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。

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、总符合率、**Kappa** 值等指标及其 **95%** 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。

对于检测标志物覆盖多个标志物/突变位点的产品，如基于 **PCR** 技术对基因突变进行检测的产品，检测范围包括多个突变基因位点，临床试验统计分析应在整体统计分析的基础上，针对各突变基因位点单独进行统计分析。

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、肿瘤类型、分期、其他疾病相关信息等，重点分析受试者病理组织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，分析对比方法阳性判断值附近样本收集情况。受试者总体特征应满足评价申报产品与对比方法一致性的要求。

7. 偏倚的控制

临床试验方案的设计、实施及结果分析时，应充分考虑偏倚的控制，临床试验实施过程中应注意同步盲法的要求。

（二）伴随诊断用途的确认

申报产品在进行伴随诊断用途研究之前，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。

1.一致性比对研究

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，临床试验可采用申报产品与原研伴随诊断试剂或 CTA 进行比较研究的方法，评价两者检测结果的一致性。

1.1 对比方法

因该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产品具有较好的可比性。

针对既往抗肿瘤药物临床试验过程中仅采用了 CTA，药物无商品化的体外诊断试剂作为其伴随诊断试剂，且桥接试验、抗肿瘤药物疗效的观察性研究不可行的情况下，申报产品在临床研究过程中，可采用 CTA 作为其对比方法。如 CTA 因时间、机构等因素不能直接使用，必要时研究者可重建 CTA 方法。重建方法的原理、所检测的标志物、性能要求（包括分析性能与临床性能）应与药物临床试验过程中使用的 CTA 一致，并提供相应证据。对于药物临床试验过程中使用的 CTA 相关信息及性能应提供相应支持性资料。如申报产品采用此种方法确认其伴随诊断的预期用途，相关申报企业及研究者应与技术审评部门充分沟通。

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突变亚组人群临床样本检测的性能，此部分研究可与临床性能研究相结合。

1.2 入组人群

临床试验方案中应根据申报产品的预期用途、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、是否入组既往留存的病例样本等。入组人群应能够代表产品目标人群的各种特征，应尽可能考虑肿瘤类型、分期、前期治疗方案等方面与伴随诊断试剂适用人群的一致性，各生物标志物突变亚组病例的入组情况应符合临床诊疗实践。

在此部分比较研究中，对于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的抗肿瘤药物疗效也不会被评价。相应的，对申报产品预期使用人群的药效也不能通过比对研究结果直接评估，临床试验仅确认申报产品与原研伴随诊断试剂在共同的适用人群划分上是否一致。

1.3 评价方法

临床试验中有多种方法可进行申报产品与原研伴随诊断试剂的比较研究，以下介绍其中两种方法：

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、偏倚控制等可参考本章第 1 部分临床性能研究相关内容。

临床试验人口学分析中应增加临床特征分析，包括种族、肿瘤类型、分期、突变状态、疾病复发类型、其他疾病相关信息等，以充分评估申报产品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。

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产品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，如申报产品与原研伴随诊断试剂的外部等效性研究。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，样本量应能够满足申报产品和原研伴随诊断试剂检测结果之间的符合率非劣效于两次原研伴随诊断试剂检测结果之间的符合率的要求。

2. 桥接试验

在伴随诊断试剂开发过程和临床试验过程中，如其伴随的抗肿瘤药物已经完成了临床研究，则可以通过桥接试验的设计，证明申报产品的安全有效性。桥接试验使用申报产品对已经完成的药物临床试验过程中入组患者的剩余样本进行检测，评估申报产

品与原研伴随诊断试剂或 CTA 的一致性，进而评估申报产品所确定的受试者的治疗效果。

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，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：药物临床试验的名称、编号（如有）；临床试验设计类型；受试者入排标准与入组情况；临床试验病例数量；入组病例的人口学及临床特征基线分析；入组病例生物标志物状态；主要疗效评价指标及临床试验终点选择；临床试验统计分析概述；临床试验结论。

2.2 研究目的

桥接试验的研究目的主要是证明申报产品的临床性能及临床意义。该研究主要包括两方面：一是，申报产品与原研伴随诊断试剂或 CTA 检测结果的一致性；二是，申报产品选择的人群与原研伴随诊断试剂或 CTA 选择的人群在药物疗效或其他评价指标之间的等效性。

2.3 临床试验机构

开展桥接试验的临床试验机构应为参与药物临床试验的机构，且经医疗器械临床试验机构备案。临床试验过程中药物临床试验剩余样本、原研伴随诊断试剂检测结果及相关病例的药效学数据的获取应合理、合法。

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、符合要求的样本供申报产品检测。如药物临床试验中可用于桥接试验的样本量不足，尤其是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，用于评估申报产品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，应为申报产品的适用人群。

2.5 病例数量

桥接试验的病例来源应为支持抗肿瘤药物上市的关键临床试验或附条件批准上市的药物按照药品注册证书中所附的特定条件开展的上市后确证性试验，应尽可能纳入药物临床试验中的所有病例。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申报产品与原研伴随诊断试剂或 CTA 一致性的要求及申报产品选择人群疗效评价的统计要求。

2.6 统计分析

桥接试验的统计分析主要分为三个方面：受试者人口学及临床特征基线分析、申报产品与原研伴随诊断试剂或 CTA 的一致性分析、药物疗效分析。

2.6.1 受试者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、检测标志物状态、疾病复发类型、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，需注意分析额外入组病例的人口学及临床特征，应与整体临床试验一致。

2.6.2 一致性分析

一致性分析为评价申报产品检测标志物状态与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申报产品与原研伴随诊断试剂或 CTA 检测的同步一致性研究。一致性分析建议采用四格表分析的方法，分别评估申报产品与原研伴随诊断试剂或 CTA 的阳性符合率、阴性符合率、总符合率及相应的 95%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，建议每一数据集分别进行分析。申报产品与原研伴随诊断试剂或 CTA 的符合率应能够满足临床需求。

2.6.3 抗肿瘤药物疗效分析

桥接试验疗效分析是证明申报产品伴随用途的重要证据，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为申报产品及原研试剂或 CTA 均为阳性的人群、申报产品阳性而原研试剂或 CTA 阴性的人群、申报产

品及原研试剂或 CTA 均为阴性的人群、申报产品阴性而原研试剂或 CTA 阳性的人群，所有人群中应明确主要关注的人群。主要针对申报产品所检测出的用药人群与原研试剂或 CTA 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、次要评价指标以及临床获益统计分析方法应与药物临床试验中的指标和统计分析方法保持一致。

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、样本量不够、样本质量低等原因，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，桥接试验中针对申报产品检测结果为阳性、原研伴随诊断试剂或 CTA 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产品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。

2.7 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、保存条件应满足申报产品要求，临床试验应严格按照申报产品及原研伴随诊断试剂（如涉及）说明书进行操作。如纳入了

非药物临床试验的病例，则该部分病例的入组标准应与药物临床试验保持一致。申报产品的检测应满足盲法的原则。

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原研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，亦可在完成临床检测性能研究的基础上，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。该临床试验过程中申报产品的检测结果不能影响受试者正常的诊疗流程。

3.1 临床试验设计

申报产品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，采用申报产品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。如既往病例的人口学特征、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，亦可入组一定量的既往病例样本，但应注意尽量避免引入偏倚。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；同时以申报产品生物标志物检测状态分组，观察不同人群的疗效。临床试验还应考察申报产品与原研伴随诊断试剂检测结果的一致性。此部分临床试验设计与平行对照设计存在区别。

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。

3.3 样本量

临床试验应基于临床试验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申报产品与原研伴随诊断试剂选择人群药物疗效评估的要求。临床评价目的包括申报产品与原研伴随诊断试剂筛选人群药效的等效或非劣效，基于此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（ORR）、无进展生存期（PFS）及总生存期（OS）等，入组样本量最低要求可参考药物关键临床试验入组的病例数量。

基于生物标志物的复杂性，申报产品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申报产品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。

3.4 统计分析

临床试验的统计分析主要分为三个方面：病例人口学及临床特征基线分析、申报产品与原研伴随诊断试剂的一致性分析、药物疗效分析。

3.4.1 病例人口学及临床特征分析

临床试验统计分析应对入组人群基线临床特征进行分析,如年龄、性别、种族、疾病状态、突变状态、疾病复发类型、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。

3.4.2 一致性分析

一致性分析为申报产品检测标志物状态与原研伴随诊断试剂检测标志物状态的一致性研究。一致性分析建议采用四格表分析的方法,分别评估申报产品与原研伴随诊断试剂的阳性符合率、阴性符合率、总符合率及相应的 95%置信区间。临床性能应能够满足临床需求。

3.4.3 药物疗效分析

药物疗效分析是证明申报产品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产品及原研试剂均为阳性的人群、申报产品阳性而原研试剂阴性的人群、申报产品及原研试剂均为阴性的人群、申报产品阴性而原研试剂阳性的人群,所有人群中应明确主要关注的人群。应分析原研伴随诊断试剂选择人群抗肿瘤药物疗效与申报产品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,如客观缓解率(ORR)、无进展生存期(PFS)、完全缓解率(CR)、部分缓解率(PR)、缓解持续时间(DoR)、疾病控制率(DCR)、总生存期(OS)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产品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。

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的检测结果符合率过高或过低，均会引起临床试验的偏倚。临床试验应严格按照申报产品及原研伴随诊断试剂说明书进行操作。临床试验过程应满足同步盲法的原则。

五、其他

（一）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/突变位点，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/突变位点的产品，其说明书中应明确经确认伴随诊断用途的标志物/突变位点及对应的抗肿瘤药物，针对其余标志物/突变位点如进行了充分的临床性能研究，且相关标志物突变状态在相关的指南、专家共识等文献已明确具

有诊断意义，可在说明书中明确该部分人群经过临床检测性能研究，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 号外显子的 G719A、G719C、G719D 突变。其临床试验在完成所有检测位点性能确认的基础上，仅针对 19del、L858R 两个位点进行了伴随吉非替尼的研究。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 突变仅进行了临床性能确认，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，如申请人未能提供相关证据，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。

（二）关于变更

1. 已上市伴随诊断试剂如增加对已批准的同类抗肿瘤药物（如：均为酪氨酸激酶抑制剂类药物）的伴随用途，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考上述章节。

2.当所伴随的抗肿瘤药物其适用人群等发生变化，若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变更注册，以保持与所伴随的抗肿瘤药物说明书一致。

（三）关于多基因检测伴随诊断试剂

申报产品可能存在一个产品可检测多个基因突变，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，针对肿瘤多基因检测产品应明确其所检测的基因应有相同的临床预期使用人群，同时，至少包括有明确伴随诊断意义的基因及突变位点，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。针对其他基因及突变位点，在临床评价过程中除进行临床性能研究外，还应明确将其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。说明书中应明确此类位点的检测不用于伴随诊断。

六、参考文献：

1.《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》（原国家食品药品监督管理局公告 2012 年第 122 号），2012 年 5 月 15 日。

2.《In Vitro Companion Diagnostic Devices，Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff》FDA，2014 年 8 月 6 日。

3.《Principles for Codevelopment of an In Vitro Companion

Diagnostic Device with a Therapeutic Product, Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff》FDA，2016 年 7 月 15 日。

4.《基因组生物标志物、药物基因组学、遗传药理学、基因组数据和样本编码分类的定义》（ICH 指南 E15）

5.《药物或生物技术产品开发相关的生物标记物：资格认定申请的背景资料、结构和格式》（ICH 指南 E16）

6.Meijuan Li. Statistical Consideration and Challenges in Bridging Study of Personalized Medicine[J]. Journal of Biopharmaceutical Statistics,2015,25(3) : 397-407.

7.高宇,刘容枝,吕允凤.Follow-on 伴随诊断试剂临床评价方法解析[J].中国卫生统计,2020,37(05):772-775.

七、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

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。
	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。
	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。
黑色素瘤	BRAF 基因变异。
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。
	BCR-ABL 基因融合变异。
结直肠癌/鼻咽癌	表皮生长因子受体（EGFR）蛋白表达异常。
胃癌	人表皮生长因子受体-2 基因（Her2）扩增；Her2 基因蛋白表达。

附件 2

使用体外诊断试剂境外临床试验数据的注册 审查指导原则

为避免或减少重复性临床试验，促进医疗器械技术创新，加快医疗器械在我国上市进程，更好地满足公众对医疗器械的临床需求，国家药品监督管理局发布了《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》。

体外诊断试剂作为一类特殊的医疗器械，其临床试验数据在产品注册申报过程中发挥着重要作用。在使用境外临床试验数据作为我国注册申报的临床证据时，申请人应进行充分分析，判定其用于我国注册申报的合规性和科学性，确定是否需要进一步补充临床试验。

本指导原则明确了使用体外诊断试剂境外临床试验数据作为我国注册申报临床证据时的考虑因素，并举例说明了境内外临床试验差异分析的操作思路，以便为申请人使用境外临床试验数据进行注册申报提供技术指导，同时为监管机构的技术审评提供指导。

本指导原则基于现有认知水平提出差异分析的建议，并未穷举境内外临床试验的所有可能差异，所列举的差异也并非全部适用于同一申报产品。申请人应结合产品具体特点进行差异分析，

必要时补充临床试验。

一、适用范围

本指导原则旨在为申请人使用体外诊断试剂境外临床试验数据在我国进行注册申报提供指导，适用于进行首次注册申报和相关变更注册申请的产品。

本指导原则声称的境外临床试验数据是指，全部或同期在境外具备临床试验开展所在国家（地区）要求条件的临床试验机构中，对拟在我国注册申报的体外诊断试剂进行临床试验时所产生的研究数据。

二、境内外临床试验的差异分析

鉴于临床试验数据的质量与临床试验质量管理情况和临床试验设计密切相关，使用境外临床试验数据作为我国注册申报的临床证据时，首先应对境内外临床试验质量管理要求进行差异分析，判定其作为我国注册申报临床证据的合规性；其次应对境内外临床试验设计关键要素进行差异分析，判定其作为我国注册申报临床证据的科学性。

（一）境内外临床试验质量管理要求的差异分析

针对该部分差异分析，申请人应明确：

1.境外临床试验所在国家（地区）对临床试验的质量管理要求及相关法律、法规、规范或标准等的清单，必要时，提供相关文件。

2.境外临床试验符合所在国家（地区）临床试验质量管理要

求的情况。

3.境外临床试验所在国家（地区）与我国在体外诊断试剂临床试验质量管理要求方面的主要差异；如存在差异，还应分析其对境内外临床试验数据的影响。

申请人及临床试验机构应接受我国药品监督管理局的监督检查。

（二）境内外临床试验设计关键要素的差异分析

体外诊断试剂临床试验设计关键要素包括：临床试验机构和人员、对比方法、样本量、受试人群和统计分析等。基于现有认知并结合典型例子，本指导原则尽可能对境内外临床试验设计关键要素的差异进行了分析，但并未穷举所有可能的差异，申请人应根据产品具体特点进行分析。

1.临床试验机构和人员的差异

1.1 临床试验机构的差异

该部分差异主要是临床试验机构数量的差异。申请人应关注申报产品在我国的管理类别，确认进行境外临床试验的机构数量是否满足我国相关要求，如不满足，应在境外或境内补充临床试验。申请人还应确认境外临床试验机构的资质满足所在国家（地区）相关监管要求及临床试验条件的要求。

1.2 临床试验人员的差异

对于可供非专业人员使用的自测类产品及结果判读受临床试验人员主观影响较大的免疫组化类产品等，境内外临床试验人

员的差异可能显著影响临床试验用产品的使用及结果的判读等，从而导致境内外临床试验数据的差异。

例 1：自测用血糖试纸，预期使用人群包括糖尿病患者等非专业使用者。临床试验需要评价非专业使用者对产品说明书的认知能力及对产品的使用能力。境内外非专业使用者对产品说明书的认知能力及对产品的使用能力可能存在差异，从而导致境内外临床试验数据的差异。申请人应进行充分分析，确认境内外非专业使用者的上述能力是否存在差异。如存在，申请人应视情况在我国境内补充临床试验或提供其他证据。

例 2：HER-2 抗体试剂，用于检测福尔马林固定、石蜡包埋人乳腺癌组织切片中的 HER-2 蛋白，其检测过程和结果判读较为复杂，受临床试验操作人员和病理阅片者的主观影响较大。境内外临床试验操作人员和病理阅片者对该类产品的试验操作和结果判读可能存在较大差异，从而导致境内外临床试验数据的差异。申请人应在我国境内补充临床试验，以确认申报产品满足我国临床使用要求。

例 3：PD-L1 抗体试剂，用于检测福尔马林固定、石蜡包埋人特定肿瘤组织切片中的 PD-L1 蛋白，其染色步骤和结果判读较为复杂，受临床试验操作人员和病理阅片者的主观影响较大。境内外临床试验操作人员和病理阅片者对该类产品的试验操作和结果判读可能存在较大差异，从而导致境内外临床试验数据的差异。申请人应在我国境内补充临床试验，以确认申报产品适用

于我国临床使用场景。

2.对比方法的差异

体外诊断试剂临床试验一般采用临床参考标准（如：临床诊断、培养鉴定和药敏表型等）或已上市同类产品作为对比方法。

2.1 如境外临床试验采用临床参考标准作为对比方法，申请人应关注境内外临床参考标准（如：试验操作和结果判读等）的差异。

例 4：微生物药敏试剂的临床试验一般采用微量肉汤稀释法作为临床参考标准，该方法通过耐药折点来判断临床样本是否耐药。境外临床试验时，该方法的耐药折点一般采用开展临床试验时有效的 CLSI、FDA 或 EUCAST 耐药折点，我国则主要采用 CLSI 或 EUCAST 耐药折点，而且耐药折点会不定期进行更新，上述情况均可能造成境外临床试验所用耐药折点与申报产品在我国注册申报时现行使用的耐药折点不同，从而导致境内外临床参考标准试验数据的差异。申请人应进行充分分析，确认境内外耐药折点是否存在差异。如存在，申请人应评估该差异对临床参考标准试验数据的影响。如必要，申请人应视情况根据注册申报时我国现行使用的耐药折点重新进行统计分析，或在我国境内补充临床试验。

2.2 如境外临床试验采用同类产品作为对比试剂，申请人应关注所用对比试剂在我国的上市情况。如申报产品已有同类产品在我国上市，且申报产品与其具有可比性，原则上境外临床试验

也应采用我国已上市的同类产品作为申报产品的对比试剂。

3. 样本量的差异

我国在体外诊断试剂通用指导原则里明确了样本量确定的一般考虑,并在某些产品的特定指导原则里规定了相关试剂样本量的具体要求,如:对基因型或突变位点等特定亚组的阳性例数要求。针对具体产品的样本量,境内外监管机构可能存在不同要求。申请人应确认境外临床试验的样本量是否满足我国指导原则等的相关要求,如不满足,应视情况在境外或境内补充临床试验。

4. 受试人群的差异

尽管境外临床试验数据支持申报产品在临床试验开展所在国家(地区)人群的使用,但部分产品由于境内外受试人群在人种、遗传信息、疾病特征或病原体流行情况等方面存在差异,造成境外临床试验受试人群不能代表境内受试人群的全部特征,从而导致境外临床试验数据无法充分支持申报产品在我国人群的使用。境内外受试人群的差异包括但不限于:

4.1 不同人种遗传信息的差异

可能涉及该类差异的试剂主要包括人基因多态性试剂,如:药物作用靶点基因多态性试剂和药物代谢酶基因多态性试剂等。

例 5: 对于某些基因多态性试剂,同一多态性位点对于境内外人群可能具有不同的临床意义,导致境外基因多态性与药物使用相关性的临床证据无法直接外推至我国人群,如用于指导华法林用药剂量的 **VKORC1** 基因多态性试剂。不同患者华法林的用

药剂量差异较大，这种差异受多种因素影响，其中 VKORC1 基因的单核苷酸多态性 rs9923231 (-1639 G>A) 是主要因素之一。AA 基因型患者的华法林平均使用剂量显著低于 GA 和 GG 基因型患者。该位点的多态性分布具有明显的种族差异，AA、GA 和 GG 基因型在中国人群中的发生频率分别为 79.7%、17.6% 和 2.7%，而在白种人群中的发生频率分别为 14%、47% 和 39%。因此，该位点多态性对华法林剂量影响的权重在境内外存在显著差异。境外建立的基于该位点多态性的华法林剂量预测模型不能直接外推至我国人群。申请人应提供基于我国人群的临床证据，确定基于该位点多态性的华法林剂量预测模型。如有其他类似情况的药物作用靶点基因多态性试剂新产品申报，申请人应关注境内外基因多态性与药物使用的相关性是否具有差异。

例 6：对于某些基因多态性试剂，同一多态性位点在境内外人群的发生频率可能存在差异，导致境外临床试验数据无法满足我国临床试验阳性例数的要求，如用于指导硝酸甘油用药的 ALDH2 基因多态性试剂。我国人群中 ALDH2*2 等位基因的携带率为 30~50%，白种人和黑人几乎不携带，导致境外临床试验数据可能不含有 ALDH2*2 等位基因阳性病例。申请人应在我国境内或境外补充该等位基因的阳性病例，以满足我国临床试验有关阳性例数的要求。

4.2 疾病特征的差异

境内外疾病患病率、病原体感染率、疾病分型、疾病病因等

的差异可能导致境内外临床试验数据的差异。

例 7：疾病患病率和病原体感染率等的差异。疾病筛查类试剂受此因素影响较大，如人乳头瘤病毒（HPV）核酸筛查试剂。该类试剂用于鉴别具有高级别宫颈病变风险的人群，其临床试验数据受适用人群中宫颈癌患病率、HPV 各亚型感染率及其导致宫颈癌病变的风险程度等多种因素的显著影响。境内外人群中宫颈癌的总体患病率和不同年龄段等亚组人群的患病率明显不同，并且不同病变程度宫颈癌等亚组人群中 HPV 亚型的感染率也明显不同。例如，在细胞学正常人群中，全球感染率排前五位的 HPV 亚型为 HPV 16/52/31/53/18，我国则为 HPV 52/16/58/33/18；在低级别宫颈上皮内瘤样变患者中，全球感染率排前五位的 HPV 亚型为 HPV 16/52/51/31/53，我国则为 HPV 16/18/58/52/33；在高级别宫颈上皮内瘤样变患者中，全球感染率排前五位的 HPV 亚型为 HPV 16/52/31/58/33，我国则为 HPV 16/18/58/52/33；在宫颈癌患者中，全球感染率排前五位的 HPV 亚型为 HPV 16/18/45/33/58，我国则为 HPV 16/18/31/52/58。因此，对于 HPV 核酸筛查试剂，上述差异可能造成境内外临床试验受试人群的明显差异，导致境内外临床试验数据的显著差异。针对该类筛查试剂，申请人原则上应在境内补充临床试验。否则，应提供充分证据，证明境外临床试验的受试人群可代表我国适用人群。

例 8：疾病病因和疾病分型等的差异。对于食管癌和肝癌等多种肿瘤，不同人种在肿瘤病因、发病部位、病理特征和不同亚

型分布等方面存在明显差异。例如，我国食管癌的主要病因是致癌性亚硝胺和某些真菌，而欧美食管癌的主要病因则为肥胖、胃食管反流和巴雷特食管；我国食管癌中鳞癌占 95%，而欧美鳞癌只占 30%；我国食管癌好发于上中段食管，而欧美食管癌多发于食管下 1/3 段。我国肝癌主要与 HBV 感染有关，而欧美则主要与 HCV 感染和酒精有关。另外，我国肝癌患者与欧美肝癌患者在流行病学、分子生物学特征、临床表现及分期上也具有明显差异。因此，对于预期用于食管癌或肝癌等的辅助诊断试剂，上述差异可能造成境内外临床试验受试人群的显著差异，导致境外临床试验数据不能外推至我国人群。申请人应结合产品具体特点（如：检测靶标等）进行充分分析，确认境外临床试验受试人群是否可代表我国适用人群。如有必要，应在境内补充临床试验。

4.3 受试人群中病原体流行情况的差异

针对病原体检测试剂，境内外受试人群中病原体流行情况的差异可能造成境外临床试验所验证的病原体不能代表境内病原体的全部特征，导致境外临床试验数据无法支持申报产品在我国人群的使用。

例 9：境内外病原体流行基因型的差异。例如，乙型肝炎病毒（HBV）基因分型试剂，用于辅助医疗专业人员了解患者的乙型肝炎病毒基因型别，以便确定适当的治疗方法。HBV 分为 10 种基因型（A~J），且 HBV 基因型的分布存在人种和地域差异。我国常见基因型为 B 和 C 型，部分地区存在少数 D 型，黑种人

中常见基因型为 A、E 和 D 型，白种人常见基因型为 A 和 D 型，基因型 F 是美洲爱斯基摩人的优势基因型，基因型 G 主要分布在西方国家，基因型 H 在墨西哥的高加索和蒙古人种中占主导地位，而基因型 I 和 J 则主要在亚洲人中发现。因此，申请人应关注申报产品声称的可检出基因型及境外临床试验所验证的基因型是否涵盖我国流行基因型，各基因型数量是否满足我国技术审评的要求。如未涵盖或不满足，申请人应视情况在境外或境内补充临床试验。

例 10：境内外病原体流行菌种的差异。例如，用于对血液样本中细菌和酵母菌等进行培养和定性检测的血培养瓶。境内外感染患者血液样本中的临床常见病原体种类可能不同，导致境外临床试验所检出的菌种不能完全覆盖我国临床常见的病原体菌种。另外，境内外临床常见菌种流行率可能存在差异，针对某些在境内流行率较高、但在境外流行率低的菌种，境外临床试验检出的菌种数量可能不足以验证申报产品对我国境内流行菌种的检测性能。申请人应关注申报产品声称的可检出的病原体菌种及境外临床试验所覆盖的菌种是否涵盖了我国常见病原体流行菌种，各菌种数量是否满足我国技术审评的要求。如未涵盖或不满足，申请人应视情况在境外或境内补充临床试验。

例 11：境内外病原体耐药流行菌种的差异。例如，病原体耐药基因检测试剂。境外临床试验所检出的耐药菌种基因型可能不能完全覆盖我国临床常见的病原体耐药菌种基因型。例如，肺

炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药机制之一是产生碳青霉烯酶。碳青霉烯酶包括 A、B 和 D 三大类，每大类又分成各亚型。我国耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌主要产生 KPC-2 基因型碳青霉烯酶，西方国家则主要产生 KPC-3 基因型。申请人应关注境外临床试验所覆盖的耐药菌种基因型是否涵盖我国病原体常见耐药流行菌种基因型，各菌种基因型数量是否满足我国技术审评的要求。如未涵盖或不满足，申请人应视情况在境外或境内补充临床试验。

5. 与我国具体产品指导原则的差异

申请人还应关注境外临床试验设计等是否满足我国相关产品指导原则的具体要求，如不满足，应详细阐明理由，并提供详细的研究资料，证明境外临床试验设计的合理性，必要时应在境内或境外补充临床试验。

例 12：我国《结核分枝杆菌复合群耐药基因突变检测试剂注册技术审查指导原则》要求，结核分枝杆菌耐药基因突变检测试剂，如选择药敏表型作为临床参考标准，还需对所有耐药/阳性样本采用分子生物学方法进行验证，以明确引起耐药的具体突变类型，验证申报产品对耐药基因突变的检测性能。

6. 其他可能的差异

对于某些产品，境内外临床试验的统计分析可能存在差异，导致境内外临床试验数据的差异。申请人应根据我国相关要求进行分析。

境内外临床试验数据的差异可能源于空间的差异、时间跨度的差异及人群的差异。申请人可参考本指导原则所述临床试验设计关键要素的思路，并结合附 1 “差异分析导图”所述路径，进行差异分析。

三、针对境内外差异的处理

申请人应根据产品具体情况，详细分析境内外临床试验可能存在的各种差异，确认境外临床试验数据是否满足我国注册申报临床试验的相关要求、是否能够充分支持申报产品在我国注册申报的预期用途。

如经分析发现，境外临床试验数据满足我国注册申报临床试验的相关要求，充分支持申报产品在我国注册申报的预期用途，则可将境外临床试验数据作为在我国注册申报的充分临床证据。

如经分析发现，境外临床试验数据无法完全满足我国注册申报临床试验的相关要求，不能充分支持申报产品在我国注册申报的预期用途，则可将境外临床试验数据作为在我国注册申报的部分临床证据，申请人应视情况在我国境内或境外补充临床试验，也可在我国境内按要求开展完整的临床试验。

四、使用境外临床试验数据的相关资料要求

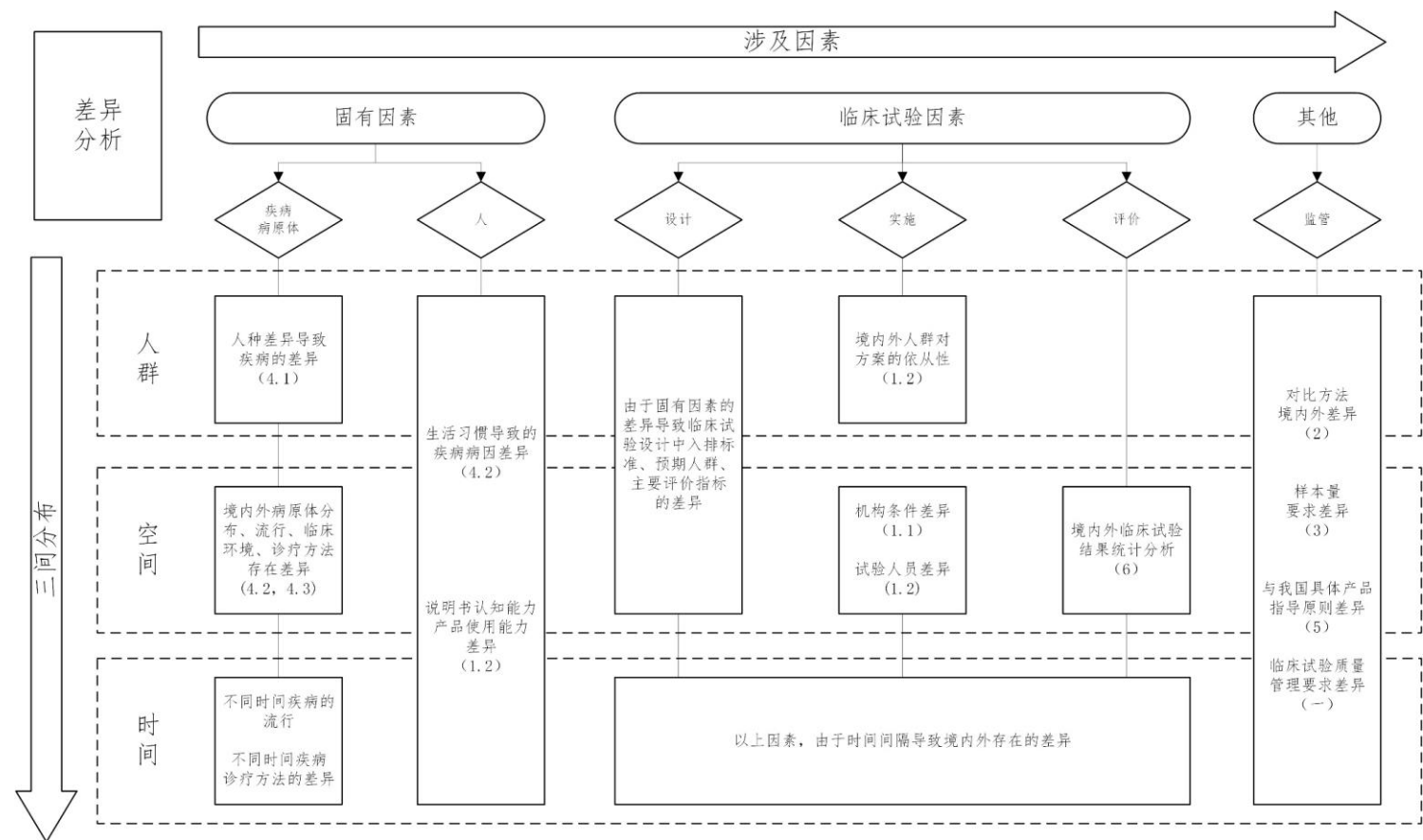
（一）申请人应明确境外临床试验机构的名称及其所在国家（地区），境外临床试验数据的用途（如：用于申报产品的境外上市注册申报）。

（二）申请人应至少提交境外临床试验机构的伦理意见、临

床试验方案和临床试验报告。伦理意见、临床试验方案和报告的提交形式、内容与签字签章等应满足境外临床试验所在国家（地区）临床试验质量管理的要求。申请人应提供完整的临床试验数据，不得筛选，临床试验报告应包含对完整临床试验数据的分析及结论。境外临床试验数据应真实、科学、可靠、并可追溯。

（三）申请人还应提交境内外临床试验的差异分析报告，应根据产品具体特点，综合分析各种可能涉及的差异及其对境内外临床试验数据的影响，并明确针对差异的处理情况。

差异分析导图



注：1.图中每部分内容均不是对该部分内容的穷举，应当根据产品的特性对境内外的差异进行具体分析。

- 2.不同因素、三间分布之间可能存在交叉。
- 3.表格主要以“(二) 境内外临床试验设计关键要素的差异分析”章节为基础。