

国家药监局药审中心关于发布《慢性髓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（2021 年第 43 号）

发布日期：20211111

为鼓励抗肿瘤新药研发，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《慢性髓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查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：慢性髓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

国家药监局药审中心

2021 年 11 月 10 日

慢性髓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

国家药品监督管理局

2021 年 11 月

目录

一、概述.....	3
二、CML 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	5
(三) 实验室要求	6
三、CML 新药研发中的 MRD 应用	7
(一) 分子学反应的定义	7
(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.....	10
3.疗效终点.....	10
4.检测时间点或时间窗	12
四、总结.....	12
参考文献.....	13

一、概述

染色体易位 $t(9;22)(q34;q11)$ 形成的费城染色体(Ph)是慢性髓细胞白血病¹ (Chronic myeloid leukemia, CML) 的标志特征, 分子水平表现为 22 号染色体的 BCR 基因和 9 号染色体上的 ABL1 基因形成的 BCR-ABL1 融合基因。靶向 BCR-ABL1 融合基因的酪氨酸激酶抑制剂 (Tyrosine kinase inhibitor, TKI) 出现后, CML 患者体内的肿瘤细胞被深度清除, 显著改善了患者的生存预后及生活质量。接受 TKI 治疗的慢性期 (chronic phase, CP) 患者不但追求主要分子学反应 (Major molecular response, MMR), 同时还强调早期分子学反应 (Early molecular response, EMR) 和稳定的深度分子学反应 (Deep molecular response, DMR)。临床试验结果表明, 接受 TKI 治疗获得深度分子学反应持续超过 2 年的 CML 患者, 有可能实现无治疗缓解 (Treatment-free remission, TFR), 因此, CML 逐渐成为一种可长期生存的慢性疾病。由于深度而持久的分子学反应显著延长了 CML 患者的无事件生存期 (Event free survival, EFS)、无进展生存期 (Progression free survival, PFS) 和总生存期 (Overall survival, OS), 新药研发关键性注册研究中采用上述临床终点作为主要疗效终点越来越不可行, 而广泛地使用某一治疗节点上的分子学反应作为替代终点。

¹ 注: 疾病名“慢性髓细胞白血病”采用全国科学技术名词审定委员会编撰的《血液学名词》中的表述。

临床实践和新药研究中，通过对 CML 患者进行分子学水平微小残留病（Minimal residual disease, MRD）的监测实现对患者的分子学反应评价。因此，对 CML 患者进行规范的分子学水平 MRD 监测对于评价是否达到最佳治疗效果至关重要，在恰当的时间点进行 MRD 检测已经成为 CML 治疗过程中的常规手段。然而，国内尚无技术要求或行业标准对 CML 新药临床试验中进行 MRD 检测的方法、界值、数据/信息采集计划提出要求，也未明确 MRD 检测用于新药注册的实际价值。临床实践中实验室检测方法缺乏充分的标准化和规范性，导致检测结果的稳定性、可靠性不理想，给正确解读新药临床试验的有效性结果带来挑战。

本技术指导原则针对在我国研发的用于治疗 Ph+ CML 的新药，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，供药物研发的申请人和研究者参考，不具有强制性的法律约束力。有关 CML 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，并非本技术指导原则的重点。

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 Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内外已发布的相关技术指导原则。

二、CML 的 MRD 检测

（一）MRD 检测的方法选择

新药临床试验中，应采用实时定量逆转录聚合酶链式反应（Real-time quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction, RQ-PCR）在分子学水平对 CML 患者进行治疗过程中的 MRD 监测，以确定患者体内 *BCR-ABL1* 融合基因信使核糖核酸（message ribonucleic acid, mRNA）的拷贝数水平。无论 CML 患者的疾病分期和治疗阶段，采用骨髓细胞遗传学核型分析或者荧光原位杂交（Fluorescence in situ hybridization, FISH）检测的细胞遗传学水平反应程度都不能代替分子学水平的 MRD 检测。

典型的 CML 患者为 *BCR-ABL1*(P210)型；另有不到 5% 的 CML 患者，融合基因为 *BCR-ABL1*(P230)型、*BCR-ABL1*(P190)型或其他变异类型。应该在临床研究中根据 CML 患者的融合基因型为所有患者预先拟定 MRD 的检测方案。若计划纳入新诊断或已明确复发的患者，应该采用定性或 RQ-PCR 确定 *BCR-ABL1* 融合基因的类型；若计划纳入既往经过治疗且仍处在低肿瘤负荷状态的患者，至少应该获得初诊时 *BCR-ABL1* 融合基因类型的报告，以便治疗期间采用适宜的 MRD 监测方案。

（二）MRD 检测的方法学要求

临床试验中，应该提供详细的 RQ-PCR 操作方案和规范，

明确定量方法，指定对照、试剂、仪器、引物和探针序列，提供稳定的公共体系和标准品，并对实验室的检测能力（敏感度）和管理体系提出要求。

应采用国际标准（International scale, IS）对 *BCR-ABL1*（P210）mRNA 的拷贝数水平进行报告。通常选择 *ABL1* 作为内参基因，以 *BCR-ABL1* 拷贝数与 *ABL1* 拷贝数的比值代表 *BCR-ABL1* 融合基因的 mRNA 水平。也可以选择国际上推荐的其他内参基因，但同一研究中内参基因应该固定。IS 将标准化的基线值定为 100%，并采用对数标尺报告 *BCR-ABL1* mRNA 水平相比于基线的下降程度以反映分子学反应深度，例如 *BCR-ABL1*^{IS} 为 1%代表相比于基线值下降了 2-log ，0.0032%则代表下降了 4.5-log 。

骨髓和外周血都可用于 CML 患者诊断及治疗过程中的分子学检测，但治疗过程中 MRD 状态检测和监测的最佳样本为外周血。为保证结果的准确性，每份样品的目的基因及内参基因均应该做平行管或二次扩增；在目的基因拷贝数很低时，若平行管之间拷贝数差异 >2 倍还应该进行第三次扩增。

（三）实验室要求

临床试验中应采用中心实验室进行 *BCR-ABL1* mRNA 拷贝数水平检测，应以中心实验室的检测结果作为相关疗效指标的计算依据。本地实验室可以采用与中心实验室不同的

RQ-PCR 操作方案和操作规范，但本地实验室和中心实验室检测结果的一致性将对有效性结果的评价产生影响。

中心实验室必须获得进行 BCR-ABL1^{IS} 转换的转换系数 (Conversion Factor, CF)，并通过定期的评估即室间质控样品比对校正来保证 CF 持续准确。所选择的临床研究中心应具备已获得 CF 值的本地实验室，或可在不影响受试者诊疗的情形下将样本送往已获得 CF 值的实验室进行检测。建议中心实验室和本地实验室的检测敏感度应达到可检测的 ABL1 拷贝数 $\geq 32,000$ 。

三、CML 新药研发中的 MRD 应用

(一) 分子学反应的定义

临床实践中常用的 CML 分子学反应定义如表 1 所示。

表 1 慢性髓细胞白血病分子学反应定义

分子学反应	定义
主要分子学反应 (MMR) /MR3.0	BCR-ABL1 ^{IS} $\leq 0.1\%$ (ABL1 拷贝数 $\geq 10,000$)，即 BCR-ABL1 拷贝数相比于基线下降 3-log
MR4.0	BCR-ABL1 ^{IS} $\leq 0.01\%$ (ABL1 拷贝数 $\geq 10,000$)，即 BCR-ABL1 拷贝数相比于基线下降 4-log
MR4.5	BCR-ABL1 ^{IS} $\leq 0.0032\%$ (ABL1 拷贝数 $\geq 32,000$)，即 BCR-ABL1 拷贝数

	相比于基线下降 4.5-log
MR5.0	BCR-ABL1 ^{IS} ≤0.001%(ABL1 拷贝数 ≥100,000) , 即 BCR-ABL1 拷贝数 相比于基线下降 5-log
早期分子学反应	治疗 3 个月时 BCR-ABL1 ^{IS} ≤10%或 治疗 6 个月时 BCR-ABL1 ^{IS} ≤1%
MR=molecular response, 分子学反应; MMR=major molecular response, 主要分子学反应。	

分子学反应 (Molecular response, MR) 的程度和发生的时间都对判断其临床价值具有意义。在治疗开始后 12 个月内任何时间点获得稳定的主要分子学反应 (MMR) 是 CML 一线 TKI 和二线 TKI 治疗的目标。MR4.0 和 MR4.5 是在 MMR 的基础上所追求的深度分子学反应 (DMR), 持久的 DMR 是实现无治疗缓解 (Treatment-free remission, TFR) 的前提。丧失 MMR 或出现耐药性 BCR-ABL1 激酶区突变被认为是当前治疗分子学反应的终止。其中丧失 MMR 定义为已经实现 MMR 的患者再次出现 2 次 BCR-ABL1^{IS}> 0.1%(同一份样本应分析两次, 4~6 周内另行取样并进行检查)。若出现经过证实的 CHR 丧失或 CCyR 丧失或进展至 AP/BP 或死亡, 则可以在没有 MMR 评估的情况下同时判断为丧失 MMR。

(二) 早期探索性临床研究中的应用

考虑到 MRD 对于 CML 患者的诊疗具有非常重要的临

床价值，无论目标人群为何种疾病阶段和治疗史的患者，均应在早期探索性临床研究中受试者进行规范的 MRD 监测，并且充分收集各种水平的分子学反应数据。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、关键性注册研究的设计提供依据，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

治疗过程中的 MRD 状态是衡量一种 CML 新药临床价值的关键指标。对于接受一线或二线 TKI 治疗的慢性期患者而言，多数患者经过 TKI 治疗可以获得与健康人相似的预期生存期，追求更早、更深、更持久的分子学反应是新药研发的首要目标。在实现 MMR 的基础上，获得持久的 DMR 并实现 TFR 是下一个治疗目标。对于多次复发的 CP 患者，以及加速期（Accelerated phase, AP）和急变期（Blastic phase, BP）患者，分子学水平的 MRD 监测也是评价治疗获益的重要手段。

1. 人群选择

分子学反应的发生时间、深度和持续时间对判断患者的长期预后至关重要，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志物。例如，在以既往接受过 TKI 治疗的 CML 患者为

目标人群的临床试验中，可收集患者既往治疗/末次治疗是否实现 MMR 或达到的 MRD 水平，作为随机分层的因素；以新诊断患者为目标人群时，以是否在某一时间节点实现 MMR 或分子学反应程度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 CML 临床研究中富集人群的指标。例如，接受 TKI 治疗的过程中，部分患者在不同治疗节点的 BCR-ABL1^{IS} 水平符合当时的“警告”标准，可将这类患者纳入同一研究以探索当前治疗药物的更优剂量，或新药是否可获得比当前药物更具优势的治疗反应；可将当前治疗过程中丧失分子学反应或未在 12 个月内获得 MMR 作为未在分子学水平实现治疗目标的人群富集依据。

3. 疗效终点

对于新诊断或一线 TKI 治疗失败的 CML-CP 患者最佳治疗反应为起始治疗后 12 个月内实现稳定持久的 MMR，临床试验的主要疗效终点应反映这一治疗目标。对作为主要疗效指标的 MMR 进行计算时，应该仅将在规定的评估节点时被评价为 MMR 的受试者判断为反应者，而不包括曾经获得过 MMR 但已经丧失 MMR 的受试者。新产品应该开展与现有一代或二代 TKI 产品相比较的随机对照研究，证明其在获得 MMR 方面更具优势，同时对缓解持续时间、EMR、DMR（MR4.0 和 MR4.5）、至反应时间、各评估节点时的分子学

反应率等指标进行全面的比较分析。申请人应该基于前期探索研究获得的数据，在开展关键性注册研究之前，与审评部门就对主要疗效指标进行主要分析的时间节点、支持注册的最短随访时间等达成一致。考虑到 CML 患者接受 TKI 治疗后，普遍可获得较长的 EFS、PFS 和/或 OS，因此要求新产品上市之前观察到上述临床终点层面的治疗获益并不现实。然而，强烈建议申请人在新产品基于分子学反应率获批上市后，继续在关键性注册研究中对试验组和对照组的长期治疗获益（例如 PFS 和 OS 等）进行随访和比较；考虑到 DMR 及其持续时间对实现 TFR 具有重要意义，应在后期随访中对相关指标持续进行评估和分析。

对于多次复发的 CML-CP 患者，以及 CML-AP 和 CML-BP 患者，当前的临床实践并不追求 MMR。但是针对这部分患者人群的临床试验，也应将分子学反应相关指标列入次要疗效指标，作为有效性评价的支持性数据。

受试者已经实现完全血液学缓解（Complete hematologic response, CHR）是对 MMR 以及 DMR 进行评价的前提。作为疗效终点时，应该基于意向性治疗（Intent-to-treat, ITT）人群计算分子学反应率，而非经试验治疗后达到 CHR 人群或分子学反应可评估人群（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判断为反应者。需要注意的是，当前对于分子学反应与 CML 长期生

存的相关性研究均基于已有的 TKI 产品。不排除在新的 TKI 产品中观察到不同规律的可能性，也不排除未来出现并非以 BCR-ABL1 作为治疗靶点的新产品。审评部门对分子水平 MRD 监测在 CML 新药研发中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

应该至少每 3 个月进行一次 *BCR-ABL1* mRNA 水平检测，即使受试者已经获得了 MMR 或实现 TFR。获得 MMR 且持续缓解时间超过 24 个月的受试者，可以酌情降低检测频率至每 6 个月一次，直至当前治疗首次给药后至少 5 年或丧失分子学水平反应。接受异基因造血干细胞移植的受试者应该在移植前后均进行 *BCR-ABL1* mRNA 水平检测。未达到最佳反应，或已达到 MMR 但 *BCR-ABL1* mRNA 水平出现增高趋势的受试者，应该适当增加检测频率。未获得最佳疗效、治疗失败或出现病情进展时、AP 和 BP 患者在接受治疗前应进行 *BCR-ABL1* 激酶区突变检测。

四、总结

本技术指导原则阐述了药品审评专业技术机构当前对抗 CML 新药临床研究中 MRD 检测的观点和认识，通过明确 MRD 对于 CML 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，实现提高临床试验中 MRD 检测结果可靠性和可比性的目的。本技术指导原则不能涵盖 CML 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。

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) [2021/5/11].
<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].(2021/3/31) [2021/5/11].
<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>.
- 3、秦亚溱，主鸿鹄. 慢性髓性白血病分子监测手册[M]. 北京：人民卫生出版社, 2013.
- 4、中华医学会血液学分会. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南（2020 年版）[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(5):353-364.
- 5、中华医学会血液学分会试验诊断学组，中国慢性髓性白血病联盟专家组. 中国慢性髓性白血病诊疗监测规范（2014 年

版) [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(8):781-784.

6、Hochhaus A, Baccarani A, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020, 34(4):966-984.

7、Hochhaus A, Saussele S, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017, 28(suppl 4):iv41-iv51.

8、Soverini S, De Benedittis C, et al. Best practices in chronic myeloid leukemia monitoring and management. *Oncologist*. 2016, 21(5):626-33.