



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《多发性骨髓瘤药物临床试验中应用微小残留病的技术指导原则》的通告（2021年第44号）

发布日期：20211119

为更好的指导我国多发性骨髓瘤新药研发，尤其是关键性注册临床研究中，合理应用MRD检测方法，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《多发性骨髓瘤药物临床试验中应用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：多发性骨髓瘤药物临床试验中应用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18日

相关附件	
序号	附件名称
1	多发性骨髓瘤药物临床试验中应用微小残留病的技术指导原则.pdf

Copyright © 国家药品监督管理局药品审评中心 All Right Reserved.

地址：中国 北京市朝阳区建国路128号 邮编：100022

总机：8610-68585566 传真：8610-68584189 备案序号：京ICP备09013725号

多发性骨髓瘤药物临床试验中应用微小 残留病的技术指导原则

2021 年 11 月

目录

一、概述	3
二、多发性骨髓瘤的微小残留病检测	4
(一) 骨髓微小残留病检测的方法选择	4
(二) 微小残留病检测要求	6
1. 细胞学检测方法	6
2. 分子学检测方法	6
3. 样本采集	7
三、多发性骨髓瘤新药研发中的微小残留病应用	7
(一) 微小残留病临界值	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/人群富集	9
2. 疗效终点	9
3. 微小残留病的检测时机	11
4. 对临床研究开展和执行的其他要求	11
四、总结	12
五、参考文献	13

一、概述

多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）是一种克隆浆细胞异常增殖的血液系统恶性疾病，多发于老年人，目前仍无法治愈。

在 MM 治疗过程中，通常参考 2006 年国际骨髓瘤工作组（International Myeloma Working Group, IMWG）的传统疗效标准^[1]进行评估；然而随着多种作用机制新药的批准，MM 的治疗模式逐渐发生变化，新型药物大大提高了多发性骨髓瘤治疗的缓解深度。原有传统疗效评估标准，很难有效反映缓解深度的变化。微小残留病（minimal residual disease, MRD）通常在患者达到完全缓解（complete response, CR）的基础上进行检测，可在低于传统形态学检测多个数量级下检测恶性肿瘤是否持续存在。MRD 是肿瘤负荷的常用指标，可反映患者对治疗的反应，也可用作评估患者未来复发风险的预后工具。IMWG 在 2016 年更新了治疗应答标准，在原有传统疗效评估标准之外，增加了 MRD 疗效标准^[2]。

在 MM 的临床试验中，常采用无进展生存期（progression-free survival, PFS）作为反映患者获益的疗效终点；虽然 MM 仍然是无法治愈的疾病，但研究显示，随着新药的上市，患者缓解和生存时间明显延长，新诊断的 MM 患者中位生存时间（overall survival, OS）已经由 2-3 年延长至将近 10 年^[3]，因此有必要寻找恰当的替代终点，以便在更早

的时间点评估新疗法的疗效。多项研究表明，在获得完全缓解的患者中，MRD 转阴与患者的 PFS 密切相关^[4]；这使得使用 MRD 作为潜在替代终点以加速药物开发更受关注^[5, 6]。

本技术指导原则针对在我国研发的 MM 新药，对临床研究，尤其是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。有关 MM 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。

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（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、多发性骨髓瘤的微小残留病检测

（一）骨髓微小残留病检测的方法选择

临床上用于检测 MM MRD 水平的常用方法包括多参数流式细胞术（multiparameter flow cytometry, MFC）和二代测序（next generation sequencing, NGS）。IMWG 指出，二代流式（next generation flow, NGF）或二代测序 NGS 可作为检测 MM 骨髓 MRD 的方法。

MFC 可以使用细胞表面及细胞质标记物检测、定量肿瘤细胞和正常浆细胞；NGF 在 MFC 的基础上，进一步提高了

灵敏度。对于浆细胞的鉴定，一般联合使用 CD38 和 CD138，同时，CD19、CD56、CD45、CD38、CD27、CD20、CD28、CD33、CD117 和表面膜免疫球蛋白的异常表达模式也可以表征单克隆浆细胞的表型^[7]。需注意的是，随着针对 MM 细胞表面抗原新药相继被用于临床，有些疗法可能会阻断 MM 细胞表面抗原达数月之久，因此可能对 NGF 检测产生干扰。

NGS 在测量骨髓瘤的 MRD 时比传统的流式细胞术更敏感，该方法通过使用聚合酶链式反应（polymerase chain reaction, PCR）和 NGS 定量鉴定患者骨髓样本中重排的基因序列（如 VDJ, IgK, IgL 等），以此识别克隆型。通过监测克隆型，可以在治疗后和复发时的随访样本中评估 MRD。但是，NGS 目前主要见于商业化平台应用，在国内的应用时间短，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。

用于 MM MRD 检测方法各有优劣，目前并不对临床试验中的检测方法进行特别要求。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。检测方法的灵敏度应不高于 MRD 临界值。在以 MRD 为终点的某一项临床试验中，应该采用统一的 MRD 检测方法，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，并建议对不同检测方法的结果做一致性分析。如确需将不同检测方法数据合并作为单次 MRD 测量结果时，应预先定义合并原则，并确保合并原则的科学合理性。

（二）骨髓微小残留病检测要求

针对具体的检测方法，在临床试验方案的制定过程中应结合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 NGF 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，并经过灵敏度水平的验证。
- 使用一致的分析模板（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，并提出解决方案。
- 评估治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 NGS 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、复发或进展时的样本，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，并分析检测失败原因。

3.样本采集

在临床试验中使用任何技术平台进行 MRD 评估时，申请人应考虑以下几点：

- 预先说明分析前的程序，并确保使用的样本采集和储存程序适当，能够获得所需最低细胞数下限。
- 考虑采集骨髓标本时容易被血液稀释（具体而言，为使程序能够获得所需数量的事件或核酸数量而所需的骨髓量）。
- 尽管用高度敏感的技术可以在外周血中检测到少量的恶性细胞，但目前针对 MM，检测样本限于骨髓，外周血中的评估被作为探索性研究。

三、多发性骨髓瘤新药研发中的微小残留病应用

（一）微小残留病临界值

目前在 MM 中骨髓 MRD 阴性（或不可测）意味着骨髓中每 100,000 个有核细胞中的骨髓瘤细胞少于 1 个（即 MRD 水平 $<10^{-5}$ ）。根据检测方法，有如下定义[8]：

(1) NGF MRD 阴性: 应用 NGF 检测, 骨髓无表型异常的克隆性浆细胞, 流式采用 EuroFlow 标准操作规程 (或者应用经过验证的等效方法), 临界值为 10^5 个有核细胞中可检测出少于 1 个克隆性浆细胞。

(2) NGS MRD 阴性: 可采用 PCR 扩增结合 NGS 深度测序方法, 检测患者骨髓细胞中肿瘤浆细胞 IgH (VDJH)、IgH (DJH) 或 Ig-Kappa (IGK) 克隆性重排为阴性。临界值为 10^5 个有核细胞中可检测出少于 1 个克隆性浆细胞。

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。申请人应提供具体的 MRD 临界值依据。

(二) 早期探索性临床研究中的应用

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/人群富集

申办方可以使用 MRD 水平作为分层因素，以选择高风险患者，或富集试验人群。

例如，在以复发难治性 MM 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。

再如，在以计划接受维持治疗/移植的患者作为目标人群时，可采用 MRD 水平作为富集人群的生物标记物，将既往治疗史不同，但均获得严格完全缓解（stringent complete response, sCR）/完全缓解（complete response, CR）的 MM 患者纳入同一研究，以扩大潜在受试人群。

2. 疗效终点

MRD 阴性率：在 MM 治疗中，一般先进行传统的疗效评估，在临床研究中当患者进入完全缓解后再进行 MRD 疗效评估。对 MRD 阴性率进行计算时，可用达到 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 阴性率，而非经试验治疗后达到 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 阴性者。

对于伴有髓外浸润的 MM 患者，应关注髓外病灶的清除。由于 MM 细胞全身分布存在不均一性，逃逸治疗的 MM 肿瘤细胞可在骨髓以外形成髓外病变，针对骨髓的 MFC 和 NGS 法检测无法反映髓外疾病，单一 MFC 和 NGS 检测阴性可能低估处于 sCR 的患者体内存在的 MM 肿瘤负荷；因此，建议申请人关注使用成像技术（如正电子发射计算机断层扫描、磁共振成像）综合髓外病灶及骨髓 MRD 评估疾病总体缓解情况。

当考虑在 MM 临床试验中使用 MRD 时，建议申办方与监管机构提前沟通讨论如何评估髓外疾病以及是否应将影像学纳入缓解评估中。关于影像学评估的相关要求，应在具体试验中另行讨论，不在本技术指导原则中阐述说明。

持续 MRD 阴性：通常定义为 NGF 或 NGS 检测骨髓 MRD 低于临界值，并且影像学检测阴性，至少间隔 1 年的 2 次检测均为阴性。

MRD 阴性的持续时间：通常定义为从达到 MRD 阴性（MRD 不可检测）到 MRD 重新出现的时间。该终点仅适用于达到 MRD 阴性的患者。

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监管机构进行充分的沟通交流。

3.微小残留病的检测时机

MRD 检测的时机取决于治疗方案和研究目标，应在方案中预先规定。如试验人群是不符合移植条件的患者，建议在治疗后，患者达到 sCR/CR 时进行 MRD 检测；如试验人群是符合移植条件的患者，试验治疗是作为移植前诱导治疗时，MRD 检测建议在治疗后患者获得最佳反应时，以及移植后第 100 天时分别进行检测；如试验治疗是作为维持治疗，建议在开始维持治疗前和随访期间进行 MRD 检测，可根据疾病缓解情况制定 MRD 检测的频率及时机。

4.对临床研究开展和执行的其他要求

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。此外，建议进行以下探索性分析，以了解 MRD 的预后价值及其在监管方面的潜力：

（1）建议在不同临界值下（例如，分别以 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} ，作为 MRD 临界值），分别对 MRD 阴性率进行分析；

（2）建议采用中心实验室进行检测，并对检测失败的情况进行跟踪统计并做分析。申请人应该在新药注册时提供中心实验室 MRD 检测的操作流程说明。

（3）在开展 MM 新药的临床研究时，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 MRD 达阴性的时间、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。

（4）建议在研究中对同时满足以下疗效标准的有效性进行分析：影像学检查证实髓外病灶清除、骨髓检测达到 MRD 阴性标准，且恢复正常浆细胞（正常重/轻链比）。

四、总结

本技术指导原则旨在阐述监管机构当前对 MM 新药临床研究中应用 MRD 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 MM 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 MM MRD 检测和评价的全部内容，鼓励研发从业者与监管机构及时沟通，持续完善本技术指导原则。

五、参考文献

[1].Durie B , Harousseau J L , Miguel J S , et al. International uniform response criteria for multiple myeloma[J]. Leukemia, 2006, 20 (9) :1467-73.

[2].Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2016, 17 (8) : e328-e346. DOI: 10.1016 / S1470 -2045 (16) 30206-6.

[3].Manasanch EE. What to do with minimal residual disease testing in myeloma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019 Dec 6;2019 (1) :137-141..

[4].MunshiNC,Avet-LoiseauH,RawstronAC,etal.Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiplemyeloma:a Meta-analysis [J].JAMA Oncol,2017,3 (1) :28-35.

[5].European Medicines Agency. Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies

(draft) .<https://www.ema.europa.eu/en/guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies>.

[6].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>.

[7].Oliva S , D'Agostino M , Boccadoro M , et al. Clinical Applications and Future Directions of Minimal Residual Disease Testing in Multiple Myeloma[J]. Frontiers in Oncology, 2020, 10: 1-10.

[8].中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)[J]. 中华内科杂志 2020 年 59 卷 5 期, 341-346 页.