

抗肿瘤药物伴随诊断试剂临床试验设计探究及案例分析

徐超, 方丽, 李冉, 吕允凤* (国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 北京 100081)

摘要 目的: 系统阐述我国伴随诊断试剂临床试验设计原则, 为相关伴随诊断试剂产品临床试验提供参考。方法: 基于不同伴随诊断试剂的开发模式, 介绍我国与抗肿瘤药物同步开发的原研伴随诊断试剂及非原研伴随诊断试剂的临床试验设计, 结合相关产品技术审评过程中的考虑, 深入分析伴随诊断试剂临床试验设计的科学性与合理性。结果与结论: 伴随诊断试剂在抗肿瘤药物临床应用中具有非常重要的作用, 伴随诊断试剂的临床试验与抗肿瘤药物的临床试验息息相关, 该类产品临床试验有多种设计类型, 临床试验主要研究者应结合产品开发模式、产品检测的标志物等具体情况, 选择合适的临床试验设计, 能够更加科学合理地评价产品临床意义, 促进产品尽快上市。

关键词: 伴随诊断试剂; 开发模式; 临床试验设计; 桥接试验; 案例分析

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)01-0066-005

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.01.009

Analysis and Case Study of the Clinical Trial Design for the Antitumor Drug Companion Diagnostic Devices

Xu Chao, Fang Li, Li Ran, Lv Yunfeng* (Center for Medical Device Evaluation, Beijing 100081, China)

Abstract Objective: To systematically elucidate the principles of clinical trial design of the companion diagnostic devices (CDx) in our country, and to provide references for the clinical trials of related CDx. **Methods:** Based on the different development models of CDx, the clinical trial designs of the original and non-original CDx developed simultaneously with anti-tumor drugs in China were introduced. Combined with the considerations during the relevant product technical review, the science and rationality of the clinical trials design of CDx were analyzed in depth. **Results and Conclusion:** The CDx plays a very important role in the clinical application of the anti-tumor drugs. The clinical trials of the CDx and the clinical trials of anti-tumor drugs are closely related. There are multiple types of designs for clinical trials of this kind of products. Clinical trial main investigators should choose the appropriate clinical trial designs based on the specific conditions of product development mode and product detection markers, which could evaluate the clinical significance of the product more scientifically and reasonably, and promote the product to market as soon as possible.

Keywords: companion diagnostic devices (CDx); development models; clinical trial design; bridge study; case study analysis

伴随诊断试剂是用于评价相关医疗产品安全有效性的工具，主要用于在治疗前和/或治疗中识别出最有可能从相关医疗产品获益的患者和因治疗而可能导致严重不良反应风险增加的患者^[1]。在抗肿瘤药物开发过程及药物上市后的临床应用，抗肿瘤药物的疗效与伴随诊断试剂的性能息息相关，伴随诊断试剂临床性能的优劣，直接影响抗肿瘤药物的疗效^[2]。同时，抗肿瘤药物与其对应的伴随诊断试剂在临床应用过程中需配合使用，单独的抗肿瘤药物或单独的伴随诊断试剂均无法应用于临床实践。伴随诊断试剂临床意义的评价是伴随诊断试剂临床试验的重要部分，伴随诊断试剂不同于其他体外诊断试剂，基于其与抗肿瘤药物的关系，伴随诊断试剂临床意义的评价往往与抗肿瘤药物临床试验相关^[3]。本文结合典型案例，针对不同开发模式的伴随诊断试剂临床试验设计进行分析，对该类产品临床评价提供参考。

1 伴随诊断试剂的开发模式

根据伴随诊断试剂与其对应的抗肿瘤药物开发的关系，可将伴随诊断试剂的开发模式分为2种。一种是与抗肿瘤药物共同开发；另一种是相关抗肿瘤药物上市后对伴随诊断试剂的开发。针对与抗肿瘤药物共同开发的产品，其与相关的抗肿瘤药物同步进行产品的设计、开发、验证及确认，共同开展临床试验，该类伴随诊断试剂可称为原研伴随诊断试剂^[4]；针对相关抗肿瘤药物已上市，体外诊断试剂生产企业为配合已上市的抗肿瘤药物而后续开发的伴随诊断试剂，可称为非原研伴随诊断试剂。不同开发模式下的伴随诊断试剂，临床试验设计存在很大的区别。

原研伴随诊断试剂开发模式受抗肿瘤药物开发情况的影响，需要与抗肿瘤药物的开发同步进行，且一般情况下，一项药物临床试验仅支持一个原研伴随诊断试剂的开发，在某种程度上原研伴随诊断试剂的开发容易受到抗肿瘤药物开发的限制。非原研伴随诊断试剂的开发不受抗肿瘤药物开发的限制。因此，当前我国以非原研伴随诊断试剂模式开发的产品居多。

2 原研伴随诊断试剂临床试验

原研伴随诊断试剂与非原研伴随诊断试剂不同，前者参与抗肿瘤药物的临床试验。药物临床试验过程中伴随诊断试剂可作为药物临床试验过程中

入组人群的筛选方法或作为药物临床试验过程中的生物标志物进行分层分析等^[5]。抗肿瘤药物安全有效的确证性研究能够确认抗肿瘤药物有效性，同时也确认原研伴随诊断试剂的伴随用途。

针对需要进行生物标志物检测的抗肿瘤药物临床试验，生物标志物的检测主要有2种形式，一种为使用开发已经定型的伴随诊断试剂进行生物标志物的开发；另一种为使用临床分析方法（Clinical Trial Assay, CTA）进行生物标志物检测。上述2种生物标志物检测策略对应的伴随诊断试剂临床试验设计存在区别。

2.1 药物临床试验

抗肿瘤药物临床试验中如果使用了已经定型的伴随诊断试剂，在后续该伴随诊断试剂的临床评价过程中，可以直接使用抗肿瘤药物临床试验数据作为该伴随诊断试剂伴随诊断临床意义的支持性证据。使用抗肿瘤药物临床试验数据作为伴随诊断试剂临床证据的，应注意以下几点：第一，伴随诊断试剂参与的药物临床试验应为确证性临床研究；第二，药物临床试验方案及报告中应明确参与生物标志物检测的伴随诊断试剂信息及伴随诊断试剂在药物临床试验过程中的作用；第三，抗肿瘤药物的临床试验应能够确认伴随诊断试剂所选择的人群药效学能够满足要求，即能够确认伴随诊断试剂的临床作用^[6]。

表皮生长因子受体（Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR）基因突变检测试剂盒（等位基因特异扩增荧光PCR法）与甲磺酸奥希替尼片共同开发是原研伴随诊断试剂开发的一个典型案例^[7]。EGFR基因T790M突变检测可用于甲磺酸奥希替尼片的伴随诊断，支持其伴随诊断临床意义的证据是EGFR基因T790M突变检测试剂与甲磺酸奥希替尼片同步开展的临床试验，即奥希替尼在经EGFR-TKI治疗进展后T790M阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌（Non-small Cell Lung Carcinoma, NSCLC）患者中评估其安全性和抗肿瘤活性的一项单臂开放性Ⅱ期研究（以下简称“AURA2试验”）^[8]。AURA2试验是一项Ⅱ期、多中心、开放标签的单组研究，以评估甲磺酸奥希替尼片的安全性和有效性。所有入组该临床试验的病例均为EGFR基因突变检测试剂盒（等位基因特异扩增荧光PCR法）检测为T790M突变阳性的病例。临床试验结果显示，

在伴随诊断试剂所筛选的人群中，经盲法独立中心评审委员会（Blinded Independent Central Review Committee, BICR）使用可评估的应答分析集评估药物客观缓解率，结果符合药物上市的要求。AURA2药物临床试验作为EGFR基因突变检测试剂盒（等位基因特异扩增荧光PCR法）产品伴随诊断临床意义的支持性证据，支持了该产品的上市。

2.2 桥接试验

抗肿瘤药物临床试验中，如果使用了CTA作为标志物的检测方法，后续可以开发相应的伴随诊断试剂用于抗肿瘤药物临床应用的指导。伴随诊断试剂的临床研究可以采用桥接试验的方式。桥接试验使用伴随诊断试剂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，评估伴随诊断试剂与CTA的一致性，进而评估伴随诊断试剂所确定的受试者的治疗效果。原研伴随诊断试剂与CTA的桥接试验往往属于药物临床试验的一部分，若该部分内容包含在药物临床试验的方法及报告中，则该部分临床试验的实施满足药物临床试验相关要求即可。

3 非原研伴随诊断试剂临床试验

非原研伴随诊断试剂在临床应用过程中，主要临床定位为替代原研伴随诊断试剂进行抗肿瘤药物的指导，因此该类产品在设计开发及临床试验过程中应考虑其与原研伴随诊断试剂在适用人群的状态划分上具有一致性。同时，非原研伴随诊断试剂在产品设计上应注意其适用的样本类型、检测的生物标志物应与原研伴随诊断试剂一致。

非原研伴随诊断试剂品种繁多，从检测的标

志物上来分，既有基因检测产品又有蛋白检测产品，基因检测产品又包括了点突变、插入/缺失、拷贝数变异与融合等多种变异类型；从方法学上来分，包括了荧光PCR、免疫组织化学、荧光原位杂交与高通量测序等^[9]；从操作及结果解读来看，既包括容易操作和容易结果解读的产品，又包括操作和结果解读较为复杂的产品^[10]。因此，非原研伴随诊断试剂应根据产品自身特点，选择不同的临床试验路径开展临床试验。

3.1 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，临床试验可采用与原研伴随诊断试剂或CTA进行比较研究的方法，评价二者检测结果的一致性^[11]。因该类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，即药物临床试验过程中所用的伴随诊断试剂^[12]。同时，在对比试剂选择过程中，应注意对比试剂在预期用途、适用人群、样本类型及检测性能等方面应与申报产品具有较好的可比性。

非原研伴随诊断试剂中，基于高通量测序技术（Next Generation Sequencing, NGS）通过检测人NSCLC患者福尔马林固定石蜡包埋组织样本中的基因变异状态的伴随诊断试剂是非原研伴随诊断试剂的典型产品^[13]。这类产品中有较为成熟的基因变异，可采用与原研伴随诊断试剂进行一致性比对的方法开展伴随诊断临床意义的研究。能够开展一致性比对的基因及对应的原研伴随诊断试剂见表1。

表1 开展一致性比对的基因及对应的原研伴随诊断试剂

基因变异	抗肿瘤药物	原研伴随诊断试剂
EGFR 19 del、L858R	特罗凯（厄洛替尼）	EGFR基因突变检测试剂盒（等位基因特异扩增荧光PCR法）
EGFR 19 del、L858R	易瑞沙（吉非替尼）	therascreen® EGFR RGQ PCR Kit
EGFR 19 del、L858R	吉泰瑞（阿法替尼）	therascreen® EGFR RGQ PCR Kit
EGFR 19del、L858R、EGFR T790M	泰瑞沙（奥希替尼）	EGFR基因突变检测试剂盒（等位基因特异扩增荧光PCR法）
ALK融合	赛可瑞（克唑替尼）	ALK基因重组检测试剂盒（荧光原位杂交法）
ROSI融合	赛可瑞（克唑替尼）	人类ROSI基因融合检测试剂盒（荧光PCR法）

3.2 桥接试验

针对标志物较为复杂、操作及结果解读不容易标准化的产品,无法通过一致性比对的方法来确认其伴随诊断的临床意义。在开发过程和临床试验过程中,若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性及有效性。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。该部分的桥接试验为针对伴随诊断试剂临床意义确认的试验,其组织及实施者为体外诊断试剂的申办者及主要研究者,临床试验要求应符合体外诊断试剂临床试验的相关要求。

3.3 抗肿瘤药物的疗效分析

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,若桥接试验不可行,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^[14]。该临床试验过程中应注意临床试验体外诊断试剂的检测结果不能影响受试者正常的诊疗流程。该部分临床试验设计为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。临床试验分析原研伴随诊断试剂入组人群的药效数据与试验体外诊断试剂筛选人群的药效数据是否具有^[15]一致性。

目前,已有产品通过抗肿瘤药物的疗效分析的临床试验确认了其伴随诊断的临床意义。例如针对非小细胞肺癌的PD-L1抗体试剂(免疫组织化学法),该产品用于体外定性检测经10%中性缓冲福尔马林固定石蜡包埋非小细胞肺癌(NSCLC)组织切片中PD-L1蛋白的表达情况,用于辅助鉴别可使用帕博利珠单抗治疗的NSCLC患者。该产品临床试验为在5家临床机构开展观察性药效学评价临床试验,入组受试者为帕博利珠单抗治疗的非小细胞肺癌患者,平行进行本试剂盒和对照试剂[Dako公司生产的PD-L1检测试剂盒(免疫组织化学法)PD-L1 IHC 22C3 pharmDx]检测和判读。对该试剂盒和

对照试剂检测结果分别划分的阳性组患者药效进行分析,两组患者的中位无进展生存期和客观缓解率基本一致,未见差异。上述临床试验支持了该产品上市。

4 结果与讨论

随着精准医疗的发展,肿瘤精准治疗药物及伴随诊断试剂在临床广泛应用,新版新型抗肿瘤药物临床应用指导原则明确规定,对于有明确靶点的药物,需遵循靶点检测后方可使用的原则。检测所用的仪器设备、诊断试剂和检测方法应当经过国家药品监督管理部门批准,特别是经过伴随诊断验证的方法^[16]。因此,近年来伴随诊断试剂的产业蓬勃发展,相关产品的转化逐年增多且情况较为复杂。如何科学、合理地开展该类产品临床试验,充分地确认该类产品的临床意义,是困扰行业的一个问题^[17]。

针对伴随诊断试剂临床试验要求,我国已经发布了2项指导原则:《与抗肿瘤药物同步研发的原研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则》《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》。上述指导原则在借鉴境外发达国家相关经验的同时结合了我国相关行业的基本情况,对我国伴随诊断试剂的科学监管提出建议,对原研伴随诊断试剂和非原研伴随诊断试剂的临床试验进行要求,也为临床试验主要研究者提供多个临床试验设计思路。伴随诊断试剂在临床验证过程中,应依据产品本身的开发模式及特点,科学、合理地设计临床试验,选择合适的临床试验设计路径,论证产品临床应用的安全有效性,促进产品尽快上市,满足临床需求。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《体外诊断试剂分类规则》的公告(2021年第129号)[EB/OL]. (2021-10-29)[2023-05-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20211029152805184.html>.
- [2] 斯蒂芬奈德尔. 抗肿瘤药物设计与发现[M]. 北京: 化学工业出版社, 2020.
- [3] Li M. Statistical Consideration and Challenges in Bridging Study of Personalized Medicine[J]. Journal of Biopharmaceutical Statistics, 2015, 25(3): 397-407.
- [4] Food and Drug Administration. Principles for Codevelopment

- of an *In Vitro* Companion Diagnostic Device with a Therapeutic Product, Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff[EB/OL]. (2016-07-15) [2023-05-15]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/principles-codevelopment-in-vitro-companion-diagnostic-device-therapeutic-product>.
- [5] 张百红, 岳红云. 抗肿瘤药物临床试验的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(2): 163-166.
- [6] 张乐乐, 苏前敏, 黄继汉, 等. 抗肿瘤药物临床试验主要终点的规律研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(24): 3244-3246.
- [7] Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-resistant Non-small-cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18): 1689-1699.
- [8] Kotake M, Naito T, Ono A, et al. Osimertinib for Pretreated Epidermal Growth Factor Receptor Thr790Met-positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer (AURA2): A Multicentre, Open-label, Single-arm, Phase 2 Study[J]. *Translational Cancer Research*, 2017, 6(2): S235-S238.
- [9] 魏洪泽, 李玉杰. 精准医疗与伴随诊断产业发展研究[J]. 中国生物工程杂志, 2019, 39(2): 13-21.
- [10] 方丽, 徐超, 李冉, 等. 美国FDA批准的伴随诊断试剂临床证据的分析与思考[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(5): 679-682.
- [11] 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(5): 772-775.
- [12] 李卫. 医疗器械临床试验统计方法[M]. 第二版. 北京: 科学出版社, 2016: 134-137.
- [13] 李冉, 方丽, 徐超. 基于高通量测序方法的伴随诊断试剂现状[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(3): 541-544.
- [14] 李强. 如何正确开展临床诊断性研究——诊断试验研究设计的基本原则[J]. 中国全科医学, 2006(2): 170-171.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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)[EB/OL]. (2012-05-15) [2023-05-15]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdzyzId CODE=5b0845c0f79c3a986a4582b85316cda1>.
- [16] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2022年版)的通知(国卫办医政函〔2022〕465号)[EB/OL]. (2022-12-30) [2023-05-15]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202212/8df034c9afb44a9d95cd986d4e12fbd8.shtml>.
- [17] 刘东来, 王佑春, 张春涛. 伴随诊断试剂的监管浅析[J]. 中国药事, 2018, 32(4): 432-437.

(收稿日期 2023年5月5日 编辑 李亚徽)