

论 著

体外诊断试剂创新产品临床试验对比方法选择及案例解析

徐超* 方丽 李冉

摘 要 随着科技的进步、行业的发展体外诊断试剂领域创新频出,国家药品监督管理局出台一系列政策鼓励创新,多个产品实现了从实验室到临床的转化。创新产品在研发过程中产品的验证与确认离不开临床试验,诊断产品临床试验一般采用临床比对的方式进行,创新产品因目前无已上市的同类产品,或与已上市同类产品在性能上存在显著差异,临床试验对比方法选择一直是个难题。本文基于当前法规要求,结合已批准部分产品临床试验开展情况,对该类产品临床试验对比方法的选择进行探讨,给相关产品临床试验提供参考。

[关键词] 体外诊断试剂;创新产品;临床试验;对比方法

In vitro diagnostic reagent innovative product clinical trial comparison method selection and case analysis

XU Chao*, FANG Li, LI Ran

(Center for Medical Device Evaluation, NMPA, Beijing, China, 10081)

[ABSTRACT] With the development of technology and in vitro reagent industry, there are many innovations in this field. The National Medical Products Administration issued a series of policies to encourage innovation. Many products have achieved the transformation from laboratory to clinical. During the research and development of innovative products, product verification and confirmation are inseparable from clinical trials, and clinical trials of diagnostic products are generally conducted by clinical comparison. Because innovative products do not have similar products on the market or have significant differences in performance from similar products on the market, the choice of clinical trial comparison methods has been a problem. Based on the requirements of current regulations and the development of clinical trials of approved products, this article discusses the selection of comparison methods for clinical trials of such products and provides references for clinical trials of related products.

[KEY WORDS] In vitro diagnostic reagents; innovative products; clinical trials; comparison methods

1 体外诊断试剂创新情况简介

近年来,我国大力实施创新驱动发展战略。医疗器械领域的创新是高新技术的重要体现,是科技服务民生的重要途径。2017年10月,中办、国办印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械

创新的意见》(厅字[2017]42号)^[1],标志着我国医疗器械审评审批制度进入了实质性改革阶段。创新医疗器械审评审批的改革是改革的重要内容,国家药监局2018年11月发布了《创新医疗器械特别审查程序》^[2],原食药监械管[2014]13号废止。自2018年12月1日起施行。新程序设置更为科学有

作者单位:国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心,北京 100081

通信作者:徐超, E-mail: xuchao@cmde.org.cn

效,有利于提升创新医疗器械审查效率,为鼓励医疗器械产业创新发展发挥积极作用。

体外诊断试剂产品从产品大类上属于医疗器械的一部分,其创新的相关情况及创新产品的处理方式应满足《创新医疗器械特别审查程序》要求。然而针对体外诊断试剂产品,哪些产品可作为创新产品申报;本文结合相关产品的审评经验认为有以下几种情况。

1.1 产品被测物为新的生物标志物,且检测结果具有明确的临床预期用途。随着蛋白质及基因检测技术的发展,在临床上开发一种新的蛋白质或基因检测的产品对于相关体外诊断试剂生产研发企业而言并非难事。以蛋白质和基因检测为例,目前已知的能够编码蛋白质的基因有 19 000 个,更有大量的非编码基因^[3],这些蛋白质、基因检测临床意义不显著的前提下,针对其开发的相关产品,一般不符合创新产品条件。作为一个体外诊断试剂产品,尤其是一个创新体外诊断试剂产品,其标志物的检测结果应具有明确的预期用途,其预期用途可以为疾病的预测、预防、诊断、治疗监测、预后观察和健康状态评价等。

1.2 临床上已经广泛应用的生物标志物采用新的方法检测,且产品临床性能较已上市同类产品具有显著改善。随着科技的发展,越来越多的方法学可能被开发成相关产品,应用于临床检验。以基因检测为例,常规的方法学为聚合酶链式反应(PCR)法,当前越来越多的恒温扩增、杂交免疫捕获及基因编辑(CRISPR)^[4]等技术被用于产品开发。申请人以新技术开发产品,进行创新产品申报时应重点考虑,新技术在产品临床应用的优势,产品临床性能较已上市产品未具有显著改善的情况下,不符合创新产品要求。

1.3 临床已经广泛应用的生物标志物明确具有新的预期用途,在临床能够指导相关疾病诊治。所谓产品临床预期用途与产品的适用人群、适用场景及临床适应症相关。随着科技的发展以及相关疾病研究的深入,已有的生物标志物能够拓展适用人群、扩大临床适用场景或增加临床适应症,此部分研究可考虑具有创新性。如已有标志物适应症的改变,原有适用仅适用于 A 适应症,申报产品首次可适用于 B 适应症等,可作为产品申报创新

医疗器械的条件。

1.4 申报产品与已上市同类产品相比临床意义实现突破。产品的临床意义主要为疾病的预测、预防、诊断、治疗监测、预后观察和健康状态评价等,如申报产品因临床样本检测性能的提高,比如产品分析灵敏度的提高,或产品检测标志物研究的深入,使申报产品与已上市同类产品相比具有新的临床意义,此种情况可作为产品申报创新的条件。

2 临床试验对比方法介绍

体外诊断试剂临床试验是指在相应的临床环境中,对体外诊断试剂的临床性能进行确认的研究过程^[5]。根据临床试验的目的创新产品临床试验一般包括产品临床意义及临床样本检测准确性验证两部分内容。产品临床意义验证所选的对比方法一般是现有条件下临床上可获得的能够用来确定受试者目标状态的最佳方法,通常来自临床和实验室的医学实践,包括:现有条件下公认的、可靠的、权威的疾病诊断标准(如组织病理学检查、影像学检查、病原体分离培养鉴定、长期随访所得的结论等),疾病诊疗指南中明确的疾病诊断方法,行业内的专家共识或临床上公认的、合理的方法等。临床试验过程中针对临床样本中生物标志物检测的准确性研究,可选用临床上公认的某一生物标志物检测的方法作为对比方法,如对于基因检测产品而言,基因测序技术为该产品的临床参考方法^[5];针对蛋白质、激素、有机物检测产品而言,色谱、质谱技术为该产品的临床参考方法^[6];体外诊断试剂临床试验过程中,在尚无同类已上市产品情况下,可选择临床参考方法考察待考核试剂临床性能。

对于境内已有同类产品上市的体外诊断试剂,临床试验可采用试验用体外诊断试剂与已上市同类产品(对比试剂)进行比较研究的方法,评价两种方法检测结果的一致性,对比试剂在预期用途、适用人群、样本类型等方面应与试验用体外诊断试剂具有较好的可比性。

为了更加全面地评价体外诊断试剂的临床性能,临床试验中有时需要将多个对比方法相结合进行研究,对产品的临床性能进行综合评价,从而支持有关预期用途的所有声称内容。

3 对比方法选择及案例解析

创新体外诊断试剂因其新颖性导致该类产品尚无同类产品或与同类产品相比临床应用方面存在显著优势。创新产品这一特点使该类产品在临床验证过程中,对比方法的选择存在一定的挑战。体外诊断试剂创新产品的创新点不同,因此,针对不同创新产品其临床设计存在差异。以下结合已批准的创新产品,对常见的几种创新体外诊断试剂临床试验对比方法的选择进行探讨。

3.1 待评价试剂检测标志物为全新标志物

该类产品无已上市同类产品,检测的标志物为全新的生物标志物,标志物检测准确性及标志物检测结果的临床意义均需要确认。如检测的标志物临床上存在临床参考方法,临床试验对比方法应采用临床参考标准。

案例:人类 SDC2 基因甲基化检测试剂盒(荧光 PCR 法),该产品适用于临床医生建议做肠镜检查的患者的辅助诊断,不能作为肿瘤早期诊断或确诊的依据,仅作为辅助诊断供临床医生参考,提供给患者更多一种大肠癌辅助诊断方法的选择。该产品临床试验包括三部分研究,一是,采用肠镜(和)或病理的等临床诊断结果为对照方法,评估考核试剂检测结果与临床诊断方法的一致性,此部分研究主要是对产品临床意义的确认,入组病例数量满足不低于 1 000 例的法规要求;二是,以测序法为对照方法,评估考核试剂对临床样本中 SDC2 基因甲基化的检测性能,此部分主要为产品临床样本检测性能的评估;三是,以短期跟踪随访为对照方法,评估考核试剂检测结果与直肠癌切除根治术前病理组织的一致性,同时评估针对术后阴性患者考核试剂检测的特异性,该部分研究为产品临床意义的补充确认。综上,针对首个用于 SDC2 基因甲基化检测产品,临床试验选择了不同临床参考标准作为对比方法,充分评估产品临床价值。

3.2 待评价试剂方法学为新方法学

该类产品的特点为相关生物标志物已有检测产品上市,且该标志物临床预期用途已明确,待评价产品的方法学为新的方法学。临床试验过程中应重点验证两方面内容,一方面为该新方法学临

床样本检测性能;另一方面为方法学的改变,是否会影响该标志物临床检测的预期用途。临床试验应选择临床参考标准结合已上市同类产品作为对比方法。

案例:利用二代测序技术检测肿瘤多基因的产品,预期用途为定性检测患者经福尔马林固定的石蜡包埋(FFPE)组织标本中突变基因,用于相关药物的伴随诊断。该类产品临床试验过程中,针对产品临床样本检测准确性研究可采用临床参考标准(一代测序)或者已上市同类产品作为对比方法,准确性研究入组病例数量满足不低于 1 000 例的法规要求;针对产品伴随诊断用途的研究可采用临床参考标准(病例用药后药效学跟踪随访研究)结合已上市的具有伴随诊断用途的同类产品作为对比方法。在临床试验过程中同时对产品临床样本检测的准确性及伴随诊断用途的临床意义进行研究,证明相关产品临床应用的安全有效性。

3.3 待评价试剂检测流程的优化

此类创新产品,从标志物及方法学上均有已上市同类产品,其创新点在于优化了检测流程,减少了操作步骤或缩短了操作时间。该类产品的临床验证重在评估产品优化检测流程的同时,产品性能未发生降低,流程优化后的产品仍然满足临床需求。

案例:丙型肝炎病毒核酸测定试剂盒(PCR-荧光探针法),该产品创新点主要在于其优化了核酸提取步骤,临床试验采用考核试剂与已上市产品对临床样本进行比较研究试验的方法验证本产品的临床性能,入组总病例数满足不低于 500 例的法规要求。因丙肝核酸检测的临床意义已经明确,临床试验无需针对其临床意义进行验证。临床试验结果证明优化后产品检测结果与已上市同类产品检测结果一致,考核试剂能够满足临床需求。

3.4 根据病例的临床处置选择对比方法

针对一些创新产品,为了能够充分验证其临床性能,在产品临床试验过程中需考虑病例的临床处置情况,科学合理的选择对比方法。

案例:胚胎植入前染色体非整倍体检测试剂盒(半导体测序法),该产品预期用途为定性检测试管婴儿过程中体外培养胚胎的囊胚滋养层细胞

的脱氧核糖核酸(DNA),通过对胚胎部分细胞的DNA进行检测,分析胚胎染色体是否存在非整倍体数量异常,辅助临床医生判断胚胎是否植入。该产品临床试验采用对照方法选择临床临床诊断参考方法^[7]。针对染色体非整倍体检测,其临床样本检测性能的参考方法为荧光原位杂交(FISH)方法,其临床意义的验证主要为羊水穿刺活检样本/脐带血核型分析。临床试验过程中,针对考核试剂检测结果为阴性的胚胎需植入母体,因此阴性胚胎无法进行荧光原位杂交(FISH)验证,仅能通过胚胎植入妊娠后胎儿核型分析方法(羊水穿刺活检样本/脐带血)确认,阴性且需经过对比方法确认的胚胎例数不低于500例;检测结果为阳性的胚胎无法植入母体,因此阳性胚胎不能通过胚胎植入妊娠后胎儿核型分析方法(羊水穿刺活检样本/脐带血)确认,只能通过荧光原位杂交(FISH)方法验证该样本临床检测的准确性,阳性胚胎例数能够满足统计学要求。该类产品通过临床参考方法与临床参考标准,结合病例的处置对产品临床性能进行了科学合理的评估。

4 总结

临床试验在创新体外诊断试剂产品评价过程中的作用毋庸置疑,相关产品在临床试验之前应找准自己的临床定位。一方面,申请人应在前期研究基础上明确产品临床定位,确定产品的预期用途,包括预期适用人群、临床适用场景及适用

症,根据产品的临床定位有针对性的开展临床试验,有针对性的验证产品临床预期用途,避免临床试验过程中走弯路;另一方面,申请人应充分了解相关适应症的临床诊疗现状、相关标志物检测的临床参考方法,在临床试验对比方法的选择上,综合考虑产品与现有诊断方法的异同,充分考虑各种影响因素,科学全面地评价产品临床性能。

参考文献

- [1] 中华人民共和国中央人民政府网站. 中共中央办公厅 国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》. (2017-10-08). http://www.gov.cn/xinwen/2017-10/08/content_523010_5.htm
- [2] 国家药品监督管理局网站. 关于发布创新医疗器械特别审查程序的公告(2018年第83号)[EB/OL]. (2018-11-05). <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/331560.html>.
- [3] 刘顺,屈良鹄. 人类基因知多少[J]. 科学通报, 2017, 62(7): 619-625.
- [4] Gootenberg S, Abudayyeh OO, Lee JW, et al. Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2[J]. Science, 2017, 356(6336): 438-442.
- [5] 马潞林,宋一萌,葛力源. 基因测序技术的发展与临床应用概述[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(4): 477-479.
- [6] 盛晓燕,段京莉. 液相色谱-质谱/质谱联用技术在临床诊断和疾病筛查中的应用[J]. 中国药物与临床, 2009, 9(8): 730-732.
- [7] 张宁媛,黄国宁,范立青,等. 胚胎植入前遗传学诊断与筛查实验室技术指南[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(9): 819-827.
- [10] Li H, Yang DL, Ma L, et al. Risk Factors Associated with Adjacent Vertebral Compression Fracture Following Percutaneous Vertebroplasty After Menopause: A Retrospective Study [J]. Med Sci Monit, 2017, 23(5): 5271-5276.
- [11] 谢作棒,沈皆亮,郝杰,等. 骨代谢生化指标对预测绝经后骨质疏松性椎体骨折的临床意义[J]. 创伤外科杂志, 2018, 20(5): 32-35.
- [12] Xu J, Min Y, Jie Y, et al. Bone mass improved effect of icariin for postmenopausal osteoporosis in ovariectomy-induced rats: a meta-analysis and systematic review [J]. Menopause, 2016, 23
- [13] Lin A Y. Estradiol Level and Menopause [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(1): 120-125.
- [14] 李凝旭,黄莺,涂艳,等. 绝经后女性骨密度与雌激素水平、免疫细胞因子和骨代谢指标的相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(8): 1201-1204.
- [15] 赵国权,罗春山,陆廷盛,等. 颈脊髓损伤后患者P1NP和 β -CTX的研究分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(12): 1617-1620.
- [16] 王福斌,陈剑明. β -CTX、P1NP在绝经后女性骨质疏松性骨折风险中的评价作用[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 11

(上接第959页)



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课汇培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医课宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医课云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE