附件1

癌症筛查体外诊断试剂临床评价

注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对癌症筛查体外诊断试剂临床评价资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门提供参考。

本指导原则是对癌症筛查体外诊断试剂临床评价的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供注册申请人和技术审查人员使用的指导性文件，不包括审评审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但需要提供详细的研究资料和验证资料。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

癌症筛查一般针对现阶段死亡率高、疾病负担严重的癌症开展。相关癌症在早期阶段被诊断时，临床能够提供有效的治疗手段，患者在早期得到明确诊断较晚期得到诊断具有更好获益，有效的筛查手段可通过实现疾病早发现、早诊断、早治疗从而降低疾病死亡率，甚至发病率，改善疾病人群生存质量。

本指导原则所述癌症筛查体外诊断试剂是指采用某种方法、原理，对来源于人的某种生物样本中特定的蛋白质、核酸等生物标志物进行体外定性/定量检测，从而单独或与其他检查结果（如影像学检查）联合对于无症状受试者是否罹患相关癌症和/或癌前病变进行评估的体外诊断试剂。目的是实现相关癌症的早期诊断和早期治疗。筛查检测结果为阳性的受试者做进一步的诊断，确诊患者接受治疗，其他受试者进入随访和下一轮筛查。

应根据癌症特点确定相关风险因素，结合被测生物标志物特性以及产品临床性能水平等，明确筛查试剂的适用人群。癌症风险因素的确定应充分参考诊疗指南、诊疗规范、筛查指南等权威文献的建议。

本指导原则适用于进行体外诊断试剂产品注册申请和变更注册申请的产品，重点针对临床评价资料的准备及撰写明确要求。

二、注册审查要点

（一）筛查癌种的选择

在人群中开展筛查的癌症一般应具有以下特点：

1.具有较高的死亡率，对人群健康和生命造成严重危害，是目标人群现阶段重要公共卫生问题；

2.有早期诊断的方法；

3.对疾病不同阶段的干预效果及其不良反应有清楚的认识；

4.不同阶段癌症均有行之有效的干预方案，且早期治疗效果优于晚期治疗，早期干预能显著降低死亡率。

申请人在开展癌症筛查体外诊断试剂设计开发时应以临床需求为导向，结合相关癌症流行病学特征、自然史、人群风险获益分析等因素充分考虑筛查的适宜性，应针对产品预期筛查癌种的选择提供充分的支持资料。相关支持证据应基于中国人群数据和中国人群疾病特征。

在筛查癌种的选择上可以充分借鉴国内外已有研究成果，同时结合我国人群发病特征，选择有循证医学证据的、有共识的、预期具有明确获益的癌种优先进行筛查的探索。

目前世界卫生组织（World Health Organization，WHO）推荐的、已确认具有显著获益的癌症筛查包括适龄人群的结直肠癌、宫颈癌和乳腺癌筛查。在此基础上，各个国家根据自身国情对筛查癌种有所拓展，筛查癌种的选择与不同国家的癌症疾病负担和医疗资源可及性等因素直接相关。

我国现有研究数据和实践支持在宫颈癌、结直肠癌、乳腺癌筛查的基础上，增加开展高风险人群的肺癌、食管癌、肝癌、胃癌、鼻咽癌等的筛查。

（二）临床评价要求

癌症筛查体外诊断试剂应选择临床试验路径进行临床评价。

1. 对于已有公认筛查方法的癌症

这里所述“已有公认筛查方法的癌症”指的是目标筛查的癌症已在我国具有公认的人群筛查策略和路径的情形，例如国家卫生健康委、国家癌症中心等国内权威机构已发布相关癌症筛查指南，癌症筛查的人群获益有充分的循证医学证据，证据级别和强度比较高，并得到临床广泛认可。

如申报产品适用的目标癌症为“已有公认筛查方法的癌症”，且目标筛查人群与筛查指南推荐人群一致，检测阳性结果有适当的、可及时开展的疾病诊断方法以及适宜的干预措施，则申请人可通过下述方法开展临床试验证明产品临床性能满足需求。

临床试验开展时，应结合筛查癌症的人群分布特征（如患病率等），保证入组人群对筛查目标人群总体具有良好的代表性；应选择不少于3家（含3家）符合法规要求的临床试验机构开展多中心临床试验。

1.1 筛查性能评价

1.1.1受试者入组

癌症筛查的临床试验应在预期适用的目标人群中按照临床试验方案设定的入组标准前瞻性入组受试者。

入组人群应具有良好的目标人群代表性，包括人群基本特征和目标癌症相关高风险因素的分布等方面。

如适用人群为目标癌症高风险人群，应提供高风险人群判定依据，建议与临床筛查指南等权威文献中确认的高风险人群定义一致。

为了保证入组受试者代表性和临床试验可操作性，可委托社区卫生服务机构、乡（镇）卫生院、基层疾病预防控制机构等进行受试者招募，注意应由临床试验机构进行委托，临床试验机构应对临床试验整体质量控制、临床试验数据的真实性与合规性负责；临床试验中的检测分析（包括试验体外诊断试剂检测、对比方法或临床参考标准涉及的检测等）、数据管理及统计分析应由临床试验机构完成；受试者招募、知情同意书签署、样本采集等基础操作过程可由社区卫生服务机构等完成；有关任务分工等应在临床试验方案中明确,由审查该临床试验的伦理委员会审查批准；临床试验机构应建立相关管理制度，明确各方职责，加强培训和管理，确保临床试验结果真实、准确、完整和可追溯。

1.1.2临床试验方法

针对所有入组受试者应按照方案要求采集样本，采用试验体外诊断试剂进行检测，所有受试者按照疾病诊疗指南、规范中推荐的临床诊断方法（即临床参考标准）获得诊断结论，或进行随访，直到确认与目标癌症相关的受试者目标状态。随访时间的设定可根据前期研究结果，结合目标癌症疾病进程特点等因素综合考虑。

将试验体外诊断试剂的检测结果与相关癌症的临床诊断结论或随访结论进行对比，获得该试剂对于目标人群特定癌症筛查的灵敏度、特异度、似然比、阳性预测值（PPV）和阴性预测值（NPV）等指标。

如按照现行的筛查指南推荐，有其他筛查方法（以下称“对比筛查方法”）与试验体外诊断试剂的应用场景具有较好的可比性，建议在上述临床试验中同步采用对比筛查方法进行筛查，并将两种筛查方法的临床性能指标进行比较。例如结直肠癌筛查体外诊断试剂建议同步进行便潜血筛查性能的对比。

如因为某些原因无法同步完成对比筛查方法的检测/检查，可考虑采用历史数据来评估对比筛查方法的临床性能。建议提供合理的理由和依据，并对历史数据研究入组人群代表性以及与本次临床试验人群特征的一致性进行分析，对采用历史数据可能带来的偏倚进行系统分析和评估，提供充分的支持资料以保障数据解释的科学性与可信度。

1.1.3样本量

癌症筛查临床试验样本量估算可根据产品预期临床灵敏度和特异度，采用适当的方法分别估算疾病阳性和阴性最低样本例数，根据相关癌症在人群中的患病率估算总样本例数（以最高估算例数为准）。同时考虑可能的受试者脱落比例，确定需要入组的受试者最低总例数。

1.1.4评价指标和统计学分析

首先应对入组人群基线信息进行分析，包括人口学信息，风险因素分布等；其次建议采用流程图的形式说明入组人群、脱落人群、纳入统计人群的情况，并对所有脱落病例进行分析，解释脱落原因和脱落率可接受的理由；同时应对临床试验过程中的偏倚控制进行分析，包括受试者选择偏倚、数据脱落带来的偏倚等；最后对筛查试验的各项关键性能指标和筛查安全性进行如下分析。

筛查性能指标主要包括灵敏度、特异度、似然比、PPV、NPV等。其中灵敏度和特异度直接反映了该方法针对疾病的检测性能，PPV表明筛查阳性人群中癌症患者的比例，与医生对患者罹患癌症风险的判断直接相关，NPV表明筛查阴性人群中非癌症患者的比例。PPV和NPV受目标人群的癌症患病率、筛查技术的灵敏度、特异度的影响，需要结合筛查目标人群进行具体分析和解读。如果筛查方法还可检出癌前病变，则应分别评价针对癌前病变和癌症的临床灵敏度。

各项指标的计算方法见下表。

表 筛查试验性能指标

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 试验体外诊断试剂检测结果 | 临床参考标准 | | 合计 |
| 有目标癌症 | 无目标癌症 |
| 检测阳性 | a | b | a+b |
| 检测阴性 | c | d | c+d |
| 合计 | a+c | b+d | a+b+c+d |

临床灵敏度= a/(a+c)\*100%

临床特异度= d/(b+d)\*100%

阳性预期值（PPV）=a/(a+b)\*100%

阴性预期值（NPV）=d/(c+d)\*100%

阳性似然比=临床灵敏度/（1-临床特异度）

阴性似然比=（1-临床灵敏度）/临床特异度

针对不同的癌症、不同的适用人群等，性能评价指标可能有不同的侧重，申请人应合理确定预期可接受标准，并提供依据。同时建议针对入组受试者中不同风险因素人群进行亚组分析。

临床试验中应针对各项评价指标进行点估计值及95%置信区间计算。同时还应计算入组人群中试验体外诊断试剂检测阳性率以及目标癌症及癌前病变（如有）检出率。

最后应将试验体外诊断试剂各项临床性能与对比筛查方法（如适用）的各项临床性能进行比较，并分析申报产品临床性能能否满足临床需求。

筛查安全性评价主要包括诊断或随访过程中相关并发症、辐射暴露等伤害及其发生概率分析、假阳性和假阴性检测结果的风险分析等，综合评估筛查带来的风险是否可接受。

1.2 灵敏度和特异度的分层评价

为了更加充分地评价申报产品针对相关癌症的临床灵敏度和临床特异度，一般还应对重要亚组分别进行分层分析，使临床性能评价更加全面地覆盖目标人群中的各种特征，包括不同分期的癌症病例，和不同干扰因素的非癌症病例等。如前瞻性入组病例中某些亚组样本量不足可针对此部分评价进一步富集入组，富集入组病例不纳入1.1部分的筛查性能评价。

1.2.1目标癌症疾病组分层分析

建议针对目标癌症不同分期、不同组织学类型以及不同人口统计学特征（如需要）等亚组的临床灵敏度进行分层分析，如筛查方法可同时筛查癌前病变和癌症患者，则还应针对癌前病变亚组单独分析临床灵敏度，从而对产品临床灵敏度进行充分评价。应特别关注癌前病变组（如有）、早期癌症组的临床灵敏度是否满足要求。

1.2.2非目标癌症疾病组分层分析

临床特异度评价应考虑到目标人群中可能的各种干扰因素的影响。建议特别针对目标癌症相关组织、器官的良性疾病组以及其他各种癌症亚组等的临床特异度进行分层分析。

1.3被测标志物检测性能评价

在以上临床性能评价的基础上，还应根据被测标志物的特征，建立适当的实验室参考方法，采用试验体外诊断试剂与实验室参考方法进行对比试验，评价试验体外诊断试剂针对被测标志物的检测性能。例如当被测标志物是DNA甲基化或者基因突变时，可以采用核酸序列测定方法作为参考方法，进行对比试验。如有适当的、具有较好可比性的同类已上市产品亦可用作对比试剂进行检测性能评价。

当试验体外诊断试剂包含多项被测标志物时，原则上应针对所有标志物分别进行检测性能评价，阳性样本量和阴性样本量应分别采用适当的统计学方法进行估算，评价指标主要包括阳性符合率和阴性符合率。

如不能进行上述对比试验，或不能针对所有标志物分别完成检测性能对比试验，应提供充分的理由和依据，并采用合理的方法进行检测性能评价。

1.4 其他

在对申报产品各项临床性能进行充分评价的基础上，申请人还可结合试验体外诊断试剂预期用于目标人群的成本效果比以及受试者接受度等进行综合分析，评价产品对筛查人群可能带来的风险和获益，并与已有筛查方法进行比较，评价申报产品的优势。此外建议申请人持续关注筛查频率对筛查效果的影响。

2. 对于尚无公认筛查指南的癌症

任何癌症的筛查都不仅仅涉及到一个筛查产品或筛查技术的开发，而是涉及到一个筛查程序的建立，包括：明确的筛查目标人群（年龄、性别、高风险因素等）、适当的筛查方法和筛查频率、明确的筛查阳性受试者处置措施（进一步诊断和确诊后治疗的措施），并考虑合理的成本效果比和受试者接受度。

对于尚无公认筛查指南、申报产品是该癌症的第一个筛查方法的情形，需要开展高质量的临床评价，通过系统的分析，确认筛查的获益大于风险，并明确适合的筛查人群。在此基础上应能够建立相应的筛查策略。

开展临床评价前应首先确认筛查检测阳性受试者有适当的、可及时开展的疾病诊断方法及相应治疗干预措施，针对阴性受试者建立适当的随访流程。应明确癌症的风险因素。如需开展高风险人群筛查，应确定高风险人群判定标准或风险预测模型等，其中风险预测模型如为公开发表的，应提交参考文献，如为自己构建的，应提供模型的参数和验证数据。

对此类产品临床评价应包括但不限于以下内容，其中针对申报产品的临床性能评价（2.1）应提供符合法规要求的注册临床试验资料，针对筛查的风险获益分析等其他方面的评价可以提交临床试验数据、其他临床研究数据、科学文献数据等资料。

2.1临床性能评价

临床性能评价应包括筛查性能评价、临床灵敏度和临床特异度的分层评价以及被测标志物检测性能评价。此部分试验入组标准、样本量、评价指标等可参考1.1、1.2、1.3部分的相关内容。此外：

筛查性能评价试验（参考1.1所述方法开展）中主要评价指标除灵敏度、特异度、PPV、NPV、似然比以及目标癌症检出率以外，还应包括每诊断一例侵袭性癌症或癌前病变（如适用）需要筛查的人数（number needed to screen to detect an invasive cancer，NNS）和癌症各分期检出率，并总结筛查检测阳性受试者的诊断方法和确诊时间。筛查检测阳性结果有适当的、可及时开展的诊断方法是新的筛查方法建立的基础。应分析筛查检测阳性受试者后续确诊所花费的时间，并评价此时间间隔的可接受度。建议包括三个月内、六个月内确诊百分比、检测阳性人群确诊时间的50%、75%分位点等指标。确诊方法应按照相关临床诊疗指南、规范等提出的诊断方法执行。

安全性评价应包括临床试验中筛查过程（如筛查用样本采集）、后续诊断和治疗过程带来的并发症、辐射暴露等伤害及其发生率的分析，假阳性和假阴性结果可能带来的风险等；说明风险控制措施和剩余风险可接受的理由。

2.2筛查的临床获益和风险评价

应采用合理的方式对筛查的临床获益和风险进行评价，确认筛查获益大于风险。最理想的方式是开展随机对照试验（RCT），如适用还可提供其他研究证据，如队列研究数据等。

2.2.1临床获益评价

临床获益评价有短期获益评价和长期获益评价。

短期获益评价一般考察癌症晚期发病率降低、临床分期的转移等，从而评价筛查是否使人群获益。长期获益评价一般分析目标癌症死亡率降低或全因死亡率降低，综合评价筛查方法的应用是否使人群获益。

上述临床获益的评价往往需要足够的随访时间。申请人在临床评价中可综合可获得的各种证据对申报产品预期的临床获益进行充分分析，对产品临床价值和临床意义进行合理阐述，提交的数据可来自文献数据、经验数据，以及申报产品的临床研究数据等。

2.2.2风险分析

筛查用体外诊断试剂的检测本身带来的伤害（包括严重程度和发生率）一般比较轻微且比例较低，例如宫颈癌筛查时宫颈上皮脱落细胞采样造成的不适、出血等。癌症筛查造成的主要风险一般来自筛查检测下游事件，包括筛查后诊断流程中的并发症、辐射暴露等伤害、筛查检测的假阴性和假阳性结果带来的风险、过度诊断风险以及筛查带来的焦虑等。应在产品风险分析的基础上明确风险控制的措施以及评估剩余风险是否可接受。

2.2.2.1应评价筛查过程本身和筛查后的诊断等管理流程中可能发生的并发症、辐射暴露等伤害及其发生概率。

2.2.2.2假阳性检测结果可能造成不必要的侵入性诊断和治疗的伤害。应评价假阳性比例、因假阳性结果造成的不必要的侵入性诊断和治疗的比例以及因此而造成伤害（并发症、不良心理影响等）的比例等指标。

2.2.2.3假阴性结果可能使得患者或医生忽视重要的症状，从而延误疾病的诊断和治疗。应评价筛查检测假阴性结果的比例。并结合预期筛查频率分析假阴性结果带来的风险。

2.2.2.4过度诊断。过度诊断指的是部分早期病变可能永远不会发展至临床期、也不会影响受试者寿命的情形，因此筛查产生的早期诊断是没有必要的，反而因进一步的侵入性诊断带来伤害和风险。应分析针对目标人群的筛查带来的过度诊断的情况，并评价其可接受程度。

2.2.2.5筛查带来的焦虑影响等。

2.3其他

一个新的癌症筛查方法只有推广到人群才能真正证明是否能够在人群层面上使受试者获益,应在临床应用后持续观察是否产生人群层面的发病率、死亡率变化等方面的获益；并关注和优化筛查频率，以实现更优的筛查效果。

（三）多癌种联合筛查产品的考虑

多癌种联合筛查在上述评价的基础上还需要考虑癌种组合的合理性、适用人群的选择、阳性检测结果组织溯源的准确性；同时结合多癌种联合筛查带来的后续诊断的复杂性，充分分析检测阳性受试者疾病确诊时间、诊断过程中可能发生的伤害和确诊检查的可及性等。应进行更加充分的风险获益分析。以下问题应特别注意：

1.应具有良好的组织溯源能力，并在临床研究中充分论证组织溯源准确性满足需求。

2.临床试验前应确认诊断阳性受试者有适当的、可及时开展的疾病诊断方法及相应治疗干预措施；明确阳性受试者的诊断流程、预期确诊时间和阴性受试者随访流程、随访时间。

3.需要考虑到确诊过程中并发症、辐射暴露的发生、假阳性、假阴性结果、以及癌种的误判等可能给受试者带来风险以及心理负担。鉴于多癌种联合检测时，阳性受试者可能面临更加复杂的癌症诊断流程，假阳性结果带来的并发症风险需要更加重视。

多癌种联合筛查产品的设计开发应以临床需求为导向，以循证医学证据为支持，进行充分的风险获益分析，为癌症早诊早治提供有效工具。

三、参考文献

[1]国家市场监督管理总局.体外诊断试剂注册与备案管理办法: 国家市场监督管理总局令第48号[Z].

[2]国家药品监督管理局 国家卫生健康委员会.医疗器械临床试验质量管理规范：国家药品监督管理局 国家卫生健康委员会2022年第28号[Z].

[3]国家药品监督管理局.体外诊断试剂临床试验技术指导原则：国家药品监督管理局2021年第72号[Z].

[4]Principles of Cancer Screening. Surg Clin North Am. 2015 October ; 95(5): 953-966. doi:10.1016/j.suc.2015.05.009.

[5]Screening for Lung Cancer. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021;325(10):962-970.

[6]Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Albert L. Siu, MD, MSPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Ann. Intern Med. 2016;164:279-296.

[7] Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Wender RC. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA Cancer J Clin. 2019 May;69(3):184-210. doi: 10.3322/caac.21557. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30875085.

[8]WHO regional office for Europe. A short guide to cancer screening：Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm, 2022.

[9]WHO. PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE J. M. G. WILSON & G. JUNGNER, 1968.

[10]詹思延. 流行病学[M]. 第8版.人民卫生出版社, 2017.

[11] Hamashima C. Cancer screening guidelines and policy making: 15 years of experience in cancer screening guideline development in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2018 Mar 1;48(3):278-286. doi: 10.1093/jjco/hyx190. PMID: 29315389.