

下一代测序伴随诊断与抗肿瘤药物同步开发研究进展

宋 鹏,田丽娟

(沈阳药科大学工商管理学院,沈阳 110016)

[摘要] **目的:**介绍美国下一代测序伴随诊断与抗肿瘤药物研发的历程以及监管政策,为我国下一代测序伴随诊断与抗肿瘤药物研发提供参考。**方法:**通过文献研究、案例分析、对比分析方法,从美国下一代测序伴随诊断法规指南及美国 FDA 已批准产品,对我国下一代测序伴随诊断监管及企业研发面临的挑战进行阐述。**结果与结论:**下一代测序伴随诊断与抗肿瘤药物的同步开发能探索并明确药物作用机制,精准识别患者,提高抗肿瘤药物研发成功率。随着精准医疗时代的到来,下一代测序技术的快速发展以及以临床价值为导向的抗肿瘤药物的研发政策出台,我国下一代测序伴随诊断与抗肿瘤药物同步开发越来越多,需要提出对应的监管政策及研发指南,推进下一代测序伴随诊断的发展。

[关键词] 伴随诊断;下一代测序;精准医学;抗肿瘤药

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)13-1345-06

Research progress in the co-development of next-generation sequencing companion diagnosis and antitumor drugs

SONG Peng, TIAN Li-juan

(College of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

[Abstract] **Objective:** To introduce the history and regulatory policies of next-generation sequencing companion diagnosis and antitumor drug research and development in the United States in order to provide reference for practitioners in China. **Methods:** Using literature research, case analysis, and comparative analysis, the challenges faced by China's next-generation sequencing companion diagnostics supervision and enterprise research and development were elaborated from the regulatory guidelines for next-generation sequencing companion diagnostics in the United States and the products approved by the US Food and Drug Administration. **Results and conclusion:** Co-development of next-generation sequencing companion diagnosis and antitumor drugs can help explore and clarify the mechanism of drug action, accurately identify patients, and increase the success rate of antitumor drug development. With the advent of the era of precision medicine, the rapid development of next-generation sequencing technology and the policy of clinical value-oriented anti-tumor drug research and development, China's next-generation sequencing companion diagnosis and anti-tumor drug development are increasingly synchronous. It is necessary to propose corresponding regulatory policies and research and development guidelines to promote the development of next-generation sequencing companion diagnosis.

[Key words] companion diagnosis; next generation sequencing; precision medicine; antitumor drug

下一代测序(next generation sequencing, NGS)

[作者简介] 宋鹏,男,硕士研究生,主要从事药事管理研究。
E-mail:411987508@qq.com。

[通讯作者] 田丽娟,女,硕士生导师,副教授,主要从事药事管理研究。
E-mail:tianlijuan_8@126.com。

伴随诊断是基于 NGS 方法学,通过体外检测设备进行检测分析,为患者提供特定药物的安全性和有效性信息,帮助指导医生制定合理的治疗方案^[1]。

随着精准医疗时代的到来,个体化抗肿瘤药物及 NGS 伴随诊断同步开发得到快速发展和关注。

2021 年国家药品监督管理局发布了《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》^[2],再次强调以临床价值为导向、患者需求为核心的研发理念,促进抗肿瘤药科学有序开发。NGS 伴随诊断作为肿瘤患者的精准检测手段,可对患者进行分层,指导临床医生选择合适的抗肿瘤药物,提供合理的个体化治疗方案,为患者精准用药、减少不良反应和经济负担作出重要贡献。在抗肿瘤药研发阶段,NGS 伴随诊断针对抗肿瘤药物的早期发现、临床受试者筛选、预后监控、提高抗肿瘤药物研发成功率等起到了至关重要的作用。

目前美国 NGS 伴随诊断产品研发及监管趋于成熟,与我国监管政策存在差异,本文通过分析美国 NGS 伴随诊断与抗肿瘤药物开发历程及监管现状,以期为我国抗肿瘤药物与 NGS 伴随诊断同步开发提供参考。

1 美国伴随诊断的发展历程

在肿瘤学中,伴随诊断被认为具有重要价值意义,因为在许多情况下,抗肿瘤药物疗效不明显,治疗失败成本高,患者健康受到很大影响。人们为了在癌症治疗中获得更好的疗效,不再以传统的直接药物治疗为主,而是让患者先进行诊断后选择合适的药物进行治疗,这种药物-诊断组合在肿瘤学中已经存在了几十年。

早在 1970 年,人们就开始根据患者的生物学差异对患者进行预筛选。首个伴随诊断的开发是在被确定为高水平表达靶向雌激素受体(estrogen receptor, ER)的患者中,使用选择性 ER 调节剂他莫昔芬进行治疗。从一项在晚期乳腺癌患者中进行的他莫昔芬的 II 期临床研究中,研究人员得出该药物治疗的反应与 ER 检测的阳性结果之间存在高度相关性的结论。该研究公布后,有人建议 ER 检测应用于选择使用他莫昔芬治疗的患者。在肿瘤学中,人们首次将预测性诊断检测和靶向药物结合,这是当今患者分层或个性化药物治疗的需求。事实上,ER 检测至今仍然是一种非常重要的乳腺癌分层检测,用于选择患者接受他莫昔芬或芳香化酶抑制剂的治疗。当时药物伴随诊断被定义为确定患者是否可能对给定的治疗有反应而进行的预试验,这类检测被归类为预测性测试,是实施分层和个性化医疗的先决条件。制药公司的首选商业模式是所开发的药物应被尽可能多的患者广泛使用,最好是用于几种不同的适应证。然而,不断积累的抗肿瘤药物治疗经

验说明“一刀切”很少是一个最佳的解决方案^[3]。

1998 年,美国 FDA 批准了曲妥珠单抗与其配套伴随诊断,即应用免疫组织化学检测出人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌患者后使用曲妥珠单抗进行治疗^[4]。该产品组合的获批上市使药物研发进入了精准医疗的新时代,为后续药物伴随诊断共同研发铺平了道路。如果没有准确可靠的伴随诊断,大多数靶向抗肿瘤药物将失去其价值。随后越来越多的药物被开发并启动了预测性生物标志物检测,美国 FDA 批准的伴随诊断检测产品数量也稳步增加^[5]。

癌症是一种非常复杂的疾病,随着药物研发中对药物作用机制的研究不断明确,基于基因组数据制定治疗方案越来越普遍,传统的“一种生物标志物/一种药物”的情况已无法满足临床需求。2005 年,随着 NGS 技术的不断发展,使得同时检测多种基因突变成为可能,基于 NGS 检测的基因组数据已被用来更好地理解影响其患者对特定治疗的反应和疾病特征^[6]。

2011 年,美国 FDA 发布了《体外伴随诊断指南(草案)》,指出伴随诊断实验是一种用于确认药物的安全有效性体外实验,它应该包括以下 3 个方面:① 确定最有可能受益于该特定药物的患者。② 区分出最有可能受特定药物损害(增加严重不良反应发生率)的患者。③ 监测治疗反应,据此调整方案(如药物使用的时间、剂量、终止等),提高药物有效性和安全性。由此可见,美国 FDA 赋予伴随诊断的功能是用于预测疗效(有效性和安全性)和监测反应^[7]。

2015 年 1 月 20 日,原美国总统奥巴马在国情咨文中从国家战略层面提出了“精准医学计划”(Precision Medicine Initiative),正式揭开了精准医学的大幕。2016 年美国国会通过的《21 世纪治愈法案》(21st Century Cures Act)进一步强化了精准医学在药物开发中的作用。精准医学理念的提出,反映了当前生命科学研究、转化医学研究、临床实践、基因测序技术的巨大进步以及基因组大数据的有效积累,体现了医学科学的发展趋势。因此,精准医学理念早已体现在实践中,最重要的应用体现在肿瘤的研究和治疗领域,悄然改变了人们对肿瘤药物开发、临床试验和治疗策略的认识和工作模式^[8]。

近几年,由于 NGS 技术的快速发展及检测成本的大幅下降,NGS 伴随诊断产品不断应用于抗肿瘤

药物研发中,最终与抗肿瘤药共同获批上市。

2 NGS 伴随诊断的重要意义

NGS 伴随诊断可明显提高药物有效性,因此对患者和制药企业都具有重要意义。NGS 基于高通量、高灵敏度、检测突变形式多样的优势,可检测出多种基因突变,通过检测到的生物标志物对患者进行精准治疗,减少患者多次取样的风险,减轻患者经济负担并避免药物不良反应,提高药物客观缓解率(overall response rate, ORR),为医生制定治疗方案提供重要参考。通过获批抗肿瘤药物发现,无伴随诊断的药物 ORR 为 6.8%~45%,有伴随诊断的治疗药物 ORR 为 41%~80.2%,有伴随诊断的抗肿瘤药物 ORR 明显高于无伴随诊断的药物^[9]。人们对基因组学的不断研究使越来越多的生物标志物被发现,NGS 技术可同时检测多个不同类型的基因突变等优势,对抗肿瘤药研发起到至关重要的作用。

在抗肿瘤药临床应用中可通过 NGS 伴随诊断对患者进行精准分层,制定个性化治疗方案。现有研究认为,肿瘤是一类基因组变异引发的疾病,传统循证医学将疾病按照病理进行粗略分型,未充分认识到个体基因变异的独特性和复杂性,存在很大的局限性。在精准医学理念下,临床医生可结合患者的肿瘤基因组数据对其所患肿瘤进行更为准确的分类,帮助患者选择更有针对性的药物或药物组合及序

贯治疗方案,打破了简单的病理分型,实现精准治疗。以肺癌为例,根据肺癌的驱动基因可将患者分为不同的分子分型,再进行更具针对性的治疗^[8]。

3 NGS 伴随诊断与抗肿瘤药物同步开发

3.1 同步开发流程

美国引领精准医疗创新,治疗理念也是最先切换到个体化诊疗,审批政策上采取治疗药物与其伴随诊断同步审评、药品和器械合作审批的形式。1998 年赫赛汀伴随诊断商业化的成功,开启了靶向药物及伴随诊断快速发展的时代。近年来 NGS 技术飞速发展,2016 年首款 NGS 伴随诊断产品获批后至今已有 7 个 NGS 伴随诊断产品获批。

目前 NGS 伴随诊断产品共有 3 种开发方式,包括药物与伴随诊断同步开发、桥接试验以及一致性评价。美国 FDA 发布的指导原则和行业指南认为,最理想的“药物-诊断”合作研发方案应当是在药物研发早期阶段就同步开发伴随诊断并同时上市。其中肿瘤靶向治疗成为主流,以乳腺癌和肺癌应用最多。抗肿瘤药物研发与 NGS 伴随诊断产品研发在时间表上需要高度协调配合,在抗肿瘤药物早期发现时应开始选择合适的生物标志物,并随着药物研发的进程,设计合适的 NGS 伴随诊断产品,确定检测临界值,验证检测性能,最后与抗肿瘤药物进行 III 期临床试验验证产品有效性,同步获批上市,见图 1^[10]。

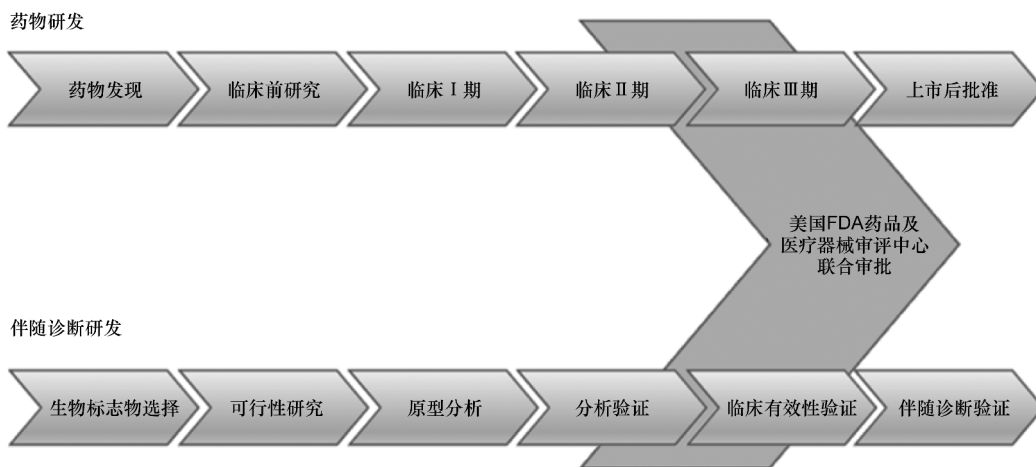


图 1 药物-伴随诊断同步开发模型

3.2 NGS 伴随诊断开发

NGS 伴随诊断产品包括体外诊断试剂和配套分析软件,分析技术新颖,临床知识及基因数据库迭代迅速,检测分析流程复杂,所以建立有效、有弹性的质量管理体系,防范严重风险发生至关重要。分析验证标准的制定需要时间,关

键的活动包括:设计控制、分析开发、生产控制和监管互动。NGS 伴随诊断包括实验操作和生物信息学分析的整个过程(“湿试验”和“干试验”的部分),都是抗肿瘤药物及 NGS 伴随诊断产品研发风险管理和监管审查的范围。

临床检测的标准化工作组由美国疾病控制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 建立,它解决了检测验证和质量控制的空白,推动了进一步检测质量标准的建立,如美国病理学家学院 (College of American Pathologists, CAP) 所有常见分子病理学检查表和沃兹沃斯中心 (Wadsworth Center) 的临床实验室评估项目 (Clinical Laboratory Evaluation Program, CLEP) NGS 指南,其中包含了 NGS 对分析验证和实验室性能的特定要求。在整个分析前、分析中和分析后的检测阶段需要监测分析质量。对于伴随诊断,所有的生物信息学流程都必须被锁定、验证和控制。在美国 FDA 发布的关于肿瘤 NGS 检测的简报中,定义了 3 个级别的生物标志物: ① 伴随诊断。② 具有临床意义证据的癌症突变。③ 具有潜在临床意义的癌症突变。需要注意的事项包括: 检测性能需要满足临床试验分析 (clinical trial assay, CTA) 的监管要求,随后作为伴随诊断;选择合适的目标捕获方法和测序平台;生物信息学分析与报告;修改或升级后的变更控制再验证;数据的长期存储和检索都需要作为风险点去考量^[11]。

NGS 生物信息学分析的每一步都有各种软件,有许多专门为诊断设计的生物信息学组件,这些组件可以定制,为检测提供流线型的模块锁定分析,有些组件还允许用户为测试开发的目的更改设置。美国国家标准与技术研究院 (National Institute of Standards and Technology, NIST) 通过鼓励 NGS 社区共享其 NGS 测序参考数据来开发一个高度可信的变异检测。这一努力将极大地有助于分析方法的标准化和更好的质量控制来评估假阳性和假阴性^[12]。

4 美国 NGS 伴随诊断获批的典型产品

目前美国 FDA 所批准的 NGS 伴随诊断产品需通过最为严格的上市前批准 (premarket approval, PMA) 而获批上市^[13]。首先需进行产品申报预提交,然后进行产品检测、临床试验、体系建立、提交 PMA 申请,美国 FDA 确认后,进行模块 1 (生产)、模块 2 (软件)、模块 3 (非临床研究/分析性能验证)、模块 4 (临床研究的资料),依次递交及审查,最终取得 PMA 号。产品注册期间可申请突破性医疗器械注册认定及优先审评,加快产品上市。

2016 年 12 月 19 日,鲁卡帕尼 (Rubraca) 获批用于携带 *BRCA* 致病突变 (同时包括胚系和体系突变) 卵巢癌患者的三线及以上治疗,FoundationFocus™

CDxBRCA 也同时拿到 PMA 批文,成为美国第一个获批的 NGS 伴随诊断产品。NGS 检测可以检测 *BRCA* 基因的全部外显子,并通过生信算法完成对各种突变类型的分析。Rubraca 与 FoundationFocus™ CDxBRCA 的这种同步开发也是美国 FDA 批准伴随诊断的典型代表,即药物与诊断同步研发、同步提交、同步获批。

2017 年 6 月 23 日,美国 FDA 批准 Oncomine DX Target Test,标志着其在监管理念上的一大突破,即突破了原有的“1 种伴随诊断对应 1 种治疗药物”,升级为“1 种伴随诊断对应 3 种治疗药物”。赛默飞世尔公司的 Oncomine DX Target Test 包含 23 个基因检测,多个有明确治疗意义的生物标志物被整合到一个产品中,用于相应治疗药物的选择。

2017 年 6 月 29 日,美国 FDA 批准因美纳公司开发 Extended RAS Panel,对 *KRAS/NRAS* 基因明确的 56 个突变进行检测,用于安进公司帕尼单抗在转移性结直肠癌治疗中药物的选择。相比之前的 *RAS* 基因检测,这一检测扩展到 *NRAS* 基因,并对 codon12/13 之外的突变位点进行检测,串联起从文库制备、测序以及临床报告生成的全流程分析,依然发挥了 NGS 可以检测更多明确位点的优势以及因美纳公司作为上游仪器试剂公司的整合能力。

紧接着,2017 年 11 月 30 日美国 FDA 批准了 FoundationMedicine 的旗舰产品 FoundationOne CDx,也就是之前 FoundationFocus™ CDx BRCA 的母体检测,用于非小细胞肺癌、黑色素瘤、乳腺癌、结直肠癌以及卵巢癌的临床诊疗。该检测分析实体瘤患者组织样本的 324 个基因多种突变及特定融合,并进一步分析微卫星不稳定和肿瘤突变负荷 2 个基因组学特征,检测结果可用于指导 15 种靶向药物的临床使用。这一检测是通过美国 FDA 最新颁布的突破性医疗器械法案获得上市许可的第一个体外诊断 (IVD) 产品^[14]。

2019 年 10 月 23 日,美国 FDA 批准的 Myriad my-Choice® CDx 同源重组修复缺陷 (homologous recombination deficiency, HRD) 检测应用于卵巢癌治疗。2020 年 8 月 7 日批准的 Guardant360® CDx 以及 2020 年 8 月 26 日批准的 FoundationOne® Liquid CDx 再次突破创新,将样本类型从组织转变为血液,解决了组织样本取样难的问题,患者免除手术痛苦并节省不必要的治疗费用。

上述 NGS 伴随诊断产品不断发展为多基因检

测产品,而不再局限于传统的单靶标的伴随诊断产品。NGS方法基于高通量的优势,可以同时检测多基因变异,相应的基于该方法所开发的伴随诊断试剂所声称伴随的靶向药也可能是多个的^[15]。

5 美国 NGS 伴随诊断的监管现状

美国是基因靶向性检测开展最早、应用最广泛、专利数量最多并且市场化程度最高的国家,因此在伴随诊断领域积累的监管经验值得参考。在集合多个下属单位的意见并与行业从业者充分讨论后,美国 FDA 于 2014 和 2016 年先后发布《体外伴随诊断试剂指导原则》和《体外伴随诊断试剂与治疗药物联合开发指导原则(草案)》^[1,16],2 份指导原则对“个体化药物-伴随诊断试剂”联合研发方案的设计、执行和评估等方面提出了建议,旨在促进与加快联合开发进程。

《体外伴随诊断试剂指导原则》于 2011 年 7 月首次发布草稿版,2014 年 8 月发布最终版。其中正式提出伴随诊断的定义,明确了伴随诊断产品是能够为相应的治疗性产品安全有效的应用提供关键性信息的体外诊断产品。

2016 年美国 FDA 发布了伴随诊断产品与治疗性产品共同开发的指南草案,针对伴随诊断产品如何与治疗性产品共同开发进行了相应的规定。在该草案中指出:作为伴随诊断试剂,最好在药物临床试验开展前,试剂的分析性能已基本确定并能够满足药物的要求。在药物临床试验中伴随诊断试剂为入组人群提供关键性信息,最终药物和试剂同时获得上市批准。新指导原则在前一个指导原则的基础上,更侧重对“个体化药物-伴随诊断试剂”联合研发的实践应用提供具体的指导性意见,内容涉及联合研发与同步获批的通用原则,执行临床试验过程中的具体监管要求,以及提交“个体化药物-伴随诊断试剂”申请过程中的行政流程与注意事项^[17]。

2018 年 4 月,美国 FDA 发布了《使用公共人类遗传差异数据库来支持 NGS 体外诊断的临床有效性》和《基于 NGS 的遗传性疾病体外诊断指南》的最终版本,这是美国 FDA 首次正式发布的 NGS 指南,标志着其对 NGS 监管进入成熟阶段^[18]。

2020 年 4 月,美国 FDA 正式发布了对于同类治疗性产品的伴随诊断试剂说明书更新的指南,用于指导相同类别治疗性产品的伴随诊断产品说明书更新^[19]。

美国 FDA 不仅建立了成熟的法规体系,还成立

了多个专业组织机构,建立 IVD 和实验室自建检测(laboratory developed test, LDT) 2 种监管模式,同时推进高标准的 NGS 检测实验室及权威的基因数据库建设,不断优化 NGS 技术,同步促进抗肿瘤药物更精准快速的研发。

6 我国 NGS 伴随诊断与抗肿瘤药物同步开发的现状及挑战

6.1 监管现状及挑战

随着我国抗肿瘤创新药的快速发展,应用 NGS 技术检测基于特定基因突变的抗肿瘤药研发越来越多,抗肿瘤药物与 NGS 伴随诊断同步开发模式逐步被监管及药物研发企业重视。美国 FDA 要求基于特定基因突变的抗肿瘤药申报注册的同时提交详细的伴随诊断开发计划,推进抗肿瘤药物及伴随诊断同步开发。我国目前法规指南仍在细化完善,在 NGS 伴随诊断产品提交注册申请中,监管审评机构的监管要求逐渐提升,对没有充足药物临床证据及创新性的 NGS 伴随诊断产品无法批准,更加促进了药物研发企业尽早开展 NGS 伴随诊断产品与抗肿瘤药物同步开发的迫切需求,及时与监管机构进行早期沟通交流,减少研发后期注册风险。

相比美国,我国 NGS 伴随诊断发展尚处于初期成长阶段,NGS 伴随诊断试剂按照体外诊断试剂进行注册,需符合《医疗器械注册管理办法》和《体外诊断试剂注册管理办法》要求。根据《体外诊断试剂注册管理办法》和《6840 体外诊断试剂分类目录》中的有关规定,肿瘤相关体外诊断试剂按第三类体外诊断试剂管理。伴随诊断试剂类产品临床试验应符合《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》^[17]。目前仅针对体外诊断试剂进行监管,实验室自研试剂检测尚无明确监管要求。

我国 NGS 伴随诊断试剂对应配套的分析软件按照独立软件作为单独的医疗器械产品进行注册,尤其是在软件临床阶段可能面临着与体外诊断试剂盒重叠的部分,造成审评及医疗资源的浪费。同时抗肿瘤药研发企业可能在药物研发后期才关注到 NGS 伴随诊断产品的开发注册,可能存在肿瘤样本不足以支持检测的情况发生,而且由于 NGS 技术的复杂性及开发时间的紧迫,通常造成研发质量下降,临床试验只进行基因突变为阳性患者的药效学研究,缺乏阴性患者研究数据;或是仅进行 NGS 伴随诊断试剂盒的性能一致性的研究,导致最终审评时缺乏药物有效性临床证据等而无法批准为 NGS 伴随诊断产品。药品、体外诊断试剂盒和分析软件的

联合审评及有效的预先沟通机制是目前迫切需要解决的问题。

2020年《已上市抗肿瘤药物的伴随诊断试剂临床试验指导原则》、《基于同类治疗药品的肿瘤伴随诊断试剂说明书更新与技术审查指导原则》、《伴随诊断试剂与抗肿瘤药物同步研发的临床试验技术指导原则》的全面启动,预示着我国已经全面进入伴随诊断与抗肿瘤药品从研发到注册到上市的同步时代。NGS伴随诊断开发企业与制药企业开展深度合作将成为新的趋势。国内的伴随诊断试剂的注册申报也将更加有制可依、有规可守、有序可循,有利于后续更多的NGS伴随诊断的临床试验开展^[15]。后续NGS伴随诊断与抗肿瘤药物的同步开发仍然需要更细致的法规指南,比如NGS技术检测多基因的对比方法选择及参考数据库等验证标准制定、药物与伴随诊断相结合的全球多中心临床试验设计、NGS伴随诊断临床评估标准、国内外NGS伴随诊断数据互认、NGS基因数据安全及高效利用等。

6.2 NGS技术现状及挑战 我国NGS伴随诊断产品创新性相较于美国偏低,适用范围基本相似,均为肺癌等高发癌种,缺少TMB,MSI或其他罕见基因突变检测,无大型基因组合产品,不能进行血液样本检测。已上市产品基本均为一致性开发方式,缺少药物有效性数据。同时企业很少开展抗肿瘤药物与NGS伴随诊断同步开发研究,NGS分析使用的均为国外肿瘤基因相关数据库及生物信息分析工具。因此,我国监管部门应不断完善法规指南,建立相关组织机构,促进NGS行业技术标准制定;医疗机构应对电子健康记录和国内人群肿瘤基因数据库不断进行优化;抗肿瘤药物研发企业应提前准备NGS伴随诊断相关研究及人才储备;医疗机构与诊断企业应共同建立高标准NGS实验室;专家组织协会应积极推出NGS应用等相关指南,不断促进更多的抗肿瘤药与NGS伴随诊断同步开发。

7 结论

NGS伴随诊断作为抗肿瘤药物精准治疗的重要手段,可满足多靶点及免疫抗肿瘤药物相关生物标志物检测,不断探索明确疾病作用机制,是篮法或伞法等新型临床试验设计的重要环节。同时跨国公司近期在我国和美国FDA批准的不限癌种仅针对特定基因抗肿瘤药的上市,预示着我国抗肿瘤创新药研发进入到精准医疗时代,抗肿瘤药物与NGS伴

随诊断同步开发会越来越多,相关监管机构及企业应基于监管科学和风险管理理论,提高抗肿瘤药物研发成功率及药物疗效,推进抗肿瘤药物及NGS伴随诊断产品快速上市,解决大量未满足的临床需求,为患者提供个体化治疗。

[参 考 文 献]

- [1] U. S. FDA. Guidance for industry and food and drug administration staff: *in vitro* companion diagnostic devices[S]. 2014.
- [2] 国家药品监督管理局. 以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则[S]. 2021.
- [3] WINTHER H, JØRGENSEN JT. Drug-Diagnostic Co-Development in Cancer[J]. *Pharm Med*, 2010, 24 (6):363-375.
- [4] TWOMEY JD, BRAHME NN, ZHANG BL. Drug-biomarker co-development in oncology-20 years and counting[J]. *Drug Resistance Updates*, 2017, 30:48-62.
- [5] JØRGENSEN JT. The current landscape of the FDA approved companion diagnostics[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14:101063.
- [6] SHIMAZAWA R, IKEDAB M. Regulatory perspectives on next-generation sequencing and complementary diagnostics in Japan[J]. *Exp Rev Mol Diagn*, 2020, 20: 601-610.
- [7] 张俊琦,周斌. 伴随诊断相关抗肿瘤药物的发展现状[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(3): 454-459.
- [8] 龚兆龙,林毅晖,袁泰昌,等. 精准医学时代的抗肿瘤药物研发[J]. 药学进展, 2017, 41(2):97-100.
- [9] JØRGENSEN JT, HERSOM M. Companion diagnostics—a tool to improve pharmacotherapy[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(24): 482.
- [10] JØRGENSEN JT. Companion diagnostics in oncology—current status and future aspects[J]. *Oncology*, 2013, 85(1):59-68.
- [11] WISE J, FURNESS M, PATTON S, et al. CDx, NGS and regulation: Five perspectives from the Pistoia Alliance[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24:2120-2125.
- [12] PANT S, WEINER R, MARTON MJ. Navigating the rapids: the development of regulated next-generation sequencing-based clinical trial assays and companion diagnostics[J]. *Front Oncol*, 2014, 4(15):78.
- [13] JAROW JP, BAXLEY JH. Medical devices; US medical device regulation[J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(3):128-132.
- [14] 白云. 细数FDA在肿瘤领域批准的NGS体外诊断产品[EB/OL]. (2017) [2022-09-23]. <https://www.seqchina.cn/4367.html>.
- [15] 方丽,徐超,李冉,等. 美国FDA批准的伴随诊断试剂临床试验证据的分析与思考[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(5):679-682.
- [16] U. S. FDA. Draft guidance for industry and food and drug administration staff: principles for co-development of an *in vitro* companion diagnostic device with a therapeutic product[S]. 2016.
- [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.
- [18] U. S. FDA. FDA advances Precision Medicine Initiative by issuing draft guidances on next generation sequencing-based tests [EB/OL]. (2016) [2022-09-23]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-advances-precision-medicine-initiative-issuing-draft-guidances-next-generation-sequencing-based>.
- [19] U. S. FDA. Developing and Labeling *in vitro* Companion Diagnostic Devices for a Specific Group of Oncology Therapeutic Products, Guidance for Industry [EB/OL]. (2020) [2022-09-23]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/developing-and-labeling-in-vitro-companion-diagnostic-devices-specific-group-oncology-therapeutic>.

编辑:杨青/接受日期:2022-09-29