附件2

异常凝血酶原测定试剂临床试验资料技术审评要点

本审评要点旨在指导注册申请人对异常凝血酶原测定试剂产品注册临床试验的开展及临床试验资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报临床试验资料提供参考。

本审评要点是对异常凝血酶原测定试剂产品临床试验资料的一般要求，注册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临床试验资料的内容进行充实和细化。

一、适用范围

本审评要点适用于异常凝血酶原测定试剂产品注册的临床试验的开展。

本审评要点所指异常凝血酶原测定试剂是指用于体外定量测定人血清中异常凝血酶原（PIVKA-II）的含量的试剂。PIVKA-II含量的测定用于对已确诊肝癌患者进行动态监测以辅助判断疾病进展或治疗效果，不能作为恶性肿瘤早期诊断或确诊的依据，不能用于普通人群的肿瘤筛查。

适用方法学包括：化学发光免疫分析法。

按现行《体外诊断试剂分类子目录》，该产品分类编码为6840，管理类别为三类。

二、临床研究

（一）临床试验机构的选择

选择不少于3家具备相应条件且按照规定备案的医疗器械临床试验机构。

（二）临床试验设计类型

选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为对比试剂，采用试验体外诊断试剂与之进行对比试验研究，证明本产品与已上市产品的一致性。

（三）对比方法的选择

选择与已批准上市同类产品进行比对。关注对比方法的预期用途、样本类型、产品性能等应与试验体外诊断试剂具有可比性。

（四）病例入组标准

临床试验中应主要选择已确诊肝癌的患者入组，此外还应选择其他恶性肿瘤患者（如胃癌等其他消化道肿瘤）、相关的良性病例（如病毒性肝炎）等。

（五）样本量要求

应采用合理的统计学方法进行样本量估算，应注意入组样本应覆盖试验体外诊断试剂所声称的线性范围。

（六）临床评价指标和统计学分析

应分别进行定性及定量统计分析，具体如下：

定性分析：采用四格表方式进行检测结果的一致性分析。计算阳性符合率、阴性符合率、总符合率及其95%置信区间。

定量分析：1）应根据临床试验数据绘制散点图，并进行相关性分析；2）Bland-Altman分析，计算一致性限度，评价两种检测结果的一致性。一致性限度应在临床所能接受的界值范围内；3）回归分析：应根据数据分布特点等因素选择适用的回归分析方法，应重点观察回归方程的回归系数和截距等指标，计算回归系数和截距的置信区间。亦可同时对相关评价指标进行假设检验。

评价指标：

依据已有的研究数据，关于定性分析，阳性符合率、阴性符合率的95%置信区间下限一般不低于90%；关于定量分析，相关系数一般应大于0.95，回归系数一般在0.9～1.1之间。

本要点仅针对异常凝血酶原测定试剂临床试验中重点关注的内容，其他内容应遵循体外诊断试剂相关法规、文件的要求。