

抗肿瘤药临床试验影像评估程序标准技术 指导原则

2021年1月

目 录

一、前言.....	1
二、背景.....	1
三、临床试验影像的设计考虑.....	3
(一) 设立独立评估委员会的考虑.....	4
(二) 影像源数据的规范化.....	5
(三) 影像评估数据的规范化.....	10
(四) 其它设计考虑.....	18
四、实施.....	18
(一) 申办方职责.....	18
(二) 研究者职责.....	20
(三) 影像 CRO 职责.....	20
五、影像数据的质量保障.....	23
(一) 数据锁定及修改的考虑.....	24
(二) 审评数据清单.....	26
六、总结.....	27
七、参考文献.....	27
附件 1 影像章程的规范化和科学性建议.....	29
附件 2 上市申请影像相关资料清单.....	31

一、前言

抗肿瘤药是当前全球新药研发的热点之一，随着肿瘤治疗手段的逐渐丰富，患者的生存期不断延长，客观缓解率(objective response rate, ORR)、无进展生存期(progression free survival, PFS)和无疾病生存期(disease free survival, DFS)等基于医学影像评估结果的替代终点，越来越多地被作为支持新药上市的关键研究的主要终点。目前临床影像学中影像处理、信息传输等已经具备了一定程度的标准化，并在临床实践中被广泛应用。临床或影像科医师对医学影像进行分析和诊断时，通常以主观判断及病灶测量为主，不需要系统性的量化评估也能满足临床对影像诊断的需求。但在临床试验中，影像检查及评估过程的差异可导致相关测量误差增加、临床试验终点评估变异增大，最终影响临床试验结果，因而临床试验影像评估程序的标准化在以影像评估为主的临床试验中变得十分重要。

由于越来越多的关键研究采用了医学影像相关的研究终点作为主要研究终点，而在影像评估的总体设计、实施过程和数据管理等方面，尚无相关技术要求或行业标准可循。因此，在该领域急需制定临床试验影像评估程序标准的技术指导原则，以规范行业操作，明确技术标准。

二、背景

当新药研发的关键研究采用影像相关终点作为主要研

究终点时，为保障评估的客观性和独立性，通常会在临床研究中设置第三方独立影像评估，依据独立影像评估章程（后简称为影像章程）开展工作。影像章程具体描述试验的影像评估过程和标准，特别当试验的影像评估过程与标准包含了现有的医学影像实践的额外要求，或试验的影像采集、标准运用或疗效结果评估较为复杂时，更需要注意具体的操作细节，使影像评估结果科学可信，因此申办方和或委托方需要起草独立的影像章程。影像章程应描述影像检查可能涉及的偏倚和变异及其控制方法，以及如何在临床试验中良好地采集影像数据并进行影像评估，确保评估结果的客观性和科学性。良好的临床试验影像评估设计、严格依从影像章程实施评估是获得可靠的影像评估结果的关键要素。

合格的临床试验影像评估程序应满足以下要求：能客观地反映研究药物/治疗手段的疗效；在未来的临床试验和治疗中，评估结果稳定；评估数据可溯源。

本指导原则适用于在国内开发的抗肿瘤药物临床试验，指导原则将以临床试验影像的设计、实施和数据管理方面的考虑为逻辑，阐述临床试验影像评估程序标准化的研发和审评考虑，并附影像章程的规范化和科学性考虑（附件1），以及上市申请时影像相关资料建议清单（附件2），为医药研发企业、影像合同研究机构(contract research organization, CRO)、研究者及各临床试验参与者提供临床试验影像评估程序标

准化和资料准备建议。

在临床试验影像评估等实施过程中，还应遵循人用药品注册技术要求国际协调会议(international conference for harmonization, ICH)所发布的 E61和 E92指导原则，和现行《药物临床试验质量管理规范》。

本技术指导原则旨在阐述当前药品技术审评机构对抗肿瘤药临床试验影像评估程序标准的评价考虑，不能涵盖在新药研发中遇到的所有情况。目的是提升临床试验影像的标准化和规范化，提高创新药物/治疗方法的疗效评价质量、确保疗效可信，为药物研发从业者在临床试验影像相关内容的设计、实施及申报提供参考。

三、临床试验影像的设计考虑

当影像学终点作为关键临床试验的主要研究终点时，在临床试验影像的设计层面，申办方首先应评估该终点的临床意义，与药品技术审评机构讨论，确定在关键研究中使用该终点的可行性。一旦可行，将在设计层面讨论临床试验影像的相关问题，包括主要研究终点是否选择独立评审委员会(independent review committee, IRC)评价、影像学检查方式和其它相关方案设计等内容。

¹ E6(R2): Guidance for Good Clinical Practice. E6 (R2) : 药物临床试验管理规范

² E9: Statistical Principles for Clinical Trials. E9 : 临床试验的统计学原则

（一）设立独立评估委员会的考虑

与抗肿瘤临床试验中作为金标准的总生存期(overall survival, OS)相比,研究者在疗效评估时不仅有影像数据,还可获得影像外的临床数据。该因素有助于研究者对影像学资料的判读,但在开放性设计的临床试验中,研究者可能对试验组受试者产生倾向获益的预期,由此可能导致研究的影像评估结果出现潜在的偏倚或倾向性。

独立中心化的影像评估过程通常是充分盲化的,评估者不知晓所评病例的治疗信息(非单臂试验)和研究者的评估结果,即盲态独立中心评估(blinded independent central review, BICR), BICR 可提高影像评估的独立性和可信度,并与研究者的评估结果互为对比。因此可能提高研究结果的客观性。若能够充分证实影像评估数据在常规临床诊疗环境中有很好的一致性和可重复性,此情况下独立影像评估也不是必要的;在双盲随机对照的大型 III 期设计的临床试验中,从数据可重复性/稳定性的角度出发,随机抽取部分影像进行 BICR 也可做为一致率是否符合要求的检测,以提高数据的可靠性。

当拟支持注册的关键研究存在以下情况时,建议使用独立影像评估:

- (1) 单臂设计的试验(当前须采用 BICR 评估);
- (2) 无法设盲、可能存在评估偏倚的对照试验;
- (3) 有效性假设/预期结果趋于临界值的随机对照试验;

(4) 影像源数据质量易出现偏差，需要设置 IRC 对影像源数据质量进行控制的试验；

(5) 使用特殊评估标准的试验，如需要特殊影像量化方法：少数罕见病如神经母细胞瘤间位碘代苄胍扫描(meta-iodobenzylguanidine, MIGB)或 PET，或影像数据须借助特殊软件进行处理和评估，在实施时难以控制各中心的一致性。

一项关键研究是否需要 IRC，采用前瞻性或回顾性 IRC，是否将 IRC 终点设置为主要研究终点，以及 IRC 的章程设计，例如采用同步评价，阶段性评价或者回顾性评价，须在关键研究方案设计时沟通明确。

(二) 影像源数据的规范化

1. 影像检查方式

影像检查方法的选择，例如选择 X 线/CT/MRI/PET-CT 等，是设计层面重点考虑的问题。由于检查方法与解剖部位和/或适应症及试验药物的作用机制密切相关，建议在设计试验时充分考虑影像检查方式对目标适应症和主要研究终点的适用性。如 MRI 或增强 CT 是肝细胞癌评效的可选方式，而目前肺癌评效通常采用增强 CT，而不常采用 MRI。

2. 影像检查的标准化

虽然常规临床医学的影像诊断已经具备了一定的标准

化，鉴于临床试验对影像评估的要求高于一般临床诊疗，常规影像数据的质量也许不能满足注册临床试验的要求。多中心临床试验中，如果各研究中心影像数据质量的一致性较差，也可能直接影响评估结果的可靠性。建议申办方考虑如下影像检查的标准化因素，保障不同研究中心的影像质量满足试验所需最低要求：

(1) 各研究中心间或其它（第三方）影像检查机构，影像检查手段在技术和性能上的差异，影像检查成本，以及多中心的可行性（部分中心是否适宜纳入研究）；

(2) 对影像检查医师和/或责任医师的资质核实，能满足试验所需的任何特殊技术条件；

(3) 需在影像上做测量的，推荐使用体模和/或适当的校准标准对影像检查设备根据特定临床试验的需求进行定期校准验证和维护，以保证各临床研究中心图像的质量以及一致性；

(4) 任何临床试验设计相关的图像采集特征，包括受试者的摆位、影像检查的解剖覆盖范围、造影剂的使用、图像的采集时相、受试者是否需要麻醉以及影像采集设备的设置等；

(5) 图像质量控制标准，包括必要时为复查影像检查获取可评估图像所规定的标准。

3. 操作人员资质及培训

在图像采集过程中，临床研究中心的影像技师和/或责任医师有非常重要的职责，包括识别成像错误或不可接受的图像，必要时重新进行影像检查等。多中心试验影像采集过程的实施差异可能影响评估结果。因此，申办方应在设计层面评估影像采集实施过程的潜在差异，决定是否对影像采集人员进行资质要求或进行相关培训。具有特殊要求的影像检查手段，应在试验开展前对影像采集人员开展必要的培训。

影像章程应说明影像技师和/或责任医师在图像采集过程中的职责，包括应具备的资质，以及在必要时对图像质量做出初步评估的职责。在某些情况下，即便患者增加少量的辐射剂量，重新做影像检查对试验也是合理的，应尽量避免因为不合格的图像质量而导致无法评估疗效的情况。在某些情况下，如超声成像中，应对医师操控成像探头的要点进行详细说明。根据影像检查手段和技术的要求，章程可以描述或引用试验方案中所描述的培训部分，以提高图像采集质量和一致性。

4. 影像扫描设备管理的规范化

影像源数据的质量是评估者实现准确评估的基础，尤其是需要进行量化评估的影像终点更依赖于影像扫描设备的精准度，故如前所述可通过影像体模等工具或可行的校准手

段对参与扫描的设备进行定期检验，以保证各临床研究中心图像质量的精准度及一致性。非量化或量化权重较低的影像终点应提供符合国家标准的检测报告。

采用常规影像操作标准的临床试验，应在方案中详细说明如何执行这些标准。对影像过程中可能引入或增加的图像质量偏离应考虑是否采纳超出常规的操作标准，如图像质量控制标准；另外，图像的存储对于试验的实施、监察和临床试验数据核查也非常重要。

章程应包括对图像采集、存储和传输的定期质量监察计划，以及适用时利用体模和/或适当的校准标准对影像检查设备进行的定期检测，对可预期的相关质量偏离制定相应纠正计划。这类监察的重要性的特点因影像技术的特点而异，但至少应该包括某种形式的定期的由研究中心或第三方机构对影像检查设备做出的质检报告。

另外影像检查设备可能出现的升级或故障，以及影像相关的药物如造影剂在不同研究中心可能存在的差异；这类监察的重要性的特点因影像技术的特点而异，应用 PET 的 standard uptake value (SUV) 绝对值变化对药物疗效的定量评估时，需要使用体模对 PET 进行定期测试。但在实体瘤疗效评价标准 1.1 (RECIST 1.1 标准)中，当 PET 仅作为疾病定性评估的辅助工具时，提供常规年检或规定检测周期范围内的检查报告即可。

在影像检查过程比较复杂或是某种创新检查的试验中，我们建议研究中心按照特定标准进行图像的预采集，并提交给影像质控人员进行图像质量的确认，以评估参与研究的中心的图像采集能力。

5. 影像源数据规范化的其它考虑

影像源数据规范化的其它考虑，还包括采用国际通用的医学数字成像和通信标准，即医学数字成像和通信(digital imaging and communications in medicine, DICOM)格式图像。

DICOM 影像数据在进行传输、展示及存储等操作时也需要遵守 ICH 和药物临床试验管理规范(good clinical practice, GCP)原则，对受试者的隐私进行充分保护，如在规定外但在怀疑疾病进展时采集的影像也应该上传，涉及患者隐私非评价必要的信息不能上传等。章程或附件中应详细说明对 DICOM 数据的处理标准和过程。

建议将受试者基线的手术史（包括近期的胸腹腔穿刺术）、放疗史（详细到具体病灶）和病理活检结果等基线信息反馈给 IRC，为 IRC 选择基线靶病灶提供必要的背景信息。如果上传的不良事件(adverse event, AE) 影像会破坏 IRC 的独立性或导致 IRC 评估偏倚，应避免上传。建议章程明确与研究药物或同类药机制可能相关的特殊 AE（如与免疫检查点抑制剂相关的非感染性肺炎）的影像是否上传，以及上传

的条件和限制，在 IRC 的独立性和影像结果评价的准确性之间做合理的平衡。总体上，应避免上传非必要的 AE 影像，以保障 IRC 的客观独立。

（三）影像评估数据的规范化

影像评估数据的规范化是在设计层面对结果质量和可信度的重要保障。在设计层面评估数据的规范化考虑范围包括：是否选择了正确的评估标准，评估周期设置是否合理，评估流程设计的科学性，对评估者的资质和培训要求，以及其它设计层面的规范化考虑。

1. 评估标准

影像评估标准作为影像临床试验个体评估转归结论的核心依据，应在影像章程中明确。影像评估标准可由个人或专家组（如 GCP 专家、医学、影像专家和影像物理师等）；制定者应具备与临床试验指征相符的临床资质和相关专业学科领域的经验。

影像评估标准的确定可参考自身早期经验，或是以往类似临床试验中曾使用过的以影像学为主要终点的案例，尤其应注意已观察到的影像学方法中的问题。

影像终点疗效评估标准应根据不同适应症和药物作用机制的特点来确定，建议使用量化或半量化评估标准，并且

所采用的标准应首选经充分验证的、国际通用且被广泛认可的评估标准 (Sargent et al., 2009), 如 RECIST 1.1 标准 (Eisenhauer et al., 2009)、Lugano 标准 (Cheson et al., 2014), 肝癌选用的 mRECIST 标准 (Lencioni & Llovet, 2010), 胃肠间质瘤选用的 Choi 标准 (Choi et al., 2007), 脑胶质母细胞瘤选用的 RANO 标准 (Wen et al., 2010), 前列腺癌选用的 PCWG3 标准 (Scher et al., 2016) 等。在部分适应症或药物的临床试验中可能选择其它评估标准作为探索性终点, 例如免疫检查点抑制剂选用的 iRECIST 标准 (Seymour et al., 2017) 等。须在影像章程中明确试验所采用的评估标准, 避免出现标准适用错误的情况。评估标准可根据临床试验适应症和预期影像学变化特征而确定, 当临床试验终点指标的评估标准较复杂时或临床信息部分具有较高评效权重时, 在 IRC 组织内可引入相关专业学科的独立临床医师评估者, 以独立评审委员会的形式完成综合疗效评估。对常用标准中容易产生歧义或导致偏倚的方面或是试验拟采用特殊的标准时, 应当在方案和影像评估程序标准的设计中明确说明, 避免出现对评估标准理解不统一。随着治疗方法的改进, 也许未来还会有其他类型疾病的特定评估标准出现, 届时可根据具体情况特殊制定。

如果申办方需要对常规实践已接受的评估标准进行修订, 或是有定制化的评估标准时, 须提供充分的修订科学依据, 并与临床影像专家及药品技术审评机构沟通修订的合理

性可行性。

2. 评估频率

影像学检查的频率取决于：

(1) 对目标适应症潜在变化趋势的了解，例如晚期恶性肿瘤常依据治疗周期的整倍数选择每 6/8 周进行疗效评价，辅助和新辅助肿瘤可以每 8/12 周或更长周期进行评价等；

(2) 影像检查计划的可行性，患者的依从性，影像检查剂量对受试者的安全性；

(3) 总体试验设计的特征，如系统性治疗与局部治疗。

在非单臂研究设计中，所有试验组中影像随访周期及评估的频率还应考虑一致性的问题，非对称影像评估时间点在治疗评估中可能产生偏倚。对于使用时间-事件分析方法的主要终点，应当进行充足频次的影像学评价，以确保精确捕捉事件时间。当研究设计了不同于常规的评估频率时，应与药品技术审评机构沟通，提供证据支持其合理性。

3. 评估流程的设计考虑

为保障 IRC 评估结果的独立性、稳定性和科学性，须有严谨的操作章程。IRC 的独立性是药品技术审评机构的关注重点。设计者可以根据目标适应症特点、试验设计和实际实施因素考虑章程的设计。要避免因评估流程存在的科学性问

题而导致评价结果发生系统性偏倚：如由一名技术员选择靶病灶，评估者根据技术员已选择的靶病灶再进行评估，由于技术员的选择偏倚，将不能保障评估者评估结果的独立性；如多名评估者同时在一块大屏幕上评价目标病例，将难以避免讨论并影响单个评估者的独立判断；如采用回顾性 IRC 分析时，IRC 获知了研究者的评估结果，甚至包括具体病例的评价结果，这将严重影响 IRC 评价的独立性。诸如此类问题应在影像章程的设计时避免。

有多种随机化图像展示方法，如顺时排序 (time-sequential image presentation)，同步图像展示 (simultaneous image presentation)，同步-随机时态图像展示 (simultaneous, randomized temporal image presentation)，单时间点同步展示 (simultaneous time point presentation)，混合随机化图像展示 (hybrid, randomized image presentation) 等。对这些方法的选取应由项目申办方在满足科学性的基础上依具临床试验的需求选取。

在保障 IRC 的独立性后，应关注评估流程的设计细节，以提高 IRC 评价的稳定性和准确性。应有准确、量化的评价标准，符合资质的评估者，训练和质控等设计以保障 IRC 的评价结果稳定准确。如果影像评价所采用的标准存在争议或在实践中有较大自由度，则应尽可能明确其标准或细则，并加以培训，以提高评价结果的稳定性。

IRC 评估数据的稳定性是保证评估结果可信以及反映 IRC 评价质量的重要指标。IRC 稳定性的概念是相对广泛的，包括同一个临床试验在评估实施初期和结束时，或根据章程规定的时间（例如按每 1/3 病例或事件数）评估结果的稳定性；IRC 评估者之间评估结果的稳定性；同一个评估者前后自身评估结果的稳定性；以及总体 IRC 的评估结果与研究者的评估结果之间差异的稳定性，包括试验组和对照组之间差异的方向和幅度。而不过度强调 IRC 与研究者在最终评估结果的一致性。

由于 IRC 仅可获得章程规定的有限的临床信息，不宜将 IRC 的评估结果作为决定患者治疗决策的唯一依据。如果采用前瞻性实时 IRC 评估，方案设计需要明确是否根据 IRC 的评估结果揭盲，以将 IRC 的评价结果及时地反馈给研究中心。采用回顾性的影像收集时，因所有影像数据已采集完毕，IRC 无法对影像源数据进行质控，可能会降低其评估质量，建议在设计层面权衡上述因素，明确影像传输时间及所采用的 IRC 评估为实时评估、阶段性评估还是回顾性评估。

本指导原则的附件 1 提供了对影像章程设计的规范化/科学性考虑。

4. 评估者的资质及培训

在制定章程时，申办方/研究者应确定评估者的数量及评

估者所需的背景资质。章程制定者应明确以下几点：

- (1) IRC 评估者的利益冲突回避情况；
- (2) 评估者能够完成影像评估的必要的专业背景和/或技术知识范围；
- (3) 影像评估和/或评估过程设盲的重要性；
- (4) 评估者疲劳对临床试验的潜在影响以及使用替代评估者作为解决措施。因评估者疲劳引起的图像评估质量下降在临床医学中已有报道(Krupinski et al., 2012)；
- (5) 评估者对评估任务所用时间的承诺，及评估者参与评估的可能性。
- (6) 对裁定评估者资质的考量，确定其能裁定评估者间的结果差异并决定最终评估结论。根据研究特点和对 IRC 的要求，裁定评估者可以是固定的或是在评估者间轮转的。

章程对评估者的培训过程应做描述，特别要强调培训文件编制过程、任何特定的培训材料的使用，例如培训手册或培训图像、图像展示的培训以及任何图像评估标准应用的测试过程。章程应对培训影像资料的来源做出描述，例如从影像数据库或公开资料库中获得。另外，章程应预先规定，在培训后和整个试验过程中，是否会以某种标准对评估者进行资质认证。评估者培训手册是一份关键性文书，其包含更多评估者培训程序的细节，所以应与章程一同提交给药品技术审评机构审查。

申办方/研究者在制定评估者培训过程中应考虑以下条目的重要性：

(1) 对影像评估主要目标的概述：除非影像评估过程中还涉及临床信息的使用，一般来说，对影像评估者的培训只应强调和图像相关的影像评估过程的各个方面。该过程还应减少影像评估时可能会引入的偏倚，避免评估者从某些图像特征中可了解到治疗分组情况，进而破坏临床试验设计中的盲化设置；

(2) 对图像后处理、病变测量和其他图像评估的主要要求进行概述，评估者可以从以下培训中受益：计算机辅助判读、辅助测量和其他分析工具的使用、图像的测量和记录的过程，尤其是当此过程涉及独特的软件数据锁定和密码保护功能时。某些情况下，辅助评估过程的顺利实施需要评估者具备以下先决条件：扎实的评估标准知识，并能使用特殊的评估工具，例如 RECIST 1.1 的评估工具(Eisenhauer et al., 2009)。章程应详细的描述图像后处理、病变测量和其他图像评估的主要要求，并当图像质量不利于必要的病变测量或其他软件工具的使用条件时，需对这些情况进行说明；

(3) 确认某些特定评估的定义和/或标准，包括对影像病例报告表的使用：多数临床试验可能受益于对评估标准的预先定义，例如识别导致图像不可评的条件，而且这些标准可能不同于常用的临床标准。培训和对培训的认证含模拟影像

评估可能对记录评估者的读片熟练程度很重要；

(4) 对维持评估者评估能力措施的描述：一些影像评估的过程包括了在临床试验图像中混合了一些测试图像，定期对评估者的能力和一致性进行间断性测试。若评估者不能维持评估的能力效果，他/她可能会接受再次培训或被替换为另一个经过培训测试的有资质的评估者。章程应对评估者的测试和重新培训或更换过程加以描述。

为保障评估质量，IRC 的每一名评估者均须具备项目所需的相关评估资质，并进行项目相关培训或具有实施经验。建议 IRC 能够采用至少一名具备临床专业背景、对影像评估标准有过充分培训、对目标适应症诊疗具备丰富执业经验的质控员进行质控，以提高评估者执行影像评估标准的严谨性和评估结果的准确性。建议各中心的主要研究者也遵循评估章程中的规范，针对目标试验影像评估的特殊流程，在入组前培训本中心的影像评估人员（通常为临床研究医师），将对提升研究评估质量有一定帮助。

在同一多中心试验中，研究者评估可能存在多种情况，例如部分中心采用研究医师评估，部分采用放射科医师评估。申办方应在设计层面考虑研究者评估的复杂情况，对评估者资质提出具体要求，并在项目实施前实施必要的培训。

（四）其它设计考虑

在影像源数据的规范化方面，应在受试者数据隐私保护等方面具备相应考虑。在临床试验影像评估程序标准的设计层面，如下的考虑内容有助于提高影像评估的实施效率并利于核查：比如在与方案设计匹配的影像学内容，简单的可增设影像检查实施记录表及疗效评价记录表，或在研究者手册中明确影像相关内容；复杂的可进行独立的病历报告表(Case Report Form, CRF)设计和或满足 CRF 需求的电子数据采集 (electronic data collection, EDC) 系统。申办方自行评估，根据数据收集需要，确定是否在 EDC 中设置相应的影像学模块。

影像相关检查结果的溯源是当前 GCP 核查的重要内容，申办方应考虑影像相关内容的设计清晰简要，提高临床试验数据核查中溯源的便利性。

四、实施

临床试验中影像数据的采集、存储、记录、评估和修订均须参照现行 ICH E6 和《药物临床试验质量管理规范》的原则实施。本章节将提醒不同的实施主体关注如下关键要素。

（一）申办方职责

所有的 IRC 有关的文件，由申办方递交。申办方对递交的所有临床试验数据负责，包括临床试验影像数据产生及评

价过程，具有保障临床试验影像章程良好实施，记录完整，结果可溯源的义务，并承担相应责任。以下内容提醒申办方在实施过程中关注：

申办方的监查员应按照临床试验方案和/或章程对临床试验影像的实施过程进行监查，包括是否按方案及章程要求开展了相应的影像学检查，以及是否超窗，记录是否完整，修改是否合规；并将所发现问题及时反馈给申办方及研究者。

申办方对所递交的临床试验数据全权负责，申办方应关注以下方面：

(1) 影像数据与临床数据一样需要注重受试者隐私，符合 ICH 标准，相关数据记录务须完整，履行结果可溯源的义务，并承担相应责任；

(2) 影像检查是否在既定窗期内进行了检查，影像数据的采集是否符合既定的设计标准，各时间点影像检查方式是否一致，扫描覆盖解剖区域是否完整，图像质量及增强扫描的时相是否符合设计要求，图像数据在评估时是否保持无损等；

(3) 评估流程及遮盲措施是否符合设计规范，数据是否准确、真实、可溯源，数据锁定是否合理，锁定后是否存在变更记录，使用第三方独立评估时是否能够保证其评估的独立性。

若使用 EDC 系统，影像评估数据应在对独立评估者的

病例报告确认后完成锁定，任何变更都应符合 GCP 要求进行留痕。

（二）研究者职责

研究中心或第三方的影像科室应有专人负责临床试验影像相关事务。研究者应参照 ICH E6 和国内现行 GCP 原则，实施临床试验影像标准相关内容。具体包括：按照影像章程或影像扫描协议采集并储存图像；提供真实、完整和可溯源的评价记录，并对修订内容留痕；及时反馈申办方和/或第三方合同研究机构检查员的沟通/问询内容；配合临床试验数据核查等。

（三）影像 CRO 职责

IRC 务必保障其评估流程的独立性。IRC 实施方面的主要职能是数据的收集、质量保障及盲化独立评估，输出准确的评估数据，对影像源数据和评估数据进行可靠的存储，并有义务配合申办方和药品技术审评机构对相关记录进行核查。影像终点独立评估合同研究机构(CRO)应在实施过程中需注意以下方面：

(1) 影像 CRO 利益冲突回避，例如影像 CRO 或其关联公司持有或被持有申办方及申办方关联公司的股份等情况；

(2) 运营的质量管理体系应符合 ICH E6 和现行 GCP 的

相关要求，并能够支持临床试验影像终点独立评估的规范实施及保障数据质量；

(3) 涉及临床试验计算机管理系统和 EDC 的，应以临床试验为单位，根据试验特定流程和需求，对软件工具/系统进行用户权限、流程和评估标准的充分测试、验证、风险分析及应对措施，以确保临床试验平稳运行。保存相关记录以备稽查所用。用于 DICOM 图像的展示、测量和或后处理软件建议具备国内和/或国际同等权威机构的认证证书方可用于影像终点的量化评估；

(4) 有职责要求或协助申办方选择符合评估资质的独立评估者，并对其评估质量负责，包括对其进行试验特定标准的培训、测试及认证，以满足影像终点独立评估的专业性要求，必要时重复培训-测试-认证过程，以保证评估数据的质量和一致性。独立评估者的资质及培训可参照《评估者的资质及培训》章节；

(5) 严格执行影像评估章程和/或影像采集协议对影像终点相关标准的设计。独立评估者在实施影像终点评估的过程中，不应被任何组织或个人进行干预和/或诱导，影响其终点结论的判断，否则涉嫌严重违规；

(6) 在临床试验运营期间及试验结束后的 5 年内对原始影像数据、评估数据及输入至输出的全过程文件记录有保存、管理和维护的责任；

(7) 独立影像评估实际包含两大职能：数据收集和独立评估，根据临床试验对数据的需求，IRC 在实施不同类型的评估时应注意时效性的问题，从执行独立评估的方式与时效性的关系上可分为：

a. 回顾性批量数据收集及独立终点评估，可用在临床试验启动前未对影像终点标准进行独立评估规范化设计的临床试验，对数据收集及评估的时效性根据申办方提交审批材料的进度而定，较易实施，这里不做详细说明；

b. 实时入组标准独立评估，用于需要对患者入组标准判断严谨性较高的临床试验，需要患者在入组前完成的影像检查，应根据试验方案在既定时间内完成数据的质量检查及评估，对时效性要求较高，需要临床研究中心的配合度较高；

c. 实时数据收集及质控后批量独立终点评估，用于多数对影像数据质量有要求但对独立评估结论的时效性不高的临床试验，此方式实施的可行性较高，但应注意数据收集和质量检查过程的时效性，因为需要考虑到可能出现的需要进行重新影像检查的情况以避免检查超窗，也需要研究中心的配合。

实时数据收集及质控后实时独立终点评估，用于独立评估作为部分治疗决策依据或确认进展的临床试验，对数据收集和质量检查过程以及独立评估结论都有时效性要求的方式，实施时比较依赖于研究中心的配合度。

在实践中，医学影像诊断通常在图像采集后几个小时至数天内完成，但临床试验中的独立中心化影像评估可能需要更长的时间。

以下情况需要 IRC 及时地评估：

(1) 受试者入组评估，例如方案规定纳入由 IRC 评估基线具有靶病灶的患者，对基线是否存在靶病灶的确认，需在受试者的入组前及时完成；为减少 IRC 评估时间对试验入组效率的影响，应在方案内对 IRC 的评估时间做出具体规定，并在试验流程设计中将其考虑在内，避免 IRC 评估延迟造成的研究方案偏离；

(2) 临床试验中期分析评估；

(3) 用于图像质量控制的评估；

(4) IRC 评估结果为受试者治疗决策考虑之一时。

五、影像数据的质量保障

涉及临床试验影像终点标准的数据包括影像源数据（推荐使用 DICOM 标准格式的影像数据）和影像终点评估结论数据两部分。影像源数据又包括在各研究中心的受试者的原始影像数据，经过后处理的影像数据，研究者和/或独立评估者进行影像评估时在图像上所做的标记图像；影像终点评估结论数据则为评估者填写的病历报告表。

数据管理的核心考虑包括影像数据在传输、接收、变更过程中的留痕，以及评估结论数据的锁定及修改的原则，IRC

评价质控不合格的考虑，基于变更而触发核查的可能情形以及支持技术审评及核查的影像数据建议。

（一）数据锁定及修改的考虑

在临床试验某一时间点（如达到目标事件数或未例受试者的访视时间达到方案分析要求）进行影像终点评估时，应对评估者产生的影像评估数据，包括病例报告表中所填信息和相应的评估者在图像上所做的任何标注，都应在完成评估后做锁定处理。常规情况下，数据锁定后不允许做进一步修改，除非有充足理由时，例如新增了影响本次或该受试者总体疗效评价结果的关键影像数据，IRC 被发现有明显方案或评估标准违背，或章程允许其他的理由。数据的变更应完整记录并保障可溯源及被核查。对图像数据和评估结论数据所做的任何变更都应包含但不限于以下要素：变更内容，变更的理由，变更者和变更的时间。对数据的锁定和任何可能的变更都应在章程中做详细说明。

应在章程设计时明确 IRC 评价过程中可能存在的质控不合格的情况及处理措施，而不是在出现问题后再修改章程的原则性条款。在项目实施过程中，IRC 应对所推荐的评估者的专业表现负责，实时或阶段性评价评估者的专业水准及评估结论是否符合评估标准，并采取相应措施保障评估质量。

出现以下情况将导致数据无效甚至整个临床试验失信：

(1) 无依据修订结果;

(2) 干涉 IRC 评估独立性的行为, 如诱导或迫使独立评估者对其评估结果和/或结论进行修改以符合申办方预期或与研究者评估一致的行为;

(3) 隐瞒修改结果的行为;

(4) 无可溯源数据。

不同的 IRC 评估者对某类影像结果可能存在一定的倾向性, 例如对疾病进展新病灶判定较为敏感, 很多情况下评估结论的不同与正确与否无关, 只代表不同评估者或同一评估者的不同时期对影像表象的解读有所不同。关键临床试验 IRC 和研究者在总体评估结果以及部分选定病例的评估结果通常会存在一定差异, 此差异可来自于不同的评估者在基线选择了不同的靶病灶, 或对同一病灶的测量差异等, 或对新病灶的判定差异, 甚至是 IRC 和/或研究者的评价错误(如采用了错误的评价标准, 或明显的错判、漏判等)。尽管如此, 章程应明确规定被允许的总体差异的范围, 如双评一致率, 仲裁同意率, 评估者自身的组内差异率等, 建议通过优化 IRC 的评估流程、加强质控等措施尽可能避免评价错误的发生。在 IRC 的总体质控合格、结果可溯源的情况下, 不能因上述原因否认原 IRC 评估结论, 尤其在 IRC 评估的结果未达预期的情况下。

鉴于当前 IRC 评估结果对于支持加速附条件上市产品的

重要性，建议章程明确重评的具体条件，目前仅在试验数据锁库前，达到章程的重评条件，且申办方与 IRC 双方确认总体评估结果已失信时，申办方应及时地与药品技术审评机构沟通，考虑能否重评。

提醒注意的是，考虑重评引入的不确定风险，包括重评对盲态的破坏和对 IRC 的干扰，重评存在将试验药物的疗效评价过高的系统性风险，重评结果可能被视为敏感性分析，尤其为拟支持注册的关键单臂试验。

（二）审评数据清单

除非申办方/研究者特别说明影像评估章程是包含在临床方案中，否则我们默认影像章程是一个独立的、重要的评估结果文件，可由单一文件或一系列文件共同组成，建议作为附件，附在研究方案之后，与关键研究方案一并提交讨论。在递交新药上市申请时，将影像章程实施的具体结果与其他资料一并提交。提交章程和操作记录供监管机构审查有助于对试验数据完整性/综合性的确认，影像章程的有效执行对研究核查和数据质量评估都很重要。

监管机构对章程的格式没有特定的要求。在制定章程时，申办方/研究者应该根据试验的影像学检查目的、影像检查方法在各研究中心的具体实施细节来制定标准。并且，申办方/研究者也应明确影像学检查的关键要求，包括影像设备和图像质量，以及图像采集、显示、评估、存储和数据传输的过程。当前注册递交建议清单详见附件 2。

六、总结

本技术指导原则旨在阐述药品技术审评机构当前对临床试验影像评估程序标准的评价考虑，期望通过对临床试验影像的采集和评价的规范化，以提高新药/治疗手段影像相关终点的评价质量、确保疗效可信。本技术指导原则尚不能涵盖临床试验影像采集和评价等过程的全部内容，鼓励研发从业者与药品技术审评机构及时沟通，持续完善本指导原则。

七、参考文献

- [1] Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., . . . United Kingdom National Cancer Research, I. (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*, *32*(27), 3059-3068. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
- [2] Choi, H., Charnsangavej, C., Faria, S. C., Macapinlac, H. A., Burgess, M. A., Patel, S. R., . . . Benjamin, R. S. (2007). Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*, *25*(13), 1753-1759. doi:10.1200/JCO.2006.07.3049
- [3] Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., . . . Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, *45*(2), 228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
- [4] Krupinski, E. A., Berbaum, K. S., Caldwell, R. T., Scharz, K. M., Madsen, M. T., & Kramer, D. J. (2012). Do long radiology workdays affect nodule detection in dynamic CT interpretation? *J Am Coll Radiol*, *9*(3), 191-198. doi:10.1016/j.jacr.2011.11.013

- [5] Lencioni, R., & Llovet, J. M. (2010). Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*, *30*(1), 52-60. doi:10.1055/s-0030-1247132
- [6] Sargent, D. J., Rubinstein, L., Schwartz, L., Dancey, J. E., Gatsonis, C., Dodd, L. E., & Shankar, L. K. (2009). Validation of novel imaging methodologies for use as cancer clinical trial end-points. *Eur J Cancer*, *45*(2), 290-299. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.030
- [7] Scher, H. I., Morris, M. J., Stadler, W. M., Higano, C., Basch, E., Fizazi, K., . . . Prostate Cancer Clinical Trials Working, G. (2016). Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*, *34*(12), 1402-1418. doi:10.1200/JCO.2015.64.2702
- [8] Seymour, L., Bogaerts, J., Perrone, A., Ford, R., Schwartz, L. H., Mandrekar, S., . . . group, R. w. (2017). iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*, *18*(3), e143-e152. doi:10.1016/S1470-2045(17)30074-8
- [9] Wen, P. Y., Macdonald, D. R., Reardon, D. A., Cloughesy, T. F., Sorensen, A. G., Galanis, E., . . . Chang, S. M. (2010). Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*, *28*(11), 1963-1972. doi:10.1200/JCO.2009.26.3541

附件 1 影像章程的规范化和科学性建议

独立（影像）评估章程内容架构

专业术语和缩写表

1. 执行摘要/前言

2. 研究概述

如：方案编号/方案名称；适应症；研究目的；研究设计；入排标准；试验终点/影像终点，等

3. 职责

说明在项目中的职责

4. 图像采集、提交和处理

4.1. 中心资质认证

如：设备信息、医师等人员的基本资质

4.2. 图像采集标准

4.3. 图像提交说明

4.4. 图像数据处理原则

如：技术处理、质量检查、对方案/IAP 偏离图像的特别说明、不符合评估条件的受试者，等

4.5. 质量监查和质量偏离纠正计划

5. 临床数据收集、提交和处理（如涉及）

数据清单、数据提交、数据处理-质量检查，等

6. （肿瘤）终点疗效评估标准/影像评估标准

7. 盲态独立中心评估流程

7.1. 评估流程图

7.2. 访视点评估说明

如：评估者的职责、设盲、提供的图像和/或临床数据、测量和评估、数据锁定，等

7.3. 仲裁评估

如：评估者的职责、设盲、提供的图像和/或临床数据、测量和评估、数据锁定，等

7.4. 临床评估（如涉及）

如：评估者的职责、设盲、提供的图像和/或临床数据、测量和评估、数据锁定，等

8. 独立评估者的质量控制

如：独立评审员的资质和筛选；预防偏倚措施；利益冲突声明；独立评审员的培训；独立评审员更换的流程；评估稳定性分析，包括并不限于评估者组间和组内一致性分析。

9. 数据传输和保存

10. 评估质量保证措施

11. 参考文献

附件 2 上市申请影像相关资料清单

上市申请提交文件列表建议

序号	文件名称	备注
1	独立（影像）评估章程	科学性核查依据
2	影像采集标准	数据标准核查依据
3	团队名单	责任人
4	研究特定流程	运营合规性核查依据
5	问题说明报告	
6	项目不符合（偏离）报告	
7	独立（影像）评估数据库	
8	评估结果稳定性/一致性 分析报告	数据稳定性判断依据
9	独立评审总结报告	问题核查索引

注：5 和 6 为核查依据，在 NDA 申请时可根据审评需要递交。