

美国对实验室研发诊断试剂的监管之路

刘东来^{1,2}, 石大伟^{1,2}, 张春涛^{1,2}

(1 中国食品药品检定研究院体外诊断试剂 2 室, 北京 100050;

2 卫生部生物技术产品检定方法及其标准化重点实验室, 北京 100050)

[摘要] 近年来, 基因检测的发展和普及给监管部门带来了巨大挑战。美国通过加强对实验室研发诊断试剂(laboratory developed test, LDT)的监管来应对基因检测带来的风险, 其经验被世界卫生组织以及很多国家认可。美国的 LDT 监管体系涉及众多的法律法规和监管机构。本文围绕美国 LDT 监管体系中的几个重要组成要素, 逐一介绍《临床实验室改进修正案》的发展及其局限性、传统 LDT 和现代 LDT 的特点和差异、美国食品药品监督管理局发布的《LDT 监督管理框架草案》及其争议和我国的基因检测监管现状。目的是全面将美国的 LDT 监管政策的发展历程和美国对基因检测的监管情况全面清晰地展现出来, 为我国的基因检测体外诊断试剂相关的监管工作提供详尽准确的参考信息。

[关键词] 基因检测; 体外诊断试剂; 实验室研发诊断试剂; 临床实验室改进修正案; 美国食品药品监督管理局

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2016)03-0244-09

Development of the United States regulatory policy about the laboratory developed test (LDT)

LIU Dong-lai^{1,2}, SHI Da-wei^{1,2}, ZHANG Chun-tao^{1,2}

(1 Division of 2nd in vitro Diagnostic, National Institute for Food and Drug Control, Beijing 100050, China;

2 Key Laboratory of the Ministry of Health for Research on Quality and Standardization
of Biotech Products, Beijing 100050, China)

[Abstract] Recently, the development and the popularity of genetic testing brought huge challenges to all regulatory authorities worldwide. As the leader in genetic testing, the United States formulated the regulatory policies regarding laboratory developed test (LDT), which was recommended by World Health Organization to all countries regulating genetic testing. Here, the critical factors of the complicated regulatory system of LDT were introduced, including the history of the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA'88), its limitations, the development of LDT, the difference between the traditional and the modern LDT, the draft of the oversight framework regarding LDT issued by the U. S. Food and Drug Administration (FDA) and its disputations, and the current situation of the regulation of genetic testing in China. The U. S. regulation experiences of the appropriate supervision laws and guidance are the foundation for the regulation of genetic testing. Meanwhile, it is necessary for the relevant regulatory authorities to collaborate closely to implement the policies in China.

[Key words] genetic testing; *in vitro* diagnostic (IVD); laboratory developed test (LDT); Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA'88); FDA

[基金项目] 国家高技术研究发展计划(863 计划)(2011AA02A115)

[作者简介] 刘东来, 男, 助理研究员, 主要从事体外诊断试剂的质量控制与评价。联系电话: (010)67095776, E-mail: ldl198653@126.com。

[通讯作者] 张春涛, 男, 研究员, 主要从事体外诊断试剂的质量控制与评价。联系电话: (010)67095433, E-mail: zhangct2@126.com。

近年来,基因检测作为一种革命性的体外诊断(*in vitro* diagnostic, IVD)技术,受到越来越多的关注^[1]。例如,世界卫生组织(WHO)的“人类遗传学计划”和美国的“精准医疗计划”都是以基因检测的发展和普及为基础,旨在促进新技术更好地为人类健康服务^[2-3]。然而与此同时,基因检测巨大的潜在风险也给各国的监管部门带来了严峻的挑战^[4-5]。目前,基因检测主要以实验室研发诊断试剂(laboratory developed test, LDT),也称内部试剂(*in-house*)的形式被广泛应用,但是各国均没有针对性的监管法规对其进行有效约束^[5-8]。作为基因检测开发最早、专利数量最多、市场化程度最高的国家,美国在基因检测监管方面积累了很多宝贵的经验和教训,得到 WHO 专文推荐^[9-10]。在美国,LDT作为一种 IVD 产品,由美国卫生及公共服务部(Health and Human Services, HHS)下属的食品药品监督管理局(FDA)和医疗保障服务中心(Centers for Medicare & Medicaid Services, CMS),分别依据《医疗器械修正案(Medical Device Amendments, MDA)》和《临床实验室改进修正案(Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, CLIA'88)》共同监管^[4, 11-13]。简单地概括,CMS 和 FDA 分别负责 LDT 的“放”和“管”,各尽其职并协调配合,历经长期的探索逐渐形成了高效的“放、管结合”管理模式^[14-15]。

我国是全球人口最多的国家,拥有庞大的体外诊断市场和深厚的发展潜力。因此,近几年基因检测领域持续保持高速增长态势。由于我国对于基因检测的相关监管法规尚不完善,直接导致了鱼龙混杂的市场现状及可能的潜在风险。为此,2014 年 2 月国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)和中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会(卫计委)联合发布《食品药品监管总局办公厅国家卫生计生委办公厅关于加强临床使用基因测序相关产品和技术管理的通知》,全面叫停基因检测产品。该事件随后引发了广泛讨论,反对者担心过于严苛的监管政策将阻碍行业发展和技术创新,同时一些专家学者还建议参考美国的 LDT 监管模式对我国的基因检测进行合理监管^[16-18]。

本文将围绕美国 LDT 的监管模式,全面系统地介绍 CLIA'88 和 LDT, FDA 最新发布的《LDT 监督管理框架草案》,以及 FDA 对 LDT 的监管引发的争议,以便我们能够全面、深入和准确地学习借鉴相关

经验,并为我国基因检测监管政策法规的制修订工作提供详尽准确的参考信息。

1 CLIA'88 和 LDT

根据 FDA 和 CMS 的定义,LDT 是指由一个具备 CLIA'88 资质的实体,独立设计、制备和使用的 IVD 产品^[4]。在欧洲,LDT 的概念更多为 *in-house* 试剂所替代^[5-7]。在相当长的一段时期,CLIA'88 作为监管 LDT 的主要法律,对于 LDT 的健康发展和持续创新起到了重要作用^[15]。CLIA'88 的发展从某种程度上直接反映了 LDT 的监管历程。

CLIA'88 的前身是《临床实验室改进法案(Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1967, CLIA'67)》,该法案是美国于 1967 年颁布实施的首部实验室管理法案。由于 CLIA'67 薄弱的监管能力无法适应后续的实际需要^[19],美国公司于 1988 年 10 月 31 日重新对 CLIA'67 进行了大范围的修订,形成了一部几乎全新的实验室管理法案即 CLIA'88,并沿用至今^[11]。CLIA'88 在 1993 年、1995 年和 2003 年进行了 3 次修订,每次修订后仍沿用 CLIA'88 的简称。依据 CLIA'88,凡是对人源样品进行检测并将检测信息用于对疾病或人体损伤进行诊断、预防或治疗,对人体健康状况进行评估,对人体无机物或有机物进行测定的任何实体,都被定义为临床实验室^[11]。截至 2015 年 7 月,共约有 252 384 个实验室服从 CLIA'88 的监管^[20]。CLIA'88 对实验室的管理要求,主要根据该实验室执行的试验操作的复杂程度将 CLIA'88 管理的试验项目分为豁免、中等复杂和高度复杂项目。简单来讲,实验室进行的试验操作越复杂,CLIA'88 对其要求也越严格^[21]。

负责 CLIA'88 具体执行的联邦机构共有 3 个,分别是 CMS、疾病预防控制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)和 FDA。CMS 是执行 CLIA'88 最主要的机构,负责管理和认证所有在美国进行的与人体有关的实验室及其进行的检验项目(不包括科学研究项目)。具体的执行部门是 CMS 下属临床标准和质量中心(Center for Clinical Standards and Quality, CCSQ)的调查认证组(Survey and Certification Group, SCG),职责包括对实验室的资质进行认证并收费,监督和审批实验室能力验证,发布 CLIA'88 的相关规章制度,以及对第三方认证机构的资质进行认证^[22-24]。CMS 引入的 7 个独立认证机构有美国实验室认证协会(American Association for Laboratory Accreditation, A2LA)、美国血库协会(American Association of Blood Banks, AABB)、美国

骨科协会(American Orthopaedic Association, AOA)、美国组织相容性和免疫遗传学学会(American Society for Histocompatibility and Immunogenetics, ASHI)、美国病理家学会(College of American Pathologists, CAP)、实验室认证办公室委员会(Commission of Office Laboratory Accreditation, COLA)和联合委员会(The Joint Commission, TJC),该举措有效地保障了临床实验室的管理效率^[25]。CDC和FDA的职责是辅助CMS的工作。CDC负责提供分析性、研究性和技术性的支持,制定涉及包括细胞学在内的技术标准和实验室规范指导原则,进行实验室质量改进研究,监控实验室能力验证规范,开发和分配专业信息和教学资源,以及管理临床实验室改进咨询委员会。具体工作由CDC下属的公共卫生科学服务办公室(Office of Public Health Scientific Services Office, OPHSS)和监督、流行病学及实验室服务中心(Center for Surveillance, Epidemiology, and Laboratory Services, CSELS)共同管理的实验室系统科(Division of Laboratory Sciences, DLS)负责^[26]。FDA负责对CLIA'88项目进行分类,制定分类指导原则,以及对免检申请进行审查^[27-30]。具体工作由FDA下属的设备和放射卫生中心(Center For Devices And Radiological Health, CDRH)负责。需要说明的是,根据FDA新发布的《LDT监督管理框架草案》,未来的LDT分类指导原则将由目前的基于复杂程度的分类原则变为基于风险的分类型^[4]。

CLIA'88有效地保证了临床实验室里进行的LDT的质量,因此患者检测结果的准确性和可靠性也得到了充分保障^[31]。按照CLIA'88的要求,临床实验室在发布检测结果前,各项与分析有效性相关的实验室性能指标都必须经过CMS的检查和认证,否则不得对外发布任何试验信息。分析有效性是指影响患者检验结果质量的各种因素的总和,包括试验准确性分析、精密性分析、敏感性分析、特异性分析、可报告范围和参考区间等^[31]。但特定的实验条件、实验人员、实验仪器以及患者群体等限制因素可能导致了CMS认证的局限性。因此,CMS对LDT的分析有效性认证仅在特定的实验室环境下才有效,LDT的检测结果才有意义。CMS根据CLIA'88将临床实验室的资质分为5类:豁免认证(certificate of waiver, CW)、符合认证(certificate of compliance, COC)、资格认证(certificate of accreditation, COA)、注册认证(certificate of registration, COR)和显微镜检查程序(provider-performed microscopy procedures,

PPMP)提供者认证^[32-34]。具体来讲,CW认证的实验室仅能进行CLIA-waived试验;COC认证的实验室能进行中等和/或高复杂试验;COA由第三方认证机构颁发,获得认证的实验室能进行中等和/或高复杂试验;COR是申请COC或COR的实验室完成审评程序之前获得的临时认证,允许该实验室进行中等和/或高复杂试验;PPMP认证的实验室能执行PPMP试验和/或CLIA-waived试验^[32-34]。此外,获得CLIA'88资质的实验室还要通过CMS每2年1次的例行检查,而具有进行中等和/或高复杂试验资质的实验室还必须通过能力验证(proficiency testing, PT)^[32]。

LDT在CLIA'88的管理中很长一段时间内都保持着稳定发展。那时LDT也被称为“传统LDT”^[4],具备低风险的特征。例如,传统LDT无论制备的量还是应用范围都比较小,因此其影响的范围也较小;传统LDT的操作流程往往与FDA批准的IVD产品的试验方法相差不大,而且所涉及的试验组分也大多是经FDA批准的,因此其风险处在相对可控的范围内;传统LDT大多是在医疗服务机构的实验室内进行,并由实验执行机构直接对患者负责,因此责任对象明确;传统LDT更多依赖医生或技术人员进行试验操作和结果分析,因此对实验仪器和分析软件的依赖较小;传统LDT常用于未被满足的医疗领域,如用于罕见或疑难病的诊断,不仅不会增加额外风险,还可能让患者享受创新技术带来的好处^[4]。低风险的传统LDT减小了CLIA'88的监管负担,同时传统LDT产业的稳定发展也促进了科技创新和新技术的普及^[15, 35]。

然而,随着科技的发展,诞生了基于基因检测的LDT,即“现代LDT”,所具备的一些新特征导致了其潜在风险的与日俱增^[8]。这些新特征包括:LDT的研发者已不再限于直接提供医疗服务的机构,越来越多的独立实验室和公司都在进行相关技术的研发,这就导致了LDT的监管范围需要扩大;LDT的试验组分常含有未经FDA批准的试剂、仪器或软件,增加了潜在的风险;LDT的试验操作和结果分析对先进的实验仪器和复杂的软件依赖程度更高,因此对试验体系的准确性和稳定性要求更高;LDT逐渐被用于普通疾病的诊断,因此对其临床有效性的要求更严格;越来越多的临床决策需要倚重LDT的检测结果,其影响范围越来越广;一些LDT被设计成直接面对消费者(direct to consumer, DTC)产品,直接增加了使用风险^[4, 8, 21, 36-38]。这些新特征使现

代 LDT 的临床有效性指标变得极为重要,但是 CLIA'88 对临床有效性却没有强制要求^[4, 8, 11]。此外,近年来全球化的商业模式革命也使 LDT 产业发生了翻天覆地的变化。例如,航空运输的飞速发展使隔夜送达成为可能;信息化革命使交流和信息传递更迅速和便捷;市场全球化让实验室或公司企业的跨国合作越来越普遍;新医疗产业的革新让越来越多的独立实验室参与到医疗服务行业;超大规模公司对基因检测核心技术的垄断让下游产业公司和患者失去议价能力^[4, 14-15, 35]。综上所述,现代 LDT 的普及率和影响力都远远超过传统 LDT,因此 LDT 的风险监管政策面临前所未有的严峻形势。

2 FDA 的《LDT 监督管理框架草案》

因为 LDT 属于 IVD,所以依据 1976 年 5 月 28 日颁布的 MDA, FDA 有权对 LDT 行使监管权^[4, 12-13]。但是为了避免 CLIA'88 和 MDA 的监管冲突,减轻 LDT 的监管负担, FDA 仅依据 CLIA'88 对 LDT 进行分类。而对于 LDT 的监管主要由 CMS 依据 CLIA'88 进行, FDA 则依据 MDA 执行自由裁量权,即 FDA 不强制 LDT 执行注册和产品列名、备案、不良事件报告、上市前审查或质量系统管理规范,但是保留根据具体情况随时采取强制措施的权利^[4]。由于基因检测的发展,现代 LDT 的潜在风险与日俱增,越来越多的观点认为 CLIA'88 难以满足 LDT 的监管需要^[4, 39]。为此, HHS 于 2002 年特批设立了“遗传学、健康和社会部长咨询委员会”(Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health, and Society, SACGHS),全面评估基因检测的发展现状和监管需求,并对 HHS 部长负责^[8]。2008 年, SACGHS 发布调查报告,明确指出美国政府在基因检测监管政策方面存在的不足,建议 CLIA'88 有针对性地对基因检测相关监管信息进行修订,并要求 CMS 加强对 LDT 风险的管控力度。更重要的是, SACGHS 特别强调了 FDA 需要更积极主动地加强对基因检测的监管^[8]。无独有偶, 2010 年美国问责办公室(U. S. Government Accountability Office, GAO)发布的一份国会特别报告指出,政府对基因检测监管不力,要求 FDA 加强对基因检测领域的整顿力度^[39]。

鉴于上述情况, FDA 决定加强对 LDT 的监管力度^[4, 40]。首先, FDA 认为自由裁量权已经不能满足现代 LDT 的监管需求。根据目前执行的自由裁量权政策, FDA 并未强制要求 LDT 的研发或制造者在产品上市后对不良事件进行跟踪报告;此外, FDA 也没有 LDT 不良事件收集和管理系统,因此无法充

分地监管 LDT 的安全性^[4, 39]。更重要的是, CLIA'88 对于 LDT 的临床有效性缺乏强制要求,因此无法确保 LDT 符合《联邦食品、药品和化妆品法案(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FFDCA/FD&C Act)》要求的临床有效性标准^[4, 12-14, 31]。简单来讲, CLIA'88 的局限体现在以下几个方面:① CLIA'88 要求仅对 LDT 进行每 2 年 1 次的例行检查,导致很多 LDT 在未经过 CMS 的分析有效性验证之前就已经进入临床应用。② CLIA'88 规定的例行检查项目并未包括临床有效性指标,如临床测试标识、试验方法、诊断或预测准确性和可靠性等,因此即使通过了 CMS 验证的 LDT 也无法保证其检测结果具有充分的临床意义。③ CLIA'88 对 LDT 研发者的管理也存在局限,如不强制要求评估生产质量,不强制要求不良事件跟踪报告,不强制要求建立缺陷 LDT 召回机制等。④ CLIA'88 对 LDT 的生产质量缺乏监管, CLIA'88 更重视对 LDT 使用过程的监管,而对 LDT 设计和制造流程监管不足。⑤ CLIA'88 并不保证 LDT 临床研究参与者的知情同意权^[4, 31]。综上所述, FDA 认为仅依靠 CLIA'88 无法满足 LDT 的监管需要。

为此, FDA 于 2014 年 10 月 3 日正式发布了《LDT 监督管理框架草案》^[4, 40]。根据该草案, FDA 将参考现行的 IVD 管理规范对 LDT 进行严格的监管。不同于 CMS 基于复杂程度的监管原则, FDA 对 LDT 的监管是基于风险程度的监管^[31]。监管原则包括以下几点: FDA 要求 LDT 进行备案或上市前注册和产品列名; FDA 将根据现有的基于风险的医疗器械分类原则对 LDT 进行分类,即 I, II 或 III 类医疗器械;对于新出现的风险等级不明确的 LDT, FDA 将组织专家咨询委员会进行分类讨论,并公开收集企业反馈意见;对于符合某些特殊要求的 LDT, FDA 将继续执行自由裁量权;对于中等或高风险的 LDT, FDA 将分阶段地强制执行上市前审查,但是 FDA 允许 LDT 提供者提交 510(K) 申请; FDA 要求 LDT 遵守《医疗器械报告要求》(medical device reporting, MDR),如进行不良事件报告等;为了提高审查效率, FDA 允许 LDT 提供者通过文献报道证明其产品的临床有效性; FDA 将允许第三方机构对中等风险 LDT 进行审评; FDA 将分阶段地要求 LDT 提供者强制执行质量系统管理规范^[4, 40]。草案中对各项管理原则和具体执行方案进行了详细阐述,具体如下。

对于如何确定 LDT 的风险等级, FDA 将参考以下几项因素:如 LDT 是否用于临床筛查、诊断或预

测;LDT 的检测信息是否是决定临床治疗方案的核心要素;医疗服务提供者进行临床决策时,除了 LDT 的检测信息以外,是否还有其他的检验依据;除了 LDT,患者是否有其他的诊断或治疗选择;LDT 的检测信息如果发生错误,是否可能导致严重的后果,具体程度如何;LDT 不良事件的报告数量等^[4]。对于可以继续享有自由裁量权监管的 LDT,需满足下列要求,如属于 I 类医疗器械的 LDT,即低风险 LDT;仅用于司法鉴定的 LDT;在 CLIA'88 认证的高复杂性组织相容性实验室内,用于器官、组织或干细胞移植的 LDT。对于传统 LDT,用于罕见病的 LDT,以及用于填补医疗市场空白的 LDT,FDA 将部分执行自由裁量权,即不强制执行上市前审查和质量系统管理规范,但对于其他要求需强制执行^[4, 41]。对于中等和高风险 LDT,FDA 将强制执行所有相关管理要求^[4]。MDR 要求 LDT 进行不良事件跟踪和报告,能帮助 FDA 和 LDT 提供者监控重大不良事件。对于目前市场中绝大多数 LDT 都未进行上市前审查的现状,MDR 能及时且有效地控制 LDT 的潜在风险^[4]。新草案还明确地给出了监管措施执行时间表^[4]。对于高风险 LDT,要求从草案最终版发布 6 个月后开始执行产品注册和 MDR;12 个月后开始执行上市前审查,并在 4 年内逐步完成;在上市前审查过程中,目前已在市场中使用的 LDT 可以继续使用。对于中等风险 LDT,要求从草案最终版发布 6 个月后开始执行产品注册和 MDR;在 FDA 完成对高风险 LDT 上市前审查后,开始对中等风险的 LDT 进行上市前审查,并在 9 年内逐步完成;FDA 允许第三方机构对中等风险 LDT 进行审评。FDA 的监管工作将从最高风险等级的 LDT 开始。

根据新草案,FDA 对 LDT 的任何审查流程都将遵循公开透明的原则。例如,FDA 将视具体情况组织专家咨询委员会对 LDT 的分类进行论证;FDA 将预先告知被归类为中等或高风险 LDT 的提供者或使用者;FDA 将公开收集关于 LDT 监管政策的意见。FDA 希望并相信通过新草案的制定和实施,能够对 LDT 进行合理、可预知和持续一致的监管,并且能有效地保障 LDT 的临床安全性和有效性^[4]。

3 FDA 监管 LDT 引发的争议

多年来 LDT 行业已经习惯了 CLIA'88 相对宽松的监管环境,因此面对 FDA 日趋严格的监管政策显得很不适应。此外,过去 LDT 的主要监管机构仅有 CMS 一家,但随着 FDA 由以往的辅助监管逐渐转变为主动监管,LDT 今后将面临两家机构的共同监管。

更重要的是,FDA 新发布的《LDT 监督管理框架草案》对 LDT 的监管要求比 CLIA'88 更为严格。因此,近几年来几乎 FDA 的每次针对 LDT 监管采取的行动都在 LDT 行业内引起巨大的争议,这些争议有时甚至扩大到全社会^[35]。

早在 2002 年,HHS 就开始重视基因检测带来的潜在问题,并成立 SACGHS 进行跟踪监控^[8],GAO 也于 2006 年启动了针对市场上的 DTC-基因检测-LDT 产品的专项调查^[39]。迫于基因检测日益增涨的监管风险,2007 年 7 月 26 日 FDA 发布《体外诊断多变量指数分析试验指导原则草案》,该草案要求含有多重数据点分析方程式的市场化 IVD 产品,都需要提交上市前审查或备案申请。由于绝大多数应用多重数据点分析方程式的 IVD 产品是基于基因组学的 LDT,因此该草案的发布被认为是 FDA 加强基因检测和 LDT 监管的首次实际行动。随后,2007 年 9 月 14 日 FDA 发布《商业分散式分析物特异性试剂 (commercially distributed analyte specific reagent, ASR) 常见问答》,对 ASR 的定义、分类原则和其用途等方面做出了明确说明,并要求 ASR 生产商保证用于 IVD 或 LDT 的 ASR 质量。根据该指导原则,FDA 通过监管 LDT 可能涉及的原料组分来间接地加强对 LDT 的监管。2008 年 4 月,SACGHS 在给 HHS 部长的一份关于基因检测监管情况的特别评估报告中指出,现阶段的监管政策存在明显漏洞,并建议 CMS 和 FDA 等政府机构加强对基因检测的监管^[8]。SACGHS 特别指出,FDA 应该利用其监管方面积累的经验优势,更积极地对 LDT 进行监管。

2010 年 6 月 16 日,FDA 首次明确表态将采取有效行动扩大和加强对涉及基因检测的 LDT 的监管范围和力度。2010 年 7 月 19 日至 20 日,FDA 组织公开会议阐述并讨论其监管动机和原则,并听取和收集社会各界的反馈意见^[42]。2010 年 7 月 22 日,GAO 完成了始于 2006 年的关于 DTC-基因检测-LDT 产品的特别调查报告,并在国会听证会上正式公布调查结论^[39]。报告指出,由于应用基因检测对人体疾病甚至个人天赋进行预测缺乏足够的科学支持依据,可能导致严重的后果,因此建议消费者谨慎对待市场上已出现的 DTC 基因检测产品。同时,GAO 在报告中建议 FDA、CDC 和联邦贸易委员会 (Federal Trade Commission, FTC) 对市场上的 DTC 基因检测产品加强监管。出席当天听证会的除 GAO 和 FDA,还有 23andMe、Navigenics 和 Pathway Genomics 公司,双方就一些监管方面的关键问题进

行了辩论^[14]。这些问题包括预测和诊断的定义以及相互关系,LDT 是否属于 IVD,以及 DTC 产品与 LDT 之间的关系等,然而双方最终并没有达成一致。由于此前 FDA 于 2010 年 6 月 10 日,向提供基因检测 DTC 产品的 5 家公司(23andMe, Navigenics, deCODE Genetics, Knome 和 Illumina 公司)发出警告信通知它们的 DTC-基因检测-LDT 产品并未获得 FDA 的上市前审批并责令 5 家公司限期做出回应,所以此次公司代表与 FDA 在国会听证会上的激烈交锋,表明了 LDT 公司与 FDA 在监管政策上的巨大分歧^[43]。

2011 年 6 月 1 日,FDA 发布《商业化研究专用(research use only, RUO)或调查专用(investigational use only, IUO)IVD 标签常见问答》。该指导原则明确禁止 RUO 或 IUO 试剂在未经批准的情况下用于 LDT,对于正在使用未经批准的 RUO 或 IUO 试剂的 LDT 应立即停止使用。然而,FDA 的行动立即引起了巨大争议,LDT 行业的反对者认为该指导原则与 CLIA'88 有冲突。根据 CLIA'88,取得高复杂试验资质认证的实验室可以自行对 FDA 已批准的试剂或试验流程进行调整。即便如此,FDA 仍于 2011 年 7 月 14 日发布《体外辅助诊断试剂指导原则》,继续加强对 LDT 的监管。该指导原则阐述了辅助诊断试剂的上市前管理规范,并解释了 FDA 监管用于患者治疗和恢复期的 IVD 原因。指导原则强调,医疗服务和产品提供者应使用经 FDA 上市前审批或备案的 IVD 来辅助治疗方案的制定或治疗性产品的研发。仅当面对严重威胁患者生命的疾病时,才可以使用未经 FDA 批准的 IVD。反对者担心研发过程中可能使用到的仪器、试剂或平台可能会受到该指导原则过于严苛的限制,导致创新药物或辅助诊断试剂的研发受阻。

2011 年 10 月 14 日,国会议员迈克尔·伯吉斯向国会提交议案,建议立法重新对 LDT 进行定义,试图通过修改 LDT 的属性来阻止 FDA 对 LDT 进行监管^[44],成为反对 FDA 监管的最强音。议案明确指出 LDT 属于医疗服务,建议明确 CMS 对 LDT 的专属监管权,并建议通过修订 CLIA'88 加强监管,同时增强对 LDT 的分析有效性、临床有效性以及上市后不良事件报告系统的监管;议案指出多年来 CLIA'88 已经证明了对 LDT 监管极为有效,而 FDA 的介入将使 LDT 提供者承受来自 FDA 和 CMS 的双重监管负担,不仅将增加 LDT 的研发成本,也将导致行业的创新和发展受到阻碍^[35]。然而,该法案最终没能获得通过。与此形成对比的是,2012 年 7 月

9 日《FDA 安全和创新法案(Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, FDASIA)》正式颁布。该法案肯定了 FDA 在基于风险监管方面的经验,并赋予 FDA 更大的执法权限,增强其保护和推进公共健康的能力。根据 FDASIA, FDA 需要平衡扩大和加强监管与促进新技术创新和发展之间的关系。此外,FDASIA 要求 FDA、联邦通信委员会(Federal Communications Commission, FCC)和国家协调办公室(Office of the National Coordinator for Health Information Technology, ONC)共同制定“基于风险的健康信息技术(包括移动软件)监管框架”。

尽管美国政府不断警告消费者谨慎对待基因检测产品,但仍无法阻挡患者或普通消费者对基因检测技术的信任。2013 年 5 月 14 日,美国著名影星安吉丽娜·朱莉在纽约时报发表《我的医疗选择》,宣布基因检测的结果显示自己携带乳腺癌和卵巢癌的易感基因,可能导致她患这两种癌症的风险远高于普通人^[45]。同年,朱莉接受预防性双侧乳腺摘除手术,随后于 2015 年再次接受预防性双侧卵巢及输卵管摘除手术。朱莉的行为在全球范围内造成了轰动效果,并再度引发了关于基因检测的热议。然而与普通人对基因检测的盲目崇拜形成鲜明对比的是,FDA 仍然按部就班地实施对于基因检测和 LDT 的监管计划。2013 年 11 月 22 日,FDA 给 23andMe 公司发出警告信,告知该公司由于其未按 FDA 要求提交产品上市前审查申请,因此 FDA 禁止该公司在市场上继续提供基因检测 DTC 产品,并禁止该公司继续向顾客提供基于基因检测结果的健康评估和疾病预测服务^[46]。23andMe 公司随即表示服从 FDA 的要求,并愿意配合 FDA 未来的监管工作^[47]。截至目前为止,FDA 仍然禁止基因检测 DTC 产品向消费者提供任何健康评估或疾病预测等服务。

2014 年 7 月 31 日,FDA 公开发布《国会通知版:LDT 监督管理框架草案》,全面地阐述了关于 LDT 监管的具体措施,并在 60 d 的通知期公开内收集社会反馈^[48]。该通知草案再度引起了 LDT 行业的巨大争议。7 月 31 日当天,作为美国最大的医疗服务贸易协会的“先进医疗技术诊断协会(Advanced Medical Technology Association, AdvaMed)”刊文支持 FDA 对 LDT 和基因检测的严格监管,认为该举措有助于保证提高产品质量、控制潜在风险和规范市场秩序等^[49]。然而另一方面,作为分子诊断技术的权威学会之一的“美国分子病理学会(Association for Molecular Pathology, AMP)”,于当天刊文强

烈反对 FDA 的通知草案^[50]。AMP 认为通过修订 CLIA'88 加强监管既能有效控制基因检测的风险,也有利于保证 LDT 的创新和发展,而 FDA 的监管只会给 LDT 行业带来无谓的负担。尽管争议不断,该通知草案在 60 d 通知期后仍然顺利通过国会。2014 年 10 月 3 日,FDA 发布正式版《LDT 监督管理框架草案》^[4]。根据该草案,FDA 在严格监管 LDT 和基因检测的同时,也兼顾了促进 LDT 行业的创新和发展。

2015 年 1 月 6 日,FDA 批准 Alere 公司的基于核酸检测技术的流感检测试剂盒成为首个 CLIA-waived 的基因检测产品。2015 年 2 月 19 日,FDA 批准 23andMe 公司的布鲁姆综合征基因缺陷检测试剂盒成为首个 DTC 的基因检测 LDT 产品。2015 年 9 月 22 日,FDA 批准罗氏公司(Roche)的甲型/乙型流感诊断试剂成为首个基于实时荧光定量 PCR 的 CLIA-waived 的基因检测产品。上述事件表明,FDA 对 LDT 的监管政策是在保证风险可控的基础上,合理而高效地进行监管。然而对于风险极高且不可控的 LDT,FDA 则毫不留情。2015 年 9 月 21 日,FDA 给 Pathway Genomics 公司发出警告信,对该公司基于液体活检技术的癌症诊断 DTC-基因检测-LDT 产品提出警告,并要求该公司限期作出回应。另一方面,为了加强 LDT 的风险监管,并配合 FDA 的监管政策,CMS 和 CDC 于 2015 年 5 月 15 日联合启动个性化质量控制计划(individualized quality control plan,IQCP)。根据 IQCP,具有 CLIA'88 资质的实验室可以根据实际情况自由选择并设计质量控制计划,然而无论何种具体计划,里面必须包含对于实验室全面的风险评估。至此,在 CMS 和 CDC 等机构的密切配合下,FDA 正在有条不紊地推进对于 LDT 和基因检测的监管方案。

4 我国基因检测的监管现状

尽管我国的基因检测行业仍处于起步阶段,但发展势头迅猛。基因检测的高复杂和高风险等特性带来了一系列的问题,使我国的 IVD 监管领域面临严峻的挑战。我国传染病类的基因检测试剂有明确的监管政策,但对于涉及遗传类或肿瘤相关的高通量测序等技术,我国目前尚没有类似美国的 LDT 或欧洲等国的 in-house 检验的概念,因此缺乏具有针对性和明确而统一的管理模式。模糊的监管不利于监管部门的工作,使得基因检测涉及的伦理、隐私、遗传信息保护和生物安全等问题得不到有效的监管。此外,医疗机构,特别是独立临床实验室提供的

基因检测产品所涉及的管理、价格和质量监管等问题,也未能得到明确地监管,直接导致了基因检测市场的种种乱象,既无法保障消费者或患者的切身利益,又无法真正地促进技术创新和行业发展。

因此,2014 年 2 月 CFDA 和卫计委联合发布《食品药品监管总局办公厅国家卫生计生委办公厅关于加强临床使用基因测序相关产品和技术管理的通知》,全面叫停基因检测相关项目。叫停令显示了我国加强基因检测监管的决心,但是却引起了行业内外的巨大争议。然而 1 个月不到,CFDA 和卫计委又先后发布了《食品药品监管总局关于印发创新医疗器械特别审批程序(试行)的通知》和《关于开展高通量基因测序技术临床应用试点单位申报工作的通知》,事实上重启了我国的基因检测项目。这两份通知显示了我国监管部门对于平衡好基因检测的严格监管和鼓励创新之间关系的坚定决心。随后,CFDA 依据《医疗器械注册管理办法》和《体外诊断试剂注册管理办法》,对基因检测按照 IVD 产品进行管理,并对符合要求的产品执行快速审评。2014 年 7 月 2 日和 11 月 5 日,CFDA 分别批准了华大基因和达安基因公司的基因检测产品,包括胎儿染色体非整倍体(T21,T18,T13)检测试剂盒(联合探针锚定连接测序法)、胎儿染色体非整倍体(T21,T18,T13)检测试剂盒(半导体测序法)和二代基因测序仪等医疗器械注册。至此,我国在规范基因检测监管的路上迈出了坚实的一步。

在相关法规逐步完善的基础上,2015 年 4 月 15 日,中华人民共和国科学技术部(科技部)和卫计委组织召开了精准医学研讨会,讨论关于制定符合我国国情的发展战略,包括科学监管和技术创新。随后 2015 年 7 月 29 日和 31 日,卫计委先后发布《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》、《肿瘤个体化治疗检测技术指南(试行)》、《遗传病相关个体化医学检测技术指南(试行)》和《测序技术的个体化医学检测应用技术指南(试行)》4 份技术指南,进一步规范对临床实验室进行基因检测的管理。尽管我国仍未引入 LDT 概念,但全国各地的临床实验室和市场上越来越多的独立临床实验室事实上正在进行的试验很多都属于 LDT,因此卫计委的监管举措很必要也很及时。然而,目前 CFDA 没有明确定义 LDT 或 in-house 试剂的概念,也没有专门针对基因检测的监管政策。从美国的经验来看,未来我国基因检测的监管需要 CFDA 和卫计委的协作配合,不断完善未来我国对于基因

检测的监管政策。

5 结论

加强监管和促进创新一直被认为是一对矛盾,传统的监管模式在很多人看来往往是“一放就乱,一管就死”。作为一种革命性的诊断技术和精准医学的前提条件,基因检测的发展和普及是大势所趋,也给予监管提出了艰巨的挑战。WHO 推荐各国的监管部门借鉴美国的先进监管经验,这一观点也得到国内的一些专家学者的认可。为此,本文围绕 CLIA'88 和 LDT, FDA 最新发布的《LDT 监督管理框架草案》, FDA 对 LDT 的监管引发的争议以及我国基因检测的监管现状等几个方面,对美国的基因检测监管之路进行了全面的介绍,希望为我国相关的监管部门提供参考信息,制定更为有效的基因检测的监管政策,也希望我国基因检测行业的从业者能从本文获益。

【参 考 文 献】

- [1] KATSANIS SH, KATSANIS N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics[J]. *Nat Rev Genet*, 2013, 14(6): 415-426.
- [2] WHO. Human genetics programme[EB/OL]. 2015[2015-09-09]. <http://www.who.int/genomics/en/>.
- [3] BARACK O. The Precision Medicine Initiative[EB/OL]. (2015-01-30)[2015-09-09]. <https://www.whitehouse.gov/precision-medicine>.
- [4] U. S. Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Clinical Laboratories; Framework for Regulatory Oversight of Laboratory Developed Tests (LDTs)[EB/OL]. [2014-10-03]. <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM416685.pdf>.
- [5] HOGARTH S, BARTON D, MELZER D. The european IVD directive and genetic testing [M].//KRISTOFFERSSON U, SCHMIDTKE J, CASSIMAN JJ. Quality issues in clinical genetic services. Springer Netherlands, 2010: 49-62.
- [6] BECKER F, VAN EL CG, IBARRETA D, *et al*. Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background Document to the ES-HG recommendations on genetic testing and common disorders [J]. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19(Suppl 1): S6-S44.
- [7] Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Guidance on the *In Vitro* Diagnostic Medical Devices Directive 98/79/EC [EB/OL]. (2013-08-19). https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/404335/In-vitro_diagnostic_medical_devices_-_guidance_on_legislation.pdf.
- [8] FERREIRA GA, TEUTSCH S, WILLIAMS MS, *et al*. US system of oversight for genetic testing: a report from the Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health and Society [J]. *Per Med*, 2008, 5(5): 521-528.
- [9] 毛舒燕, 梁婧文. 测序技术发展状况及相关专利分析[J]. 中国医药生物技术, 2015, 10(3): 271-285.
- [10] WHO. Case Study: United States of America[EB/OL]. 2015 [2015-09-09]. <http://www.who.int/genomics/policy/usa/en/>.
- [11] Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress: Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988[S]. 42 U. S. C. 263a PL100-578. 1988-10-31.
- [12] Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act[S]. 1938.
- [13] Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress: Medical Device Amendments of 1976[S]. 1976.
- [14] WEISS RL. The long and winding regulatory road for laboratory-developed tests[J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 138(1): 20-26.
- [15] O'LEARY TJ. Regulating laboratory-developed tests[J]. *J Mol Diagn*, 2014, 16(6): 595-598.
- [16] 贺林. 理性地看待有关临床使用基因测序“叫停令”[C]. 杭州: 2014 浙江省医学会医学遗传学学术年会, 2014.
- [17] 于小龙. 基因测序重整上阵[J]. 中国经济和信息化, 2014(14): 56-58.
- [18] 刘维薇, 郑特, 徐科, 等. 国外实验室自建项目管理带给我们的启示[J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2014, 2(3): 1-4.
- [19] LAESSIG RH, EHRMEYER SS, LANPHEAR BJ, *et al*. Limitations of proficiency testing under CLIA'67 [J]. *Clin Chem*, 1992, 38(7): 1237-1244; discussion 1245-1250.
- [20] Centers for Disease Control and Prevention. CLIA Law & Regulations[EB/OL]. (2015-05-14) [2015-09-09]. <http://www.cdc.gov/clia/Regulatory/default.aspx>.
- [21] Centers for Medicare & Medicaid Services. Direct Access Testing (DAT) and the Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) Regulations[EB/OL]. 2015. <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Downloads/directaccesstesting.pdf>.
- [22] Centers for Medicare & Medicaid Services. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) [EB/OL]. (2015-08-10) [2015-09-09]. <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/index.html?redirect=/clia/>.
- [23] Centers for Medicare & Medicaid Services. Research Testing and Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA) Regulations[EB/OL]. [2014-12-10]. <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Downloads/Research-Testing-and-CLIA.pdf>.
- [24] Centers for Medicare and Medicaid Services. State Operations Manual Appendix C-Survey Procedures and IGs for Laboratories and Laboratory Services[EB/OL]. [2015-05-29]. https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Downloads/App-C_-_Survey-Procedures-IGs-for-Labs-Labs-Svcs-Final.pdf.
- [25] Centers for Medicare & Medicaid Services. Accreditation Organizations/Exempt States[EB/OL]. (2014-03-13) [2015-09-09]. <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/>

- Legislation/CLIA/Accreditation _ Organizations _ and _ Exempt _ States. html.
- [26] Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) [EB/OL]. (2015 - 05 - 14) [2015 - 09 - 09]. <http://www.cdc.gov/CLIA/Default.aspx>.
- [27] Centers for Medicare & Medicaid Services. CLIA Statistical Tables/Graphs[EB/OL]. (2015 - 08 - 10) [2015 - 09 - 09]. https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/CLIA_Statistical_Tables_Graphs.html.
- [28] U. S. Food and Drug Administration. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) [EB/OL]. (2014 - 04 - 16) [2015 - 09 - 09]. <http://www.fda.gov/medicaldevices/device-regulationandguidance/ivdregulatoryassistance/ucm124105.htm>.
- [29] U. S. Food and Drug Administration. Administrative Procedures for CLIA Categorization-Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff [EB/OL]. (2014 - 03 - 12). <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationand-Guidance/GuidanceDocuments/ucm070889.pdf>.
- [30] U. S. Food and Drug Administration. CLIA Waiver by Application [EB/OL]. (2015 - 03 - 26) [2015 - 09 - 09]. <http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/ivdregulatoryassistance/ucm393233.htm>.
- [31] Centers for Medicare & Medicaid Services. Laboratory Developed Tests (LDTs) Frequently Asked Questions[EB/OL]. [2013 - 10 - 22]. http://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Downloads/LDT-and-CLIA_FAQs.pdf.
- [32] Centers for Medicare & Medicaid Services. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) Brochure[EB/OL]. [2014 - 07]. <http://www.cms.gov/Outreach-and-Education/Medicare-Learning-Network-MLN/MLNProducts/Downloads/CLIABrochure.pdf>.
- [33] Centers for Medicare & Medicaid Services. Categorization of Tests [EB/OL]. (2013 - 04 - 08) [2015 - 09 - 09]. https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Categorization_of_Tests.html.
- [34] HOWERTON D, ANDERSON N, BOSSE D, *et al.* Good laboratory practices for waived testing sites: survey findings from testing sites holding a certificate of waiver under the clinical laboratory improvement amendments of 1988 and recommendations for promoting quality testing[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2005, 54(RR-13):1 - 25; quiz CE21 - 24.
- [35] SCOTT MG, ASHWOOD ER, ANNESLEY TM, *et al.* FDA oversight of laboratory-developed tests: is it necessary, and how would it impact clinical laboratories? [J]. *Clin Chem*, 2013, 59(7):1017 - 1022.
- [36] HAMBURG MA, COLLINS FS. The path to personalized medicine[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(4):301 - 304.
- [37] MECKLEY LM, NEUMANN PJ. Personalized medicine: factors influencing reimbursement [J]. *Health Policy*, 2010, 94(2):91 - 100.
- [38] 焦艳玲, 田野. 论直接面对消费者的基因检测之法律规制[J]. 武汉理工大学学报:社会科学版, 2014, 27(6):1087 - 1093.
- [39] GAO US. Direct-To-Consumer Genetic Tests: misleading test results are further complicated by deceptive marketing and other questionable practices[J]. *Government Accountability Office Reports*, 2010, 9(12):1113.
- [40] U. S. Food and Drug Administration. Laboratory Developed Tests [EB/OL]. (2014 - 11 - 21) [2015 - 09 - 09]. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitro-Diagnostics/ucm407296.htm>.
- [41] U. S. Food and Drug Administration. Humanitarian Use Devices and Humanitarian Device Exemption[EB/OL]. (2015 - 08 - 07) [2015 - 09 - 09]. <http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/pediatrictherapeuticsresearch/ucm249423.htm>.
- [42] U. S. Food and Drug Administration. FDA/CDRH Public Meeting: Oversight of Laboratory Developed Tests (LDTs), Date July 19 - 20, 2010[EB/OL]. (2014 - 03 - 13) [2015 - 09 - 09]. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/ucm212830.htm>.
- [43] ANNAS GJ, ELIAS S. 23andMe and the FDA[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(23):2248 - 2249.
- [44] Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress:HR 3207 Modernizing Laboratory Test Standards for Patients Act[EB/OL]. (2011 - 10 - 14). <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-112hr3207ih/pdf/BILLS-112hr3207ih.pdf>.
- [45] JOLIE A. My Medical Choice[N]. *The New York Times*, 2013 - 05 - 14(A25).
- [46] U. S. Food and Drug Administration. Letter to 23andMe, Inc. Concerning the 23andMe Saliva Collection Kit and Personal Genome Service[EB/OL]. (2013 - 11 - 22) [2015 - 09 - 09]. <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2013/ucm376296.htm>.
- [47] 23andMe, Inc., FDA Update: December 5th[EB/OL]. 2015 [2015 - 09 - 09]. <https://customer.care.23andme.com/hc/en-us/articles/202908030-FDA-Update-December-5th>.
- [48] U. S. Food and Drug Administration. Anticipated Details of the Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Clinical Laboratories Framework for Oversight of Laboratory Developed Tests (LDTs) [EB/OL]. [2014 - 07 - 31]. <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/UCM407409.pdf>.
- [49] Advanced Medical Technology Association. AdvamedDx Commends FDA's Issuance of LDT Draft Framework [EB/OL]. (2014 - 07 - 31) [2015 - 09 - 09]. <http://advamed.org/news/117/advameddx-commends-fdas-issuance-of-ldt-draft-framework>.
- [50] Association for Molecular Pathology (AMP). The Association for Molecular Pathology Voices Concern with U. S. FDA Anticipated Details of Laboratory Developed Test Draft Guidance[EB/OL]. (2014 - 07 - 31) [2015 - 09 - 09]. http://amp.org/documents/AMPRespondstoFDADraftProposedLDTRegulation_07.31.14_FINAL.pdf.

编辑: 杨青/接受日期: 2015 - 10 - 27