**样本表征器械早期生长反应1（EGR1）****基因荧光原位杂交（FISH）试验系统的简略510（k）内容和格式**

**行业及食品药品监督管理局工作人员指南**

**本文档于2015年6月17日发布。**

**本指南草案于2014年9月26日发布。**

针对本文档的问题，请联系分子遗传学与病理学司，电话301-796-6179或Shyam Kalavar，电话：301-796-6807或电子邮箱：Shyam.Kalavar@fda.hhs.gov。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生和人类服务署****食品药品监督管理局****器械和放射卫生中心****体外诊断和放射卫生办公室****分子遗传学与病理学司****分子遗传学分部** |

**前言**

**公众评论**

电子评论和建议可随时提交至机构，网址：<http://www.regulations.gov>。书面评论提交至食品药品监督管理局案卷管理处，5630 Fishers Lane，Room 1061（HFA-305），Rockville，MD 20852。请使用案卷编号FDA-2014-D-1242注明所有评论。评论可能直到文档下次修订或更新时才会由机构受理。

**附加副本**

附加副本可从互联网获得。贵公司还可以向CDRH-Guidance@fda.hhs.gov发送电子邮件请求，以接收本指南副本。请使用文档编号1400030来标识贵公司要求获得的指南。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc495682275)

[II. 范围 1](#_Toc495682276)

[III. 政策 2](#_Toc495682277)

[A. 简略510（k）内容和格式 2](#_Toc495682278)

[1. 封面 2](#_Toc495682279)

[2. 拟定标签 2](#_Toc495682280)

[3. 总结报告 2](#_Toc495682281)

[4. 器械信息 3](#_Toc495682282)

[5. 器械性能质量标准 4](#_Toc495682283)

[6. 临床有效性 6](#_Toc495682284)

[B. 标签 7](#_Toc495682285)

**样本表征器械早期生长反应1（EGR1）基因荧光原位杂交（FISH）试验系统的简略510（k）内容和格式**

**行业和食品药品监督管理局
工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表食品药品监督管理局（FDA或本机构）对此主题的最新见解。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规的要求，可以使用替代方法。如果希望讨论一种替代方法，请联系本指南标题页上列出的负责实施本指南的FDA工作人员。*** |

**I. 引言**

FDA发布本指南的目的是向行业和机构工作人员提供关于样本表征器械早期生长反应1（EGR1）基因荧光原位杂交（FISH）试验系统的简略510（k）提交材料推荐格式和内容的建议以及解决与此类器械特定审查流程相关的某些标签问题的建议。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不构成具有法律强制力的责任。相反，指南表明了本审查机构对某一主题的最新见解，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本审查机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

**II. 范围**

本文档仅适用于21 CFR 864.1870中确定的器械：

用于标本表征的早期生长反应1（EGR1）基因荧光原位杂交（FISH）试验系统是用于检测急性骨髓性白血病（AML）或骨髓增生异常综合征（MDS）患者骨髓标本中染色体5q上的EGR1试探靶的器械。测定结果仅可由合格病理学家或细胞遗传学家解释。此类器械不包括直接报告结果而无需由合格病理学家或细胞遗传学家审查和解释的自动化系统。此类器械也不包括用于选择患者疗法，预测患者对疗法的反应或筛查疾病的任何器械以及声明可用于特定诊断、预后、监控或风险评估的任何器械。

**III. 政策**

以下是此类器械的简略510（k）的建议内容和格式，以及解决与此类器械特定审查过程相关的某些标签问题的建议。

**A. 简略510（k）内容和格式**

简略510（k）提交材料必须包括21 CFR 807.87中确定的要素，包括足以描述器械、其预期用途及其使用说明的拟定器械标签。在该器械的简略510（k）中，FDA可根据21 CFR 807.87（f）或（g）确定总结报告内容是否为合适的支持性数据；因此，本机构建议贵公司提供总结报告。总结报告应描述在器械开发和试验期间使用本指导性文件的方式以及所用方法或试验类型。报告还应总结试验数据或描述适用于解决本文档中确定的风险及特定于贵公司器械的任何其他风险的验收标准。本节将就简略510（k）提交材料的编写方式提供建议，包括建议顺序和标题。

**1. 封面**

封面应明确表明提交材料为简略510（k），并引用本指导性文件的标题。

**2. 拟定标签**

包括拟定标记、标签和广告，其应足以描述器械、预期用途及其使用说明。21 CFR 807.87（e）。有关此类器械标签中应包含的具体信息，请参阅标题为“标签”的部分。

**3. 总结报告**

法规21 CFR 864.1870中概述了有关样本表征用早期生长反应1（EGR1）基因荧光原位杂交（FISH）试验系统的特殊控制。简略510（k）提交材料应提供表格格式的总结报告，其中包含此类特别控制要求的信息，并确认研究已经进行且符合合适的预定验收标准。此类研究如下，并提供附加解释性信息，以帮助说明提交材料内容。

**4. 器械信息**

1. 器械预期用途/使用适应症声明：贵公司应提供器械预期用途/使用适应症声明。
2. 工具套包含所有探头的描述：贵公司应详细描述工具套中含有的所有探头。21 CFR 864.1870（b）（1）（i）。贵公司提供的信息应包括但不限于标签部分标识、染色体特异性（例如，染色体，条带）以及探头性质（例如，分裂，双色，双融合）。
3. 每个探头的用途：贵公司必须提供每个探头的用途。21 CFR 864.1870（b）（1）（ii）。贵公司应指出探头设计用于检测的染色体异常（例如，缺失/扩增）。贵公司应使用标准的科学术语，并提供相关术语表。
4. 探头分子特异性：贵公司必须提供探头分子特异性。21CFR 864.1870（b）（1）（iii）。贵公司应为每个探头提供末端测序信息及其与参考人类基因组序列的连接。
5. 探头特异性：贵公司必须提供探头特异性。21 CFR 864.1870（b）（1）（iv）。贵公司应提供与来自不同正常个体（指示每个样本的性别）的5个或多个中期样本以及每个样本的20个或多个连续完整中期的预期染色体位点（染色体和条带）的特异性结合证据。当使用多个站点/技术人员时，每个站点/技术人员均应对上述5个样本和20个或多个连续完整中期进行完整分析。贵公司应列出所有结果并注释意外信号的数量和位置。提供特异性计算结果，其中置信区间应为95％。
6. 探头极限：贵公司必须提供探头极限。21 CFR 864.1870（b）（1）（v）。贵公司应指出产生可接受信号的最高和最低探头浓度。
7. 探头敏感性：贵公司必须提供探头敏感性。21 CFR 864.1870（b）（1）（vi）。贵公司应为来自不同正常个体的25个样本（指出性别）提供预期和观测信号计数，并计数每个样本的200个连续可鉴定核。贵公司提供探头敏感性计算结果，其中置信区间应为95％。贵公司应描述预期值（临界值）并提供计算结果。
8. 试剂：贵公司必须提供器械所需辅助试剂、仪器和设备的规格。21 CFR 864.1870（b）（1）（vii）。
9. 预分析：贵公司必须提供样本收集、处理、存储和载玻片制备方法规范。21 CFR 864.1870（b）（1）（viii）。
10. 测定程序：贵公司必须提供测定程序规范。21 CFR 864.1870（b）（1）（ix）。贵公司应详细描述工作原理，包括检测和区分多种分析物的程序（如果适用）。
11. 控制和风险缓解：贵公司必须提供有关推荐使用程序所含控制要素的规格和风险缓解要素的规范（描述使用说明中用于减轻试验相关风险的所有附加程序、方法和实践）。21 CFR 864.1870（b）（1）（x和xi）。贵公司应描述试验条件以及使用控制措施的程序，其中，此类措施旨在防止可能导致假阳性和假阴性结果的条件出现。其中应至少包括：
12. 任何内部控制的描述或建议。
13. 特征和附加控制，用于监控对试验性能产生不利影响的程序误差或其他因素（例如，反应混合物的降解）。
14. 解释试验结果和报告的标准：贵公司必须提供试验结果解释和报告标准的规范。21 CFR 864.1870（b）（1）（xii）。贵公司应该描述测定阳性，阴性，不定（如果适用）或无效结果的方式及其解释方式，包括载玻片妥善性、信号列举、预期值和结果解释。

**5. 器械性能质量标准**

支持提交材料的性能研究必须至少包括：1）器械分析敏感性数据，2）器械分析特异性数据，3）器械参考极限数据，4）器械精确性/再现性数据，5）器械稳定性数据，其中包括：

1. 实时稳定性
2. 冻融稳定性
3. 运输和温度稳定性
4. 杂交后信号稳定性
5. 探头的光稳定性

21 CFR 864.1870（b）（1）（xiii-xvii））。本机构建议以表格格式总结此信息（有关信息格式示例，请参见表1），其中应包括方案，预定验收标准，预定验收标准的设定理由说明，以及性能研究的预定验收标准是否符合。

**表1.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **性能研究** | **方案和预定验收标准** | **说明预定验收标准的设定理由** | **确认符合预定验收标准的试验** |
| 精确性：日内和日间 | 描述样本组备注：该研究预计包括至少2个高阳性标本，2个低阳性标本和2个阴性标本。描述研究方案指出研究所含批次数指出结果分析方式，例如由2名技术人员评估200个核的红色和绿色信号模式，其中每位技术人员应评价每个小组成员的100个核指出预定验收标准 | 说明预定验收标准的设定理由 | 指出是否符合预定验收标准以及是否排除了任何结果。如果未提供令人满意的理由，不得排除结果。 |
| **再现性：地点内** | 同上 |  |  |
| **批次间再现性** | 同上 |  |  |
| **实时稳定性** | 同上，但还需指出所评价的属性。 |  |  |
| **使用中冻融稳定性** | 同上，但还需指出所评价的属性。 |  |  |
| **运输和温度极限稳定性** | 同上，但还需指出所评价的属性。 |  |  |
| **杂交后信号稳定性** | 同上，但还需指出所评价的属性。 |  |  |
| **探头的光稳定性** | 同上，但还需指出所评价的属性。 |  |  |

应在此类研究中使用来自预期使用人群的患者样本（例如急性骨髓性白血病或骨髓增生异常综合征患者）。如果无法获得上述样本，则可使用加标正常样本或来自代表性阳性和阴性培养细胞的样本；然而，使用加标或培养细胞样本作为评价中的唯一基质可能无法对性能特性进行准确评估。进行性能研究时应使用合适的测定对照。

**6. 临床有效性**

贵公司必须提供证明该器械临床有效性的说明文件。21 CFR 864.1870（b）（1）（xxviii）。说明文件必须包括来自临床研究，至少两篇使用寻求获得上市许可的特定器械进行的同行评审出版文献参考的数据，或其两者的数据。21 CFR 864.1870（b）（1）（xiii- xvii）。所引用的临床研究和同行评审出版文献参考必须包括以下要素：

* 1. 说明文献参考使用了申办者的探头的说明文件
	2. 样本量和类型
	3. 所研究的目标人群
	4. 参考上限
	5. 阳性探头结果范围

21 CFR 864.1870（b）（1）（xiii-xvii）。信息应以表格格式总结（有关信息格式示例，请参见表2）。

如果贵公司使用同行评审科学文献参考来支持510（k）提交材料，则应在简略510（k）提交材料中声明，文献支持器械相关声明。支持性同行评审出版文献应使用的产品与贵公司寻求许可的产品相同，并包含有效的安全性和有效性数据。贵公司应在510（k）提交材料中提供有关贵公司器械的任何未发布的数据安全性和有效性数据。贵公司应仅在说明使用产品的指定临床设置时引用相关出版文献，并确定样本矩阵。

**表2.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **条件** | **数据源1**作者姓名等。 | **数据源2**作者姓名等。 | **数据源3**作者姓名等。 |
| 研究中是否使用了提交材料中正在审查的特定器械？ | 是 | 是 | 是 |
| 研究中的样本类型是否可代表所声明的样本类型？ | 是 | 是 | 是 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 目标人群（疾病状态） | 在文中指出患病人群，例如具有MDS或AML的已知或疑似缺位（5q） |  |  |
| 参考上限（百分比和每200核） | 指出用作临床决策点的相关核的百分比，例如，每200个可鉴定间期核的6％或12 1R2G模式 |  |  |
| 为每种所述类型测试的样本总数 | 指出骨髓和/或外周血样本的数量 |  |  |
| 具有阳性探头结果的样本数【5q-（1R2G）】 | 指出每种疾病状态的数量（N） | 否 | 否 |
| 阳性探头结果范围 |  |  |  |

**B. 标签**

符合21 CFR 809.10（b）（12）的标签必须提供总结21 CFR 864.1870（b）（1）（xiii） - （xviii）中确定的数据的声明和支持该信息的研究描述，其中包括此类性能研究的预定验收标准，预定验收标准的理由说明以及是否符合预定验收标准。21 CFR 864.1870（b）（2）。

符合21 CFR 809.10的标签必须包括：

* + 1. 警告测定结果仅可由合格病理学家或细胞遗传学家解释。
		2. 警告器械不适用于选择治疗、预测治疗反应或疾病筛查等高危用途。”
		3. 警告尚未确定器械是否可用于诊断、监控或风险评估。

21 CFR 864.1870（b）（3）。标签还应包括安全使用器械所需的具体说明和临床培训。

如果使用同行评审科学文献参考来支持简略510（k）提交材料，则贵公司应在标签中声明“引用文献可能会讨论尚未被FDA批准或许可的器械用途”。