**使用公共人类遗传变异数据库支持基于遗传和基因组的体外诊断的临床有效性**

**利益相关者和美国食品药品监督管理局**

**工作人员指南**

**本文件发布日期：2018年4月13日**

**本文件草案发布日期：2016年7月8日**

|  |
| --- |
| 除非显示当前有效的OMB控制编号，否则机构不得进行或发起信息收集，也不得要求患者针对信息收集给出回应。本次信息收集的OMB控制编号为0910-0850（失效日期为2021年3月31日）。 |

**请参阅本指南第7部分《文书削减法》的额外声明。**

对于有关本文件与CDRH监管器械相关的问题，请联系Laura Koontz，电话：301-796-7561或发送电子邮件至 OIRPMGroup@fda.hhs.gov。对于有关本文件与CBER监管器械相关的问题，请致电1-800-835-4709或240-402-8010或发送电邮至ocod@fda.hhs.gov联系CBER的交流、外联和发展办公室。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公众服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械和辐射健康中心****生物制品评价与研究中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至[http://www.regulations.gov](https://www.regulations.gov/)，供FDA审议。可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部，地址为5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852。在递交所有意见时，请标注编号FDA-2016-D-1233。相关反馈意见可能需要到下次修订或更新本文件时，方可能被FDA考虑实施。

**更多副本**

**CDRH**

更多副本可通过互联网获得。您也可向CDRH-Guidance@fda.hhs.gov发送电子邮件，以申请获取本指南的电子副本。请使用文件编号（16008），注明您所要求获取的指南。

**CBER**

您可从如下地址获得本指南的副本：生物制品评价与研究中心（CBER），交流、外联和发展办公室（OCOD），地址为10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128, Silver Spring, MD 20993-0002，或致电1-800-835-4709或240-402-8010，发电子邮件至ocod@fda.hhs.gov，或登录网址http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm。

**目录**

**[I.](#_Toc91756199)****[引言](#_Toc91756199)** [4](#_Toc91756199)

**[II.](#_Toc91756200)****[背景](#_Toc91756200)** [4](#_Toc91756200)

**[III.](#_Toc91756201)****[范围](#_Toc91756201)** [7](#_Toc91756201)

**[IV.](#_Toc91756202)****[定义](#_Toc91756202)** [7](#_Toc91756202)

**[V.](#_Toc91756203)****[建议支持认可可公开访问的人类遗传变异数据库作为支持基于遗传和基因组的检测的临床有效性的有效科学证据来源](#_Toc91756203)** [8](#_Toc91756203)

**[A.](#_Toc91756204)****[数据库程序和使用](#_Toc91756204)** [9](#_Toc91756204)

**[B.](#_Toc91756205)****[数据质量](#_Toc91756205)** [10](#_Toc91756205)

**[C.](#_Toc91756206)****[变异评价和论断](#_Toc91756206)** [10](#_Toc91756206)

**[D.](#_Toc91756207)****[专业培训和利益冲突](#_Toc91756207)** [12](#_Toc91756207)

**[VI.](#_Toc91756208)****[FDA的遗传变异数据库认可过程](#_Toc91756208)** [12](#_Toc91756208)

**[A.](#_Toc91756209)****[遗传变异数据库的认可过程](#_Toc91756209)** [13](#_Toc91756209)

**[1.](#_Toc91756210)****[认可申请](#_Toc91756210)** [13](#_Toc91756210)

**[2.](#_Toc91756211)****[FDA对遗传变异数据库政策和程序的审查](#_Toc91756211)** [14](#_Toc91756211)

**[3.](#_Toc91756212)****[FDA认可的维护](#_Toc91756212)** [15](#_Toc91756212)

**[B.](#_Toc91756213)****[使用第三方](#_Toc91756213)** [15](#_Toc91756213)

**[C.](#_Toc91756214)****[FDA认可的遗传变异数据库的数据和论断的使用](#_Toc91756214)** [16](#_Toc91756214)

**[VII.](#_Toc91756215)****[1995年《文书削减法》](#_Toc91756215)** [16](#_Toc91756215)

**使用公共人类遗传变异数据库支持基于遗传和基因组的体外诊断的临床有效性**

**利益相关者和美国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）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该方法。如需讨论替代方法，请联系标题页负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。*** |

1. **引言**

本指南文件描述了FDA为监督基于下一代测序（NGS）的检测而创建灵活和适应性监管方法的部分工作。这项工作旨在帮助确保患者获得准确、可靠及有临床意义的检测结果，同时促进检测发展中的创新。本指南文件描述了在FDA对基于NGS的检测和基于其他技术的遗传和基因组检测的监管审查中，可公开访问的人类遗传变异数据库如何作为有效科学证据的来源，以支持基因型-表型关系的临床有效性。可公开访问的基因数据库可能有助于支持NGS检测以及使用其他技术的单基因或组合检测的临床有效性。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了该机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本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。

1. **背景**

基因检测的最新技术（如NGS）可对部分基因、整个外显子组或整个基因组进行快速、广泛和深入的测序，并可在临床上用于疾病或病症的风险预测、诊断和治疗选择等各种诊断目的。在研究和临床实践中迅速采用基于NGS的检测导致越来越多的遗传变异得到识别，包括可能是个人或家族所特有的罕见变异。了解这些基因变异的临床意义可为未来的个性化医疗带来巨大前景。

尽管基因变异数据汇总的重要性已获广泛认可，但如今许多支持基于基因和基因组的检测的临床有效性的有用数据通常以不公开访问的方式储存。对临床基因型-表型关联进行汇总，并根据明确程序对这些关联的证据进行评价，将继续促进遗传信息更迅速地转化为有用的临床证据。

在本指南文件中，“遗传变异数据库”是一个可公开访问的人类遗传变异数据库，该数据库汇总并整理了人类基因型-表型与某种疾病或状况的关系报告，并随附支持这些联系的公开证据文件。遗传变异数据库还包括关于特定基因型-表型相关性的诊断。这些数据库应采用最佳实践，即遵循开放模式（例如，任何人均可公开访问并免费获得有关诊断和证据的信息），以促进更高的准确性、理解和使用。此外，使用许可模式并对商业使用收费的数据库也可在本指南覆盖范围内。虽然专利数据库或对公众收费的数据库不在本指南文件的范围内，但也可能是有效科学证据的来源，可用于支持基于遗传或基因组的检测的临床有效性。依赖这些数据库的检测开发者可能发现本指南中的建议有助于筹备这些IVD的上市前申请。如果任何数据库管理员对其数据库中的数据是否可作为有效科学证据值得信赖有疑问，应通过上述联系信息与FDA联系。

FDA认为，对遗传变异数据库中的临床基因型-表型关联进行汇总、整理和评价，可以支持对基于遗传或基因组的检测所检测的变异以及疾病或病症诊断的临床有效性。依靠遵循本指南建议的遗传变异数据库中的诊断，FDA希望鼓励将遗传变异信息存入此类可公开访问的数据库，减少检测开发者的监管负担，并促进精准医疗的评价和实施。

*作为支持临床有效性的有效科学证据来源的可公开访问人类遗传变异数据库*

为了确定一项基于基因或基因组的检测是否合理确保安全性和有效性，这对于IVD通常意味着分析和临床有效性的合理保证，机构依赖对有效科学证据的审查来支持检测的分析和临床性能。有效科学证据1定义为来自于完全对照研究、部分对照研究、没有匹配对照组的研究和客观试验（其中包括对入库人体标本的检测）、合格的专家详细记录的病历，以及已上市器械的重要人用经验报告中的证据，比如在某些临床实践指南中，合格的专家据此可以公平且负责任地得出结论认为，可以合理确保安全性和有效性。当确定某个基于遗传和基因组的特定检测是否合理确保安全性和有效性时，FDA必须根据有效科学证据确定“在相当大一部分目标人群中，器械在其预期用途和使用条件下的使用，在伴随充分不安全使用的指示和警告时，将提供临床显著结果”。2

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 21 CFR 860.7.

2 21 CFR 860.7(e)(1).

许多遗传变异数据库中的证据从多个来源收集，这些来源可满足有效科学证据的定义，比如来自完全对照临床研究的证据、CLIA（1988年临床实验室改进修正案）认证实验室所产生的临床证据、已发表的同行评审文献以及某些病例研究报告。一些正在开发遗传变异数据库的组织已采用的方案和方法和/或外部指南（例如，来自专业协会或标准制定组织）进行证据汇总、整理和评价实践。虽然不同数据库和组织的评价过程可能不同，但它们通常使用合格的专家对是否存在基因变异及其对特定疾病或临床决定的意义作出告知结论。

此外，公认变异评价专业准则所规定的程序与FDA临床有效性审查之间存在一些相似之处。变异评价者使用一系列证据，包括变异的类型和位置、遗传性、流行性、完善功能研究，以及基因-疾病关系的先验知识。使用证据的标准通常似乎与支持FDA上市前申请的适当证据类型相似。根据21 CFR 860.7(c)（2）的规定，“孤立的病例报告、随机经验、缺乏足够细节来实施科学评价的报告以及未经证实的观点不应被视为有效科学证据。”FDA根据特定申请所提供的全部可用证据来评价临床有效性。同样，公认专业准则建议变异评价者应整合多条证据，以作出临床有效性的诊断。因此，由两个或更多类似的观察性研究组成的病例系列更会被视为是支持基因型-表型关联的证据。

机构认为此类评价遗传变异的做法有助于保证遗传变异数据库中数据和论断的质量，并在这些方法的基础上制定本指南的建议。

长期以来，FDA认为公开访问支持性数据至关重要，以便所有相关人员（如医疗服务提供者和患者）可尽可能做出最明智的医疗治疗决定。为此，自2003年11月以来，FDA已对从FDA获得上市前批准或重新分类的所有IVD公布一份决定总结，其中包括对申请者提交的分析和临床有效性数据的审查，以支持申请和FDA对IVD进行批准或分类的理由；根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第520(h)节，FDA仍需公布已批准PMA的安全性和有效性数据总结。FDA认为，类似于公开提供和获取遗传变异数据库中的数据，对于患者和医疗服务提供者做出充分知情的医疗决定至关重要。

FDA认为，如果遗传变异数据库遵循本文件的建议，数据库所包括的数据和论断通常会构成有效科学证据，可用于支持FDA批准的临床有效性。

1. **范围**

本指南文件描述了FDA在确定遗传变异数据库是否为有效科学证据来源时的考虑因素，这些证据可支持上市前申请中基于遗传和基因组的检测的临床有效性，无论该检测的技术类型如何（例如，NGS、Sanger测序、PCR）。该指南进一步概述了可公开访问遗传变异数据库的管理员可自愿向FDA申请认可的过程，以及FDA将如何评价此类申请并定期重新评价认可的数据库。

本指南中所讨论的遗传变异数据库仅包括那些对人类遗传变异作出论断的数据库，不包括指导治疗的数据库和用于微生物基因组鉴定和检测抗菌素抗性和病毒标志物的数据库。本指南不适用于那些用于分类和解释遗传变异的软件，而仅涉及使用人类专家评价的策划数据库的使用。

1. **定义**

为使读者了解本指南使用的特定术语，提供了下列定义。这些定义并不意味着对《FD&C法案》、FDA法规、其他法律或其他指南文件中的类似词汇或词组的新解读或阐明。

* 汇总：系统地收集、输入和维护遗传变异数据库中变异数据的过程。该过程可能要求数据符合特定格式。
* 论断：根据目前对某一特定变异的了解，对基因型-表型相关性（或缺乏相关性）的知情评价。论断通常在特定变异的遗传变异数据库条目中注明（如：良性、耐药性等）。
* 策划：从各种来源选择有关特定变异的数据并随着时间的推移进行注释的过程。
* 数据管理员：FDA认为许多数据库不可使用“管理员”这一术语，或者可拥有一个由多个个人成员组成的委员会具体监管数据库。因此，在本指南中，遗传变异数据库管理员是指监督数据库运作的一个或多个实体。
* 评价：与遗传变异数据库有关的个人评价有关遗传变异与疾病或病症之间联系的证据，并对该联系（或缺乏联系）作出论断的过程。
* 方案：用于指导评价变异与疾病或病症之间基因型-表型关系的基于证据的工具（如决策矩阵、评分系统、算法等）。
1. **建议支持认可公众可及的人类遗传变异数据库作为支持基于遗传和基因组的检测的临床有效性的有效科学证据来源**

FDA认为，符合以下建议的遗传变异数据库所包含的证据和论断通常构成有效科学证据，可用于支持上市前申请中基于遗传和基因组的检测的临床有效性，因此，此类数据库可获FDA认可并用于此类用途。

FDA认为，此类遗传变异数据库将：（1）以能够为源数据的质量及其证据审查和变异论断提供足够信息和保证的方式运作；（2）为其数据来源和运作提供透明度，特别是围绕如何评价变异证据；（3）在收集、储存和报告数据和结论时遵守所有关于受保护的健康信息、患者隐私、研究受试者保护和数据安全的适用要求；以及（4）存放经确认方法产生的遗传变异信息。

在以下小节中，FDA讨论了关于遗传变异数据库的运作以及其中数据汇总、整理和评价的建议，以便这些数据通常构成支持临床有效性的有效科学证据。FDA认为各遗传变异数据库可能有不同， 但应通过同样具有科学有效性的方法来保证数据质量、临床相关性、数据安全、患者隐私和透明度。此外，FDA意识到某些专业协会已经或正在制定遗传变异整理和评价准则，这些准则可能因学科而异，但在其目的范围内可能都是适当的。遗传变异数据库管理员应集中精力，确保其程序和质量要求足够稳健，以便为他们关于基因型-表型关联的论断提供高度信心。

1. **数据库程序和运作**

*透明度和公众可及性*：FDA建议遗传变异数据库管理员公开有关数据来源和评价证据的标准操作程序（SOP）的足够信息，以便FDA和公众了解用于收集和评价变异证据的标准和过程，使患者和医疗服务提供者能够作出充分知情的医疗决定。

*SOP版本控制*：SOP应定义如何汇总、策划和评价变异信息。应记录这些SOP并进行版本控制。应明确记录SOP变更，并提供足够详细的变更信息，同时进行必要解释，以确保所有利益相关者了解程序变更所带来的任何局限性或影响。为了维护优质变异论断，并确保遗传变异数据库的运作紧随技术和科学知识的发展，应每年对运作和SOP审查至少一次。

*数据保存*：FDA建议遗传变异数据库管理员制定流程，以评价整个数据库的稳定性和结构，并确保数据联系得到适当维护。当遗传变异数据库包含与二级数据库的联系时，遗传变异数据库管理员应具有识别二级数据库变更的预定程序，并在一级数据库的版本控制中对其进行说明。FDA建议遗传变异数据库管理员定期对数据库进行备份，以便在必要时恢复。

遗传变异数据库管理员应制定计划，以确保在遗传变异数据库永久或暂时停止运作时（如数据库失去维护资金、基础设施升级），数据库内容和过程得以保存。应确定在遗传变异数据库停止运作的情况下存放数据（包括版本信息和支持性SOP和文件）的地点。

*安全和隐私*：遗传变异数据库的运作必须符合所有涉及受保护的健康信息、患者隐私、人体研究和数据安全（如适用）的适用联邦法律和法规（如《健康保险便携性和责任法案》、《遗传信息非歧视法案》、《隐私法案》、《联邦人类受试者保护政策》（“共同规则”）等）。基因数据库管理员应确定适用的法律和法规，以确保任何要求均得到解决并以透明的方式记录。遗传变异数据库管理员还应采取适当的安全措施，确保个人身份信息和受保护健康信息的保护和隐私，并为数据库工作人员提供安全和隐私保护方面的培训。

*数据格式和命名法*：为了方便遗传变异数据库用于监管目的，并帮助确保变异论断的准确性和质量，遗传变异数据库管理员应采用普遍接受的数据格式，并确定基因数据库所使用的格式。此外，遗传变异数据库应使用基因组学界广泛接受的一致命名法，用于基因名称和/或符号、基因组坐标、变异、描述的临床和功能特征以及分类。遗传变异数据库管理员还应提供关于使用何种命名法的说明，以使FDA和外部用户能够准确理解所提供的信息。该标准化将有助于最大限度地减少关于变异的模糊性，并更好地在不同数据库或其他实体之间进行变异论断的比较。

1. **数据质量**

置于遗传变异数据库的基因型和表现型数据或临床信息必须有足够质量保证，并以当前科学知识为基础，以便合理确保将特定基因变异与疾病或病症联系起来的论断是准确的。

*元数据*：遗传变异数据库中的变异数据应附有与变异类型相应的元数据。在可能或适用的范围内，该元数据应包括用于检测变异的检测的分析性能信息，包括报告该变异的独立实验室和/或研究数量、报告该变异的实验室名称、用于检测变异的检测名称，以及所用检测的技术特征细节（例如，参考序列版本或构建、仪器、软件、生物信息学工具等）。对于生殖系变异，元数据也应尽可能包括变异特征（可能包括但不限于患者的种族、接合性、相位和分离）。对于体细胞变异，元数据应尽可能包括关于检测到变异的背景的补充信息（可以包括但不限于变异等位基因频率、仅肿瘤与肿瘤-正常匹配测序、细胞性）。对于多种遗传变异因素决定患某种疾病或病症的总体风险的情况，数据库管理员应在元数据中包括所用的任何多变异或多基因评分方法。在适用情况下，数据库管理员还应包括尽可能多的关于环境暴露对基因型相关疾病或病症发展的贡献的信息。

遗传变异数据库应清楚、透明地记录用于支持变异论断的证据来源（如文献、详细记录的病例史）。如第IV. A节所述，数据库管理员在收集和报告该元数据时应考虑到适用的安全和隐私要求。

*数据唯一性*：遗传变异数据库的运作还应包括一些确保单个数据点（例如，来自一个人的特定表型变异）在数据库中显示不超过一次的方法。

1. **变异评价和论断**

*变异评价*：变异评价的书面SOP（包括对临床实践指南、同行评审文献和预策划知识库中数据的评价）应开放给公众进行审查。SOP通常应包括已确认的评价方案。所有遗传变异数据库的评价规则以及未来对这些规则的修改均应加以解释并开放给公众。此外，如果将来自其他来源的变异论断整合到遗传变异数据库中，则应明确指出这些外部来源的评价过程和数据质量，并由数据库管理员定期进行审计。

FDA认为各变异评价应由至少两名经过培训的合格的专业人员进行，以减少错误作出任何一个论断的风险。如果数据库管理员不可能让两位独立专业人员评价相同变异，应有缓解错误论断风险的其他方法（例如，多层次审查，使用策展人培训模块）。此外，遗传变异数据库应有解决内部评价差异的SOP。公开提供这些活动的SOP将有利于外部用户对变异评价中所用的证据进行审查。

FDA认为，使用公开和经确认的变异评价方案对于保证遗传变异数据库的论断构成支持检测临床有效性的有效科学证据至关重要。FDA审查员根据检测的预期用途和使用条件来评价证据，3包括在审查中考虑有关基因或疾病的具体事实（例如，疾病的人群发生率、变异发生率、变异与民族或单倍型的关系）。同样，也应将这些因素纳入最终确定的方案中。

*论断*：用于评价变异的证据类型及其相应优势应在方案中予以界定和结合。这些方案通常应满足以下建议：

* 方案应纳入多条科学证据（如有），并适当权衡每条证据。
* 方案应使用分层论断系统（如致病性、可能致病性），并充分描述每层的含义。
* 方案应包括所评价的基因/疾病或病症的独特细节（如有或如适用）。
* 方案应经过确认。
* 所有方案和支持每个变异论断的细节均应向公众开放。

遗传变异数据库中的论断应与确定性水平和基因型-表型关系的性质相适应，并得到充分支持。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3《FD&C法案》第513(a)(2)节；21 CFR 860.7(e)(1)。

在相关情况下，论断应报告与有关的已知变异关联。论断应有版本控制，以便识别和维护论断随时间的变更。遗传民族或单倍型变异数据库还应具有接收关于个体变异论断的反馈（例如，用户可报告关于变异论断的新证据或矛盾证据）以及记录、评价和解决（如有必要）此类差异的过程的机制。

论断及其所依据的证据应真实、无误导性，并且以清晰易懂的语言作出。为了获得FDA认可，遗传变异数据库不应包括任何有关临床治疗或诊断的建议。然而，在FDA认可的遗传变异数据库中可找到这样的论断：变异是具有临床意义的可利用的靶向突变。

FDA建议论断包括关于变异的描述性语言，如临床意义、致病性、良性、可能致病、可能良性、意义不明的变异等，只要此类语言真实、无误导性，并且由遗传变异数据库中详细的充分证据支持。

FDA认为，根据单一证据或仅根据薄弱证据对某个变异的临床有效性作出明确论断（如致病性）通常不具有科学适当性。关于特定基因型-表型关联具有临床有效性的论断通常应涉及多条证据，至少应识别科学证据的主要来源和其他支持性证据。此外，为避免对支持某个论断的证据强度产生任何潜在误解，在适当情况下，论断应包括对与之相关的证据的明确描述。

1. **专业培训和利益冲突**

*专业培训*：FDA意识到许多不同类型的遗传学专业人员可能作为团队的一部分参与评价策划和过程（例如，遗传顾问、博士级科学家、医师）。变异评价人员的充分培训和专业知识对变异审查和评价的质量发挥重要作用。变异评价人员应已接受充分培训，并且应有相应方法来确保此类人员在随时间变化达到并保持优质标准。

*利益冲突*：如果利益冲突，尤其是经济利益冲突未得到适当缓解，则可能会带来偏见，损害遗传变异数据库中变异论断的质量以及对此类论断的信心。为了获得FDA认可，应努力将任何潜在利益冲突降至最低，并使之透明化。

1. **FDA的遗传变异数据库认可过程**

FDA认为，来自遗传变异数据库的数据和论断如果遵循本文件所讨论的建议，通常会构成支持上市前申请中临床有效性的有效科学证据。因此，FDA预期对可公开访问的遗传变异数据库及其论断实施认可过程，以简化对基于遗传和基因组的检测的上市前审查。本文件所讨论的遗传变异数据库认可过程类似于《FD&C法案》第514节规定的标准认可过程，但不会根据该条款进行。已认可遗传变异数据库中的具体变异论断和基础数据通常可由基于遗传和基因组的检测开发者提交，作为其上市前审查申请的一部分（如适用），在某些情况下无需提交有关该变异的其他临床数据。

可自愿参与FDA数据库认可过程，除了为保持认可所需的监督外，参与数据库的认可不会受到FDA的监督。对于希望接受自愿认可的遗传变异数据库管理员，本节介绍了FDA对遗传变异数据库认可的建议过程。当来自专利来源或未获FDA认可的遗传变异数据库的证据用于支持基于遗传和基因组的检测的临床性能时，有关这些证据来源的详细信息应包括在该检测的上市前申请中。

FDA预期将遗传变异数据库的认可过程分为三个步骤：（1）自愿提交有关数据库的详细信息；（2）FDA审查遗传变异数据库的政策和程序，以获得和维护数据并作出变异论断；以及（3）FDA对数据库的认可的维护。以上都将在下文进行详细讨论。

1. **遗传变异数据库的认可过程**
2. **认可申请**

遗传变异数据库管理员如果希望FDA将其论断视为支持基于遗传和基因组的检测的临床有效性的有效科学证据，应自愿向FDA提交遗传变异数据库的认可申请。FDA指出，此类要求可以是针对整个遗传变异数据库，或者经数据库管理员决定作为由数据库管理员定义的数据库子集。此类申请应证明本文件中的建议已得到遵循，或解释为何采取其他方法。FDA鼓励遗传变异数据库管理员通过Q-申请计划与FDA联系，寻求对其遗传变异数据库的认可。4关于数据库认可程序的更多信息以及认可申请说明，可登录FDA公共人类遗传变异数据库认可网页浏览。5

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

4关于Q-申请计划的更多信息，参见FDA指南文件《医疗器械申请的反馈请求：预申请计划和与美国食品药品监督管理局工作人员的会议 - 行业和FDA工作人员指南》 （https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm311176.pdf）

5*请参见*https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ PrecisionMedicine-MedicalDevices/ucm603675.htm.

1. **FDA对遗传变异数据库政策和程序的审查**

本节旨在向遗传变异数据库管理员提供更多信息，说明应向FDA工作人员提供何种类型的文件，进行遗传变异数据库的自愿认可。完整文件应涉及本指南中的所有建议。

在申请认可时应提交以下类型的文件，这些文件表明本指南中的建议已获得满足：

* 与本指南中建议有关的SOP、政策或其他文件，如：
* 遗传变异数据库的通用运作
* 个人可识别信息和受保护健康信息的保密性和隐私性
* 数据完整性和安全
* 策划、变异评价和再评价
* 策划、评价、隐私和安全以及其他相关活动的培训
* 评价SOP的确认研究
* 变异评价人员的资格和人员批准政策文件
* 数据保存计划
* 利益冲突政策和利益冲突披露
* 将所有建议文件通过网络链接向公众开放的承诺

申请应附有说明信，其中应详细说明以下信息：

* 遗传变异数据库论断所涉及变异类型的声明（例如，生殖系）
* 寻求认可的数据库范围或部分
* 联系点
* 公司名称
* 申请人认为提交的所有信息均真实、准确，未遗漏任何重大事实的声明。

作为其认可过程的一部分，FDA可能酌情验证变异论断子集，以确保其得到支持，并确保遗传变异数据库遵循其SOP。

在认可之前，FDA通常预期对这些信息进行保密，除非法律要求，否则不会公开披露。6在认可时，数据库管理员应将这些信息向公众开放，公众可访问遗传变异数据库网站进行查阅。FDA还预期在其网站上提供所有FDA认可的遗传变异数据库名单，以及关于这些数据库的其他相关公开信息（如认可决定总结）。

1. **FDA认可的维护**

FDA预期每年对FDA认可的数据库进行审查，但可能会酌情增加或减少审查频率，以验证这些数据库是否继续遵循其SOP以及本指南中的建议。

继续保持政策、程序和论断的透明度，将在保持对遗传变异数据库的信心从而保持对数据库的认可方面起到关键作用。FDA认为，用户和公众能够查阅有关遗传变异数据库的能力和局限性的信息至关重要，以便患者和医疗服务提供者可以做出充分知情的医疗决定。遗传变异数据库的管理员应在其网站上记录并公开对数据库SOP的任何变更或更新。FDA计划根据这些已记录并公开的透明信息，定期审查其对遗传变异数据库的认可。作为该过程的一部分，FDA将验证SOP的更新是否已如第IV节所述公开。FDA还可以“抽查”关于基因变异的论断，以确保这些论断继续得到支持，并确保遗传变异数据库继续遵循其SOP评价。如果遗传变异数据库未按照其认可规范予以维护，FDA可能撤销对其的认可。如果撤销认可，FDA将不可能认为来自此类遗传变异数据库的论断构成支持检测临床有效性的有效科学证据，FDA将评估何种监管措施对于此类论断支持的IVD而言更为合适。

1. **使用第三方**

FDA有一个针对合格医疗器械的既定第三方510(k)审查项目。7对于遗传变异数据库，FDA可能考虑在未来利用第三方来协助遗传变异数据库的认可。FDA寻求与那些在遗传变异数据库以及基于遗传和基因组的检测方面富有经验，并能遵守FDA政策（包括有关筛选利益冲突的政策）的相关方合作。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

6*参见，*例如：《FD&C法案》第 301(j)和 520(c)节、《商业秘密法案》（18 U.S.C.1905）、《信息自由法》（5 U.S.C.552）以及FDA在21 CFR第20部分的信息披露法规。

7有关其他信息（包括有关该主题的指南文件），请参见FDA的第三方审查项目网站 （https:/www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/ThirdParyReview/default.htm）。

1. **FDA认可的遗传变异数据库的数据和论断使用**

来自FDA认可的遗传变异数据库的数据通常构成有效科学证据，可用于支持在上市前申请中所提供的此类数据库论断中所体现的基因型-表型关系的临床有效性。根据该政策，FDA期望测试开发者能够使用FDA认可的遗传变异数据库来建立，至少是部分建立其测试的临床有效性。对于依靠FDA认可的遗传变异数据库进行的上市前申请，机构可能根据这些遗传变异数据库中发现的某些变异论断证据的充分性，决定无需提交任何其他有效科学证据来证明这些论断。

1. **1995年《文书削减法》**

本指南包含信息收集规定，须按照1995年《文书削减法》（《美国法典》第44章第3501-3520条）由预算管理办公室（OMB）对此类规定进行审查。

估计完成信息收集所需的时间为平均每个响应101小时，其中包括审查指令、搜索现有数据源、收集所需数据以及完成和审查信息收集所需的时间。请将有关耗时估计的意见发送至：

FDA PRA工作人员，

运营办公室，

美国食品药品监督管理局，

PRAStaff@fda.hhs.gov

除非显示当前有效的OMB控制编号，否则机构不得进行或发起信息收集，也不得要求患者针对信息收集给出回应。本次信息收集的OMB控制编号为0910-0850（失效日期为2021年3月31日）。

