行业和FDA工作人员指南

**II类特别控制指导性文件：乳腺癌预后的基因表达谱分析试验系统**

**文件发布日期: 2007年5月9日**

如果对本文件有疑问请联系 Reena Philip，电话301-796-6179 或者发送Email至[reena.philip@fda.hhs.gov](mailto:reena.philip@fda.hhs.gov).

|  |  |
| --- | --- |
| CDRH logo | 美国卫生与公众服务部  食品药品监督管理局  器械与放射健康中心  **体外诊断器械评估和安全办公室 免疫学和血液学器械部** |

**前言**

**公共评论**

书面评论和建议可以随时提交给食品药品监督管理局文档管理部，5630 Fishers Lane，1061室（HFA-305）, Rockville, MD，20852。或者，可以提交电子评论到[Regulations.gov](http://www.regulations.gov" \t "_blank)1。请使用文档编号2007D-0137标识贵公司的评论。可能直到文件下次修订或更新时，意见才会被机构受理。

**其他副本**

可从互联网获得其他副本。贵公司还可以发送电子邮件至dsmica@fda.hhs.gov索要指南的电子副本，或向301-847-8149发送传真索要硬拷贝。请使用文档编号（1627）来标识贵公司要求的指南。

**目录**

1. 简介
2. 背景
3. 范围
4. 健康风险
5. 器械描述
6. 预期用途
7. 试验方法
8. 试验算法
9. 试验结果
10. 性能特征
11. 预分析因素
12. 质量控制
13. 分析性能
14. 临床确认
15. 软件
16. 标签

**行业和FDA工作人员指南**

**II类特别控制指导性文件：乳腺癌预后的基因表达谱分析试验系统**

**I. 简介**

本指导性文件为特殊的控制指南，支持将用于乳腺癌预后的基因表达谱分析试验系统归为II类（特殊控制）。用于乳腺癌预后的基因表达谱试验系统是测量多个基因的RNA表达水平的器械，并且可以将该信息组合产生有助于预先诊断乳腺癌预后的特征（模式或分类模型或指数）。

本指南向制造商提供用于乳腺癌预后的基因表达谱试验系统关于准备上市前通告和标签的建议。本文中的建议适用于癌症预后的RNA表达试验，例如逆转录酶聚合酶链反应（RT-PCR）和基因表达微基质。在用于乳腺癌预后的基因表达试验系统中，将算法应用于这样的测量，产生医生可以用作预后标志物的结果，结合临床病理学因素，评估癌症复发的风险（例如远端转移）。

这种类型的预后试验是试验结果解释在预定义的一组特征（例如生物学特征（例如，在疾病的特定阶段的50岁以上的女性）患者结果的变化或预定义的治疗（例如，不接受辅助治疗的女性）。

用于乳腺癌预后的基因表达谱试验系统不旨在用于诊断，预测或检测对治疗的反应，或用于为患者选择最佳治疗。该指南不涉及预测标签，与预后标志物不同，因为预测标志物是预测对治疗的反应1。

本指南与联邦公报通告一起发布，表明乳腺癌预后的基因表达谱分析试验系统的分类。任何提交用于乳腺癌预后的基因表达谱分析试验系统的510（k）上市前通告的公司都需要解决本特殊控制指南中涉及的问题。然而，公司只需要表明其器械满足指南的建议或以某种其他方式提供等同性的安全性和有效性保证即可。

贵公司必须表明其器械通过满足本指南的建议或通过提供等同性的安全性和有效性保证的其他方法，解决本指南中所确定的安全和有效性问题。

**最小负担的方法**

本指导性文件中阐述的问题代表我们认为贵公司应在器械上市之前解决的问题。在制定本指南时，我们仔细考虑机构决策的相关法定标准。我们还考虑到贵公司在尝试遵循本指南和解决我们识别的问题时可能产生的负担。我们认为已经考虑了采用最小负担的办法来解决本指导性文件中提出的问题。但是，如果贵公司认为解决这些问题的方式较为复杂，则应遵循文件“**最小负担解决问题的建议方法**”中叙述的程序2。

**2. 背景**

FDA认为，结合一般控制，特殊控制将足以对乳腺癌预后的基因表达谱试验系统的安全性和有效性提供合理的保证。拟销售此通用类型器械的制造商应：（1）符合联邦食品药品和化妆品法案（简称法案）的一般控制，包括21 CFR 807子部分E中所述的上市前通告要求，（2）解决本指南中确定的与器械相关的具体健康风险，以及（3）在销售器械之前获得FDA的实质等同性认定。

本指导性文件确定乳腺癌预后基因表达谱分析试验系统的分类法规和产品代码（参见第三章 - 范围）。此外，本指导性文件的其他部分确定健康风险，并描述了如果制造商遵循并且与一般控制相结合，将通常解决与乳腺癌预后的基因表达谱试验系统相关的风险，并可以及时得到上市前通告（510（k））的审查和许可。本文件补充其他FDA关于提交上市前通告具体内容要求的文件。贵公司还应参考21 CFR 807.87和关于该主题的其他FDA文件，例如**上市前通告：510（k）3**。

FDA接受三种类型的上市前通告510（k）：传统4，特殊和简化5。已经制定申请特殊510（k）和简化510（k）的方法指南，协助FDA执行审查程序，并在“**新510（k）范式 - 在上市前通告中表明实质等同的替代方法；最终指南**6 ”中进行说明。简化510（k）提供简化审查510（k）数据的方法，依据FDA认可的共识标准、特殊控制或FDA指导性文件，并且提供最小负担的方式来展示新器械。关于简化510（k）和传统510（k）内容和格式的指导参见“传统和简化 510（k）的格式7”。此外，参见法案第514（c）（1）（B）条和FDA指南，“ 在实质性等效性认定中的使用标准8 ”可以了解到更多信息。特殊510（k）可供制造商考虑修改自己的已许可的器械。有关如何准备特殊510（k）的信息，参见“如何准备特殊510（k）9”。

**3. 范围**

本文档的范围限于21 CFR 866.6040（产品代码NYI）中所述的以下器械。

21 CFR 866.6040-用于乳腺癌预后的基因表达谱试验系统是测量多种基因的RNA表达水平的器械，并且将该信息组合以产生用于辅助之前诊断的乳腺癌预后的特征（模式或分类模型或指数）。

传统上讲，预后是为未治疗的患者保留的术语（在本文中，指未接受任何辅助治疗的患者）。然而，提供关于单一治疗方案（例如，仅用他莫昔芬治疗雌激素受体（ER）阳性的女性）的预测结果的信息也可以在乳腺癌预后方面具有临床有效性，并且可以归入本指南的范围内。

用于乳腺癌预后的基因表达谱试验系统可能需要用于临床多重试验系统的仪器。临床多重试验系统的仪器受21 CFR 862.2570管制。该类仪器的指南参见行业和FDA工作人员指南，**“II类特殊控制指导性文件：临床多重试验系统的仪器”**2。如果贵公司的乳腺癌预后基因表达谱试验系统包括临床多重试验系统仪器，贵公司可以在一个510（k）内提交试验系统和仪器的信息。如果仪器制造商选择只提交510（k）仪器，他们可以与试验系统的上市前通告一起提交。

**4.健康风险**

用于乳腺癌预后的基因表达谱试验系统旨在提供预后信息来辅助乳腺癌患者的临床评价。如果不按照指示操作，则可能导致错误的试验结果。假阳性结果将患者错误地分类为较高风险组，假阴性结果将患者错误地分类为较低风险组。癌症复发风险的错误分类可能导致不正确的预后，也给患者带来心理困扰、不准确的问诊，无法提供最优的护理。

在下表中，FDA确定通常与使用该器械相关的健康风险。本指导性文件中描述建议降低已识别风险的措施，如下表所示。贵公司应该在提交上市前通告之前进行风险分析，识别器械特有的风险。风险可能根据所使用的表达试验的类型、试验的预期用途、样品类型以及如何处理结果而不同。上市前通告应描述风险分析方法。如果贵公司选择使用替代方法来解决本文档中指出的风险，或发现本文档中附加的风险，贵公司应提供足够的详细信息来支持贵公司用于解决该风险的方法。

|  |  |
| --- | --- |
| **识别的风险** | **建议降低风险的措施** |
| 试验未能正确执行，例如，由于试剂、仪器、数据管理或软件的故障导致的不准确或结果缺失，可能造成假阳性结果或假阴性结果以及不正确的预后。 | 第6-7节 |
| 未能正确解释试验结果 | 第5节（见**试验结果**部分）和第8节 |

**5.器械描述**

在510（k）提交资料中，贵公司应该识别法规、产品代码和合法上市的比较器械。为了协助FDA有效审查贵公司的器械与比较器械所有方面的比较，贵公司应该列表概述比较器械和贵公司的器械之间的异同。

新器械审查中的关键问题是具体的预期用途，供试品类型和使用技术。除了描述性信息之外，贵公司还可以提交与器械技术相关的合适的同行评议参考文献资料，用以充分描述新器械。

贵公司应该包括以下描述性信息，充分表征贵公司用于乳腺癌预后的基因表达谱分析试验系统。

**预期用途**

预期用途应指明试验方法、试验的临床适应症以及试验所针对的特定人群。预期用途应该包括已经证明其临床表现的患者的临床和人口统计描述（例如，性别，年龄，淋巴结状态，阶段，肿瘤类型，肿瘤大小）。预期用途应指明试验是定性还是定量。如果试验预期是在单个实验室地点使用，则此信息应包括在预期用途中。

**试验方法**

贵公司应该详细描述贵公司器械的使用方法。例如，贵公司应该描述适用于贵公司的器械的以下内容：

•试验平台（例如，RT-PCR或表达基质）。

•数组的组成和空间布局或其他空间固定平台。

•试验元素的描述，特别是关于参数如用于标准化的基因，杂交指标和质量控制的描述。

•如何评估样品残留或污染的可能性。

•试验的限制因素（例如杂交的饱和水平，最大循环数）。

•对于基质：

o用于将探针材料连接到固体表面的方法。

o杂交条件，清洗程序和干燥条件（例如温度，时长）。

•目标序列的探针特异性，特别是假基因或序列相关基因存在时。

•样品收集和处理方法，从提取肿瘤或替代样品到处理样品。

•贵公司执行、提供或推荐给用户的RNA提取方法。

•确保样品提取物中RNA完整性的方法。

•提供或推荐使用的试剂组分及其在系统内的功能（例如缓冲液，酶，荧光染料，化学发光试剂，其他信号/扩增试剂）。

•器械所需的仪器，包括系统中的组件及其功能。

•仪器生成的输出类型和系统参数（例如，测量范围）。

•从原始数据到最终预后结果（例如，原始信号如何转换为预后信号）的计算路径。这包括全部软件控制，用于识别和处理数据集里的缺失值和明显问题。描述如何调整背景的归一化。

•贵公司推荐或提供给用户的外部控制。

•内部控制及其在系统中的具体功能的描述。

•如果适用，综述试验方法的相关同行评议的参考文献。

•非标准设备或方法的图片或照片（如果有）。

如果适用，应描述用于解决以下问题的质量控制设计规范：

•正确放置和鉴定试验特征（例如，探针）。

•对于其中靶分子将接触许多不同探针的多重试验，特异性和非特异性探针交叉杂交的潜力。

•防止探针交叉污染，适用于在制造过程中处理许多探针的多重试验。

**试验算法**

在这些类型的试验系统中用于预测乳腺癌预后的算法通常新颖，专业并且复杂，这也是试验系统最关键的要素之一。如果适用，贵公司应提供以下信息：

•算法架构和实现的详细描述。

•用于发现和确认试验中使用的模式或分类模型（通常称为“训练”和独立的“试验”集）数据集的详细描述，包括用于选择数据来源样本的原则（临床病史，人口统计学，矩阵，位置来源等），样本量的统计理由，以及贵公司在组装数据集时做出的任何假设。

•性能测量（使用独立临床数据集的内部确认和外部确认）及其获取方式的详细说明。

在一些情况下，器械和算法在产品开发期间随时间演变。贵公司应该提交使用最终器械获取的数据和提交资料中所描述的器械的最终算法。

**检测结果**

贵公司应该提供为临床医生而生成的试验报告（例如，打印输出）的示例。这些报告应包含足够的信息，方便由订购医生或其他保健专业人员给予解释。试验报告应参考临床验证数据集中的试验的性能（例如，“ 在临床群体中的该项试验，分析显示低风险患者在5年时具有92%的无转移存活率。高风险患者在5年时具有60%的无转移存活率”）。报告可以包含其他描述性信息，例如使用临床验证数据集计算的低风险和高风险患者的Kaplan-Meier生存曲线。

**6.性能特征**

在510（k）中，贵公司应详细说明用于评估以下所列所有性能特征的研究设计。

**预分析因素**

考虑预分析因素对高质量基因组试验至关重要。

*标本收集*

贵公司应该评估所推荐的全部样品的收集、运输和储存（例如，RNA保存固定剂，冷冻、固定石蜡包埋的肿瘤组织）。贵公司应确保按照试验标签上推荐的相同方式进行样品确认试验（例如，收集、储存、运输方法）。贵公司应该验证肿瘤切除和保存（例如，通过快速冷冻，固定或其他方法）之间允许的经过时间，确保标本均匀可接受。贵公司应该指定样品的运输条件。贵公司应确认运输条件足以确保样品的完整性，并且确定可接受的运输可变性限度（例如，运输时间，所需冷却剂的用量）。

贵公司对合适储存条件的确认应该包括样品和提取的RNA产物。

***RNA提取***

如果贵公司打算在试验试剂盒中提供用于提取和制备RNA的试剂，贵公司应该在预分析过程中确认其在每一步对产物的重复性、准确性和稳定性的影响，并且在510 （k）提交资料中描述贵公司的研究设计和结果。贵公司的外部站点研究（例如，重现性，方法对比）应该包括对预分析过程的评估。

如果贵公司不打算在试验试剂盒中提供用于RNA提取和制备的试剂，贵公司应提供试剂的规格来确保RNA质量产生正确的试验结果。规格的实例包括OD 260 / OD 280比，核糖体RNA比（28S / 18S）和RNA完整性的测量。贵公司不应推荐任何仅供研究使用（RUO）的试剂。

**质量控制**

这种类型的基因表达谱试验系统器械应该考虑几个水平的质量控制。对照应提供以下信息：1）样品/活检质量，2）RNA质量，3）过程质量。过程质量控制应反映整个过程，包括但不限于RNA标签、扩增、杂交、扫描和标准化。

对照应该接近样品的组成和RNA浓度，以便充分挑战系统，以及解决临界值周围的重现性。

贵公司应该描述关于质量控制和校准的以下内容：

•贵公司的系统随附或推荐的各种对照的性质和功能。这些对照应该使用户能够确定所有步骤和关键反应是否已经适当进行，没有交叉污染或杂交。

•用于值分配（相对或绝对）的方法以及对照和校准材料的确认（如果适用）。

•对照参数可用于检测仪器故障来满足所需规格。

**分析性能**

所有分析性能研究应使用器械的最终版本，而不是原型。贵公司应该评估试验系统的性能，包括RNA提取，从推荐用于试验的所有RNA来源里（例如，组织活检，针吸活检）。我们建议贵公司描述以下性能特征：

***样品要求***

贵公司应该确认指定的样本要求足以在贵公司声明的准确度和精确度标准内识别试验的诊断模式或分类模型。应确定：

•使用器械进行可接受的试验所需的最小组织量。

•产生可接受的结果所需的样品中肿瘤细胞的最小百分比（例如，通过苏木精和伊红（H＆E）染色试验）。

•坏死或出血组织的最大可接受百分比（如果适用）。

•试验的下限和上限，以RNA / cRNA浓度和肿瘤样本的量来表示，其中器械可以根据给定的精确度和准确度给出可靠的结果。

对于使用复杂算法产生特征（模式或分类模型或指数）的试验，RNA浓度的上限和下限和/或肿瘤细胞的百分比不应影响试验结果，正如精密测量所示。

***分析特异性/干扰***

在适用的情况下，贵公司应评估器械的非特异性扩增、非特异性杂交和交叉杂交的可能性。

潜在的干扰物质可以存在于样本（例如，脂肪组织，血液）中，并且可以在采集样本期间（例如，诸如挤压假象的环境效应）和样品制备期间引入。因此，贵公司的RNA规格应足以排除可能的干扰物质造成的任何影响。

***临界值***

贵公司应该在提交资料中解释如何确定临界值以及如何确认临界值。应使用适合于分类模型开发策略的统计方法确定临界值。如果试验具有不明确区域，贵公司应该解释如何确定不明确区域的限制。器械确定的临界值（和可疑区域，如果适用）的性能应该在与其定义的预期用途一致的独立人群中确认。

***精确度（重复性/重现性）***

贵公司应该提供数据证明系统的精确度（即重复性/重现性）。CLSI文件“ 临床化学器械的精确性能评价”（CLSI指南EP5-A）和“用于定性试验性能评价的用户方案””（CLSI指南EP-12A）包括指南条款，可能有助于开发实验设计、计算和建立性能要求的格式。理想情况下，贵公司应该确定精密研究中所有试验变异性的来源。贵公司应该为每个可报告的分类模型在整个范围内（例如，高风险，低风险，边界）建立性能特征。影响精确度的其他因素包括以下几点：

•确保在重现性试验中使用的样品来自试验现场的临床标本（例如，组织活检），使用贵公司计划在试验标识上推荐的程序。

•如果试验旨在多个实验室进行，包括三个或更多个场所，每个场所应有多名操作人员。操作人员应该在教育和经验方面可以反映试验的潜在用户。贵公司应该提供对用户上市后试验的培训。

•如果试验旨在单个实验室进行，则该实验室应有多名操作者。

•包括多个产品批次（例如，多个批次的试剂，用于RT-PCR的多个引物和探针，多个批次的基质）和多台仪器。

•使用适当的试验样本代表每一类可以检测的试验（例如，高风险，低风险，临界）。

•如果适用，进行染料反转实验，确保染料掺入没有偏倚。

•如果适用，说明样品标签程序的重现性。

在510（k）中的研究设计描述中，贵公司应该确定哪些因素（例如仪器校准，试剂批号和操作人员）在评估期间保持不变，哪些因素会发生变化，并描述用于评估数据的计算和统计分析。

***稳定性研究***

贵公司应对研究设计进行描述，确定试剂和仪器的实时稳定性（如果适用）用于加强稳定性和强调试验条件和结果。对于每一研究，贵公司应该描述如何选择验收标准值。

***仪器确认***

对于测量和分类多个信号的仪器和系统以及以前未放行的其他复杂实验室仪器，参见指导性文件：“**II类特殊控制指导性文件：临床多重试验系统的仪器， ”3获取有关贵公司应该提供哪些类型的数据来支持FDA许可该仪器的信息**。

**临床确认**

贵公司应该提供临床研究数据，支持器械的适应症和要求。临床确认研究应使用预期使用人群的患者样本，并独立于贵公司用于开发特征（模式或分类模型或指数）的标本。贵公司应该描述每个临床研究的方案（包括入选和排除标准，研究终点，验收标准），并研究如何支持所提出的预期用途。贵公司应该一同提交临床确认研究处理数据（即预测结果）的原始数据。

对于临床确认研究，验证数据集应包括从不同地理位置的至少三个临床中心收集的临床样品。研究将优选在美国人群中进行。如果研究在美国境外进行，贵公司需要记录该研究与美国临床实践和人口统计学的相关性。

如果贵公司的特定器械的临床有效性和可用性由既定的科学框架和足够的证据支持，那么贵公司可以提交同行评审的参考资料作为支持。这些参考资料应包括试验适当人群的多项研究。如果文献不足以支持贵公司的适应症，贵公司应进行研究来支持该器械有关适应症的声明。如果能够采取适当的措施来识别并消除或减轻研究组中的任何偏倚，则可以接受对之前收集的库存样品的回顾性分析。我们建议贵公司与FDA讨论研究的具体方案，确定是否符合要求。

***临床结果对比的准确性：***

*临床真实性：*为了让FDA能够判断贵公司器械的性能，贵公司应该定义临床验证研究中所有患者的临床结果的测量过程以及获得测量的方法。

*终点：*贵公司应该为器械设定适当的预后终点。实例包括1）从手术到远端转移的时间，2）总体存活（定义为从手术到任何原因死亡的时间），和3）无病生存（定义为从手术到任何复发的时间 - 局部或区域，第二乳腺原发性，远端转移或任何原因的死亡）。例如，Kaplan-Meier，乘积极限法可以用于显示这三个端点中的一个或多个的时间-事件曲线。也可以包括95％的固定时间间隔的双侧置信区间，但是实际时间可以随着预期使用人群而不同（例如，5年时的事件可能与一些患者组相关，但对于其他患者组则不太相关）。或者，如果满足模型假设，则可以使用连续值风险描述符（例如，风险比）。

*确认策略：*贵公司应该提供用于确认基因特征的方法。这应包括临床方案和统计分析计划。临床数据应该是在基因特征的开发中未使用的新数据集，并且患者应该代表器械的预期使用人群。对于统计方法，可以考虑“危险比”估计法（对时间-事件数据使用统计学方法进行计算的一种估计）来量化高危组对比低危组的事件的相对风险。用于确认的统计分析计划应该包括关于在临床研究中目标相对风险的假设，例如，可以通过基因表达谱x估计5年内发生转移性癌症的风险。假设的相对风险应该是临床上相关的差异，确认基因特征作为预后标签。应确定临床研究的规模以获得足够的统计学数据来证明这一假设。注意，在纵向研究中，将检查一些患者，例如，如果女性在研究结束之前死于不相关的原因（例如心脏病）;然而，我们期望所有这些情况都包括在分析中。许多统计方法依赖于贵公司在提交510（k）之前应该检查的假设（例如，Cox回归模型中的比例风险）。贵公司应提供此临床验证研究的总计，包括研究中患者的描述性统计数据，以及特定患者组的生存曲线或与贵公司的终点相关的风险估计值（例如，5年内患者发生转移性疾病的估计比例4）

预后性能可以根据转移性疾病的概率或风险测量如下：

•P（5年内无转移性疾病，假定器械结果为“ 转移性疾病的低风险”），

•P（5年内有转移性疾病，假定器械结果为“转移性疾病的高风险”）。

注意，（1）与负预测值的定义一致，（2）与正预测值一致。我们要求贵公司报告每个值的95%置信区间。在关键临床研究中“5年内的转移性疾病”的流行程度会影响性能。因此，贵公司应该报告研究期内目标终点的患病率。

除了初步分析器械的结果之外，贵公司还应分析证明器械是“增值的”，并提供有关预后的更多信息，即使已考虑医生可获得的临床数据。在乳腺癌中，存在来自提供预后价值的多种来源的信息。（例如，常规评估患者的年龄，雌激素受体状态，肿瘤大小和等级）。贵公司应该提供信息证明与目前临床实践中获得的常规信息相比，器械具有更好的预后价值。可以考虑使用Cox回归模型。

需要考虑的临床信息可能随着目标研究组而变化。我们建议贵公司在开展研究之前与FDA讨论研究的具体方案。

**研究样品**

虽然前瞻性样本是首选的，但是来自库存的良好表征的样本可以用于贵公司的临床确认研究，前提是没有收集或选择偏倚，并且可获得患者病史和适当的结果信息。5贵公司应该充分描述选择（入选/排除）标准，并表征样本的相关特征或限制（无论是前瞻性还是来自库存）。贵公司应该描述患者的人口统计学和疾病特征，以及相关结果在预期用途和研究人群中的普遍性。贵公司应该以最小化偏差来源的方式选择样品，例如样品完整性，储存时间和肿瘤大小。我们建议贵公司在使用库存样品进行关键性研究之前咨询FDA。

贵公司应该使用预期用途中声明的所有基质的临床样品（如冷冻，福尔马林固定，石蜡包埋（FFPE）或集中在任何核酸防腐剂里），证明从临床材料可以获得正确的结果。合适的样品量取决于一些因素，诸如精确度/重现性，干扰和其他试验性能特征等。我们建议贵公司使用统计方法来说明支持研究的样本量。对于在临床研究中使用的样品，贵公司应提供数据，证明回顾性检查样品的储存和运输不会影响试验结果。

**样品收集和处理条件**

贵公司应该在推荐的时间和温度条件下等分存储/运输的样品进行分析，评估推荐的储存时间和温度对样品稳定性和回收率的影响，并且经过指定数量的冻融循环（如果适用）。对于这些类型的研究，贵公司应该为所有样品稳定性参数指定验收标准。

**7.软件**

如果贵公司的系统包含软件，则应根据关注水平提交详细的软件文档（参见：**“医疗器械中软件上市前提交内容的指南”**6）。贵公司应该在降低危害之前确定关注水平。这种类型的体外诊断试剂通常被认为是中等关注水平，因为软件缺陷可能间接影响患者并且可能导致受伤，由于医疗保健提供者和患者不能获得准确的信息。

贵公司应该在准备FDA审查的软件文档时酌情包括以下几点：

* 软件设计的完整描述。贵公司的软件不应包含设计用于支持除预期用途之外的用途的实用程序。贵公司还应该考虑设计中的隐私和安全问题。关于其中一些问题的信息可以在关于健康保险携带和责任法案（HIPAA）的“医疗保健行业的管理简化10”中找到。
* 基于有关器械设计的重要思考以及子系统组件的故障影响的危害分析，例如信号检测和分析，数据存储，系统通信和网络安全与不正确的患者报告，仪器故障和操作人员安全。
* 提交软件版本的完整验证和确认（V＆V）活动的文档，用于证明实质等同性。贵公司还应提交关于确认试验软件与任何仪器软件兼容性的信息。
* 如果贵公司在510（k）中包括的信息基于已发布版本之外的版本，请识别510（k）中的所有差异，并详细说明这些差异（包括任何未解决的异常）如何影响器械的安全性和有效性。

以下的附加参考文献可以协助贵公司根据符合FDA法规的良好软件生命周期实践开发和维护器械。

•软件确认的一般原则：行业和FDA工作人员的最终指南11。

•针对医疗器械中现有软件使用的指南；最终版12。

•21 CFR 820.3013子部分C - 质量体系规范的设计控制。

•ISO 14971-1；医疗器械 - 风险管理 - 第1部分：风险分析的应用。

•AAMI SW68：2001；医疗器械软件 - 软件生命周期过程。

**8.标签**

上市前通告应包括足够详细的标签，以满足21 CFR 807.87（e）的要求。虽然申请510（k）不需要最终标签，但体外诊断试剂的最终标签在该产品引入州际商业之前必须符合21C.FR809.10的要求。以下建议旨在协助贵公司准备符合这些要求的标签。

对于预期在实验室场所进行的试验，包装说明书不作为器械包装的一部分进行分发，制造商应通过510（k）总结的参考链接和/或在FDA 510（k）公开可见的数据库<http://www.accessdata.fda.gov>网站的试验报告表格中给用户提供可用的标签信息。

**预期用途**

预期用途应指明试验方法、试验的临床适应症以及试验所针对的特定人群。预期用途应该包括已经证明其临床表现的患者的临床和人口统计描述（例如，性别，年龄，淋巴结状态，阶段，肿瘤类型，肿瘤大小）。预期用途应指明试验是定性还是定量。如果试验预期是在单个实验室地点使用，则此信息应包括在预期用途中。

**器械描述**

贵公司应该描述器械使用的试验方法。

**一般程序**

贵公司应包括对分析程序的一般描述，从医生抽样到（包括）结果报告。

**使用说明书**

贵公司应清晰简明地描述特定器械的技术特征以及如何使用该器械。使用说明书应鼓励用户熟悉器械的功能，并包括如何以安全有效的方式使用器械。

贵公司应包括处理和存储说明。贵公司应该向用户描述在开放和密闭存储条件下产品的稳定性（即截止日期）。

**质量控制**

贵公司应该在包装说明书中提供质量控制建议。这应包括试验中所使用的控制类型以及清楚解释控制材料的预期结果。

**注意事项，警告和局限性**

  贵公司应该清楚地描述标签中的任何试验局限性。本节应包括医生在试验之前需要了解的局限性和警告内容。

除了与贵公司的试验相关的局限性和警告，用于乳腺癌预后的基因表达谱试验系统应包含以下限制：

•该试验结果不应用于诊断。

•该试验结果不应用于对治疗方案的预测反应或选择最佳治疗方案。

•该试验结果不应用于排除治疗方案。

•声明解释结果仅限于研究中使用的患者样品库，例如，该研究仅使用未接受辅助治疗的女性的库存样品，或本研究中的女性只代表某些人群。

**性能特征**

贵公司应该在包装中包括研究设计的总结以及第6节中描述的研究结果，以协助用户解释试验结果。本节应包括临床（即医疗）和分析（即技术）性能特征的描述。临床表现特征应包括临床研究验证总结。分析性能特征应包括研究结果和方法的描述。

**结果解释**

贵公司应该清楚定义用于传达患者特异性结果的“ 分类”， “ 模式”， “ 评分”或“ 指数”。报告中引用的预后终点（例如远端转移时间或总生存期和无病生存期）应基于临床确认器械的临床试验结果。

**预期值**

本节应包括试验的预期值和结果解释（例如，高风险表示参考组中的x%的患者在5年内发生远端转移，复发评分7表示...）。其还应包括用于确定预期值的人群的样本数、年龄、性别和人口统计。

1. Sargent DJ，Conley BA，Allegra C，Collette L。癌症治疗试验中的预测性标签确认的临床试验设计。临床肿瘤学杂志。2005；23（9）：2020 - 2027。

2.“II类特殊控制指导性文件：临床多重试验系统的仪器14”

3.“II类特殊控制指导性文件：临床多重试验系统的仪器15”

4.本节中使用5年作为最小时间点的示例。一些研究中可能终点超过五年。

5.FDA指南中讨论使用库存剩余样本“使用不能单独识别的剩余人体标本进行体外诊断器械研究的知情同意指南”16。

6.“医疗器械中软件上市前提交的指南17”。

