基因测序仪临床评价注册审查指导原则

（征求意见稿）

本指导原则旨在指导注册申请人对基因测序仪注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是对基因测序仪的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用。若不适用，需具体阐述理由并提供相应的科学依据，同时依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是在现行法规、标准体系和当前科学认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

本指导原则适用于高通量测序的基因测序仪采用通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据或通过自身临床试验数据进行临床评价。

目前高通量基因测序技术即指第二代测序技术或下一代测序（Next Generation Sequencing 或NGS）技术，其技术特征是：（1）通过测定单元的高度并行化来实现高通量（如每次运行获得数百Mb及Gb序列）；（2）由于化学、物理等原理的限制，序列读长较短，一般在150～200bp（个别原理可以实现600bp，比如焦磷酸测序法）；（3）核心技术成熟。使用的元件（比如Flow Cell、硅基阵列、微流控电导结构等）的加工技术（一般在微米尺度以上）技术成熟，器件结构和性能不具有挑战性。其主流平台包括：（1）DNA聚合酶循环测序法（单色或多色荧光底物标记）；（2）DNA连接酶循环测序法（单色或多色荧光底物标记）；（3）焦磷酸循环测序法（原理一：单色或多色底物荧光；原理二：电学传感器）。基于其他技术的基因测序仪产品，可参照本指导原则相关适用条款并结合产品特点准备注册申报资料。

本指导原则适用于申请产品注册和相关许可事项变更的产品。

申请人应当按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求提交临床评价资料，选择通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据进行分析评价，或者临床试验这两种评价路径中适用的任一方式，提交相应的临床评价资料。

二、通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据进行分析评价要求

（一）同品种基因测序仪判定

注册申请人可按照通则中“同品种医疗器械”的定义和判定，选择对比产品，并根据产品特征选择合适的对比项目，基于详实的研究结果，分析拟申报产品和同品种产品是否存在差异。

申请人所选取的同品种基因测序仪，其与拟申报产品工作原理相同、关键模块相同，其数据质量（包含所测序列中每个碱基的准确度：一般为仪器或分析软件系统的碱基判定时特有的质量值（quality score））、一次运行（run）的数据产量（包括平均产量、最大产量、产量在质量Q值在不同质量阈值下的平均产量等）、测序在一定质量阈值下的平均读长（可包括高质量的最长读长和最短可用读长等）、仪器指定的不同测序模式、不同测序模式产生的数据量和运行时间差异等关键指标，不应显著差异于拟申报产品。

对比项目包括但不限于附件1所列举的项目。对比内容包括定性和定量数据、验证和确认结果，应详述二者的相同性和差异性，对差异性是否对产品的安全有效性产生不利影响，应通过拟申报产品自身的数据进行验证和/或确认。对于相同性，也应提交充分的证据。

（二）拟申报产品与对比产品的评价关系

根据《医疗器械临床评价技术指导原则》中规定的评价路径可知，拟申报产品与对比产品关系有两种，或为同品种产品，或为非同品种产品，如为同品种产品，还需对两者之间的差异是否对产品安全性、有效性产生不利影响进行进一步评价。

针对拟申报产品与对比产品的差异，注册申请人需分析差异性是否对产品的安全性和有效性产生不利影响，将拟申报产品自身的数据作为支持性资料，如申报产品的非临床研究数据、临床文献数据、临床经验数据、针对差异性的临床试验数据等。注册申请人还需进一步评价差异是否影响性能参数，以及影响的程度和范围，必要时提供临床试验数据进行确认。

针对申报产品的生化原理（包括但不限于酶学反应、信号发生、信号源强度等）、物理原理（包括但不限于信号采集部件、光源、滤光器件等）、碱基质量判断软件（包括但不限于碱基判断算法、核心数据集、错误率评估、系统弱点评估等）、系统集成原理和性能（包括但不限于：系统结构、核心模块、系统操控软件、操控人需求、可靠性等）等基本性能等通过功能测试过程与同品种产品进行对比。

与同品种产品相比，申报产品的性能指标、数据质量不低于对比产品时，可认为申报产品基本符合同品种产品预期的临床应用要求；若申报产品的关键模块、产品结构、主要功能等与同品种产品具有显著差异，且该差异影响申报产品的性能指标，尤其是影响数据质量时，注册申请人还需开展对应差异的临床试验，对申报产品性能是否满足临床使用需要进行确认。

不同情形评价关系所需提交的支持性资料不尽相同，具体内容见表1，表1给出的具体情况举例可能不能涵盖所有情况，申请人应根据拟申报产品的具体情况进行列举和判定，并给出判定的具体理由。

表1 拟申报产品与对比产品关系及需提交资料类型表

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 拟申报产品与对比产品关系 | 拟申报产品与对比产品差异类型 | 具体情况举例 | 需提交  资料类型 |
| 属于同品种（差异评价路径可参考附件3） | 通常提交非临床研究可能充分证明的差异 | 1.拟申报产品适用范围不超出对比产品。  2.拟申报产品芯片密度与对比产品相当，仅数量不一致，后期信号数据处理基本一致。  3.拟申报产品流动槽支架的性能与对比产品不一致。  4.拟申报产品流体自动化模块的性能与对比产品不一致。  5.拟申报产品缓冲剂吸管装置的性能与对比产品不一致。  以上差异未造成性能差异和数据质量下降。 | 通常提交非临床研究可能充分证明的差异：非临床研究、和/或临床文献数据、和/或临床经验数据 |
| 需要提交临床试验资料的差异 | 1.拟申报产品适用范围多于对比产品。  2.拟申报产品软件组件的主要功能、核心算法（信号采集、信号建模、信号纠错等）与对比产品不一致。  3.拟申报产品芯片设计构架、密度及后期信号数据处理等关键功能有较大差异。 | 针对差异的临床试验资料 |
| 不属于同品种 |  | 1.拟申报产品的工作原理与对比产品不相同。  2.拟申报产品的检测原理和判读方法与对比产品不相同。  3.拟申报产品的使用环境与对比产品不相同。如台式、便携式与落地式。  4.拟申报产品关键模块的原理与对比产品不一致。如成像模块的原理不一致。  5.拟申报产品的性能与对比产品差异较大。 | 重新选择同品种产品进行比较或补充针对产品的临床试验资料 |

（三）证明差异对产品的安全性、有效性未产生不利影响的支持性资料（临床经验数据、临床文献数据、非临床研究等）

支持性资料中应明确说明拟申报产品与同品种基因测序仪的差异；详细说明针对拟申报产品与同品种基因测序仪的差异进行的研究方式及研究结果，提供的研究证据应证明拟申报产品与同品种基因测序仪的差异对产品临床使用的安全性和有效性带来的收益/影响。

1.申请人应当完整地列出拟申报产品与同品种基因测序仪的所有差异点，并说明这些差异点的相互关系。若不同差异点之间存在相关性或相互影响，则应提供单个差异点影响的研究证据和关联性差异点共存时影响的研究证据。

2.申请人应当根据拟申报产品与同品种基因测序仪的具体差异点提供相应的支持性资料，资料的类型和数量应根据拟申报产品和对比产品的差异点对产品安全性、有效性的影响进行确定。

（四）针对差异性的非临床研究资料

根据拟申报产品与同品种产品的差异性分析，申请人应当对拟申报产品与对比产品的差异性及各差异点对产品安全性和有效性的影响进行全面评估，针对差异分别列出所进行的非临床研究的内容和结果，包括但不仅限内部研究资料或验证报告等。

基于拟申报产品和同品种基因测序仪的对比结果，如果非临床研究、临床文献数据、临床经验数据等无法充分地证明该差异对产品安全性和有效性的影响，则申请人应提供相应的临床试验资料。

（五）针对适用范围项目的对比，应提供的临床数据

针对适用范围项目的对比，相同点应提交同品种产品的临床数据以及申报产品的非临床数据作为支持性资料，对于较同品种产品增加的适用范围，应提交申报产品的临床试验数据，同时可提交其他支持性资料。

支持性资料为临床文献数据时，申请人应根据拟申报产品与同品种产品的差异点，合理选择临床文献数据库，准确设置检索词，进行全面的科学文献检索，完成文献检索和筛选方案、文献检索和筛选报告。

支持性资料为临床经验数据时，在综合考虑、科学分析拟申报产品与同品种产品差异的基础上，可提供临床经验数据收集内容，包括对已完成的临床试验、不良事件、与临床风险相关的纠正措施等数据的收集。

临床文献和经验数据的支持性资料应重点分析适用范围项目的对比。其中可应用于临床项目应考虑选择不同变异类型、不同核酸类型的检测项目。并充分分析项目中的数据质量。对于数据质量进行比较和充分评价。

支持性资料、同品种医疗器械临床使用获得的数据的收集、同品种医疗器械临床数据分析评价方法、临床评价报告撰写等方面的具体内容可参照《医疗器械临床评价技术指导原则》的相关规定。

三、临床试验路径

临床试验的开展、方案的制定以及报告的撰写均应符合相关法规及《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求，如相关法规、文件有更新，临床试验应符合更新后的要求。下面仅说明该类产品临床试验中应关注的重点问题。

（一）临床试验机构

应选择不少于两家（含两家）符合要求的临床试验机构开展临床试验。临床试验机构应具备相应的检测资质和人员。

（二）临床试验目的及设计

1. 临床试验目的

证明申报产品与已上市同类产品临床性能的一致性。

2.对比方法的选择

对于已有同类产品上市的临床研究，可以选择临床参考方法或已在中国境内上市的同类产品作为对照。如选同类产品作为对照，建议选择目前在临床检测方面使用状况良好的机型，应注意申报产品的适用范围不应超过同类产品的适用范围，同时应提供对照产品的信息，如生产企业、型号、适用范围等。如申报产品的适用范围超过已批准上市同类产品，则可与同类产品作为对照对相同的适用范围进行评价，并应另外选择临床参考方法作为对比方法，对超出同类产品的适用范围进行临床评价。

对于无同类已上市产品的临床研究，可选择临床参考方法作为对比方法进行比较研究，以评价申报产品的临床性能。

临床试验中还应对申报产品和对照产品/方法检测结果不一致样本进行分析，以明确结果不一致的原因。

临床参考方法可委托第三方机构检测，但应在临床试验方案中予以明确。

3.验证项目的选择

应根据申报产品所声称的适用范围，选择代表性的检测项目进行临床评价，同时应考虑到不同样本类型。

如申报产品的适用范围为对来源于人体样本的人脱氧核糖核酸（DNA）进行测序，以检测基因序列变化。至少应选择人类基因靶向测序以及非靶向测序项目进行评价。其中人类基因靶向测序，建议选择肿瘤组织的基因突变为对象，应包括代表性的突变类型，如点突变、小片段的插入/缺失、拷贝数变化。如适用范围还包括核糖核酸（RNA）的测序，即将RNA逆转录成DNA后进行测序，则还应对基因融合（如ALK融合）进行验证。

如申报产品的适用范围不限于人DNA，则应增加病原体检测项目，不建议采用宏基因组测序的方式进行临床试验。病原体应来自于人体样本，包括病毒、细菌、真菌等，每种类别各选一种代表性项目进行评价。如同时包括RNA，则还应选择至少一种RNA病原体进行评价。

应根据临床试验中所选择的临床项目，制定受试者的选择标准，即入选和排除标准。同时受试者年龄、性别分布应均衡合理，充分考虑人种、地域差异对试验结果的影响。

4. 临床评价指标

主要评价指标一般为检测准确性（灵敏度、特异度）或检测一致性（阳性/阴性符合率、总符合率、Kappa值等），主要评价指标应能够满足评价产品临床性能的要求。

次要评价指标一般包括仪器功能、稳定性、使用便捷性、使用安全性等。

同时申请人还应对临床试验检测项目进行数据质量的分析。

5.样本量估算

为实现样本代替总体的目的，临床试验需要一定的受试者数量（样本量）。样本量一般以临床试验的主要评价指标进行估算。需在临床试验方案中说明样本量估算的相关要素及其确定依据、样本量的具体计算方法。主要评价指标的相关参数根据已有临床数据和小样本可行性试验（如有）的结果来估算，需要在临床试验方案中明确这些估计值的确定依据。一般情况下，Ⅰ类错误概率α设定为双侧0.05或单侧0.025，Ⅱ类错误概率β设定为不大于0.2，预期受试者脱落和方案违背的比例不大于0.2，申请人可根据产品特征和试验设计的具体情形采用不同的取值，需充分论证其合理性。

如临床试验采用申报产品与已上市同类产品进行比较研究的试验设计，建议采用单组目标值法样本量公式估算最低样本量。



公式中，n为样本量；Z1-α、Z1-β为显著性水平和把握度的标准正态分布的分数位，P0为评价指标的临床可接受标准，PT为试验用体外诊断试剂评价指标预期值。

对于所选择进行临床验证的代表性项目大类，如人类基因靶向测序，总样本量应满足统计学要求，其中每种代表性的突变类型均应有一定例数。

临床试验中如采用多中心临床，则所有中心临床样本总数应满足统计学要求，如采用非多中心临床，则每家临床机构样本量应均满足统计学要求。

6.统计分析

应选择合适的统计方法对临床试验结果进行统计分析，对于申报产品与参考方法/已上市同类产品的一致性评价，一般选择2×2表的形式总结两种产品的检测结果，并据此计算灵敏度/特异度、阳性/阴性符合率、Kappa值等指标及其95%置信区间。

对于不一致样本，应进行原因分析。如临床试验方案规定采用其他方法进行确认，则确认结果不应纳入统计分析。

（三）质量控制

临床试验开始前，建议进行临床试验的预试验，以熟悉并掌握相关试验方法的操作、仪器、技术性能等，最大限度控制试验误差。整个试验过程都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

五、决策是否开展医疗器械临床试验

对于具有下列情形之一的产品，通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据进行分析评价无法充分证明产品安全性、有效性的，应当进行临床试验，包括：

1.拟申报产品或拟申报产品的某关键模块（含软件）具有全新的技术特性，或者数据质量具有显著差异。

2.拟申报产品具有新的临床预期使用场景和功能，且该功能从未在境内获得批准。

3.针对与同品种医疗器械之间的差异，若不能通过非临床研究数据、临床应用数据等证据资料证明申报产品的安全性和有效性，申请人需要考虑通过临床试验来获得临床数据。

具体决策是否开展医疗器械临床试验可参照附件2和附件3，并提供充分的依据。

六、参考文献

[1]《医疗器械临床评价技术指导原则》（2015年第14号通告）

[2] YY/T 1723-2020《高通量基因测序仪》[S]

七、起草单位

起草单位：国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

附件：1. 拟申报产品与同品种基因测序仪对比表

2. 同品种比对路径

3. 基因测序仪同品种比对差异评价路径

附件1

拟申报产品与同品种基因测序仪对比表

1.基本原理

1.1拟申报产品和同品种产品的工作原理应一致。应详述核心结构模块和原理，包括：样本来源和处理（包括片段化、定向扩增、定向捕获或纯化等）、生化原理（包括催化酶、底物标记、荧光化学、试剂保存、硅基表面处理等）、物理原理（光学或电学模块并行化、信号采集、信号处理、液路设计、废液收集处理等）、碱基判断和质量评估原理（包括信号采集处理、质量评估、序列组装等核心算法和软件来源）等。

1.2产品类型应明确台式、便携式、大型仪器。

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | | 对比项目 | 同品种产品 | 拟申报产品 | 差异性 | 支持性资料概述 | 备注 |
|
| 基本原理 | 1.1 | 工作原理 |  |  |  |  |  |
| 1.1.1 | 生化原理 |  |  |  |  |  |
| 1.1.2 | 物理原理 |  |  |  |  |  |
| 1.1.3 | 信号放大和采集原理 |  |  |  |  |  |
| 1.1.4 | 信号处理原理（信号建模、转换、纠错） |  |  |  |  |  |
|  | 1.1.5 | 碱基识别和质量评估原理 |  |  |  |  |  |
|  | 1.1.6 | 高通量、并行化原理 |  |  |  |  |  |
|  | 1.1.7 | 液路系统 |  |  |  |  |  |
|  | 1.1.8 | 信号放大和采集原理 |  |  |  |  |  |
|  |  | ... |  |  |  |  |  |
|  | 1.2 | 产品类型 |  |  |  |  |  |

2.结构组成

2.1产品组成应包括描述申报产品的所有结构组成。对成像模块、流动槽支架、流体自动化模块、缓冲剂吸管装置等功能模块、主体模块等核心结构模块进行逐项详细比对。

2.2核心部件应至少对加样装置、恒温反应装置、芯片、信号采集、检测器及其原件技术要求进行对比。

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | | 对比项目 | 同品种产品 | 拟申报产品 | 差异性 | 支持性资料概述 | 备注 |
|
| 结构组成 | 2.1 | 产品组成 |  |  |  |  |  |
|  |  | ... |  |  |  |  |  |
| 2.2 | 核心部件 |  |  |  |  |  |
| 2.2.1 | 流体液路系统 |  |  |  |  |  |
| 2.2.2 | 恒温反应装置 |  |  |  |  |  |
|  | 2.2.3 | 芯片设计构架 |  |  |  |  |  |
|  | 2.2.4 | 恒温反应装置 |  |  |  |  |  |
|  | 2.2.5 | 信号采集处理装置 |  |  |  |  |  |
|  |  | ... |  |  |  |  |  |

3.性能要求

3.1性能参数应包括 最大数据量/run\*run，reads长度，突变类型以及人与病原体的检测性能，并对数据质量进行充分评价。

3.2反应模式及时间应包括所有的反应模式如PE150，PE250，SE35等。

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | | 对比项目 | 同品种产品 | 拟申报产品 | 差异性 | 支持性资料概述 | 备注 |
|
| 性能要求 | 3.1 | 性能参数 |  |  |  |  |  |
| 3.2 | 功能参数 |  |  |  |  |  |
|  |  | 反应模式及用时 |  |  |  |  |  |
|  |  | ... |  |  |  |  |  |

4.软件核心功能及算法

4.1对比产品的软件核心功能及算法

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | | 对比项目 | 同品种产品 | 拟申报产品 | 差异性 | 支持性资料概述 | 备注 |
|
| 软件核心功能 | 4.1 | 运行控制 |  |  |  |  |  |
| 4.2 | 状态监控 |  |  |  |  |  |
|  | 4.3 | 碱基识别 |  |  |  |  |  |
|  | 4.4 | 数据质控 |  |  |  |  |  |
|  | 4.5 | 结果判读 |  |  |  |  |  |
|  |  | ... |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

5.适用范围及预期用途

5.1样本类型通常包括血清、全血、组织、FFPE及其他含有人类以及各种病原体的核酸的样本类型等，可采用代表性样本类型（根据样本中基因组特征）。

5.2变异类型通常包括点突变、插入缺少、结构变异等变异类型。

5.3检测的核酸样本类型通常包括人类基因组DNA、细胞内RNA、细胞外循环DNA或RNA，病原体DNA或RNA等。所有各类不同来源的RNA均须逆转录成互补DNA后才能用于测序。

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | | 对比项目 | 同品种产品 | 拟申报产品 | 差异性 | 支持性资料概述 | 备注 |
|
| 适用范围预期用途 | 5.1 | 预期用途 |  |  |  |  |  |
| 5.2 | 代表性样本类型 |  |  |  |  |  |
| 5.3 | 可完成试验项目 |  |  |  |  |  |
| 5.4 | 变异类型 |  |  |  |  |  |
| 5.5 | 检测的核酸类型 |  |  |  |  |  |
| 5.6 | 使用环境 |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

6.配套要求

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | | 对比项目 | 同品种产品 | 拟申报产品 | 差异性 | 支持性资料概述 | 备注 |
|
| 配套要求 | 6.1 | 上机文库质量要求 |  |  |  |  |  |
| 6.2 | 样本来源和处理（包括片段化、定向扩增、定向捕获或纯化等） |  |  |  |  |  |
|  | 6.3 | 配套使用的测序通用试剂要求 |  |  |  |  |  |
|  |  | ... |  |  |  |  |  |

7.安全性评价

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 安全性  评价 | 7.1 | 通用电气安全 |  |  |  |  |  |
| 7.2 | 专用安全 |  |  |  |  |  |
|  | 7.3 | 网络安全 |  |  |  |  |  |

8.其他

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 对比项目 | 同品种产品 | 拟申报产品 | 差异性 | 支持性资料概述 | 备注 |
| 8 | 标签 |  |  |  |  |  |
| 9 | 产品说明书 |  |  |  |  |  |
| 10 | 禁忌症 |  |  |  |  |  |
| 11 | 防范措施和警告 |  |  |  |  |  |
| 12 | 产品符合的国家/行业标准 |  |  |  |  |  |
|  | ... |  |  |  |  |  |

以上所列出的内容为拟申报产品与同品种基因测序仪对比需要具体考虑的事项，申请人可根据产品特点增加对比项目。

附件2

通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据进行分析评价路径

医疗器械

与同品种医疗器械是否存在差异性？

对同品种医疗器械临床文献和/或临床经验数据进行收集、分析

不能通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据进行分析评价。注册申请人需按照规定提交相应临床试验资料。

是

否

否

是

形成临床评价报告，完成临床评价

是否可通过申报产品的非临床研究资料、和／或临床文献数据、和／或临床经验数据、和／或针对差异性在中国境内开展的临床试验资料证明差异性对产品的安全有效性未产生不利影响

附件3

同品种比对差异评价路径

属于同品种，

且存在差异

差异是否可能影响性能指标

或数据质量及适用范围？

是

是否需要进行临床项目比对试验？

是

否

否

提供样本数据统计及相应的数据质量评价表，及提供相应研发资料

补充针对差异的申报产品的临床试验资料

提交申报产品的非临床研究资料、临床文献数据、临床经验数据，提交相应的数据质量评价（结果：低于/不低于）

低于

不低于

形成临床评价报告，完成临床评价