附件3

幽门螺杆菌23S rRNA基因突变检测试剂临床试验资料技术审评要点

本审评要点旨在指导注册申请人对幽门螺杆菌23S rRNA基因突变检测试剂产品注册临床试验的开展及临床试验资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评临床试验资料提供参考。

本审评要点是对幽门螺杆菌23S rRNA基因突变检测试剂产品临床试验资料的一般要求，注册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，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对临床试验资料的内容进行充实和细化。

一、适用范围

本审评要点适用于幽门螺杆菌23S rRNA基因突变检测试剂产品注册的临床试验的开展。

本审评要点所指幽门螺杆菌23S rRNA基因突变检测试剂是指用于体外定性检测幽门螺杆菌感染患者胃黏膜组织样本中幽门螺杆菌23S rRNA基因A2142G、A2143G和A2142C点突变的体外诊断试剂。用于幽门螺杆菌克拉霉素耐药的临床辅助诊断，为临床医生评估个体中幽门螺杆菌的耐药特性提供参考。试剂适用于幽门螺杆菌感染且临床认为有必要采用胃黏膜组织进行幽门螺杆菌耐药诊断的患者。

具体临床应用时，临床医生需结合病例的实际情况进行判断，不能以本试剂检测结果作为临床诊断的唯一依据。

此类产品一般包含幽门螺杆菌保守序列的核酸检测质控，只有当该质控阳性时才能进行后续突变检测结果的判定。

适用方法学包括：PCR-荧光探针法。

按现行《体外诊断试剂分类子目录》，该产品分类编码为6840，管理类别为三类。

二、临床研究

（一）临床试验机构的选择

选择不少于3家具备相应条件且按照规定备案的医疗器械临床试验机构。

（二）临床试验设计类型

临床试验应至少从以下几方面进行临床性能评价：

第一部分，针对试验体外诊断试剂用于幽门螺杆菌克拉霉素耐药的辅助诊断用途，采用试验体外诊断试剂与幽门螺杆菌克拉霉素体外药敏试验（如：E-test）进行比较研究。

第二部分，针对各突变位点的检测性能，采用试验体外诊断试剂与Sanger测序法（或已上市同类产品）进行对比试验。

此外，建议针对幽门螺杆菌保守序列核酸检测的质控反应进行检测性能评价，采用试验体外诊断试剂与Sanger测序法（或已上市同类产品）进行对比试验。

（三）病例入组标准

针对与幽门螺杆菌克拉霉素体外药敏试验的比较研究，入组人群应为幽门螺杆菌感染、胃黏膜组织幽门螺杆菌培养阳性的患者。

针对突变位点检测性能评价，入组人群可包括各种临床诊断方法判定为幽门螺杆菌感染患者。

针对幽门螺杆菌保守序列核酸检测质控反应的检测性能评价，入组人群应包括幽门螺杆菌感染患者和有相似症状的其他需要鉴别诊断的疾病患者。

（四）样本量要求

针对与幽门螺杆菌克拉霉素体外药敏试验的比较研究，建议采用适当的方法进行最低样本量估算。其中克拉霉素耐药样本例数和克拉霉素敏感样本例数均应满足统计学要求。

针对突变位点检测性能评价，各突变位点均应有一定的阳性例数（建议罕见位点不少于20例，常见位点分别满足统计学要求），阴性例数均应满足统计学要求。

针对幽门螺杆菌保守序列核酸检测质控反应的检测性能评价，幽门螺杆菌核酸阳性和阴性例数应分别满足统计学要求。

（五）临床评价指标和统计学分析

一般采用四格表方式对两种试剂/方法检测结果进行总结，计算灵敏度、特异度或阳性/阴性符合率，并计算95%置信区间。对于两种试剂/方法检测结果不一致的样本，应采用合理的方法进行复核，并对差异原因进行分析。如无需复核，应说明理由。

评价指标：

针对与幽门螺杆菌克拉霉素体外药敏试验的比较研究，依据已有的研究数据，试验体外诊断试剂临床灵敏度（表观耐药样本中检出突变阳性的百分数）95%置信区间下限一般不低于90%，临床特异度（表观敏感样本中检出突变阴性的百分数）95%置信区间下限一般不低于80%。申请人应依据具体产品的研究数据和临床需求合理设定评价指标的可接受标准。

针对突变位点检测性能评价以及幽门螺杆菌保守序列核酸检测质控反应的检测性能评价，依据已有的研究数据，常见突变位点的阳性符合率和阴性符合率95%置信区间下限一般不低于95%，罕见突变位点阳性符合率和阴性符合率点估计值一般不低于95%。

本要点仅针对幽门螺杆菌23S rRNA基因突变检测试剂临床试验中重点关注的内容，其他内容应遵循体外诊断试剂相关法规、文件的要求。