附件1

医疗器械临床评价技术指导原则

（征求意见稿）

1. 编制目的

 医疗器械临床评价是指注册申请人通过临床文献资料、临床经验数据、临床试验等信息对产品是否满足使用要求或者适用范围进行确认的过程。本指导原则旨在为注册申请人进行临床评价提供技术指导，同时也为食品药品监督管理部门对临床评价资料的审评提供技术参考。

1. 法规依据

（一）《医疗器械监督管理条例》（国务院令第650号）；

（二）《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）；

（三）医疗器械临床试验质量管理相关规定。

1. 适用范围

 本指导原则适用于第二类、第三类医疗器械注册申报时的临床评价工作，不适用于按医疗器械管理的体外诊断试剂的临床评价工作。

1. 列入《免于进行临床试验的医疗器械目录》产品的临床评价要求

对于列入《免于进行临床试验的医疗器械目录》（以下简称《目录》）产品的临床评价，注册申请人需将申报产品与《目录》所述内容进行对比以判定申报产品是否为列入《目录》产品。

列入《目录》产品是指与《目录》所述的产品名称、产品描述、预期用途具有等同性的产品。注册申请人对申报产品的相关信息与《目录》所述内容进行对比，论述其相同性和差异性。当二者的差异性对产品的安全有效性不产生影响时，认为二者具有等同性。

注册申请时需提交的临床评价资料为申报产品与《目录》产品的对比表及附件（格式见附件1）。

1. 通过同品种医疗器械临床数据进行临床评价的一般要求
2. **基本原则**

通过同品种医疗器械临床数据进行临床评价应全面、客观，需将收集的临床性能和安全性数据、有利的和不利的数据均纳入分析。临床评价的深度和广度、需要的数据类型和数据量应与产品的设计、关键技术、预期用途和风险程度相适应，也应与非临床研究的水平和程度相适应。同品种医疗器械临床数据的证据强度不应低于进行临床试验获得的数据。

临床评价应对产品的适用范围（如适用人群、适用部位、与人体接触方式、适应证、疾病的程度和阶段、使用环境等）、使用方法、禁忌症、防范措施、警告等临床使用信息进行确认。注册申请人通过临床评价应得出以下结论：在正常使用条件下，产品可达到预期性能；与预期受益相比较，产品的风险可接受；产品的性能和安全性均可得到适当的证据支持。

通过现有的临床数据无法进行产品的安全有效性评价时，注册申请人需在中国境内按照相关规定开展临床试验。

1. **同品种医疗器械的对比和判定**

1.同品种医疗器械的定义

同品种医疗器械（不含体外诊断类医疗器械）是指与申报产品在基本原理、结构组成、制造材料（有源类产品为与人体接触部分的制造材料）、生产工艺、性能要求、安全性评价、符合标准、预期用途等方面具有等同性的已在中国上市的产品。

同品种体外诊断类医疗器械是指方法原理、产品设计、结构功能、性能特征、适用范围等方面具有等同性的已在中国上市的产品。

2.同品种医疗器械的对比和判定

注册申请人通过同品种医疗器械的临床数据对申报产品进行临床评价时，需论证申报产品与同品种产品的等同性。将申报产品与同品种产品进行对比，详述二者的相同性和差异性。对比项目应包括但不限于附件2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。建议以列表形式提供对比信息（格式见附件3）。对于特定产品，若存在不适用的项目，应说明不适用的理由。当申报产品与同品种产品的差异性对申报产品的安全有效性未产生影响时，认为二者具有等同性。申报产品与同品种产品的差异性对申报产品的安全有效性是否产生影响可通过非临床研究和/或在中国境内进行的临床试验进行验证和/或确认。

1. **评价路径**

根据申报产品与同品种产品的等同性是否需通过非临床研究和/或临床试验进行验证和/或确认、通过现有的临床数据进行临床评价是否充分的不同情形，设置不同的评价路径。具体评价路径见附件4。

1. **同品种医疗器械临床数据的收集**

注册申请人可通过在中国境内和境外合法获得的同品种医疗器械的临床数据进行临床评价。临床数据可来自公开发表的科学文献、临床经验数据。本条款对同品种医疗器械临床数据的收集提出建议，注册申请人可依据产品的具体情形选择合适的数据来源和收集方法。收集的临床数据应充分满足产品安全性及有效性评价的需要。

1.临床文献数据的收集

采用文献数据进行临床评价时，文献的查准、查全与临床数据的可靠性、全面性密切相关。建议考虑的文献检索和筛选要素见附件5。在文献检索开展前，需制定文献检索和筛选方案（内容及格式见附件6）。在文献检索和筛选完成后，需编制文献检索和筛选报告（内容及格式见附件7）。临床文献的检索和筛选应具有可重复性。文献检索和筛选人员应当具有相应的专业知识和实践经验。

2．临床经验数据的收集

（1）已完成的临床研究

按照临床研究的设计类型，可分为前瞻性研究、回顾性研究、随机对照研究、非随机对照研究、单组研究、病例报告等。注册申请人需提供伦理委员会意见（如适用）、临床研究方案和临床研究报告。

（2）不良事件资料库

包括生产企业建立的投诉和不良事件资料库，以及各国监管机构发布的不良事件资料库，如国家食品药品监督管理总局发布的《医疗器械不良事件信息通报》、《医疗器械警戒快讯》，美国食品药品管理局申请人与用户机构设备使用数据库（MAUDE），英国医疗器械警报（MDA）等。注册申请人需提供申报产品在各国的上市时间、累积销售量、投诉及不良事件数量、投诉及不良事件的原因归类、各类别原因的投诉及不良事件数量、投诉及不良事件是否与产品有关等信息。对于严重不良事件，应以列表的形式提供事件描述、原因分析、处理方式和处理结果等具体信息。

（3）与临床风险相关的纠正措施

提供产品在各国销售期间，与临床风险相关的纠正措施（如召回、公告、警告等）的具体信息、采取的风险控制措施等。

1. **根据同品种医疗器械的临床数据进行临床评价**

1.数据的质量评价

不同质量的临床数据具有不同的证据强度。建议将纳入分析的临床数据按照公认的临床证据水平评价标准（如牛津循证医学中心制定的临床证据水平评价标准等）进行分级。由于研究设计缺陷等原因不适于进行产品性能评价的临床数据，可能仍适用于产品的安全性评价。

2.数据集的建立

根据数据类型、数据质量的不同，可将收集的临床数据归纳成多个数据集。注册申请人亦可根据不同的评价目的分别建立数据集，如某些产品的临床性能和/或安全性存在人种差异，为评价中国人群使用该产品的安全性和/或有效性，可建立中国人群的数据集。

3.数据的统计分析

需选择合适的数据分析方法对不同的数据集进行统计分析。多个研究结果组成的数据集的分析方法包括定性分析和定量分析。定性分析是对多个研究结果进行分析、总结，但未经定量统计合并。定量分析是应用统计学方法对多个研究结果进行定量统计合并的过程。定量分析通过对多个研究结果的定量合并，增大样本含量，减少偏倚和误差，提高论证强度和可信度。对于设计、适用范围相对成熟、风险程度相对较低的申报产品，对定量分析的需要程度相对较低。

4.临床评价

综合不同数据集的分析结果，做出器械是否临床安全有效的结论。通过现有的临床数据评价产品的安全有效性不充分时，需针对不足部分在中国境内补充开展临床试验。临床评价完成后需编制临床评价报告（格式见附件8），在注册申请时作为临床评价资料提交。

1. **其他问题**

现有数据不充分时补充开展的临床试验以及为论证申报产品与同品种产品的等同性而开展的临床试验，均应当按照医疗器械临床试验质量管理规范的要求，在有资质的临床试验机构内进行。

 六、通过临床试验进行临床评价的要求

需要进行临床试验的，应当按照医疗器械临床试验质量管理规范的要求，在取得资质的临床试验机构内进行。提交的临床评价资料应当包括临床试验方案和临床试验报告。

附件1

申报产品与《目录》产品的对比表

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 比较项目 | 目录产品 | 申报产品 | 差异性 | 支持性资料注 |
| 产品名称 |  |  |  |  |
| 产品描述 |  |  |  |  |
| 适用范围 |  |  |  |  |

注：支持性资料是指申报产品与《目录》产品的差异性对申报产品的安全有效性不产生影响的理由和依据，可以附件的形式提供。

附件2

申报产品与同品种产品的对比项目及结论要求

（无源医疗器械）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 无源医疗器械 | 对比项目 | 对比结论 |
| 1.基本原理 | 具有等同性 |
| 2.结构组成 |
| 3.生产工艺 |
| 4.制造材料（如材料牌号、动物源性材料、同种异体材料、成分、药物成分、生物活性物质、符合的标准等信息） |
| 5.性能要求 |
| 6.安全性评价（如生物相容性、生物安全性等） |
| 7.产品符合的国家/行业标准 |
| 8.适用范围：（1）适用人群（2）适用部位（3）与人体接触方式（4）适应证（5）适用的疾病阶段和程度（6）使用环境 |
| 9.使用方法 |
| 10.禁忌症 |
| 11.防范措施和警告 |
| 12.交付状态 |
| 13.灭菌方式 |
| 14.包装 |
| 15.标签 |
| 16.产品说明书 |

申报产品与同品种产品的对比项目及结论要求

（有源医疗器械）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 有源医疗器械 | 对比项目 | 对比结论 |
| 1.基本原理（1）工作原理（2）作用机理 | 具有等同性 |
| 2.结构组成：（1）产品组成（2）核心部件 |
| 3.生产工艺 |
| 4.与人体接触部分的制造材料（如材料牌号、动物源性材料、同种异体材料、成分、药物成分、生物活性物质、符合标准等信息） |
| 5.性能要求（1）性能参数（2）功能参数 |
| 6.安全性评价（如生物相容性、生物安全性、电气安全性、辐射安全性等） |
| 7.软件组件（核心算法） |
| 8.产品符合的国家/行业标准 |
| 9.适用范围：（1）适用人群（2）适用部位（3）与人体接触方式（4）适应证（5）适用的疾病阶段和程度（6）使用环境 |
| 10.使用方法 |
| 11.禁忌症 |
| 12.防范措施和警告 |
| 13.灭菌方式 |
| 14.包装 |
| 15.标签 |
| 16.产品说明书 |

注：不含体外诊断类医疗器械。

申报产品与同品种产品的对比项目及结论要求

（体外诊断类医疗器械）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 体外诊断类医疗器械 | 对比项目 | 对比结论 |
| 1.方法原理（如抗原抗体反应、化学发光法、校准方法等） | 一致 |
| 2.产品设计（如分析前、中、后的模块设置，样本处理及检测方式等） | 具有等同性 |
| 3.结构功能（建议以图表示） |
| 4.产品性能（如：检测限、精密度、线性等） |
| 5.样本类型 |
| 6.产品技术要求 |
| 7.适用范围 |
| 8.使用方法 |
| 9.软件组件 |
| 10.标签 |
| 11.产品说明书 |

附件3

 申报产品与同品种产品对比表的格式

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 比较项目 | 同品种产品 | 申报产品 | 差异性 | 支持性资料注 |
| 基本原理 |  |  |  |  |
| 结构组成 |  |  |  |  |
| …… |  |  |  |  |
| …… |  |  |  |  |
| …… |  |  |  |  |

注：支持性资料是为证明申报产品与同品种产品的差异性对申报产品的安全有效性不产生不利影响时，进行的非临床研究和/或临床试验的相关资料；若认为不需进行非临床研究和临床试验，请说明理由。支持性资料以临床试验报告附件的形式提供。

附件4

通过同品种医疗器械的临床数据进行临床评价的路径

与同品种产品的等同性是否需通过非临床研究和/或床试验进行验证和/或确认？

临床评价

是否充分？

临床评价完成

在中国境内

进行补充临床试验

否

是

通过同品种产品的临床数据进行临床评价

通过非临床研究和/或临床试验证明与同品种产品的等同性

是

否

附件5

建议考虑的文献检索和筛选要素

一、检索数据库

注册申请人需根据申报产品的具体情况（如设计特征、适用范围等）选择检索数据库，并在方案中论述选择的理由。数据库的选择应具有全面性，可考虑的数据库类型举例如下。

1.科学数据库：如美国《医学索引》（Medline）、荷兰《医学文摘》（EM）、中国期刊全文数据库等。

2.临床试验数据库：如科克伦对照试验注册中心（CENTRAL）、临床试验注册资料库（ClinicalTrials.gov）等。

3.系统评价数据库：如科克伦（Cochrane）图书馆等。

4.专业数据库：如诊断测试索引数据库（MEDION）、骨关节登记数据库等。

二、检索途径、检索词、检索词的逻辑关系

为全面、准确的检索出申报产品的临床文献，应综合考虑检索途径的选择、检索词的选择和各检索词间逻辑关系的配置，制定科学的检索策略。常见的检索途径包括主题词检索、关键词检索、摘要检索、全文检索等。检索词应与选择的检索途径相适应，考虑因素如产品的通用名称、商品名称、生产企业、基本原理、结构组成、制造材料、设计特征、关键技术、适用范围等。进行检索词逻辑组配时, 应正确地选用逻辑算符来表达检索词之间的逻辑关系，如逻辑或（OR）扩大检索范围，逻辑与（AND）缩小检索范围。应在检索方案中论述检索途径、检索词、检索词逻辑关系的确定理由。

三、文献筛选流程和筛选标准

对于检出文献的筛选，建议按照图1设定的步骤进行。注册申请人根据文献的题名和摘要，筛选出可能符合要求的文献；根据文献全文，筛选出纳入分析的文献；根据全文仍不能确定是否纳入分析的文献，需与作者联系以做出判断。

文献的筛选标准，即文献的纳入和排除标准，应明确、具有可操作性。

四、文献检索和筛选结果的输出

文献检索和筛选结果的输出形式包括题名、摘要及全文。经筛选纳入临床评价的文献应提供全文。

阅读文献的题目及摘要

符合筛选标准？

阅读全文

符合筛选标准？

纳入分析

与作者联系

排除文献

符合筛选标准？

是

否

是

是

否

否

不确定

图1建议的文献筛选流程

附件6

文献检索和筛选方案

器械名称：

型号规格：

检索的时间范围：

检索数据库：

检索数据库的选择理由：

检索途径：

检索词：

检索词的逻辑组配：

检索途径、检索词、检索词的逻辑组配的确定理由：

检索结果的输出形式：

文献筛选流程：

文献的筛选标准：

文献的筛选标准的制定理由：

文献筛选结果的输出形式：

文献检索和筛选人员姓名：

附件7

文献检索和筛选报告

器械名称：

型号规格：

检索的时间范围：

检索数据库：

检索途径：

检索词：

检索词的逻辑组配：

检索结果的输出：

检索偏离的描述、原因及对结果的影响：

文献筛选流程：

文献的筛选标准：

排除的文献：

排除理由：

文献筛选结果的输出：

筛选偏离的描述、原因及对结果的影响：

注：检索和筛选出的文献建议以“作者 题名 期刊名称 发表年代 卷数（期数） 页码”的格式列表。

文献检索和筛选人员签名：

时间：

附件8

**通过同品种医疗器械临床数据**

**进行的临床评价报告**

产品名称：

型号规格：

完成人员签名：

完成时间：

一、申报产品和同品种产品概述

分别概述申报产品和同品种产品的基本原理、结构组成、制造材料（有源类产品为与人体接触部分的制造材料）、主要生产工艺、适用范围（如适用人群、适用部位、与人体接触方式、适应证、适用的疾病阶段和程度、使用环境等）、使用方法等信息。

二、申报产品与同品种产品的对比

1. 申报产品与同品种产品的对比表（格式见附件3）。
2. 证明申报产品与同品种产品的差异性对申报产品的安全有效性不产生影响的支持性资料。

1.非临床研究资料：

(1)研究概述；

(2)非临床研究报告。

2.临床试验资料：

(1)试验概述；

(2)临床试验方案、伦理委员会批件和临床试验报告。

3.其他支持性资料：

(1)资料概述；

(2)资料全文。

三、评价路径

描述选择的评价路径。

四、数据的收集、分析和评价

根据产品的具体情形选择适合的数据来源和收集方法。根据数据类型、数据质量、评价目的的不同，将收集的数据归纳成不同的数据集，进行分析和评价。按照本指导原则正文的相关要求提供各类数据的完整信息，以相应数据集附件的形式提供。各数据集举例如下：

1. **临床研究数据集**

1.数据概述：如数据来源、数据类型、数据质量等信息；

2.分析方法：明确具体的分析方法及选择理由；

3.数据分析：包括数据的汇总、分析过程、分析结果；

4.对分析结果的解释和评价：

5.附件：如涉及的文献全文、伦理委员会批件（如适用）、临床研究方案、临床研究报告等。

1. **投诉和不良事件数据集**

1.数据概述：

2.分析方法：明确具体的分析方法及选择理由；

3.数据分析：包括数据的汇总、分析过程、分析结果；

4.对分析结果的解释和评价：

5.附件：各国上市时间、累积销售量、投诉及不良事件数量、投诉及不良事件的原因归类、各类别原因的投诉及不良事件数量、投诉及不良事件是否与产品有关等信息。对于严重不良事件，应以列表的形式提供事件描述、原因分析、处理方式和处理结果等具体信息。

1. **与临床风险相关的纠正措施数据集**

1.数据概述：

2.数据分析和评价：

3.附件：与临床风险相关的纠正措施（如召回、公告、警告等）的具体信息、采取的风险控制措施等。

1. **中国人群数据集**

1.数据概述：如数据来源等信息；

2.分析方法：明确具体的分析方法及选择理由；

3.数据分析：包括数据的汇总、分析过程、分析结果；

4.对分析结果的解释和评价：

5.附件：各类数据的完整信息。

注：数据集数量不限，由注册申请人根据实际情况编制。

**（五）多个数据集的综合评价**

五、补充临床试验

通过现有的临床数据评价产品的安全有效性不充分时，针对不足部分在中国境内补充进行的临床试验

（一）试验概述；

（二）伦理委员会意见、临床试验方案、临床试验报告。

六、结论

七、说明