医疗器械产品受益-风险评估注册技术审查指导原则（征求意见稿）

本指导原则旨在为注册申请人和审评机构在医疗器械上市前申报和评审过程中需要进行受益-风险评估时应考虑的主要因素。通过受益-风险评估表，列出统一的申请/审评考虑因素，有利于提高上市前评审过程的可预测性、一致性和透明度。

本指导原则是供申请人和审评机构使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规及当前认知水平下制定的，随着法规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。

1. 范围

本指导原则阐释了审评机构在医疗器械技术审评过程中需要进行受益-风险评估时应考虑的主要因素。本指导原则中讨论的概念适用于从设计到销售的医疗器械设计开发过程。因此，在设计、临床前测试、临床评价各阶段，应考虑本指导原则中规定的受益-风险因素。

1. 法规依据

**（一）安全、有效**

《医疗器械监督管理条例》第一条　为了保证医疗器械的安全、有效，保障人体健康和生命安全，制定本条例。

《医疗器械注册管理办法》第三条　医疗器械注册是食品药品监督管理部门根据医疗器械注册申请人的申请，依照法定程序，对其拟上市医疗器械的安全性、有效性研究及其结果进行系统评价，以决定是否同意其申请的过程。

《医疗器械注册管理办法》第十一条　申请人或者备案人申请注册或者办理备案，应当遵循医疗器械安全有效基本要求，保证研制过程规范，所有数据真实、完整和可溯源。

**（二）受益-风险评估**

医疗器械注册申报资料附件8 《医疗器械安全有效基本要求清单》通用原则A6 “所有风险以及非预期影响应最小化并可接受，保证在正常使用中受益大于风险”。

1. 受益-风险评估中考虑的因素

**（一）器械受益的评估**

可能的受益：通过单独或总体考虑以下因素进行评估：在器械的预期用途范围内，包括目标人群范围内，考虑可能受益的以下各因素。这些评估因素的内容是提示性的，通过这些因素或方法从数据中得出推论，而非提供器械相关数据要求。

**1.受益的类型**

包括但不限于器械对临床应用、患者健康及目标人群中患者满意度的影响（如改善患者自理能力、提高生活质量、患者功能恢复、提高生存率、预防功能丧失以及改善症状等）。这些指示临床受益的终点通常可以直接测量，但在某些情况下可能需要使用经过验证的替代终点证明。对于诊断器械，可能需要按照器械的公众健康受益评估，因为此类器械能够识别特定的疾病并由此预防疾病的传播，预测将来疾病的发生，提供疾病的早期诊断，或者识别该给定疗法更可能受益的患者。

**2.受益的大小**

通常使用评分量表、根据特定评价终点或评估是否达到了预定的健康阈值等评估受益。通过评分量表测定的改变、终点改善或恶化、参与者健康情况改变等，我们可以评估患者受益的大小。同时考虑不同人群受益大小的变化。

**3.受益的概率**

根据提供的数据，有可能预测哪些患者将会受益。数据可能表明，在目标人群中只有小部分患者受益，或者在整个目标人群患者中某种受益经常发生。另外也有可能的是，不同的患者亚组获得的受益不同，或同种受益的程度不同。如果可以识别亚组，则指定器械适用于该亚组患者。此外，在权衡受益和风险时应同时考虑受益和风险的大小和概率。与大部分参与者获得小的受益相比，小部分参与者获得大的受益可能导致不同的判定结果。举例来说，对于某种大的受益，即使仅有少数人获益，也可判定其受益大于风险；对于小的受益，除非受益人群众多，否则不可判定受益大于风险。

**4.效果的持续时间**

有些治疗方法是治愈性的，有些需要长期重复治疗。一般来讲，治疗效果的持续时间可能会直接影响其受益的确定。必须长期重复的治疗可能引入更大的风险，或者受益可能会随着治疗的重复而逐渐减弱。

**（二）器械风险的评估**

应综合考虑以下因素评估可能的风险／伤害的程度：

**1. 与器械的使用有关的伤害事件的严重程度、类型、数量和发生率**

（1）器械相关的严重伤害-因使用器械而引起，有下列情况之一者视为严重伤害：危及生命；导致机体功能的永久性伤害或者机体结构的永久性损伤；必须采取医疗措施才能避免上述永久性伤害或者损伤。

（2）器械相关的非严重伤害-因使用器械而引起，且不满足严重伤害的其他伤害。

（3）使用中的并发症-不属于严重或一般不良事件，且不是因器械使用而直接引起的伤害。举例来说，由于器械植入而引起的麻醉相关的并发症。对于体外诊断器械产品，采集人体样本所带来的风险也应予以考虑。

**2. 伤害事件的概率**

预期使用人群中，预计将会遭遇伤害事件的人数比例。在概率计算过程中应考虑该事件是发生一次还是多次。举例来说，在100人中，有5名患者发生伤害事件，伤害事件概率是5%，如果这5名患者中，有人多次发生伤害事件，则实际结果将高于5%。

1. **伤害事件的持续时间**

有些器械可能会导致暂时的、轻微的伤害；有些器械可能会导致重复但可逆的伤害；而有些器械可能会导致永久性的、不可逆的伤害。审评机构将考虑伤害的严重性及其持续时间。

1. **假阳性或假阴性诊断结果引起的风险**

假阳性和假阴性相关风险可以是多种的。举例来说，如果某种诊断器械给出了假阳性结果，患者可能接受不必要的治疗（并导致伴随该治疗出现的所有风险），或可能被误诊某种严重疾病。如果诊断器械给出了假阴性结果，患者可能无法接受有效治疗（并由此错过治疗带来的受益），或未被得出正确的疾病诊断。

还应考虑使用某种器械可能引起的不同类型伤害事件的数量，以及它们累积产生的影响的严重性。当多个伤害事件同时发生时，将产生更大的累积影响。举例来说，一个伤害事件在单独发生时被视为轻微影响，但当它与其他伤害事件一同发生时，则可能对患者产生重大的累积影响。

**（三）在评估器械可能的受益和风险时考虑的其他因素**

**1. 不确定性**

器械受益和风险的确定程度是评估受益-风险时应考虑的一个因素。诸如临床试验设计不合理、实施质量不佳，或者数据分析不充分等因素，可能导致研究结果的确定性降低。此外，对于在试验设计中无法对研究者和参与者设盲的器械类型，有时很难区分真实效果和安慰剂效应；研究结果的可重复性、分析方法的确认、其他类似研究的结果，以及研究是否为同类首次或独立研究等因素都会影响确定性水平；试验结果对预期治疗和使用人群的可推广性非常重要。举例来说，如果该器械使用者需要经过深层次培训或达到专业化水平，则试验结果可能并不适合推广到更广泛的医生群体；如果该器械预期用于诊断亚组人群的某种疾病，则可能无法推广到一般人群。总之，考虑临床试验人群对预期的适用人群的代表性非常重要。

**2. 以患者为中心的评估和患者报告结果（PRO）**

以患者为中心的衡量标准，例如经过验证的、与健康有关的生活质量指标和其他患者报告结果（PRO）（指患者疼痛或身体机能的评级或评分），可帮助患者和医务人员讨论和决定治疗方案，并且可以作为产品受益方面的证据。这类型衡量标准可以使医生站在患者角度，更好地量化器械产生的影响，并帮助患者在了解更多信息的情况下做出决定。

**3. 疾病的表征**

疾病的治疗或诊断情况、临床表现、对患者的影响方式、诊断后是否需要治疗、如何治疗、病史及治疗进展（如病情是日渐好转还是恶化，预计其概率分别是多少）等均为审评机构进行疾病表征以及确定受益与风险时考虑的重要因素。

**4. 患者的观点**

如果风险是可识别、可确定的，患者的风险接受水平会存在差异，而这种差异将影响患者个体决定，即与可能获得的受益相比，风险是否可接受。在做出批准受益风险决策时，审评机构发现相当一部分患者对受益与风险的观点表现为愿意承受非常高等级的风险以获得可能的受益，尤其是该受益可以改善生活质量的情况下。不仅是单方面评估，患者偏好的评估还应考虑患者是否愿意使用器械，是否愿意接受风险以换取可能的受益，以及评估患者如何权衡不同治疗方案的风险与受益。

患者偏好研究可以提供患者如何评价受益与风险的观点。在众多治疗的结果或其他特征中，患者对特定方案或选项的选择意愿和接受程度会有所不同，将患者对不同治疗方案的选择意愿和接受程度进行定性定量的评估，即为患者偏好信息。审评机构还可以考虑看护人（例如父母）和医务人员对特定器械的受益风险评估的相关性的偏好。

与患者风险承受能力和其它以患者为中心的评估标准的设定将视情况而定。考虑因素包括疾病的性质、状况、现有可采用的治疗手段，以及其受益风险。

在评估这些数据时，有些患者为实现较低的受益愿意承担非常高的风险，而其它患者则更加排斥风险。因此，在确定器械是否有效时，审评机构将考虑构成患者观点中有意义的受益的因素，因为某些患者可能比其他患者更重视受益。应注意，如果某种器械对所有适用的患者来说，可能的风险均超过可能的受益，则审评机构将判定使用该器械本身是不合理的。

患者偏好信息可以显示大多数患有特定疾病或处于特定病情的患者会考虑接受的受益风险情况。很多因素都可能影响患者对受益风险的看法，包括：

（1）疾病或病情的严重程度

患有非常严重疾病的患者（如危及生命的疾病）可以承受更大的风险。对于诊断器械，患者个体可能更排斥与严重疾病假阴性诊断相关的风险。

（2）疾病的长期性

某些慢性疾病的患者，已经适应了所患疾病及其对日常生活的影响，因此他们可承受的风险较低，且要求获得更大的治疗受益；而某些患有严重慢性疾病的患者可以承受更高的风险以获得较小的受益。

（3）替代治疗/诊断

如果没有其他治疗/诊断方案可供选择，即使受益较小，患者也可能愿意承受更大的风险。

**5. 可供选择的替代治疗或诊断**

在做出关于受益风险的判定时，审评机构将考虑是否已经批准了用于该适用范围和患者人群的其他治疗方案或诊断方案（包括非器械治疗方法）。

在考虑其他疗法时，审评机构将考虑其治疗效果如何；已知存在的风险；在现行医疗实践中的应用；受益风险情况；以及可用的替代方案如何满足患者和施治者的需求。受益风险对于具有明确受益的高风险器械，如果其治疗对象尚无可用的替代治疗方案，审评机构将考虑患者因无器械获批而无法接受治疗所面临的风险。举例来说，即使一种新器械带来显著受益的可能性较低，但如果没有其他可用的替代治疗方案，且可能的受益超过可能的风险，审评机构仍有可能批准该产品。

**6. 风险降低和适应症限制**

在适当的情况下，使用风险降低措施能够降低伤害事件发生的概率并改善受益风险状况。最常用的风险降低方式是在说明书、标签中包含恰当的信息（例如警告信息和预防措施等），或者限定产品的适用范围。有些伤害可以通过其他形式的风险控制措施降低，包括培训和患者告知信息。对于体外诊断器械，可以采用补充诊断试验以降低风险。

**7. 上市后数据**

器械在真实世界环境中的使用情况可以更好地体现器械的受益风险。在做受益风险的判定时，审评机构可以考虑将收集上市后数据作为证明风险控制措施有效性的方法，也可作为某种器械或特定患者人群的受益风险的附加信息。审评机构可在审批时附件条件要求上市后开展进一步研究。此外，在特定情况下（如某种器械可能因其有效性的不确定性而无法获得批准，）审评机构可以考虑以执行上市后数据收集或其他条件为前提对其作出条件性批准。

这类研究或器械用于真实世界后获得的数据可能改变特定器械的受益风险情况，尤其当其识别出了新风险、确认特定的风险已被降低、识别出最有可能发生不良事件的患者、或者更具体地区分出不同患者亚组对器械的响应。

**8.解决未被满足的医疗需求的新技术**

在评估受益和风险时，审评机构将考虑器械是否采用了突破性技术，并解决了未被满足的医疗需求。满足以下条件时视为器械解决了未被满足的医疗需求：与现有技术相比临床上有显著优势，与现有疗法相比临床有显著受益，与现有疗法相比带来更低风险，或者提供了没有可用替代方案的治疗或诊断方法。

解决未被满足的医疗需求的新器械，往往其受益可能相对较小，即使申请人只能证明相对较小的可能受益，仍可认为该新器械具有合理的安全性和有效性。此外，创新技术的开发将来可以为患者提供额外的受益。随着器械的持续改进，其受益风险状况可能会发生变化（例如受益可能增加或风险可能降低），预期的安全性和有效性也可能发生变化，与初始器械相比，改进后的器械可能更具优势。在这些情况下，为了鼓励创新，与大多数已经确定的技术相比，在对创新器械的受益风险评估中可以接受更大的不确定性，尤其是在可替代方案有限的情况下。

**四、附录**

附录A 受益-风险评估表

附录B 假设性示例

附录C 基于受益-风险评估的实例

**附录A 受益-风险评估表**

以下内容，请结合产品的特性判断，对适用项进行填写。“考虑的问题”是提示性的，不需要逐条解答。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **因素** | **考虑的问题** | **评价记录** |
| **器械受益的评估** | | |
| **1. 受益的类型** | a)       评价了哪些主要终点或替代终点?  b)       评价了哪些次要终点或替代终点?  c)       患者如何看待受益价值？  注：从临床试验资料中得出，如显著改善患者自理能力、生活质量、辅助功能恢复，降低死亡率、功能丧失、改善症状等。 |  |
| **2. 受益的大小** | a)       对于所评价的每个主要终点，次要终点或替代终点：           i.            每种治疗效果的程度如何?  b)       用什么方法衡量受益?           i.            按照该衡量方法，受益大小如何? |  |
| **3. 受益概率** | a)       这项研究是否能够预测哪些患者将会受益?  b)       预期使用患者获得受益的概率是多少?  c)       不同亚组人群之间的受益有何差别?（如果研究对于亚组人群是充分有效的，需说明特定亚组、差别的特性和造成这些差别的原因）  d)       不同人群的公众健康受益是否有差异?  e)       即使是总人口的小部分受益，这些患者如何看待受益价值？ |  |
| **4. 受益的持续时间** | a)       如果相关，治疗效果的持续时间（包括主要和次要终点）是否能够确定？如是，请明确。  b)       受益的持续时间对于患者是否有价值? |  |
| **器械风险的评估** | | |
| **5. 伤害事件（事件和后果）的严重程度、类型、数量和发生率：** |  |  |
| 1)       器械相关的严重不良事件 | 该产品有什么器械相关的严重不良事件? |  |
| 2)       器械相关的一般不良事件 | 该产品有什么器械相关的一般不良事件? |  |
| 3)       使用中的并发症 | 患者会面临的其他使用中的并发症? |  |
| **6. 伤害事件概率** | a) 在预期使用人群中发生伤害事件的概率是多少? b) 在研究人群中每个伤害事件的发生概率是多少? c) 在上述预期中，评估的不确定度是多少? d) 在不同亚组人群中发生伤害事件的概率是否有差异（如是，请明确）? e) 考虑到器械带来的可能的受益的同时，患者是否愿意接受可能的伤害事件的风险? |  |
| **7. 伤害事件的持续时间** | a) 伤害事件会持续多长时间? b) 伤害事件是否是可逆的? c) 针对伤害事件，应采取什么样的应对措施？ |  |
| **8. 对于诊断类器械，假阳性或假阴性结果带来的风险** | a) 假阳性结果的后果是什么? b) 假阴性结果的后果是什么? c) 这是相关疾病诊断的唯一方法，还是诊断方法的一部分? |  |
| **评估器械可能受益和风险时考虑的其他因素** | | |
| **9. 不确定性：** |  |  |
| 1)       临床研究设计的质量 | 临床研究数据的可靠性如何? |  |
| 2)       临床研究实施质量 | a) 临床试验是如何设计，实施和分析的? b) 是否有缺失数据? |  |
| 3)       临床研究结果分析的可靠性 | a) 研究结果是否可重复? b) 临床研究是否是同类首次? c) 是否有取得了类似结果的其他临床研究? |  |
| 4)       临床研究结果的可推广性 | 临床研究结果是否可以应用于一般人群，还是仅适用于个别的、特定的群体? |  |
| **10. 以患者为中心的评估** | 器械受益和风险是否包括对生活质量造成的影响（与健康相关）? |  |
| **11. 疾病的表征** | a) 患病会给患者带来哪些影响? b) 该病是可治疗的吗? c) 病情将如何发展? |  |
| **12. 患者的观点：** |  |  |
| 1)       患者偏好信息对风险和受益的考虑 | a) 申报器械对患者最重要的受益是什么? b) 申报器械对患者影响最大的风险是什么? c) 是否有明确的定性或定量的患者偏好信息（PPI）表明患者对于该治疗结果或替代疗法的偏好。 d) 患者偏好信息（PPI）是否表明患者愿意接受申报器械可能造成的风险来换取可能带来的受益? e) 现有患者偏好信息（PPI）表明的患者对最大可接受风险和最小可接受受益的观点，是否改变原有的产品风险评价? f) 现有的患者偏好信息（PPI）是否表明：大多数或全部患者在考虑了疾病的严重性、长期性或缺乏替代疗法的因素后，接受风险-受益之间的权衡？ |  |
| 2)       患者偏好信息（PPI）相关性和可理解性 | a) 每项风险是否可识别和可确定? b) 患者是否理解每种类型的风险和风险发生的可能性? c) 患者是否理解每种受益的类型和受益发生的可能性? |  |
| 3)       患者偏好信息（PPI）的可推广性和差异性 | a) 患者偏好信息（PPI）是否表明，患者偏好会因疾病的严重性、长期性或其他患者特征而不同?如是，请明确。 b) 患者偏好信息（PPI）是否覆盖全部预期患者?如果没有，请具体说明现有患者偏好信息的研究人群。 |  |
| **13. 是否有替代治疗或诊断** | a) 是否有其他治疗方法? b) 替代疗法的有效性如何? i. 不同亚组人群间替代疗法的有效性差异如何？ c) 对替代疗法的承受性如何? i. 不同亚组人群对替代疗法的承受性差异如何？ d) 任何已有的替代疗法会带来哪些风险？ |  |
| **14 风险降低和适应症限制** | a) 是否有降低风险的手段（包括将适应症限制在受益大于风险的亚组中）？例如使用产品说明书或标签，组织培训，提供附加疗法等手段。 b) 建议使用哪些降低风险的手段? |  |
| **15. 上市后数据** | a) 市场上是否还有其他类似适应症的器械? 这些同类器械的有效性和不良事件发生率是否与申报器械的预期发生率相似? b) 已有的上市后数据是否会改变已上市同类产品的风险受益评估? c) 根据上述风险受益评价，是否有理由在上市后考虑进一步评价以下方面? i. 医疗器械的长期性能表现 ii. 培训项目的有效性或使用者使用器械的偏好 iii. 亚组人群（例如儿童、女性） iv. 罕见的不良事件 d) 是否有理由预计申报器械的“真实世界”性能表现和上市前的表现有显著差异? e) 是否有用以支持此批准的数据可以推迟到上市后收集? |  |
| **16. 解决未满足医疗需求的新技术** | 这个器械解决的医疗需求多大程度能通过现有治疗方法满足? |  |
| **受益总结** | **风险总结** | **其他因素总结** |
|  |  |  |

附录B 假设性示例

### 示例1

开发了一种植入式器械用于治疗患者的严重的慢性疾病——所有其他治疗方案均未能治愈此类疾病。

在一项关键临床试验中，为所有参与者均植入该器械，但仅有一半的参与者开启了该器械。试验完成后，开启未启用的器械。试验的主要终点是受益的量级，比如，与现行的标准治疗方法相比，试验器械减轻受试者症状的效果。

关键临床试验的结果如下：

**受益：**基于临床研究，推断出当植入器械时患者获得实质受益的概率为75%。试验被视为已经满足其主要终点。一般情况下，能够维持良好活动性的患者可能拥有更长的预期寿命。

然而，由于仅对研究的受试者进行了一年的随访，无法确定受益的持续时间。

**风险：**研究显示，植入器械后伤害事件的发生率极低（低于3%）。然而，需要外科手术植入的所有器械均有自己的固有风险。在此情况下，通过文献已知该器械的植入并非例行程序，手术存在1%的死亡率。此外，永久植入物带来额外风险，即它们通常终生留在患者体内，并且可能难以移除。即使是在器械停用的情况下，其仍将保持植入状态，并且仍然存在器械断裂、机械故障或不良生物反应的风险（概率低于3%）。

**其他因素：**

不确定因素：难以识别受试者症状改善的作用机制，以及手术是否对此类改善起到了促进作用。因为试验在一年后结束，难以确定一年后受益的持续时间。植入器械的患者整体受益的概率仅为75%。

患者的观点：申办方提供的数据显示，即使受益的概率仅有75%，大多数患者仍愿意承担植入器械的风险，因为他们的症状很严重并且替代的治疗方案无效。

风险降低：植入和移除（如有必要）器械的手术是有风险的，但如果由受过专业培训的外科医生植入器械，可以降低其风险。

**批准/不批准的综合考量**：患者获得受益的概率相对较高（如果临床试验的结果适用于预期使用人群，约为75%）。在这个案例中，无法将器械的使用局限在最有可能获得受益的患者，因为决定受益患者亚群的协变量未知。此外，该类型的永久植入器械具有重大风险，并且仍然存在与试验结果有关的不确定性。然而，目标人群中可能受益的患者，非常重视症状的缓解和生活质量的改善，为获得此类受益，有些患者已经表达了愿意接受风险的意愿。此外，尽管风险确实存在，但如果仅允许受过专业培训的临床医生操作，可以降低风险。最后，由于器械可以治疗严重的慢性疾病，并且没有或仅有少数的替代方案。因此，该器械很可能获得批准。

### *假设示例1的工作表*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **因素** | **考虑的问题** | **评价记录** |
| **器械受益的评估** | | |
| **1. 受益的类型** | 1. 评价了哪些主要终点或替代终点? 2. 评价了哪些次要终点或替代终点? 3. 患者如何看待受益价值？   注：从临床试验资料中得出，如显著改善患者自理能力、生活质量、辅助功能恢复，降低死亡率、功能丧失、改善症状等。 | 减轻症状。  改善活动性。  更长的预期寿命。 |
| **2. 受益的大小** | 1. 对于所评价的每个主要终点，次要终点或替代终点：   i 每种治疗效果的程度如何?   1. 用什么方法衡量受益?   i 按照该衡量方法，受益大小如何? | 大幅减轻患者的症状。 |
| **3. 受益概率** | 1. 这项研究是否能够预测哪些患者将会受益? 2. 预期使用患者获得受益的概率是多少? 3. 不同亚组人群之间的受益有何差别?（如果研究对于亚组人群是充分有效的，需说明特定亚组、差别的特性和造成这些差别的原因） 4. 不同人群的公众健康受益是否有差异? 5. 即使是总人口的小部分受益，这些患者如何看待受益价值？ | 一旦器械上市销售，患者有75%的概率（预测概率）可以获得受益。  获得受益的患者对器械非常认可。患者还重视实现受益的机会。 |
| **4. 受益的持续时间** | 1. 如果相关，治疗效果的持续时间（包括主要和次要终点）是否能够确定？如是，请明确。 2. 受益的持续时间对于患者是否有价值? | 仅随访一年。  活动性改善的患者可能拥有更长的预期寿命。  患者认可受益，即使受益仅维持一年。 |
| **器械风险的评估** | | |
| **5. 伤害事件（事件和后果）的严重程度、类型、数量和发生率：** |  |  |
| 1. 器械相关的严重不良事件 | 该产品有什么器械相关的严重不良事件? | 与永久植入性器械有关的已知风险。器械断裂、机械故障或不良生物反应不良生物反应。  如有必要，移除器械将比较困难。 |
| 1. 器械相关的一般不良事件 | 该产品有什么器械相关的一般不良事件? | N/A |
| 1. 使用中的并发症 | 患者会面临的其他使用中的并发症? | 外科手术非常规程序并且具有较高风险.。 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **6. 伤害事件概率** | 1. 在预期使用人群中发生伤害事件的概率是多少? 2. 在研究人群中每个伤害事件的发生概率是多少? 3. 在上述预期中，评估的不确定度是多少? 4. 在不同亚组人群中发生伤害事件的概率是否有差异（如是，请明确）? 5. 考虑到器械带来的可能的受益的同时，患者是否愿意接受可能的伤害事件的风险? | 低。  外科手术的死亡率为1%。  植入器械后伤害事件的发生率低于3%。  器械断裂、机械故障或不良生物反应相关的不良事件的发生率低于3%。 |
| **7. 伤害事件的持续时间** | 1. 伤害事件会持续多长时间? 2. 伤害事件是否是可逆的? 3. 针对伤害事件，应采取什么样的应对措施？ | 与器械有关的不良事件将在器械植入期间持续存在，但在器械移除后这些事件是可逆的。 |
| **8. 对于诊断类器械，假阳性或假阴性结果带来的风险** | 1. 假阳性结果的后果是什么? 2. 假阴性结果的后果是什么? 3. 这是相关疾病诊断的唯一方法，还是诊断方法的一部分? | N/A |
| **评估器械可能受益和风险时考虑的其他因素** | | |
| **9. 不确定性：** |  |  |
| 1. 临床研究设计的质量 | 临床研究数据的可靠性如何? | 临床研究设计和执行情况良好，但随访期仅持续了一年。 |
| 1. 临床研究实施质量 | 1. 临床试验是如何设计，实施和分析的? 2. 是否有缺失数据? | 可能存在问题——有数据缺失。 |
| 1. 临床研究结果分析的可靠性 | 1. 研究结果是否可重复? 2. 临床研究是否是同类首次? 3. 是否有取得了类似结果的其他临床研究? | 存在数据缺失，但执行了敏感度分析，并且结果相对可靠。 |
| 1. 临床研究结果的可推广性 | 临床研究结果是否可以应用于一般人群，还是仅适用于个别的、特定的群体? | 器械更适合经过专业培训的外科医生使用。 |
| **10. 以患者为中心的评估** | 器械受益和风险是否包括对生活质量造成的影响（与健康相关）? | 患者高度重视该治疗方法，因为所有其他治疗方案均无效，并且该治疗方法可以改善患者的总体生活质量。 |
| **11. 疾病的表征** | 1. 患病会给患者带来哪些影响? 2. 该病是可治疗的吗? 3. 病情将如何发展? | 疾病非常严重并且会影响患者的生活质量和活动性。疾病是慢性且不可治愈的。 |
| **12. 患者的观点：** |  |  |
| 1. 患者偏好信息对风险和受益的考虑 | 1. 申报器械对患者最重要的受益是什么? 2. 申报器械对患者影响最大的风险是什么? 3. 是否有明确的定性或定量的患者偏好信息（PPI）表明患者对于该治疗结果或替代疗法的偏好。 4. 患者偏好信息（PPI）是否表明患者愿意接受申报器械可能造成的风险来换取可能带来的受益? 5. 现有患者偏好信息（PPI）表明的患者对最大可接受风险和最小可接受受益的观点，是否改变原有的产品风险评价? 6. 现有的患者偏好信息（PPI）是否表明：大多数或全部患者在考虑了疾病的严重性、长期性或缺乏替代疗法的因素后，接受风险-受益之间的权衡？ | 患者愿意承担植入器械的风险，以获得受益，因为他们的症状很严重并且没有其他的治疗方案。 |
| 1. 患者偏好信息（PPI）相关性和可理解性 | 1. 每项风险是否可识别和可确定? 2. 患者是否理解每种类型的风险和风险发生的可能性? 3. 患者是否理解每种受益的类型和受益发生的可能性? |  |
| 1. 患者偏好信息（PPI）的可推广性和差异性 | 1. 患者偏好信息（PPI）是否表明，患者偏好会因疾病的严重性、长期性或其他患者特征而不同?如是，请明确。 2. 患者偏好信息（PPI）是否覆盖全部预期患者?如果没有，请具体说明现有患者偏好信息的研究人群。 |  |
| **13. 是否有替代治疗或诊断** | 1. 是否有其他治疗方法? 2. 替代疗法的有效性如何?   i不同亚组人群间替代疗法的有效性差异如何？   1. 对替代疗法的承受性如何?   i不同亚组人群对替代疗法的承受性差异如何？   1. 任何已有的替代疗法会带来哪些风险？ | 存在可用的替代方案，但对接受该器械的患者无效。 |
| **14 风险降低和适应症限制** | 1. 是否有降低风险的手段（包括将适应症限制在受益大于风险的亚组中）？例如使用产品说明书或标签，组织培训，提供附加疗法等手段。 2. 建议使用哪些降低风险的手段? | 仅限已经受过专业培训的外科医生使用器械。 |
| **15. 上市后数据** | 1. 市场上是否还有其他类似适应症的器械? 这些同类器械的有效性和不良事件发生率是否与申报器械的预期发生率相似? 2. 已有的上市后数据是否会改变已上市同类产品的风险受益评估? 3. 根据上述风险受益评价，是否有理由在上市后考虑进一步评价以下方面?    1. 医疗器械的长期性能表现    2. 培训项目的有效性或使用者使用器械的偏好    3. 亚组人群（例如儿童、女性）    4. 罕见的不良事件 4. 是否有理由预计申报器械的“真实世界”性能表现和上市前的表现有显著差异? 5. 是否有用以支持此批准的数据可以推迟到上市后收集? | 市场上有针对不同适应症的类似器械，并且这些器械增强了有关长期不良事件率的推论，例如器械断裂。可以在上市后评价器械的长期表现，例如受益的持续时间和长期不良事件发生率（超过1年）。  只要器械是由受过专业培训的外科医生植入，且遵守说明书、标签的要求，那么“真实世界”的性能应与上市前性能类似。  上市后信息的获得，可以对培训的效果进行评估（和改进）。 |
| **16. 解决未满足医疗需求的新技术** | 这个器械解决的医疗需求多大程度能通过现有治疗方法满足? | N/A |
| **受益总结** | **风险总结** | **其他因素总结** |
| 75%的概率改善患者的移动性和生活质量。 | 需要外科手术的永久植入式器械。患者有25%的概率不能获得受益。严重的不良事件包括死亡、器械断裂、机械故障或不良生物反应。 | 患者愿意接受风险，因为他们有很高的概率能够获得实质性受益。通过限制仅由受过专业培训的外科医生使用器械，可以降低风险。 |

|  |
| --- |
| **结论**  可能受益是否大于可能风险？ |
| **是。预期人群没有可用的替代治疗方案，并且器械治疗的是一种严重的状况。患者有75%的概率获得显著的生活质量改善。患者愿意承担风险，即使无法确定是否能够获得受益，原因是只要获得了受益，那么此类受益将非常重要。这些患者采用替代治疗方案时均没有效果，因此他们不会放弃一种受益不明确的有效治疗方案。最后，与该器械有关的风险，尽管严重，却并不比类似治疗方案的风险高。** |

### 示例2

一款替换患者记忆的新器械用于治疗阿兹海默症、痴呆和其他记忆障碍。该器械设计为永久植入，且患者必须接受大脑切除术以使器械能够正常工作。器械通过将患者的所有记忆下载到计算机芯片上以发挥作用。一旦植入了器械，患者将不能再获取其保留的任何剩余记忆。

**受益：该**器械的临床试验表明，处于痴呆早期阶段的受试者获得较大改善，而处于晚期阶段的受试者则改善较小。绝大多数在记忆仍完好的情况下接受器械植入的受试者获得了最大的受益，且他们的生活质量也得到了改善。由于试验设计涵盖了两个亚群，即处于疾病早期的受试者和处于疾病晚期的受试者，可以推断出在器械上市后，处于疾病早期的患者人群有可能获得较大改善，而处于疾病晚期的患者人群则有可能仅获得极小的改善。

**风险：**植入器械的外科手术具有较高的风险，通常仅由受过专业培训的神经外科医生执行。即便有这些手术限制，从之前的研究和文献中可知仅该外科手术就有8%引起严重不良事件的风险。此外，临床研究显示，不良事件包括部分麻痹、视力下降、动作技能缺失、眩晕和失眠症（预测概率为1%）。非严重不良事件包括暂时的性格改变、情绪波动和口齿不清（研究显示的预测概率为5%）。

**其他因素：**

不确定性：符合入组标准且愿意登记参加试验的受试者的数量非常少，但数据是可靠的，且试验的设计和执行情况良好。试验的结果具有可推广性。研究显示，处于失忆早期的受试者可能获得最好结果。

患者的观点：由于阿兹海默症、其他形式的痴呆、与严重失忆有关的其他状况、以及渐进性阿兹海默症等疾病对患者的生活质量具有严重影响，某些患者及其护理人员通常具有较高的风险承受能力，甚至可以接受严重不良事件的风险，以获得疾病症状可能的改善，以及减轻其在疾病晚期可能对家庭成员造成的负担。

其他患者，例如老年患者，可能不愿意承受此类风险。

处于疾病更晚期且经历了更严重症状的患者不太可能从器械中获益。此外，由于处于疾病晚期，难以评估其风险承受能力。

替代治疗或诊断方案：目前没有可用的替代治疗方案。

风险降低：与该器械有关的风险较大。通过限制仅有受过专业培训的外科医生可以使用器械能够在一定程度上降低与植入和移植（如有必要）有关的风险，但与性格改变有关的风险无法得以降低或预测。降低风险的方法还包括：指定器械用于处于疾病早期的患者（此类患者更有可能获益），在说明书、标签中引用临床试验的数据说明经历更严重症状的人不太可能从器械中获益。

解决未得到满足的临床需求的新技术：没有其他可用的类似技术。器械未来的改进可能允许其治疗更多影响认知功能的症状。此外，没有其他治疗方法能够向目标人群提供与该器械水平相当的受益。

**批准/不批准的注意事项**：器械可对一个确定且可预测的患者亚组产生实质受益，而对另一个确定且可预测的患者亚组产生较小的受益。虽然临床试验规模较小，但数据的质量良好，且结果的置信区间较窄。结果的不确定性为将结果从研究样本推广到市场人群时产生的正常的不确定性。与器械有关的风险较高，但可通过对植入/移植（如有必要）器械的医生进行培训降低部分此类风险。此外，由于患者越早植入器械越有可能获得最大受益，但同时，为获得最大受益，患者也将自己长期置于风险中；因此，坚持获得最大受益的患者也必须承受最大的风险。申办方提供的数据表明，很多罹患记忆障碍的患者愿意尝试存在较大风险的新疗法，以便保护他们的记忆和生活质量。该疾病没有可替代疗法这一事实是另一项重要的考虑因素。即使与器械有关的风险非常高，由于它们提供的可能的受益以及疾病未经治疗将逐渐恶化发展的性质，某些患者仍然可以接受这些风险。此外，风险是已知和可量化的。因此，尽管存在实质风险，在综合考虑所有因素之后，该器械仍可获得批准。特定患者个体是否植入器械的决定与患者偏好（可能涉及合法授权代表）和医学判断有关。在充分考虑了疾病发展的可能性和时间范围，以及将来在不进行干预的情况下，损伤的可预测性之后，审评机构有可能批准该器械，只要说明书、标签显著地说明了8%的严重不良事件率，并且通过批准条件规定只有受过充分培训的医生才能植入器械。

### 假设示例2的工作表

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **因素** | **考虑的问题** | **评价记录** |
| **器械受益的评估** | | |
| **1. 受益的类型** | 1. 评价了哪些主要终点或替代终点? 2. 评价了哪些次要终点或替代终点? 3. 患者如何看待受益价值？   注：从临床试验资料中得出，如显著改善患者自理能力、生活质量、辅助功能恢复，降低死亡率、功能丧失、改善症状等。 | 记忆保护。  生活质量改善。  患者非常重视受益。 |
| **2. 受益的大小** | 1. 对于所评价的每个主要终点，次要终点或替代终点：   i 每种治疗效果的程度如何?   1. 用什么方法衡量受益?   i 按照该衡量方法，受益大小如何? | 处于疾病早期阶段的患者获益较大；处于疾病晚期阶段的患者获益较小。 |
| **3. 受益概率** | 1. 这项研究是否能够预测哪些患者将会受益? 2. 预期使用患者获得受益的概率是多少? 3. 不同亚组人群之间的受益有何差别?（如果研究对于亚组人群是充分有效的，需说明特定亚组、差别的特性和造成这些差别的原因） 4. 不同人群的公众健康受益是否有差异? 5. 即使是总人口的小部分受益，这些患者如何看待受益价值？ | 试验设计用于研究两个亚组，即处于疾病早期阶段的受试者和处于疾病晚期阶段的受试者。可以推断出处于疾病早期阶段的患者受益较大，而处于疾病晚期阶段的患者受益较小。 |
| **4. 受益的持续时间** | 1. 如果相关，治疗效果的持续时间（包括主要和次要终点）是否能够确定？如是，请明确。 2. 受益的持续时间对于患者是否有价值? | 受益将在器械植入期间持续存在。 |
| **器械风险的评估** | | |
| **5. 伤害事件（事件和后果）的严重程度、类型、数量和发生率：** |  |  |
| 1)器械相关的严重不良事件 | 该产品有什么器械相关的严重不良事件? | 部分麻痹、视力下降、动作技能缺失、眩晕和失眠症。 |
| 2)器械相关的一般不良事件 | 该产品有什么器械相关的一般不良事件? | 性格转变、情绪波动和口齿不清 |
| 3)使用中的并发症 | 患者会面临的其他使用中的并发症? | 手术本身有8%发生严重不良事件的风险，即使手术由受过充分培训的神经外科医生执行 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **6. 伤害事件概率** | 1. 在预期使用人群中发生伤害事件的概率是多少? 2. 在研究人群中每个伤害事件的发生概率是多少? 3. 在上述预期中，评估的不确定度是多少? 4. 在不同亚组人群中发生伤害事件的概率是否有差异（如是，请明确）? 5. 考虑到器械带来的可能的受益的同时，患者是否愿意接受可能的伤害事件的风险? | 高：手术造成的死亡风险为8%；严重不良事件的概率为1%；非严重不良事件的概率为5%。当总体考虑时，器械存在高风险。  由于器械植入的时间更长，处于疾病早期阶段的患者将面临更高的风险。然而，这些患者也会获得更高的受益。 |
| **7. 伤害事件的持续时间** | 1. 伤害事件会持续多长时间? 2. 伤害事件是否是可逆的? 3. 针对伤害事件，应采取什么样的应对措施？ | 对死亡和严重不良事件而言是永久的；非严重不良事件可能是可逆的。 |
| **8. 对于诊断类器械，假阳性或假阴性结果带来的风险** | 1. 假阳性结果的后果是什么? 2. 假阴性结果的后果是什么? 3. 这是相关疾病诊断的唯一方法，还是诊断方法的一部分? | N/A |
| **评估器械可能受益和风险时考虑的其他因素** | | |
| **9. 不确定性：** |  |  |
| 1)临床研究设计的质量 | 临床研究数据的可靠性如何? | 良好。研究规模小，但临床终点的置信区间相当窄。 |
| 2)临床研究实施质量 | 1. 临床试验是如何设计，实施和分析的? 2. 是否有缺失数据? | 非常好。几乎所有受试者均接受了随访。 |
| 3)临床研究结果分析的可靠性 | 1. 研究结果是否可重复? 2. 临床研究是否是同类首次? 3. 是否有取得了类似结果的其他临床研究? | 非常可靠。可以从结果中识别出器械效果最好的亚组。在试验设计过程中预先规划了一项亚组分析。 |
| 4)临床研究结果的可推广性 | 临床研究结果是否可以应用于一般人群，还是仅适用于个别的、特定的群体? | 可推广，因为知道处于疾病早期阶段的患者反应更好。 |
| **10. 以患者为中心的评估** | 器械受益和风险是否包括对生活质量造成的影响（与健康相关）? | 患者高度重视该治疗方法，因为他们没有其他治疗方案，且该治疗方法可以大幅改善他们的生活质量。 |
| **11. 疾病的表征** | 1. 患病会给患者带来哪些影响? 2. 该病是可治疗的吗? 3. 病情将如何发展? | 疾病非常严重并且会影响患者的生活质量和移动性。疾病是慢性且不可治愈的。 |
| **12. 患者的观点：** |  |  |
| 1)患者偏好信息对风险和受益的考虑 | 1. 申报器械对患者最重要的受益是什么? 2. 申报器械对患者影响最大的风险是什么? 3. 是否有明确的定性或定量的患者偏好信息（PPI）表明患者对于该治疗结果或替代疗法的偏好。 4. 患者偏好信息（PPI）是否表明患者愿意接受申报器械可能造成的风险来换取可能带来的受益? 5. 现有患者偏好信息（PPI）表明的患者对最大可接受风险和最小可接受受益的观点，是否改变原有的产品风险评价? 6. 现有的患者偏好信息（PPI）是否表明：大多数或全部患者在考虑了疾病的严重性、长期性或缺乏替代疗法的因素后，接受风险-受益之间的权衡？ | 患者愿意承担植入器械的风险，因为没有其他治疗方案，并且他们的症状极其严重。  此类疾病的患者通常愿意冒死亡的风险以改善他们的预后。 |
| 2)患者偏好信息（PPI）相关性和可理解性 | 1. 每项风险是否可识别和可确定? 2. 患者是否理解每种类型的风险和风险发生的可能性? 3. 患者是否理解每种受益的类型和受益发生的可能性? |  |
| 3)患者偏好信息（PPI）的可推广性和差异性 | 1. 患者偏好信息（PPI）是否表明，患者偏好会因疾病的严重性、长期性或其他患者特征而不同?如是，请明确。 2. 患者偏好信息（PPI）是否覆盖全部预期患者?如果没有，请具体说明现有患者偏好信息的研究人群。 |  |
| **13. 是否有替代治疗或诊断** | 1. 是否有其他治疗方法? 2. 替代疗法的有效性如何?   i 不同亚组人群间替代疗法的有效性差异如何？   1. 对替代疗法的承受性如何?   i 不同亚组人群对替代疗法的承受性差异如何？   1. 任何已有的替代疗法会带来哪些风险？ | 没有可用的替代治疗方案。 |
| **14 风险降低和适应症限制** | 1. 是否有降低风险的手段（包括将适应症限制在受益大于风险的亚组中）？例如使用产品说明书或标签，组织培训，提供附加疗法等手段。 2. 建议使用哪些降低风险的手段? | 为外科医生提供培训。  在说明书、标签中注明：该器械对处于疾病早期阶段的患者最有效。 |
| **15. 上市后数据** | 1. 市场上是否还有其他类似适应症的器械? 这些同类器械的有效性和不良事件发生率是否与申报器械的预期发生率相似? 2. 已有的上市后数据是否会改变已上市同类产品的风险受益评估? 3. 根据上述风险受益评价，是否有理由在上市后考虑进一步评价以下方面?    1. 医疗器械的长期性能表现    2. 培训项目的有效性或使用者使用器械的偏好    3. 亚组人群（例如儿童、女性）    4. 罕见的不良事件 4. 是否有理由预计申报器械的“真实世界”性能表现和上市前的表现有显著差异? 5. 是否有用以支持此批准的数据可以推迟到上市后收集? | 该器械是“首创的”，市场上没有类似的器械。因此，没有关于其他器械的先验信息可用于推断本器械的性能。因此，应在上市后评估其长期性能，包括有效性的维持、长期不良事件、器械持续时间等。  可能推荐上市后研究。 |
| **16. 解决未满足医疗需求的新技术** | 这个器械解决的医疗需求多大程度能通过现有治疗方法满足? | 突破性技术。预计未来的改进将降低与当前器械有关的风险。 |
| **受益总结** | **风险总结** | **其他因素总结** |
| 处于疾病早期阶段的患者获得受益的机会很大。受益包括保护记忆和提高生活质量。患者及其重视该受益。 | 长期植入的器械需要外科手术。 手术造成的死亡风险为8%；严重不良事件的概率为1%；非严重不良事件的概率为5%。对于较年轻的患者来说风险较高，因为他们需要在很长的时间内将该器械置于体内。 | 患者愿意接受该风险，因为如果器械起效患者将获得实质性受益，且没有其他替代疗法。可以通过培训外科医生和在说明书、标签中加以限制说明的方式降低风险。 |
| **结论**  可能受益是否大于可能风险？ | | |
| **是的。对部分患者来说受益大于风险，审评机构倾向于为愿意接受其风险以换取其受益的患者提供该治疗机会。目前没有其他替代治疗方案，该器械旨在治疗某种严重的症状，且患者有机会极大地提升其生活质量和记忆。因为受益巨大且能够改变生活，患者愿意接受其风险，虽然其中包括死亡的高风险。与器械相关的风险很高，然而，可以通过培训外科医生和在说明书、标签中加以限制说明的方式降低风险。另外，该疗法为创新疗法，市场上没有其他类似的替代疗法。纵使其风险高，因为其可能的实质性受益且风险可被降低，仍认为其受益高于风险。最后，希望随着日后产品和手术技术不断的更新进步，不良事件率能够有所下降。** | | |

### 示例3

申办方声称，其新的体外诊断器械（IVD）可以通过血清学检查，将乳房X线照相术结果为BI-RADS 4级的患者分为两组，即：患癌概率较低的患者——医生对此类患者的建议是等待数月再进行附加检查，从而避免活检引起的发病；以及其他所有BI-RADS 4级患者——按照现行的护理标准，建议此类患者接受活组织检查。拟定的预期用途为：

体外诊断检查测量了10种肽分析物，并产生单一的定性结果。该检查预期用于乳房X线照相术检查乳腺病变为BI-RADS 4级的40岁或以上的女性，以便帮助医生决定是否建议进行乳腺活组织检查。

阴性检查结果（低风险）：不建议立即进行活组织检查，等待数月再进行进一步检查。

阳性检查结果（高风险）：建议立即进行活组织检查。

对预期适用人群进行的临床研究的结果（含所有受试者的活组织检查结果）为：

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | 活组织检查 | |  |
|  |  | 恶性 | 良性 |  |
| 检查 | 阳性 | 97 | 75 | 172 |
| 阴性 | 3 | 225 | 228 |
|  |  | 100 | 300 | 400 |

敏感性＝97%（97/100），95% 双侧置信区间：91.5%至99.0%

特异性＝75% (225/300)，95% 双侧置信区间：69.8%至79.6%

患病率=25% (100/400)

NPV（阴性预测值）=98.7% (225/228)

PPV（阳性预测值）=56.4% (97/172)

**受益：**使用该器械的主要受益在于避免57%（228/400）的检查结果显示乳腺癌患病风险较低的受试者因立即进行活组织检查而发病。

**风险：**在检查结果呈阴性的受试者中，（通过立即活组织检查）观察到的癌症发病率为1.3%（3/228＝1-NPV）。使用该器械的主要风险在于没有对本能通过活组织检查检测到乳腺癌的BI-RADS 4级患者进行活组织检查，进而延迟了这些患者的诊断和治疗。对于本项风险，申办方声称，在未接受活组织检查的BI-RADS 4受试者中，临床上可接受的癌症发病率等于或小于2%，其原因为：a）通常不建议BI-RADS 3级患者立即进行活组织检查（相反，建议患者等待数月再进行进一步评价）；b）BI-RADS 3级患者中，乳腺癌的预期发病率为2%。从临床研究中可测量的受益-风险比为75（225/3），未接受活组织检查的BI-RADS 4级受试者观察到的风险低于BI-RADS 3级患者的预期风险。

**其他因素：**

不确定因素：观察到的研究结果周围的统计置信区间一般存在不确定性。

与错过活组织检查可检测到癌症的临床影响相比，避免活组织检查发病的临床影响不会加重受益-风险比。也就是说，受益类型不一定与风险类型相当。

不能保证乳房X线照相术结果为BI-RADS 4级的患者中漏诊的乳腺癌的临床影响等同于结果为BI-RADS 3级的患者中的乳腺癌的临床影响。因此，对于潜在风险/危害的程度存在不确定性。

检查结果呈阴性且未接受活组织检查的BI-RADS 4级患者将不会接受目前存在的良性疾病的组织病理学评估。

患者的观点：患者对推迟乳腺癌的诊断和治疗的接受能力通常较低。这一点需要与患者对避免活组织检查引起发病的重视程度进行权衡。

替代治疗或诊断方法的可用性：尚未有许可或批准的适用于此新型检查的预期用途的其他体外诊断器械。

风险降低：检查结果呈阴性的所有女性患者将接受随访以接受进一步评价和检查。

**批准/不批准的综合考量**：合理地定义了受益和风险的种类和可能性。提出了针对可接受风险的临床实践参考，其与检查出的性能特征一致。未直接说明不同类型的受益与风险的权重，需要其他信息以确定二者的权衡是否可接受。考虑到受益的不确定性和（极少数患者）风险的实质性，该器械可能会被决定不予批准。

### 假设示例3的工作表

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **因素** | **考虑的问题** | **评价记录** |
| **器械受益的评估** | | |
| **1. 受益的类型** | 1. 评价了哪些主要终点或替代终点? 2. 评价了哪些次要终点或替代终点? 3. 患者如何看待受益价值？   注：从临床试验资料中得出，如显著改善患者自理能力、生活质量、辅助功能恢复，降低死亡率、功能丧失、改善症状等。 | 避免乳腺活组织检查引起的发病。 |
| **2. 受益的大小** | 1. 对于所评价的每个主要终点，次要终点或替代终点：   i 每种治疗效果的程度如何?   1. 用什么方法衡量受益?   i 按照该衡量方法，受益大小如何? | 避免与乳腺活组织检查有关的不便、疼痛和并发症。 |
| **3. 受益概率** | 1. 这项研究是否能够预测哪些患者将会受益? 2. 预期使用患者获得受益的概率是多少? 3. 不同亚组人群之间的受益有何差别?（如果研究对于亚组人群是充分有效的，需说明特定亚组、差别的特性和造成这些差别的原因） 4. 不同人群的公众健康受益是否有差异? 5. 即使是总人口的小部分受益，这些患者如何看待受益价值？ | 在预期使用人群中约57%（228/400）。 |
| **4. 受益的持续时间** | 1. 如果相关，治疗效果的持续时间（包括主要和次要终点）是否能够确定？如是，请明确。 2. 受益的持续时间对于患者是否有价值? | 可变的。可能是长期的（终身不需要活组织检查），或者可能仅持续到随访检查提示进行活组织检查。 |
| **器械风险的评估** | | |
| **5. 伤害事件（事件和后果）的严重程度、类型、数量和发生率：** |  |  |
| 1)器械相关的严重不良事件 | 该产品有什么器械相关的严重不良事件? | 某些通过活组织检查可检测到的乳腺癌患者在随访检查之前可能不会检测/治疗乳腺癌（假设发生随访检查）。 |
| 2)器械相关的一般不良事件 | 该产品有什么器械相关的一般不良事件? | 未能对本应在活组织检查中检测到的非恶性疾病进行特征描述。 |
| 3)使用中的并发症 | 患者会面临的其他使用中的并发症? | N/A |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **6. 伤害事件概率** | 1. 在预期使用人群中发生伤害事件的概率是多少? 2. 在研究人群中每个伤害事件的发生概率是多少? 3. 在上述预期中，评估的不确定度是多少? 4. 在不同亚组人群中发生伤害事件的概率是否有差异（如是，请明确）? 5. 考虑到器械带来的可能的受益的同时，患者是否愿意接受可能的伤害事件的风险? | 最严重的有害事件发生在约1%（3/400）的预期使用人群中。在检查呈阴性的受试者中的发生率略超过1%（3/228）。 |
| **7. 伤害事件的持续时间** | 1. 伤害事件会持续多长时间? 2. 伤害事件是否是可逆的? 3. 针对伤害事件，应采取什么样的应对措施？ | 如果未检测到可治疗的/可治愈的乳腺癌，时间可能是终身的。 |
| **8. 对于诊断类器械，假阳性或假阴性结果带来的风险** | 1. 假阳性结果的后果是什么? 2. 假阴性结果的后果是什么? 3. 这是相关疾病诊断的唯一方法，还是诊断方法的一部分? | 见上文。 |
| **评估器械可能受益和风险时考虑的其他因素** | | |
| **9. 不确定性：** |  |  |
| 1)临床研究设计的质量 | 临床研究数据的可靠性如何? | 不能保证乳房X线照相术结果为BI-RADS 4的患者中未检测到的乳腺癌的临床影响等同于结果为BI-RADS 3的患者中的乳腺癌的临床影响。因此，可能风险/危害的程度存在不确定性。 |
| 2)临床研究实施质量 | 1. 临床试验是如何设计，实施和分析的? 2. 是否有缺失数据? | 好。 |
| 3)临床研究结果分析的可靠性 | 1. 研究结果是否可重复? 2. 临床研究是否是同类首次? 3. 是否有取得了类似结果的其他临床研究? | 合理可靠。 |
| 4)临床研究结果的可推广性 | 临床研究结果是否可以应用于一般人群，还是仅适用于个别的、特定的群体? | 与未检测到一个本可通过活组织检查检测到的癌症的临床影响相比，患者对避免活组织检查发病的重视程度未知。 |
| **10. 以患者为中心的评估** | 器械受益和风险是否包括对生活质量造成的影响（与健康相关）? | 患者对受益和风险的重视程度各不相同。患者在收到BI-RADS 3的结果后选择不接受活组织检查的相关信息可能有帮助。 |
| **11. 疾病的表征** | 1. 患病会给患者带来哪些影响? 2. 该病是可治疗的吗? 3. 病情将如何发展? | 疾病非常严重并且会影响患者的生活质量。疾病是慢性的，可能是不可治愈的，并且在某些情况下可能是致命的。 |
| **12. 患者的观点：** |  |  |
| 1)患者偏好信息对风险和受益的考虑 | 1. 申报器械对患者最重要的受益是什么? 2. 申报器械对患者影响最大的风险是什么? 3. 是否有明确的定性或定量的患者偏好信息（PPI）表明患者对于该治疗结果或替代疗法的偏好。 4. 患者偏好信息（PPI）是否表明患者愿意接受申报器械可能造成的风险来换取可能带来的受益? 5. 现有患者偏好信息（PPI）表明的患者对最大可接受风险和最小可接受受益的观点，是否改变原有的产品风险评价? 6. 现有的患者偏好信息（PPI）是否表明：大多数或全部患者在考虑了疾病的严重性、长期性或缺乏替代疗法的因素后，接受风险-受益之间的权衡？ | 患者对推迟乳腺癌的诊断和治疗的接受能力通常较低。这一点需要与患者对避免活组织检查引起发病的重视程度进行权衡。 |
| 2)患者偏好信息（PPI）相关性和可理解性 | 1. 每项风险是否可识别和可确定? 2. 患者是否理解每种类型的风险和风险发生的可能性? 3. 患者是否理解每种受益的类型和受益发生的可能性? |  |
| 3)患者偏好信息（PPI）的可推广性和差异性 | 1. 患者偏好信息（PPI）是否表明，患者偏好会因疾病的严重性、长期性或其他患者特征而不同?如是，请明确。 2. 患者偏好信息（PPI）是否覆盖全部预期患者?如果没有，请具体说明现有患者偏好信息的研究人群。 |  |
| **13. 是否有替代治疗或诊断** | 1. 是否有其他治疗方法? 2. 替代疗法的有效性如何?   i不同亚组人群间替代疗法的有效性差异如何？   1. 对替代疗法的承受性如何?   i不同亚组人群对替代疗法的承受性差异如何？   1. 任何已有的替代疗法会带来哪些风险？ | 无替代治疗方案或诊断可用于拟定的预期用途。 |
| **14 风险降低和适应症限制** | 1. 是否有降低风险的手段（包括将适应症限制在受益大于风险的亚组中）？例如使用产品说明书或标签，组织培训，提供附加疗法等手段。 2. 建议使用哪些降低风险的手段? | 无替代治疗方案或诊断可用于拟定的预期用途。 |
| **15. 上市后数据** | 1. 市场上是否还有其他类似适应症的器械? 这些同类器械的有效性和不良事件发生率是否与申报器械的预期发生率相似? 2. 已有的上市后数据是否会改变已上市同类产品的风险受益评估? 3. 根据上述风险受益评价，是否有理由在上市后考虑进一步评价以下方面?    1. 医疗器械的长期性能表现    2. 培训项目的有效性或使用者使用器械的偏好    3. 亚组人群（例如儿童、女性）    4. 罕见的不良事件 4. 是否有理由预计申报器械的“真实世界”性能表现和上市前的表现有显著差异? 5. 是否有用以支持此批准的数据可以推迟到上市后收集? | 如果确定器械是可批准的，则可能需要补充（上市后）信息，以详细说明对不确定因素的理解以及患者的风险承受能力及对受益的观点。 |
| **16. 解决未满足医疗需求的新技术** | 这个器械解决的医疗需求多大程度能通过现有治疗方法满足? | 此技术非最新的。 |
| **受益总结** | **风险总结** | **其他因素总结** |
| 在此案例中的受益是避免绝大部分BIRADS 4患者出现与活组织检查有关的发病。 | 约有1%的被测患者（略高于1%的测试结果呈阴性的患者）延迟了乳腺癌的检测/治疗。 | 在当前的实践中，约2%的乳房X线照相术结果异常的患者（即BI-RADS 3），由于活组织检查的推迟，在随访检查之前可能检测不到乳腺癌。 |
| **结论**  可能受益是否大于可能风险？ | | |
| **合理地定义了受益和风险的种类和可能性。提出了针对可接受风险的临床实践参考，其与检查出的性能特征一致。未直接说明不同类型的受益与风险的权重，需要其他信息以确定二者的权衡是否可接受。考虑到受益的不确定性和（极少数患者）风险的实质性，该器械可能会被决定不予批准。** | | |

附录C 基于受益-风险评估的实例

一种基于冠状动脉血管造影的影像定量计算获得定量血流分数(QFR, Quantitative Flow Ratio)的产品，预期供培训合格的医技人员用于成人患者冠状动脉病变血管的功能学评价，临床中还应结合患者的临床病史、症状、其他诊断结果和临床医生的专业判断来综合评价冠状动脉血管。

1. 受益评估

冠状动脉狭窄是否导致冠状动脉下游心肌供血的缺血，即是否具有功能学意义，是临床上是否对狭窄进行血运重建的主要依据。已有大量的临床研究证明冠状动脉功能学评估比冠状动脉解剖学评估（狭窄程度）提高了患者的临床受益。

综合回顾性临床研究和前瞻性临床试验研究，定量血流分数测量系统计算结果的准确性和重复性可控，分析结果的一致性非劣效于金标准 FFR，诊断性能优效于临床常规 QCA，为临床常规利用冠状动脉造影影像判断冠状动脉狭窄是否具有功能学意义提供了优效的评估方法。

相比于 FFR 检查， 定量血流分数测量系统在临床常规冠状动脉造影过程中即可完成血管三维重建和 QFR 分析， 提高了血流储备分数分析的安全性，简化了现阶段临床中冠状动脉功能学评估的方法。该产品在临床操作中不需要使用压力导丝， 对病人没有额外创伤， 避免了将压力导丝输送到病变血管后可能在远端诱发斑块破裂、损伤血管的风险。该产品无需使用腺苷等微循环扩张药，避免使用腺苷诱发充血给病人带来的副作用（例如， 患者检查时有不适感、 测量时间也较长等）。该产品解除了无法在哮喘、严重高血压以及二级房室传导阻滞病人中测量 FFR 的限制。使用定量血流分数测量系统可节省冠状动脉功能学评估的时间。临床试验研究数据表明，QFR 检查时间为 4.36±2.55 分钟，而 FFR 检查时间为 14.54 ±12.13 分钟。

(二)风险评估

1.假阳性和假阴性分析结果导致的风险

临床试验研究表明， 5.5%的目标血管 QFR 分析结果存在假阳性，即目标血管根据 FFR 分析结果判断为未缺血，而根据 QFR分析结果判断为缺血。如果这种情况发生，患者可能接受不必要的血运重建治疗。由于冠状动脉微循环阻力升高与内皮功能不好均会影响到 FFR 分析的准确性，特别是对于 FFR 数值在0.80 附近的患者， FFR 分析结果的阳性率偏高，导致 QFR 分析结果可能出现假阳性。考虑到临床医生还会根据患者的临床症状来综合判断目标血管是否需要进行血运重建，如果患者没有明显缺血的临床症状，即使 QFR 分析结果为阳性，临床医生可以综合判断和选择是否进行血运重建或采取强化药物治疗，进一步降低风险。

临床试验研究表明， 1.8%的目标血管 QFR 存在假阴性，即目标血管根据 FFR 分析结果判断为缺血，而根据 QFR 分析结果判断为未缺血，如果这种情况发生，延迟介入治疗手术可能会增加心肌梗死的风险。如果患者存在明显缺血的临床症状或者冠状动脉造影显示血管狭窄，即使 QFR 分析为阴性，临床医生可以综合判断和选择是否进行血运重建治疗或者进行金标准FFR 检查，进一步降低风险。

对于血管严重扭曲或者对腺苷不敏感的患者， FFR 同样存在上述的假阳性和假阴性风险。

考虑到上述假阳性和假阴性分析结果引起的风险，除了该产品提供的定量血流分数之外， 临床中还应结合患者的临床病史、症状、其他诊断结果和临床医生的专业判断来综合评价冠状动脉血管功能。

2.冠状动脉造影质量不佳和 QFR 分析不规范导致的风险

QFR 评估受到冠状动脉造影采集方法与分析人员分析技术的影响，采集造影质量不佳或者分析人员分析不规范均会增加QFR 评估出现错误的风险。临床试验研究方案要求对冠状动脉造影医生进行造影采集规范化培训以及对 QFR 分析人员进行QFR 分析规范化培训，临床试验结果显示该风险可控。

该产品上市后，注册人应进行冠状动脉造影规范化培训和QFR 分析规范化培训，以控制该风险。

(三)其他因素

1.不确定性

临床试验研究结果表明，当评估冠状动脉狭窄是否具有功能学意义时， QFR 分析的一致性非劣效于金标准 FFR， 但是该临床研究未验证 QFR 指导冠状动脉血运重建手术的长期临床效果，需要在产品上市后继续收集相关信息，设计临床终点或者患者终点为观察目标的临床研究来分析 QFR 指导冠状动脉血运重建手术的长期临床效果。

对于该产品的慎用情况，仍需要在产品上市后继续收集相关临床数据予以确认。

(四)受益-风险的确定

患有稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛的患者，对 QFR 风险的容忍度较低，可以选择 QFR 检查或者 FFR 检查来获得功能学评估。虽然 QFR 评估存在前文所述的风险，但是由于患者病情稳定，评估结果导致即刻血运重建或者延迟血运重建所带来的风险较低，而且现有临床试验研究结果表明 QFR 分析一致性非劣效于 FFR，患者将受益于 QFR 的无创分析，避免了由于微循环扩张药物带来的不适，减少诊断时间和费用，综合考虑患者受益大于风险。

患有哮喘、严重高血压、 二级房室传导阻滞或者其他无法使用压力导丝的适应症患者，对 QFR 风险的容忍度较高，使用QFR 会提供冠状动脉功能性评估信息，患者可明显获得受益。

对于急性心梗急性期患者，目前临床指南不建议采用 FFR评估罪犯病变血管的功能学意义。如果临床上需要评估该类患者的非罪犯病变血管的功能学意义，一般需要在对罪犯病变血管进行血运重建几天后，再次进行冠状动脉造影与 FFR 检查。由于 QFR 不需要使用微循环扩张药，利用常规冠状动脉造影即可在对罪犯病变血管血运重建后即刻进行非罪犯病变血管的功能学评估，避免了进行再次冠状动脉造影手术，使得患者获得受益。然而，冠状动脉功能学评估对急性心梗患者急性期非靶病变血管的临床指导价值仍需要临床研究去探索。

临床试验研究显示， QFR 分析的一致性非劣效于 FFR，诊断性能优效于临床常规 QCA，用于成人患者冠状动脉病变血管功能学评价的受益明显。考虑到风险控制措施已明确而且 QFR不是冠状动脉功能学评估的唯一依据， 临床中还应结合患者的临床病史、症状、其他诊断结果和临床医生的专业判断来综合评价冠状动脉血管， 在权衡获得的受益以及对临床风险的容忍度后， 患者可能接受与 FFR 检查一致性相近、优效于临床常规方法、操作更便捷和快速、费用更低的新方法。

综上所述，定量血流分数测量系统的受益大于风险。

# 医疗器械产品受益-风险评估注册技术审查指导原则编制说明

一、编写目的

本指导原则编写的目的是遵循医疗器械安全有效基本要求，阐释医疗器械上市前评审过程中需要进行受益-风险评估时应考虑的主要因素。通过受益-风险评估表，有利于提高上市前评审过程的可预测性、一致性和透明度。

二、编写依据

（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）《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第43号）

（四）YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

（五）FDA Guidance: Factors to Consider When Making Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Approval and De Novo Classifications

三、编写背景

依据《医疗器械注册管理办法》，医疗器械注册是食品药品监督管理部门根据医疗器械注册申请人的申请，依照法定程序，对其拟上市医疗器械的安全性、有效性研究及其结果进行系统评价，以决定是否同意其申请的过程。因此，何为安全、有效，如何系统评价，如何判定受益是否大于风险，是医疗器械注册的核心问题。

国家药品监督管理局制定的《医疗器械安全有效基本要求》提供了安全、有效的考虑因素，发布的《医疗器械安全有效基本要求清单》和实施的医疗器械注册质量管理体系核查提供了系统评价的方法，受益风险评估通常在高风险医疗器械产品的注册审评时考虑。

FDA器械和辐射中心（CDRH）于2016年8月24日，发布了《医疗器械上市前审批和重新分类界定过程中受益风险评估考虑的因素》指南，该指南阐释了FDA在某些医疗器械上市前评审过程中进行受益-风险评估时会考虑的主要因素。

本指导原则借鉴参考了该指南，并结合中国医疗器械法规和实际情况完成编写。

四、编写单位和人员

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心立项编写，具体由辽宁省药械审评与监测中心承担和实施，天津市医疗器械技术审评中心、四川省食品药品审查评价及安全监测中心、江苏省食品药品监督管理局认证审评中心、山东省食品药品监督管理局审评认证中心参与编写。

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心程茂波、卢红、郑晨、刘枭寅、高进涛、赵艳红、商惠、张嵩、陈敏、刘露老师是本课题的指导专家。医疗器械技术审评报告修订小组史新立处长、卢红、刘菁老师指导编写了《风险受益评价表》，张嵩老师提供了附录C《基于受益-风险评估的实例》的实例，质量处李耀华处长、张世庆老师为课题的立项和开展提供了大力支持与帮助。

感谢雅培医疗器械贸易（上海）有限公司、波科国际医疗（贸易）上海有限公司、美敦力（上海）管理有限公司、沈阳东软医疗系统有限公司、欧姆龙（大连）有限公司、辽宁何氏集团、中国医疗器械行业协会对课题的支持与帮助，感谢张明东博士、赵禹博士、Effie Lin、王慧芳博士对FDA指导原则提供了介绍，感谢胡玮、韩磊、李莹、对课题的研究过程提供了有力的支持，感谢程遥、杜一、黄艳虹、李轶华、刘悦、鞠璐帮助审校。

本指导原则课题组：李非、石莉（主笔）、梁文、迟戈、马艳斌、陈福军、赵挺。

五、反馈意见与联系

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

商惠 010-86452956

辽宁省药械审评与监测中心

石莉 024-31606983