附件1

植入式骶神经刺激系统动物实验及临

床评价指导原则

 （征求意见稿）

为了进一步规范植入式骶神经刺激系统上市前的动物实验及临床评价，并指导该类产品申请人在申请产品注册时动物实验资料及临床评价资料的准备，制订本指导原则。

本指导原则系对植入式骶神经刺激系统在境内上市前的动物实验及临床评价的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需需详细阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对申请人和审评人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其它方法，亦可采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。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和标准体系以及当前认知水平下制订的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时调整。

一、适用范围

本指导原则适用于植入式骶神经刺激系统注册申报时的动物实验和临床评价工作。

植入式骶神经刺激系统属于《医疗器械分类目录》（2017版）12有源植入器械，通常包括：植入式骶神经刺激脉冲发生器套件、植入式骶神经刺激电极导线套件、植入式骶神经刺激适配器套件(如有)、医生程控仪、患者程控仪、患者程控充电器（如有）、测试刺激器、手术工具等。

植入式骶神经刺激系统全球已批准的适应证包括：难治性膀胱过度活动症(Overactive bladder,OAB)（急迫性尿失禁、顽固性尿频尿急）、非梗阻性尿潴留及大便失禁。因植入式骶神经刺激系统的适应证具有多样性，现阶段各适应证的发展成熟程度不一致，本指导原则以难治性膀胱过度活动症举例，其他适应证可参考本指导原则。其他植入式外周神经刺激系统也可参考本指导原则。

 二、动物实验

 试验器械是否符合实际使用情况和预期用途是医疗器械动物实验的重要内容，原则上，没有相关临床数据（相关数据是指本公司的临床数据）且实验室试验无法充分证实安全性的情况下，在进入临床试验前，必须进行动物实验来评价产品的功能。

 此外，如拟申报产品发生某些变化，也可能需要针对与前代产品的差异部分开展动物实验，申请人应根据实验目的进行实验设计并提供相关依据。

 动物实验通常用于为以下方面提供初步证据：器械的安全性、用于活体系统时的潜在性能及活体系统对该器械的生物反应。

 在尚未掌握相关临床数据的情况下，新器械植入、编程和操作的人为因素注意事项（如便利性和用户友好性）应当通过适当的人因评估来进行评估，其中就包含了必要的动物实验。

 开展动物实验的机构，应为具有实验动物相关资质的单位，或可以选择通过GLP合规性来证明机构的资质。对于GLP的遵守不具备强制性，但与GLP规定的任何偏差都应当予以解释和论证。

（一）动物实验的一般要求

动物实验的设计应尽量接近该产品在人体中的预期用途和研究目的。在动物实验中，动物实验模型的建立需要根据客观条件和研究目的而定。但实验结果并不能作为医疗器械安全性和有效性评价的唯一客观证据，而只是转入人体进行临床研究的辅助参考。

对植入式骶神经刺激系统，建议通过动物模型的尿动力学测定指标（例如首次逼尿肌收缩的容积及压力幅度，充盈末期膀胱测压容积及逼尿肌压力等）来评估产品的有效性。根据试验针对的适应证不同，采用相应的动物模型，如膀胱过度活动症模型采用盐水灌注、乙酸灌注等模型，慢性非梗阻尿潴留等，采用相对应的模型。动物实验结束后，对电极周围组织进行病理检查，观察电刺激对周围组织的影响。

动物品种的选择：一般选用与人的机能、代谢、生理结构和疾病特点相似的动物，建议选用猪或者羊。申请人根据实验目的选择动物品种，并提供动物选择的依据。

（二）动物实验的过程

植入式骶神经刺激系统动物实验的研究设计中应分为急性刺激试验和慢性刺激试验。急性刺激试验建议采用乙酸灌注实验动物同时进行骶神经电刺激，通过尿动力学检查观察植入骶神经刺激系统的有效性。建议设置对照组、实验组，每组10只动物。分别植入骶神经刺激系统后，采用乙酸灌注诱导膀胱过度活动症，对照组不开机，实验组采用人体常用参数进行刺激，刺激参数为：频率14Hz，脉宽210us，观察植入式骶神经刺激器系统的有效性。

慢性刺激试验观察植入骶神经刺激系统对长期安全性及有效性的影响。建议设置对照组、实验组，每组10只动物。分别植入骶神经刺激系统后，对照组不开机，实验组采用人体常用参数进行刺激，刺激参数为：频率14Hz，脉宽210u。分别在术后1周，1个月，3个月，6个月观察植入式骶神经刺激器系统安全性及有效性。有效性指标（肛门、尾巴的运动反应，产品的电阻抗）；安全性指标（植入部位局部变化，血常规，以及植入6个月后植入物周围组织的病理），在动物实验的各流程中应考虑的工作如下：

1.动物模型的构建（举例）

选取年龄10-13个月，体重约25-28 kg的成年贵州香猪，α-氯醛糖麻醉后，乙酸行膀胱内灌注，诱导膀胱过度活动症，同时行尿动力学检测。

2.术中监测：

（1）模拟并验证骶神经刺激系统植入时，手术室进行临床操作的便捷性和友好性；

（2）电极导线植入位置确认，在与研究目的相关时，对植入式神经刺激系统的电极植入位置进行确认，可采用影像学方法，如CT、X光片等；

（3）测量植入神经刺激系统的植入产品在动物体内植入过程中能否按照设计模式工作（例如遥测、程控、阻抗测试、动物刺激反应测试等）；

（4）以人体常用参数（刺激参数举例：脉宽210us,频率14Hz）进行骶神经刺激，测量刺激前后的膀胱内压，观察急性期膀胱容量的变化。

3.中期观察植入位置状况：实验动物伤口愈合情况；

（1）观察试验动物局部伤口的愈合情况，是否有红肿发热？

（2）观察动物的体重变化；

（3）观察产品的性能，包括植入产品的密封性能，连接性能，电极导线、延伸导线（若有）顺应性是否满足设计要求。

（4）测量并验证植入产品在植入后几周内，能否按照设计模式工作（例如遥测、程控、阻抗测试、动物刺激反应测试、充电等）。

4.终末研究阶段

1. 完成活体成像确认电极植入位置是否发生偏移；
2. 完成尸检及植入部位病理组织的保存，观察电刺激对植入部位及周围组织及神经的影响；
3. 通过术后足够长时间的观察，评价该产品的手术操作性能；
4. 观察慢性刺激中实验动物尾巴及肛门的运动应答

情况

1. 术后6个月观察电极拔除对实验动物的影响，并观察拔除过程的顺畅性及拔除电极的完整性；
2. 观察产品的生物稳定性，可包括强度、弹性、[尺寸稳定性](http://baike.baidu.com/item/%E5%B0%BA%E5%AF%B8%E7%A8%B3%E5%AE%9A%E6%80%A7)、耐曲挠疲劳性、[耐磨性](http://baike.baidu.com/item/%E8%80%90%E7%A3%A8%E6%80%A7)以及不发生聚合物降解及排异反应等。

（三）动物实验报告

注册申请人需对上述提及的动物实验评价内容进行记录，对获得的动物实验数据及产品的风险进行分析，形成报告，得出研究结论。其结论应能支持植入式骶神经刺激系统可以转入人体进行临床研究。

动物实验报告包含的信息应能帮助评审人员再现实验内容，并能解释可能的混杂变量、阐明数据的真实性、完成已有数据的测试。验证的内容包括但不限于手术可操作性、产品性能、生物稳定性和有效性等。报告包含但不限于以下内容：

1. 研究目的
2. 选择模型的依据；
3. 选定模型与人的相似性；
4. 所使用的动物研究基本方法；
5. 是否制定标准操作规程并在研究过程中遵守；
6. 质量保证部门如何独立公正地检查数据和结果报告；
7. 研究分组；
8. 各组动物的来源及数量；
9. 对应研究分组的动物标识；
10. 研究持续时间；
11. 所用的器械设计迭代；
12. 研究结果；
13. 研究结论。

 此外，还应当包含能综合评价该产品在多项研究中的安全性、性能以及操作性和完成所有动物实验后对器械设计进行的所有改动。

 三、临床评价

 （一）临床评价总则

 1.一般原则

 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临床适用范围和使用要求进行确认的过程。

参考《医疗器械临床评价技术指导原则》，临床评价应全面、客观，应通过临床试验、文献检索等多种手段收集相应数据，临床评价过程中收集的临床性能和安全性数据、有利的和不利的数据均应纳入分析。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特征、关键技术、适用范围和风险程度相适应，也应与非临床研究的水平和程度相适应。

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、使用要求、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；产品的临床性能和安全性均有适当的证据支持。

2.适用的临床评价路径

根据《医疗器械临床评价技术指导原则》，临床评价共有三种路径，豁免临床、临床试验和同品种比对。本指导原则仅针对临床试验和同品种比对两种路径展开。

开展医疗器械临床评价，可通过在我国境内或境外开展的临床试验，或者同类医疗器械临床文献资料/临床经验数据进行分析评价。注册申请人应根据产品特征、临床风险、已有临床数据等情形，选择适合的路径进行临床评价。

3.临床评价流程

（1）明确临床评价的范围，确定申报产品的技术特点、预期用途。

（2）确定用于临床评价的数据，搜集与该产品及其预期用途相关的可用数据，无论有利的或不利的，包括但不限于申报产品的非临床数据，申报产品上市前数据及上市后数据；中国境内及境外已有的临床数据等，以及同品种器械（如有）的临床文献和经验数据等。

（3）根据可用数据选择适合的临床评价路径（境内临床试验，或境外临床试验，或基于同品种器械临床文献/经验数据）；

（4）评估临床文献数据，并基于收集到的数据对申报产品的安全性和有效性进行全面、充分的评估、分析。

（5）所有临床数据进行汇总，形成申报产品临床安全性和有效性评估结果的结论。

4.临床评价个人或团队资质要求

临床评价应由有资质的人员进行。注册申请人可通过资格证书和有记录的经验证明材料等说明评价人员的资质。植入式骶神经刺激系统的临床评价团队成员应符合以下要求：

（1）掌握植入式骶神经刺激系统的相关技术知识及应用，治疗标准和技术，替代医疗方案等知识。

（2）掌握临床方法学、医学写作、法规要求、信息管理相关知识。

（3）具有相关教育背景和专业经验证明。

**（二）临床评价报告内容**

注册申请人在参考本指导原则相关内容的基础上，结合《医疗器械临床评价技术指导原则》及2016年版欧盟《GUIDELINES ON MEDICAL DEVICES》内容，撰写《临床评价报告》，在注册申报时作为临床评价资料提供。

1.概要

总结申报产品在预期临床应用中的风险获益比、预期用途、并描述申报产品的临床性能和安全性，并得出结论。

2.临床评价的范围

注册申请人在进行临床评价时，应对申报产品进行简要介绍，包括产品名称、型号、组成，产品所采用的技术、使用条件及预期用途等信息。

（1）产品信息概述

 注册申请人应对申报产品进行简要介绍，对预期临床使用安全性、有效性有直接影响的性能参数和特征应详细介绍。包括：工作原理及作用机理、结构组成及功能、产品性能参数、其他需要说明的内容。

（2）上市情况

申报产品在各国上市时间、累计植入量、不良反应情况（重点关注与产品相关的不良事件）等信息。

（3）适用范围

注册申请人应在产品适用范围中明确申报产品的具体功能、预期用途、适用人群、适用部位等，并明确其禁忌症及相关的使用限制。

3.临床评价背景

注册申请人就申报产品的临床背景及当前的知识技术水平，作用机制、潜在的临床风险等方面进行阐述，包括目前治疗现状、可替代疗法的优势及不足、适用人群、预期用途等方面。

此部分内容以文献检索的形式进行，检索策略应全面、客观，包括所有有利的、不利的数据，检索方案具有可重复性，形成检索报告。

4.评价申报产品

（1）评价的类型

临床评价基于已经进行的临床试验、申报产品和同品种产品在中国境内和/或境外公开发表的科学文献。

（2）等同性说明

1. 总体原则

确定要进行对比的同品种器械（包括制造商、产品名称、型号、上市时间等），同品种产品可以选择一个或多个，将申报产品与每一个同品种产品进行对比，证明二者之间基本等同。

1. 同品种产品的认定

同品种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、符合的国家/行业标准、预期用途等方面基本等同的产品。

申报产品与同品种医疗器械的差异不对产品的安全有效性产生不利影响，可视为基本等同。

依据《医疗器械临床评价技术指导原则》附件2的要求进行充分对比，应重点关注以下方面：结构组成：植入式神经刺激器应关注电池（类型和容量）、脉冲控制模块、通信模块（通讯方式）、外壳（材料、涂层）、充电模块（如有）和连接模块（通道数量、固定方法）；植入式骶神经刺激电极导线应关注触点数量（远端、近端）、触点类型、固定锚（数量及锚定方向，如有）、内部连接线材料及设计；体外控制设备应考虑通信模块、充电模块；其他产品，根据产品特点对比核心部件。生产工艺：如选择的同品种医疗器械非注册申请人设计制造，如使用同品种医疗器械生产工艺，注册申请人应提交同品种医疗器械相关资料的使用授权书。应当对比生产加工工艺。可采用流程图的形式。注明关键工艺和特殊工艺，并说明其过程控制点。性能要求：植入式神经刺激器应关注（电刺激脉冲的幅度、频率和脉宽、电池寿命、双侧刺激或单侧刺激）；植入式/测试神经刺激器电极导线应关注电极规格（长度、直径、电极触点数量、触点长度、触点间距）、直流阻抗和电阻等），神经调控充电设备应关注电池类型及寿命、交流电输入、充电频率/功率；测试刺激器应脉幅、频率和脉宽；测试延伸导线应关注直流电阻；神经调控程控仪应关注软件功能的对比，例如，基本参数修改脉幅、频率和脉宽）和全新软件功能的分析。适用范围；应考虑适用人群、适用部位、与人体接触方式、适应证、适用的疾病阶段和程度和使用环境；

通过对比申报产品与同品种医疗器械，对比的差异不对产品的安全有效性产生不利影响，可视为基本等同。注：与同品种产品进行对比的项目应包括但不限于上述所列举的项目。在单个产品变更时，对比应考虑增加本次变更的说明和技术分析。

1. 证明差异不对产品的安全性和有效性产生不利影响的支持性资料，包括非临床资料和临床数据资料两方面。
* 非临床资料：研究概述，如实验室数据和动物实验数据等。
* 临床资料：临床研究资料、临床文献资料、投诉和不良事件数据、与临床风险相关的纠正措施等。
1. 差异性对申报产品临床应用影响的判定

 判断申报产品与同品种器械的差异性是否对临床应用产生影响，应重点考虑差异性是否会降低申报产品临床安全性和有效性。

1. 一般情况下，以下工程技术性质的变更情况被认为对临床应用无影响，可通过非临床数据进行验证或确认：
* 产品名称文字性改变；
* 脉冲发生器电池容量（电池制造商已有同品种产品在临床中应用）改变；
* 电极及适配器的长度变化、触点数量和/或间距变化；
* 产品结构组成中增加或改变的原材料（不与人体接触材料）、零部件不降低产品的安全性和有效性；
* 产品技术要求中的参数变化不降低产品的安全性和有效性；
* 产品与人体接触材料（首次应用于人体的材料除外）的变化，不降低产品的安全性和有效性；
* 产品配合使用关系的变化，例如体外控制产品所控制脉冲发生器种类数量的变化。
1. 一般情况下，以下情况被认为可能影响申报产品的临床应用，注册申请人应提交申报产品自身的非临床和/或临床数据进行进一步分析和评估：
* 产品基本原理发生改变；
* 注册申请人首次应用充电技术或充电原理发生改变；
* 注册申请人首次应用于申报产品的功能（例如MRI兼容、远程程控、双侧刺激模式），影响到临床应用；
* 注册申请人首次应用于申报产品的新技术（例如申报产品使用新的工作原理、首次应用的新材料（与人体接触））；
* 新进入植入式神经刺激领域的制造商注册；
* 脉冲发生器顶盖连接部件的变化（例如连接器）。

（3）临床数据

申报产品和同品种器械的临床试验或临床使用获得的数据可来自中国境内和/或境外公开发表的科学文献和合法获得的相应数据，包括临床研究数据、临床文献数据、临床经验数据、投诉和不良事件数据（重点关注：与产品技术/故障/误操作相关的不良事件）和与临床风险相关的纠正措施数据等。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。

1. 临床研究数据

搜集申报产品、同品种产品所有已完成的临床研究数据。申报产品在原产国上市前进行的临床试验资料，上市后为确定产品的安全性或有效性（例如：某类疾病的治疗效果）进行的临床试验资料，应提交伦理委员会意见、临床试验方案和临床试验报告。试验试验要求见附录I。

* 对于境外数据

根据《接受医疗器械境外临床试验技术指导原则》，境外临床试验数据是指，全部或同期在境外具备临床试验开展所在国家（地区）要求条件的临床试验机构中，对拟在我国申报注册的医疗器械在正常使用条件下的安全有效性进行确认的过程中所产生的研究数据。

对于在境外进行临床试验的进口医疗器械，如其临床试验符合中国相关法规、注册技术指导原则中相应技术要求，如样本量、对照组选择、评价指标及评价原则、疗效评价指标等要求。注册申请人在注册申报时，应提交在境外上市时提交给境外医疗器械主管部门的临床试验资料，同时提交临床试验摘要，摘要内容包括临床实施单位、入排标准、是否对照、入选人群简介、入组病例数、随访时间、评价标准、试验结果等。

同时，注册申请人还应考虑以下方面，存在以下条件之一，注册申请人应提交在境内进行的临床试验资料，且临床试验应符合本指导原则的规定：

* 临床条件的差异性：中国临床条件与境外的差异会影响到临床数据与预期中国人群的相关性，中国境内外治疗标准的不同会影响医疗器械临床使用的受益与风险分析。临床机构和临床技术水平不同可能会导致境外临床研究数据不符合中国临床规范的要求。包括医疗环境、医疗设施、研究者能力（学习曲线）、诊疗理念或准则的差异等。
* 监管要求的差异性：中国境外临床研究虽然符合所在国的要求，但是不一定满足CFDA的监管要求。
* 研究人群的差异性：注册申请人应确认所研究的人群数据可外推至我国使用人群。受试人群的差异对临床试验数据可能产生影响的因素包括：
1. 内在因素：指基于人类遗传学特征或人口学特征的影响因素，包括人种、种族、年龄、性别、身高、体重等方面。
2. 外在因素：指基于社会环境、自然环境、文化的影响因素，包括饮食习惯、宗教信仰、所暴露环境、吸烟、饮酒、疾病发生率、罕见或地域性共病、肥胖、治疗理念、社会经济情况、教育程度、医疗依从性等方面。

2)投诉和不良事件数据

注册申请人应收集包括其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中相应不良事件数据，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及同品种产品医疗器械投诉及不良事件相关情况总结。对投诉和不良事件发生的原因进行归类，并分析各类别事件发生的原因、频次、严重程度、和产品的关系、处理措施、处理结果等。对于严重不良事件，应以列表的形式提供所有事件描述、原因分析、处理方式、处理结果等具体信息。

3)与临床风险相关的纠正措施数据

注册申请人应收集并提供申报产品和同品种医疗器械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信息。

召回的情况应描述召回的原因、级别、处理措施、处理结果等。

4)临床文献数据的检索和分析

注册申请人应搜集申报产品、同品种产品所有相关的临床文献资料，用于临床评价。阐述文献筛选标准，形成文献检索报告。简要总结临床文献，包括研究目的、研究方法、研究结果、结论等方面，文献质量控制措施、与临床评价的相关性及其局限，得出结论。

临床文献数据的收集应保证查准、查全。注册申请人应根据《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求进行文献的检索和筛选，并完成文献检索和筛选方案和报告。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。

* 数据库的选择

确定要检索的科技出版物数据库。建议选择只包含同行审核出版物的数据库，比如Pubmed、 Cochrane Library、 MEDLINE、 EMBASE、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。

* 检索时间的确定及依据

应确定检索的时间范围及依据，例如：申报产品在境外上市的时间，同品种器械在境内或境外上市的时间等。

* 文献筛选标准/排除标准

文献检索后，应通过对文献题目/摘要、全文的阅读，识别并排除与临床评价无关的文献。常见的临床文献筛选标准包括但不限于：

* 文献报道了与临床评价目的相关的临床数据（非实验室数据）。
* Meta分析有更高的证据等级，应被优先纳入。
* 仅限于器械应用于人体而获得的临床数据（非动物数据）。
* 文献数据质量评估

注册申请人应对检索和筛选到的临床文献数据是否适用于申报产品的临床评价进行分析评估，通常需要考虑文献的质量以及其与临床评价目的相关性。评估的方法应在文献检索和筛选方案中预先规定。

（4）临床数据的评估

1）总则

临床数据评估阶段，评估者需要根据申报内容对所有数据集进行分类，对待评估器械相关的安全性和有效性数据进行确认。

2）评估的内容

临床数据的评估基于文献全文及完整的临床试验，评估者对临床数据的评估主要从以下方面进行：

* 临床数据的科学有效性
* 临床数据与临床评价的相关性

对与临床文献与临床评价目的的相关性，建议注册申请人综合考虑以下方面，来评估文献数据是否适合用于申报产品的临床评价：

* 临床文献报道的数据来自目标器械（申报产品或同品种器械）；
* 临床文献报道了目标器械在适用范围内的使用数据；
* 临床文献的数据源自适当的患者人群，可代表目标器械预期治疗的人群和适用的疾病阶段/严重程度；
* 临床文献报道的临床研究符合适用的伦理原则、医疗器械标准或法规要求，并且能够提供充分的信息以支持注册申请人进行合理和客观的评估；
* 临床文献报道的临床研究设计适当，并且结局指标可以反映目标器械或疗法的临床安全和/或有效性。
* 临床文献的质量评估

对文献质量的评估，注册申请人可根据实际情况选择适合的、公认可用于文献质量分级的评价工具，例如：由“推荐、评估、发展和评价分级工作组（the grading of recommendations assessment、development and evaluation working group）”建立的GRADE系统，牛津循证医学中心制定的OCEBM证据水平评价标准等。

* GRADE评价系统

GRADE评价系统是一种广泛用于评价临床证据质量和强度的工具，至今已在系统评价、卫生技术评估及多个领域的医学临床实践指南中被应用于评估临床证据的质量和推荐强度评级。GRADE根据对试验数据与真实值接近程度的确信度，将数据质量分为高、中、低、极低四级，评估结果的等级越高，提示进一步研究结果导致该评估结论被改变的可能性越低，即对数据结论的确信度越高。

* OCEBM证据水平评价标准

OCEBM证据水平评价标准由牛津循证医学中心制定。通过OCEBM系统，使用者可以评价流行情况、诊断测试的准确性、预后、治疗效果、罕见损伤、常见损伤、及筛查（早期）的益处等数据的证据级别。证据分级可能受多种因素的影响，包括研究的质量、研究的设计是否严谨、间接性（即研究的PICO与待评估问题的PICO不相符）、研究之间的不统一、或研究的绝对效应量非常小；而如果研究的效应量非常大，证据级别则可能上升。在OCEBM系统中，通常系统性综述优于单个研究。

（5）临床数据的分析

1）总则

注册申请人应明确临床数据的评价目的（用于支持差异性或阐明同品种器械的安全和有效性从而间接支持申报产品的临床性能和安全性）。临床评价人员应当选择适当的方法综合分析临床数据，确定是否需要追加临床试验或上市后临床研究。

2）临床数据分析

临床评价人员应全面评定搜集到的临床数据。某些文献的数据可能不适合证明产品的有效性，但仍有适合证明产品安全性的数据；反之亦然。

临床评价人员应评估临床数据中研究方法的科学合理性（例如，防止潜在的数据偏倚）、报告的结果和结论的正确性。应针对文献中所陈述的不利结果，分析造成这一结果的原因，是由于产品的作用还是由于其他因素的影响，例如：由于治疗方法差异，或联合使用药物的影响，或是由于偏倚。

建议根据临床评价的目的，将相关的临床数据分别进行分组分析，从而总结出与待评估器械的安全性和有效性有关的信息。

临床评价人员应全面评定搜集到的临床数据。某些文献的数据可能不适合证明产品的有效性，但仍有适合证明产品安全性的数据；反之亦然。

* 按适应证：如申报产品可用于多种适应证，注册申请人可根据不同适应证对临床数据进行汇总分析，如难治性膀胱过度活动症、尿潴留、大便失禁等。
* 按治疗阶段：如可将报道体外测试阶段的临床文献与报道长期植入治疗的文献数据分别进行汇总分析。
* 按适用人群：如可将报道同品种器械在中国人群中使用和境外人群中使用的临床文献数据分别进行汇总分析。
* 按数据的相关性及证据级别等。

注册申请人可选择上述一种或结合多种数据分类汇总方式（例如根据不同适应证，分别对有效性和安全性数据进行汇总分析），或根据产品及可用数据的具体情况自行建立数据分类方式，对可用数据进行充分、科学、全面的分析评价。

1. 安全性考虑

综合考虑临床研究数据、临床文献数据、上市后临床使用数据中关于不良事件发生的类型、发生率及其与设备相关的关系，如脉冲发生器植入部位及电极植入部位疼痛，植入部位感染，新发疼痛、肠道功能变化、电极移位，电极断裂，脉冲发生器故障，非预期刺激感，二次手术干预等。

1. 有效性考虑

综合考虑临床研究数据、临床文献数据、上市后临床使用数据中报道的临床治疗成功率，患者症状及生活质量改善情况等。

1. 受益/风险比考虑

综合分析临床数据中患者可能获得的受益及存在的潜在风险、副反应，得出患者受益是否大于风险的结论。

1. 副反应考虑

详述申报产品、同类产品在临床研究数据、临床文献数据、上市后临床使用数据中的副反应、发生频次、持续时间，明确副反应是否可接受并详述理由。

（6）结论

注册申请人通过临床评价报告应得出下述结论：正常使用条件下，产品可达到预期性能；与预期的受益相比，产品的风险可接受；产品的临床性能和安全性均有适当的证据支持。

如果经过评估，现有临床及非临床证据尚不充足，无法得出上述评价结论，则注册申请人应收集更多的临床及非临床数据进行进一步分析评价，例如：针对差异性开展动物实验等非临床验证、开展境内或境外临床试验，扩大文献检索范围、继续收集临床使用获得的数据、上市后的临床数据收集等。

（7）日期和签名

临床评价报告的日期，评价者申明对临床评价报告中的内容负责并签字。

（8）临床评价者的资质

根据临床评价中关于评价者的要求，提供负责临床评价的评价者的资质。

（9）参考资料

列出临床评价过程中使用的临床文献、期刊网址等。

 四、参考文献

* + 1. 《医疗器械监督管理条例》（国务院令第650号）；
		2. 《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）；

* + 1. 《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品

监督管理总局通告2015年第14号）；

* + 1. 《医疗器械临床试验质量管理规范》[（国家食品药品](http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/148101.html%22%20%5Ct%20%22_blank%22%20%5Co%20%22%E3%80%8A%3Cfont%20color%3Dred%3E%E5%8C%BB%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E7%96%97%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E5%99%A8%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E6%A2%B0%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E4%B8%B4%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E5%BA%8A%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E8%AF%95%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E9%AA%8C%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E8%B4%A8%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E9%87%8F%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E7%AE%A1%3C/)

[监督管理总局中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号）](http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/148101.html%22%20%5Ct%20%22_blank%22%20%5Co%20%22%E3%80%8A%3Cfont%20color%3Dred%3E%E5%8C%BB%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E7%96%97%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E5%99%A8%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E6%A2%B0%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E4%B8%B4%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E5%BA%8A%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E8%AF%95%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E9%AA%8C%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E8%B4%A8%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E9%87%8F%3C/font%3E%3Cfont%20color%3Dred%3E%E7%AE%A1%3C/)；

* + 1. 《医疗器械临床试验设计指导原则》（国家食品药品

监督管理总局通告2018年第6号）；

* + 1. 《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（国

家食品药品监督管理总局通告2018年第13号）；

* + 1. 陈国庆, 宋勇, 丁留成, 王建业, 杨勇, 卫中庆, 廖利

民, 张耀光.骶神经调节术临床应用中国专家共识. 中华泌尿外科杂志 2014, 35(1):1-5.

* + 1. 膀胱过度活动症诊断治疗指南. 中国医刊2006,

41(10):59-61.

* + 1. 医疗器械动物研究准则
		2. 预期用于治疗尿失禁的医疗器械临床研究
		3. 《膀胱过度活动症药物临床试验指导原则》（国家

食品药品监督管理总局通告2017年第223号）

* + 1. EUROPEAN COMMISSION .GUIDELINES ON

MEDICAL DEVICES,MEDDEV 2.7/1 revision 4,2016

* + 1. FDA, 1997, P970003
		2. FDA, 1997,P970004

五、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

**附录I**

植入式骶神经刺激系统临床试验要求

一、总则

植入式骶神经刺激系统在我国境内进行临床试验时，应遵循以下基本原则：

（一）植入式骶神经刺激系统的临床试验应符合国家药品监督管理局颁布的相关法律、法规。

（二）开展临床试验的植入式骶神经刺激系统应已完成试验用医疗器械的临床前研究，包括产品设计（结构组成、工作原理和作用机理、预期用途以及适用范围、适用的技术要求）和质量检验、动物实验以及风险分析等，且结果应当能够支持该项临床试验。临床试验前，注册申请人应完成自检报告或者在国家药品监督管理局认可的医疗器械检验机构获得产品注册检验报告；

（三）对以扩大已上市产品适应证或适用人群为目的的临床试验，若产品无任何变化，则无需提供新的注册检验报告；若产品发生改变，则需提供发生改变部分的检验合格报告。

（四）植入式骶神经刺激系统的临床试验应以验证植入式骶神经刺激系统在正常使用条件下的预期安全性和预期有效性为试验目的。

（五）根据试验对象，可将植入式骶神经刺激系统的临床试验分为以下两种：

1.针对系统的临床试验：基于不同的临床试验目的，如有必要，可将植入式骶神经刺激系统中涉及到的所有产品或相关配合使用的产品作为一个试验项目进行。选择此种试验设计需要在试验方案中明确试验的各个产品的具体型号、需评估的相关临床终点及评估方法。试验完成后，应出具植入式骶神经刺激系统的临床试验总报告，在报告中针对各个产品，分别提供对其临床试验结果的分析评价；

2.针对单产品的临床试验：基于不同的临床试验目的，如有必要，也可针对植入式骶神经刺激系统的单个产品进行临床试验。选择此方式时，除需要考虑试验产品本身的评价指标外，应考虑该产品对系统的影响，并将受到影响的情况如实反应在临床试验报告中。

二、临床试验前的准备

开展医疗器械临床试验，应当按照医疗器械临床试验质量管理规范的要求，在具备相应条件的临床试验机构进行，并向临床试验提出者所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门备案。

临床试验前应按照《关于医疗器械临床试验备案有关事宜的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2015年第87号）要求备案。

三、临床试验医疗机构要求

临床试验医疗机构相关要求应符合《医疗器械监督管理条例》《医疗器械注册管理办法》和《医疗器械临床试验质量管理规范要求》，并依照《医疗器械临床试验机构条件和备案管理办法》完成备案。

临床试验医疗机构在制定临床试验方案时，参与人应包含临床专家，统计专家等。

四、临床试验方案

植入式骶神经刺激系统的适应症具有多样性，现阶段各适应症的发展成熟程度不一致，本临床试验方案以成人难治性膀胱过度活动症举例，其他适应症可参考本临床试验方案。

（一） 临床试验的目的

临床试验方案中应明确临床试验的目的，明确安全性评价和有效性评价预期要达到的目标。

（二）临床试验总体设计

临床试验是一种事先提出假设并对其进行统计学检验的研究方式，临床试验方案设计应以科学性为基础，客观、真实地评价。临床方案中应明确研究设计的制定依据，试验设计应当与产品治疗法及技术成熟度相适宜。

为避免研究偏性，建议采用前瞻性随机对照研究设计，可采用优效或非劣效等的比较方法。优效比较方法可以采用延迟开机对照、延迟植入对照、优化药物治疗对照等方法。非劣效性比较方法可以与同品种已上市产品进行比较。

（三）纳入/排除标准

注册申请人应根据产品的特点、适用范围、临床试验目的，设计适当的纳入排除标准，并提供合理的依据。

1.纳入标准

（1）年龄≥18岁；

（2）符合难治性OAB诊断标准；

（3）正常的上尿路功能，膀胱容量>100ML;

（4）经骶神经电刺激体验治疗后，符合以下条件：

对于存在尿频症状的患者，24小时排尿次数较基线减少≥50%，或恢复正常（小于8次每天）或对于急迫性尿失禁患者，日均漏尿次数较基线减少≥50%；

（5）自愿参加本次临床试验，并签署知情同意书；

（6）能够与研究者良好交流并愿意遵照整个试验要求。

2.排除标准

原则上应排除具有严重并发症以及难以评价有效性的患者。举例如下：

（1）怀孕、哺乳期的妇女；

（2）OAB症状是由尿路感染、尿路梗阻、泌尿肿瘤或前列腺癌引起的患者；

（3）合并有未控制的泌尿系感染者；

（4）合并上尿路损坏患者；

（5）伴有严重或未控制的糖尿病、或存在神经损害的患者；

（6）合并有手术禁忌症者；

（7）体内已植入任何神经刺激器、心脏起搏器、植入式除颤器者；

（8）病因不明的盆底疼痛或神经源性病变，包括不限于癫痫患者，老年性痴呆、脑萎缩、脑血管疾病急性期或后遗症、认知能力障碍者；神经系统疾病（中风、多发性硬化症、帕金森、脊柱完全损伤）的患者。

（9）精神疾患不能与医生合作者；

（10）原发性压力性尿失禁或以压力性尿失禁症状为主的混合性尿失禁

（11）存在恶性肿瘤等严重影响健康的伴随性疾病；

（12）近12个月内接受过肉毒毒素治疗者；

（13）严重的盆腔器官脱垂；

（14）存在影响试验/手术疗效的其他伴随疾病。

（15）已计划行MRI检查、透热疗法、或暴露于微波、高输出超声、射频治疗环境中的患者。

（16）试验前3个月参加过其它临床试验者；

（17）研究者认为不宜参加研究的其他情况。

（四）临床评价指标及评价方法

临床试验应明确主要终点、次要和或其他终点目标，应同时观察安全性和有效性。

1.主要疗效评价指标：

植入式骶神经刺激器植入术后3个月时的治疗成功率：满足下列任何一项指标即为成功，具体指标包括：

24小时排尿次数较基线减少≥50%；

或日均漏尿次数较基线减少≥50%；

或24小时排尿次数恢复正常（＜8次/天）；

对于同时存在尿频(UF)和尿失禁（UI）患者,同时满足上述24小时排尿次数和日均漏尿次数改善有效，应记为1次。

2.次要疗效评价指标：

受试者对试验用产品使用性能的评价；

研究者对试验用产品使用感受的评价；

经验证的生命质量（Quality of Life，QoL）评价

排尿日记中除主要评价指标之外的其他指标；

已被验证过的精神障碍评估量表

3.安全性评价指标：

（1）全身功能安全性指标：术前、测试阶段植入装置后一周、植入式骶神经刺激器永久植入装置后一周各测量一次血常规、尿常规、肝肾功能，异常有临床意义跟踪补测至正常或稳定；

（2）排异反应（对植入材料过敏、植入部位肿胀、植入部位出现侵蚀等）

（3）装置工作异常；

（4）并发症（植入位点疼痛、新发疼痛、感染、肠道功能变化、短暂轻度的电击感，以及由电极移位、技术或设备问题引起的不良反应等）；

（5）不良事件、严重不良事件的类型及发生率

4.评价方法

评价方法主要是排尿日记，建议连续记录不少于3天的排尿日记以评估受试者的排尿症状改善情况，包括24小时平均排尿次数、平均尿失禁次数、平均次排尿量及急迫程度等评价指标。排尿日记内容及格式详见附加2。

对于生命质量的评价，采用经过验证的生命质量（Quality of Life，QoL）评价。评价QoL时，需要受试者针对一定期间内的状态自行填写调查问卷。鉴于QoL可以反映出包括排尿状态在内的受试者的整体状况，因此，QoL评价可作为症状评价的补充和再确认方法，可在研究中作为次要和或其他终点指标进行评估。

1. 样本量

临床试验统计分析方法的选用以及样本含量的计算，与试验数据资料类型密切相关。样本量应根据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确定依据以及样本量的具体计算方法。

1.平行对照设计样本量估算

以下公式中，nT、nC分别为试验组和对照组的样本量；Z1-α、Z1-β为标准正态分布的分数位，当α=0.025（单侧）时，Z1-α=1.96，当β=0.2时，Z1-β=0.842；（Z1-α+Z1-β）2=7.85

优效性试验

当试验组和对照组按照1:1随机化分组，主要评价指标为事件发生率，其样本量估算公式为：



分别为试验组和对照组预期事件发生率；Δ为优效性界值，常取0，如不为0，高优指标取正值，低优指标取负值。

例如：本研究样本量基于主要疗效评价指标计算，建议主要评价指标为脉冲发生器植入手术后3个月时的成功率，假设开机组（试验组）成功率为70%，假开机组（对照组）成功率为40%，在α=0.025（单侧），β=0.2时，试验组与对照组比例为1：1，样本量计算为40对，考虑20%脱落剔除率，共纳入受试者50对。

非劣效试验

当试验组和对照组按照1:1随机化分组，主要评价指标为预期事件发生率，其样本量估算公式为：



分别为试验组和对照组预期事件发生率；，∆为非劣效界值，高优指标取负值，低优指标取正值。

举例：本研究样本量基于主要疗效评价指标计算，主要评价指标为脉冲发生器植入手术后3个月时的成功率，假设试验组成功率为70%，假对照组成功率与试验组相等，而根据既往文献，对照组成功率与假开机组之间净效应为30%，非劣界值取净效应的1/2，为15%，在α=0.025（单侧），β=0.2时，试验组与对照组比例为1：1，样本量计算为147对，考虑20%脱落剔除率，共纳入受试者184对。

（六）随访时间

所有入选病例均应进行随访，取得主要终点指标。不同产品的临床试验持续时间及其确定的理由不尽相同。

用于难治性成人OAB的植入式骶神经刺激系统，术后2周、3个月、6个月各随访一次，之后每6个月1次。因为是慢性疾病，需要至少覆盖3个月的有效性数据和12个月的安全性数据，并确立新的治疗干预的长期安全性。每次随访涵盖体格检查、排尿日记、骶尾部X线正侧位片及生活质量评估。

对于首次在境内进行植入式骶神经刺激系统注册申报的注册申请人，应在产品上市后，进行不少于5年的安全性监测，并提供相应安全性数据报告。如有必要，应成立由独立医学顾问组成的临床事件委员会根据其确定的工作章程审查并裁定研究中的安全性事件。

为了保证病人的安全性及数据的完整性，所有参加试验受试者的鉴认信息均应采用中央随机系统或中央注册登记系统（如适用）进行记录，以备相关法规部门进行核查。

（七）统计分析

数据分析时应考虑数据完整性，所有签署知情同意并使用了受试产品的试验对象必须纳入最终的统计分析。应分析受试者退出或脱落的严重程度和产生原因。数据剔除或偏倚数据的处理必须有科学依据和详细说明，并应进行灵敏度分析，以评价其对研究结果的影响。

数据分析应采用国内外公认的统计分析方法。试验方案应明确统计检验的类型、检验假设、判定疗效有临床意义的界值（非劣效界值）等，界值的确定应有依据。

疗效分析时不能仅报告p值，还应给出组间疗效的差异及其95%置信区间的估计，并作统计学检验。

安全性评价：按试验组和对照组分别描述治疗前正常、治疗后异常例数及所占比例。不良事件用不良事件发生例数及发生率进行描述，并对此比例进行χ2检验或Fisher精确概率法检验。应对所有试验过程中发生的不良事件进行评价，并描述其种类、发生频率以及与被验证器械的关系等。

**附录II**

受试者点排尿日记记录本样表

**《24小时排尿日记》**

**姓名：日期：**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *排尿* | *尿急评分**（0~5分）* | *漏尿情况**（毫升）* | *备注* | *饮水情况**（时间、类型和数量）* |
| *时间* | *尿量**（毫升）* |
| *早上6：00* |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| *中午12：00* |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| *下午18：00* |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| *午夜24：00* |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

全天液体摄入总量：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_全天排尿总量：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 全天排尿次数：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

夜尿次数：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 尿失禁次数：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 导尿次数：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

全天导尿总量：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_全天平均排尿量：\_\_\_\_\_\_\_\_ 全天更换尿垫：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

备注：尿急程度（0~5分）0分为无，5分为最严重，根据自身情况评估