**腹腔镜电动粉碎器的产品标签**

**面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南草案**

***指南草案***

**本指南草案仅供征求意见**

**文件发布日期：2020年2月26日**

关于本文件草案的意见和建议请在《联邦公报》发布关于指南草案有效性的通知后60天内提交。请将电子版意见提交至下述网站<https://www.regulations.gov>，并将纸质版意见提交至美国食品药品监督管理局备案文件管理部，地址：5630 Fishers Lane，rm. 1061，Rockville，MD 20852。所有意见均应标明《联邦公报》发布的有效性通知中列出的备案文件编号。

如对本文件有任何疑问，有关妇科适应症的问题，请联系OHT3：胃肠、妇科、综合医院和泌尿科器械办公室/DHT3B：生殖、妇科和泌尿科器械部，电话：(301)-796-7030，有关普外科适应症的问题，请联系OHT4：外科和感染控制器械办公室/DHT4A：普外科器械部，电话：(301)-796-6970。

**最终定稿后，本指南将取代2014年11月25日发布的“立即生效的指南：腹腔镜电动粉碎器的产品标签”。**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公共服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械和辐射健康中心** |

**前言**

**其他副本**

其他副本可通过互联网获取。也可发送电子邮件至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov申请获取本指南的电子副本。请在申请中注明文件编号1400052和本指南的完整标题。

**腹腔镜电动粉碎器的产品标签**

**面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南草案**

|  |
| --- |
| ***本指南草案代表美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规要求，则可以使用该替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页列出的负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。*** |

# I. 引言

本指南草案包含有关腹腔镜电动粉碎器（LPM）特定标签信息的内容和格式的建议。本指南草案中的建议反映了关于LPM使用的最新科学和现有技术，是根据一些科学信息提出的，这些信息表明，在因推测患有肌瘤接受腹腔镜妇科手术的女性中使用LPM会导致隐匿性子宫恶性肿瘤播散和升期[[1]](#footnote-2)。FDA还建议制造商在这些器械的标签中纳入以下信息：关于年龄相关使用风险的更具体信息、关于恶性和良性子宫组织扩散风险的信息以及关于腹腔镜电动粉碎容载系统使用的信息。FDA认为纳入上述信息后将促进LPM在妇科手术中的安全、有效使用。

一般来说，FDA指南文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，本指南表明了本机构关于这一主题的最新见解，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。FDA指南中出现的“应”的词义是指建议或推荐，而非要求。

# II. 背景

随着新外科手术技术和技巧的引入，腹腔镜和微创手术的数量不断增加，出现了更多关于LPM使用的可用安全信息。患者和临床社区内的讨论以及同行评审的医学文献提高了人们对LPM在良性子宫肌瘤妇科手术中将未觉察到的癌组织扩散到子宫以外的风险的认识。大量病例报告和病例系列已经发表，FDA已收到医疗器械报告（MDR），其中描述了根据术前诊断对认为含有肌瘤的子宫组织实施腹腔镜粉碎术后，腹腔内先后出现未觉察到的肿瘤组织的医源性播散、植入以及生长的情况。[[2]](#footnote-3), [[3]](#footnote-4); [[4]](#footnote-5)2014年，FDA对现有信息进行了分析，表明因推测患有子宫肌瘤而接受手术介入治疗的女性患隐匿性子宫肉瘤的风险远远高于此前的假设或报告。[[5]](#footnote-6), [[6]](#footnote-7), [[7]](#footnote-8), [[8]](#footnote-9), [[9]](#footnote-10), [[10]](#footnote-11), [[11]](#footnote-12), [[12]](#footnote-13), [[13]](#footnote-14)FDA的分析还表明，疾病的此类升期可能会对患者结局（包括生存率）造成显著不利影响。[[14]](#footnote-15), [[15]](#footnote-16), [[16]](#footnote-17), [[17]](#footnote-18)

患者的选择和外科技术的选择可以降低癌症扩散的风险。具体而言，因子宫肌瘤接受子宫切除术的女性中意外癌症的患病率随年龄增长而增加，因此与年轻女性患者相比，老年女性患者使用LPM的受益-风险概况更差。[[18]](#footnote-19), [[19]](#footnote-20)此外，整块组织切除的外科技术消除了对粉碎术的需要，从而降低了医源性播散和隐匿性子宫肉瘤升期的风险。重要的是，尚未发现能在术前可靠检测肉瘤的筛查程序。

FDA认为，上述科学信息代表了这些器械的受益-风险概况的重大变化，促使其于2014年4月17日发布了一份安全通讯[[20]](#footnote-21)，并于2014年7月10日至11日[[21]](#footnote-22)召开了FDA医疗器械咨询委员会妇科器械小组[[22]](#footnote-23)会议，以进一步讨论妇科手术中LPM的使用和标签。在考虑了专家组和其他利益相关者的意见（包括在专家组会议公开听证会期间发表的意见）后，FDA发布了一份立即生效的指南文件。

2014年指南文件发布后，FDA继续考虑新的科学信息和利益相关者的意见。考虑到自第一次分析以来获得的新信息，FDA于2017年[[23]](#footnote-24)提供了一份更新分析。更新分析中引用的出版物继续提供了不同组（包括使用电动粉碎、使用非电动粉碎或不使用粉碎的组）之间的患者结局存在差异的证据。此外，还提供了更多关于根据年龄对推测患有子宫肌瘤的女性患未检出的子宫癌的风险进行分层的科学信息。[[24]](#footnote-25), [[25]](#footnote-26), [[26]](#footnote-27), [[27]](#footnote-28), [[28]](#footnote-29)

FDA还考虑了有关妇科手术中LPM的使用导致良性子宫组织扩散到子宫以外的风险的科学信息。[[29]](#footnote-30), [[30]](#footnote-31), [[31]](#footnote-32)寄生性肌瘤和播散性腹膜平滑肌瘤病虽然是良性的，但由于存在腹痛和腹胀等症状，需要进行额外的手术。

最后，FDA考虑了子宫组织扩散的其他可用缓解措施。自2014年，FDA为腹腔镜电动粉碎容载系统提供了上市许可，该系统旨在隔离和容载被视为良性的组织。通过实验室试验和模拟使用试验，已证明这些产品在粉碎过程中可以容载此类组织。[[32]](#footnote-33)

为此，美国食品药品监督管理局在本指南草案中提议更新其最初在2014年指南文件中描述的关于LMP特定标签信息内容和格式的建议。具体而言，FDA建议制造商在这些器械的标签中纳入以下信息：关于年龄相关使用风险的更具体信息、关于恶性和良性子宫组织扩散风险的信息以及关于腹腔镜电动粉碎容载系统使用的信息。

# III. 范围

本指南草案就用于妇科手术的LPM的特定标签信息的内容和格式提供了建议。LPM可能包含一般适用范围（如腹腔镜手术）或特定适用范围（如腹腔镜妇科手术）。本指南适用于具有一般适应症或特定妇科适应症的LPM，因为这两种适应症均可用于妇科腹腔镜手术。无论采用哪种粉碎机制（例如机电、射频），本指南均适用于LPM。

本指南不适用于仅专门用于非妇科手术的LPM，也不适用于具有不同操作原理的宫腔镜粉碎器。FDA认为，按照当前的适用范围和使用说明书使用时，宫腔镜粉碎器造成的风险与本指南中所述器械不同，因为任何肉瘤组织都不会进入腹膜腔。

本指南草案并不包括妇科手术用LPM的所有标签组成部分的完整列表。相反，本指南草案包含关于在LPM标签中纳入FDA认为对于LPM在妇科手术中安全有效使用非常重要的信息的建议。准确的LPM产品标签和标签的有效信息传达对于确保医生和患者认识到妇科手术中LPM使用的相关风险（包括恶性组织的播散和与隐匿性子宫恶性肿瘤腹腔镜粉碎术相关的潜在临床结局）至关重要。FDA认为，根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第501(a)、201(n)和502(f)(2)节的规定，标签中应包含本指南草案中讨论的医生和患者信息。本指南最终定稿后，FDA建议制造商实施本文件中讨论的标签建议[[33]](#footnote-34)，并在随未来510(k)提交一并提交的标签中遵循这些建议。

# IV. 标签组成部分

FDA建议，具有一般适应症或特定妇科适应症的LPM的标签应包括黑框警告、禁忌症和有关使用风险的警告，因为其与年龄、恶性和良性子宫组织扩散以及腹腔镜电动粉碎容载系统使用相关。本节包含FDA对这些组成部分的格式和内容建议，为了帮助说明，FDA在每个小节中都提供了示例。

## A. 黑框警告

FDA认为，LPM标签材料中应包含黑框警告。一般来说，黑框警告位置醒目，且易于阅读和理解，FDA认为黑框警告对于传达上述科学信息中确定的特定风险尤其有用。因此，FDA建议，黑框警告通常应告知医生并建议医生与患者分享以下信息：

* 子宫组织可能含有未觉察到的癌症；并且
* 在子宫肌瘤手术中使用腹腔镜电动粉碎器可能会导致癌症扩散并降低患者的长期生存率。

下面是遵循此建议的黑框警告示例。

|  |
| --- |
| ***警告*：子宫组织可能含有未觉察到的癌症。在子宫肌瘤手术中使用腹腔镜电动粉碎器可能会导致癌症扩散并降低患者的长期生存率。在考虑使用这些器械进行手术时，应与患者分享该信息。** |

**B. 禁忌症以及其他警告**

除了黑框警告外，FDA还认为，LPM的标签应包括禁忌症和警告，用于强调关于妇科手术中LPM使用的风险的特定关键信息。FDA建议，LPM的标签内容通常应告知医生并建议医生与患者分享以下信息：

* 禁止将腹腔镜电动粉碎器用于待粉碎组织已知或疑似含有恶性肿瘤的妇科手术；
* 禁止将腹腔镜电动粉碎器用于去除绝经后或50岁以上患者，或经阴道或经腹小切口切除整块组织的候选患者含有疑似肌瘤的子宫组织；
* 包括子宫肉瘤在内的隐匿性癌症的风险会随着年龄的增长而增加，尤其是50岁以上的女性；
* 非容载式电动粉碎术会导致良性子宫组织扩散，*即*寄生性肌瘤和播散性腹膜平滑肌瘤病；以及
* 腹腔镜电动粉碎器仅可与容载系统配合使用。容载系统应与腹腔镜电动粉碎器兼容。

遵循这些建议的标签声明示例如下。

***禁忌症：禁止将腹腔镜电动粉碎器用于待粉碎组织已知或疑似含有恶性肿瘤的妇科手术。***

***禁忌症：对于以下患者，禁止将腹腔镜电动粉碎器用于去除含有疑似肌瘤的子宫组织：***

* ***绝经后或50岁以上的患者；或***
* ***经阴道或经腹小切口切除整块组织的候选患者。***

***警告：包括子宫肉瘤在内的隐匿性癌症的风险会随着年龄的增长而增加，尤其是50岁以上的女性。在考虑使用这些器械进行手术时，应与患者分享该信息。***

***警告：非容载式电动粉碎术会导致良性子宫组织扩散，即寄生性肌瘤和播散性腹膜平滑肌瘤病。***

***警告：腹腔镜电动粉碎器仅可与容载系统配合使用。容载系统应与腹腔镜电动粉碎器兼容。***

1. 癌症的分期反映了疾病的范围和/或严重程度，有助于确定预后和适当的治疗方案。“升期”是指某个患者的疾病范围扩大或严重程度增加，造成这种情况的原因是肿瘤在腹腔内出现医源性扩散与生长。 [↑](#footnote-ref-2)
2. Oduyebo T, Rauh-Hain A, Meserve E, Seidmen M, Hinchcliff E, George S, Quade B, Nucci M, Del Carmen M, Muto M.The value of re-exploration in patients with inadvertently morcellated uterine sarcoma.Gynecol Oncol.2014;132(2):360-365. [↑](#footnote-ref-3)
3. Einstein M, Barakat R, Chi D, Sonoda Y, Alektiar K, Hensley M, Abu-Rustum N.Management of uterine malignancy found incidentally after supracervical hysterectomy or uterine morcellation for presumed benign disease.Int J Gyn Cancer 2008;18:1065-1070. [↑](#footnote-ref-4)
4. Seidman MA, Oduyebo T, Muto MG, et al.Peritoneal dissemination complicating morcellation of uterine mesenchymal neoplasms.PLoS One.2012;7(11):e50058. [↑](#footnote-ref-5)
5. 有关FDA的分析摘要，请参见医疗器械咨询委员会FDA妇产科器械小组2014年7月10日至11日会议上的FDA执行摘要第18-24页，可登录以下网址获取：[https://wayback.archive-it.org/7993/ 20170405192706/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/ObstetricsandGynecologyDevices/UCM404148.pdf.](https://wayback.archive-it.org/7993/%2020170405192706/https%3A//www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/ObstetricsandGynecologyDevices/UCM404148.pdf.) [↑](#footnote-ref-6)
6. Leibsohn S, d’Ablaing G, Mishell DR, Schlaerth JB.Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas.Am J Obstet Gynecol.1990;162(4):968-974. [↑](#footnote-ref-7)
7. Reiter RC, Wagner PL, Gambone JC.Routine hysterectomy for larger asymptomatic uterine leiomyomata – a reappraisal.Obstet Gynecol.1992;79(4):481-484. [↑](#footnote-ref-8)
8. Parker WH, Fu YS, Berek JS.Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma.Obstet Gynecol.1994;83(3):414-418. [↑](#footnote-ref-9)
9. Takamizawa S, Minakami H, Usui R, Noguchi S, Ohwada M, Suzuki M, et al.Risk of complications and uterine malignancies in women undergoing hysterectomy for presumed benign leiomyomas.GynecolObstetInvest.1999;48(3):193-196. [↑](#footnote-ref-10)
10. Sinha R.Hegde A, Mahajan C, et al.Laparoscopic myomectomy: do size, number, and location of the myomas form limiting factors for laparoscopic myomectomy?J Minim Invasive Gynecol.2008;15(3):292-300. [↑](#footnote-ref-11)
11. Kamikabeya TS, Etchebehere RM, Nomelini RS, Murta EF.Gynecological malignant neoplasias diagnosed after hysterectomy performed for leiomyoma in a university hospital.European journal of gynaecological oncology.2010;31(6):651-653. [↑](#footnote-ref-12)
12. Rowland M, Lesnock J, Edwards R, Richard S, Zorn K, Sukumvanich P, et al.Occult uterine cancer in patients undergoing laparoscopic hysterectomy with morcellation.Gynecol Oncol.2012;127(1):S29. [↑](#footnote-ref-13)
13. Leung F, Terzibackian JJ.“The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma.”Gynecol Oncol.2012;124(1):172-173. [↑](#footnote-ref-14)
14. Morice P, Rodriguez A, Rey A, Pautier P, Atallah D, Genestie C, Pomel C, Lhommé C, Haie-Meder C, Duvillard P, Castaigne D.Prognostic value of initial surgical procedure for patients with uterine sarcoma: Analysis of 123 patients.Euro Journal of Gynaecological Oncology.2003;24:3-4:237-240. [↑](#footnote-ref-15)
15. Park J, Park S, Kim D, Kim J, Kim Y, Kim Y, Nam J.The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma.Gynecol Oncol.2011;122(2):255-259. [↑](#footnote-ref-16)
16. Park JY, Kim D, Km J, Kim Y, Kim J, Nam J.The impact of tumor morcellation during surgery on the outcomes of patients with apparently early low grade endometrial stromal sarcoma.Ann Surg Oncol.2011;18(12):3453-3461. [↑](#footnote-ref-17)
17. George S, Barysauskas C, Serrano C.Retrospective cohort study evaluating the impact of intraperitoneal morcellation on outcomes of localized uterine leiomyosarcoma.Cancer.2014;120(20):3154-3158. [↑](#footnote-ref-18)
18. Wright JD, Tergas AI, Burke WM et al.Uterine pathology in women undergoing minimally invasive hysterectomy using morcellation.JAMA 2014; 312(12): 1253-1255 (and Supplementary Online Content). [↑](#footnote-ref-19)
19. 参见医疗器械咨询委员会FDA妇产科器械小组2014年7月10日至11日会议的小组会议记录，可登录以下网址获取：[https://wayback.archive-it.org/7993/20170405192706/https:/www.fda.gov/ AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/Obstetri csandGynecologyDevices/ucm404143.htm.](https://wayback.archive-it.org/7993/20170405192706/https%3A/www.fda.gov/%20AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/Obstetri%20csandGynecologyDevices/ucm404143.htm.) [↑](#footnote-ref-20)
20. [http://wayback.archive-it.org/7993/20170722043342/https:/www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/ AlertsandNotices/ucm393576.htm](http://wayback.archive-it.org/7993/20170722043342/https%3A/www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/%20AlertsandNotices/ucm393576.htm)。本安全通讯于2014年11月24日更新（[https://wayback.archive-it.org/7993/20170404182209/https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm424443.htm](https://wayback.archive-it.org/7993/20170404182209/https%3A//www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm424443.htm)）。 [↑](#footnote-ref-21)
21. <https://www.fda.gov/advisory-committees/medical-devices-advisory-committee/obstetrics-and-gynecology-devices-panel>. [↑](#footnote-ref-22)
22. 本次会议的材料可登录以下网址获取：https://wayback.archive- it.org/7993/20170405192706/https:/ www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/ObstetricsandGynecologyDevices/ucm404143.htm. [↑](#footnote-ref-23)
23. “FDA关于使用腹腔镜电动粉碎器治疗子宫肌瘤的更新评估”，可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/media/109018/download.](https://www.fda.gov/media/109018/download) [↑](#footnote-ref-24)
24. Raine-Bennett T, Tucker L, Zaritsky E et al.Occult uterine sarcoma and leiomyosarcoma.Incidence of and survival associated with morcellation.Obstet Gynecol.2016; 127(1):29-39. [↑](#footnote-ref-25)
25. Mahnert N, Morgan D, Campbell D et al.Unexpected gynecologic malignancy diagnosed after hysterectomy performed for benign indications.Obstet Gynecol 2015; 135 (2):397-405. [↑](#footnote-ref-26)
26. Zhang J, Li, T, Zhang J et al.Clinical characteristics and prognosis of unexpected uterine sarcoma after hysterectomy for presumed myoma with and without transvaginal scalpel morcellation.Int J Gyn Cancer, 2016; 26(3):456-463. [↑](#footnote-ref-27)
27. Mao, J, Pfeifer, S, Zheng, X et al.Population-based estimates of the prevalence of uterine sarcoma among patients with leiomyomata undergoing surgical treatment.JAMA Surgery, 2015; 150(4): 368-370. [↑](#footnote-ref-28)
28. Rodriguez, A, Asogly M, Sak M, et al.Incidence of occult leiomyosarcoma in presumed morcellation cases: a database study.European J Obstet & Gyn and Reprod Biology, 2016; 197:31-35. [↑](#footnote-ref-29)
29. Lete I, Gonzalez J, Ugarte L, Barbadillo N, Lapuente O, & Alvarez-Sala J.Parasitic leiomyomas: a systematic review.European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.2016;203:250-259. [↑](#footnote-ref-30)
30. Tan-Kim J, Hartzell KA, Reinsch CS, et al.Uterine sarcomas and parasitic myomas after laparoscopic hysterectomy with power morcellation.Am J Obstet Gynecol.2015;212:594.e1-10. [↑](#footnote-ref-31)
31. Van der Meulen JF, Pijnenborg JMA, Boonuma CM, Verberg MFG, Geomini PMAJ, Bongers MY.Parasitic myoma after laparoscopic morcellation: a systematic review of the literature.BJOG.2016;123:69-75. [↑](#footnote-ref-32)
32. 这些器械归类于21 CFR 884.4050（妇科腹腔镜电动粉碎器包容性系统）。 [↑](#footnote-ref-33)
33. 现有510(k)许可的制造商应：1）将信息添加到标签中；2）向CDRH提交当前标签和修订标签；3）为LPM的购买者提供更新的标签。此外，FDA不反对将此类标签变更作为现有510(k)的“添加到文件”而不是作为新510(k)申请。 [↑](#footnote-ref-34)