**在医疗器械研究器械豁免中测定收益风险时应考虑的因素**

**研究器械豁免申办方，申办方研究者和食品药品监督管理局工作人员指南**

**文档于2017年1月13日发布。**

**本指南将有60天的实施期。**

**本文档草案于2015年6月18日发布。**

针对本文档的CDRH监管器械问题，请致电联系器械评价办公室，主任办公室，研究器械豁免（IDE）工作人员，电话：301-796-5640。针对本文档的CBER监管器械问题，请致电联系交流、外联和开发办公室（OCOD），电话：1-800-335-4709或240-402-8010。

**美国卫生和人类服务署**

**食品药品监督管理局
器械和放射卫生中心
生物制剂评价与研究中心**

**引言**

**公共评论**

为便于本机构收集评论和建议，电子评论和建议可随时提交至[http://www.regulations.gov](http://www.regulations.gov/)。书面评论请提交至食品药品监督管理局案卷管理科，5630 Fishers Lane, Room 1061，（HFA-305），Rockville，MD 20852。请使用案卷编号【FDA-2015-D-1777】注明所有评论。再次进行文件修订或更新之前，本机构可能不会针对评论采取行动。

**其他副本**

**CDRH**

其他副本可从互联网获得：您还可以向CDRH-Guidance@fda.hhs.gov发送电子邮件请求，以接收本指南副本。请使用文档编号1783来注明您所要求获得的指南。

**CBER**

可通过提交书面请求至10903 New Hampshire Ave.，Bldg. 71，Room3128，Silver Spring，MD 20993- -0002或致电1-800-835-4709或240-402-8010或发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov从交流、外联和开发办公室（OCOD），生物制剂评价和研究中心（CBER）获得其他副本或访问以下网址：[http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformati](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm)o [n/Guidances/default.htm](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm)。

目录

[I. 引言 5](#_Toc498621494)

[II. 范围 7](#_Toc498621495)

[III. 知情同意书和IDE决策 7](#_Toc498621496)

[A. 知情同意 8](#_Toc498621497)

[B. IDE决策的监管标准 9](#_Toc498621498)

[C. IDE决策类型 10](#_Toc498621499)

[D. 研究设计考虑因素 12](#_Toc498621500)

[IV. 根据器械开发路径评估IDE申请 12](#_Toc498621501)

[A. 器械开发阶段 12](#_Toc498621502)

[B. 将收益-风险框架应用于IDE决策 14](#_Toc498621503)

[V. 评估IDE申请的收益和风险 15](#_Toc498621504)

[A. 评估研究受试者的风险 17](#_Toc498621505)

[B. 评估临床试验研究的其他风险考虑因素 22](#_Toc498621506)

[C. 评估研究受试者的直接收益 22](#_Toc498621507)

[D. 评估他人的收益 23](#_Toc498621508)

[E. 评估IDE申请的收益-风险时要考虑的其他因素 24](#_Toc498621509)

[F. 整体IDE收益风险测定 26](#_Toc498621510)

[附录A——推荐用于收益-风险评估的通用框架 27](#_Toc498621511)

[附录B——总结收益-风险评估的假设示例 29](#_Toc498621512)

[附录C——参考指南：研究器械描述 35](#_Toc498621513)

[附录D——风险管理术语表 37](#_Toc498621514)

**在医疗器械研究器械豁免中测定收益风险时应考虑的因素**

**研究器械豁免申办方，申办方研究者和食品药品监督管理局工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表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，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用替代方法。如果您希望讨论一种替代方法，请联系本指南标题页上列出的负责实施本指南的FDA工作人员或办公室。*** |

# 引言

FDA致力于通过加强和精简临床试验企业，提高美国医疗器械临床试验的效率并节省其成本，同时保证患者和研究受试者得到适当保护来增加美国患者使用新器械的机会。

本指南旨在向FDA工作人员和研究器械豁免（IDE）申办方和申办方研究者[[1]](#footnote-1)进一步说明FDA将在评估人类临床研究IDE申请的收益和风险时考虑的主要因素。

根据适用法律和法规，如果除其他原因外，“FDA有理由认为受试者的预期收益和可获得的知识的重要性未超过受试者的风险”，FDA可以驳回IDE申请。[[2]](#footnote-2)多数情况下，本机构认为，有效的风险管理，包括应用风险缓解措施等风险控制措施，可以促进IDE收益-风险测定。

FDA认为在评估风险和预期收益时，应考虑医疗器械总产品生命周期，且器械开发和临床试验研究的早期阶段通常具有较大的不确定性（即低证据水平）。本指南的主要目标是说明FDA将在评估风险和预期收益时考虑的因素，而收益风险关系将会严重影响是否批准IDE研究的决定，以及说明如何通过各种风险缓解措施抵消不确定性，其中，此类措施应可以确保患者和研究受试者在临床试验研究中得到适当保护。对于拟定IDE研究，在器械开发早期阶段，FDA将考虑是否实施了适当的缓解措施来降低预期的可能风险和非预期风险，而在后期阶段，FDA会考虑风险缓解措施是否侧重于最可能风险。

本指南的另一个重要目标是表征临床试验研究中的收益，其中包括受试者的直接收益和他人的收益（以及受试者的间接收益，例如从研究获得的知识或可能有助于开发治疗方法的信息）。

根据用于评价上市申请的收益-风险框架，在评估IDE申请的收益和风险时，FDA将考虑提出研究的背景设置，包括但不限于所治疗或诊断的疾病或病症表征，替代治疗或诊断的可用性及其相关风险。如果可用，表征受试者风险承受能力及其对收益的看法的信息可能会促进此评估。更多信息，[请参见FDA指南“在医疗器械上市前批准和再次申请分类中进行收益-风险测定时应考虑的因素”](http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm517504.pdf)（[http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev](http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm517504.pdf)- [gen/documents/document/ucm517504.pdf）。](http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm517504.pdf)

FDA认为，使用此收益-风险框架将有助于结合不同领域（临床、非临床和患者）的证据和知识，以使决策方法更全面，更平衡。FDA希望，在反复强调可严重影响特定申请的收益-风险评估的因素以及明确说明此类因素如何影响FDA的决定后，本指南可促进FDA与申办方/申办方研究者之间的共同理解。本指导性文件还将有助于提高IDE申请审查过程的可预测性、一致性和透明度。

FDA指导性文件，包括本指导性文件在内，不构成具有法律强制力的责任。相反，指导性文件表明了本机构目前关于某一主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本审查机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

# 范围

本指导性文件解释了FDA将在评估某些医疗器械人类临床研究的原始IDE申请、IDE修正材料和IDE补充材料的收益和风险，以确定其安全性和有效性时考虑的主要因素。本指南所述方法适用于符合21 CFR第812部分IDE要求的研究，包括上市后研究。一般来说，使用重大风险器械进行临床研究时，需要提交IDE申请，以确定其安全性和有效性。[[3]](#footnote-3)本指南适用于诊断和治疗器械。本指南并不旨在提供有关器械特定数据或研究要求的建议。

# 知情同意书和IDE决策

如21 CFR第812部分所述，为保护公共卫生和安全并符合伦理标准，IDE旨在鼓励发现和开发有用的人类使用器械，并尽可能地为追求此目的的科学研究者提供帮助。[[4]](#footnote-4)21 CFR第812部分适用于所有用于确定安全性和有效性的器械临床研究，例外情况见21 CFR 812.2（c）。

如果美国临床研究涉及尚未批准或许可用于所研究的适应症的重大风险器械，则在开始研究之前通常需要提交IDE申请供FDA批准。[[5]](#footnote-5)根据21 CFR 812.3（m），重大风险器械是指：

1. 旨在作为植入物，但可能给受试者的健康、安全或福利带来严重风险的研究器械；
2. 旨在用于或声称可用于支持或维持人的生命，但可能给受试者的健康、安全或福利带来严重风险的研究器械；
3. 可帮助诊断、治愈、减轻或治疗疾病或以其他方式预防人类健康损害，但可能给受试者的健康、安全或福利带来严重风险的研究器械； 或
4. 以其他方式给受试者的健康、安全或福利带来严重风险的研究器械。

IDE申请获得批准后，研究申办方可豁免联邦食品、药品和化妆品法案（FD＆C法案）的某些规定（如上市提交材料的一些要求和良好制造规范）。但是，IDE研究必须符合21 CFR第812部分中规定的适用要求，包括21 CFR第50部分的知情同意书要求，将器械标记为仅供临床研究使用的要求，研究监测、记录和报告要求，以及机构审查委员会（IRB）根据21 CFR第56部分进行批准的要求。[[6]](#footnote-6)

## 知情同意

FDA的IDE收益-风险框架的关键宗旨是适当保护受试者，而临床研究中受试者保护的关键原则就是知情同意过程。[[7]](#footnote-7)此过程不仅仅只需要受试者签署知情同意书。知情同意过程会向潜在受试者或其法定授权代表提供有关研究的充分信息，包括研究器械、其风险和收益、替代方案以及受试者在参与研究前需满足的条件的相关信息（例如，研究探访、程序、维护受试者日记）。[[8]](#footnote-8)必须向受试者或其合法授权代表提供足够机会，以便其受到最小强迫货不正当影响的情况下决定是否在参与临床研究。[[9]](#footnote-9)

知情同意过程应允许个体针对受试者的潜在预期收益以及可获得知识的重要性决定是否接受与研究相关的潜在风险。知情同意过程应允许个体在权衡其他因素（包括合理的预期收益和研究的替代方案）后，自行承担风险。

知情同意过程应确保每个个体在获得研究相关信息之后决定是否参与研究，包括参与研究的风险和收益，以及不会获得直接收益的可能性（如果适用）。FDA监管的临床研究中受试者保护的知情同意相关信息见21 CFR第50部分的知情同意法规。例如，21 CFR 50.20规定：

*“除50.23和50.24另有规定，如果研究者未从受试者或受试者的法定授权代表处获得具有法律效力的知情同意书，则其不得将人类作为研究受试者。”*

此外，21 CFR 50.25（a）（2）规定，知情同意书必须“描述给受试者带来的任何合理的可预见风险或不适。

## IDE决策的监管标准

根据FD＆C法案的第520（g）（4）（B）条，如果FDA发现研究不符合法规规定的程序和条件，FDA可以驳回IDE申请。为保护公共卫生和安全并符合伦理标准，IDE旨在“鼓励发现和开发有用的人类使用器械，并尽可能地为追求此目的的科学研究者提供帮助。”[[10]](#footnote-10)

在2012年食品药品监督管理局安全与创新法案（FDASIA）（112-144号公法）获得通过后，FDA对IDE申请决策过程进行了修改。FDASIA第601条修正了FD＆C法案第520（g）条，以指明FDA不能驳回IDE申请的某些情况。FD＆C法案第520（g）（4）（C）条规定，根据第520（g）（1）条，FDA不得因以下情况驳回IDE申请：

* 1. *研究可能无法支持器械的实质等同性或再次申请分类测定或批准；*
	2. *研究可能不符合与器械批准或许可有关的要求，包括数据要求；或*
	3. *可能需要进行附加或其他研究，以支持器械批准或许可。*

根据上述标准，当拟定研究旨在支持上市提交材料时，如果申办方可以了解FDA认为需要进行，使得研究可以充分支持产品批准或许可的方案修改，则其可以从中获益。FDA打算将向申办方提供此类考虑因素，以使此过程更明确，更可预测。有关更多信息，请参阅FDA指南[“FDA的研究器械豁免（IDE）临床研究决策”](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf)（[http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocume](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf)n [ts/ucm279107.pdf](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf)） （2014年8月19日发布）（以下简称“IDE指南的FDA决策”）。

根据21 CFR 812.30（b），FDA可以因以下任何原因驳回或撤销IDE申请的批准：

1. *未遵守本部分或该法、任何其他适用法规或法律的任何要求，或IRB或FDA规定的任何批准条件。*
2. *申请或报告虚假陈述重大事实，或遗漏本部分要求的材料信息。*
3. *申办方未能在FDA规定的时间内相应要求提供更多信息的请求。*
4. *FDA有理由认为，****受试者的预期收益和可获得的知识的重要性未超过受试者的风险****【着重强调】或知情同意过程不充分或研究不具科学合理性，或FDA有理由认为所用器械无效。*
5. *由于器械使用方式或缺少以下信息，无法开始或继续进行研究：*
	1. *先前研究报告或研究计划；*
	2. *用于制造、加工、包装、存储和安装器械（如果适用）的方法、设施和控制；或*
	3. *研究监测和审查。*

根据此法规，如果拟定研究的潜在风险不合理，或者所提供的数据不足以充分表征器械的安全性，使得根据IDE申请所含数据确定人类临床研究不合理，FDA一般会驳回IDE申请。

本指导性文件旨在进一步说明以下方面的监管评估：

* 与IDE申请中提出的临床研究器械使用相关的风险和收益；[[11]](#footnote-11)以及
* 先前临床研究的临床或非临床数据，拟定研究，器械制造、运输和存储或拟定研究的监督监测是否充分或明确。[[12]](#footnote-12)

## IDE决策类型

FDA法规[[13]](#footnote-13)规定了三种主要的IDE申请决定类别——批准、条件性批准和驳回。

如果FDA批准了IDE申请，申办方可以在收到IRB批准后，开始根据FDA决定函件中规定的限制（包括美国受试者和研究中心的最大数量）招募患者。请参见“[IDE指南的FDA决策](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf)”，第6页。

如果FDA批准了IDE申请，申办方可以在收到IRB批准后，开始根据FDA决定函件中规定的限制（包括美国受试者和研究中心的最大数量）招募患者，但作为批准条件，FDA希望申办方在45天内提交信息来解决FDA函件中确定的问题。请参见“[IDE指南的FDA决策](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf)”，第7页。

如果IDE申请被驳回，则在提交IDE修正材料来解决FDA函件中确定的缺陷并从FDA获得授予批准或条件性批准的新函件前，申办方不得开始为临床研究招募受试者。请参见“[IDE指南的FDA决策](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf)”，第10页。

如果适用，FDA可以适当允许暂缓解决未决问题（即未来考虑因素，研究设计考虑因素，临时批准，分阶段批准），以便临床研究可以及时开始，同时确保受试者得到充分保护。[[14]](#footnote-14)有关临时批准的讨论，请参见FDA指南“[早期可行性医疗器械临床研究（包括某些首次应用于人类（FIH）研究）的研究器械豁免（IDE）](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279103.pdf)”（[http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocume](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279103.pdf)n [ts/ucm279103.pdf](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279103.pdf)）（2013年10月1日发布）（以下简称“FDA早期可行性指南”）。

在某些情况下，FDA可以针对一部分计划性研究队列授予分阶段批准或条件下分阶段批准，或在可影响拟定IDE的收益-风险特征的未决问题已得到解决后准许招募有限数量的受试者。有关分阶段批准的更多信息，请参阅“[IDE指南的FDA决策](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf)”，第8页。[[15]](#footnote-15)分阶段批准可使临时研究及时开始，同时确保受试者得到适当保护。如果未实施此类缓解措施，拟定研究的收益-风险特征可能不允许开始研究。

如果未决问题不会引起可能阻止开始拟定临床研究的担忧，FDA可能会授予条件性批准，但申办方应对研究进行推荐修改。根据21 CFR第50部分 - 保护受试者，在研究开始招募受试者之前，无需解决上述类型的问题，但如果问题与知情同意书有关，则必须在开始招募受试者之前解决。

初始IDE申请批准决策仅反映FDA评估时拟定研究的收益-风险特定。提供新信息后，可以适当更改批准状态（例如，从驳回变为批准），只要此类信息：

* 改变了对风险和收益或其相关不确定性水平的理解；
* 改变了风险控制或缓解措施的置信度（参见附录D）；或
* 改变了IDE器械相对于替代方案的收益-风险特征，进而改变了疾病或临床诊断/治疗环境。

如有必要，FDA可能会采取适当的监管行动来保护研究受试者，包括对研究施加临床限制。如果在考虑了FD＆C法案第520（g）（8）条的因素后，确定研究器械可对临床研究受试者的安全构成不合理风险，FDA可以对研究施加“临床限制”。研究被施加限制后，不得再招募其他受试者。

## 研究设计考虑因素

虽然根据“FD＆C法”第520（g）（4）（C）条，FDA不会因关键研究的调查计划无法支持上市提交材料的批准或许可而驳回IDE，但研究设计与可以从此研究获得的知识有着直接关系。如果研究设计不良，则其产生的证据可能会导致错误结论，进而对公共卫生造成严重的负面影响。如果研究设计不良，则其产生的证据数据可能不具确定性或难以解释，从而限制了研究产生有用知识的程度。

相反，设计良好的研究更有可能产生关于器械或疾病的重要知识。FDA认为，鼓励进行设计用于实现既定目标的研究可提高效率，减轻负担。如果FDA认为，修改可以提高研究产生的信息和知识质量，则FDA可能会向申办方提供有关研究设计的建议修改 - 研究设计注意事项（SDC）[[16]](#footnote-16) - 即鼓励申办方进行此类修改，但不强制要求。

# 根据器械开发路径评估IDE申请

## 器械开发阶段

评估IDE收益-风险时，FDA将考虑：1）器械开发阶段，2）拟定技术的成熟度，3）非临床试验补充或替代临床试验的可用性。

FDA的[早期可行性指南](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279103.pdf)（第6页）界定了以下器械研究类型：

首次应用于人类（FIH）：首次应用于人类研究是首次在受试者中针对特定适应症评价器械的一类研究。

早期可行性：早期可行性研究是针对特定适应症使用尚处于早期开发阶段（通常在确定器械设计之前）的器械进行的有限临床研究（例如，用于新的或既定预期用途的创新器械，用于新型临床应用的已上市器械）。

传统可行性：传统可行性研究是通常用于获得半成品或成品器械设计的初步安全性和有效性信息，以便充分规划适当的关键研究的临床研究。

关键研究：关键研究是旨在收集有关器械用于特定预期用途的安全性和有效性的确定性证据的临床研究，此研究通常在数量符合统计要求的受试者中进行。

在某些情况下，IDE研究也可设计用于研究已上市产品。例如，可以进行IDE研究以扩展使用适应症或更新器械标签。

应根据器械开发阶段调整IDE申请中的收益风险评估方法，因为在不同开发阶段，器械研究通常具有不同类型的风险和不同的不确定性水平。具体来说，对于新型科技和早期器械开发阶段（例如首次应用于人类或早期可行性试验），预期不确定性程度会更高，而在传统可行性和关键试验中，预期确定性程度会更高。在早期阶段，应侧重关注拟定研究是否以采取适当的风险控制措施来降低预期的可能风险和非预期风险，而在后期阶段，则应关注降低最可能风险。此外，早期开发临床研究通常旨在评估拟定器械用途的初步安全性和概念证明。后期阶段研究，特别是旨在支持未来监管申请的研究，通常旨在评估预期患者人群的安全性和有效性结局，以及提供附加信息来量化每种结局的不确定性。IDE收益-风险评估应考虑到不确定性水平是否适合于研究器械的开发阶段。应该注意的是，无论开发阶段如何，为促进收益-风险评估，即使某些严重事件的发生率较低，也可能需要采取风险缓解措施。

对于所有器械开发阶段的IDE收益-风险测定，必须认识到，非临床和先前临床数据也起着关键作用。医疗器械通常具有不能单独用临床方法测试的属性，但此类属性却在器械性能、安全性或有效性方面起主要作用。在某些情况下，非临床试验（例如，体外试验、动物研究和计算机建模和模拟）可以消除或减少进行附加临床试验来评价器械设计或性能的某些方面的需求。临床和非临床试验方法均可用于评估给定风险的可能性/概率或严重程度，和/或风险控制措施（包括风险缓解措施）是否成功。

可以使用在美国境外进行的早期临床研究和/或研究的数据确定是否需要进行收益/风险评估，以及是否在未来的IDE研究中实施适当的风险缓解和控制措施。

有关FDA将在根据器械开发途径评估收益-风险时考虑的信息的参考指南，请参见附录A.

## 将收益-风险框架应用于IDE决策

收益-风险框架用于支持IDE决策，以及与上市提交材料相关的决策（例如，PMA、再次申请以及510（k）实质等同性测定的某些方面）。但是，需指出的是，IDE申请的收益-风险决策有着根本不同，因为临床研究是指在给定器械、技术或治疗的相对收益和风险方面有着内在不确定性的调查研究。

因此，FDA打算根据适用法律和法规给予IDE研究的适当自由度。在考虑风险是否超过了受试者的潜在收益以及可获得知识的重要性时，不能因缺少确定性收益证据或存在纯粹假设风险而驳回IDE申请（请参见本指南第III.B.节）。

鉴于与上市申请相比，IDE申请的证据水平通常更低——特别是早期研究阶段——一般在不确定性相对较高且证据水平相对较低的情况下作出有关IDE申请的决策。尽管临床研究具有内在不确定性，但通常可以通过适当调整风险控制/风险缓解措施来进行抵消，其中，此类措施有助于确保患者和研究受试者在临床试验研究中得到适当保护（可能适用于第III.A.4.节所述IDE研究的某些类型的风险控制措施）。在考虑临床试验研究的收益时，FDA将考虑受试者的直接收益和他人的收益（以及受试者的间接收益，例如从研究获得的知识或可能有助于开发治疗方法的信息）。

根据用于上市申请的收益-风险框架，在评估IDE申请的收益和风险时，[[17]](#footnote-17)FDA将考虑背景设置，包括所治疗或诊断的疾病或病症表征； 以及替代疗法的可用性（包括其相关收益和风险）。如果可用，表征受试者风险承受能力及其对收益的看法的信息可能会促进此评估。

# 评估IDE申请的收益和风险

本节所述方法将介绍FDA将在评估IDE研究的收益和风险时考虑的关键因素。FDA认为，使用此收益-风险框架将有助于结合不同领域（临床、非临床和患者）的证据和知识，以使决策方法更全面，更平衡。此框架应侧重于相关事实、不确定性和关键判断领域，以使监管过程更明确，更可预测。FDA希望，在反复强调可严重影响特定申请的收益-风险评估的因素以及明确说明此类因素如何影响FDA的决定后，此类因素可促进申办方与FDA之间的共同理解。

FDA建议，IDE申办方应在IDE申请中总结IDE收益-风险评估的关键考虑因素。有关IDE收益-风险评估总体框架的概述，请参阅附录A。附录B提供IDE收益-风险测定的通用示例，仅供参考。

患者偏好

在将收益-风险框架应用于IDE申请决策时，FDA的评估通常取决于分配给各种患者风险和预期患者受益的值。在临床研究中，预期收益不仅包括患者的直接收益，还包括从研究中获得的知识所带来的社会收益。

必须承认，个体患者的偏好各不相同，且患者分配给各种风险和预期收益的值可能与其医师、家庭成员或其他个体不同。此外，患者偏好在首选治疗模式/诊断程序（器械通常是治疗护理途径中可考虑一种选择，还可以选择手术或药物等）以及风险承受能力方面也不同。一些患者愿意承担更高的风险，以获得较小的收益，而其他患者则更趋向于规避风险。在某些情况下，一些患者可能愿意参与不会给受试者带来直接受益或此类收益有限，但预期在推进医学科学方面具有社会收益的临床研究。请参见FDA指南“[患者偏好信息 - 自愿提交，审查上市前批准申请、人道主义器械豁免申请和再次申请请求，以及纳入决策总结和器械标签](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm446680.pdf)”（[http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocume](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm446680.pdf)n[ts/ucm446680.pdf](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm446680.pdf)）。

即使仅有以下部分合格研究受试者人群在权衡了潜在收益（包括有关可获得知识的重要性的收益）后决定接受潜在风险，也可以批准IDE申请，但必须提供有关此类潜在风险和收益的充分信息并进行适当的知情同意观察，使得研究受试者可以做出知情决策。但是，如果所有受试者认定，某一IDE申请的潜在风险超过了预期收益，FDA将根据21 CFR 812.30（b）驳回IDE申请。

由于与研究受试者有关，患者偏好信息可能特别有助于权衡某些挑战性器械领域的风险和收益。例如：

* 救生但高风险的器械（例如用于末期心力衰竭的心室辅助器械（VAD））；
* 旨在直接影响健康相关生活质量的器械（例如，用于预防癫痫发作，睡眠呼吸中止症）；
* 旨在产生显著健康受益的器械（例如，肥胖症器械）；
* 旨在产生显著外观收益的器械（例如，乳房植入物，皱纹填充剂）；
* 在替代方法包括外科手术或药物治疗等非器械选项的情况下使用的器械（例如开放手术的微创替代方法）。

如果可用，表征受试者风险承受能力及其对收益的看法的信息可能会帮助评估拟定临床研究的收益和风险。

研究器械说明

评估与研究器械使用相关的收益和风险时最重要的是要了解研究器械本身。21 CFR 812.25（d）规定，研究计划应：

*描述该器械（描述器械的每个重要组件，成分，属性和操作原理以及研究期间器械的任何预期变化）。*

在未获得完全批准的IDE申请中，最常见的非方案相关缺陷就是与研究器械描述不完整或不充分相关的缺陷。附录C列出了FDA建议在IDE申请器械描述部分提供的器械属性。

评估与研究器械使用相关的风险

研究计划必须包括风险分析，其中应描述和分析受试者因参与研究而将遭受的所有增加风险。[[18]](#footnote-18)FDA将比较参加研究前的风险以及参加研究后的风险。FDA还将考虑降低此类风险的方式，研究理由以及患者人群描述（包括数量、年龄、性别和病症）。应同时进行研究使用风险分析应与器械特定风险分析（例如，故障模式和影响分析（FMEA）），以作为整个器械历史文件和风险管理过程的一部分。

FDA建议IDE申办方使用公认方法来评估风险（如果适用）。例如，本指南结合了ANSI / AAMI / ISO 14971：

医疗器械 - 医疗器械风险管理应用的原则，其为FDA认可的标准，为系统性管理医疗器械在整个产品生命周期中的风险提供了框架。

此外，在评估研究期间的风险时，还应注意几个关键概念，在FDA收到的IDE申请中，一般没有充分描述此类概念，但申请中应该提供与其相关的信息：

* 损害。必须指明危害如何导致临床后遗症（包括经历的时间长短和残留影响（如果有））或其他有害事件，因为此类信息可使风险严重程度和可能性估计更准确。
* 可能性。如果需要全面估计风险，则应该同时关注风险的严重程度以及可能性。
* 剩余风险和风险控制措施的完整性。许多既定风险已通过有效的风险控制措施降低到可接受水平。在评估IDE申请的收益-风险时，FDA将关注风险控制措施的完整性，以及剩余风险是否超过了受试者的预期收益。

如果有理由认为受试者的风险超过了受试者的预期收益以及可获得知识的重要性，则FDA可能会驳回IDE申请。[[19]](#footnote-19)无需对照技术最先进的替代方法评估收益和风险，而应对照用于特定疾病或病症的常用治疗方法进行此类评估。

## 评估研究受试者的风险

一般来说，在评估IDE受试者的风险时，申办方应关注其存在和特征已得到客观科学证据支持且可以合理预见的风险。评估风险时，必须描述和分析受试者因参与研究而遭受的所有增量风险，以及降低此类风险的方式。[[20]](#footnote-20)虽然无需针对未得到科学证据支持的假设风险或因发生概率和损害严重程度较低而可忽略不计的风险实施具体的缓解措施，建议在评估风险时确定所有可能风险，并提供有关风险水平确定方式的信息。

危害与损害之间的关系[[21]](#footnote-21)

评估风险时，应依据损伤或伤害描述危害（潜在损害源）和最终损害之间的关系。作为FDA IDE决策的一部分，此关系应该具体描述可预见的事件序列、危害处境和相关的可能损害。这应包括（如果适用）：

* 初始危害，故障模式或境遇；
* 可能致使危害处境发生的事件顺序；
* 出现这种处境的可能性；
* 危害处境造成损害的可能性；
* 可能造成的损害性质。

评估IDE研究相关风险/损害的程度是应分别和总体考虑以下因素：

* 1. **风险类型，包括严重程度：**应考虑到受试者因参与研究而承担的各种风险，包括风险的严重程度。这些包括：
		+ **基本安全**——避免身体危害，应以合理的确定性水平予以解决和缓解。例如，从电气安全的角度来看，有源器械应具有安全性（例如，器械不应该导致意外电击，且表面温度升高不应该意外烧伤患者或操作员）。
		+ **器械相关严重不良事件**——可能造成危及生命，导致身体永久性伤残或损伤，或需要医疗或手术干预来防止永久性身体损害的伤害或疾病的器械研究使用相关事件。
		+ **器械相关非严重不良事件**——不会造成危及生命，导致身体永久性伤残或损伤，或需要医疗或手术干预来防止永久性身体损害的伤害或疾病的器械研究使用相关事件。
		+ **研究引起的手术相关并发症**——这不仅包括器械使用相关风险，而且包括受试者不会以其他方式遭受的研究相关风险，例如在使用研究器械进行手术期间的麻醉风险。
		+ **与研究本身相关的风险** - 受试者可能遭受的，但不直接源于器械使用以及研究外进行的常规护理的风险。示例包括用于确定研究端点的附加程序（如医学成像）。
		+ **由假阳性或假阴性诊断结果引起的风险**——如果诊断器械产生假阳性结果，则受试者可能会遭受由不必要的附加诊断程序和试验，或可能不必要的治疗以及错误诊断疾病的系列后果引起的风险。如果产生假阴性结果，受试者可能无法接受有效治疗（从而缺少治疗所产生的收益），或者可能无法诊断出正确疾病或病症。未能正确诊断传染性疾病也可能导致疾病传播给其他个体，进而造成更广泛的公共卫生问题。
	2. **风险的可能性或概率：**通常采用各种方法来估计风险的概率，包括但不限于：使用相关历史数据； 使用分析或模拟技术预测风险概率； 使用先前研究的实验数据； 可靠性估计； 生产数据； 生产后信息； 以及使用专家判断。可以考虑使用多种方法，因为这可能有助于增加结果的置信度。在早期开发阶段，此类估计可能会有较大的不确定性，在这种情况下，应适当考虑使用定性方法来进行风险概率分析。当概率无法精确确定，但已知或预期位于估计范围内时，此类分析可以包括定性或半定量概率水平。

风险的可能性或概率包括导致损害事件的危害的可能性。如果已知，这包括每例患者的损害事件数量或每单位时间的损害事件数量，预期会遭受损害事件的预期人群比例，以及给定受试者或研究群体遭受损害事件的可能性。FDA在评估风险概率时会考虑事件是否仅发生一次或多次发生。

* 1. **风险持续时间：**一些研究会使受试者遭受临时的轻微损害； 有些研究会造成重复但可逆的损害；其他研究会造成永久性，衰竭性伤害。如上文A.1中所述，应同时考虑风险的持续时间（即不良后果的持续时长）与严重程度。
	2. **风险管理:[[22]](#footnote-22)**风险管理应总结并评估有助于缓解已确定安全问题，或确保器械仅供因潜在收益超过了风险而接受相关风险的受试者使用的任何工作。

如果适用，应实施风险控制措施（包括风险缓解措施），降低对研究受试者的损害的可能性和严重程度，并改善拟定IDE研究的收益-风险特征。风险控制措施旨在将风险降至可接受水平。申办方应初步确定哪些风险控制措施适用于其拟定IDE研究。针对IDE决策评估收益-风险时，应重点关注剩余风险，并确定相对于受试者的预期收益，剩余风险是否已经降低至可接受水平。申办方必须在IDE申请中提供明确的研究理由，并需考虑预期研究人群的风险以及降低此类风险的方式。[[23]](#footnote-23)

风险控制措施可能包括器械设计特征/修改，风险缓解措施可能包括保护措施（例如研究设计特征）和传达安全信息（例如培训研究人员）。可能适用于IDE研究的风险控制措施可能包括但不限于：

设计安全

* 器械设计特征和/或修改

保护措施

* 物理保护措施（例如用户和受试者辐射屏蔽）
* 准备或预备人员和设备以应对预期不良事件（例如急救车）
* 研究设计[[24]](#footnote-24)
	+ 分阶段招募和有限的初始受试者暴露及中期预定受试者安全评估（例如，IDE分阶段批准）
	+ 分阶段/分级暴露于器械干预（例如，在高水平刺激之前应用低水平刺激）
	+ 潜在不良事件的预定临床管理； 频繁报告
	+ 学习行为的预定监测，特别是对安全性至关重要的方面
	+ 预定停止规则或指南
	+ 如果适用，仅由一个子集组成的狭窄研究人群，其中收益-风险特征更有利（例如限制难治性患者的高风险新型治疗）
* 在受过训练的地点或专业地点或有符合某些标准的研究者（例如，多学科心脏团队）进行研究。
* 研究监督
	+ 机构审查委员会/伦理监督
	+ 使用临床事件委员会，数据监测委员会/数据安全和监测委员会[[25]](#footnote-25)或其他设计特征质量
	+ IDE进度报告
	+ 临床限制机构[[26]](#footnote-26)
* 不良事件报告[[27]](#footnote-27)
	+ 频繁报告严重不良事件（例如，每次发生后，每月，每季度，每年）
	+ 准确报告不良事件（包括时间和临床背景）以及描述所提供的任何医疗干预和相关结局

传达安全信息

所有临床研究均具有风险。通过器械设计特征/修改和保护措施应用适当措施降低风险后，申办方需要以下列方式传达关于剩余风险的相关安全信息：[[28]](#footnote-28)

* 通知研究受试者有关参与研究的合理可预见风险
* 优化研究中心间关于安全信息的交流（例如有关安全相关行动的研究者和研究协调员通话（风险控制措施））
* 与监督研究的IRB交流安全信息，确定是否需要实施任何其他受试者保护措施

请注意，风险管理措施（包括风险控制措施）首先应尝试消除风险，如果风险无法消除，则应设计和实施保护措施（例如，在切实可行的情况下降低风险发生的可能性或潜在损害的程度），并将剩余风险传达给研究受试者和操作员（例如，通过知情同意书或标签）。

* 1. **剩余风险评价：**应用风险控制措施后，在评估任何剩余风险时，特别是研究具有重大风险的情况下，可考虑以下措施：
* 在知情同意过程中交流风险并披露剩余风险，包括关于受试者可/应如何采取行动以进一步控制或降低风险的信息
* 当可靠信息可用时，可考虑相对于预期收益，受试者对承担风险的看法和能力
* 在最有可能获得收益的受试者中进行初步有限研究或选择收益-风险特征更有利的受试者子集（例如，难治性患者）

## 评估临床试验研究的其他风险考虑因素

根据FD＆C法案第520（g）（4）（B）条，FDA可以考虑上文第A节所述的风险，以保护公共卫生和安全。在审查风险管理措施时，FDA将重点关注用于控制此类风险的适当措施。

* 1. **与解释研究数据有关的风险以及可获得的知识收益：**
* 根据所获得的临床数据得出错误结论的风险
* 数据不确定或难以解释的风险[[29]](#footnote-29)
	1. **对他人的风险：**某些研究可能涉及对他人的风险，应予以考虑。例如：
* 医护人员暴露于辐射的风险
* 如果受治疗的受试者在操作车辆时打瞌睡

## 评估研究受试者的直接收益

一般来说，评估IDE受试者的预期收益时不应考虑纯粹假设收益，而应侧重于直接收益，其中，此类收益的存在和特征已得到与器械开发阶段（包括诊断）相称的有效科学证据支持。评估参与研究的预期收益时，FDA将考虑受试者的直接收益 - 即受试者在参与研究后可能获得的收益，其中包括：

* 1. **收益类型：**示例包括但不限于器械对目标人群中临床管理、受试者健康和受试者满意度的预期影响，例如改善临床管理和生活质量，降低死亡概率，帮助改善受试者功能，降低功能丧失概率，以及缓解症状。对于诊断，预期收益可能来自其能够识别特定疾病（从而使得能够实施预防其扩散或进展的措施），预测未来疾病发作，提供疾病的早期诊断，降低诊断和辅助收益的频率，或确定更有可能对给定治疗作出反应的受试者。
	2. **收益大小：**由受试者状况或临床管理的预期变化决定，或由端点的改善或恶化所决定。也可以考虑人群收益大小的变化。从各种来源获得的感知收益（例如人为因素模拟试验，问卷分析和有关类似器械的其他发布数据）也可能促进了解受试者偏好，或者其经验是正面还是负面。
	3. **受试者获得一个或多个收益的概率：**根据先前研究提供的证据，有时可以预测哪些受试者更有可能或不太可能获得收益。但是，在其他情况下，特别是在早期器械开发阶段，可能无法评估受试者获得一个或多个收益或确定最有可能获得收益的亚组的概率。
	4. **影响持续时间：**（即，受试者可获得的收益的时间长短）：一些治疗具有治愈性，而有些可能需要在患者的生命周期内频繁重复。如果已知，治疗效果的持续时间可能直接影响其预期收益的定义方式。必须随着时间推移重复的治疗可能会带来更大的累积风险，或者所获得的收益可能在每次治疗重复时减少。

## 评估他人的收益

除评估IDE受试者的预期直接收益外，评估IDE收益-风险时还将考虑他人的预期收益（有可能是间接收益，例如从研究获得的知识或可能有助于开发治疗方法的信息）。

知情同意书中必须描述受试者或*他人*【着重强调】的任何收益，其中此类收益可以合理预期从研究获得。[[30]](#footnote-30)可能间接使受试者受益的他人收益包括看护者或家庭成员和医疗专业人员的受益。

临床试验研究对他人的收益之一就是“可获得知识的重要性”。[[31]](#footnote-31)此收益并不属于受试者的直接收益，但由于其可促进对疾病病症和潜在治疗或诊断应用的理解，应视为社会收益。此收益为研究所特有，不适用于上市申请。在参与研究的收益和风险方面，IDE提交材料中通常存在较大程度的不确定性，应该考虑到研究受试者可能无法因参与研究而直接受益。但是，由于存在间接收益（例如从研究获得的知识或可能有助于开发治疗方法的信息），受试者可能仍然愿意参与。在这方面，设计良好的研究可能会提供更大的收益，因为其产生的知识可以用于确定器械使用是否安全，使得患者可以尽早获得高质量、安全和有效的器械。

在针对可获得知识的重要性评估IDE研究时，需重点考虑研究是否可以产生关于研究疾病或病症的可推广知识。如果临床研究可能产生关于受试者疾病或病症的可推广知识，但其具有较大风险且可能不会给个体受试者带来直接收益，则在将儿童纳入临床研究前，可能需要实施额外的保障措施，如21 CFR50.53所述。

## 评估IDE申请的收益-风险时要考虑的其他因素

评估IDE研究的收益和风险时应考虑知识和可用证据的不确定性，提出研究的背景设置（包括所治疗或诊断的疾病或病症表征），和替代方法的可用性以及与之相关的风险。如果可用，表征受试者风险承受能力及其对收益的看法的信息可能会促进此评估。此类信息可以从各种来源获得，包括文献和/或患者报告结局工具。

* 1. **疾病表征：**所治疗或诊断的病症，其临床表现和严重程度（例如临时或永久性功能丧失），其如何影响患有此类疾病的受试者，如何以及是否治疗所诊断的病症，以及病症的自然病史和进展（即，对于受试者来说其已逐步改善还是进一步恶化以及预期改善或额外速度是多少）等因素是FDA将在表征疾病和评估收益和风险时考虑的重要因素。例如，如果病症在自然疾病过程中的症状较为严重，则可选择的治疗方法将相对较少且效果相对较差，此外，响应当前治疗方法以及在研究中承受更大风险（与患者偏好一致）的可能性也较低。
	2. **替代方法的可用性：**在表征替代方法的可用性时，FDA将考虑的重要因素是治疗（或诊断）选项，治疗策略（如果适用，如慢性疾病）以及替代方法的安全性和有效性（包括不良事件的可能性）。如果存在替代疗法（或诊断选项），可有效用于受试者人群，且其造成的不良事件相对较少，则受试者在参与研究后可能无法承受更高程度的风险。无需对照技术最先进的替代方法进行评估，而应对照用于特定疾病或病症的常用治疗方法进行此类评估。
	3. **受试者的风险承受能力及其对收益的开发：**受试者的风险承受能力各不相同，这将影响个体受试者的研究参与决定。在评价收益和风险时，FDA认识到，风险承受能力和受试者对风险的评估可以解释个体愿意承受高风险以获得预期收益的原因，特别是在此类收益可改善生活质量或获得知识可产生社会收益时。此外，应进行全面的知情同意过程，确保除其他信息外，已向潜在受试者告知参与研究的风险和收益，并确保其在考虑其他因素（包括潜在收益）后接受参与研究的风险。
	4. **不确定性：**在开始临床研究之前权衡收益和风险时，总是存在一些不确定性。但是，在评估IDE事情的收益-风险时，FDA也会考虑确定性程度。
* **先前非临床和临床研究的质量：**组织良好的先前非临床和临床研究可以帮助减少不确定性，特别是与既定潜在危害相关的不确定性。但是，研究设计或行为不良或对先前研究数据的分析不足可能会是数据不确定或难以解释。
* **先前研究证据的预测能力：[[32]](#footnote-32)**与早期结果对预期研究和用户人群的可推广性一样，非临床试验和先前临床经验预测拟定研究中临床性能的能力也是一个重要的考虑因素。这应包括从申办方申办以及非申办方申办的其他研究中收集的，适用于当前研究设计的简介，其中包括国际同行评审研究。例如，如果器械需要全面的用户培训或专业化，则应设计临床研究来解决此问题，以使风险缓解措施适当。必须区分纯粹假设风险、实际危害和受试者损害的可能性。
* **不同开发阶段的不同不确定性考虑因素**：在不同研究阶段可能会出现不同的不确定性问题。在早期器械开发阶段，不确定性水平预期较高，但可以接受。一般来说，虽然各研究和开发阶段的不确定性类型（需回答的问题）各不相同，但随着在整个设备开发和探索中收集的数据增加，风险和收益的整体不确定性程度将会下降。
	1. **最小负担研究设计：**在考虑研究设计的要素时，如需结合附加要素，则通常应权衡实施研究的时间、成本和实际性，因为此类因素可能会影响临床试验启动的其他方面，如IRB批准和受试者招募的可行性。虽然FDA在决定是否批准IDE申请时通常不会考虑到申办方的成本，但应考虑研究设计要素对试用启动，IRB可批准性和受试者招募的可行性的潜在影响。例如，虽然可能需要实施附加诊断程序来筛选可能不太可能受益于研究的潜在受试者，但如果诊断程序本身对于受试者或研究者来说过于耗时，昂贵或带来过多负担，使得其无法参与研究，FDA将在决策中考虑此类挑战。

## 整体IDE收益风险测定

根据适用法律和法规，如果除其他原因外，FDA有理由认为受试者的预期收益和可获得知识的重要性未超过受试者的风险，FDA可以驳回IDE申请。在许多情况下，本机构认为，有效的风险管理，包括应用风险控制措施（包括风险缓解措施），可以减少剩余风险，从而促进IDE收益风险测定。

FDA认为，使用通用框架和结构化方法来评估IDE收益和风险不仅有助于提交相关证据和知识，而且有助于提交有关所提交信息足以证明启动拟定研究合理的明确理由。本指导性文件所述因素的应用可最终提高FDA IDE决策的可预测性、一致性和透明度，加强和精简美国临床试验企业，提高医疗器械临床试验的效率并节省其成本，同时保持患者和研究受试者得到适当保护。

**附录A——推荐用于收益-风险评估的通用框架**

*FDA建议IDE申办方在IDE申请中提供用于总结IDE收益-风险评估的关键考虑因素的部分。收益-风险总结应提供简介，并可以参考IDE申请中提供支持信息和证据的相关部分。此总结并不旨在提供全面总结收益-风险评估，相反，其侧重于可能严重影响FDA决策或建议的项目。值得注意的是，FDA的*[*早期可行性指南*](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279103.pdf)*中推荐的器械评价策略工作表提供了类似信息，也可用于解决本文提供的建议。*

*FDA建议，收益-风险总结应涉及以下关键要素：*

1. 拟定研究的背景

总结所治疗或诊断的疾病或病症，描述器械在当前可用治疗或诊断选项中的应用，以及简要描述研究（其目标和设计）。

1. 评估拟定研究的风险

总结本指南第5节中确定的主要风险要素，包括风险表征，风险控制措施和剩余风险。

1. 评估拟定研究的收益

总结本指南第5节中确定的拟定研究的主要收益，其中包括拟定研究对研究受试者的直接收益和他人的收益（以及受试者的间接收益，例如从研究获得的知识或可能有助于开发治疗方法的信息）。

1. 考虑患者偏好信息

提供可用患者偏好信息的总结（如果有）。如果没有，声明没有此类信息。

1. 评估不确定性

总结本指南第5节中确定的现有证据和拟定研究的主要不确定性来源，并说明拟定研究的不确定性水平可以接受的原因。

1. 结论

总结此摘要中考虑的因素如何证明允许进行人类临床研究的决策具有合理性。

**附录B——总结收益-风险评估的假设示例**

*FDA建议IDE申办方在IDE申请中提供用于总结IDE收益-风险评估的关键考虑因素的部分。收益-风险总结应提供简介，并可以参考IDE申请中提供支持信息和证据的相关部分（详情请参见附录A）。*

*以下示例已简化，仅供参考。此类示例中描述的决策旨在说明如何在评估收益-风险时考虑本指南所述因素以及FDA分析此类因素的方式。*

**示例1 - 用于治疗危及生命的病症且替代治疗效果不佳的器械的关键研究计划**

拟定研究的背景

一家公司开发了一种永久性植入式器械，用于治疗影响成年人并具有高死亡风险的疾病。一般来说，疾病会在12个月内达到晚期，30％的患者会在24个月内死亡。虽然可以使用药物治疗，但其仅可暂时缓解症状，并伴有严重的并发症。申办方拟进行前瞻性随机研究，以对照标准药物治疗评估使用器械治疗病症的影响。

评估拟定研究的风险

该器械携带的风险与植入所需的外科手术和长期使用相关。此类风险已在动物研究和短期临床可行性研究中进行评价。此类风险可能较为严重，但其发生的可能性仍然未知。

根据从先前非临床和临床研究中获得的信息，申办方对植入程序进行了微小改动以期可以降低风险。附加风险缓解程序包括：仔细选择受试者，使用专业/有经验的研究者，受试者监测程序以及使用独立的数据安全和监测委员会。

评估拟定研究的收益

尽管可用数据量有限，并未使用对照组，先前非临床和临床研究的初始数据表明，该病症的发病率和死亡率可能出现临床相关降低。此外，该器械的长期有效性尚未明确。

考虑患者偏好信息

鉴于目前缺乏有效的治疗方法且疾病的发病率和死亡率较高，如果要使用潜在的新治疗方法，预计患者应具有较高的风险承受能力。但是，缺乏确定性患者偏好数据。

评估不确定性

有关器械预期收益的不确定性程度最高。虽然非临床和临床可行性研究数据可提供有力支持，但是尚不清楚是否可以在对照研究和长期随访中观察到临床相关收益。此外，尚未确定风险特征以及植入程序的改动和其他缓解策略的实施是否有效。

结论

此研究具有较高的风险程度，且在预期收益方面具有较高不确定性水平。但是，鉴于缺乏有效的替代治疗，不了解与此类治疗相关的风险及无效治疗的后果，且器械的收益和风险已在非临床和可行性临床研究中得到合理表征，FDA可能会批准关键IDE研究。

如果当前治疗在控制或治愈疾病过程方面更为有效，或者疾病过程较为良性，则这可能会对收益-风险评估不利。如果可行性临床研究数据不可用，则有关预期收益的不确定性程度将会显著更高。

**示例2 - 用于治疗活动限制病症且具有合理的替代治疗的器械的可行性研究计划**

拟定研究的背景

一家公司开发了一种可吸收器械来治疗可造成轻度疼痛和功能限制，但不增加死亡率的病症。有几种合理有效的永久植入式器械替代方法，尽管此类方法可造成慢性不良事件，且在一些患者中，需要进行手术翻修、器械移除或置换。

申办方拟进行前瞻性非随机可行性研究，以便初步评估可吸收器械的安全性和可能收益。

评估拟定研究的风险

与当前可用的替代方法相比，该器械存在两个未解决的主要风险。

第一个风险是该器械由尚未被充分表征并且可能具有显着毒性的新材料组成。虽然此类材料与其他器械中使用的材料相似，但是该器械的配方和加工差异有可能导致安全特征不可接受。可以通过附加非临床试验来解决该器械的生物相容性，但申办方未进行此类试验。

该器械的有效性取决于结构完整性是否在急性愈合期中未受影响，以及该器械的退化特征是否与愈合时间线一致。但是，器械过早退化可能会导致在完全愈合之前丧失结构完整性，进而导致病症复发。评估器械的慢性性能时，可能需要进行临床评价。

申办方尚未确定研究的临床缓解策略。为了解决生物相容性问题，申办方声明，由于材料与其他可吸收器械相似，此类问题已得到充分缓解。

评估拟定研究的收益

可吸收器械可以减少与当前可用器械相关的慢性不良事件，同时保持有效性，且此概念已得到理论支持。

考虑患者偏好信息

申办方已就患者偏好进行了小型调查。调查显示，一些患者对当前可用器械感到满意。但是，也有一些患者较为关注新型技术，因为此类技术可以减少未来进行手术，以移除或置换器械的潜在需求。

评估不确定性

有关该可吸收器械是否可在适当时间框架内提供足够的结构完整性，以允许病症缓慢愈合的不确定性较大。

有关降解物的潜在毒性的不确定性也较大。

结论

该器械旨在治疗可造成轻度疼痛和不适的病症，且目前存在与其类似的合理替代方法。此类新材料引起了生物相容性问题，因为其可能对受试者造成无法接受的风险。此类风险可以通过非临床试验解决，但申办方未进行此类试验。由于FDA认为，材料相似性声明无法解决上述问题，在提供生物相容性数据之前，不得进行临床研究。因此，在提供此类数据并发现其支持生物相容性特征可接受的声明前，FDA可能不会批准此研究。

**示例3 - 用于治疗危及生命的病症且缺少替代治疗的器械的可行性研究计划**

拟定研究的背景

该病症影响成年人，且具有较高的发病率和死亡率。

对于处于疾病晚期的患者，没有有效的替代疗法。当前治疗可治愈疾病较缓和的患者，但无法治愈处于疾病晚期的患者。

申办方拟进行早期可行性研究，以提供使用器械治疗病症的原则证明和初始临床安全数据。

评估拟定研究的风险

该干预具有手术相关风险，且可产生长期不良反应。已在动物研究中评价了手术风险。此外，可以从有关类似器械（但用于不同预期用途）的临床经验中获得信息。获得相关信息以及了解器械设计理念后，风险类型已知，但频率和严重程度未知。如果新型预期用途的患者特征（例如，年龄、性别或其他关键变量）不同，可以进一步限制先前临床经验的使用范围。

申办方提出了几种策略来减少研究受试者的风险频率和严重程度，其中包括：

* 使用具有足够专业知识和资源的研究中心来管理不良事件，并在需要时提供合适的附加疗法；
* 确定已接受充分培训，以便进行早期可行性研究的合格研究者；
* 实施知情同意过程，其中，将通过此过程充分告知潜在受试者遭受已知和未知风险的高可能性和其严重性，以及获得直接收益的低可能性； 实施计划，用于在研究期间获得人为因素信息，以便根据在治疗附加受试者之前获得的信息按需修改程序或器械；
* 将样本量限制在合理数量内，以便进行早期可行性研究（例如，5-10例初始受试者）；
* 频繁进行随访评估，以便监测受试者安全和器械有效性；
* 及时报告严重不良事件（即在每次发生后报告，而不是仅在定期进度报告中报告）；
* 及时报告器械性能参数，帮助确定器械是否按预期运行；
* 细化具有有利解剖形态特性的受试者的研究合格标准，避免入选其解剖形态特性可能增加器械使用难度的受试者；以及
* 预先指定计划，用于在招募附加受试者前，定期评估和报告参加者结局（即在每次使用器械之后）。

评估拟定研究的收益

先前非临床研究的初步数据以及现有相关信息表明，尽管可能存在手术相关和长期不良反应，但病症的发病率和死亡率仍有可能出现临床相关降低。

考虑患者偏好信息

鉴于缺乏有效的替代疗法且病症的发病率和死亡率较高，如果要使用潜在的新治疗方法，预计患者应具有较高的风险承受能力。但是，申办方尚未提供确定性数据来支持此预期。

评估不确定性

由于器械和程序较为新颖以及缺乏非临床模型来预测器械临床安全性和有效性，器械相关不确定性程度较高，包括初始安全性，治疗的长期不良反应和预期收益。

结论

潜在研究受试者未被常规治疗治愈，但此类治疗可以使病症较缓和的患者受益。鉴于器械开发尚处于早期阶段且拟定器械和程序较为新颖，拟定研究应具有较高的不确定性程度。尽管仅能获得有关具有不同预期用途的类似器械的信息以及从动物研究获得信息，但仍能确保早期可行性研究期间不会出现灾难性故障。附加非临床试验无法提供可降低不确定性水平的信息。

鉴于：（1）拟定器械旨在治疗无替代疗法的严重疾病；（2）根据有关具有不同预期用途的类似器械的临床经验确定，不会出现灾难性故障；（3）有理由认为使用该器械进行治疗后，患者可能会受益；以及（4）附加非临床试验无法提供推进设备设计所需的信息，FDA很可能会批准IDE早期可行性研究。

**附录C——参考指南：研究器械描述**

评估与研究器械使用相关的收益和风险时最重要的是要了解研究器械本身。21 CFR 812.25（d）规定，研究计划应：

*描述该器械（描述器械的每个重要组件，成分，属性和操作原理以及研究期间器械的任何预期变化）。*

在未获得完全批准的IDE申请中，最常见的非方案相关缺陷就是与研究器械描述不完整或不充分相关的缺陷。本附录列出了CDRH 建议在IDE申请器械描述部分提供的器械属性。

研究器械描述应解释器械的工作原理，构成器械基础的科学理念以及器械的重要物理和性能特性，如设备设计、所用材料和物理性质。可以通过提交工程原理图或其他图形来完善器械描述。如果器械由多个组件组成，则可以适当提供标识器械系统的不同组件如何协同工作的简图。器械描述还应讨论研究器械的物理规格、尺寸和力学公差。*值得注意的是，FDA的*[*早期可行性指南*](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279103.pdf)*中推荐的器械评价策略工作表提供了类似信息，也可用于解决本文提供的建议。*

一般来说，建议研究器械描述提供以下信息，或说明无需提供有关指定要素的信息或不适用的原因：

* 器械标识：
	+ 列出所有器械组件（例如，导管、电缆线、引线、测量工具、输送系统等）
	+ 列出用于研究的所有模型，并简要说明模型之间的差异
* 器械的简要书面描述：
	+ 说明器械的工作方式/操作原理
	+ 作用机制（如果已知）
	+ 器械的主要性能规格和制造公差（如果已知）
	+ 关键器械特征/特性（给出所有适用信息）
* 软件
* 电气性质
* 力学性质
* 生物制剂
* 药品
* 涂层和表面改性（例如，磨损材料表面以帮助固定植入物）
* 单次使用或多次使用
* 单患者或多患者
* 既定用户类型 - 患者、看护者、医疗专业人员或其组合。
* 无菌或灭菌方法【说明】
* 能源（如果适用）
* 这不仅包括器械的能量输送（包括使用电池），而且还包括构成器械功能的能量输送（例如，激光、射频、超声等）。
* 所用材料
* 应提供建构材料中使用的化学配方（如果可用），特别是与患者接触的材料。
* 接触持续时间和类型
* 使用程序
* 对于体外诊断器械，应逐步列出从接收标本到获得结果的建议预分析和分析程序。
* 其他关键器械特征
* 这些可能包括但不限于软件/硬件特征、密度、孔隙率、降解特性、试剂性质（重组体、衍生等离子体等）、测定方法的原理、制造相关方面等，其中，未在材料、设计或能源特性部分明确说明此类信息。
* 如果在研究期间或在不同研究阶段（例如，早期可行性到关键）之间对器械进行了修改，则应提供原始和改良器械的详细比较。

**附录D——风险管理术语表**

术语/定义——风险评估

以下风险管理术语符合ISO 14971标准。就本指南而言，术语定义如下：

* **损害**——人身伤害或人员的健康损害，财产损失或环境损害。
* **危害**——潜在的损害源
* **风险**——损害发生概率及其严重程度的组合。注意，在早期开发阶段，可以使用相对的可能性，而不是发生概率，因为当证据较少时，难以或无法进行估计。
* **风险估计**——用于给危害发生概率及其严重程度赋值的过程
* **风险分析**——系统使用可用信息来确定危害并估计风险
* **风险控制**——决策过程以及实施以将风险降低或维持在指定水平内的措施（例如风险缓解）。【请注意，ISO 14971中不使用属于“风险缓解”。】
* **剩余风险**——采取风险控制措施后剩余的风险
* **风险评估**——整体过程，包括风险分析和风险评价
* **风险评价**——估计风险与给定风险标准进行比较以确定风险的可接受性的过程
* **风险管理**——将管理政策、程序和规范系统性应用于分析、评价、控制和监测风险任务
1. 申办方和申办方研究者定义见21 CFR 812.3。 [↑](#footnote-ref-1)
2. 21 CFR 812.30（b）（4）。 [↑](#footnote-ref-2)
3. 21 CFR 812.2和20。 [↑](#footnote-ref-3)
4. 21 CFR 812.1。 [↑](#footnote-ref-4)
5. 有关在开始研究前需要提交IDE申请的条件，请参见联邦食品、药品和化妆品法案（FD＆C法案）第520（g）条和21 CFR 812.2（b）。 [↑](#footnote-ref-5)
6. FD＆C法案第520（g）（3）条。 [↑](#footnote-ref-6)
7. 一般请参见21 CFR第50部分。 [↑](#footnote-ref-7)
8. 请参见21 CFR 50.25。 [↑](#footnote-ref-8)
9. 请参见21 CFR 50.20。 [↑](#footnote-ref-9)
10. FD＆C法案第520（g）（1）条。 [↑](#footnote-ref-10)
11. 21 CFR 812.30（b）（4）。 [↑](#footnote-ref-11)
12. 21 CFR 812.30（b）（5）。 [↑](#footnote-ref-12)
13. 21 CFR 812.30（a）。 [↑](#footnote-ref-13)
14. 有关更多信息，请参见“[IDE指南的FDA决策](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf)”（<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf>）。 [↑](#footnote-ref-14)
15. 有关分阶段批准，请参见“[IDE指南的FDA决策](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf)”，第8页

（<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf>）。 [↑](#footnote-ref-15)
16. 有关SDC的更多信息，请参见“[IDE指南的FDA决策](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf)”（<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf>）。 [↑](#footnote-ref-16)
17. 请参见[FDA指南“在医疗器械上市前批准和再次申请分类中进行收益-风险测定时应考虑的因素”](http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm517504.pdf) （[http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev](http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm517504.pdf)- [gen/documents/document/ucm517504.pdf](http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm517504.pdf)）。 [↑](#footnote-ref-17)
18. 21 CFR 812.25（c）。 [↑](#footnote-ref-18)
19. 21 CFR 812.30（b）（4）。 [↑](#footnote-ref-19)
20. 21 CFR 812.25（c）。 [↑](#footnote-ref-20)
21. 有关风险管理术语表，请参见附录D。 [↑](#footnote-ref-21)
22. 有关医疗器械风险管理的其他信息，请参阅ANSI / AAMI / ISO 14971“医疗器械 - 医疗器械风险管理应用”。 [↑](#footnote-ref-22)
23. 21 CFR 812.25（c）。 [↑](#footnote-ref-23)
24. 请参见本指南第A.5节——剩余风险评价。 [↑](#footnote-ref-24)
25. 请参见FDA指南“建立和运行临床试验数据监测委员会”（2006年3月）（<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm127073.pdf>）。 [↑](#footnote-ref-25)
26. 请参见FDASIA第606条“研究器械豁免的临床限制”。 [↑](#footnote-ref-26)
27. 请参见21 CFR 812.150。 [↑](#footnote-ref-27)
28. 21 CFR 50.25。 [↑](#footnote-ref-28)
29. 有关这一点的进一步讨论，请参见本指南第III.D.节。 [↑](#footnote-ref-29)
30. 21 CFR 50.25(a)(3). [↑](#footnote-ref-30)
31. 21 CFR 812.30(b)(4). [↑](#footnote-ref-31)
32. 21 CFR 812.27。 [↑](#footnote-ref-32)