**确定医疗器械上市前批准和新分类的获益-风险时要考虑的因素**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2019年8月30日。**

**文件首次发布日期：2012年3月28日。**

**本文件取代在2016年8月24日发布的“确定医疗器械上市前批准和新分类的获益-风险时要考虑的因素”。**

有关本文件中受CDRH监管器械的问题，请拨打301-796-5441联系政策办公室。有关本文件中受CBER监管器械的问题，请拨打800-8354709或240-402-8010联系对外信息、外联与发展办公室（OCOD）。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| C:\Users\Asus\Desktop\谭-11.11\media\image1.jpeg | **美国食品药品监督管理局** | **美国卫生与公众服务部**  **美国食品药品监督管理局**  **医疗器械和放射健康中心**  **生物制品评价和研究中心** |

**前言**

**公众意见**

可随时提交电子意见和建议至https://www.regulations.gov，以供FDA考虑。将书面意见提交给美国食品药品监督管理局备案文件管理部（5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852）。

请在所有意见中注明档案编号FDA-2011-D-0577。在下次修订或更新文件以前，FDA可能不会对公众意见采取措施。

**更多副本**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

可从互联网获取更多副本。[也可发送电子邮件请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:也可发送电子邮件请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)以获取指南副本。请在申请中注明文件编号1772和完整的指南标题。

**生物制品评价和研究中心（CBER）**

可向生物制品评价和研究中心（CBER）、对外信息、外联与发展办公室（OCOD）（10903 New Hampshire Ave., WO71, Room 3128, Silver Spring, MD 20903），或致电1-800-835-4709或240-402-8010，或发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov或登陆因特网https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances获取更多副本。

**目录**

I. 引言 5

II. 适用范围 5

III. 背景 6

A. 安全性和有效性的法定标准 6

B. 科学证据的类型 7

C. 获益-风险确定 8

IV. FDA确定获益-风险要考虑的因素 9

A. 器械的获益评估 9

B. 器械的风险评估 10

C. 评估器械可能的获益和风险的其他因素 11

V. 确定获益-风险的举例 15

A. 假设举例 15

B. 基于实际FDA获益-风险确定的举例 22

附录A 24

本指南与ISO 14971的重叠之处 24

附录B 25

获益-风险评估工作表 25

获益-风险评估总结 34

附录C 35

假设举例的工作表 35

假设举例1的工作表 36

假设举例2的工作表 46

假设举例3的工作表 56

假设举例4的工作表 66

**确定医疗器械上市前批准和新分类的获益-风险时要考虑的因素**

**对行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA）对该主题的当前看法。本文件不赋予任何人任何权利，对FDA或公众不具有约束力。如果替代方法满足适用的情形和法规 的要求，则贵司可使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页所列负责本指南的FDA工作人员或办公室。*** |

I. 引言

FDA制定本指南文件的目的是，为FDA审查者和行业人员提供更明确的信息，说明FDA在对某些医疗器械进行上市前审查的过程中决定获益-风险所考虑的主要因素。FDA认为，统一应用本指导文件中的因素将提高上市前审查过程的可预测性、一致性和透明度。

。FDA指南文件，包括本指南，并未规定具有法律强制力的责任。相反，指南描述了FDA对该主题的当前看法，除非引用了具体监管或法定要求，否则应仅视为建议。FDA指南中使用的“*应该（should）*”一词指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

II. 范围

本指南文件解释了FDA在对某些医疗器械进行上市前审查过程中决定获益-风险所考虑的主要因素。本指南所讨论的过程适用于受上市前批准（PMA）申请或新分类申请约束的器械。本指南适用于诊断和治疗器械。本指南中讨论的概念适用于从医疗器械设计到上市的整个开发过程。同样，在设计、非临床试验、预提交和临床试验用器械豁免（IDE）以及PMA申请或新分类申请的汇编和评估期间，应该考虑此处的获益-风险因素。尽管指南无约束性，本文所述的概念和因素通常解释了FDA在上市前审查过程中如何确定获益-风险。本指南与ISO 14971的重叠之处的讨论见[附录A。](#bookmark50" \o "当前文件)

III. 背景

A. 安全性和有效性的法定标准

根据联邦食品、药品和化妆品法案（“《FD&C法案》”）的第513(a)节，FDA通过在其他相关因素中“对使用器械的任何可能的健康获益与任何可能的任何可能的损伤或疾病风险加以权衡”，确定PMA申请是否“能够合理保证安全性和有效性”。[1](#bookmark11" \o "当前文件)为帮助完成该过程，PMA申办者提交有效的科学证据，在适当情况下包括一项或更多临床研究，以便FDA审查确定“器械是否具有其所声称的或所代表的使用条件下该器械的标签所规定、推荐或建议的效果”。[2](#bookmark12" \o "当前文件)FDA工作人员审查在PMA申请中提交的数据，并根据多个因素确定数据是否支持申办者根据器械具有临床意义的结果所做出的声明（即预期用途和适应症），数据分析是否证明器械可能的[3](#bookmark13" \o "当前文件)获益超过其可能的风险。平衡可能的获益与可能的风险是FDA确定是否能够合理保证安全性和有效性的重要举措。[4](#bookmark16" \o "当前文件)其他注意事项包括器械的制造符合FDA的质量体系要求。[5](#bookmark17" \o "当前文件)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 除第513(a)节以外，21 CFR 860.7规定了确定器械安全性和有效性的标准。第(b)(1)节指出，“在确定器械的安全性和有效性期间，委员会和分类专家组将考虑其他相关因素中的以下因素。将使用器械可能的健康获益与可能的损伤或疾病相权衡”（21 CFR 860.7(b)）。“FDA仅根据有效的科学证据”做出该决定（21 CFR 860.7(c)(1)）。有效科学证据定义为“来自充分对照的研究（尤其是对照研究）、无匹配对照的研究和客观试验、由合格专家得出的证据完善的病史以及已上市器械的重要人类经验报告，合格专家能够据此公正合理地得出在使用条件下能够合理保证器械安全性和有效性的结论的证据”（21 CFR 860.7(c)(2)）。当“根据有效科学证据确定可能的获益超过任何可能的风险”时，能够合理保证安全性，可以通过“将器械用于其预期用途和使用条件不会产生不当的疾病或损伤风险”加以证明（21 CFR 860.7(d)(1)）。同样，当“根据有效的科学证据确定将器械用于其预期用途可获得具有临床意义的结果”时，能够合理保证有效性（21 CFR 860.7(e)(1)）。根据21 CFR 860.7(f)的规定，主要通过“充分对照的研究”所证明的证据（见21 CFR 860.7(e)(2)）。

2 《FD&C法案》的第513(a)(3)(A)节。

3 总之，本指南中的“可能”和“概率”与21 CFR 860.7(b)(3)中的含义相同，即它们表示患者获益或发生风险的可能性。假设检验、概率、预测概率和可能性的正式概念可能是评估“可能的”获益和风险的关键要素。FDA不会在本指南中使用“可能的获益”一词来指代《FD&C法案》第520(m)节中的人道主义器械豁免（HDE）的法规背景以及FDA实施HDE法规的情况。

同样，根据《FD&C法案》的第513(f)(2)节，已通过510（k）计划确定，非实质等同（NSE）器械的申办者，或者如果认为其器械适合归类为I类或II类器械，并根据现有信息确定尚无合法上市的实质等同器械，可以提交新分类申请，请求FDA按照《FD&C法案》的第513(a)(1)节确定器械的风险分类。[6](#bookmark18" \o "当前文件)由于按此方式（新器械）进行分类的器械为低至中等风险器械，要达到有利的获益-风险状况，无需为患者带来实质性的益处[7](#bookmark19" \o "当前文件)。应充分理解根据新分类申请授予上市许可的器械，以解释该器械的所有风险和获益，以便通过采取一般和/或特殊控制措施适当缓解所有风险，从而合理地保证安全性和有效性。此外，按照新分类申请归类的器械可以用作通过510（k）计划进行适当监管的未来器械的同品种器械，因此，FDA在确定是否能够合理保证安全性和有效性时要仔细考虑这些器械的获益-风险状况。

B. 科学证据的类型

可以使用临床和非临床试验方法评价医疗器械。在适当情况下，医疗器械的临床试验方法包括包含适当目标人群的随机临床试验、充分对照的研究、部分对照研究、无匹配对照的研究和客观试验、由合格专家得出的证据充分的病史、重要人类经验的报告以及人体临床样本的试验（DNA、组织、器官和尸体研究）。[8](#bookmark20" \o "当前文件)非临床试验方法可能包含各种方法，包括产品安全性/可靠性/表征的性能试验、模拟使用条件下的人为因素和可用性工程试验、动物细胞研究以及计算机模拟。这些试验表征了器械的机械、电气和化学性质，包括但不限于磨损、抗拉强度、压缩、流速、爆破压、生物相容性、毒性、电磁兼容（EMC）、无菌、稳定性/有效期数据、软件确认及合成样本试验（包括细胞系）。在上市前审查和确定FDA获益-风险的过程中将考虑任何从临床和/或非临床试验获得的信息。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

4 同样重要的是FDA对有效性的确定。参见脚注1。

5 见21 CFR第820部分。

6 见FDA指南“新分类过程（自动III类分配的评价）”，请访问https://www.fda.gov/regulatorv-information/search-fda-guidance-documents/de-novo-classification-process-evaluation-automatic-class-iii-designation。

7 一般而言，对于本指南的目的，使用术语“患者”表示正在接受医学护理或治疗的个人而非受试者，使用术语“受试者”表示参与临床研究的个人。

8 见21 CFR 860.7。

尽管着重强调了临床数据在证明医疗器械安全性和有效性中的重要性，但是非临床数据对于了解器械的安全性和有效性也非常关键。医疗器械的属性通常无法仅仅使用临床方法进行试验，这些属性在器械的安全性或有效性中起到主要作用。

临床和非临床试验方法可以用于评估特定风险的发生概率或严重度和/或风险缓解的成功率。例如，对于某些植入物，最可靠的长期证据来自能够在最差情况条件下挑战器械并将器械测试至失效和模拟多年使用的工程试验。相比之下，临床研究通常受到随访时间的限制，因此，可能无法充分显示器械的长期性能。在此情况下，如果缺乏临床结果，工程试验的结果可能大大影响FDA确定的获益-风险。

临床和非临床数据在FDA确定获益-风险期间起到重要作用，本指南中讨论的因素取决于两种数据。

FDA根据有效科学证据确定风险和获益，包括首先确定“可能的风险”和“可能的获益”这一关键问题。一般而言，“可能的风险”和“可能的获益”不包括理论风险和获益，而是其存在和特征获得有效的科学证据支持的风险和获益。通常，孤立的病例报告、随机经验、因为缺乏足够的细节无法进行科学评价的报告以及未经证实的观点不是证明安全性或有效性的有效科学证据。然而，在确定器械的可疑安全性和有效性时可以考虑这些信息。[9](#bookmark23" \o "当前文件)

C. 获益-风险确定

FDA在确定获益-风险期间考虑的因素详见下文。我们也举例说明了这些因素如何发生关联及其如何影响FDA的决定。通过提供更清晰的FDA决策过程，我们希望提高适用器械审查过程的可预测性、一致性和透明度。

我们也会提供一张工作表，以供审查者在上市前审查过程中确定获益-风险。工作表见本指南的[附录B](#bookmark57" \o "当前文件)，并附上审查者如何使用工作表的举例作为 [附录C。](#bookmark73" \o "当前文件)通过在行政记录中记录审查者的思维过程，在某些情况下，还可以作为我们决定的公开摘要，[10](#bookmark24" \o "当前文件)申办者将更好地了解FDA做出有利决定的基础，并更深入地了解哪些因素通过新分类流程进行审批或降级。然而，由于特定器械类型的因素权衡可能随时间发生变化，例如在批准新疗法时，器械不再是同类别首个或唯一可行的治疗方法，特定器械在某一时刻确定的获益-风险可能不再代表未来相同或类似类型器械的适当因素权重。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

9 21 CFR 860.7(c)(2)。

10 See <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm>。

IV. FDA确定获益-风险要考虑的因素

器械的预期用途考虑以下因素（包括目标人群）。这些部分不打算为根据数据推断的因素或方法的评估提供特定器械的数据要求。

A. 器械的获益评估

**可能的获益程度：**FDA通过单独和综合考虑以下因素来评估PMA申请或新分类申请中提供的关于可能的获益程度的信息：

- **获益类型 -** 示例包括但不限于：器械对临床管理、患者健康、目标人群的患者满意度的影响，例如显著改善患者管理和生活质量、降低死亡概率、帮助改善患者功能、降低功能缺失概率和缓解症状。这些表明临床获益的终点通常是直接测量的，但在某些情况下，可以使用经确认的替代终点来证明。由于器械能够确定特定疾病，从而预防其扩散，预测未来的疾病发作，尽早诊断疾病或者确定特定治疗更有效的患者，诊断的获益可能根据特定器械对公共健康的影响来评估。

- **获益程度 -** 我们通常按照量表或根据特定终点或标准（获益类型），或通过评价是否达到预先确定的健康阈值来评估获益。根据量表测定的或根据终点改善或恶化确定的受试者状况或临床管理的变化，能够让我们确定受试者的获益程度。也可能考虑整个人群中获益程度的变化。

- **患者获得一种或多种获益的概率** - 根据提供的数据，有时可能预测哪些患者可能获益，有时则无法充分预测。数据可能表明，可能只有目标人群中的少数患者获益，另一方面，往往是整个目标人群中的患者获益。也可能是，数据显示不同的患者亚群可能会有不同的获益，或同一获益的程度不同。如果可以确定亚组，器械可能适用于这些亚组。但在某些情况下，这些亚群可能无法被识别。此外，在权衡获益与风险时，我们同时考虑了获益程度和概率。也就是说，少数受试者获得的大量获益可能会引起不同的考虑，而大多数受试者获得的少量获益则会引起不同的考虑。例如，即使只有少量患者，大幅获益也可能足以超过风险，除非大量受试者获益，否则小幅获益可能不会超过风险。

- **起效时间**（即预计对患者的获益可以持续多长时间） - 有些治疗方式能够起到治愈效果，而有些则可能需要在患者的一生中频繁重复。在已知范围内，治疗起效时间可能直接影响其获益的界定。必须随时间重复进行的治疗方式可能产生更大的风险，或者每次重复治疗的获益可能会减少。

B. 器械的风险评估

**可能的风险/伤害程度：**FDA通过单独和综合考虑以下因素来评估可能的风险/伤害程度：

- **使用器械[12](#bookmark32" \o "Current Document)发生的有害事件的严重度、类型、数量和发生率[11](#bookmark31" \o "当前文件)：**

○ **器械相关严重不良事件** -可能是使用器械引起的、导致危及生命的任何损伤或疾病、导致身体发生永久损害或损伤或需要医学或外科治疗以防对身体造成永久伤害的事件。[13](#bookmark33" \o "当前文件)

○ **器械相关非严重不良事件 -** 可能是使用器械引起的但不符合器械相关严重不良事件分类标准的事件。

○ **手术相关并发症 -** 不属于严重或非严重不良事件的、不是使用器械直接引起的患者伤害。例如植入器械期间与麻醉相关的并发症。同样，在确定获益-风险时，FDA将考虑与收集人类生物材料相关的风险。[14](#bookmark36" \o "当前文件)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

11 对于本指南的目的，“发生率”表示每例患者发生的有害事件数量或者单位时间内的有害事件数量。

12 我们单独列出了每种类型的伤害，以澄清FDA在获益-风险评估中考虑的更常见的公认伤害。在获益-风险评估期间，FDA并未单独考虑每一种伤害，而是着眼于与该器械相关的所有有害事件。

13 见21 CFR 803.3。

- **有害事件的概率 -** 预计发生有害事件的适应人群比例。FDA将在概率测量中考虑事件是发生一次还是重复发生。

- **有害事件的持续时间**（即不良后果会持续多长时间） - 一些器械可能导致短暂的轻微伤害；一些器械可能导致重复但可逆的伤害；其他器械则可能导致使人衰弱的永久损伤。FDA会考虑伤害的严重度和持续时间。

- **诊断假阳性或假阴性结果的风险** - 如果诊断器械提供假阳性结果，例如，患者可能接受不必要的治疗，并承担伴随治疗的所有风险，或者可能被误诊为严重疾病。如果诊断器械提供假阴性结果，患者可能不会接受有效治疗（从而错过治疗的获益），或者可能不会诊断为正确的疾病或状况。假阳性和假阴性的风险可能翻倍，但是鉴于可能的风险，FDA会考虑这些风险。

我们也会考虑使用该器械可能导致的不同类型的有害事件的数量及其总体效应的严重度。当同时发生多例有害事件时，它们会产生更大的总体效应。例如，当单独发生有害事件时，该事件可能被认定为轻微事件，但当它与其他有害事件一起发生时，对患者的总体效应可能非常大。

C. 评估器械可能的获益和风险的其他因素

**不确定性** - 在确定是否能合理保证器械的安全性和有效性时，从来没有100%的确定性。然而，当确定获益-风险时，会考虑器械获益和风险的确定性。[15](#bookmark37" \o "当前文件)临床试验的设计或实施不当或数据分析不充分等因素都可能导致研究结果不可靠。此外，对于某些类型的器械，如果无法采用对研究者和受试者设盲的试验设计，有时很难区分真实效果与安慰剂效果。此外，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该研究是第一项同类研究还是独立研究，都可能影响确定性水平。此外，试验结果对预期治疗和用户群体的普遍性也是重要因素。例如，如果器械需要深入的用户培训或专业化，临床研究的结果可能无法推广到更广泛的医生群体。同样，如果器械预期用于对部分群体的疾病进行诊断，那么该器械可能无法用于普通人群。一般而言，重点是考虑临床试验人群在多大程度上代表了预期的销售或目标人群。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

14 当通过有创手术收集生物材料进行诊断试验时，这些考虑因素会影响体外诊断器械的风险状况。

15 参见FDA指南“确定医疗器械上市前批准、新分类和人道主义器械豁免的获益-风险要考虑的不确定性”，请访问https://www.fda.gov/regulatorv-information/search-fda-guidance-documents/consideration-uncertaintv-making-benefit-risk-determinations-medical-device-premarket-approvals-de.

**以患者为中心的评估和患者报告的结局（PRO） -** 我们认识到，当讨论治疗方案和决定时，以患者为中心的指标（例如经确认的健康相关生活质量指标和其他患者报告的结局（PRO），例如表示患者疼痛或功能体验的量表或评分）可能帮到患者和医护人员，也可用于证明获益，从而使产品获得批准。这些类型的指标能够让医生更好地定量器械对患者健康的影响，并帮助患者做出更明智的决定。

**疾病表征** - 治疗或诊断的疾病及其临床表现、它如何影响患病患者、如何及是否治疗确诊的疾病、疾病的自然史和进展（即患者发生改善还是恶化，及其预期发生率）都是表征疾病和确定获益和风险期间FDA考虑的重要因素。

**患者观点** - 如果风险可识别并可界定，不同患者对风险的容忍度不同，这会影响个体患者是否接受风险以换取可能的获益的决定。在审批或新分类期间确定获益-风险时，FDA认识到，患者对获益和风险的观点可能表明愿意忍受非常高的风险以达到可能的获益的合理患者，尤其是该获益能够改善生活质量的情况。患者偏好评估应考虑患者是否愿意使用器械或承担风险来换取可能的获益，和/或评价患者如何看待各种治疗方案的获益和风险之间的权衡，而非单侧评价。

患者偏好研究能够了解与风险相比，患者的获益如何。患者偏好信息定义为“在替代健康干预措施中的不同结局或其他属性中，患者对指定替代方案或选择的相对合适性或可接受性进行的定性或定量评估”。[16](#bookmark38" \o "当前文件)FDA还可以考虑医疗合作伙伴（如父母）和医疗保健专业人员的偏好，以确定他们在PMA、HDE申请或新分类申请中对特定器械进行获益-风险评估时的相关性。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

16 改编自：*医疗器械创新联盟。*将患者对获益和风险的偏好信息纳入新医疗技术监管评估的框架。2015（http://mdic.org/wp-content/uploads/2015/05/MDIC PCBR Framework Proof5 Web.pdf）。

有关患者偏好研究的更多信息，请参阅FDA指南：[患者偏好信息 - 自愿提交、PMA、HDE申请和新分类申请的审查以及纳入决定总结和器械标签。](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-preference-information-voluntary-submission-review-premarket-approval-applications)[17](#bookmark39" \o "当前文件)

有关患者风险容忍度和其他以患者为中心的指标的数据会如何根据诸多因素（包括疾病或状况的性质、现有治疗方式的可用性以及存在的风险和获益）发生变化。FDA鼓励申办者考虑开发这些数据，以便与相应FDA审查部门进行早期互动。[18](#bookmark40" \o "当前文件)

在PMA申请或新分类申请中评估这些数据时，FDA认识到，一些患者愿意承担非常高的风险以换取少量获益，而其他患者则更愿意规避风险。因此，FDA在决定该器械是否有效时，会考虑与患者看法有关的证据，即有意义的获益包括哪些内容，因为一些患者可能比其他患者更看重获益。也应指出，对于某些器械，如果对于所有合理患者，可能的风险超过可能的获益，FDA认为使用这类器械在本质上是不合理的。[19](#bookmark41" \o "当前文件)

患者偏好信息可能表明，大多数（如果不是全部）患有特定疾病或状况的患者人群认为获益-风险权衡可接受。不同的因素可能会影响患者对获益和风险的观点，包括：

- **疾病或状况的严重度** - 在治疗期间，发生非常严重的疾病（即危及生命的疾病）的患者可能忍受更高的器械风险。对于诊断器械，人们可能更愿意规避重病的假阴性结果。

- **疾病慢性** - 一些慢性病患者已经适应了他们的疾病，并将其对日常生活的干扰降至最低，他们可能会忍受更低的风险，需要有风险的器械来增加治疗获益，而在长时间内发生使人衰弱的慢性病的其他患者可能忍受更高的风险来换取更少的获益。

- **替代治疗/诊断方案的可用性**（也见下文） - 如果没有其他治疗/诊断方案可以使用，即使只有小幅获益，患者也可能忍受更高的风险。

**替代治疗或诊断的可用性** - 在确定获益-风险时，FDA考虑是否已经批准或许可其他治疗或诊断方案（包括非器械疗法）用于预期的状况和患者人群。在考虑其他疗法时，FDA会考虑这些疗法的有效性如何；已知风险有哪些；如何用于当前的医学实践；获益-风险状况；现有替代方案如何解决患者和医护人员的需求。对于治疗一种尚无替代治疗方式的状况并且具有已知的获益和高风险概率的器械，FDA将考虑如果因为器械未获批准无法用于治疗而对患者产生的风险。例如，如果新器械具有非常小的显著获益并且该获益的不确定性较高，如果尚无替代治疗方案并且可能的获益超过可能的风险，则我们可能仍然会批准该产品。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

17 请访问 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents /patient-](%20https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents%20/patient-)[preference-information-voluntary-submission-review-premarket-approval-applications.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-preference-information-voluntary-submission-review-premarket-approval-applications)

18 参见FDA指南“医疗器械提交反馈和会议申请：Q-Submission计划”，请访问<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program>。

19 对于本指南的目的，“不当风险”表示没有一组合理的患者愿意为了可能的获益而忍受的风险。

**风险缓解** - 在适当情况下，采取缓解措施可以尽量降低发生有害事件并改善获益-风险状况的概率。风险缓解最常见的形式是在说明书中包含适当的信息（例如警告、预防措施等），或者将适应症限制在更有限的用途内。可以通过其他形式的风险沟通缓解一些伤害（包括培训和患者说明书）。对于体外诊断，可以通过当代诊断检测试剂盒缓解风险。

**上市后数据** - 在真实世界中使用器械有助于加深对风险和获益的了解。在确定获益-风险时，FDA可以考虑收集上市后数据以明确缓解程度和效果，或者开发有关某些器械类型或特定患者人群的获益或风险的其他信息。FDA有权要求对PMA器械进行批准后研究并对PMA和新器械进行上市后监督。[20](#bookmark42" \o "当前文件)此外，根据《FD&C法案》的第513(a)(3)(C)节，在某些情况下，例如如果因为对有效性不确定可能拒绝批准器械，FDA将考虑是否可以设定上市后数据收集条件或其他条件，以便根据这些条件进行审批。[21](#bookmark43" \o "当前文件)

这些类型的研究或在真实世界中使用器械后获得的其他数据可能会改变某些器械的获益-风险状况，尤其是如果发现新风险，或如果可以使用信息确认某些风险已缓解，从而确定哪些患者最有可能发生不良事件，或更具体地确定不同的患者人群将如何反应。

**解决未满足的医疗需求的新技术** - 在评估获益和风险期间，FDA将考虑一种器械是否代表或采用突破性技术，是否能解决未能满足的医疗需求。器械可以通过提供相对于现有技术的临床优势、提供比现有疗法更大的临床获益、比现有疗法更低的风险、或提供缺乏替代方法的治疗或诊断手段来满足未能满足的医疗需求。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

20 21 CFR 814.82规定，“FDA可以在PMA批准令中或在PMA批准时或在批准后通过法规条例实施批准后要求。”此外，根据《FD&C法案》的第522节和21 CFR第822部分的FDA实施条例，FDA可能要求对II类或III类器械进行上市后监督。

21 参见FDA指南“最简规定：概念和原则：对行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南，请访问<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/least-> [burdensome-provisions-concept-and-principles。](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/least-burdensome-provisions-concept-and-principles)

解决未能满足的医疗需求的新器械可能具有相对较小的获益并不少见。即使申办者证明可能的获益相对较小，FDA也可能会确定这种新器械具有合理的安全性和有效性。此外，创新技术的开发可能在未来对患者有额外收益。随着器械后续发生迭代，获益-风险状况可能发生变化（例如获益可能增加，或风险可能降低），预计的安全性和有效性水平可能发生变化，后续版本与初始器械相比可能具有显著优势。在这些情况下，为了帮助患者使用对公共健康非常重要的新器械并鼓励创新，与大多数已建立的技术相比，我们可能在获益或风险评估中承受更大的不确定性，特别是当医护人员和患者可以使用的替代方案有限时。

V. 确定获益-风险的举例

下面提供了假设或简化的例子，仅供说明之用。这些例子中所述的决策并不能预测FDA未来的决策，它们只是假设的结果，只是为了说明FDA在确定获益-风险时如何考虑本指南中所述的因素。类似的情况或器械可能会导致不同的批准结果，这取决于特定器械的单个性能特征和适用人群。

FDA如何在审查者工作表条件中考虑这些例子的描述见[附录C。](#bookmark72" \o "当前文件)

A. 假设举例

**示例1**

植入式器械是为了治疗所有其他治疗方案都失败的慢性重症患者。

该器械在关键性临床试验中进行研究，研究设计为所有受试者均植入器械，但是仅一半受试者启动器械。在完成试验后，打开未激活的器械。试验的主要终点是获益程度，即试验设计为测量器械与当前的标准治疗相比，减少受试者症状的具体程度。

关键性临床试验的结果如下：

**获益：**根据临床研究，推断患者植入器械后大幅获益的概率为75%。认定试验达到其主要终点。一般而言，患有该疾病并且能够维持良好活动的患者趋于具有更长的预期寿命。

然而，由于研究受试者仅随访了1年，无法确定获益的持续时间。

**风险：**研究表明，在植入器械后，有害事件的发生概率非常低（低于3%）。然而，需要外科手术的所有植入器械都有自己的风险。在此情况下，根据文献得知，植入该器械并非常规操作，手术死亡概率概率为1%。此外，永久植入物还会产生额外的风险，即它们通常会伴随患者一生，可能很难取出。即使在器械失效的情况下，也保持植入，仍然存在器械断裂、机械失效或对器械发生不良生物反应的风险（即概率低于3%）。

**其他因素：**

不确定性：很难辨别受试者症状改善和手术是否可能促使发生这些改善的作用机制。由于试验在1年后结束，很难确定1年后的获益持续时间，在植入器械时，患者取得完全成功的几率只有75%。

患者角度：申办者提供的数据表明，因为替代治疗方案对他们无效，并且他们的症状较为严重，即使只有75%的概率获益，大部分患者也愿意承担植入器械的风险。

风险缓解：植入和取出（如果需要）器械的手术存在风险，但是可以通过要求由受过专业培训的外科医生植入器械来缓解风险。

**批准/未批准的注意事项：**患者获益的概率相对较高（如果临床试验结果适用于适用人群，约为75%）。在这种特殊情况下，因为确定肯定会获益的患者亚群的协变量尚不清楚，FDA并未选择将该器械的使用限制在最有可能获益的患者。此外，这类永久植入式器械存在显著风险，试验结果有时存在一定不确定性。然而，对于目标人群中将获益的患者，症状缓解和生活质量改善让人印象深刻，一些患者表示愿意承担风险以换取这些益处。此外，虽然风险较大，但是可以通过限制只能由受过专业培训的临床医师使用器械加以缓解。最后，器械能够治疗替代治疗方式较少（如果有）的严重和慢性疾病。因此，FDA可能批准该器械。

**示例2**

开发了替代患者记忆的新器械，以治疗阿尔茨海默病、痴呆和其他记忆障碍。器械设计为永久植入，为了让器械适当工作，患者必须接受颅内切除术。器械通过将患者的记忆下载到计算机芯片上发挥作用。在植入器械后，患者就无法访问其保留的任何残余记忆。

**获益：**器械的临床试验显示，早期痴呆受试者取得重大改善，而痴呆症状更晚期的受试者则改善甚微。在大部分记忆保持完好时，植入器械的受试者获益最大，他们的总体生活质量也得到了提高。由于试验设计仅考虑了两个亚组（即早期患者和晚期患者），可以推断，如果器械上市，早期患者人群很可能取得重大改善，而晚期患者人群很可能改善甚微。

**风险：**植入器械的手术存在较高风险，通常只能由受过特殊培训的神经外科医师进行。即使存在这些手术限制条件，根据既往的研究和文献，单纯外科手术发生严重不良事件的风险为8%。此外，临床研究显示，不良事件包括部分麻痹、失明、运动技能丧失、眩晕和失眠（预测概率为1%）。非严重不良事件包括短暂性格转变、情绪波动和言语不清（研究显示预测概率为5%）。

**其他因素：**

不确定性：适宜和愿意入组试验的受试者人数较少，但是数据较为可靠，试验的设计和实施都较好。试验结果具有推广价值。结果表明，很可能取得最佳结果的受试者目前处于记忆丧失的早期阶段。

患者角度：由于阿尔茨海默病、其他形式的痴呆、与严重记忆丧失相关的其他病症等以及阿尔茨海默病持续进展会对患者的生活质量造成严重影响，为了改善疾病症状，并减轻在疾病后期预计对家庭成员可能造成的负担，一些患有这些病症的患者及其护理人员往往对风险的容忍度很高，甚至是严重不良事件的风险。诸如高龄患者等其他患者可能不太愿意承担这些风险。

疾病处于更晚期和发生更严重的症状的患者，不太可能获益于该器械。此外，由于患有晚期疾病，很难评估他们的风险容忍度。

替代治疗或诊断方式的可用性：目前尚无替代治疗方式。

风险缓解：该器械的风险较高。可以通过仅由受过特殊培训的外科医生使用器械来缓解植入和取出的风险（必要时），但是无法缓解或预测人格改变的风险。也可以通过表明更有可能获益于器械的早期患者，并在说明书中根据临床试验数据解释症状更严重的患者不太可能获益于器械来缓解风险。

解决未满足的医疗需求的新技术：尚无其他类似技术可以使用。器械未来的进展可能治疗许多其他影响认知功能的状况。此外，尚无其他治疗方式能够达到该器械对目标人群的获益水平。

**批准/未批准的注意事项：**该器械对界定和可预测的患者亚组的获益显著，对另一个界定和可预测的患者亚组的获益甚微。即使临床试验较小，数据质量也较好，获得的置信区间较窄。结果的不确定性是常见不确定性，是将研究样本推断到市面上的患者人群所引起的。器械的风险较高，可以通过对植入/取出器械的医生进行培训（如果需要）得到部分缓解。此外，由于患者早期植入器械最能获益，必然会导致他们面临更长时间的风险才能获得最大获益，因此，坚持获得最大获益的患者也面临最高的风险。申办者提供的数据表明，为了保留记忆并维持生活质量，许多记忆障碍患者愿意尝试存在重大风险的新方法。该状况缺乏替代治疗方式是另一个重要的考虑因素。即使器械相关风险较高，但由于器械可能的获益以及不治疗疾病会发生进展，一些患者也能承担这些风险。此外，风险既是已知的，又是可量化的。因此，尽管本器械具有重大风险，在全面考虑所有这些因素以后，也可能批准该器械。特定患者是否植入该器械的决定是患者偏好（可能涉及法定代理人）和医学判断问题。在充分考虑疾病进展的可能性和时间段以及不采取干预措施未来会造成损害的可预测性以后，只要说明书明确表明严重不良事件的发生率为8%并且批准条件是只能由受过大量培训的医生植入器械，FDA就有可能批准该器械。

**示例3**

申办者指出，新的体外诊断器械（IVD）（血清检测试剂盒）可以将BI-RADS 4乳腺X线影像结果分为两组，即癌症概率低的患者，为了避免活检引起并发症，医生可能建议其等待数月以进行额外检测；所有其他BI-RADS 4患者，根据当前的标准治疗建议进行活检。拟定的预期用途为：

体外诊断检测试剂盒能够测量10份多肽分析物，并获得一个定性结果。该试剂盒预期供40岁以上女性在乳腺病灶的乳腺X线影像显示BI-RADS 4级结果后使用，以帮助医生确定是否推荐进行乳腺活检。

阴性检测结果（低风险）：不建议立即进行活检，等待数月进一步检测。

阳性检测结果（高风险）：建议立即进行活检。

适用人群临床研究的结果（所有受试者的活检结果）为：

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | 活检 | |  |
|  |  | 恶性肿瘤 | 良性 |  |
| 试验组 | 阳极 | 97 | 75 | 172 |
| 阴性 | 3 | 225 | 228 |
|  |  | 100 | 300 | 400 |

敏感性=97%（97/100）和95%双侧CI：91.5%-99.0% 特异性=75%（225/300）和95%双侧CI:：69.8%-79.6% 患病率=25%（100/400）NPV=98.7%（225/228）PPV=56.4%（97/172）

**获益：**使用器械的主要获益是避免57%（228/400）的受试者发生即刻活检的并发症，他们的检测结果表明发生乳腺癌的概率较低。

**风险：**在检测结果为阴性的受试者中，发现癌症的患病率（即刻活检）为1.3%（3/228 = 1-NPV）。使用器械的主要风险是，一些发生活检可测乳腺癌的BI-RADS 4患者未进行活检，导致她们的诊治被延迟。对于该风险，申办者声称，在非活检BI-RADS 4受试者中，在临床上可接受的癌症患病率为2%或更低，因为：a）通常不建议BI-RADS 3患者立即进行活检（或者等待数月以供进一步评价）；b）在BI-RADS 3患者中，预计乳腺癌的患病率为2%。临床研究测量的获益-风险几率为75%（225/300），发现未活检BI-RADS 4受试者的风险低于BI-RADS 3患者的预期风险。

**其他因素：**

不确定性：在观察到的研究结果周围，统计置信区间通常具有不确定性。

与错过活检可检测癌症的临床影响相比，没有对避免活检并发症的临床影响的获益-风险几率进行权衡。换言之，获益类型不一定与风险类型相对应。

无法保证在乳腺X线影像结果为BI-RADS 4的患者中，错过乳腺癌的临床影响等同于结果为BI-RADS 3的患者发生乳腺癌的临床影响。因此，不确定可能的风险/伤害程度。

未进行活检的检测阴性BI-RADS 4患者不会对存在的良性疾病进行组织病理学评估。

患者角度：患者对延迟诊断和治疗乳腺癌的耐受性通常较低。这需要与患者对避免活检相关并发症的重视程度相权衡。

替代治疗或诊断方式的可用性：尚无其他体外诊断器械获得许可或批准用于新的检测试剂盒的预期用途。

风险缓解：检测结果为阴性的所有女性都将进行随访访视，以进一步评价和检测。

**批准/未批准的注意事项：**合理规定获益和风险的类型和概率。提出了可接受风险的临床实践参考，以使检测试剂盒的性能特征保持一致。未直接处理不同类型的获益与风险的权衡，需要其他信息以确定权衡结果是否可接受。鉴于获益不确定并且风险较高（对于非常少的患者），FDA可能确定不可批准该器械，但是在做出决定以前可能将其交给顾问小组。

**示例4 -** 新分类

新的独立治疗器械旨在增加高侵入性和高风险植入器械的稳定性，否则这些器械可能会在没有支撑的情况下自行固定。在植入时，器械可用于支撑主要器械，或者可以添加到发生故障的植入器械上。

在包含200多例受试者的一项前瞻性、多中心、单组临床研究中研究了该器械。试验的主要终点是获益程度，即该试验旨在确定该器械与植入时相比，防止主要器械移动和故障的效果如何，对提高稳定性无益。

关键性临床试验的结果如下：

**获益：**通过1年随访，无受试者发生器械移动，只有2例受试者发生与器械故障相关的并发症。在单独植入时，主要器械的性能显著改善，植入器械的患者不会发生器械移动的预测概率非常高。

**风险：**通过1年随访，未发生任何主要器械断裂，只有支撑系统发生些许故障，这些均未导致严重不良事件。支撑系统失效的风险不高，因为即使支撑系统发生失效，也不太可能导致主要器械发生整体失效。

尽管需要外科手术的所有植入器械都有自己的风险（例如手术死亡概率概率为1%），该器械连同主要器械一并植入，因此无需额外进行植入手术。或者，如果植入该器械是为了增强发生故障的主要器械的性能，该器械是在术中植入的，而手术本身是为了修复发生故障的主要器械。因此，数据表明在术中添加支撑器械似乎不会增加对患者的风险。

FDA确定，支撑器械存在低至中等风险，使用支撑器械的风险较为明确，可以通过一般和特殊控制措施缓解风险，这能合理保证器械的安全性和有效性。因此，支撑器械适用于新途径。

**其他因素：**

不确定性：关键性临床试验只有1年随访的结果。对于永久植入式器械，延长随访时间能够降低器械长期安全性和有效性的不确定性。

患者角度：植入支撑器械的患者要么已经接受了外科手术和植入主要器械，要么发生了与现有器械相关的并发症，可以使用支撑器械进行非手术修复。关键性临床试验的结果表明，由于使用了支撑器械，未来的患者将获益于主要器械更加稳定。因此，考虑到可能的风险，大部分患者表明他们会接受器械可能的获益。

风险缓解：对于本新分类申请，FDA确定了特殊控制措施以缓解器械的相关风险，并使其适宜分类为II类器械。对于本器械，FDA要求证明生物相容性、无菌性、安全性和有效性数据（包括临床性能数据、耐久性、兼容性、缓解、阻力、耐蚀性、输送和展开）；器械MR兼容性评价；器械电磁兼容性确认；按处方使用器械；在说明书中提供安全和有效使用器械的明确说明。由于该器械无需额外进行植入术，手术风险不是问题。

解决未满足的医疗需求的新技术：该器械是第一种能够进入和修复发生失效或问题的主要器械的系统，向外科医生提供了一种微创方案以重新固定未适当定位或已发生移位的器械或者存在发生这些并发症的风险的器械。

**批准/未批准的注意事项：**临床试验结果至少能保证器械在1年内的临床有效性。此外，重点是要考虑到器械只用于支持和补充另一种器械的有效性，该器械发生失效不会显著影响主要器械的性能。器械并无升级为III类器械的风险。

可以通过对适当试验和说明书采取特殊控制措施以解决有关器械失效的任何安全问题。考虑到器械获益、通过特殊控制措施缓解风险的能力、该器械不用于生命支持和生命支持，FDA可能颁发新分类申请以将该器械分类为II类器械。

B. 基于实际FDA获益-风险确定的举例

○ 在一项临床试验中对一种治疗极罕见癌症的器械进行了试验，该试验证明，器械的性能和标准治疗存在不确定性，但不是更好。然而，使用器械不会产生与标准抗癌治疗一样严重的有害影响，两种治疗方式都无法治愈疾病。癌症会迅速进展到晚期，因此受试者在确诊后的存活时间非常短。FDA批准了该器械，因为它给患者提供了几乎与标准治疗相当但未引起同样严重的副作用的治疗方式（仍存在一定不确定性）。

○ 永久植入的心血管监测器械预期用于诊断心力衰竭。对器械进行研究，研究显示，使用该器械可以将受试者因为心力衰竭住院的时间缩短3天左右。然而，器械的植入术需要患者住院2天。市面上已经有同品种器械具有类似于本器械的获益水平，而本器械无需实施植入术。FDA认为减少1天住院时间的获益并未超过植入器械所需的外科手术的并发症风险，并发现器械不可批准。

○ 可以使用专业输送导管，通过阴道将永久性节育装置置入女性的生殖系统。该器械是一种不会取出的永久植入物。取出器械需要外科手术。临床数据显示，该器械可以在2年内有效预防女性妊娠，安全性数据显示临床不良事件的发生率较低。然而，研究结果也显示，在几个病例中，医生很难准确置入器械。此外，在几例研究受试者中，随访X射线显示器械断裂。考虑到器械长期影响的不确定性、器械断裂的可能性（在任何台架试验和动物试验中均未预测到）以及替代疗法的安全性和有效性，由于其适用患者人群，FDA认为不可批准器械。

○ 与用于治疗类似状况的标准治疗相比，植入器械具有独特的设计特征。尽管当前的标准治疗的效果非常好，但是存在一定局限，会影响患者的活动，相比之下，新植入的器械不会影响患者活动。根据临床研究的有效性数据，器械的功能结局与当前的标准治疗相比显著改善。然而，从安全角度看，器械的不良事件确实与当前的标准治疗不同。通过对外科手术专家进行培训并贴上适当的标签，可以适当缓解风险。如果植入物随时间发生失效，临床医师也会利用当前的标准治疗。在此情况下，尽管不良事件不同，但是可能的获益超过风险，FDA批准了器械。

附录A

本指南与ISO 14971的重叠之处

ISO 14971向医疗器械制造商提供了系统性管理使用医疗器械对人员、财产和环境造成的风险的框架。具体而言，该标准描述了医疗器械制造商据此在整个产品生命周期内确定医疗器械的相关危险、估计并评价这些危险的风险、控制这些风险和监测这些控制措施的有效性的过程。[22](#bookmark54" \o "当前文件)该标准的实施要求用户确定个体风险的可接受性，以及在其整个生命周期内医疗器械的总体剩余风险。

ISO 14971是一种获得FDA许可的标准，确保符合该标准可能帮助器械制造商符合FDA质量体系法规第820部分中的设计控制部分所规定的设计确认要求。[23](#bookmark55" \o "当前文件)部分上市前审查过程是评价（直接和/或间接）医疗器械制造商的风险管理决定，因为它们与在美国销售器械的要求相关。[24](#bookmark56" \o "当前文件)医疗器械制造商的风险管理决定是，直接和/或间接评价的决定包括与风险估计、风险评价、风险可接受性、风险控制措施和总体剩余风险相关的决定。制造商充分记录风险管理决定有助于简化FDA和制造商的上市前审查流程。在某一时刻，在制造商完成有关产品开发设计阶段的相关风险管理活动后，启动FDA的上市前提交过程，获益-风险评估具有不同的形态，这是本指南的主要重点。本指南讨论了FDA在评估为了以最低风险达到最大获益并合理保证安全性和有效性的器械获益-风险状况时所考虑的事项。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

22 ANSI/AAMI/ISO 14971:2007*医疗器械 - 医疗器械风险管理的应用*，p xi.

23 设计控制措施如21 CFR 820.30所述。

24 此外，制造商可以在预提交阶段就其提出的与临床研究设计、生物相容性试验、非临床动物试验、台架试验等相关的风险管理决策与FDA接洽，并收到关于产生信息的决策概率充分性的初步反馈，这些信息将确定该器械是否满足在美国上市的要求。

附录B

获益-风险评估工作表

*对FDA工作人员的说明：*应该根据所有证据对获益-风险评估提出建议。在决定是否批准申请期间会进行获益-风险评估，但是不会评估所有适用的批准要求。有迹象表明这些工具的获益超过风险并不意味着申请满足其他适用PMA申请或新分类申请的要求。

在获益-风险评估期间，以下问题将用作帮助权衡多个因素的顺序法。同样，这些问题旨在帮助确定和解释哪些因素和考虑因素在特定器械的获益-风险评估中起到关键作用。但是，这些问题并不意味着除了已完成的工作表中列出的考虑因素以外的其他考虑因素是不相关的。当以有效的科学证据的形式提交非临床和/或临床证据时，应使用本清单。

拟定适应症考虑问题1-8，直至获得获益超过风险或转到问题9的建议，这会提示您考虑修改适应症。在考虑适用的修改适应症时，与申办者沟通，以就修改后的适应症达成协议。然而，如问题1所示，如果证据不支持拟定适应症（或缩减后的适应症）的获益结果，或者证据不支持无法达到拟定适应症的结果和有关修改后适应症的协议或者不适用，则无法批准或授予申请。

**获益评估**

1. 是否有任何临床获益的证据？

是否证明器械的该适应症具有临床获益（例如根据任何一个或更多主要和/或次要数据集或相关真实世界证据）？可以在患者感觉、功能、生存或可接受的替代结局方面对获益进行考虑。可以使用经确认的工具（例如生活质量问卷）收集该信息。也可以在管理或诊断疾病或状况的便利性方面对获益进行考虑。应根据数据的评估、结果是否具有统计学意义来对获益进行考虑。*选择以下其中任何一项证明获益的项目，然后回答以下方框中的问题。*

□ 至少1次临床评估的有利变化等于或高于对照组

□ 至少1次临床评估的有利变化符合预定的性能目标

□ 至少1次临床评估的有利变化符合或超过最低的重要临床差异

□ 至少1次临床评估的有利变化等于或高于疾病或状况的其他可用方式的变化

□ 考虑到状况的严重度、慢性性质等，再加上患者报告的结局和健康相关生活质量，至少1次临床评估的有利变化对患者有意义

□ 非临床数据或建模的有利变化可以预测临床结局

□ 有利的临床性能特征（例如敏感性/PPA、[25](#bookmark63" \o "Current Document)特异性/NPA[26](#bookmark64" \o "当前文件)等），可用于筛查、诊断、预后、监测或治疗选择

□ 器械的分析确认显示性能特征可以接受

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q1：是否存在具有临床获益的证据？**  □ 是🡺继续问题2  □ 否🡺转至问题9 |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

25 PPA：阳性一致性

26 NPA：阴性一致性

2. 获益的不确定性如何？

认识到始终存在一定程度的不确定性，请在影响临床效益评价的数据中选择不确定性来源（如适用）。考虑与临床和/或分析性能特征有关的不确定性来源（如敏感性、特异性、准确度、精密度、重复性、适用性）。*选择以下其中任何一项证明获益不确定性来源的项目，然后回答以下方框中的问题。*

□ 研究间的结果不一致或存在冲突

□ 点估计和/或比值比周围的置信区间较宽

□ 研究的统计效力不足且结局指标无统计学意义

□ 关键评估时间点的受试者或样本失访率较高

□ 关键评估时间点+/-计算存在大量缺失数据

□ 发生大量的重大方案偏离

□ 混淆干预或生理因素的影响

□ 用户经验不一致或用户经验不代表可能的真实世界用户

□ 非临床数据、预先选择的增强数据或计算机建模和临床性能之间的关系不明确

□ 未证明替代终点与临床结局相关

□ 对于拟定分析的目的，真实世界证据（RWE）无关或不可靠

□ 检查结果

□ 研究设计或结果导致对适用人群或特定临床子人群无普遍性。

□ 诊断输出的生理范围或有临床意义的范围不详，或者拟定的临床截止值的普遍性不详

□ 使用存在缺陷的比较法计算性能特征

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q2：获益的不确定性如何？**  □ 低🡺继续问题3  □ 中🡺继续问题3  □ 高🡺继续问题3 |

|  |
| --- |
| **获益评估总结**  **对于拟定适应症：**  考虑到Q1和Q2的回答，输入拟定适应症的获益评估的总结。考虑到获益的类型、程度和概率以及起效时间，描述获益程度的评估。描述不确定性对获益评估的影响。如果未发现任何获益，简要解释原因。 |

**风险评估**

3. 已知/可能的风险是否超过最小值？

*选择以下任何要素证明比最低更高的已知/可能的风险的来源，然后回答以下方框中的问题。*

□ 与器械本身相关的不良事件（AE）或结局

□ 与使用器械或使用器械的手术相关的AE或结局

□ 与为使用器械而进行麻醉或镇静相关的AE或结局

□ 后续所需的试验/治疗引起的AE或结局（例如CT扫描引起的辐射）

□ 研究/数据中缺乏的、但可能基于“类效应”或类似技术已知会发生的事件的AE或结局

□ 假阳性/假阴性/未提供诊断结果

□ 预期用作独立方式而非辅助手段的治疗或诊断

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q3：已知/可能风险是否超过最小值？**  □ 是🡺继续问题4  □ 否🡺继续问题4 |

4. 风险的不确定性如何？

认识到始终存在一定程度的不确定性，在有关不良事件/结果或风险的数据中选择不确定性的来源（如适用）。*选择以下其中任何一项证明风险不确定性来源的项目，然后回答以下方框中的问题。*

□ 患者人数不足以检测严重事件或假阳性/假阴性

□ 随访时间不足以检测延迟/晚期事件

□ 缺乏重复暴露于器械/使用器械的数据

□ 研究间的结果不一致或存在冲突

□ 在研究方案中未进行适当的评价以充分检测某些AE

□ 不良事件定义和文件记录不良或不一致

□ 事件很可能被其他合并症或治疗方式混淆或者是其他合并症或治疗方式引起的

□ 关键评估时间点的受试者失访率较高

□ 关键评估时间点+/-计算存在大量缺失数据

□ 发生大量的重大方案偏离

□ 用户经验不一致或用户经验不代表可能的真实世界用户

□ 有关性能特征的问题（例如敏感性/PPA、特异性/NPA）

□ 使用存在缺陷的比较法计算性能特征

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q4：风险的不确定性如何？**  □ 低🡺继续问题5  □ 中🡺继续问题5  □ 高🡺继续问题5 |

|  |
| --- |
| **风险评估总结**  **如果问题3回答“否”，但问题4回答“高”，请在此处解释。**  **对于拟定适应症：**  输入拟定适应症的风险评估的总结。考虑到与使用器械相关的有害事件的严重度、类型、数量和发生率；有害事件的概率；有害事件的持续时间、假阳性或假阴性诊断结果的风险来描述风险程度评估。描述不确定性对风险评估的影响。 |

**获益-风险评估**

*对FDA工作人员的说明：*根据所有证据提出建议。如上文所示，在决定是否批准PMA申请或授予新分类申请期间进行获益-风险评估，但是未评估所有适用的要求。

为了批准PMA申请或授予新分类申请，FDA必须在其他方面确定能够合理保证器械的安全性和有效性。FDA通过在其他相关因素中权衡使用器械的任何可能的健康获益与任何可能的损伤或疾病风险确定是否能够合理保证安全性和有效性。为授予新分类申请，FDA必须找到能够合理保证器械的安全性和有效性的一般控制措施或一般和特殊控制措施。

如果对Q5-8中的任何问题回答“是”，请解释获益如何超过风险的依据。您应该考虑并推荐能够增强器械的获益-风险状况的措施（例如修改拟定标签，可以包含其他适当的警告和预防措施、使用说明书或数据表示），以帮助确保产品说明书明确表明获益和风险。

如果Q5-8回答“无法得出结论”，请在总结文本框中提供您认为需要的信息，以支持正在考虑的适应症的获益超过风险的判定，并继续进行Q9。

|  |
| --- |
| **Q5：考虑到上文的获益-风险评估和不确定性程度，获益是否超过风险？**  □ 是 - 本器械的获益超过风险，为此额外考虑相关因素不会改变该判定  □ 无法得出获益超过风险的结论 - 进一步讨论和考虑相关因素是适当的 - 继续Q6 |

|  |
| --- |
| **获益-风险评估总结**  **对于拟定适应症：**  总结拟定适应症已经得到证实的临床获益以及获益与风险相比如何的评估。描述获益和风险的不确定性如何影响您的评估。 |

6. 当考虑以下附加考虑因素时，获益是否超过风险？选择相关注意事项，然后回答以下方框以下方框中的问题。

□ 了解患者是否愿意接受获益和/或风险具有较大的不确定性

□ 可用的患者偏好信息（PPI）显示，患者是否愿意接受风险以换取获益。在无法获得PPI的情况下（例如一些儿童或功能受损的患者人群），可以考虑健康伴侣的观点。

□ 了解健康伴侣对预期有益于健康伴侣的器械的获益和风险的观点（例如方便进行护理）

□ 了解医疗保健专业人员对预期有益于医疗保健专业人员的器械的获益和风险的观点（例如减少辐射暴露）

□ 患者对替代健康干预措施中不同结局或其他属性的相对合适性和可接受性的定性或定量评估

□ 了解患者人群的规模在多大程度上影响开展大型试验的可行性，并影响罕见和常见疾病或状况的公共卫生需求

□ 了解器械代表与当前器械技术不同的新技术

□ 在缺乏申报器械的干预或诊断信息的情况下，能够管理或诊断状况并考虑疾病进展的自然史

□ 尚无合法上市的医疗产品或医疗干预，或者器械与现有替代方式相比具有优势

□ 器械可以满足未能满足的医疗需求或领域，或可以更有效地治疗或诊断危及生命的或不可逆的使人衰弱的人类疾病/状况

□ 器械能够避免该疾病或状况的现有疗法的严重伤害

□ 使用器械的不良事件是可逆的

□ 解决有害事件所需的干预类型（例如药物治疗、外科手术）

□ 研究为首次研究（分析可靠性）

□ 临界点和/或最差情况敏感性分析继续显示具有临床获益

□ 了解机械合理性和/或“类效应”（例如熟练掌握类似技术）

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q6：：当考虑其他相关考虑因素时，获益是否超过风险？**  □ 是 - 本器械的获益超过风险，为此额外考虑相关因素不会改变该判定  □ 无法得出获益超过风险的结论 - 进一步讨论和考虑风险缓解措施是适当的 - 继续Q7 |

|  |
| --- |
| **考虑到其他相关考虑因素，获益-风险评估总结**  **对于拟定适应症：**  总结拟定适应症已经得到证实的临床获益以及获益与风险相比如何的评估。描述现有替代方式（包括其获益和风险）如何影响您的评估。描述获益和风险的不确定性如何影响您的评估。包括患者观点如何影响评价的描述。 |

7. 是否可以缓解风险以使获益超过风险？考虑如果纳入风险缓解策略以降低发生有害事件的概率并改善器械的获益-风险状况，获益是否超过风险。选择相关注意事项，然后回答以下方框中的问题。

□ 在医生和患者说明书中额外描述已知和可能的获益和风险，包括适当的禁忌症、警告和预防措施，并描述临床事件

□ 额外警告注意安全性信息的局限（例如“尚未评价在[情况]中使用该器械的安全性。”）

□ 在器械上标记“仅凭处方”

培训：

□ 对具有特定资格或临床培训的护理人员进行限制

□ 仅供具有最低资质和/或受过培训的用户使用

□ 医生/用户培训计划

其他：

□ 器械跟踪

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q7：是否可以缓解风险以使获益超过风险？**  □ 是 - 本器械的获益超过风险，为此额外考虑相关因素不会改变该判定  □ 无法得出获益超过风险的结论 - 进一步讨论和考虑上市后措施是适当的 - 继续Q8 |

|  |
| --- |
| **考虑到拟定适应症的风险缓解策略，获益-风险评估的总结：**  总结拟定适应症已经得到证实的临床获益以及获益与风险相比如何的评估。描述现有替代方式（包括其获益和风险）如何影响您的评估。描述获益和风险的不确定性如何影响您的评估。包括患者观点如何影响评价的描述。 |

8. 考虑到采取上市后措施，获益是否超过风险？选择适当的上市后措施，然后回答以下方框中的问题。

□ 在上市后收集其他和/或确认的非临床性能数据（例如批准后研究、上市后监督）

□ 在上市后收集其他和/或确认的临床数据（例如批准后研究、上市后监督）

如果检查了上市后申请中的非临床或临床性能数据收集，请考虑：

□ 在合理的时间段内完成上市后数据收集的可行性和完成上市后数据收集的可能性

□ 在标签中描述上市后数据收集及其目的是否合适

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q8：考虑到采取上市后措施，获益是否超过风险？**  □ 是 - 获益超过手术风险  □ 无法得出获益超过风险的结论 - 继续Q9 |

|  |
| --- |
| **考虑到上市后措施，获益-风险评估总结**  **对于拟定适应症：**  总结拟定适应症已经得到证实的获益以及获益与风险相比如何的评估。描述现有替代方式（包括其获益和风险）如何影响您的评估。描述获益和风险的不确定性如何影响您的评估。包括患者观点如何影响评价的描述。 |

|  |
| --- |
| **Q9：修改后的适应症是否具有临床获益？**  □ 是 🡺返回Q1并继续修改后的适应症  □ 否 🡺 未批准/授予 |

获益-风险评估总结

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 基于数据器械名称的总和：  PMA/新分类编号：  □ 中期 □ 最终 | **拟定适应症** | |
|  | |
| **获益评估** | 从以下方面考虑获益： | |
| • 类型  • 程度  • 概率  • 效应持续时间 | • 患者观点（或如适用，健康伴侣和/或医疗保健专业人员观点）  • 其他 |
| 1.是否存在具有临床获益的证据？ | □ 是 🡺 Q2  □ 否 🡺 未批准/授予拟定适应症；继续Q9 | |
| 2.获益的不确定性如何？ | □ 高 □ 中 □ 低  继续问题3 | |
| **风险评估** | 从以下方面考虑获益： |  |
| • 有害事件的严重程度、类型、数量和比率  • 有害事件的概率  • 有害事件的持续时间  • 假阳性或假阴性结果的风险 | • 患者观点（或如适用，健康伴侣和/或医疗保健专业人员观点） |
| 3.已知/可能的风险是否超过最小值？ | □ 是 🡺 Q4  □ 否 🡺 Q4 | |
| 4.风险的不确定性如何？ | □ 高 □ 中 □ 低  继续问题5 | |
| **获益-风险评估** | | |
| 5.获益是否超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  □ 无法得出获益超过风险的结论🡺 Q6 | |
| 6.当考虑其他考虑因素时，获益是否超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  □ 无法得出获益超过风险的结论🡺 Q7 | |
| 7.是否可以缓解风险以使获益超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  □ 无法得出获益超过风险的结论🡺 Q8 | |
| 8.考虑到采取上市后措施，获益是否超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  □ 无法得出获益超过风险的结论🡺 Q9 | |
| 9.修改后的适应症是否具有临床获益？ | □ 是 🡺返回Q1并继续修改后的适应症  □ 否 🡺 未批准/授予 | |

附录C

假设举例的工作表

假设举例1的工作表

*对FDA工作人员的说明：*应该根据所有证据对获益-风险评估提出建议。在决定是否批准申请期间会进行获益-风险评估，但是不会评估所有适用的批准要求。有迹象表明这些工具的获益超过可能的风险并不意味着申请满足其他适用的PMA申请或新分类申请的要求。

在获益-风险评估期间，以下问题将用作帮助权衡多个因素的顺序法。同样，这些问题旨在帮助确定和解释哪些因素和考虑因素在特定器械的获益-风险评估中起到关键作用。但是，这些问题并不意味着除了已完成的工作表中列出的考虑因素以外的其他考虑因素是不相关的。当以有效的科学证据的形式提交非临床和/或临床证据时，应使用本清单。

拟定适应症考虑问题1-8，直至获得获益超过风险或转到问题9的建议，这会提示您考虑修改适应症。在考虑适用的修改适应症时，与申办者沟通，以就修改后的适应症达成协议。然而，如问题1所示，如果证据不支持拟定适应症（或缩减后的适应症）的获益结果，或者证据不支持无法达到拟定适应症的结果和有关修改后适应症的协议或者不适用，则无法批准或授予申请。

**获益评估**

1. 是否有任何临床获益的证据？

是否证明器械的该适应症具有临床获益（例如根据任何一个或更多主要和/或次要数据集或相关真实世界证据）？可以在患者感觉、功能、生存或可接受的替代结局方面对获益进行考虑。可以使用经确认的工具（例如生活质量问卷）收集该信息。也可以在管理或诊断疾病或状况的便利性方面对获益进行考虑。应根据数据的评估、结果是否具有统计学意义来对获益进行考虑。*选择以下其中任何一项证明获益的项目，然后回答以下方框中的问题。*

☒ 至少1次临床评估的有利变化等于或高于对照组

□ 至少1次临床评估的有利变化符合预定的性能目标

□ 至少1次临床评估的有利变化符合或超过最低的重要临床差异

□ 至少1次临床评估的有利变化等于或高于疾病或状况的其他可用方式的变化

☒ 考虑到状况的严重度、慢性性质等，再加上患者报告的结局和健康相关生活质量，至少1次临床评估的有利变化对患者有意义

其他：

□ 非临床数据或建模的有利变化可以预测临床结局

□ 有利的临床性能特征（例如敏感性/PPA、[27](#bookmark79" \o "Current Document)特异性/NPA[28](#bookmark80" \o "当前文件)等），可用于筛查、诊断、预后、监测或治疗选择

□ 器械的分析确认显示性能特征可以接受

☒ 其他：改善运动。延长预期寿命。

□ 无

|  |
| --- |
| **Q1：是否存在具有临床获益的证据？**  ☒ 是🡺继续问题2  □ 否🡺转至问题9 |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

27 PPA：阳性一致性

28 NPA：阴性一致性

2. 获益的不确定性如何？

认识到始终存在一定程度的不确定性，请在影响临床效益评价的数据中选择不确定性来源（如适用）。考虑与临床和/或分析性能特征有关的不确定性来源（如敏感性、特异性、准确度、精密度、重复性、适用性）。*选择以下其中任何一项证明获益不确定性来源的项目，然后回答以下方框中的问题。*

□ 研究间的结果不一致或存在冲突

□ 点估计和/或比值比周围的置信区间较宽

□ 研究的统计效力不足且结局指标无统计学意义

□ 关键评估时间点的受试者或样本失访率较高

☒ 关键评估时间点+/-计算存在大量缺失数据

□ 发生大量的重大方案偏离

□ 混淆干预或生理因素的影响

□ 用户经验不一致或用户经验不代表可能的真实世界用户

□ 非临床数据、预先选择的增强数据或计算机建模和临床性能之间的关系不明确

□ 尚未证明替代终点与临床结局相关

□ 对于拟定分析的目的，真实世界证据（RWE）无关或不可靠

□ 检查结果

□ 研究设计或结果导致对适用人群或特定临床子人群无普遍性。

□ 诊断输出的生理范围或有临床意义的范围不详，或者拟定的临床截止值的普遍性不详

□ 使用存在缺陷的比较法计算性能特征

☒ 其他：获益持续时间不详。

□ 无

|  |
| --- |
| **Q2：获益的不确定性如何？**  □ 低🡺继续问题3  ☒中🡺继续问题3  □ 高🡺继续问题3 |

|  |
| --- |
| **拟定适应症的获益评估总结**  患者植入器械后减少症状的大幅获益的概率为75%。数据也支持能够改善运动，预计这会延长预期寿命。获得获益的患者认为器械有很大价值。患者也评定了获得获益的几率。研究的设计和开展情况良好。仅随访了1年，存在缺失数据，但是进行了敏感性分析，结果相对可靠。 |

**风险评估**

3. 已知/可能的风险是否超过最小值？

*选择以下任何要素证明比最低更高的已知/可能的风险的来源，然后回答以下方框中的问题。*

☒ 与器械本身相关的不良事件（AE）或结局

□ 与使用器械或使用器械的手术相关的AE或结局

□ 与为使用器械而进行麻醉或镇静相关的AE或结局

□ 后续所需的试验/治疗引起的AE或结局（例如CT扫描引起的辐射）

□ 研究/数据中缺乏的、但可能基于“类效应”或类似技术已知会发生的事件的AE或结局

□ 假阳性/假阴性/未提供诊断结果

□ 预期用作独立方式而非辅助手段的治疗或诊断

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q3：已知/可能风险是否超过最小值？**  ☒是🡺继续问题4  □ 否🡺继续问题4 |

4. 风险的不确定性如何？

认识到始终存在一定程度的不确定性，在有关不良事件/结果或风险的数据中选择不确定性的来源（如适用）。*选择以下其中任何一项证明风险不确定性来源的项目，然后回答以下方框中的问题。*

□ 患者人数不足以检测严重事件或假阳性/假阴性

□ 随访时间不足以检测延迟/晚期事件

□ 缺乏重复暴露于器械/使用器械的数据

□ 研究间的结果不一致或存在冲突

□ 在研究方案中未进行适当的评价以充分检测某些AE

□ 不良事件定义和文件记录不良或不一致

□ 事件很可能被其他合并症或治疗方式混淆或者是其他合并症或治疗方式引起的

□ 关键评估时间点的受试者失访率较高

□ 关键评估时间点+/-计算存在大量缺失数据

□ 发生大量的重大方案偏离

□ 用户经验不一致或用户经验不代表可能的真实世界用户

□ 有关性能特征的问题（例如敏感性/PPA、特异性/NPA）

□ 使用存在缺陷的比较法计算性能特征

☒ 其他：未提供取出永久植入物的相关信息。如果需要，很难取出植入物。

□ 无

|  |
| --- |
| **Q4：风险的不确定性如何？**  □ 低🡺继续问题5  ☒中🡺继续问题5  □ 高🡺继续问题5 |

|  |
| --- |
| **风险评估总结**  **如果问题3回答“否”，但问题4回答“高”，请在此处解释。**  **对于拟定适应症：**  已知的风险通常与永久植入式器械相关，包括器械断裂、机械失效或不良生物反应（概率低于3%）。然而，需要外科手术的所有植入器械都有自己的风险。在此情况下，根据文献得知，植入该器械并非常规操作，手术死亡概率为1%。只要器械保持植入，器械相关不良事件就可能持续，但是预计在取出器械后不会持续存在。然而，未提供有关取出器械的信息，如果需要，预计很难取出。 |

**获益-风险评估**

*对FDA工作人员的说明：*根据所有证据提出建议。如上文所示，在决定是否批准PMA申请或授予新分类申请期间进行获益-风险评估，但是未评估所有适用的要求。

为了批准PMA申请或授予新分类申请，FDA必须在其他方面确定能够合理保证器械的安全性和有效性。FDA通过在其他相关因素中权衡使用器械的任何可能的健康获益与任何可能的损伤或疾病风险确定是否能够合理保证安全性和有效性。为授予新分类申请，FDA必须找到能够合理保证器械的安全性和有效性的一般控制措施或一般和特殊控制措施。

如果对Q5-8中的任何问题回答“是”，请解释获益如何超过风险的依据。您应该考虑并推荐能够增强器械的获益-风险状况的措施（例如修改拟定标签，可以包含其他适当的警告和预防措施、使用说明书或数据表示），以帮助确保产品说明书明确表明获益和风险。

如果Q5-8回答“无法得出结论”，请在总结文本框中提供您认为需要的信息，以支持正在考虑的适应症的获益超过风险的判定，并继续进行Q9。

|  |
| --- |
| **Q5:考虑到上文的获益-风险评估和不确定性程度，获益是否超过风险？**  □ 是 - 本器械的获益超过风险，为此额外考虑相关因素不会改变该判定  □ 无法得出获益超过风险的结论 - 进一步讨论和考虑相关因素是适当的 - 继续Q6 |

|  |
| --- |
| **获益-风险评估总结**  **对于拟定适应症：**  患者获益的概率相对较高（如果临床试验结果适用于适用人群，约为75%）。在这种特殊情况下，因为确定肯定会获益的患者亚群的协变量尚不清楚，FDA并未选择将该器械的使用限制在最有可能获益的患者。此外，这类永久植入式器械存在显著风险，试验结果有时存在一定不确定性，尤其是缺乏有关取出器械的信息的情况。 |

6. 当考虑以下附加考虑因素时，获益是否超过风险？*选择相关注意事项，然后回答以下方框中的问题。*

☒ 了解患者是否愿意接受获益和/或风险具有较大的不确定性

□ 可用的患者偏好信息（PPI）显示，患者是否愿意接受风险以换取获益。在无法获得PPI的情况下（例如，一些儿童或功能受损的患者人群），可以考虑健康伴侣的观点。

□ 了解健康伴侣对预期有益于健康伴侣的器械的获益和风险的观点（例如方便进行护理）

□ 了解医疗保健专业人员对预期有益于医疗保健专业人员的器械的获益和风险的观点（例如减少辐射暴露）

□ 患者对替代健康干预措施中不同结局或其他属性的相对合适性和可接受性的定性或定量评估

□ 了解患者人群的规模在多大程度上影响开展大型试验的可行性，并影响罕见和常见疾病或状况的公共卫生需求

□ 了解器械代表与当前器械技术不同的新技术

□ 在缺乏申报器械的干预或诊断信息的情况下，能够管理或诊断状况并考虑疾病进展的自然史

☒ 尚无合法上市的医疗产品或医疗干预，或者器械与现有替代方式相比具有优势

☒ 器械可以满足未能满足的医疗需求或领域或可以更有效地治疗或诊断危及生命的或不可逆的使人衰弱的人类疾病/状况

□ 器械能够避免该疾病或状况的现有疗法的严重伤害

□ 使用器械的不良事件是可逆的

□ 解决有害事件所需的干预类型（例如药物治疗、外科手术）

□ 研究为首次研究（分析可靠性）

□ 临界点和/或最差情况敏感性分析继续显示具有临床获益

□ 了解机械合理性和/或“类效应”（例如熟练掌握类似技术）

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q6：当考虑其他相关考虑因素时，获益是否超过风险？**  □ 是 - 本器械的获益超过风险，为此额外考虑相关因素不会改变该判定  ☒ 无法得出获益超过风险的结论 - 进一步讨论和考虑风险缓解措施是适当的 - 继续Q7 |

|  |
| --- |
| **考虑到拟定适应症的其他相关考虑因素，获益-风险评估总结：**  对于目标人群中将获益的患者，症状缓解和生活质量改善让人印象深刻，一些患者表示愿意承担风险以换取这些益处。最后，器械能够治疗替代治疗方式已经耗尽的严重和慢性疾病。然而，尚不清楚哪些患者将获益，需要进一步缓解器械风险，以达到有利的获益-风险评估。 |

7. 是否可以缓解风险以使获益超过风险？考虑如果纳入风险缓解策略以降低发生有害事件的概率并改善器械的获益-风险状况，获益是否超过风险。*选择相关注意事项，然后回答以下方框中的问题。*

□ 在医生和患者说明书中额外描述已知和可能的获益和风险，包括适当的禁忌症、警告和预防措施，并描述临床事件

□ 额外警告注意安全性信息的局限（例如“尚未评价在[情况]中使用该器械的安全性。”）

□ 在器械上标记“仅凭处方”

培训：

☒ 对具有特定资格或临床培训的护理人员进行限制

□ 仅供具有最低资质和/或受过培训的用户使用

□ 医生/用户培训计划其他：

□ 器械跟踪

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q7：是否可以缓解风险以使获益超过风险？**  ☒是 - 本器械的获益超过风险，为此额外考虑相关因素不会改变该判定  □ 无法得出获益超过风险的结论 - 进一步讨论和考虑上市后措施是适当的 - 继续Q8 |

|  |
| --- |
| **考虑到风险缓解策略，获益-风险评估的总结**  **对于拟定适应症：**  虽然风险较大，但是可以通过限制只能由受过专业培训的临床医师使用器械进一步缓解风险。在采取额外的风险缓解措施后，器械的获益超过风险。 |

8. 考虑到采取上市后措施，获益是否超过风险？*选择适当的上市后措施，然后回答以下方框中的问题。*

□ 在上市后收集其他和/或确认的非临床性能数据

□ 在上市后收集其他和/或确认的临床数据（例如批准后研究、上市后监督）

如果检查了上市后申请中的非临床或临床性能数据收集，请考虑：

□ 在合理的时间段内完成上市后数据收集的可行性和

完成上市后数据收集的可能性

□ 在标签中描述上市后数据收集及其目的是否合适

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q8：考虑到采取上市后措施，获益是否超过风险？**  □ 是 - 获益超过手术风险  □ 无法得出获益超过风险的结论 - 继续Q9 |

|  |
| --- |
| **考虑到拟定适应症的上市后措施，获益-风险评估的总结：**  总结拟定适应症已经得到证实的获益以及获益与风险相比如何的评估。描述现有替代方式（包括其获益和风险）如何影响您的评估。描述获益和风险的不确定性的影响如何。 |

|  |
| --- |
| **Q9：修改后的适应症是否具有临床获益？**  □ 是 🡺返回Q1并继续修改后的适应症  □ 否 🡺 未批准/授予 |

**获益-风险评估总结**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 基于数据器械名称的总和：假设举例1PMA/新分类编号：  □ 中期 ☒ 最终 | **拟定适应症** | |
| 在所有其他治疗方式均失败的患者中，减少患有状况X的患者的症状 | |
| **获益评估** | 从以下方面考虑获益： | |
| • 类型  • 程度  • 概率  • 效应持续时间 | • 患者观点（或如适用，健康伴侣和/或医疗保健专业人员观点）  • 其他 |
| 1.是否存在具有临床获益的证据？ | ☒ 是 🡺 Q2  □ 否 🡺 未批准/授予拟定适应症；继续Q9 | |
| 2.获益的不确定性如何？ | □ 高 ☒ 中 □ 低  继续问题3 | |
| **风险评估** | 从以下方面考虑获益： |  |
| • 有害事件的严重程度、类型、数量和比率  • 有害事件的概率  • 有害事件的持续时间 | • 假阳性或假阴性结果的风险  • 患者观点（或如适用，健康伴侣和/或医疗保健专业人员观点） |
| 3.已知/可能的风险是否超过最小值？ | ☒ 是 🡺 Q4  □ 否 🡺 Q4 | |
| 4.风险的不确定性如何？ | □ 高 ☒ 中 □ 低继续Q5 | |
| **获益-风险评估** | | |
| 5.获益是否超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  ☒无法得出获益超过风险的结论🡺 Q6 | |
| 6.当考虑其他考虑因素时，获益是否超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  ☒无法得出获益超过风险的结论🡺 Q7 | |
| 7.是否可以缓解风险以使获益超过风险？ | ☒ 是 🡺填写工作表  □ 无法得出获益超过风险的结论🡺 Q8 | |
| 8.考虑到采取上市后措施，获益是否超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  □ 无法得出获益超过风险的结论🡺 Q9 | |
| 9.修改后的适应症是否具有临床获益？ | □ 是 🡺返回Q1并继续修改后的适应症  □ 否 🡺 未批准/授予 | |

假设举例2的工作表

*对FDA工作人员的说明：*应该根据所有证据对获益-风险评估提出建议。在决定是否批准申请期间会进行获益-风险评估，但是不会评估所有适用的批准要求。有迹象表明这些工具的获益超过风险并不意味着申请满足其他适用PMA申请或新分类申请的要求。

在获益-风险评估期间，以下问题将用作帮助权衡多个因素的顺序法。同样，这些问题旨在帮助确定和解释哪些因素和考虑因素在特定器械的获益-风险评估中起到关键作用。但是，这些问题并不意味着除了已完成的工作表中列出的考虑因素以外的其他考虑因素是不相关的。当以有效的科学证据的形式提交非临床和/或临床证据时，应使用本清单。

拟定适应症考虑问题1-8，直至获得获益超过风险或转到问题9的建议，这会提示您考虑修改适应症。在考虑适用的修改适应症时，与申办者沟通，以就修改后的适应症达成协议。然而，如问题1所示，如果证据不支持拟定适应症（或缩减后的适应症）的获益结果，或者证据不支持无法达到拟定适应症的结果和有关修改后适应症的协议或者不适用，则无法批准或授予申请。

**获益评估**

1. 是否有任何临床获益的证据？

是否证明器械的该适应症具有临床获益（例如根据任何一个或更多主要和/或次要数据集或相关真实世界证据）？可以在患者感觉、功能、生存或可接受的替代结局方面对获益进行考虑。可以使用经确认的工具（例如生活质量问卷）收集该信息。也可以在管理或诊断疾病或状况的便利性方面对获益进行考虑。应根据数据的评估、结果是否具有统计学意义来对获益进行考虑。*选择以下其中任何一项证明获益的项目，然后回答以下方框中的问题。*

□ 至少1次临床评估的有利变化等于或高于对照组

□ 至少1次临床评估的有利变化符合预定的性能目标

□ 至少1次临床评估的有利变化符合或超过最低的重要临床差异

□ 至少1次临床评估的有利变化等于或高于疾病或状况的其他可用方式的变化

☒ 考虑到状况的严重度、慢性性质等，再加上患者报告的结局和健康相关生活质量，至少1次临床评估的有利变化对患者有意义

其他：

□ 非临床数据或建模的有利变化可以预测临床结局

□ 有利的临床性能特征（例如敏感性/PPA、[29](#bookmark91" \o "Current Document)特异性/NPA[30](#bookmark92" \o "当前文件)等），可用于筛查、诊断、预后、监测或治疗选择

□ 器械的分析确认显示性能特征可以接受

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q1：是否存在具有临床获益的证据？**  ☒是🡺继续问题2  □ 否🡺转至问题9 |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

29 PPA：阳性一致性

30 NPA：阴性一致性

2. 获益的不确定性如何？

认识到始终存在一定程度的不确定性，请在影响临床效益评价的数据中选择不确定性来源（如适用）。考虑与临床和/或分析性能特征有关的不确定性来源（如敏感性、特异性、准确度、精密度、重复性、适用性）。*选择以下其中任何一项证明获益不确定性来源的项目，然后回答以下方框中的问题。*

□ 研究间的结果不一致或存在冲突

□ 点估计和/或比值比周围的置信区间较宽

□ 研究的统计效力不足且结局指标无统计学意义

□ 关键评估时间点的受试者或样本失访率较高

□ 关键评估时间点+/-计算存在大量缺失数据

□ 发生大量的重大方案偏离

□ 混淆干预或生理因素的影响

□ 用户经验不一致或用户经验不代表可能的真实世界用户

□ 非临床数据、预先选择的增强数据或计算机建模和临床性能之间的关系不明确

□ 尚未证明替代终点与临床结局相关

□ 对于拟定分析的目的，真实世界证据（RWE）无关或不可靠

□ 检查结果

□ 研究设计或结果导致对适用人群或特定临床子人群无普遍性。

□ 诊断输出的生理范围或有临床意义的范围不详，或者拟定的临床截止值的普遍性不详

□ 使用存在缺陷的比较法计算性能特征

☒ 其他：小样本量

□ 无

|  |
| --- |
| **Q2：获益的不确定性如何？**  □ 低🡺继续问题3  ☒中🡺继续问题3  □ 高🡺继续问题3 |

|  |
| --- |
| **获益评估总结**  **对于拟定适应症：**  患者非常看重获益，包括保留记忆和改善生活质量。对早期疾病患者的获益较大，对晚期患者的获益较小。 |

|  |
| --- |
| 试验设计为研究两个亚组：早期疾病受试者和晚期受试者。可以推断，早期患者的获益较高，晚期患者的获益更低。尽管适合和愿意入组试验的受试者人数较少，但是数据可靠，试验的设计和实施都较好。试验结果具有推广价值。 |

**风险评估**

3. 已知/可能的风险是否超过最小值？

*选择以下任何要素证明比最低更高的已知/可能的风险的来源，然后回答以下方框中的问题。*

☒ 与器械本身相关的不良事件（AE）或结局

☒ 与使用器械或使用器械的手术相关的AE或结局

☒ 与为使用器械而进行麻醉或镇静相关的AE或结局

□ 后续所需的试验/治疗引起的AE或结局（例如CT扫描引起的辐射）

☒ 研究/数据中缺乏的、但可能基于“类效应”或类似技术已知会发生的事件的AE或结局

□ 假阳性/假阴性/未提供诊断结果

□ 预期用作独立方式而非辅助手段的治疗或诊断

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q3：已知/可能风险是否超过最小值？**  ☒是🡺继续问题4  □ 否🡺继续问题4 |

4. 风险的不确定性如何？

认识到始终存在一定程度的不确定性，在有关不良事件/结果或风险的数据中选择不确定性的来源（如适用）。*选择以下其中任何一项证明风险不确定性来源的项目，然后回答以下方框中的问题。*

□ 患者人数不足以检测严重事件或假阳性/假阴性

□ 随访时间不足以检测延迟/晚期事件

□ 缺乏重复暴露于器械/使用器械的数据

□ 研究间的结果不一致或存在冲突

□ 在研究方案中未进行适当的评价以充分检测某些AE

□ 不良事件定义和文件记录不良或不一致

□ 事件很可能被其他合并症或治疗方式混淆或者是其他合并症或治疗方式引起的

□ 关键评估时间点的受试者失访率较高

□ 关键评估时间点+/-计算存在大量缺失数据

□ 发生大量的重大方案偏离

□ 用户经验不一致或用户经验不代表可能的真实世界用户

□ 有关性能特征的问题（例如敏感性/PPA、特异性/NPA）

□ 使用存在缺陷的比较法计算性能特征

☒ 其他：小样本量

□ 无

|  |
| --- |
| **Q4：风险的不确定性如何？**  □ 低🡺继续问题5  ☒中🡺继续问题5  □ 高🡺继续问题5 |

|  |
| --- |
| **风险评估总结**  **如果问题3回答“否”，但问题4回答“高”，请在此处解释。**  **对于拟定适应症：**  该器械的风险较高。植入器械的手术存在较高风险。严重不良事件包括部分麻痹、失明、运动技能丧失、眩晕和失眠。非严重不良事件包括短暂性格转变、情绪波动和言语不清。根据既往的研究和文献，单纯外科手术发生严重不良事件的风险为8%。手术死亡风险为8%，发生严重不良事件的几率为1%，发生非严重不良事件的几率为5%。在一起考虑时，这些风险较高。由于暴露于器械的时间更长，早期患者的风险更高。 |

**获益-风险评估**

*对FDA工作人员的说明：*根据所有证据提出建议。如上文所示，在决定是否批准PMA申请或授予新分类申请期间进行获益-风险评估，但是未评估所有适用的要求。

为了批准PMA申请或授予新分类申请，FDA必须在其他方面确定能够合理保证器械的安全性和有效性。FDA通过在其他相关因素中权衡使用器械的任何可能的健康获益与任何可能的损伤或疾病风险确定是否能够合理保证安全性和有效性。为授予新分类申请，FDA必须找到能够合理保证器械的安全性和有效性的一般控制措施或一般和特殊控制措施。

如果对Q5-8中的任何问题回答“是”，请解释获益如何超过风险的依据。您应该考虑并推荐能够增强器械的获益-风险状况的措施（例如修改拟定标签，可以包含其他适当的警告和预防措施、使用说明书或数据表示），以帮助确保产品说明书明确表明获益和风险。

如果Q5-8回答“无法得出结论”，请在总结文本框中提供您认为需要的信息，以支持正在考虑的适应症的获益超过风险的判定，并继续进行Q9。

|  |
| --- |
| **Q5:考虑到上文的获益-风险评估和不确定性程度，获益是否超过风险？**  □ 是 - 本器械的获益超过风险，为此额外考虑相关因素不会改变该判定  □ 无法得出获益超过风险的结论 - 进一步讨论和考虑相关因素是适当的 - 继续Q6 |

|  |
| --- |
| **获益-风险评估总结**  **对于拟定适应症：**  该器械对界定和可预测的患者亚组的获益显著，对另一个界定和可预测的患者亚组的获益甚微。即使临床试验较小，数据质量也较好，所获得的置信区间合理较窄。结果的不确定性基于较小的样本量，常见不确定性是将研究样本推断到市面上的患者人群所引起的。该器械的风险较高。仅仅根据获益、风险和不确定性程度，无法得出获益超过风险的结论。 |

6. 当考虑以下附加考虑因素时，获益是否超过风险？选择相关注意事项，然后回答以下方框中的问题。

☒ 了解患者是否愿意接受获益和/或风险具有较大的不确定性

□ 可用的患者偏好信息（PPI）显示，患者是否愿意接受风险以换取获益。在无法获得PPI的情况下（例如，一些儿童或功能受损的患者人群），可以考虑健康伴侣的观点。

☒ 了解健康伴侣对预期有益于健康伴侣的器械的获益和风险的观点（例如方便进行护理）

□ 了解医疗保健专业人员对预期有益于医疗保健专业人员的器械的获益和风险的观点（例如减少辐射暴露）

□ 患者对替代健康干预措施中不同结局或其他属性的相对合适性和可接受性的定性或定量评估

□ 了解患者人群的规模在多大程度上影响开展大型试验的可行性，并影响罕见和常见疾病或状况的公共卫生需求

☒ 了解器械代表与当前器械技术不同的新技术

☒ 在缺乏申报器械的干预或诊断信息的情况下，能够管理或诊断状况并考虑疾病进展的自然史

☒ 尚无合法上市的医疗产品或医疗干预，或者器械与现有替代方式相比具有优势

☒ 器械可以满足未能满足的医疗需求或领域或可以更有效地治疗或诊断危及生命的或不可逆的使人衰弱的人类疾病/状况

□ 器械能够避免该疾病或状况的现有疗法的严重伤害

□ 使用器械的不良事件是可逆的

□ 解决有害事件所需的干预类型（例如药物治疗、外科手术）

□ 研究为首次研究（分析可靠性）

□ 临界点和/或最差情况敏感性分析继续显示具有临床获益

□ 了解机械合理性和/或“类效应”（例如熟练掌握类似技术）

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q6：当考虑其他相关考虑因素时，获益是否超过风险？**  □ 是 - 本器械的获益超过风险，为此额外考虑相关因素不会改变该判定  ☒无法得出获益超过风险的结论 - 进一步讨论和考虑风险缓解措施是适当的 - 继续Q7 |

|  |
| --- |
| **考虑到拟定适应症的其他相关考虑因素，获益-风险评估总结：**  申办者提供的数据表明，为了保留记忆并维持生活质量，许多记忆障碍患者愿意尝试存在重大风险的新方法。该状况缺乏替代治疗方式是另一个重要的考虑因素。即使器械相关风险较高，但由于器械可能的获益以及不治疗疾病会发生进展，一些患者也能承担这些风险。然而，鉴于样本量较小并且器械的风险较高，包括器械为永久植入物这一情况，如果不额外进行标签限制和上市后数据收集，获益不会超过风险。 |

7. 是否可以缓解风险以使获益超过风险？考虑如果纳入风险缓解策略以降低发生有害事件的概率并改善器械的获益-风险状况，获益是否超过风险。*选择相关注意事项，然后回答以下方框中的问题。*

□ 在医生和患者说明书中额外描述已知和可能的获益和风险，包括适当的禁忌症、警告和预防措施，并描述临床事件

□ 额外警告注意安全性信息的局限（例如“尚未评价在[情况]中使用该器械的安全性。”）

□ 在器械上标记“仅凭处方”

培训：

☒ 对具有特定资格或临床培训的护理人员进行限制

□ 仅供具有最低资质和/或受过培训的用户使用

☒ 医生/用户培训计划

其他：

□ 器械跟踪

☒ 其他：需要标签突出显示严重不良事件的发生率为8%

□ 无

|  |
| --- |
| **Q7：是否可以缓解风险以使获益超过风险？**  □ 是 - 本器械的获益超过风险，为此额外考虑相关因素不会改变该判定  ☒无法得出获益超过风险的结论 - 进一步讨论和考虑上市后措施是适当的 - 继续Q8 |

|  |
| --- |
| **考虑到拟定适应症的风险缓解策略，获益-风险评估的总结：**  尽管器械的风险较高，但是可以通过在说明书中突出解释严重不良事件的发生率为8%、限制器械由具备适当专业知识的医生使用、并对植入/取出器械的医生进行培训（如果需要）得到部分缓解。然而，如果不进行上市后数据收集，可能的获益不会超过可能的风险。 |

8. 考虑到采取上市后措施，获益是否超过风险？*选择适当的上市后措施，然后回答以下方框中的问题。*

□ 在上市后收集其他和/或确认的非临床性能数据

☒ 在上市后收集其他和/或确认的临床数据（例如批准后研究、上市后监督）

如果检查了上市后申请中的非临床或临床性能数据收集，请考虑：

☒ 在合理的时间段内完成上市后数据收集的可行性和完成上市后数据收集的可能性

□ 在标签中描述上市后数据收集及其目的是否合适

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q8：考虑到采取上市后措施，获益是否超过风险？**  ☒ 是，效益大于风险  □ 无法得出获益超过风险的结论 - 继续Q9 |

|  |
| --- |
| **考虑到上市后措施，获益-风险评估总结**  **对于拟定适应症：**  在充分考虑器械可能的获益和风险、疾病进展的可能性和时间段以及不采取干预措施未来会造成损害的可预测性以后，只要解决上述说明书和培训要求，并进行批准后研究以评价长期性能（包括有效性的维持、长期不良事件和器械持续时间），FDA就可能批准器械。 |

|  |
| --- |
| **Q9：修改后的适应症是否具有临床获益？**  □ 是 🡺返回Q1并继续修改后的适应症  □ 否 🡺 未批准/授予 |

**获益-风险评估总结**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 基于数据器械名称的总和：假设举例2PMA/新分类编号：  □ 中期 ☒ 最终 | **拟定适应症** | |
| 器械预期用作阿尔茨海默病、痴呆和其他记忆障碍患者的记忆替换装置 | |
| **获益评估** | 从以下方面考虑获益： | |
| • 类型  • 程度  • 概率  • 效应持续时间 | • 患者观点（或如适用，健康伴侣和/或医疗保健专业人员观点）  • 其他 |
| 1.是否存在具有临床获益的证据？ | ☒ 是 🡺 Q2  □ 否 🡺 未批准/授予拟定适应症；继续Q9 | |
| 2.获益的不确定性如何？ | □ 高 ☒ 中 □ 低  继续问题3 | |
| **风险评估** | 从以下方面考虑获益： | |
| • 有害事件的严重程度、类型、数量和比率  • 有害事件的概率  • 有害事件的持续时间 | • 假阳性或假阴性结果的风险  • 患者观点（或如适用，健康伴侣和/或医疗保健专业人员观点）  • 其他 |
| 3.已知/可能的风险是否超过最小值？ | ☒ 是 🡺 Q4  □ 否 🡺 Q4 | |
| 4.风险的不确定性如何？ | □ 高 ☒ 中 □ 低  继续问题5 | |
| **获益-风险评估** | | |
| 5.获益是否超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  ☒无法得出获益超过风险的结论🡺 Q6 | |
| 6.当考虑其他考虑因素时，获益是否超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  ☒无法得出获益超过风险的结论🡺 Q7 | |
| 7.是否可以缓解风险以使获益超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  ☒无法得出获益超过风险的结论🡺 Q8 | |
| 8.考虑到采取上市后措施，获益是否超过风险？ | ☒ 是 🡺填写工作表  □ 无法得出获益超过风险的结论🡺 Q9 | |
| 9.修改后的适应症是否具有临床获益？ | □ 是 🡺返回Q1并继续修改后的适应症  □ 否 🡺 未批准/授予 | |

假设举例3的工作表

*对FDA工作人员的说明：*应该根据所有证据对获益-风险评估提出建议。在决定是否批准申请期间会进行获益-风险评估，但是不会评估所有适用的批准要求。有迹象表明这些工具的获益超过风险并不意味着申请满足其他适用PMA申请或新分类申请的要求。

在获益-风险评估期间，以下问题将用作帮助权衡多个因素的顺序法。同样，这些问题旨在帮助确定和解释哪些因素和考虑因素在特定器械的获益-风险评估中起到关键作用。但是，这些问题并不意味着除了已完成的工作表中列出的考虑因素以外的其他考虑因素是不相关的。当以有效的科学证据的形式提交非临床和/或临床证据时，应使用本清单。

拟定适应症考虑问题1-8，直至获得获益超过风险或转到问题9的建议，这会提示您考虑修改适应症。在考虑适用的修改适应症时，与申办者沟通，以就修改后的适应症达成协议。然而，如问题1所示，如果证据不支持拟定适应症（或缩减后的适应症）的获益结果，或者证据不支持无法达到拟定适应症的结果和有关修改后适应症的协议或者不适用，则无法批准或授予申请。

**获益评估**

1. 是否有任何临床获益的证据？

是否证明器械的该适应症具有临床获益（例如根据任何一个或更多主要和/或次要数据集或相关真实世界证据）？可以在患者感觉、功能、生存或可接受的替代结局方面对获益进行考虑。可以使用经确认的工具（例如生活质量问卷）收集该信息。也可以在管理或诊断疾病或状况的便利性方面对获益进行考虑。应根据数据的评估、结果是否具有统计学意义来对获益进行考虑。*选择以下其中任何一项证明获益的项目，然后回答以下方框中的问题。*

□ 至少1次临床评估的有利变化等于或高于对照组

□ 至少1次临床评估的有利变化符合预定的性能目标

□ 至少1次临床评估的有利变化符合或超过最低的重要临床差异

□ 至少1次临床评估的有利变化等于或高于疾病或状况的其他可用方式的变化

☒ 考虑到状况的严重度、慢性性质等，再加上患者报告的结局和健康相关生活质量，至少1次临床评估的有利变化对患者有意义

其他：

□ 非临床数据或建模的有利变化可以预测临床结局

☒ 有利的临床性能特征（例如敏感性/PPA、[31](#bookmark103" \o "Current Document)特异性/NPA[32](#bookmark104" \o "当前文件)等），可用于筛查、诊断、预后、监测或治疗选择

□ 器械的分析确认显示性能特征可以接受

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q1：是否存在具有临床获益的证据？**  ☒是🡺继续问题2  □ 否🡺转至问题9 |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

31 PPA：阳性一致性

32 NPA：阴性一致性

2. 获益的不确定性如何？

认识到始终存在一定程度的不确定性，请在影响临床效益评价的数据中选择不确定性来源（如适用）。考虑临床和/或分析性能特征不确定性的来源（例如敏感性、特异性、准确性、精密度、再现性）。*选择以下其中任何一项证明获益不确定性来源的项目，然后回答以下方框中的问题。*

□ 研究间的结果不一致或存在冲突

□ 点估计和/或比值比周围的置信区间较宽

□ 研究的统计效力不足且结局指标无统计学意义

□ 关键评估时间点的受试者或样本失访率较高

□ 关键评估时间点+/-计算存在大量缺失数据

□ 发生大量的重大方案偏离

□ 混淆干预或生理因素的影响

□ 用户经验不一致或用户经验不代表可能的真实世界用户

□ 非临床数据、预先选择的增强数据或计算机建模和临床性能之间的关系不明确

☒ 尚未证明替代终点与临床结局相关

□ 对于拟定分析的目的，真实世界证据（RWE）无关或不可靠

□ 检查结果

□ 研究设计或结果导致对适用人群或特定临床子人群无普遍性。

□ 诊断输出的生理范围或有临床意义的范围不详，或者拟定的临床截止值的普遍性不详

□ 使用存在缺陷的比较法计算性能特征

☒ 其他：在乳腺X线影像结果为BI-RADS 4的患者中，错过乳腺癌的临床影响可能不等同于结果为BI-RADS 3的患者发生乳腺癌的临床影响

□ 无

|  |
| --- |
| **Q2：获益的不确定性如何？**  □ 低🡺继续问题3  □ 中🡺继续问题3  ☒高🡺继续问题3 |

|  |
| --- |
| **拟定适应症的获益评估总结**  使用器械的主要获益是避免在临床试验中的400例受试者有57%发生即刻活检的并发症，他们的检测结果表明发生乳腺癌的概率较低。这是基于分别97%和75%的敏感性和特异性和分别56.4%和98.7%的PPV和NPV证明的。 |

**风险评估**

3. 已知/可能的风险是否超过最小值？

*选择以下任何要素证明比最低更高的已知/可能的风险的来源，然后回答以下方框中的问题。*

□ 与器械本身相关的不良事件（AE）或结局

□ 与使用器械或使用器械的手术相关的AE或结局

□ 与为使用器械而进行麻醉或镇静相关的AE或结局

□ 后续所需的试验/治疗引起的AE或结局（例如CT扫描引起的辐射）

□ 研究/数据中缺乏的、但可能基于“类效应”或类似技术已知会发生的事件的AE或结局

☒ 假阳性/假阴性/未提供诊断结果

☒ 预期用作独立方式而非辅助手段的治疗或诊断

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q3：已知/可能风险是否超过最小值？**  ☒是🡺继续问题4  □ 否🡺继续问题4 |

4. 风险的不确定性如何？

认识到始终存在一定程度的不确定性，在有关不良事件/结果或风险的数据中选择不确定性的来源（如适用）。*选择以下其中任何一项证明风险不确定性来源的项目，然后回答以下方框中的问题。*

□ 患者人数不足以检测严重事件或假阳性/假阴性

□ 随访时间不足以检测延迟/晚期事件

□ 缺乏重复暴露于器械/使用器械的数据

□ 研究间的结果不一致或存在冲突

□ 在研究方案中未进行适当的评价以充分检测某些AE

□ 不良事件定义和文件记录不良或不一致

□ 事件很可能被其他合并症或治疗方式混淆或者是其他合并症或治疗方式引起的

□ 关键评估时间点的受试者失访率较高

□ 关键评估时间点+/-计算存在大量缺失数据

□ 发生大量的重大方案偏离

□ 用户经验不一致或用户经验不代表可能的真实世界用户

☒ 有关性能特征的问题（例如敏感性/PPA、特异性/NPA）

□ 使用存在缺陷的比较法计算性能特征

☒ 其他：乳腺癌的长期自然史会增加临床随访最终结果的不确定性

□ 无

|  |
| --- |
| **Q4：风险的不确定性如何？**  □ 低🡺继续问题5  □ 中🡺继续问题5  ☒高🡺继续问题5 |

|  |
| --- |
| **风险评估总结**  **如果问题3回答“否”，但问题4回答“高”，请在此处解释。**  **对于拟定适应症：**  使用器械的主要风险是，一些发生活检可测乳腺癌的BI-RADS 4患者未进行活检，导致她们的诊治被延迟。对于该风险，申办者声称，在非活检BI-RADS 4受试者中，在临床上可接受的癌症阴性预测值为98%或更高。该截止值是根据通常不建议立即进行活检的BI-RADS 3患者的癌症患病率2%在临床上可接受确定的（而是等待数月以供进一步评价，例如6个月随访的诊断成像）。无法保证在乳腺X线影像结果为BI-RADS 4的患者中，错过乳腺癌的临床影响等同于结果为BI-RADS 3的患者发生乳腺癌的临床影响。因此，非常不确定可能的风险/伤害程度。 |

**获益-风险评估**

*对FDA工作人员的说明：*根据所有证据提出建议。如上文所示，在决定是否批准PMA申请或授予新分类申请期间进行获益-风险评估，但是未评估所有适用的要求。

为了批准PMA申请或授予新分类申请，FDA必须在其他方面确定能够合理保证器械的安全性和有效性。FDA通过在其他相关因素中权衡使用器械的任何可能的健康获益与任何可能的损伤或疾病风险确定是否能够合理保证安全性和有效性。为授予新分类申请，FDA必须找到能够合理保证器械的安全性和有效性的一般控制措施或一般和特殊控制措施。

如果对Q5-8中的任何问题回答“是”，请解释获益如何超过风险的依据。您应该考虑并推荐能够增强器械的获益-风险状况的措施（例如修改拟定标签，可以包含其他适当的警告和预防措施、使用说明书或数据表示），以帮助确保产品说明书明确表明获益和风险。

如果Q5-8回答“无法得出结论”，请在总结文本框中提供您认为需要的信息，以支持正在考虑的适应症的获益超过风险的判定，并继续进行Q9。

|  |
| --- |
| **Q5:考虑到上文的获益-风险评估和不确定性程度，获益是否超过风险？**  □ 是 - 本器械的获益超过风险，为此额外考虑相关因素不会改变该判定  □ 无法得出获益超过风险的结论 - 进一步讨论和考虑相关因素是适当的 - 继续Q6 |

|  |
| --- |
| **获益-风险评估总结**  **对于拟定适应症：**  仅仅根据性能数据证明的获益和风险及其相关不确定性，避免发生活检相关并发症的获益并未超过错过活检可检测癌症的风险。根据可用信息，FDA无法确定是否可以合理保证拟定健康获益的安全性和有效性，需要其他信息以确定整体获益超过风险。 |

6. 当考虑以下附加考虑因素时，获益是否超过风险？*选择相关注意事项，然后回答以下方框中的问题。*

☒ 了解患者是否愿意接受获益和/或风险具有较大的不确定性

☒ 可用的患者偏好信息（PPI）显示，患者是否愿意接受风险以换取获益。在无法获得PPI的情况下（例如一些儿童或功能受损的患者人群），可以考虑健康伴侣的观点。

□ 了解健康伴侣对预期有益于健康伴侣的器械的获益和风险的观点（例如方便进行护理）

□ 了解医疗保健专业人员对预期有益于医疗保健专业人员的器械的获益和风险的观点（例如减少辐射暴露）

□ 患者对替代健康干预措施中不同结局或其他属性的相对合适性和可接受性的定性或定量评估

□ 了解患者人群的规模在多大程度上影响开展大型试验的可行性，并影响罕见和常见疾病或状况的公共卫生需求

□ 了解器械代表与当前器械技术不同的新技术

☒ 在缺乏申报器械的干预或诊断信息的情况下，能够管理或诊断状况并考虑疾病进展的自然史

☒ 尚无合法上市的医疗产品或医疗干预，或者器械与现有替代方式相比具有优势

□ 器械可以满足未能满足的医疗需求或领域或可以更有效地治疗或诊断危及生命的或不可逆的使人衰弱的人类疾病/状况

□ 器械能够避免该疾病或状况的现有疗法的严重伤害

□ 使用器械的不良事件是可逆的

☒ 解决有害事件所需的干预类型（例如药物治疗、外科手术）

□ 研究为首次研究（分析可靠性）

□ 临界点和/或最差情况敏感性分析继续显示具有临床获益

□ 了解机械合理性和/或“类效应”（例如熟练掌握类似技术）

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q6：当考虑其他相关考虑因素时，获益是否超过风险？**  □ 是 - 本器械的获益超过风险，为此额外考虑相关因素不会改变该判定  ☒ 无法得出获益超过风险的结论 - 进一步讨论和考虑风险缓解措施是适当的 - 继续Q7 |

|  |
| --- |
| **考虑到其他相关考虑因素，获益-风险评估总结**  **对于拟定适应症：**  该体外诊断检测试剂盒未获得详细的患者偏好信息（PPI）以显示患者是否愿意接受可能的风险以换取拟定获益。也未获得健康伴侣和/或医疗保健专业人员的观点。然而，患者对延迟诊断和治疗乳腺癌的耐受性通常较低。这需要与患者对避免活检相关并发症的重视程度相权衡。延迟诊断乳腺癌可能导致更晚期的癌症，从而需要采取重大的医疗干预措施（例如积极化疗、外科手术或放疗），并且可能增加死亡率。尚无合法上市的替代体外诊断检测试剂盒，目前还不清楚该器械是否比现有替代方案更具优势。尚不清楚错过乳腺癌诊断且乳腺X线影像结果为BI-RADS 4的患者是否达到类似于乳腺X线影像结果为BI-RADS 3的患者的临床结局。因此，其他相关考虑因素并未明确证明，申报试剂盒的获益超过风险。 |

7. 是否可以缓解风险以使获益超过风险？考虑如果纳入风险缓解策略以降低发生有害事件的概率并改善器械的获益-风险状况，获益是否超过风险。*选择相关注意事项，然后回答以下方框中的问题。*

☒ 在医生和患者说明书中额外描述已知和可能的获益和风险，包括适当的禁忌症、警告和预防措施，并描述临床事件

□ 额外警告注意安全性信息的局限（例如“尚未评价在[情况]中使用该器械的安全性。”）

□ 在器械上标记“仅凭处方”

培训：

□ 对具有特定资格或临床培训的护理人员进行限制

□ 仅供具有最低资质和/或受过培训的用户使用

☒ 医生/用户培训计划

其他：

□ 器械跟踪

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q7：是否可以缓解风险以使获益超过风险？**  □ 是 - 本器械的获益超过风险，为此额外考虑相关因素不会改变该判定  ☒无法得出获益超过风险的结论 - 进一步讨论和考虑上市后措施是适当的 - 继续Q8 |

|  |
| --- |
| **考虑到风险缓解策略，获益-风险评估的总结**  **对于拟定适应症：**  由于错过乳腺癌诊断和乳腺X线影像结果为BI-RADS 4的患者的临床结局存在潜在不确定性，申报试剂盒的其他风险缓解策略不够充分。由于对错过癌症诊断的临床结局了解有限，获益和风险的其他描述无法添加到器械说明书中。同样，信息不足以确定有效的医生/用户培训计划以缓解风险。 |

8. 考虑到采取上市后措施，获益是否超过风险？*选择适当的上市后措施，然后回答以下方框中的问题。*

□ 在上市后收集其他和/或确认的非临床性能数据

□ 在上市后收集其他和/或确认的临床数据（例如批准后研究、上市后监督）

如果检查了上市后申请中的非临床或临床性能数据收集，请考虑：

□ 在合理的时间段内完成上市后数据收集的可行性和完成上市后数据收集的可能性

□ 在标签中描述上市后数据收集及其目的是否合适

□ 其他：

☒ 无

|  |
| --- |
| **Q8：考虑到采取上市后措施，获益是否超过风险？**  □ 是 - 获益超过手术风险  ☒无法得出获益超过风险的结论 - 继续Q9 |

|  |
| --- |
| **考虑到上市后措施，获益-风险评估总结**  **对于拟定适应症：**  根据现有数据，我们无法得出获益超过风险的结论，并且由于不确定性较高以及错过癌症诊断的临床影响，上市后措施不足以解决这些问题。 |

|  |
| --- |
| **Q9：修改后的适应症是否具有临床获益？**  □ 是 🡺返回Q1并继续修改后的适应症  ☒ 否 🡺未批准/授予 |

|  |
| --- |
| 此时，由于我们无法得出获益超过风险的结论，FDA无法批准PMA。鉴于获益不确定并且少量患者的风险可能较高，FDA在此时无法得出能够合理保证安全性和有效性的结论以支持批准上市前申请，但可以考虑咨询顾问委员会，以进一步评价试剂盒用于拟定和修改后的适应症的获益-风险状况。 |

**获益-风险评估总结**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 基于数据器械名称的总和：假设举例3PMA/新分类编号：  ☒ 中期 □ 最终 | **拟定适应症** | |
| 体外诊断检测试剂盒能够测量10份多肽分析物，并获得一个定性结果。该试剂盒预期供40岁或以上的女性在乳腺病灶的乳腺X线影像显示BI-RADS 4级结果后使用，以帮助医生确定是否推荐进行乳腺活检。 | |
| **获益评估** | 从以下方面考虑获益： | |
| • 类型  • 程度  • 概率  • 效应持续时间 | • 患者观点（或如适用，健康伴侣和/或医疗保健专业人员观点）  • 其他 |
| 1.是否存在具有临床获益的证据？ | ☒ 是 🡺 Q2  □ 否 🡺 未批准/授予拟定适应症；继续Q9 | |
| 2.获益的不确定性如何？ | ☒ 高 □ 中 □ 低  继续问题3 | |
| **风险评估** | 从以下方面考虑获益： | |
| • 有害事件的严重程度、类型、数量和比率  • 有害事件的概率  • 有害事件的持续时间 | • 假阳性或假阴性结果的风险  • 患者观点（或如适用，健康伴侣和/或医疗保健专业人员观点） |
| 3.已知/可能的风险是否超过最小值？ | ☒ 是 🡺 Q4  □ 否 🡺 Q4 | |
| 4.风险的不确定性如何？ | ☒ 高 □ 中 □ 低  继续问题5 | |
| **获益-风险评估** | | |
| 5.获益是否超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  ☒无法得出获益超过风险的结论🡺 Q6 | |
| 6.当考虑其他考虑因素时，获益是否超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  ☒无法得出获益超过风险的结论🡺 Q7 | |
| 7.是否可以缓解风险以使获益超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  ☒无法得出获益超过风险的结论🡺 Q8 | |
| 8.考虑到采取上市后措施，获益是否超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  ☒无法得出获益超过风险的结论🡺 Q9 | |
| 9.修改后的适应症是否具有临床获益？ | □ 是 🡺返回Q1并继续修改后的适应症  ☒ 否 🡺未批准/授予 | |

假设举例4的工作表

*对FDA工作人员的说明：*应该根据所有证据对获益-风险评估提出建议。在决定是否批准申请期间会进行获益-风险评估，但是不会评估所有适用的批准要求。有迹象表明这些工具的获益超过风险并不意味着申请满足其他适用PMA申请或新分类申请的要求。

在获益-风险评估期间，以下问题将用作帮助权衡多个因素的顺序法。同样，这些问题旨在帮助确定和解释哪些因素和考虑因素在特定器械的获益-风险评估中起到关键作用。但是，这些问题并不意味着除了已完成的工作表中列出的考虑因素以外的其他考虑因素是不相关的。当以有效的科学证据的形式提交非临床和/或临床证据时，应使用本清单。

拟定适应症考虑问题1-8，直至获得获益超过风险或转到问题9的建议，这会提示您考虑修改适应症。在考虑适用的修改适应症时，与申办者沟通，以就修改后的适应症达成协议。然而，如问题1所示，如果证据不支持拟定适应症（或缩减后的适应症）的获益结果，或者证据不支持无法达到拟定适应症的结果和有关修改后适应症的协议或者不适用，则无法批准或授予申请。

**获益评估**

1. 是否有任何临床获益的证据？

是否证明器械的该适应症具有临床获益（例如根据任何一个或更多主要和/或次要数据集或相关真实世界证据）？可以在患者感觉、功能、生存或可接受的替代结局方面对获益进行考虑。可以使用经确认的工具（例如生活质量问卷）收集该信息。也可以在管理或诊断疾病或状况的便利性方面对获益进行考虑。应根据数据的评估、结果是否具有统计学意义来对获益进行考虑。*选择以下其中任何一项证明获益的项目，然后回答以下方框中的问题。*

□ 至少1次临床评估的有利变化等于或高于对照组

□ 至少1次临床评估的有利变化符合预定的性能目标

□ 至少1次临床评估的有利变化符合或超过最低的重要临床差异

☒ 至少1次临床评估的有利变化等于或高于疾病或状况的其他可用方式的变化

□ 考虑到状况的严重度、慢性性质等，再加上患者报告的结局和健康相关生活质量，至少1次临床评估的有利变化对患者有意义

其他：

□ 非临床数据或建模的有利变化可以预测临床结局

□ 有利的临床性能特征（例如敏感性/PPA、[33](#bookmark115" \o "Current Document)特异性/NPA[34](#bookmark116" \o "当前文件)等），可用于筛查、诊断、预后、监测或治疗选择

□ 器械的分析确认显示性能特征可以接受

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q1：是否存在具有临床获益的证据？**  ☒是🡺继续问题2  □ 否🡺转至问题9 |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

33 PPA：阳性一致性

34 NPA：阴性一致性

2. 获益的不确定性如何？

认识到始终存在一定程度的不确定性，请在影响临床效益评价的数据中选择不确定性来源（如适用）。考虑与临床和/或分析性能特征有关的不确定性来源（如敏感性、特异性、准确度、精密度、重复性、适用性）。*选择以下其中任何一项证明获益不确定性来源的项目，然后回答以下方框中的问题。*

□ 研究间的结果不一致或存在冲突

□ 点估计和/或比值比周围的置信区间较宽

□ 研究的统计效力不足且结局指标无统计学意义

□ 关键评估时间点的受试者或样本失访率较高

□ 关键评估时间点+/-计算存在大量缺失数据

□ 发生大量的重大方案偏离

□ 混淆干预或生理因素的影响

□ 用户经验不一致或用户经验不代表可能的真实世界用户

□ 非临床数据、预先选择的增强数据或计算机建模和临床性能之间的关系不明确

□ 尚未证明替代终点与临床结局相关

□ 对于拟定分析的目的，真实世界证据（RWE）无关或不可靠

□ 检查结果

□ 研究设计或结果导致对适用人群或特定临床子人群无普遍性。

□ 诊断输出的生理范围或有临床意义的范围不详，或者拟定的临床截止值的普遍性不详

□ 使用存在缺陷的比较法计算性能特征

☒ 其他：随访时间有限

□ 无

|  |
| --- |
| **Q2：获益的不确定性如何？**  ☒低🡺继续问题3  □ 中🡺继续问题3  □ 高🡺继续问题3 |

|  |
| --- |
| **获益评估总结**  **对于拟定适应症：**  通过1年随访，无受试者发生器械移动，因此，减少主要器械移位的概率非常高（接近100%）。在单独植入时，主要器械的性能显著改善，植入器械的患者不会发生器械移动的预测概率非常高。  尽管数据仅证明了1年内的获益，但是预计只要器械保持植入，获益就可以持续下去。 |

**风险评估**

3. 已知/可能的风险是否超过最小值？

*选择以下任何要素证明比最低更高的已知/可能的风险的来源，然后回答以下方框中的问题。*

☒ 与器械本身相关的不良事件（AE）或结局

□ 与使用器械或使用器械的手术相关的AE或结局

□ 与为使用器械而进行麻醉或镇静相关的AE或结局

□ 后续所需的试验/治疗引起的AE或结局（例如CT扫描引起的辐射）

□ 研究/数据中缺乏的、但可能基于“类效应”或类似技术已知会发生的事件的AE或结局

□ 假阳性/假阴性/未提供诊断结果

□ 预期用作独立方式而非辅助手段的治疗或诊断

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q3：已知/可能风险是否超过最小值？**  ☒是🡺继续问题4  □ 否🡺继续问题4 |

4. 风险的不确定性如何？

*认识到始终存在一定程度的不确定性，在有关不良事件/结果或风险的数据中选择不确定性的来源（如适用）。选择以下其中任何一项证明风险不确定性来源的项目，然后回答以下方框中的问题。*

□ 患者人数不足以检测严重事件或假阳性/假阴性

☒ 随访时间不足以检测延迟/晚期事件

□ 缺乏重复暴露于器械/使用器械的数据

□ 研究间的结果不一致或存在冲突

□ 在研究方案中未进行适当的评价以充分检测某些AE

□ 不良事件定义和文件记录不良或不一致

□ 事件很可能被其他合并症或治疗方式混淆或者是其他合并症或治疗方式引起的

□ 关键评估时间点的受试者失访率较高

□ 关键评估时间点+/-计算存在大量缺失数据

□ 发生大量的重大方案偏离

□ 用户经验不一致或用户经验不代表可能的真实世界用户

□ 有关性能特征的问题（例如敏感性/PPA、特异性/NPA）

□ 使用存在缺陷的比较法计算性能特征

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q4：风险的不确定性如何？**  ☒低🡺继续问题5  □ 中🡺继续问题5  □ 高🡺继续问题5 |

|  |
| --- |
| **风险评估总结**  **如果问题3回答“否”，但问题4回答“高”，请在此处解释。**  **对于拟定适应症：**  通过1年随访，未发生器械相关严重不良事件（未发生任何主要器械断裂），只有支撑系统发生些许故障，这些均未导致严重不良事件。尽管随访时间不足以检测延迟事件，支撑系统失效的风险不高，因为即使支撑系统发生失效，也不太可能导致主要器械发生整体失效。两例受试者发生与器械故障相关的并发症（器械移动）。尽管需要外科手术的所有植入器械都有自己的风险（例如手术死亡概率为1%），该器械连同主要器械一并植入，因此无需额外进行植入手术。或者，如果植入该器械是为了增强发生故障的主要器械的性能，该器械是在术中植入的，而手术本身是为了修复发生故障的主要器械。因此，数据表明在术中添加支撑器械似乎不会大幅增加对患者的风险。 |

**获益-风险评估**

*对FDA工作人员的说明：*根据所有证据提出建议。如上文所示，在决定是否批准PMA申请或授予新分类申请期间进行获益-风险评估，但是未评估所有适用的要求。

为了批准PMA申请或授予新分类申请，FDA必须在其他方面确定能够合理保证器械的安全性和有效性。FDA通过在其他相关因素中权衡使用器械的任何可能的健康获益与任何可能的损伤或疾病风险确定是否能够合理保证安全性和有效性。为授予新分类申请，FDA必须找到能够合理保证器械的安全性和有效性的一般控制措施或一般和特殊控制措施。

如果对Q5-8中的任何问题回答“是”，请解释获益如何超过风险的依据。您应该考虑并推荐能够增强器械的获益-风险状况的措施（例如修改拟定标签，可以包含其他适当的警告和预防措施、使用说明书或数据表示），以帮助确保产品说明书明确表明获益和风险。

如果Q5-8回答“无法得出结论”，请在总结文本框中提供您认为需要的信息，以支持正在考虑的适应症的获益超过风险的判定，并继续进行Q9。

|  |
| --- |
| **Q5:考虑到上文的获益-风险评估和不确定性程度，获益是否超过风险？**  ☒是 - 本器械的获益超过风险，为此额外考虑相关因素不会改变该判定  □ 无法得出获益超过风险的结论 - 进一步讨论和考虑相关因素是适当的 - 继续Q6 |

|  |
| --- |
| **获益-风险评估总结**  **对于拟定适应症：**  临床试验的设计和实施都较好，结果较为可靠。临床试验结果至少能保证器械在1年内的临床有效性，减少主要器械移位的概率较高。此外，重点是要考虑到器械只用于支持和补充另一种器械的有效性，该器械发生失效不会显著影响主要器械的性能。器械并无升级为III类器械的风险。可以通过对适当试验和说明书采取特殊控制措施以解决有关器械失效的任何安全问题。 |

6. 当考虑以下附加考虑因素时，获益是否超过风险？*选择相关注意事项，然后回答以下方框中的问题。*

□ 了解患者是否愿意接受获益和/或风险具有较大的不确定性

□ 可用的患者偏好信息（PPI）显示，患者是否愿意接受风险以换取获益。在无法获得PPI的情况下（例如一些儿童或功能受损的患者人群），可以考虑健康伴侣的观点。

□ 了解健康伴侣对预期有益于健康伴侣的器械的获益和风险的观点（例如方便进行护理）

□ 了解医疗保健专业人员对预期有益于医疗保健专业人员的器械的获益和风险的观点（例如减少辐射暴露）

□ 患者对替代健康干预措施中不同结局或其他属性的相对合适性和可接受性的定性或定量评估

□ 了解患者人群的规模在多大程度上影响开展大型试验的可行性，并影响罕见和常见疾病或状况的公共卫生需求

□ 了解器械代表与当前器械技术不同的新技术

□ 在缺乏申报器械的干预或诊断信息的情况下，能够管理或诊断状况并考虑疾病进展的自然史

□ 尚无合法上市的医疗产品或医疗干预，或者器械与现有替代方式相比具有优势

□ 器械可以满足未能满足的医疗需求或领域或可以更有效地治疗或诊断危及生命的或不可逆的使人衰弱的人类疾病/状况

□ 器械能够避免该疾病或状况的现有疗法的严重伤害

□ 使用器械的不良事件是可逆的

□ 解决有害事件所需的干预类型（例如药物治疗、外科手术）

□ 研究为首次研究（分析可靠性）

□ 临界点和/或最差情况敏感性分析继续显示具有临床获益

□ 了解机械合理性和/或“类效应”（例如熟练掌握类似技术）

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q6：当考虑其他相关考虑因素时，获益是否超过风险？**  □ 是 - 本器械的获益超过风险，为此额外考虑相关因素不会改变该判定  □ 无法得出获益超过风险的结论 - 进一步讨论和考虑风险缓解措施是适当的 - 继续Q7 |

|  |
| --- |
| **考虑到拟定适应症的其他相关考虑因素，获益-风险评估总结：**  总结拟定适应症已经得到证实的临床获益以及获益与风险相比如何的评估。描述现有替代方式（包括其获益和风险）如何影响您的评估。描述获益和风险的不确定性如何影响您的评估。包括患者观点如何影响评价的描述。 |

7. 是否可以缓解风险以使获益超过风险？考虑如果纳入风险缓解策略以降低发生有害事件的概率并改善器械的获益-风险状况，获益是否超过风险。*选择相关注意事项，然后回答以下方框中的问题。*

□ 在医生和患者说明书中额外描述已知和可能的获益和风险，包括适当的禁忌症、警告和预防措施，并描述临床事件

□ 额外警告注意安全性信息的局限（例如“尚未评价在[情况]中使用该器械的安全性。”）

□ 在器械上标记“仅凭处方”

培训：

□ 对具有特定资格或临床培训的护理人员进行限制

□ 仅供具有最低资质和/或受过培训的用户使用

□ 医生/用户培训计划其他：

□ 器械跟踪

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q7：是否可以缓解风险以使获益超过风险？**  □ 是 - 本器械的获益超过风险，为此额外考虑相关因素不会改变该判定  □ 无法得出获益超过风险的结论 - 进一步讨论和考虑上市后措施是适当的 - 继续Q8 |

|  |
| --- |
| **考虑到拟定适应症的风险缓解策略，获益-风险评估的总结：**  总结拟定适应症已经得到证实的临床获益以及获益与风险相比如何的评估。描述现有替代方式（包括其获益和风险）如何影响您的评估。描述获益和风险的不确定性如何影响您的评估。包括患者观点如何影响评价的描述。 |

8. 考虑到采取上市后措施，获益是否超过风险？*选择适当的上市后措施，然后回答以下方框中的问题。*

□ 在上市后收集其他和/或确认的非临床性能数据

□ 在上市后收集其他和/或确认的临床数据（例如批准后研究、上市后监督）

如果检查了上市后申请中的非临床或临床性能数据收集，请考虑：

□ 在合理的时间段内完成上市后数据收集的可行性和完成上市后数据收集的可能性

□ 在标签中描述上市后数据收集及其目的是否合适

□ 其他：

□ 无

|  |
| --- |
| **Q8：考虑到采取上市后措施，获益是否超过风险？**  □ 是 - 获益超过手术风险  □ 无法得出获益超过风险的结论 - 继续Q9 |

|  |
| --- |
| **考虑到拟定适应症的上市后措施，获益-风险评估的总结：**  总结拟定适应症已经得到证实的获益以及获益与风险相比如何的评估。描述现有替代方式（包括其获益和风险）如何影响您的评估。描述获益和风险的不确定性如何影响您的评估。包括患者观点如何影响评价的描述。 |

|  |
| --- |
| **Q9：修改后的适应症是否具有临床获益？**  □ 是 🡺返回Q1并继续修改后的适应症  □ 否 🡺 未批准/授予 |

**获益-风险评估总结**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 基于数据器械名称的总和：假设举例4PMA/新分类编号：  □ 中期 ☒ 最终 | **拟定适应症** | |
| 器械预期用作提高其他植入器械的稳定性的辅助手段，否则这些器械可能会在没有支撑的情况下自行固定。 | |
| **获益评估** | 从以下方面考虑获益： | |
| • 类型  • 程度  • 概率  • 效应持续时间 | • 患者观点（或如适用，健康伴侣和/或医疗保健专业人员观点）  • 其他 |
| 1.是否存在具有临床获益的证据？ | ☒ 是 🡺 Q2  □ 否 🡺 未批准/授予拟定适应症；继续Q9 | |
| 2.获益的不确定性如何？ | □ 高 □ 中☒ 低  继续问题3 | |
| **风险评估** | 从以下方面考虑获益： | |
| • 有害事件的严重程度、类型、数量和比率  • 有害事件的概率  • 有害事件的持续时间 | • 假阳性或假阴性结果的风险  • 患者观点（或如适用，健康伴侣和/或医疗保健专业人员观点） |
| 3.已知/可能的风险是否超过最小值？ | ☒ 是 🡺 Q4  □ 否 🡺 Q4 | |
| 4.风险的不确定性如何？ | □ 高 □ 中 ☒ 低  继续问题5 | |
| **获益-风险评估** | | |
| 5.获益是否超过风险？ | ☒ 是 🡺填写工作表  □ 无法得出获益超过风险的结论🡺 Q6 | |
| 6.当考虑其他考虑因素时，获益是否超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  □ 无法得出获益超过风险的结论🡺 Q7 | |
| 7.是否可以缓解风险以使获益超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  □ 无法得出获益超过风险的结论🡺 Q8 | |
| 8.考虑到采取上市后措施，获益是否超过风险？ | □ 是 🡺 填写工作表  □ 无法得出获益超过风险的结论🡺 Q9 | |
| 9.修改后的适应症是否具有临床获益？ | □ 是 🡺返回Q1并继续修改后的适应症  □ 否 🡺 未批准/授予 | |

