

血管介入类医疗器械的技术审评要求及 常见问题分析

2016
北京

提纲

- 申报资料的准备到审评
- 常见问题举例分析
- 审评要求解析

申报资料的准备到审评

- 角色的转变，换位思考
 - 注册人员—审评员
 - 资料整理人----资料的审查者

申报资料的准备到审评

- 需如何完成资料的准备?
- 《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（2014年第43号）

申报资料的准备到审评

■ 附件4：医疗器械注册申报资料要求及说明

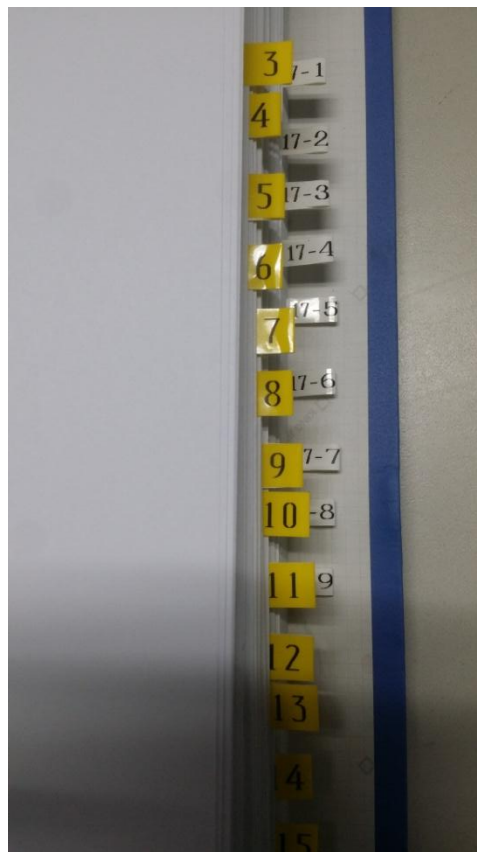
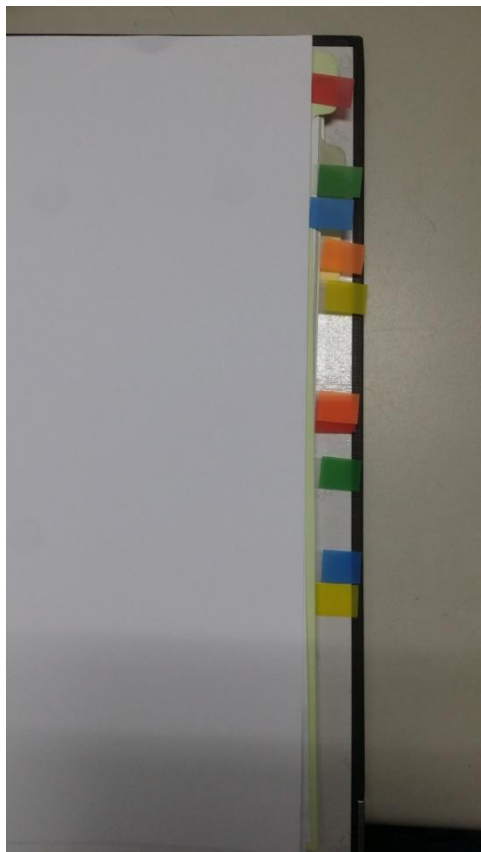
申报资料一级标题	申报资料二级标题
1. 申请表	
2. 证明性文件	
3. 医疗器械安全有效基本要求清单	
4. 综述资料	4.1概述 4.2产品描述 4.3型号规格 4.4包装说明 4.5适用范围和禁忌症 4.6参考的同类产品或前代产品的情况（如有） 4.7其他需说明的内容
.....	
11. 说明书和标签样稿	11.1说明书 11.2最小销售单元的标签样稿
12. 符合性声明	

申报资料的准备到审评

- 注册申报资料应有所提交资料目录，包括申报资料的一级和二级标题。每项二级标题对应的资料应单独编制页码

是不是做到这里就足够了？

申报资料的准备到审评



申报资料的准备到审评

- 注册申请表
 - 全部申报资料的纲领
 - 后续的申报资料均应与申请表内容保持一致，特别是上市证明性文件，体系证书，性能结构与组成不要存在矛盾
 - 注册证中体现的信息如公司地址等均应多次核对，避免错误信息

常见问题举例分析

- 发补资料的回复：

- 惜字如金

问题： 请提供该产品12个月的临床随访资料并进行分析。

回答： 无/该产品不需12个月随访。

- 不思考的回答

问题： 明确急性全身毒性试验中样品制备的浸提介质。

回答： 浸提介质为生理盐水。



常见问题举例分析

- 不正面回答问题

问题：提供径向支撑力接收值的确定依据。

回答：见设计验证报告。

- 答非所问

问题：提供耐疲劳性能验证中规格选择的依据。

回答：选定产品为临床常用规格。

常见问题举例分析

- 自相矛盾

问题：明确成形环硅胶芯的结构。

回答：该产品设计特点为采用硅胶芯控制产品硬度，不含其它材料。

- 只需符合国家/行业标准

问题：增加结构性组件疲劳性能要求。

回答：该产品的强制性标准中未要求。

审评要求解析-证明性文件

- 签章、公证的规定
 - 2014年第208号文中进行了明确规定
 - 进口产品申报资料如无特别说明，原文资料均应由申请人签章，中文资料由代理人签章
 - 原文资料“签章”：申请人的法定代表人或者负责人签名，或者签名并加盖组织机构印章，并且应当提交由申请人所在地公证机构出具的公证件
 - 中文资料“签章”：代理人盖公章，或者其法定代表

审评要求解析-证明性文件

人、负责人签名并加盖公章

- 上市证明性文件等文件应为真实性的公证
- 有境外申请人签字的文件均需进行公证
- 签字时应同时标明身份

审评要求解析-产品描述

- 产品描述

- 无源医疗器械

- 描述产品工作原理、作用机理(如适用)、结构组成（含配合使用的附件）、主要原材料，以及区别于其他同类产品的特征等内容；必要时提供图示说明

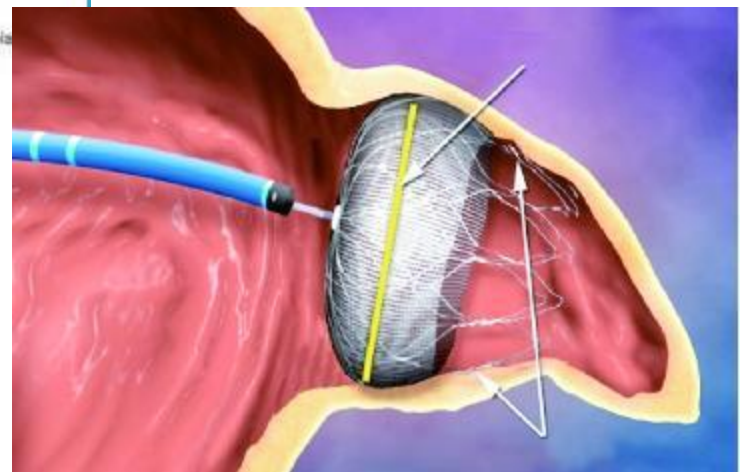
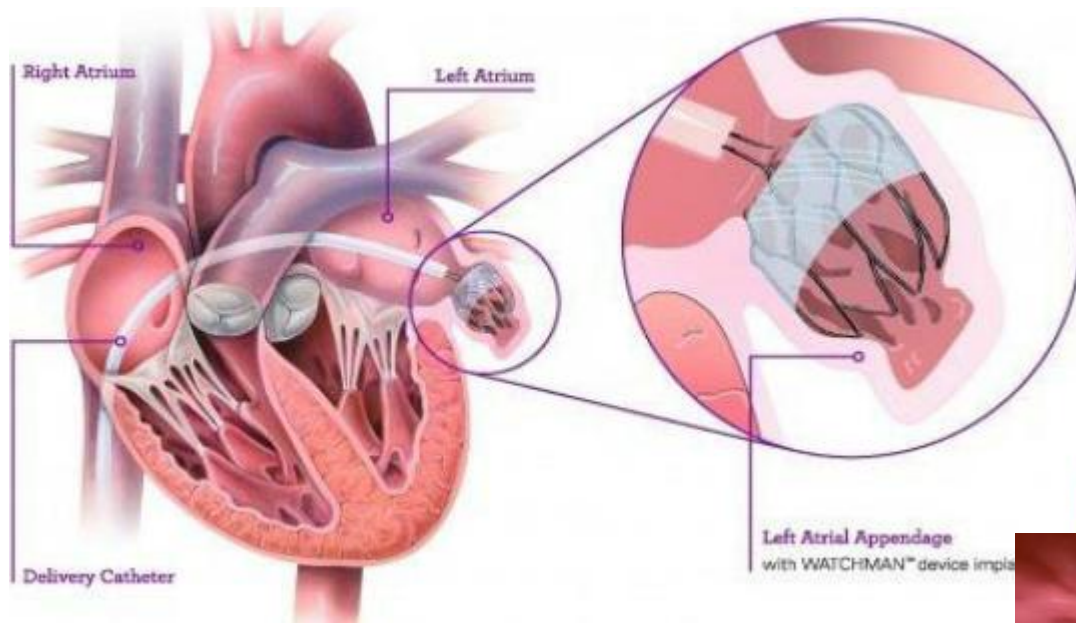
审评要求解析-产品描述

■ 设计原理及工作原理

- 通过医学理论、病变解剖结构特征、预期风险和受益、产品结构示意图、使用方法、操作图示等详述产品的设计原理及工作原理，论证器械设计证据



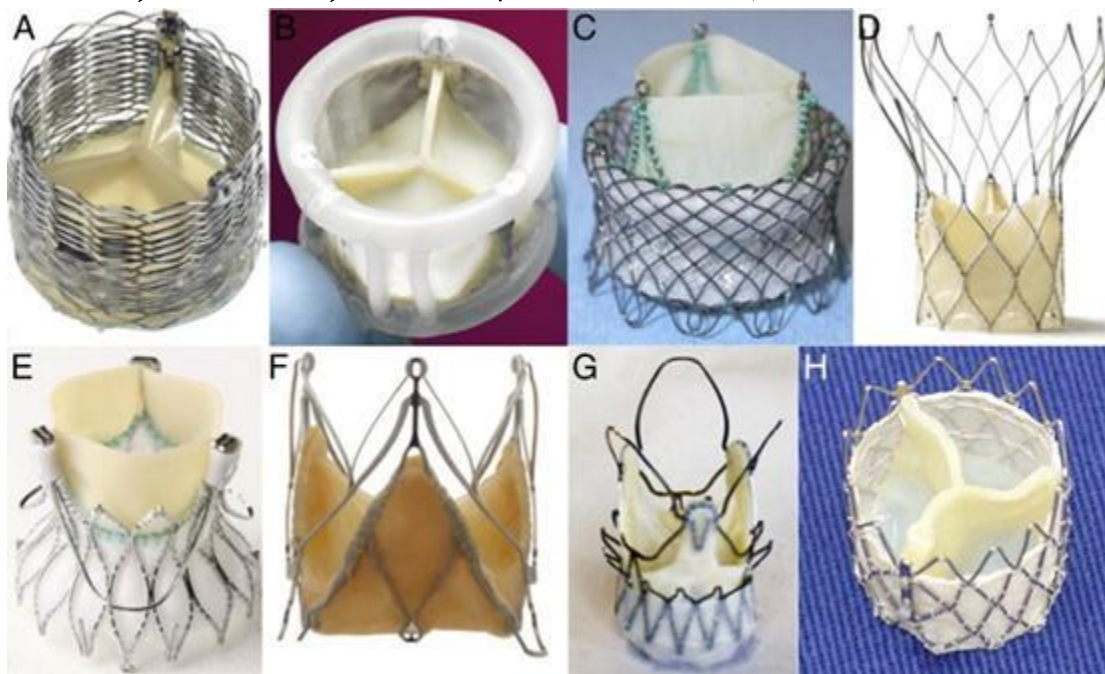
审评要求解析-产品描述



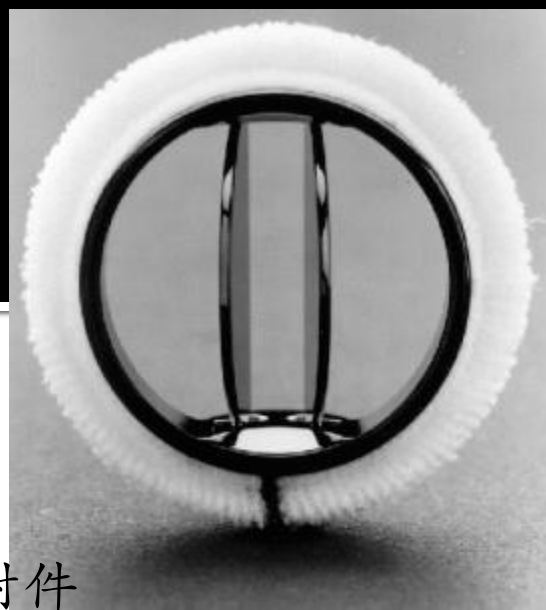
审评要求解析-产品描述

■ 产品特征

- 重点描述区别于其他同类产品的产品特征；提供区别于其他同类产品的产品特征的设计依据



审评要求解析-产品描述



■ 结构组成及图示

- 明确说明产品结构组成，包含配合使用的附件
- 产品结构复杂的，应分别描述组成产品的各组件；以主器械、主器械组件、附件、附件组件分别展开描述
- 提供产品的工程结构图，必要时提供整体剖面结构图，典型位置应提供局部工程结构图及剖面结构图
- 结构图示中应标明重要尺寸信息，测量位置（如适用）应明确

审评要求解析-产品描述

- 结构组成及图示
 - 明确技术参数，如支架结构设计的具体参数，如波的高度、角度、连接杆数、连接杆厚度/宽度等



审评要求解析-产品描述

■ 制造材料

- 列表明确各组件的制造材料（必要时提供化学结构式/分子式及配方），明确供应商，提供供应商资质、采购协议，提供质控标准和报告；有商品名、牌号/型号的应明确
- 材料为混合物的应明确比例
- 组成部分为分层分段结构的应分别描述制造材料
- 明确预期与人体接触时间和方式

审评要求解析-产品描述

- 制造材料
 - 材料列表应与产品结构图示有明确的对应关系
 - 特殊材料如可生物吸收材料应提供设计依据

组件	材料名称	牌号/型号/商品名	比例	化学结构式	配方	供应商	接触方式/时间	质控标准	质控报告
								附件	附件

审评要求解析-产品描述

■ 制造材料

- 对于首次用于医疗器械方面的新材料，应提供该材料适合用于人体使用的相关研究资料-合金
- 若产品供货状态是在保存液中，则提供保存液的详细成分及含量信息，以及相关安全性评价资料总结

审评要求解析-包装

- 列表明确产品的初包装材料
- 提供初包装图示，标明包装尺寸、容积（如适用）信息；
- 明确与产品一起销售的配件/附件包装情况
- 初包装材料的安全性评价资料（如适用，举例：液体类产品）



审评要求解析-型号规格及其划分依据

- 型号、规格应能区分和识别同一家企业生产但具有不同功能范围、技术特征的产品
- 如含有多多种型号产品时，应属于同一注册单元
- 如分别规定了型号和规格，应首先明确型号间的所有区别，然后明确同一型号下不同规格产品间的所有区别；必要时附相应图示进行说明
- 采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对于各种型号规格的结构组成(或配置)、功能、产品特征和运行模式、性能指标等方面加以描述

审评要求解析-研究资料

- 应当提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括功能性、安全性指标（如电气安全与电磁兼容、辐射安全）以及与质量控制相关的其他指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础
- 产品性能研究，包括性能研究资料和产品技术要求研究
- 性能研究资料和产品技术要求研究不是等同关系
- 应同时提供研究方案和报告

审评要求解析-研究资料

- 实验室研究（台架实验）报告
 - 不是注册检测报告
 - 企业自行开展或委托第三方进行均可
 - 研究项目应确认同强制性国标/行标符合性
 - 报告中应至少包含以下要素：
 - 拟开展实验的目的和背景信息
 - 实验室验证项目的选择依据，验证项目接受标准和实验方法的确定依据，如为企业自建的实验方法，应同时提供实验方法的方法学研究总结

审评要求解析-研究资料

- 报告中应至少包含以下要素：
 - 实验用规格、型号选择的依据
 - 各验证项目中实验样本数量的确定依据，适用项目宜结合统计学考虑
 - 实验结果分析，统计学分析（如适用）、方案偏离分析
 - 客观结论

审评要求解析-研究资料

■ 注意事项

- 根据产品工艺及材料属性说明化学性能项目的充分性；
如需增加控制项目应一并修订技术要求

审评要求解析-生物相容性评价研究

- 评价和试验是有区别的，开展了生物学试验不等于完成了生物学评价
- 应当按GB/T 16886.1—ISO 10993.1给出的评价流程图开展
- 结合《关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知》（国食药监械[2007]345号）
- 当生物学评价确定需要进行生物学试验时，应当委托有相应生物学试验资质的检验机构来进行

审评要求解析-生物相容性评价研究

- 国外企业提供的医疗器械生物学评价报告中含有生物学试验报告的，企业应提供生物学试验室符合GLP实验室要求的质量保证文件
- 未采用GB/T16886/ISO10993系列标准时应详述理由
- 当ISO10993与GB/T16886系列标准存在差异时，如按照ISO10993进行生物学实验时，应提供合理理由

审评要求解析-生物相容性评价研究

- 《医疗器械生物学评价报告》的出具与审查要点
 - 材料表征
 - 医疗器械材料的定性与定量的说明或分析
 - 至少提供材料的以下一方面信息
 - 公认的材料化学名称
 - 材料理化特性信息
 - 从材料的供应方获取材料的成分信息

审评要求解析-生物相容性评价研究

- 从医疗器械的加工方获取加工助剂的成分信息
- 化学分析
- 符合的有关标准
- 医疗器械/材料与市售产品的等同性比较
- 选择或放弃生物学试验的理由和论证
- 评价可包括有关经验研究和实际试验

审评要求解析-生物相容性评价研究

- 选择或放弃生物学试验的理由和论证
 - GB/T16886.1—ISO 10993.1表1和表2中推荐的试验并非都是必须的或可行的，应当根据医疗器械的具体情况考虑应做的试验，表中未提到的其他试验也可能是必须做的
- 已有数据和试验结果的汇总
 - 国内外相关文献检索与评审
 - 已经开展过的生物学试验报告和新开展的生物学试验报告

审评要求解析-生物相容性评价研究

- 完成生物学评价所需的其他数据
- 热原项目
 - 如在技术要求中制定
 - 细菌内毒素不属于生物学评价的范畴，需在技术要求中制定
- 144号文中关于《医疗器械注册管理办法》实施前后，报告如何出具
 - 实施前已出具检测报告的产品
 - 实施前受理但尚未出具检测报告的产品

审评要求解析-生物安全性研究

- 明确是否符合《关于含有牛、羊源性材料医疗器械注册有关事宜的公告》（国食药监械[2006]407号）
- 应参照《动物源性医疗器械申报资料指导原则》、《同种异体植入性医疗器械病毒灭活工艺验证指导原则》提供相关研究资料
- 生产过程中对免疫原性物质去除方法的验证报告（如适用）
- 产品的钙化影响安全性和有效性时，应提供成熟动物模型的抗钙化研究，小鼠皮下植入试验可作为初步筛选研究

审评要求解析-灭菌/消毒工艺研究

- 明确灭菌工艺（无菌保证水平（SAL））
- 提供灭菌确认报告
- 灭菌残留物处理方法的研究资料
- 环氧乙烷灭菌时，环氧乙烷残留和2-氯乙醇限量的控制

审评要求解析-产品有效期和包装研究

- 货架有效期验证方案、报告
- 包括无菌保证和产品性能验证
- 运输储存条件下包装完整性
- 如无充分论据，不能仅提供加速老化试验结果
- 明确性能研究（台架试验）中哪些项目是伴随时间退化的，提供依据
- 实验样本具有统计学考虑
- 应考虑批间差异
- 考虑储运温度同货架有效期验证温度的差异

审评要求解析-动物实验研究

- 提供动物实验研究方案和报告，应至少包含以下要素：
 - 实验目的和背景信息
 - 动物种类及模型的确定依据
 - 明确动物数量及其确定依据
 - 实验用器械样品选择依据
 - 是否采用对照研究，对照用医疗器械的确定依据
 - 研究指标的确定依据

审评要求解析-动物实验研究

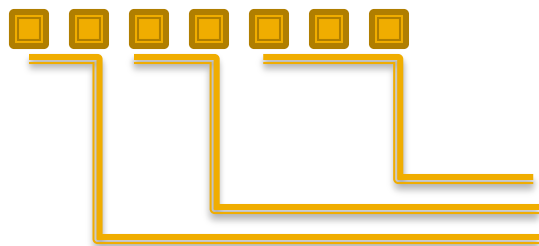
- 观察时间点的确定依据
- 实验方法描述
- 研究指标结果分析，适用时进行统计学分析；方案偏离分析
- 实验结论
- 动物实验中的病理切片应提供彩色图片

审评要求解析-动物实验研究

- 动物模型的选择
 - 根据实验目的来进行选择，猪、绵羊、兔子、大鼠
 - 如选择的动物模型对于产品应用于人体的安全性分析具有缺陷，应对研究结果的影响进行详细说明
- 动物实验观察时间
 - 根据实验目的和设计属性来进行确定
 - 体内药物释放
 - 安全性评估
 - 降解特性

审评要求解析-产品技术要求

- 按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的规定编制
- 不建议包括不必要的内容，如生物学
- 明确各型号及各规格之间的所有区别（必要时可附相应图示进行说明）



审评要求解析-产品技术要求

- 所有要求均是对于终产品
- 性能指标
 - 不应低于产品适用的强制性国家标准/行业标准
 - 如医疗器械产品技术要求中的内容引用国家标准、行业标准或中国药典，应保证其有效性，并注明相应标准的编号和年号以及中国药典的版本号
 - MRI兼容性

审评要求解析-产品技术要求

- 性能指标
 - 疲劳性能
 - 无菌
 - 细菌内毒素/热原

审评要求解析-临床试验

序号	产品名称	分类编码	产品描述
4	境内市场上尚未出现的 血管内支架系统	6846	与境内市场上已有的医疗器械产品相比，主要组成材料改变、重大工艺改变、主要作用机理改变或者适用范围发生重大改变的通过输送系统以经皮方式植入预期血管部位的支架。
5	境内市场上尚未出现的 植入性人工器官、接触 式人工器官、骨科内固 定产品及骨科填充材料	6846	与境内市场上已有的医疗器械产品相比，主要组成材料改变、重大工艺改变、主要作用机理改变或者适用范围发生重大改变的植入性人工器官、接触式人工器官、骨科内固定产品及骨科填充材料。

审评要求解析-临床试验

序号	产品名称	分类 编码	产品描述
4	境内 <u>市场上尚未</u> <u>出现</u> 的血管内支 架系统	6846	与境内市场上已有的医疗器械产品相比， 主要组成材料改变 、 重大工艺改变、主要作用机理改变或者适用范围发生重大改 变的通过输送系统以经皮方式植入预期血管部位的支架。

- 主要组成材料改变
 - 支架平台-316L不锈钢、钴铬合金、镍钛合金、铂铬合金、PLA、铁基
 - 药物-雷帕霉素、雷帕霉素部分衍生物、紫杉醇、三氧化二砷
 - 涂层-PLA、PLGA、Polymer-free、PVDF.....
 - 输送系统

审评要求解析-临床试验

序号	产品名称	分类 编码	产品描述
4	境内市场上尚未出现的血管内支架系统	6846	与境内市场上已有的医疗器械产品相比，主要组成材料改变、重大工艺改变、主要作用机理改变或者适用范围发生重大改变的通过输送系统以经皮方式植入预期血管部位的支架。

- 重大工艺改变
 - 产品安全性和有效性评价相关
- 主要作用机理改变
 - 血流转向装置

审评要求解析-临床试验

序号	产品名称	分类 编码	产品描述
4	境内市场上尚未出现的血管内支架系统	6846	与境内市场上已有的医疗器械产品相比，主要组成材料改变、重大工艺改变、主要作用机理改变或者适用范围发生重大改变的通过输送系统以经皮方式植入预期血管部位的支架。

- 适用范围发生重大改变
 - 冠脉药物洗脱支架-颅内
 - 外周药物洗脱支架-股浅动脉、BTK

审评要求解析-临床试验

5	境内市场上尚未出现的植入性人工器官、接触式人工器官、骨科内固定产品及骨科填充材料	6846	与境内市场上已有的医疗器械产品相比，主要组成材料改变、重大工艺改变、主要作用机理改变或者适用范围发生重大改变的植入性人工器官、接触式人工器官、骨科内固定产品及骨科填充材料。
---	--	------	--

■ 人工器官

■ 人工血管

■ 动物源性的生物型人工血管

审评要求解析-临床试验

5	境内市场上尚未出现的植入性人工器官、接触式人工器官、骨科内固定产品及骨科填充材料	6846	与境内市场上已有的医疗器械产品相比，主要组成材料改变、重大工艺改变、主要作用机理改变或者适用范围发生重大改变的植入性人工器官、接触式人工器官、骨科内固定产品及骨科填充材料。
---	--	------	--

- 人工心脏瓣膜
 - 材料：牛心包、猪心包
 - 经导管植入的主动脉瓣、肺动脉瓣、二尖瓣
 - 肺动脉带瓣管道

审评要求解析-临床试验

5	境内市场上尚未出现的植入性人工器官、接触式人工器官、骨科内固定产品及骨科填充材料	6846	与境内市场上已有的医疗器械产品相比，主要组成材料改变、重大工艺改变、主要作用机理改变或者适用范围发生重大改变的植入性人工器官、接触式人工器官、骨科内固定产品及骨科填充材料。
---	--	------	--

- 人工食道、人工尿道
- 器官：由各种细胞或组织构成的，并执行一定功能的生物体的分化结构

审评要求解析-需要临床评价的情形

- 产品注册（首次注册）
 - 按照相应规定提交临床评价资料。进口医疗器械应提供境外政府医疗器械主管部门批准该产品上市时的临床评价资料
- 许可事项变更
 - 注意注册单元的划分
 - 变化部分对产品安全性、有效性影响的资料
 - 产品名称
 - 进口医疗器械生产地址

审评要求解析-需要临床评价的情形

- 许可事项变更
 - 变化部分对产品安全性、有效性影响的资料
 - 产品技术要求
 - 产品未发生任何改变，基于风险分析
 - 产品设计进行了更改，临床评价
 - 型号、规格
 - 基于风险分析
 - 球囊扩张导管-尺寸、球囊
 - 冠状动脉药物洗脱支架

审评要求解析-需要临床评价的情形

- 许可事项变更
 - 变化部分对产品安全性、有效性影响的资料
 - 结构及组成
 - 基于风险评估
 - 冠状动脉药物洗脱支架
 - 输送系统
 - 支架部分
 - 产品适用范围
 - 适用范围变化的必须提供临床评价资料

审评要求解析-同品种评价

- 同品种医疗器械
 - 与申报产品在基本原理、结构组成、制造材料、生产工艺、性能要求、安全性评价、符合的国家/行业标准、预期用途等方面基本等同
 - 已获准境内注册
- 申报产品与同品种医疗器械的差异不对产品的安全有效性产生不利影响，可视为基本等同-思考
- 注册申请人通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据进行分析评价，证明医疗器械安全、有效的，需首先将申报产品与一个或多个同品种医疗器械进行对比，证明二者之间基本等同

审评要求解析-同品种评价

- 食药监械管〔2015〕247号
 - 依据《医疗器械临床评价技术指导原则》第六条开展临床评价的，如使用了同品种医疗器械的**生产工艺、临床数据等资料**，申请人应提交同品种医疗器械生产工艺、临床数据等资料的**使用授权书**
 - 授权信的授权范围应该清晰，授权使用公开文件？
 - 授权信建议列明授权的文件编号和文件标题
 - 发表文献不需授权，作者未发表的需要授权

审评要求解析-同品种评价案例

- OEM商产品已上市
- 二代产品
- 简单产品如三通阀
- 存在差异，对差异的验证（临床前、临床）

审评要求解析-境外产品临床试验

■ 境外产品临床试验

- 对于在境外进行临床试验的进口医疗器械，如其临床试验符合中国相关法规、注册技术指导原则中相应技术要求，如样本量、对照组选择、评价指标及评价原则、疗效评价指标等要求，注册申请人在注册申报时，可提交在境外上市时提交给境外医疗器械主管部门的临床试验资料
- 境外上市时提交给境外医疗器械主管部门的临床试验资料
- 伦理委员会意见、临床试验方案和临床试验报告
- 是否存在人种差异

谢谢!



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE