

附件 1

治疗呼吸机临床评价技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对治疗呼吸机临床评价资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评治疗呼吸机临床评价资料提供参考。

本指导原则是对治疗呼吸机临床评价的一般性要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对临床评价资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、范围

本指导原则适用于治疗呼吸机，管理类别为三类。

治疗呼吸机的使用目的是：生命的支撑或者维持。治疗呼吸机是一种为增加或供给患者的通气而设计的自动装置。治疗呼吸机预期由专业操作者操作，应用于依赖机械通气的患者；治疗呼

吸机预期在专业医疗机构内的重症治疗环境中使用或在专业医疗机构内进行患者转运。治疗呼吸的适用人群可以是：成人、儿童、婴幼儿或新生儿。

本指导原则主要包括两个部分的内容：治疗呼吸机临床试验的基本要求，临床评价过程中同品种治疗呼吸机的判定。

其他呼吸治疗设备可参照本指导原则中的要求准备相应资料。

二、临床试验的基本要求

治疗呼吸机作为生命支持设备，应被视为高风险产品，在某些情况下，开展符合要求的临床试验来验证产品的安全性和有效性是必要的。符合以下情形之一的，应考虑进行临床试验：一是注册申请人的治疗呼吸机产品从未在中国境内上市。二是拟注册的产品属于申请人的全新产品，或产品包含全新的临床应用功能。例如，申请人原来只持有气动电控治疗呼吸机注册证，此次拟申请注册电动电控的治疗呼吸机；再如，产品增加了可自动调节临床治疗参数的功能，从而达到治疗目的的。

治疗呼吸机的通气模式多种多样。临床试验时，针对不同病情的患者需要选取相应的通气模式，申请人应记录所有使用到的通气模式，尽可能地选取适合患者病情的多种通气模式，同时观察软件的各种临床功能模块。

（一）临床试验目的和总体设计

临床试验的目的是验证治疗呼吸机在临床使用中的安全性和有效性。

临床试验是一种事先提出假设并对其进行统计显著性检验的研究方式，临床试验方案设计应以科学性为基础，客观、真实地评价受试器械的安全性和有效性。为了避免研究偏性、并能够与同类产品进行对比，不建议采用历史对照等试验设计方式，可以采用随机、非劣效、阳性平行对照或交叉设计的试验设计方式。

（二）临床试验

1. 纳入/排除标准

应明确受试者的纳入/排除标准，如应排除心跳骤停且未作复苏处理的受试者、休克或血流动力学不稳定而又未作处理的受试者、肺大疱的受试者、未经胸腔闭式引流的气胸受试者、张力性气胸的受试者、大咯血及由大咯血或者严重误吸导致的呼吸衰竭的受试者、妊娠及哺乳期妇女等。

呼吸机用于临床需要机械通气治疗的患者，研究者应根据实际情况制定具体的纳入标准。建议受试者群体包括临床常见的急性呼吸窘迫综合症（ARDS）患者、慢性阻塞性肺病（COPD）患者、术后恢复患者等。对于具备有创、无创通气功能的产品，研究者应入组有创通气患者和无创通气患者。

2. 临床试验过程

（1）临床试验资料要求

申请人的临床试验资料应包含下述内容：

对照产品的选择理由。

通气控制的准确性验证参数与监测参数的准确性验证参数。

有效性评价方法和安全性评价方法。

记录评价指标的方法。

试验的详细情况，包括试验条件等。

记录数据的时间和频率。

（2）随机分组

采用分层区段随机化方法。按中心分层，用统计软件编程，给定种子数和区段长度，按照试验组和对照组 1:1 比例、各中心平均分配，产生受试者随机分组安排，即列出流水号所对应的检查机器分配表（随机编码表），且流水号与受试者编号对应，同时产生随机分配卡，卡片显示受试者编号和试验相关信息，但分组信息遮盖。当受试者确认后（签署知情同意书，并入组），研究者可以刮擦遮盖处，显露分组信息，并进行相关干预。

（3）试验步骤

试验前准备：

按照临床常规使用呼吸机前的准备工作操作，包括但不限于：检查呼吸机主要部件；连接呼吸机管路。

启动呼吸机系统，系统将进行自检。

应制定应急措施，以应对呼吸机故障或停电时急救等突发情况。

试验过程：

按照入选标准筛选符合标准的受试者，并由受试者签署知情同意书（或由其法定代理人签署）。

将受试者信息、试验时间等信息清楚、详细地记录在病例报告表中（CRF）。

根据受试者状态, 使用监护设备对受试者进行生命体征的监测, 包括常规心电图、血流动力学(IBP 或 NIBP)、呼吸功能(SpO₂ 等) 和体温; 记录在 CRF 中。

设置病人类型, 输入受试者体重值。

根据医嘱设置呼吸机参数, 依次为: 选择通气模式; 调节相应的通气控制参数、氧浓度; 设置各参数的报警限值, 记录在 CRF 表中。

对血气结果、基本生理指标、呼吸力学指标进行定期监测。

试验过程中, 研究者如果调节呼吸机参数, 则应在受试者相应指征稳定后再进行测量和记录。

试验过程中一旦出现机械通气异常, 研究者应采取措施保障患者安全, 必要时使用备用呼吸机。研究者应保障患者权益。将发生的异常情况如实记录, 并在临床报告中指出。

如果采用交叉设计试验, 应考虑洗脱期的要求, 建议洗脱期不低于 30 分钟。

3. 评价指标

(1) 主要有效性评价指标

主要有效指标是能够为临床试验目的提供可靠证据的指标, 是估计样本量及得到最终临床结论的依据, 故应为呼吸机研究领域中已得到公认的准则或标准, 也可采用研究领域中已通过实践验证过的指标(如动脉血氧分压 PaO₂、动脉血二氧化碳分压 PaCO₂、酸碱度 pH 等)。应选择易于量化、客观性强的指标作为主要评价指标。在试验方案中需要有明确的定义, 并说明选择的

理由。

(2) 次要有效性评价指标

次要有效性指标是为试验目的提供支持的附加指标(如通气控制参数、监测参数等),在试验方案中也需明确说明与定义。

(3) 安全性评价指标

安全性指标是临床试验中的强制性观察项目。可用整机安全不良事件发生率来评价整机安全性。不良事件包括但不限于以下内容:气压伤、通气不足、漏电、报警系统失灵、电源切换无效等。

研究者应对不良事件和对照设备以及合并用药(器械)之间可能存在的关联做出评估。(例如:将因果关系分为无关、可能无关、可能相关、肯定相关、待评价、无法判定6个等级,其中除被评估为“无关”以外的不良事件定义为本试验“整机安全不良事件”。)

4. 数据的统计分析

数据分析时应考虑数据的完整性,所有签署知情同意并使用了受试产品的受试者必须纳入最终的统计分析。数据的剔除或在原始数据上所进行的任何处理必须有科学依据和详细说明。临床试验的数据分析应基于不同的分析集,通常包括全分析集(Full Analysis Set, FAS)、符合方案集(Per Protocol Set, PPS)和安全集(Safety Set, SS),研究方案中应明确各分析集的定义。

临床试验数据的分析应采用国内外公认的统计方法。对于主要评价指标,统计结果需采用点估计及相应的95%可信区间进行

评价。不能仅将 p 值作为对主要研究终点进行评价的依据。

（三）对照产品选择

应选择在中国已经批准上市的同类产品，一般考虑采用主要功能和工作原理与受试产品相近的同类产品作为对照产品，对以下几个方面进行对比说明：工作原理、通气模式、通气控制及监测参数、适用的患者类型等。

（四）受试者样本量确定的依据

样本量的确定必须符合统计学原则并提供相应证据。注册申请人可根据各自申报的产品特点，提供样本量确定依据。在试验设计中，为了规避试验失败的风险，应尽量避免通过高估被试产品预期有效率水平从而减小试验规模的方法。

此外，还需考虑受试者在临床试验过程中的脱落/失访，按照预估的脱落/失访率进一步扩大初始样本量。

应在临床方案中明确样本量统计计算公式，及公式涉及参数的确定依据及具体计算过程。计算样本量时的参数选择建议：

1. I 类错误概率 α 值不超过双侧 0.05（即单侧 0.025）。
2. II 类错误概率 β 值不超过 0.2（即把握度至少达到 80%）。
3. 若采用有效率作为主要评价指标，当试验产品与对照产品的设计相似，预期具有相似的有效性时，非劣效界值建议不低于-10%。

受试者应包含受试产品宣称的病人类型，不同年龄段的受试者比例分布应合理。

（五）临床试验的实施和管理

该临床试验中出现的任何不良事件，无论是预期的还是非预

期的，均应如实记录和报告，并由临床专家分析原因、判断其与器械的关系。对于严重不良事件，按照法规要求及时上报；同时临床试验人员应当及时做出临床判断，采取措施，保护受试者利益；必要时中止临床试验。不良事件应作为结果变量参加临床试验的统计分析。

三、临床评价过程中同品种治疗呼吸机的判定

注册申请人通过同品种治疗呼吸机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。

与每一个同品种医疗器械进行对比的项目均应包括但不限于《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）附 2 所列举的项目。

（一）工作原理

申请人应提供呼吸机的气动原理图，说明产品的具体气路设计。

一般认为，气动型呼吸机与电动型呼吸不是同品种产品。例如，由高压气体驱动的气动电控型呼吸机，与由内部涡轮（Turbine）或者内部风扇（Blower）驱动的电动电控型治疗呼吸机，不应判定为同品种产品。再如，气控型呼吸机和电控型呼吸机不应判定为同品种产品。

（二）结构组成

申请人应详细对比呼吸机的结构组成。结构组成不同之处应

提供支持性资料证明不影响呼吸机的安全有效性。

（三）性能要求

申请人提供的定性和定量数据至少应包含产品的性能、功能参数、通气模式等。具体的定量分析数据对比项目包括但不限于以下内容：

1.控制参数、监测参数、报警参数等参数的调节或监测（包括显示）范围及其误差要求。

2.给出所有通气模式的定义，提供相应的呼吸波形，包括流速一时间波形、压力一时间、容量一时间波形等。

3.对各种呼吸波形进行实际测试对比，应至少选择三个周期以上的稳定波形，选取波形上典型的点（至少包括波形拐点），对相应的数值进行对比，设定波形误差的可接受标准，并判定波形差异对安全有效性的影响。

（四）安全性评价

生物相容性方面，注册申请人应说明产品预期与气体接触的部位，对比与气体接触的材料。

（五）符合的国家/行业标准

申请人应详细对比产品满足的主要国家标准和行业标准。

（六）软件核心功能

呼吸机软件一般用来控制呼吸机的运行，其核心功能包含对各项参数的控制、监测和报警，还可以包含各种临床功能模块，例如测量浅快呼吸指数、最大吸气负压、口腔闭合压、呼吸功、呼气时间常数等。

应对产品的软件核心功能进行详细地对比，并提供相应的支持资料。

（七）适用范围

呼吸机的适用人群可能包括成人、儿童、婴幼儿和新生儿，申请人应着重对产品适用人群进行对比，提供相应的支持性资料。

还应对产品的使用环境进行对比，例如是否可用于院内转运。

四、参考文献

（一）《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 680 号）。

（二）《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第 4 号）。

（三）《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局、国家卫生和计划生育委员会令第 25 号）。

（四）《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）。

（五）《治疗呼吸机注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2016 年第 21 号）。

五、编写单位

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心。