

附件 2

子宫内膜去除（热传导、射频消融）设备 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子宫内膜去除设备临床评价资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评该类设备临床评价资料提供参考。

本指导原则是对子宫内膜去除设备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

本指导原则适用于利用热传导或射频消融去除子宫内膜的设备。该类设备用于妇女绝经前、无生育要求、由良性疾病引起的月经过多（过量子宫出血）的子宫内膜去除。

子宫内膜去除设备为治疗设备，管理类别为三类。产品组成包括主机、应用部分（如治疗球囊、治疗电极套件）、电源线等组件。该设备应在具有相应医疗环境条件的医疗机构，如诊所、医院的病房手术室及门诊手术室使用。必须由在子宫腔内手术（如 Intrauterine Device, IUD 放置手术或子宫扩刮术）等方面具有足够经验、且接受过子宫内膜去除设备操作培训的妇产科执业医生操作。

二、基本要求

（一）适用临床评价路径

根据《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），临床评价共有三种路径，豁免临床、临床试验和同品种比对。本指导原则仅针对临床试验和同品种比对两种路径展开。

（二）制造商应提供子宫内膜去除设备的信息

1. 工作原理、作用机理。
2. 设计特点和功能。
3. 特殊的规格参数和性能指标。
4. 治疗方式。
5. 结构形式。
6. 所有的患者应用部分。
7. 患者应用部分的能量释放形式。
8. 应用部分的包装和使用次数。
9. 应用部分的灭菌和消毒方式。

(三) 适用范围及临床使用相关信息

注册申请人应在产品适用范围中明确子宫内膜去除设备的功能和预期用途、适用人群、预期使用环境和对操作者的要求，并提供下述信息：

- 1.设备使用环境。
- 2.患者应用部分的预期使用部位。
- 3.设备的使用方法。
- 4.同类设备的不良事件。
- 5.设备的使用注意事项，潜在的安全危害及使用限制，不当使用时可能造成的损伤或者危害。
- 6.临床应用的禁忌、警示。
- 7.设备在正确使用过程中出现意外时对操作者、使用者的保护措施以及应当采取的应急和纠正措施。

(四) 关于应用部分

如果应用部分具有相同的组成材料、结构形式、适用人群、作用方式、使用部位、规格参数和性能指标，则应用部分可视为相似的。注册申请人可选择具有代表性的应用部分来验证设备的安全有效性。

注册申请人应提交上述所有应用部分的组成材料、结构形式、规格参数和性能指标等信息，并应阐述具有代表性的应用部分的选择原因。

三、临床试验

临床试验应按总局发布的《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）执行。该临床试验应获得伦理委员会批准，并且提供知情同意书，在有执业资格的医务人员监督下进行。该临床试验应始终以保证安全和受试者利益为基本原则，试验过程应避免不适当的风险。

（一）临床试验目的和总体设计

该临床试验目的是验证子宫内膜去除设备用于治疗绝经前、无生育要求的妇女由良性疾病引起的月经过多（过量子宫出血）的安全性和有效性。

该研究为前瞻性、随机对照的临床研究，评价研究器械可与用于子宫内膜去除的已上市的器械如宫腔镜下电切除或滚球电凝术、热传导或射频消融等进行对照。

（二）研究人群

1.入选标准

- (1) 绝经前成年女性。
- (2) 无生育要求。
- (3) 确诊由良性疾病引起的月经过多（过量出血）。
- (4) 月经量明显增多，月经失血量评分（Pictorial Blood Loss Assessment Chart，PBLAC） ≥ 150 分同时伴有药物治疗失败或者有药物治疗禁忌或者拒绝药物治疗。
- (5) 患者子宫腔完整，子宫体腔尺寸符合研究器械的技术要求。
- (6) 患者在心理上和语言上能够理解研究的目的，显示对

研究方案足够的依从性，患者通过提供知情同意表示认可患者知情同意文件中所述的这些风险和益处，愿意签署知情同意书，并愿意按时随访。

2. 排除标准

- (1) 存在菌血症、脓毒症或其他活动性全身感染。
- (2) 急性或慢性盆腔炎性疾病急性发作的患者。
- (3) 两年内有明确的破坏子宫壁完整性的子宫手术患者，例如透壁肌瘤剔除术或古典式剖腹产术后患者。
- (4) 长期药物治疗导致子宫壁变薄的患者，例如：长期类固醇治疗患者。
- (5) 要求保留生育能力的患者。
- (6) 已怀孕。
- (7) 临床诊断确定的子宫异常或畸形，医生判断上述问题可能影响操作过程。
- (8) 患有蒂粘膜下平滑肌瘤、息肉或其他导致子宫腔变形的宫内病变，或其他不满足研究器械所要求的宫腔条件。
- (9) 带有宫内避孕器（IUD）。
- (10) 根据组织学确定怀疑或已确诊患有子宫恶性肿瘤。
- (11) 经术前诊刮诊断子宫内膜不典型增生。
- (12) 急性性传播疾病。

3. 临床试验过程

- (1) 临床试验资料方案应包括以下内容：
 - ①准确性验证参数。

- ②对照组的选择理由。
- ③有效性评价方法和安全性评价方法。
- ④记录数据的时间和频率。
- ⑤基线数据收集。
- ⑥子宫内膜准备方案。
- ⑦伴随用药和麻醉方式。
- ⑧具体手术操作。
- ⑨试验的详细情况，包括试验条件，术中监护等。

(2) 随机分组

建议采用阳性平行对照设计，试验组和对照组分别使用试验产品和对照产品。

4. 试验步骤

- (1) 受试者签署知情同意书（或由其法定代理人签署），筛选符合入选标准的受试者。
- (2) 随机分组。
- (3) 受试者入组后收集基线数据，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（Case Report Form, CRF）。
- (4) 安排受试者手术。
- (5) 术后跟踪随访。

5. 评价指标及研究终点

- (1) 研究终点：12个月治疗成功率
- ①主要评价指标：采用由 Higham 开发的经过验证的月经日

记评分系统。使用月经失血量评分（PBLAC）对月经失血情况进行评估。患者治疗成功的定义是一次治疗后 12 个月经血减少：即月经量评分≤75 分。成功率为治疗成功的受试者例数占总观察例数的比例。

②次要研究指标：可以考虑手术时间、患者满意度（包括患者自我报告的生活质量(Quality of Life, QOL)和月经影响评分）、闭经率、血红蛋白等。

（2）安全性评价

①不良事件发生率：记录试验期间内的不良事件发生情况，特别关注与器械相关的、与操作相关的、与治疗效果相关的不良事件。

②B 超、血色素、术后并发症等。

6. 研究受试者的数量

（1）样本量的确定必须符合统计学原则并具有充分的临床证据。

（2）应在临床方案中明确样本量统计计算公式或说明所用软件，及估算涉及参数的确定依据。

（3）建议此研究设成功率 75%，按 1:1 分组，取检验水准 0.025（单侧），把握度 0.8，非劣效性 15%，脱落率 20%，应获得 316 例样本数据，各中心样本例数尽量保持均衡。

（三）临床研究的实施和管理

1. 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。

2. 不良事件的处理

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。

四、同品种对比

（一）同品种子宫治疗设备的判定

申请人通过同品种子宫内膜治疗设备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。不同工作原理的产品不能被认为是同品种产品，如射频型和加热传导型子宫内膜去除设备不属于同品种产品。

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 列举的项目。

1. 射频型子宫内膜去除设备

（1）工作原理

该类设备的射频能量主要使子宫内膜和内膜下基层产生脱水和热凝，达到去除子宫内膜和子宫内膜基底层的效果。申请人应提供设备的工作原理，以及工作方式。

（2）结构组成

申请人应详细对比设备的结构组成。结构组成不同之处应提供支持性资料证明不影响设备的安全有效性。应用部分的结构组成应明确电极形式是否相同，是否为一次性使用，明确治疗电极的导管直径，明确适用的子宫体腔尺寸是否相同，明确电极材质和具体尺寸，同时提供电极阵列示意图。

（3）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、消融时间等。具体的定量分析数据对比项目包括但不限于以下内容：

① 工作频率范围、额定输出功率、输出脉冲模式、负载阻抗、工作温度和消融时间，如果有差异，判定差异对安全有效性的影响。

② 明确射频消融功率是否与子宫腔长度和宽度大小关联。

③ 是否具有阻抗控制和时间过长射频能量输出终止，是否有报警，是否有射频发射前的自检。

④是否具有抽吸子宫体腔内产生的蒸汽和湿气。

(4) 明确应用部分的生产工艺。

(5) 安全性评价

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

(6) 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。

(7) 软件核心功能

软件一般用来控制主机的运行，其核心功能包含对射频能量的控制、计算治疗时间、监测温度和报警。

应对产品的软件核心功能进行详细地对比，要考虑对比软件算法，并提供相应的支持资料。

(8) 适用范围

申请人应着重对产品适用人群对比，提供相应的支持性资料；还应对产品的使用环境进行对比，例如对手术环境的要求。

2. 加热传导型子宫内膜去除设备

(1) 工作原理

通过加热流体介质，使流体升温至一定温度，升温后的流体介质通过具有传热作用的与患者接触球囊壁将热能传递至子宫内膜，达到去除子宫内膜和子宫内膜基底层的效果。描述设备的工作原理。明确流体介质。

(2) 结构组成

申请人应详细对比设备的结构组成。结构组成不同之处应提

供支持性资料证明不影响设备的安全有效性。明确导管长度和外径，以及对子宫腔尺寸的要求。

(3) 性能要求

①明确加热球囊是否内部具有能够加热流体介质的组件；球囊材质和耐压性。

②明确加热的目标温度、加热至目标温度所需要的时间、流体介质的升温速率、消融时间等。

③向加热球囊内填充流体介质的方式。

④填充过程中，流体介质的压力上限、填充的流体介质的容积范围流体介质的工作压力范围和工作压力波动范围。

⑤填充后球囊能否紧贴子宫内壁，以及治疗中应移出加热球囊的情况。

(4) 明确应用部分的生产工艺。

(5) 安全性评价

生物相容性方面，申请人应说明产品预期与人体接触的部位，对比与人体接触的材料，如球囊、导管的材质等。

(6) 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。

(7) 软件核心功能

软件一般用来控制主机的运行，其核心功能包含对加热的控制、计算治疗时间、监测温度和报警。

应对产品的软件核心功能进行详细地对比，要考虑对比软件算法，并提供相应的支持资料。

(8) 适用范围

申请人应着重对产品适用人群对比，提供相应的支持性资料；还应对产品的使用环境进行对比，例如对手术环境的要求。

(二) 同品种医疗器械对比过程

1. 制造商应参考系统综述的方法，遵循下述评价过程：

- (1) 搜索临床数据。
- (2) 评定临床数据的质量、全面性和局限性，筛选临床数据。
- (3) 分析数据集，获得适用范围及临床使用相关信息的证据。

2. 临床评价中使用的数据的来源

注册申请人应在临床评价过程中纳入待评价子宫内膜去除设备和同品种设备的临床数据。

子宫内膜去除设备的相关临床数据可由注册申请人持有，例如：注册申请人进行的上市前临床研究、现场使用数据的分析报告和上市后研究和跟踪反馈信息、投诉和抱怨的分析和总结、不良事件报告以及纠正措施；也可从临床文献中获得相关临床数据；或是上述二者之和。

(三) 评定临床数据

评定临床数据的目的是了解临床数据的质量、全面性和局限性。

临床评价人员应全面和彻底地评定临床文献。由于文献摘要无法提供全面内容并且缺乏足够的细节，临床评价人员不应仅根

据临床文献摘要的内容来评定临床文献。

鉴于某些临床研究没有良好设计或者分析不充分，某些文献的数据不适合证明子宫内膜去除设备的临床性能，但仍含有适合证明设备临床安全性的数据。

临床评价人员应评估文献中研究方法的科学合理性（例如：防止潜在的数据偏倚）、报告的结果和结论的正确性，并且应针对文献中所陈述的观察结果，应区分造成这一结果的原因是由于子宫内膜去除设备的作用还是由于其他的影响因素，由于与其他药物或者器械联合作用的结果，或者是由于偏倚。

（四）分析临床数据

分析临床数据的目的是决定已经评定过的数据集能否充分地证明设备的临床安全性和性能。

分析临床数据的方法可使用定量分析或定性分析。注册申请人应考虑设备所使用技术的水平和其研发背景。根据子宫内膜去除设备设计更改和变更的不同，如有恰当的理由，可采用经验数据进行分析。例如，对于在原有产品基础上进行递增修改或优化子宫内膜去除设备，可能不需要进行临床试验，但是需要临床文献和临床经验数据。

注册申请人在分析临床数据时应考虑以下方面：

- 1.对于每个被辨识出的危害，相关的风险分析和控制是否充分。
- 2.投诉和抱怨的分析和总结。
- 3.并发症和副作用的情况、纠正措施及其效果。

4. 不良事件的情况，例如，不良事件的严重度、原因分析、纠正预防措施及其效果，不良事件的最终状态。

注册申请人应确定关键数据集（证明设备临床安全性和性能的数据集）并获得其结果，以便在设备性能指标及其风险之间获得一致性结论。

如果不同的数据集报告了相同的结果，这些临床数据所表明结论的必然性显著增加；如果不同的数据集提供了不同的结果，评价造成这些差异的原因对于评价的临床安全性和性能是有帮助的。

（五）临床评价结论

注册申请人的临床评价报告应提出下述结论：待评价子宫内膜去除设备符合制造商的预期需求，相关风险是可接受的。

如果注册申请人的临床证据尚不充足，无法得出上述评价结论，注册申请人应获得更多的临床数据（例如，进行临床试验，扩大临床文献搜索的范围）。在这种情况下，临床评价是一个不断循环和迭代的过程。

临床评价报告应由临床评价人员签署姓名和日期。

五、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) Higham JM, O'Brien PMS, Sham RW, Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart , British Journal of Obstetrics and Gynecology, August 1990, Vol. 97, pp: 734-739.

六、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。