附件一：

**透明质酸钠类面部注射填充材料**

**临床试验基本要求**

（征求意见稿）

**一、范围**

本基本要求适用于以透明质酸钠为主要原材料（通常需要进行化学交联）制成的，最终可被人体完全吸收的，并且以纠正鼻唇部皱纹和/或额部皱纹为产品适用范围的面部注射填充材料。

**二、临床试验**

（一）概述

结合法规的具体要求，需要进行完整的上市前临床试验时，适用于本部分。若按照相关法规不需在境内进行临床试验，则申报人在申报注册时所提交的相关临床数据原则上不应低于本部分的要求，并且考虑到人种差异对产品安全有效性的影响，需对亚裔人群单独提供临床数据。

具有特殊设计（如添加不可降解成分等）或其他适用范围的产品须结合申报产品自身特点另行制定其上市前临床试验方案。

本部分内容仅提到了临床试验中需要注意的几个方面，而非提供一个完整临床试验方案或报告的模板。在境内进行的临床试验需按照医疗器械临床试验质量管理规范的要求,在取得资质的临床试验机构内开展，在申报注册时按照相关法规提交临床试验方案、临床试验报告等资料。

（二）临床试验总体设计

以申请首次注册上市为目的的临床试验需是前瞻性、多中心（至少两中心）、平行对照临床试验。需采用已上市同类产品作为对照器械，优先选择与试验器械成分、性能相似的对照器械。根据设计预期的临床意义及试验器械的性能选择合适的试验类型（优效/等效/非劣效）。

需考虑采用适当的对照方式以保证试验组和对照组基线的一致性，如受试者随机分组对照或自身同期对照（左右对称部位）等。采用自身同期对照比随机分组对照在保证基线一致性上具有优势，但难以确认系统性不良反应与试验品或对照品的相关性，并且还需考虑左右局部反应的互相影响。

需尽可能地采用盲法以避免主观影响因素，如对受试者设盲及对第三方评价者设盲。如果可行，还可对注射操作者设盲。

（三）目标适用范围

本部分仅对于目标适用范围为纠正鼻唇部皱纹和/或额部皱纹（或比上述适用范围更窄的目标适用范围）的产品进行讨论。这两种适用范围需分别进行临床数据的收集和统计。在适用范围中需明确具体的注射层次（如：真皮组织浅层、真皮组织中层至深层、真皮组织深层至皮下浅层等）。

（四）临床评价标准

1. 主要有效性评价指标

建议将所宣称的效果持续时间点上的对皱纹纠正的有效率设为主要有效性评价指标。上述“有效率”一般定义为由独立于注射操作者的专业人员评价的，皱纹严重程度的5分制分级（如WSRS）较术前至少减轻一个等级的受试者例数百分比。对于同一受试者的双侧数据，需明确取舍规则（一般取效果较差一侧的数据）。

评价皱纹严重程度参考表（示例）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 分级 | 评价 | 特征描述 |
| 1 | 无 | 没有可见的折纹；只见连续的皮肤纹线。 |
| 2 | 轻度 | 皱褶浅，但可见，呈轻微的凹痕；面部折纹细小。 |
| 3 | 中度 | 比较深的皱褶；面部折纹清晰；在一般情况下折纹可见。但当伸展时折纹消失。 |
| 4 | 重度 | 非常长而深的皱褶；面部折纹显著；伸展时有小于2mm的可见折纹。 |
| 5 | 极度 | 极其深而长的皱褶，严重损害面容；伸展时有2-4mm的清晰可见的V形折纹。 |

2. 次要有效性评价指标

次要有效性评价指标建议包括除主要有效性评价观察时间点外其它时间点的皱纹严重程度的评价、研究者对全局美容效果的评价、受试者对全局美容效果的评价等。

全局美容效果的评价可按照下表进行分级：

全局美容效果分级参考表

|  |  |
| --- | --- |
| 分级 | 全局美容效果 |
| 1 | 改善非常明显 |
| 2 | 改善明显 |
| 3 | 有一定程度改善 |
| 4 | 没有变化 |
| 5 | 比以前更糟 |

3. 安全性评价指标

安全性评价指标建议包括并发症，副反应，基本生命体征，实验室检查（如血、尿常规检查、肝功能检查、肾功能检查）等。

4. 其他功能性评价指标

对于产品中添加药物成分或其它功能性成分的，需在临床试验中设置相应指标对其功能进行评价。

（五）临床试验持续时间

临床试验的注射后观察时间需根据产品维持有效性的时间和观察产品安全性所需的时间确定。一般，未经交联的透明质酸钠产品观察期需不短于6个月。经交联的透明质酸钠凝胶产品观察期需不短于1年。如果申请者所宣称的效果保持时间长于上述时间，则需观察到所宣称的效果保持时间。如果申请者所宣称的效果保持时间短于上述时间，则超过所宣称的效果保持时间后主要进行安全性评价。

（六）试验样本量

样本量的确定需按照试验目的、试验类型（优效、非劣效、等效）、主要有效性评价指标、对照组的情况确定并符合统计学要求。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。

临床方案中需明确样本量统计计算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：I类错误概率α值为双侧0.05（即单侧0.025）；II类错误概率β值为0.2（即把握度达到80%）；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，非劣效界值建议为-10%。

需要注意的是，对于纠正鼻唇部皱纹的适用范围和纠正额部皱纹的适用范围需分别进行样本量的计算。另外，对于产品中添加药物成分或其它功能性成分的，需以相应的功能性指标计算样本量，并与以主要有效性评价指标计算的样本量进行比较，取两者之中较大的样本量以保证主要有效性评价指标和功能性指标均具有统计学意义。

（七）入选/排除标准

临床试验方案中需有明确的入选/排除标准。入选标准需针对目标适用范围制订。试验组和对照组的入选/排除标准需统一。

（八）数据的分析和评价

1. 基本信息的描述

需在临床试验报告中明确各研究组入选的受试者数和各分析数据集的例数，明确所有受试者是否全部完成随访，完成随访的受试者是否均纳入统计。对于因违背研究方案而被剔除的以及没能完成研究中途脱落/失访的受试者需明确剔除或脱落/失访的具体原因。

需在临床试验报告中提供注射用量、产品型号规格、针头规格等信息。若存在补充注射的情况，需在报告中体现相关受试者比例及两次注射时间间隔等相关信息。

2. 分析数据集

全分析集（FAS）：需包括所有入组实施了注射并至少进行过一次有效性评价的受试者，无论其是否违背方案（入选/排除标准）。FAS集对于缺失的数据建议采用最保守的填补方法。若采用其他填补方法（如末次观测值结转法，LOCF），则需进行敏感性分析。

符合方案集（PP）：需包括所有入组实施了注射、完成主要指标的随访并无严重违背方案（入选/排除标准）的受试者。

安全集（SS）：需包括所有入组并至少进行过一次安全性评价的受试者。

3. 数据处理方法

需采用经典的、公认的统计方法、计算公式、统计软件（如：SAS、SPSS、SYSTAT）对试验数据进行统计。

4. 基线的均衡性分析

需进行试验组与对照组基线的均衡性分析。如果基线变量存在组间差异，需分析基线的不均衡可能对结果造成的影响；分析时还需考虑中心效应，以及可能存在的中心和治疗组别间的交互效应对结果造成的影响。基线组间均衡性分析一般在FAS集的基础上进行。基线数据需至少包括受试者年龄、性别、身高、体重、BMI、皱纹严重程度分级值等变量。

5. 有效性评价

需按照临床方案中的统计处理方法对主要评价指标分别在FAS集和PP集检验预先设立的假设（优效/等效/非劣效）是否成立。建议采用试验组与对照组差值的双侧95%可信区间进行检验（例如：对于非劣效检验，应将上述可信区间的下限与非劣效界值进行比较，而不是仅对两组数据进行统计学差异性的检验）。

对于产品中添加药物成分或其它功能性成分的，还需对预先确定的功能性指标进行假设检验。

对于次要评价指标也需进行相应的统计分析。另外，考虑到此类产品的可吸收性，建议依据各观察时间点上的皱纹严重程度分级数值绘制曲线图以评价产品临床效果随时间变化的规律性。

如果同一适用范围中含有不同的具体注射部位（如额部皱纹中的眉间纹和抬头纹等），需进行亚组分析。

6. 安全性评价

对于安全性指标的统计分析需基于SS集，一般采用描述性统计分析和两组之间的统计学差异性检验。需要对存在统计学显著性差异（P＜0.05）的变量进行讨论，无论是使用器械前后的差异，还是实验组与对照组之间的差异，均需分析其临床意义以及与所使用器械的相关性。

需在临床试验报告中报告所有不良事件（无论是否为已知的副反应或并发症，无论是否认为与试验器械有关）发生的时间、发生的原因、详细内容和严重程度，并分析其与产品的关系。对于所采取的措施、持续时间和最终结果需予以明确。

**三、辅助支持性临床资料**

如适用，建议申请人在申请注册时提交申报产品在其它国家上市后的临床研究资料、临床随访资料/文献以及到目前的销量、抱怨、投诉及不良事件的记录、原因分析、处理方式及处理结果等，作为辅助支持性的临床资料。

**四、上市后的临床随访**

按照总局2014年第43号公告中对延续注册时产品分析报告的要求，注册人（或其委托的国内代理人）应在产品上市后定期对产品进行严格随访，保证上市后的每件产品具有可追溯性，积极进行不良事件收集工作。在延续注册时以产品分析报告的形式提交使用该产品所有不良事件的评价资料。

上述临床随访建议对上市后销售的所有产品进行，若脱落/失访则需记录脱落/失访原因。随访内容可主要包括局部和全身不良反应、严重不良事件、再次注射情况和患者满意度等。建议填写《面部注射材料临床使用安全监测随访记录单》（见附录），并将随访单中的信息录入电子数据库。

临床随访可以通过对接受注射者的电话随访来完成（需要时可建议患者到医院做进一步诊断），建议观察包括但不限于以下情况：

（一）注射部位局部不良反应，包括：近期反应，如硬结、瘙痒、疼痛、红肿、瘀青、淤血、瘀斑、感染、局部炎症反应、过敏、形成瘢痕、皮肤侵蚀、坏死、皮肤色素沉着、形成针眼等；远期反应如结节、肉芽肿、植入物移位或膨出等；

（二）系统性不良反应，包括：近期反应，如系统毒性反应、系统免疫反应、血管迷走性神经性晕厥、全身性感染等；远期反应，如免疫性疾病、肿瘤发生情况等；

（三）严重不良事件，包括失明、死亡等；

（四）再次注射情况，包括相邻两次注射的间隔时间和注射剂量，并根据不同的注射次数对不良反应进行统计分析，观察是否有多次注射引发自身免疫疾病的情况；对于再次注射或之前注射了其它产品的患者，需单独进行亚组分析。

（五）患者的满意度。

附录：

面部注射材料临床使用安全监测随访记录单

就医信息：

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 医院名称\* |  | | | | 接受注射者的病案号\* | |  |
| 注射次数\* |  | | | | 注射部位/层次\* | |  |
| 注射医生姓名\* | |  | 注射日期\* | |  | 注射用量\* |  |
| 医疗器械名称\* | |  | 商品名称 | |  | 产品序号\* |  |
| 医疗器械生产企业名称\* | | |  | | | | |
| 产品注册证号\* | |  | | 型号、规格\* | |  | |

曾接受面部注射的历史信息

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 产品名称\* | 商品名称 | 生产企业名称\* | 型号\* | 注射医院 | 注射日期\* | 注射部位\* | 注射用量\* |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

随访信息：

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 随访日期\* | 随访方法\* | 随访结果\* | 随访人\* | 备注 |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

注：该表格为参考格式，注册人可根据产品的实际情况修改表格的部分内容，但带有\*的填写项目为必填内容。该记录单应由组织随访的注册人/代理人进行签章。该表格内容中的个人信息除用于存档和上报主管部门外不得用于其他用途。