附件1

防治罕见病相关医疗器械审查指导原则

（征求意见稿）

一、前言

为支持和鼓励生产企业对防治罕见病医疗器械的研发，满足临床所需，依据《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》（厅字〔2017〕42号）及中国医疗器械注册管理相关要求制定本指导原则。本指导原则旨在指导注册申请人对防治罕见病相关医疗器械产品注册申报资料的准备及撰写。申请人和审查人员应依据本指导原则对申报防治罕见病相关医疗器械减免临床试验，以促进该类产品的尽快上市。

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。

二、适用范围

本指导原则适用于产品适用范围仅用于防治罕见病相关医疗器械（含体外诊断试剂）注册申请。本指导原则中所指罕见病为国家卫生计生委或由其委托有关行业协（学）会公布的罕见病目录中所包含疾病。如有未包含在目录中的疾病，应由申请人向罕见病目录的制定部门申请，对相关疾病是否为罕见病进行认定。

三、基本原则

1.临床前研究

1.1申请人应针对申报产品所防治的罕见病提供详细的既往研究资料，包括疾病的发病原因、临床症状、流行情况、相关诊断及有效治疗方法等。该研究资料可为申请人的科学研究结果或总结相关文献资料。

1.2防治罕见病的医疗器械产品，申请人应充分阐述申报产品的作用机理，明确申报产品安全风险，并对其风险进行充分的临床前评估。

1.3用于治疗罕见病的医疗器械

1.3.1申请人应明确申报产品所治疗的罕见病是否已有治疗手段或已有同类产品上市。如有治疗手段，应明确申报产品与现行方法的差异，同时针对差异是否会引起新的风险进行充分的评估和确认；如已有同类产品上市，申请人应明确申报产品与同类产品在产品作用机理、结构组成、适用范围及使用方法等方面的异同，并对差异内容进行研究或评价。已有同类产品上市的，应收集该类产品临床应用过程中的不良事件，如有，应对其进行分析，在产品设计开发、生产及应用等过程中对产生不良事件的原因进行消除或规避，并提供验证数据。

1.3.2申请人应依据产品作用机理对产品的有效性进行充分验证，验证过程中应模拟产品正常工作及应用的各种条件，论证模拟条件参数的合理性。对于已有同类产品上市的产品，申请人应提供申报产品与同类产品的对比研究资料。

1.3.3在上述研究中，如不能充分论证产品用于人体的安全性与有效性，申请人应在满足科学性和可行性的条件下，针对申报产品临床用途构建相关动物模型，通过动物试验对申报产品的安全有效进行临床前评估。如未进行此类动物试验，申请人应解释原因。

1.4用于诊断罕见病的医疗器械

1.4.1申请人应明确申报产品是否有同类产品上市，如无，申请人应对比研究申报产品与现行诊断方法在临床应用、患者可接受度及诊断结果等方面的差异，同时针对差异是否会引起新的风险进行充分的评估和确认；如有，申请人应明确申报产品与同类产品在原理、结构组成、适用范围、使用方法及诊断结果等方面的异同，并对差异内容进行研究或评价。已有同类产品上市的，应收集该类产品临床应用过程中的不良事件，如有，应对其进行分析，在产品设计开发、生产及应用等过程中对产生不良事件的原因进行消除或规避，并提供验证数据。

1.4.2申请人应依据产品作用机理对产品诊断的准确性及特异性进行充分研究，研究过程中应模拟产品正常工作及应用的各种条件，论证模拟条件参数的合理性。申请人应对产品应用过程中可能遇见的各种干扰进行研究。对于已有同类产品上市的产品，申请人应提供申报产品与同类产品的对比研究资料。

1.5用于罕见病检测的体外诊断试剂

1.5.1申请人应明确申报产品是否有同类产品上市，如无，申请人应对比研究申报产品与现行诊断方法在临床应用、患者可接受度及诊断结果等方面的差异，同时针对差异是否会引起新的风险进行充分的评估和确认；如已有同类产品上市，申请人应明确申报产品与同类产品在检测原理、主要组成成分、适用样本类型、检测方法及检测结果等方面的异同，并对差异内容进行研究或评价。已有同类产品上市的，应收集该类产品临床应用过程中的不良事件，如有，应对其进行分析，在产品设计开发、生产及应用等过程中对产生不良事件的原因进行消除或规避，并提供验证数据。

1.5.2申请人应对产品分析性能进行充分研究，研究过程中应模拟产品正常使用的各种条件，模拟产品适用的所有样本类型，论证模拟条件参数的合理性。申请人应对产品正常使用过程中可能对检测结果产生影响的各种干扰物质进行研究。对于已有同类产品上市的产品，申请人应提供申报产品与同类产品的对比研究资料。

2.临床试验要求：

2.1用于治疗罕见病的医疗器械

2.1.1临床试验机构：根据疾病特征、发病原因、发病年龄及相关诊疗手段等选择多家临床试验机构进行临床试验。

2.1.2临床试验评价指标：针对目前尚无治疗手段的罕见病，申报产品在临床试验中应重点考察有效性，明确有效性的判定标准及制定依据；针对目前已有治疗手段的罕见病，申报产品在临床试验过程中应考察有效性、患者受益风险比及与已有治疗手段的对比，已有的治疗手段有效性和患者受益风险比可汇总自临床历史研究数据；此外，临床试验中还应关注试验用医疗器械的患者可接受度、不良事件及不同医疗机构之间使用差异等。

2.1.3临床试验样本量：在临床试验样本量无法满足统计学要求的情况下，应根据疾病特征及临床试验主要评价指标确定样本量，临床试验研究者应明确样本量确定的合理依据。

2.1.4上市后临床研究：申请人应在产品上市后应继续收集病例，进行上市后临床研究。临床研究过程中应重点关注产品疾病治疗效果、患者可接受度及不良事件等方面。产品上市后临床研究应持续至上市前临床与上市后临床合并统计，针对安全有效提供确定性的证据。申请人未能提供满足统计学要求的临床研究资料以前，技术审评部门将产品上市后要求载明于医疗器械注册证中。

2.2用于诊断罕见病的医疗器械

2.2.1适用范围为疾病诊断的医疗器械

2.2.1.1临床试验机构：其临床试验应选择诊断与治疗该罕见病具有明显优势的多家医疗器械机构。

2.2.1.2临床试验评价指标：该类产品临床试验主要评价指标为临床灵敏度与临床特异性，临床试验中选择对比方法为该疾病诊断的金标准或已上市的质量较好的同类产品，必要时应对诊断结果进行跟踪随访。临床试验中还应关注试验用医疗器械的患者可接受度、不良事件及不同医疗机构之间使用差异等。

2.2.1.3临床试验病例数：针对申报产品临床特异性确定临床试验中阴性病例数量；在阳性病例不满足统计学要求的情况下，根据疾病特征确定样本量，临床试验研究者应明确阳性病例数量确定的合理依据。

2.2.1.4产品上市后临床研究：申请人应在产品上市后继续收集阳性、阴性病例，进行上市后临床研究。产品上市后临床研究应持续至上市前临床与上市后临床合并统计，针对安全有效提供确定性的证据。申请人未能提供满足统计学要求的临床研究资料以前，技术审评部门将产品上市后要求载明于医疗器械注册证中。

2.2.2用于罕见病筛查相关医疗器械

2.2.2.1根据疾病特征及适用人群等选择多家临床试验机构进行临床试验。

2.2.2.2临床试验入组人群：器械适用范围规定的目标人群，如正常人群或高风险人群。

2.2.2.3临床试验评价指标：产品阳性似然比、阴性似然比。临床试验中用于确认筛查结果的方法应为罕见病的确认的金标准，筛查结果应有跟踪随访或其他金标准方法确认。

2.2.2.4临床试验样本量：应依据疾病发生率及至少应有真阳性病例筛出确定病例数量，此外，可适当入组一定数量的已确诊为相应疾病病例。

2.2.2.5产品上市后临床研究：申请人应在产品上市后应继续开展筛查试验。入组人群应为产品适用范围人群，产品上市后临床研究应持续至上市前临床与上市后临床合并统计，所筛出阳性病例满足统计学要求。申请人未能提供满足统计学要求的临床研究资料以前，技术审评部门将产品上市后要求载明于医疗器械注册证中。

2.3用于罕见病检测相关体外诊断试剂

根据其预期用途，用于辅助诊断的产品应满足上述第2.2.1条要求，用于筛查的产品应满足第2.2.2条要求。临床实验中样本可包括前瞻性样本和回顾性样本。

2.4用于防治罕见病的医疗器械临床试验，如基于临床试验方案中的病例数无法初步评估产品的安全性与有效性，应扩大病例数继续进行临床研究。

2.5用于治疗严重危及生命的罕见病的医疗器械，其临床试验早期或中期指标显示疗效并可预测其临床价值的，可附带条件批准，严重危及生命的罕见病的确认应符合严重危及生命且目前尚无有效治疗手段疾病的确定程序。

2.6已有同类产品上市的医疗器械产品（不含体外诊断试剂）临床试验可采用临床评价或临床试验方式进行。

2.7除上述要求外，关于医疗器械及体外诊断试剂临床试验的其他要求应满足现行法规及相关指导原则的要求。

2.8针对境外已上市的用于罕见病防治的医疗器械，其境外临床试验数据如满足《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》，可作为境内临床试验数据申报。

四、沟通交流

（一）申请人在注册申报前，可针对重大技术问题、重大安全性问题、临床试验方案等向技术审评部门提出一次沟通交流会议。会议前应提交以下资料：

1.罕见病的背景研究资料，如发病原因、临床表现、患病率、研究进展等；

2.拟申报产品的技术原理；

3.前期安全有效性研究总结；

4.现有诊疗方法或同类产品介绍及申报产品优势；

5.需要沟通交流的问题。

（二）沟通交流申请参照我中心受理前沟通交流的相关程序。