**血管内导管同品种对比临床评价技术审查指导原则**

**（征求意见稿）**

一、前言

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人开展血管内导管产品同品种对比临床评价工作，同时有助于审评机构对该类产品的临床评价进行科学规范的审评，提高审评工作的质量和效率。

本指导原则是对血管内导管产品同品种对比临床评价资料的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特点对临床评价资料的内容进行充实和细化。注册申请人还应依据具体产品的特性和对比的情况选择适用的条款。

本指导原则是对注册申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其它方法，也可以采用，但是需要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和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

二、适用范围

本指导原则是对短期或长期血管内导管产品同品种对比临床评价工作的指导，本文中“同品种对比临床评价”是指《医疗器械临床评价技术指导原则》中提出的“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”的评价过程。

本文中“血管内导管”是指可部分或全部插入或植入心血管系统，用于建立血管与外界的液体或其他物质通路的单腔或多腔的管状器械，如中心静脉导管（CVC）、经外周中心静脉导管（PICC）、导管末端进入中心静脉的植入式给药装置（TIAP）、外周静脉导管（PVC，如中线导管）等。不包括具有独立诊断或治疗功能的导管，如血管球囊扩张导管等。

三、血管内导管同品种对比临床评价的基本原则

同品种对比的目的在于合理的使用同品种产品的临床数据作为支持申报产品临床安全有效性的证据。因此，同品种产品与申报产品是否基本等同的对比过程，也是同品种产品临床数据在何种程度上可用于支持申报产品临床安全有效性的判定过程。《医疗器械临床评价技术指导原则》已对同品种医疗器械的定义、判定原则、同品种对比的评价路径、血管内导管同品种临床数据的收集方法和分析评价方法等进行了阐述，同品种对比临床评价原则上应符合《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求。

血管内导管产品进行同品种对比时，选择的同品种产品应为已上市的，具有基本相同的适用范围和相似技术特征的产品。应从适用范围、技术特征、生物学特征三个方面进行对比，优先选择同质性较高的产品。建议首先考虑选择同类产品作为同品种产品，如确实有需要选择不同种类的产品作为同品种，或需要选择多个同品种产品时，应充分说明理由。血管内导管的同品种对比需要综合性评价，因此除了功能完全独立的组件情况外，与每一个同品种产品进行对比时建议考虑对比全部项目。

四、对比项目的基本要求

与同品种产品具体对比项目应符合《医疗器械临床评价技术指导原则》中的要求，应其中需关注细分项目下的以下内容：

（一） 基本原理

血管内导管产品基本原理主要为建立血管与外界的液体或其他物质通路，但由于导管放置位置以及导管末端在人体中到达的解剖学位置不同，导致临床预期用途和风险不同，因此需详细说明并对比导管作用的解剖学部位，其中还应重点说明并对比导管末端到达的解剖学部位。此外，由于产品设计上的差异所带来的不同功能，其实现功能的原理也应进行详细对比。例如特殊设计的末端构型实现降低血管损伤的原理，或带有涂层的设计减少蛋白纤维鞘/导管血栓的原理等。

（二） 结构组成

目前已申报注册的同一类导管基本结构较固定，区别主要是分腔数量、各腔大小分布区别；接头种类的区别；导管末端开孔位置和数量区别、涂层的区别等。

（三） 生产工艺与制造材料

血管内导管应主要对比产品的与人体直接或间接接触的原材料，包括导管、延长管、接头、涂层、墨水、颜料、不透射线物质等的材料化学名称。同时血管内导管的制管、分腔、末端处理、涂层等工艺会对产品性能产生影响，也可能直接影响到产品的临床安全有效性。注册申请人可分析工艺的差异，并提交支持性资料证明差异不对临床产生不利影响，也可通过申报产品自身非临床和/或临床证据评价产品是否达到要求。

（四）性能要求

血管内导管应根据产品种类，符合YY0285系列中适用的强制性行业标准，再根据产品的设计特征对比相应的技术要求。多数情况下，行业标准中有明确接受阈值时，该性能可不进行对比，如化学性能中的紫外吸光度、环氧乙烷残留量等项目和生物性能中的无菌、细菌内毒素等项目，其他常用需进行对比的性能根据产品种类可能包括但不限于：

* 导管尺寸（应包括内径、外径、有效长度。水合导管应提供水合前后有效长度。带有球囊的导管应包括球囊直径与充盈压力关系。）
* 分腔情况（包括数量、形状、内径）
* 末端构型（包括末端形状、开孔形态、开孔数量、开孔位置等）
* 是否为水合导管
* 导管刚性
* 导管伸长率
* 射线可探测
* 耐腐蚀性
* 流速（应包括各管腔、各额定压力下的流速）
* 管腔标识
* 距离标识
* 导管各部分峰值拉力（包括末端、管状部分、导管座或连接器与管路之间的每个连接处及各管状部分之间的连接处）
* 接头（包括类型、尺寸、形状等）
* 座的构型
* 耐压性能/爆破强度
* 抗负压性能/导管瘪扁
* 耐弯曲疲劳
* 涂层性能（包括涂层均匀性、可靠性、涂层功能相关指标等）

（五）适用范围

对比应包括：适用人群、适用部位、与人体接触方式、适应症、适用的疾病阶段和程度和使用环境。

（六） 使用方法

例如应关注不同导管临床使用的预处理方法的差异，导管的预处理可能包括弯曲、剪切、涂层激活等。再如应关注不同置管方法的对比，使用盲穿加X射线定位方法和心电监测下的置管术对比，配用器械、置管手术时间和精准度会有差异。上述操作方法的差异可能导致临床的风险和受益也会有所不同。

（七）禁忌症

根据血管内导管的种类，分别对比绝对禁忌症和相对禁忌症（如适用）。

（八）防范措施和警告

对比包括但不限于：已知不良反应如并发症（术中、术后）、药物相容性警示信息、增塑剂警示信息、可能的误操作或性能失效（如防针刺伤功能失效）下的处理方法等。

（九）说明书

应重点关注禁忌症、警示信息、操作注意事项、已知不良事件、药物相容性的差异。

除已要求的对比内容外，需要考虑申报产品和同品种产品特征增加或选择对比项目。对不适用项目应详细阐述其不适用的理由。

五 差异分析及同品种产品数据的使用

经与同品种产品详细对比后，所有的差异均应逐一分析，提供支持性资料，并提交相应非临床或临床证据证明该差异不对产品的临床使用产生不利影响，资料的提交形式和要求应符合《医疗器械临床评价技术指导原则》。同一类的血管内导管（如CVC间，PICC间）在性能指标方面常见有差异，有时这些差异可能没有绝对的优劣。例如，有的产品会降低导管的壁厚和峰值拉力，以求达到更高的管腔流速；也有的产品为了达到更高的爆破压力，而选用更硬质的导管材料，因此可能会增加导管末端对血管壁的损伤风险。因此临床评价需要综合考虑产品的临床风险受益。在分析这些差异时，首先无论差异如何，产品原则上都应满足强制性标准中规定的指标数值。第二，若差异存在于一些在国家和/或行业标准中未给出限值的指标，注册申请人可选择采用进行相同检测方法下实测值进行对比，也可以从是否能够满足临床使用需求的角度论述流量的差异是否对临床使用产生不利影响。如流量要求，通常标准中规定了该项目标称值允差和测定方法，但未规定流量标称值，是由注册申请人根据产品设计自定义限值，注册申请人可在相同方法下测量申报产品与同品种产品的实测数值进行对比，也可提供申报产品的自身数据证明其安全有效性。第三，一些未列入标准或产品技术要求，但是对产品性能、生产控制或临床使用极为重要的指标也应进行对比分析，例如一些动脉导管的防逆流性能等。

由于血管内导管实现临床功能的原理主要为建立符合临床流量需求或其他物质输送需求的人体血管与外界通路，因此在有效性方面较易通过同品种产品对比得出结论。通常情况下，除了抗感染、抗血栓涂层的安全有效性外，多数情况可通过非临床数据证明与同品种产品的差异不产生不利影响。

血管内导管的安全性指标如导管相关感染、血栓发生率等，以及上述的抗感染、抗血栓涂层的有效性指标，通常需要较大的样本量才能够得出统计学结论，并且临床结局与患者情况、手术方式、术后护理紧密相关，在严谨设计的上市前临床试验中不易体现产品用于真实世界的情况。因此相较于同品种产品上市前的临床试验生成的小规模临床数据，上市后的临床应用中产生的数据更适于辅助判定产品安全性。由于发生感染、血栓的影响因素复杂，在评价同品种产品临床资料时，不良事件与导管相关性的判定描述和判定依据尤为重要。另外流行病学数据对血管内导管产品临床使用的安全性评价具有较好的指导意义，建议注册申请人收集最新的血管内导管或其中某一类产品的感染发生率、感染病死率等数据，与同品种产品或申报产品的已有安全性临床数据进行对比。

多数血管内导管产品临床应用广泛，使用量大，同时产品设计相对成熟，对比出的差异不一定是单一产品所面临问题，而是同具有相同特征的同一类产品所面临的问题，因此同品种产品上市后的临床数据可除搜索已选用的同品种产品临床数据外，建议对有相同特征的同一类产品进行数据收集，从而支持申报产品的临床安全有效性。例如，抗感染涂层的临床作用，可以通过模拟实验及上市前临床试验对拔管后细菌定植情况评价其抗细菌定植的效果，但减少细菌定植这一指标是否与降低导管相关感染率这一临床结局有关联，是否从而降低导管相关感染率，仅通过上市前临床试验很难得出的结论。若注册申请人宣称涂层具有降低感染的作用，可以考虑使用同类涂层的血管内导管上的临床数据，结合血管内导管流行病学报告，得到适当的证据。再如对比透析用CVC产品时，再循环率的差异可以通过收集透析用CVC产品已有临床数据，辅助判断目前控制CVC再循环率的当前行业水平。

同品种对比临床评价是临床评价的其中一种路径，可与其他路径如临床试验等共同使用，对产品进行综合临床评价。

六、参考文献

[1]《医疗器械临床评价技术指导原则》

[2]《血管内导管相关感染的预防与治疗指南》(2007版)

[3]《Guidance On Premarket notification [510(K)] Submission For Short-Term and Long-Term Intravascular Catheters》(1997) FDA

[4]《输液治疗实践标准》美国静脉输液护理协会(Infusion Nursing Society，INS)

[5] Implanted Blood Access Devices for Hemodialysis - Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff；June 28, 2013；CDRH FDA.

[6]《血液净化标准操作规程》（2015版）

[7]《血液透析血管通路临床实践指南》

[8]《中国血液透析用血管通路专家共识》（第1版）

[9] 《血管内导管相关感染诊疗指南》IDSA（2009增补版）

七、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

附录1

**血管内导管产品同品种对比中一些常见情形举例**

（一）不同留置时间的血管内导管间对比

如CVC根据置管方式和留置时间可分为隧道式和非隧道式，一般情况下企业宣称隧道式导管植入时间大于30天，部分产品植入时间可超过1年，非隧道式导管植入时间小于30天。由于这两种产品的有效性相关的临床及非临床指标具有可比性，且临床试验中短期观察时间点和安全性指标均相同，因此二者可考虑相互作为同品种产品。隧道式导管由于在体内植入时间长，因此在选用非隧道式作为同品种产品进行对比时，还应补充证据证明大于30天植入的安全有效性。

（二）带有涂层和不带有涂层的血管内导管间对比

目前涂层按功能分主要有增加润滑性能、抗细菌定植/抗感染、抗血栓三种功能。当选用不带有涂层的血管内导管作为同品种产品时，其涂层差异是否带来不利影响可通过带有涂层的血管内导管的自身数据或其他证据（如同种涂层临床数据等）进行证明。

（三）使用不同主要原材料的血管内导管间对比

一般情况下不同材料的同种血管内导管，由于其物理、化学、生物性能均需要符合YY0285系列相关标准，同种导管间其性能具有可比性，因此不同材料的同种导管可作为同品种产品。由于材料特性导致的差异，如不同可沥滤物的控制、材料安全性等指标可通过申报产品自身数据或其他证据，如同种材料的临床应用情况等，证明上述差异不带来不利影响。

当难以获得同品种产品部分原材料信息时，也可将无法进行对比的部分作为差异项，参照上述原则提供申报产品自身数据或其他证据证明该差异不带来不利影响。

（四）不同临床置管操作方法的血管内导管间对比

例如PICC产品可使用常规在X射线定位的置管术（盲穿法）和心电监测下的置管术，前者较高程度依赖于医生的临床操作经验，后者可在导丝末端到达预期位置附近时提供信号引导。若注册申请人宣称使用后者方法能够降低误穿等术中并发症的风险，提高导管末端到达预期位置的精确度，减少手术时间，减少医生与患者的射线暴露时间等，应单独提供置管有效性的证据。而二者术后CVC的临床安全有效性的评价基本与术中导引措施的差异无直接关联，因此可互相作为同品种产品。

（五）导管包产品与单独血管内导管产品间对比

一般情况下，其中血管内导管作为导管包中最主要组件，与同种单独血管内导管产品可互相作为同品种产品。导管包中的血管内导管可能经过二次灭菌，与单独血管内导管产品此方面差异，可通过灭菌验证报告证明二次灭菌不对CVC产生不利影响。导管包中的附件大部分已列入豁免临床试验目录，因此附件也可选用其他评价路径进行评价。

（六）植入式给药装置不同导管末端植入位置产品间对比

植入式给药装置的导管末端可植入静脉、动脉、腹膜内或椎管内（鞘内/硬膜外）等部位，仅用于非血管内的适应症的产品也可参照本指导原则进行临床评价。导管末端植入位置不同的产品也可以作为同品种产品进行对比，其中应重点对比适应症、产品结构、末端构型、流量等方面的差异，提供不对临床使用产生不利影响的证据。

（七）不宜作为同品种产品的情况

血液净化用CVC和输液用CVC，由于两者在适应症、适用人群、检测项目、生物学评价、临床使用、已知不良事件等各方面均不相同，是两个不同的产品，因此血液净化用CVC和输液用CVC互相不宜作为同品种产品。

附录2

血管内导管产品相关的强制性标准列表

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **序号** | **标准名称** | **适用情况** |
| 1 | YY0285.1-2017《血管内导管 一次性使用无菌导管 第1部分：通用要求》 | 血管内导管的通用要求，强制性标准，应贯彻执行。 |
| 2 | YY0285.2-1999《血管内导管 一次性使用无菌导管 第2部分：造影导管》 | 血管造影导管的专项标准，强制性标准，血管造影导管产品应贯彻执行。 |
| 3 | YY0285.3-2017《血管内导管 一次性使用无菌导管 第3部分：中心静脉导管》 | CVC产品的专项标准，强制性标准，CVC产品应贯彻执行。 |
| 5 | YY0285.5-2018《血管内导管 一次性使用无菌导管 第5部分：套针外周导管》 | 静脉留置针等产品的专项标准强制性标准，带有套针的外周血管用导管产品应贯彻执行。 |
| 6 | YY0285.6-xxxx《血管内导管 一次性使用无菌导管 第6部分：皮下植入式给药装置》（送审稿） | TIAP产品的专项标准强制性标准，TIAP产品应贯彻执行。 |
| 7 | YY0581.1-2011《输液连接件 第1部分：穿刺式连接件（肝素帽）》 | 血管内导管若带有肝素帽，应贯彻执行。 |
| 8 | YY 0581.2-2011《输液连接件 第2部分：无针连接件》 | 血管内导管若带有无针连接件，应贯彻执行。 |

附录3

血管内导管典型产品概述

（一）中心静脉导管（CVC）

CVC是指可经由颈内静脉、股静脉或锁骨下静脉等插入中心静脉系统，用于血液净化、液体输注、抽取血样、测量中心静脉压的血管内导管。根据置管方式可分为隧道式和非隧道式，根据产品结构可分为单腔、双腔、三腔等。根据其用途可分为血液净化用CVC和输液用CVC，其中前者包括血液透析、透析滤过等血液净化用CVC，后者包括输液、测压等用途CVC。

（二）经外周中心静脉导管（PICC）

PICC是指可经由外周静脉，如贵要静脉、肘正中静脉、头静脉和肱静脉等插入中心静脉系统，用于液体输注、抽取血样的血管内导管。

（三）植入式给药装置（TIAP）

植入式给药装置或称完全植入式输液港（TIAP）（简称“输液港”）是一种长期留置于人体内的输液装置，一般由皮下植入式输液港（以下简称“港体”）、导管两部分组成，部分产品带有独立的连接件。其中港体与连接件植入皮下，导管可植入静脉、动脉、腹膜内或椎管内（鞘内/硬膜外）等部位，为患者建立长期液体通路，可经皮反复穿刺港体的注射座向人体内输注药物或抽吸体液，适用于需要进行化疗、营养支持、腹水或胸腔积液抽吸引流、疼痛管理、采血及其他临床需反复输注或抽吸的患者。

（四）静脉留置针（IV-Caths.）

静脉留置针或称静脉套管针，针芯与外套管一同穿刺入外周静脉后，将针芯抽出，外套管留置在血管中建立与外界的液体通路，进行输液或血样采集。一般留置时间为72小时。