体外膜肺氧合系统临床评价

注册审查指导原则

（征求意见稿）

本指导原则旨在指导注册申请人对体外膜肺氧合系统临床评价的资料准备，同时也为技术审评部门提供参考。

本指导原则是对体外膜肺氧合系统的一般要求，注册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注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供注册申请人和技术审评人员使用的指导性文件，但不包括审评审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

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，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，相关内容也将适时进行调整。

一、总体要求

体外膜肺氧合[[1]](#footnote-1)医疗器械产品分为体外膜肺氧合设备和体外膜肺氧合器具，可通过同品种临床评价路径开展临床评价，即基于与已上市产品的全面对比，以及科学设计的、高质量的、可靠的台架试验、动物试验，和/或一定样本量的临床试验开展临床评价。

二、适用范围：

体外膜肺氧合设备一般由控制台（电源、控制面板、电池组）、泵驱动器、传感器盒、流量传感器、压力传感器、温度传感器等组成；体外膜肺氧合器具通常包括膜式氧合器、泵头、体外循环管路等部分。按照《医疗器械分类目录》，体外膜肺氧合系统属于子目录“10-输血、透析和体外循环器械”中的“一级产品类别05-心肺转流设备”和“一级产品类别06-心肺转流器具”。05-心肺转流设备具体涉及三个二级产品类别：01-心肺转流用泵、02-心肺转流监测设备、04-体外心肺支持辅助系统。06心肺转流器具具体涉及三个二级产品类别：01-氧合器、06-心肺转流用管路及接头、07-离心泵头。

从产品适用范围角度划分，本文件适用于为患者手术期间提供心肺旁路（Cardiopulmonary bypass, CPB）体外循环支持的体外膜肺氧合系统，以及用于支持成人患者6小时以上体外循环的体外膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation，ECMO）系统。

本文件不适用于带有静脉-静脉体外膜肺氧合（veno-venous ECMO，VV-ECMO），静脉-动脉体外膜肺氧合（venous-arterial ECMO，VA-ECMO）模式以外的应用模式的ECMO设备，如VAV等模式。

三、同品种临床评价的基本要求

（一）同品种产品的选择

注册申请人通过同品种比对方式开展体外膜氧合设备和器具的临床评价时，可选用一个或多个同品种产品进行比对，宜优先选择与申报产品适用范围相同、技术特征相同或尽可能相似的产品作为同品种产品。

（二）适用范围及临床使用相关信息的对比

ECMO设备适用范围一般描述为：该产品在体外循环过程中提供动力及安全监测，与兼容的一次性使用耗材联合使用，实现肺或心肺功能辅助支持。该产品适用于急性呼吸衰竭或急性心肺功能衰竭、其他治疗方法难以控制并有可预见的病情持续恶化或死亡风险的成人患者。

ECMO器具，以膜式氧合器为例，适用范围一般描述为：该产品预期可用于6小时以上的体外循环方式进行血液的氧合及二氧化碳的排出，以支持呼吸和/或循环功能，最长可提供XX天的体外循环支持。该产品适用于急性呼吸衰竭或急性心肺功能衰竭、其他治疗方法难以控制并有可预见的病情持续恶化或死亡风险的成人患者。

CPB器具适用范围一般可参考如下描述：适用于的患者，体外循环手术（时间不超过6小时）中血液的氧合和二氧化碳的排除，并调节血液温度。静脉贮血器系统用于收集、存储和过滤血液。

CPB设备适用范围一般可参考如下描述：该产品适用于的患者体外循环手术（时间不超过6小时）中在提供动力及安全监测，与兼容的一次性使用耗材联合使用，实现肺或心肺功能辅助支持。

对比申报产品和同品种产品在适用范围以及临床使用相关信息的相同性和差异性，建议重点考虑以下内容（包括但不限于）：适用的人群（如年龄、体重）、使用环境（如医疗机构）、膜式氧合器最长可支持时间等。

（三）技术特征的对比

1.基本原理

包括工作原理（如血流驱动方式等）和作用机理，膜式氧合器等器具包含涂层的还需阐明所带涂层的作用原理。

2.结构组成

可包括各功能模块（如离心泵控制模块、驱动模块）、附件装置（如紧急驱动装置、手摇驱动装置）、电源、膜式氧合器、泵头、血液管路套件、预充套装（预充袋及管路）和气体管路等。

3.产品功能性能

此部分为便于注册申请人理解，分拆为设备与器具分别进行表述，但相关参数的对比均指与兼容配用的设备与器具组成系统进行测试获得的数据。

（1）体外膜肺氧合设备功能性能

按照产品具备的临床功能，将对比项目划分为体外循环的动力支持与控制，体循及患者状态的监测与报警、运行性能、其他临床功能。

体外循环的动力支持与控制部分，需对比所具备的一是应用模式，如静脉-静脉体外膜氧合（veno-venous ECMO，VV-ECMO），静脉-动脉体外膜氧合（venous-arterial ECMO，VA-ECMO）；二是各应用模式下的泵运行模式，如转速控制模式、流量控制模式，特殊运行模式（紧急模式、零流量模式等）。三是各应用模式下的控制参数，包括转速、流量、搏动频率（如适用）等，说明可设置范围、步进、误差、默认设定值等。

运行性能一般考虑泵压降、泵温升（离心泵适用）等。

体循及患者状态的监测与报警部分，需对比申报产品与同品种产品的监测范围、精度，报警设置的范围、默认值、报警类型（如视觉报警、听觉报警）等。包括流量、转速、压力、温度、气泡检测等。

若申报产品还包括其他临床功能也需进行对比分析，如泵紧急驱动、网电源供电中断保护等。

（2）体外膜肺氧合器具相关性能参数

需考虑对比氧合纤维膜面积、热交换纤维膜面积、预充体积、血流量范围、最大额定压力、最大水通路压力、密合性、接头、血液容积、氧气和二氧化碳转换率、热交换系数，涂层要求（包括涂层完整性、覆盖率、稳定性、定量）等。带有有源组件的膜式氧合器的ECMO套包，还需对比相应有源组件的性能要求。

4.软件功能（如适用）

重点对比特殊的临床功能（反馈调节算法、患者状态评估算法、零流量、流量限制等）。

5.与人体接触部分的制造材料

重点对比申报产品与同品种医疗器械氧合纤维、涂层材料等，若为已经上市应用的纤维膜和涂层，可予以明确。

（四）差异部分的安全有效性证据

将申报产品与同品种医疗器械按照上述要求进行对比后，针对差异部分，可通过台架试验、动物试验以及临床试验证明申报产品的安全有效性。

1.台架测试

一般需考虑流量性能-预充容量检测、气体传输速率、血细胞损伤、泵头分析（包括剪切应力图、泵头产热分析）、膜式氧合器中空纤维膜的理化性能等测试试验，有特殊功能的或带有涂层的产品亦需进行相关测试验证（如零流量模式，P1压力限制、涂层特性等）。

2.动物试验

通常情况下，ECMO/CPB设备或氧合器的差异部分安全有效性需考虑提供动物试验证据。需要开展动物试验的情形，可采用单组试验设计，抗凝方案的设定与实施需符合临床公认原则。ECMO膜式氧合器等宣称的最长使用时间可在动物试验中确认，不需基于临床试验结果验证产品的最长使用时间。

（1）动物模型和数量

成人使用的CPB/ECMO系统动物试验验证，动物模型宜选择大型动物，如成年绵羊；用于儿童（低体重）人群的CPB系统动物试验验证中需考虑采用合适的动物模型及流量等参数设置，例如选用幼年绵羊、猪等。

动物试验可不建立病理模型,试验动物抗凝方案的原则需与人类临床实践保持一致。VV-ECMO和VA-ECMO不同应用模式需分别进行动物试验验证。当申报产品包含膜式氧合器，不同模式下建议提供5例动物试验研究。当申报产品不包含膜式氧合器，如仅为体外膜肺氧合设备，不同模式下动物试验数量原则上可为3~5例。对于体外膜肺氧合设备预期可配用的已上市泵头和/或膜式氧合器，动物试验需具有可覆盖性。

（2）动物试验观察时间点

动物试验最长观察时间点的设置需考虑膜式氧合器等最长使用时间，并考虑一定的安全范围，例如，对于ECMO氧合器产品，动物试验观察时间可考虑为临床使用时间上限的2倍。同时，需明确基线、中间时间点直至最长观察时间等各观察时间点的设置依据。

（3）评价指标

动物试验中主要对如下方面确认，血栓形成和溶血、血流动力学稳定性、感染、组织不良反应、器官功能障碍、血小板减少/增多、血液稀释、血管损伤等情况，原则上评价指标设置需至少包括：

生化检测方面：如血小板计数、纤维蛋白原水平、红细胞压积、血红蛋白水平、血红细胞计数、血浆游离血红蛋白C-反应蛋白等；

血流动力学稳定性：包括平均动脉压、中心静脉压、氧合器压力差；

氧合性能：气体交换效果（O2输送与CO2排出），动静脉氧分压；

尸检检查：包括血管内血块、血栓、气体栓塞、血管损伤、出血情况等。观察的血管建议考虑靶血管等；观察的组织器官一般包括脑部、肝脏、肾脏、脾脏、肠道、心脏和肺部等；还需观察体外膜肺氧合器具（插管、泵头、膜式氧合器、管路）是否存在血块、血栓等；

组织病理学检查：一般包括肺脏、 心脏、 肝脏、 肾脏和大脑等；

其他安全性指标：包括不良事件、机械故障、泄露、涂层损失等。

（4）接受标准

注册申请人需充分论述试验结果的临床可接受性。生化检测及血流动力学稳定性等指标的接受标准，原则上可综合考虑试验动物基线数据和正常生理范围等。

原则上，动物试验不宜出现气体栓塞（包括管路无气泡、肺部无局部缺血等），严重血栓栓塞（如大于3mm3的血栓和/或可引起明显症状或危及生命的栓塞），靶血管不宜出现闭塞，脑、肝、肾、脾、心、肺等观察部位不宜出现血栓栓塞或出血，肉眼观察下靶血管壁不宜存在损伤迹象。若出现上述情况，注册申请人需充分论述可能的原因、与器械的相关性，以及结果的临床可接受性。

3.临床试验

（1）试验目的

通常情况下，ECMO设备或氧合器的差异部分安全有效性需在同品种临床评价路径下，基于与已上市产品的全面对比，在台架试验和动物试验基础上，考虑提供一定样本量的临床试验证据。

（2）试验设计

临床试验可考虑单组设计，注册申请人需预先设定临床试验结果的接受标准。

3.受试人群

受试人群需对预期使用人群具有代表性。该产品适用于急性呼吸衰竭或急性心肺功能衰竭、其他治疗方法难以控制并有可预见的病情持续恶化或死亡风险的成人患者，为患者提供体外循环，实现肺或心肺功能辅助支持。可按照现行ECMO临床诊疗规范确定受试者的入选和排除标准。

4.评价指标

（1）氧合效果评价，如动脉血氧饱和度，二氧化碳清除能力等；

（2）血流动力学评价，如泵前压力，泵后压力，膜肺后压力，平均动脉压，器械相关参数（血流量、泵速、泵压、再灌注压等）等。

（3）溶血、凝血情况，血红蛋白、血浆游离血红蛋白、总胆红素、血小板、白细胞、红细胞压积，以及泵体、氧合器或循环管路中血栓或血凝块情况，抗凝强度（肝素用量）；

（4）炎症及肝肾功能情况，如白细胞计数、C反应蛋白、纤维蛋白原（g/L）、肝功能、肾功能的血液检查项目等。

（5）治疗后患者整体的转归情况，如撤机生存率、出院生存率/出院后30天全因死亡率、平均住院时间、重症监护时间等。考虑到治疗后患者整体转归情况影响因素多样，如受患者所患疾病和基线数据的影响，申请人可分析转归情况与产品的关系。

（6）安全性指标，包括脑梗死、复发性心肌梗死、再次血运重建、肾脏替代治疗、因心衰再入院、需手术治疗的肢体缺血、感染等不良事件；设备使用期间的器械缺陷/故障情况。

（7）其他：如体外循环支持时间，设备使用期间每位受试者管路和/或氧合器平均更换数量等。

5.样本量

若申报产品包含膜式氧合器，建议临床试验样本量为30例（VA-ECMO模式为20例，VV-ECMO模式为10例）。若产品为ECMO设备（预期与已上市膜式氧合器等器具配合使用），建议临床试验的样本量为24例（VA-ECMO模式为16例，VV-ECMO模式为8例）。ECMO设备与膜式氧合器、泵头等器具的配用性，需在临床试验予以覆盖。

参考文献

[1]国家药品监督管理局.医疗器械临床评价技术指导原则:国家药品监督管理局通告2021年第73号[Z].

[2] 原国家食品药品监督管理总局.医疗器械临床试验设计指导原则:食品药品监管总局通告2018年第6号[Z].

[3]中国医师协会体外生命支持专业委员会. 成人体外膜氧合循环辅助专家共识[J]. 中华医学杂志，2018,98（12）：886-894.

[4] 中国心胸血管麻醉学会，中华医学会麻醉学分会，中国医师协会麻醉学医师分会，中华医学会呼吸病学分会，中华医学会重症医学分会. 不同情况下成人体外膜肺氧合临床应用专家共识（2020 版）[J]. 中国循环杂志,2020,35(11): 1052-1063.

[5] Extracorporeal Life Support Organization. Extracorporeal Life Support Organization. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), 2017,8.

1. 本文件不对“膜肺氧合”、“膜氧合”的用语作特别区分。参考《关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第八版 修订版）的通知》（国卫办医函〔2021〕191号）、《关于印发新型冠状病毒肺炎重症患者呼吸支持治疗和体外膜肺氧合临床应用指导方案（试行）的通知》（国卫办医函〔2020〕585号）的术语用法，本文件一般使用“膜肺氧合”。 [↑](#footnote-ref-1)