



方案设计缺陷导致的问题及对策思考

汇报人：贺 帅



目录

CONTENTS

- 1 器械临床试验的特点
- 2 器械方案设计要点与案例分享
- 3 方案设计流程相关思考
- 4 行业展望



Part 1

器械临床试验的特点



器械临床试验的定义

器械临床试验定义

指在具备相应条件的临床试验机构中，对拟申请注册的医疗器械在正常使用条件下的安全有效性进行确认的过程。

临床试验

是以受试人群（样本）为观察对象，观察试验器械在正常使用条件下作用于人体的效应或对人体疾病、健康状态的评价能力，以推断试验器械在预期使用人群（总体）中的效应。

Patient Exam Table



Blood Pressure Cuff



Contact Lens



Heart Valve



STENT



Stethoscope



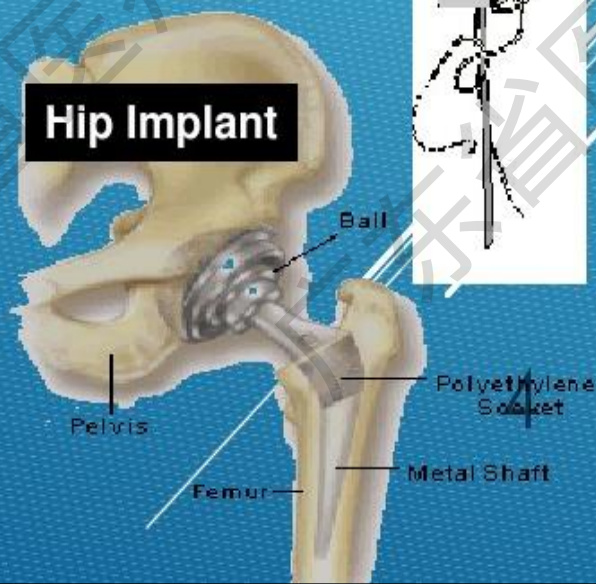
Pacemaker



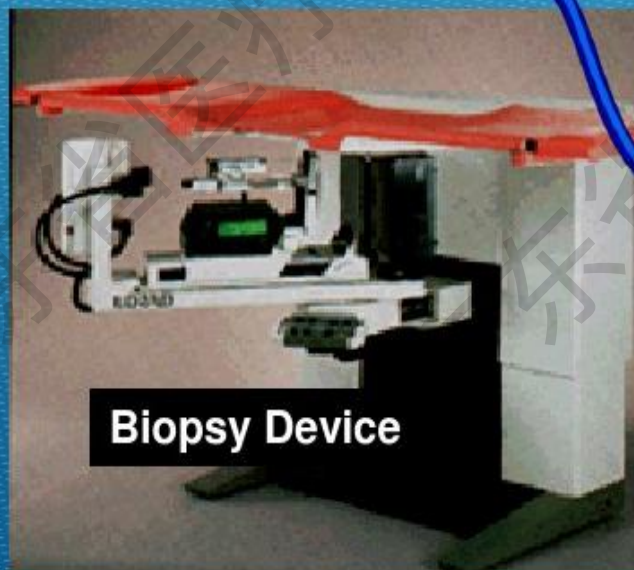
Infusion pump



Hip Implant



Biopsy Device



Test Strips





器械临床试验的特点



01

器械种类繁多，不同类别之间千差万别。



02

器械临床试验客观评价指标少，往往依赖主观评价指标多。



03

周期短、更新换代快，导致试验设计必须急功近利。



04

设计内容虽简单，情况复杂。对照组的选取、盲法设计、特色情况无法随机、伦理审查等



05

行业标准滞后，专家共识较少，指导原则欠缺。



06

临床试验专业人才缺乏，大行业投入少。



Part 2

器械方案设计要点及案例



质量源于设计！

医疗器械临床试验方案范本

方案编号：

× × × 临床试验方案

试验用医疗器械名称：

型号规格：

试验用医疗器械的管理类别：

需进行临床试验审批的第三类医疗器械 是 ☐ 否 ☐

中国境内同类产品 有 ☐ 无 ☐

方案版本号和日期：

临床试验机构：

研究者：

申办者：

代理人：

共22条

(一) 试验设计

1.试验目的

2.试验方法选择及其理由

3.减少、避免偏倚的措施

4.试验用医疗器械和对照用医疗器械/对照诊疗方法（若有）

5.受试者选择（包括必要时对照组的选择）

（1）入选标准

（2）排除标准

（3）停止试验/试验治疗的标准和程序

（4）入组时间

（5）临床试验的预期总体持续时间及其确定理由

（6）每位受试者的预期参与持续时间

（7）临床试验所需的受试者数量

6.有效性评价方法

（1）有效性参数的说明

（2）评价、记录和分析有效性参数的方法和时间选择

7.安全性评价方法

（1）安全性参数的说明

（2）评价、记录和分析安全性参数的方法和时间选择



一、试验目的

综合试验器械特征、临床需求、非临床研究情况、同类产品的临床数据等因素，设定临床试验目的。

01

更关注试验器械的疗效是否可满足临床使用的需要时

02

更关注试验器械的安全性是否可满足临床使用的需要时

03

当已上市器械适用人群发生变化时（如治疗类呼吸机在已批准的适用于成人的基础上新增适用于儿童的适用范围）

04

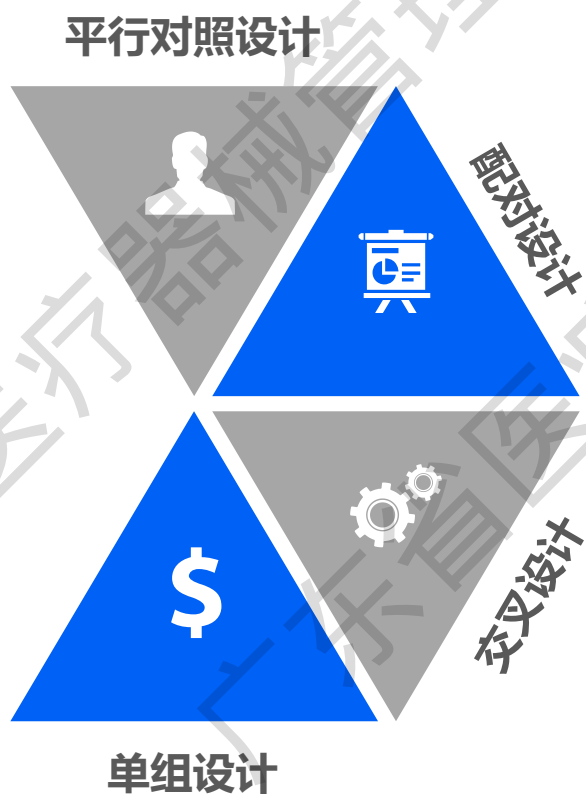
当已上市器械发生重大设计变更时，可根据变更涉及的范围设定试验目的

05

当已上市器械的使用环境或使用方法发生重大改变时（已上市的植入式心脏起搏器通常不能兼容核磁共振检查，如申请兼容核磁共振检查）



二、试验设计类型



平行对照设计

随机、双盲、对照

配对设计

同一受试对象的两个对应部位同时接受试验器械和对照治疗

交叉设计

每位受试者按照随机分配的排列顺序，先后不同阶段分别接受两种或两种以上的治疗/诊断

单组设计

单组试验的实质是将主要评价指标的试验结果与已有临床数据进行比较



1、随机化

- 随机化是平行对照、配对设计、交叉设计等临床试验需要遵循的基本原则，指临床试验中每位受试者均有同等机会（如试验组与对照组病例数为1:1）或其他约定的概率（如试验组与对照组病例数为n:1）被分配到试验组或对照组，不受研究者和/或受试者主观意愿的影响。
- 随机化是为了保障试验组和对照组受试者在各种已知和未知的可能影响试验结果的基线变量上具有可比性。



2、盲法

- 盲法是控制临床试验中因“知晓分组信息”而产生偏倚的重要措施之一，目的是达到临床试验中的各方人员对分组信息的不可知。
- 根据设盲程度的不同，盲法可分为完整设盲、不完整设盲和不设盲。
- 基于器械及相应治疗方式的固有特征，完整设盲是不可行的情况下：
 - （1）在完成受试者筛选和入组前，受试者和研究者均不知晓分组信息（即分配隐藏）
 - （2）在伦理许可的前提下，受试者在完成治疗前，不知晓分组信息；
 - （3）采用盲态数据审核。



3、对照

- 对照包括阳性对照和安慰对照（如假处理对照、假手术对照等）。
- 阳性对照需采用在拟定的临床试验条件下疗效肯定的已上市器械或公认的标准治疗方法。
- 对于治疗类产品，选择阳性对照时，优先采用疗效和安全性已得到临床公认的已上市同类产品。
- 如因合理理由不能采用已上市同类产品，可选用尽可能相似的产品作为阳性对照，其次可考虑标准治疗方法。
 - ① 对于部分临床上尚无有效治疗方法的疾病，其标准治疗方法可为对症支持治疗
 - ② 在试验器械尚无相同或相似的已上市产品或相应的标准治疗方法时，若试验器械的疗效存在安慰效应，试验设计需考虑安慰对照。
 - ③ 若已上市产品的疗效尚未得到临床公认，试验设计可根据具体情形，考虑标准治疗方法对照或安慰对照。



二、试验设计类型（案例1）

验证某诊断用电生理导管有效性和安全性

1 用途

主要用于诊断为严重心律失常或其它方法不能确诊的持续性心律失常患者

3 设计

自身对照，即在同一受试者身上使用试验器械和对照器械，即将试验导管置入心脏内不同位置，同步记录各个部位的心内电图，进行测量和分析，随后将试验导管拔除，马上再置入对照导管，比较两次测量和分析的结果是否一致

2 主要评价指标

试验器械和对照器械心内标测一致率

4 建议

参照《心脏射频消融导管产品注册技术审查指导原则》，采用随机、平行对照试验设计，按照随机分组的方法将不同的受试者分入试验组和对照组，采用消融术后即刻成功率作为主要评价指标，术后1个月、3个月、6个月、12个月进行随访观察。



二、试验设计类型（案例2）

验证某理疗仪的有效性和安全

1 主要评价指标

痛疼量表（包括关节牙痛、活动范围等）。

3 对策讨论

使用统一标签遮挡logo实现双盲设计。

2 设计

单盲对照试验，对照产品和试验产品虽然外观相似，但有明显的logo，所以无法设盲。

4 建议

第三方评价，仪器操作者和评价者分开，实现真正的双盲。



二、试验设计类型（案例3）

某环抱式肋骨接骨器随机、平行对照临床试验

1 设计

试验方案要求在患者骨折的肋骨上使用试验用器械，但在操作过程中，申办者只要求在一根骨折的肋骨上使用免费的试验器械或对照器械，在其余骨折使用医院常规接骨器。

3 存在问题

一般伤情较轻的肋骨骨折，患者多采用保守治疗；符合入组条件的受试者多为坠落伤，车祸伤，外力殴打伤等，多根肋骨骨折情况。导致同一受试者使用了三种接骨器。

2 主要疗效指标

内固定有效性和骨性愈合。次要疗效指标有手术时间、住院时间、胸廓畸形恢复时间、机械通气时间、胸痛和肺功能恢复情况。

4 建议

严格随机（区组随机）。



三、受试者的选择



根据试验器械预期使用的目标人群，确定研究的总体。



综合考虑对总体人群的代表性、临床试验的伦理学要求、受试者安全性等因素，制定受试者的选择标准，即入选和排除标准。



入选标准主要考虑受试对象对总体人群的代表性，如适应症、疾病的分型、疾病的程度和阶段、使用具体部位、受试者年龄范围等因素。



排除标准旨在尽可能规范受试者的同质性，将可能影响试验结果的混杂因素（如影响疗效评价的伴随治疗、伴随疾病等）予以排除，以达到评估试验器械效应的目的。



三、受试者的选择（案例1）

XX治疗仪

01

入选人群：腰或膝关节退行性病变或关节炎患者。

02

主要评价指标：每次治疗后进行VAS疼痛量表评分。

03

结果：比较多的受试者出现疼痛加重（是治疗无效，还是疾病进展？）。

04

原因：因入组的为门诊患者，大多在入组之前均有服用止痛药，但入组后要求停止服用此类药物，导致疼痛加重。

05

对策讨论：在排除标准中添加“治疗前3天内有服用止痛药物”，入组的受试者统一服用同一种止痛药。

06

对策弊端：入组困难，需要来就诊的病人往往都有服药，另外，统一服用同一种止痛药，不同的人对止痛药的治疗效果本身就不一样。

07

建议：持续使用非甾体止痛药1周以上，效果稳定，但仍有疼痛的患者。入组后持续服用原来的止痛药，剂量不调整。



三、受试者的选择（案例2）

康复科XXX可穿戴式血栓治疗仪

1 用途

预防深静脉血栓。

2 入选标准

所有存在深静脉血栓风险患者。

3 存在问题

没有对深静脉风险等级进行分类，干扰因素太多。

4 建议

只入组某一类的深静脉血栓风险患者。



四、评价指标

(一) 主要评价指标和次要评价指标

- 01 与试验目的有本质联系的、能确切反映器械疗效或安全性的指标
- 02 应尽量选择客观性强、可量化、重复性高的指标，应是专业领域普遍认可的指标，通常来源于已发布的相关标准或技术指南、公开发表的权威论著或专家共识等。
- 03 临床试验的样本量基于主要评价指标的相应假设进行估算。
- 04 临床试验的结论亦基于主要评价指标的统计分析结果做出。
- 05 主要评价指标通常只有一个，特殊情况可增加。
- 06 次要评价指标是与试验目的相关的辅助性指标。在方案中需说明其在解释结果时的作用及相对重要性。



四、评价指标

(二) 复合指标

按预先确定的计算方法，将多个评价指标组合构成一个指标称为复合指标。

01

当单一观察指标不足以作为主要评价指标时，可采用复合指标作为主要评价指标。

02

以冠状动脉药物洗脱支架的临床试验为例，主要评价指标之一为靶病变失败率。

03

靶病变失败定义为心脏死亡、靶血管心肌梗死以及靶病变血运重建三种临床事件至少出现一种，即为复合指标。



四、评价指标

（三）替代性评价指标

在直接评价临床获益不可行时，可采用替代指标进行间接观察。

是否可采用替代指标作为临床试验的主要评价指标取决于：

- 01 替代指标与临床结果的生物学相关性；
- 02 替代指标对临床结果判断价值的流行病学证据；
- 03 从临床试验中获得的有关试验器械对替代指标的影响程度与试验器械对临床试验结果的影响程度相一致的证据。



四、评价指标

（四）主观指标的第三方评价

01

只能时选择主观评价指标作为主要评价指标；

02

成立独立的评价小组，由不参与临床试验的第三者/第三方进行指标评价；

03

明确第三者/第三方评价的评价规范。



四、评价指标（案例1）

某氢氧气雾化机用于辅助治疗 COPD（慢性阻塞性肺疾病）急性发作患者的多中心、随机、平行对照、双盲的临床研究。

1、入组的受试者均为 COPD 急性发作患者。

2、对照器械为与试验器械外观相同的医用分子筛制氧机，试验组和对照组在基础治疗的基础上，分别给予受试者吸入氢氧混合气体治疗和同等流量吸氧治疗。

3 评价指标

根据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》采用CAT和Mmrc问卷进行症状和呼吸困难程度评估（包括呼吸困难、咳嗽与咳痰、胸部症状）

4 建议

COPD是以持续气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病，伴随呼吸困难，咳嗽，咳痰。肺功能是评估气流受限程度的重要指标。以 FEV1 占预计值%为分级标准，将 COPD 患者气流受限的肺功能分级分为 4 级。FEV1 占预计值%是指南推荐的量化的客观性指标，推荐作为主要疗效指标。



五、伦理问题

受试者的安全保障与权益

受试者的知情权

知情同意书的书写规范



五、伦理问题（案例1）

某糖化血红蛋白检测试剂

按 1:1 的比例选择糖尿病和非糖尿病受试者。

另外抽取末梢血，用于试验试剂和对照试剂快速检测，当结果不一致时，以第三方验证结果为准

方案要求抽取静脉血备用，采用医院常规检查方法检测作为第三方验证。

4 建议

该方案有违伦理。建议第三方检测也使用市场销售的快速检测试剂盒。



五、伦理问题（案例2）

某检测试剂盒

方案描述为剩余样本。

知情描述为剩余样本，但3个试剂盒项目签在一个知情同意中。根据操作的SOP，3个项目需要至少0.9ml的血清，一个剩余血样根本无法实现，因此推断实际多抽了一管血。



五、伦理问题（案例3）

某检测试剂盒

在临床试验方案中，免除受试者知情同意的说明中标明“使用临床剩余样本”。

但在试验 SOP（标准操作规程）中却写明“研究者确认入选排除标准，分发量杯，收集受试者尿液样本 5ml。”

可 [redacted] 效性和安

全性评价临床试验方案

产品名称： [redacted]

规格： JK-XK-008 JK-XK-016

JK-XK-022 JK-XK-026

临床试验类别： 临床验证

实施者（申办者）： [redacted]

承担临床试验的医疗机构：

临床试验负责人（签字）：

案例分享

- “xx缝合线”项目
- 问题：方案中描述的产品规格与实际临床试验用产品规格不一致。



案例分享

眼科xxxIVD项目

方案规定试验样本为人群的眼表泪液，统一规定收集症状相对较严重的一只眼睛的泪液样本，如果两只眼睛症状一样，选择左眼。

问题：

两只眼睛症状一样时，常规临床是医生哪边方便就采哪边的泪液，左右眼分泌的泪液并无医学上的差异，规定了左眼则可能不便于研究者临床操作，导致一些没必要的方案违背。



案例分享

康复科xx治疗仪项目

器械性能评价：方案中规定评价由受试者主管医生评价器械性能。

问题：

方案对研究分工不合理，脱离实际临床。评价人与器械操作人不一致，无评价意义。

器械性能评价应为谁使用，谁来评价。临床上大部分医院都是由专业的治疗师操作器械对患者进行康复治疗，而非患者主管医生。

表2 研究流程图

评估内容	筛选期			治疗期		随访期
访视时间及时间窗	-35天至-14天	-14天至-7天	-7天至0天	手术日(0天)	术后第1天	术后7±1天
知情同意书			X			
人口学信息			X			
现病史、既往病史			X			
体格检查			X			
生命体征			X	X	X	
实验室检验:						
血常规		X			X	
尿常规		X				
血生化 ¹		X			X	
出凝血常规		X				
尿培养		X				
CRP ²					X	
PCT ²					X	
心电图			X			
胸部X线			X			
KUB	X				X	
泌尿系平扫CT	X					
超声心动图 ³			X			
术前肺功能 ⁴			X			
妊娠检查 ⁵			X			
入选/排除标准			X			
随机分组			X			
术前准备						
研究器械使用 (输尿管软镜下碎石 取石)				X		
手术视频录制				X		
手术并发症评估				X	X	X
碎石效果评估					X	
不良事件评估			X	X	X	X
完成病例报告			X	X	X	X

1: 血生化: 钠, 钾, 钙, 磷, 氯, 二氧化碳, 葡萄糖, 尿素, 肌酐, 尿酸, 谷氨酰氨基转移酶, 天冬氨酸

案例分享

时间设计不合理

泌尿外科xx项目

- 问题：研究流程中需“-14天—0天”完成“尿培养”。
- 实际临床：筛选期前基本没有做尿培养，按照方案要求唯有手术当天研究者开单，但是尿培养3-5天才能出检验结果。受试者不可能等着尿培养结果出来后才开始手术。



案例分享

泌尿外科xx项目

排除标准

- (1) 患侧合并泌尿系畸形，如肾盂输尿管连接部梗阻、输尿管狭窄等；
- (2) 经肾盂造影或CT检查证实结石主体位于肾盏憩室；
- (3) 经肾盂造影或CT检查证实结石主体位于肾下盏，同时肾下盏肾盂夹角小于30度；
- (4) 合并肾功能不全者
- (5) 妊娠或哺乳期；
- (6) 有严重的肺部疾患，哮喘或 COPD 病史者，肺功能检查提示中度以上肺功能损害；
- (7) 确诊为出血体质或处于高凝状态；
- (8) 受试者入选另一项试验用器械、药物或生物研究；
- (9) 任何不稳定的或可能危及受试者安全性及其对研究的依从性的状况，或研究者认为受试者存在其他任何不适宜参加研究的因素。

问题：排除标准第(2)(3)中，常规临床CT报告基本没有**报结石具体位置、肾下盏肾盂夹角**，大部分为研究者目测。导致原始数据难于溯源。



Part

3

方案设计流程及相关思考



位置不同、角度不同



1、关注点不一致：

申办方速度优先、机构质量优先、研究者简单方便优先。



2、理念不一致：

申办方试验优先、机构合规性优先、研究者医疗工作优先。



3、期望不一致：

申办方快捷酒店的价格五星级的服务；研究者投入少量精力高质量的结果；机构高素质、负责任的CRA、CRC完成高质量的结果。



器械方案设计相关法规

- 《医疗器械监督管理条例》 (2017.05)
- 《医疗器械注册管理办法》 (2014.10)
- 《体外诊断试剂注册管理办法》 (2014.10)
- 《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》 (2014.09)
- 《医疗器械临床试验质量管理规范》 (2016.06)
- 《医疗器械临床试验检查要点》 (2018.11)
- 《医疗器械临床试验设计指导原则》 (2015第14号)
- 《医疗器械临床试验方案范本》 (2016年第58号)
- 《医疗器械临床评价技术指导原则》 (2015第14号)
- 《医疗器械不良事件监测和再评价管理办法》 (2018.8.13 发布)
- 各类指导原则 (略)

目录

概要

缩写词与术语定义列表

1. 简介

1.1 背景

2. 研究目的

2.1 主要目的

2.2 次要目的

3. 试验计划

3.1 总体研究设计和计划

3.2 研究设计依据

3.2.1 其他考量

3.3 研究终点

3.3.1 主要终点

3.3.2 次要终点

3.3.3 安全性终点

3.4 研究持续时间

3.5 研究暂停和终止

3.5.1 在暂停试验后重新开始临床试验的程序

4. 研究人群选择

4.1 研究人群

4.2 入选标准

4.3 排除标准

4.4 招募

4.5 受试者退出治疗、评估或研究

4.6 缺失访视

5. 研究治疗

5.1 入选、随机分配和治疗分组

5.2 给予的治疗

5.3 各受试者的治疗选择和时间安排

5.4 设盲

5.5 既往和伴随治疗

5.6 被排除的伴随用药

5.7 禁止和限制

5.8 治疗依从性

5.9 试验产品

5.9.1 试验设备和组件描述

5.9.2 操作原理

5.9.3 储存与运输要求

5.9.4 试验产品的清点

5.9.5 试验产品的保留

6. 研究程序

6.1 知情同意和研究前筛选

6.2 人口统计学资料与基线特征

6.3 体格检查

6.3.1 生命体征

6.4 治疗周期结束时腹膜 Kt/V_{urea}，治疗周期结束时肾 Kt/V_{urea} 和治疗周期结束时总 Kt/V_{urea}

7. 收集数据进行安全性评估和报告

7.1 不良事件和器械缺陷的定义

7.2 安全性报告

7.2.1 不良事件和器械缺陷的报告

7.3 临床实验室检查

7.3.1 实验室参数

7.3.2 样本采集、储存和运输

7.3.3 医学监查员

7.4 申办者向有关主管机构通报以及研究者向伦理委员会通报的职责

8. 研究活动

8.1 评估和程序安排

8.2 腹膜透析系统设备的培训

8.3 师延期

8.3.1 评估和程序

8.3.2 既往和伴随治疗

8.4 研究结束访视和提前终止程序

9. 数据管理、质量控制和质量保证	文中表格目录	
10. 计划统计方法	表 1. 治疗序列	17
10.1 一般考量	表 2. 不良事件术语定义	28
10.2 确定样本量	表 3. 术语的定义	29
10.3 分析人群	表 4. 严重度评估	31
10.4 人口统计学资料与基线特征	表 5. 因果关系评估	32
10.5 主要终点	表 6. 结局标准	32
10.6 次要终点	表 7. 治疗期间实验室检查列表	33
10.7 安全性终点		
10.8 中期分析		
11. 管理考量	附录列表	
11.1 伦理委员会批准	附录 1 评估和程序安排	51
11.2 本研究的伦理学实施	附录 2 临床实验室评估安排	53
11.3 研究者和研究管理体系	附录 3 公式	54
11.4 对研究方案和修正案的依从性	附录 4 申办者签名	55
11.5 受试者信息和同意	附录 5 临床试验机构和研究者列表	57
11.6 受试者保密	附录 6 协调研究者与医疗器械临床试验机构签名	58
11.7 研究监查	附录 7 研究者以及医疗器械临床试验机构签名	60
11.8 病例报告表		
11.9 方案违背/偏离		
11.10 源文件访问		
11.11 数据生成和分析		
11.12 稽查和视察		
11.13 数据保存		
11.14 财务披露		
11.15 发表与披露政策		
12. 参考文件列表		



方案设计相关流程

- 01 了解试验目的、产品特性及申办方需求。
- 02 收集相关指导原则、指南，咨询研究者后制定第一稿。
- 03 组长单位PI、Sub-I、统计讨论制定第二稿。
- 04 组长单位PI、Sub-I、研究者、护士、机构办讨论制定第三稿。
- 05 全部参与单位的各方代表共同讨论形成终稿（方案提前下发）
- 06 启动培训。



Part

4

行业展望



申办方痛点：器械研发投入和产出不如药物，更新换代快，专利保护不强

CRO痛点：专业高素质、稳定、负责任的人才缺乏

机构痛点：人员待遇、职称晋升

监管部门痛点：与国外差距大





参考文献:

- 《医疗器械临床试验设计指导原则》（2015第14号）
- 《医疗器械临床试验方案范本》（2016年第58号）
- 《医疗器械临床评价技术指导原则》（2015第14号）
- 邢晓敏, 邓蕊. 第三类医疗器械临床试验伦理问题案例探讨[J]. 中国新药与临床杂志, 2018,37(8):467-471



THANKS



汇报人：贺帅



电 话：020-62783371



手 机：18925092493



邮 箱：zjyygcp@163.com