前列腺组织消融器械的临床研究

行业和美国食品药品监督管理局
工作人员指南

**文件发布日期：2020年7月15日**

**本文件草案发布日期：2019年6月29日**

如对本文件有任何疑问，请致电（301）-796-7030联系OHT3：胃肠、妇科、综合医院和泌尿系统器械办公室/DHT3B：生殖、妇科和泌尿外科器械部。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公众服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械和放射健康中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至[https://www.regulations.gov](https://www.regulations.gov/)，供FDA审议。可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局（5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852）。所有意见均应注明备案文件编号FDA-2019-D-2223。在下次修订或更新本文件以前，FDA可能不会对意见采取措施。

**更多副本**

更多副本可通过互联网获取。您也可以通过电子邮件发送请求至CDRH- [Guidance@fda.hhs.gov](../%E7%BF%BB%E8%AF%91%E6%96%87%E4%BB%B6/%E9%82%AE%E7%AE%B1%EF%BC%9AGuidance%40fda.hhs.gov)获取本指南的副本。请在申请中提供文件编号16011和完整的指南标题。

前列腺组织消融器械的临床研究

行业和美国食品药品监督管理局
工作人员指南

|  |
| --- |
| ***本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA）对该主题的当前看法。本文件不赋予任何人任何权利，对FDA或公众不具有约束力。如果替代方法满足适用的情形和法规的要求，则贵司可使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页所列负责本指南的FDA工作人员或办公室。*** |

I. 引言

本指南文件提出以下建议：（1）符合21 CFR 876.4340（b）（8）中用于前列腺组织消融的高强度超声系统上市前通知（510（k））的临床试验特殊控制规定；（2）收集临床数据以支持新的前列腺组织消融器械的上市申请。用于前列腺组织消融的高强度超声系统可向前列腺输送高强度治疗性超声能量，以对组织靶体积进行热消融。其他前列腺消融器械使用不同来源的能量也能使靶组织体积的消融达到相同的临床效果。无论用于消融的能量类型如何，这些器械都可获得消融前列腺组织一般适应证的上市许可。本指南未明确治疗特定疾病（例如前列腺癌或良性前列腺增生）的预期用途。

FDA指南文件，包括本指南，并未规定具有法律强制力的责任。相反，指南描述了FDA对该主题的当前看法，除非引用了具体监管或法定要求，否则应仅视为建议。FDA指南中使用的“应该（should）”一词指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

II. 背景

2015年，FDA批准了用于前列腺组织消融的高强度超声系统的新分类请求。[[1]](#footnote-2) 21 CFR 876.4340 (b)(8)规定的特殊控制包括临床试验要求，以记录不良事件特征，提供前列腺消融的证据，并证明器械在预期使用条件下的性能符合预期。本指导文件旨在对探寻前列腺组织消融的一般适应证（即不用于治疗任何特定前列腺疾病）（无论是通过高强度超声确保符合临床试验的特殊控制还是替代技术）的申请者提出临床试验建议。

在临床研究开始前，FDA鼓励制造商提交预申请文件，以获得有关前列腺组织消融器械的临床研究的具体反馈。预申请具体细节，请参见指南《[医疗器械提交反馈和会议申请：Q提交计划](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)》。[[2]](#footnote-3)

III. 范围

本指导文件的范围仅限于支持前列腺组织消融系统（包括受产品代码PLP监管的器械）的一般适应证的上市许可的临床研究。本指南未明确预期用于治疗特定前列腺疾病（例如前列腺癌或良性前列腺增生）的器械的临床研究。此外，本文件未明确前列腺组织消融系统的非临床试验、培训或标签的建议或其他要求。

IV. 临床研究建议

我们建议您根据以下两点进行临床研究：（1）符合21 CFR 876.4340 (b)(8)对新前列腺组织消融高强度超声系统和按照510（k）批准的版本更改消融能量输出特征的系统规定的临床试验特殊控制，或者（2）支持21 CFR 876.4340范围外的前列腺组织消融器械上市申请。

一般来说，我们认为本指导文件中提及的前列腺组织消融器械属于重大风险器械，须符合试验用器械豁免（IDE）法规21 CFR 812中有关在美国（US）开展的研究的所有要求。参见FDA指南《[具有重大和非重大风险的医疗器械的研究](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/significant-risk-and-nonsignificant-risk-medical-device-studies)》。[[3]](#footnote-4)除21 CFR 812的要求以外，申办者在美国对器械进行的这类试验必须符合管理机构审查委员会（21 CFR 56）和知情同意书（21 CFR 50）的法规条例。

当向FDA提交在美国以外国家和地区对前列腺组织消融器械进行的临床研究的数据时，21 CFR 812.28的要求可能适用。[[4]](#footnote-5) 21 CFR 812.28列出了在提交上市前申请时，FDA验收在美国以外国家和地区开展的研究的临床数据的条件。更多信息请参见FDA指南《[支持医疗器械申请和提交的临床数据的验收：常见问题](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/acceptance-clinical-data-support-medical-device-applications-and-submissions-frequently-asked)》。[[5]](#footnote-6)

在某些情况下，“真实世界数据”（RWD）可用于支持已获510（k）批准的器械的消融能量输出特征的变化。根据具体情况确定合法上市的器械收集RWD是否需要IDE。具体来说，在正常医疗实践中使用经批准的器械则可能无需IDE。对于有关本主题的更多信息，请参见FDA指南《[使用真实世界证据支持医疗器械的监管决策](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices)》。[[6]](#footnote-7)

完整的试验报告中应提供包含以下要素的临床研究结果：

* 执行摘要/概述；
* 临床试验机构/研究者识别；
* 患者人口统计学和基线特征；
* 治疗数据；
* 方案偏离；
* 安全性和有效性终点（分析和原始行数据格式）；
* 结论；和
* 研究方案。

前列腺组织消融器械的具体临床研究建议总结如下。临床研究建议反映CDRH目前对前列腺组织消融器械的研究设计的看法。然而，根据最简原则，[[7]](#footnote-8)我们承认，对于任何监管决定，在获益和风险方面存在一定程度的不确定性。重要的是要承认并适当缓解获益-风险确定的不确定性，从而支持FDA的上市前决定。[[8]](#footnote-9)同样，在某些情况下，为了支持上市前决定，获益-风险确定中可接受的不确定性水平较为灵活，并根据器械的类型和预期用途以及我们正在做的决定类型量身定制。因此，当申请的替代方法具有充分的科学依据支持时，FDA将考虑研究设计的替代方法。

A. 目的/目标

临床研究旨在证明器械预期用途的安全性和有效性 - 消融前列腺组织的普通手术工具。FDA指出，该临床研究的终点应通过确定该器械是否会消融或损伤靶体积外的组织（如不良事件描述中所示）来解决安全性问题，并通过确定该器械是否会消融目标体积内的组织来解决有效性问题。

B. 研究设计和样本量

FDA建议支持上市申请的临床证据包括内部或外部对照试验。尽管内部对照试验的一个优点为可从同一患者人群以相同的方式收集申请器械和对照器械的可靠数据的集合，但外部对照试验的优点为与现有前列腺组织消融器械的临床结果相比，仅对一个患者队列（研究组）进行随访能减轻登记负担。

为充分估计不良事件特征并达到具有临床意义的精密度，包括罕见的器械或手术相关并发症的发生率，FDA建议数据集包含至少100例使用申请器械进行治疗并按照第[IV.C、](#bookmark21)[G和](#bookmark27)[H节进行临床随访的患者](#bookmark29)。

应对至少100例接受安全性随访的患者组成的同一个患者人群的消融有效性的间接指标（例如前列腺活检、前列腺特异性抗原（PSA）水平和前列腺体积）进行分析。或者，如果通过收集自单独的研究队列的“治疗和切除”数据（即，从计划根治性前列腺切除术前接受前列腺组织消融的患者获得的消融范围和位置的包埋组织病理学分析）支持消融有效性，则该有效性人群的样本量应得到科学的证明。尽管根据设计，包含单独的安全性和“治疗和切除”队列的研究将入组总数超过在相同队列中评价消融有效性的安全性和间接指标的研究中的受试者，但是前一种方法的优点是避免了收集消融后活检数据、PSA水平和成像带来的负担。

C. 研究持续时间和随访计划

FDA建议，为支持上市申请，研究的最短计划研究随访时间为1年。推荐的最短随访时间根据已知可能的不良事件（例如尿道狭窄、肛瘘和耻骨骨髓炎）的延迟发病或表现以及其他预期并发症（例如勃起功能障碍、尿失禁）的潜在消退时间确立。方案应预先规定定期收集不良事件信息，并对已知可能与器械和手术相关的不良事件进行具体评估。

对于收集的特定终点指标，应该在经过科学论证的时间范围内收集消融后的有效性指标。例如，前列腺活检、PSA水平和前列腺体积应在消融后1年进行评估，“治疗和切除”数据可以在消融后1个月内收集和分析，所有终点的研究持续时间和随访时间都应进行临床论证，研究期间的评估时间应保持一致。

D. 入选/排除标准

本研究应招收在临床上需进行前列腺组织消融的男性。为尽量减少在临床数据审查中发生混淆，患者和治疗特征应在以下方面保持一致：

* 前列腺消融的潜在临床疾病（即良性与恶性疾病）；
* 消融术前的前列腺治疗史（例如“初治”、体外放射治疗后、近距离放射治疗后和冷冻疗法后）；
* 开具的消融范围（例如全腺体消融、半消融、局部消融）；
* 消融器械的特定技术特征的解剖局限（例如排除前列腺体积高于特定尺寸的受试者）；和
* 一般临床安全性注意事项（例如排除患有未受控出血障碍或活动性尿路感染的受试者）。

E. 患者人口统计学

应使用描述性统计报告患者人口统计学信息。有关报告该人口统计学信息的详细信息，请参见FDA指南《[医疗器械临床研究中年龄、人种和种族特定数据的评价和报告](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/evaluation-and-reporting-age-race-and-ethnicity-specific-data-medical-device-clinical-studies)》[[9]](#footnote-10)。该信息应包括但不限于以下信息：

* 患者年龄和人种/种族；
* 体质指数（BMI）；
* 前列腺体积；
* 前列腺疾病特征（适用于入组人群），例如：
* PSA水平；
* 临床癌症阶段；
* Gleason评分和总分；和
* 既往治疗（包括外科手术、放疗和激素治疗）。
* 影像学结果（例如多参数MRI上的可疑区域）；和
* 相关病史和体格检查详细信息（包括基线勃起功能和控尿状态）。

F. 治疗参数/方案（包括术后方案）

临床研究方案应预先规定，完整的试验报告应描述以下治疗参数和相关信息：

* 消融范围（例如全腺体消融、半消融、局部消融）；
* 靶向消融的前列腺组织体积；
* 同期干预（例如经尿道前列腺切除术、膀胱颈切除术）。
* 消融时间和参数；
* 故障或中断；
* 使用麻醉或镇静；
* 住院；和
* 导管插入术。

G. 安全性终点和数据分析

为支持前列腺组织消融的一般适应证（即不用于治疗任何特定前列腺疾病），临床研究应通过证明器械不会消融或损伤靶体积之外的组织来证明其安全性。安全性终点应包括预先收集侧重于可能表明周围非靶组织受损的关键安全性问题的不良事件。这些关键的安全性问题包括但不限于勃起功能障碍、尿失禁、排尿症状或功能障碍、尿道狭窄、肛瘘和耻骨骨髓炎。

为确保可靠收集安全性信息，不良事件应：

* 预先收集而不考虑器械相关性；
* 规定使用预定的标准化标准（例如报告勃起功能障碍时）；
* 根据标准不良事件分级系统对严重度进行分级（例如不良事件通用术语标准[[10]](#footnote-11)）；
* 根据是否符合确定的严重不良事件定义进行分类；[[11]](#footnote-12)
* 评估消退状态；和
* 由独立临床事件委员会进行裁定。[[12]](#footnote-13)

H. 有效性终点和数据分析

为支持前列腺组织消融的一般适应证（即不用于治疗任何特定前列腺疾病），临床研究应通过证明器械消融靶体积内的组织来证明其有效性。有效性终点可以直接测量消融范围（例如“治疗和切除”研究队列的组织病理学数据），或者使用前列腺组织消融的以下替代指标的复合指标进行间接测量：

* 前列腺组织活检的组织学结果，包括整个腺体的12组织芯系统性经直肠活检，侧重于对靶向消融区进行采样（使用图像引导定位来指导活检）；
* 前列腺体积或非灌注体积的超声或MRI随访；和
* PSA水平。

FDA认为，有效性终点（即单个“治疗和切除”组织病理学终点或前列腺活检的组织学结果的三部分复合终点、影像学显示的前列腺体积和PSA水平）同样有效。无论使用哪个终点，数据应共同提供组织的预期消融范围的证据，以支持上市许可。

FDA建议如下报告研究的适用有效性终点：

* 活检结果：报告消融后活检为阴性的患者百分比。对于该终点，阴性活检率分析只应包含在靶向消融区内采集的活检组织芯，消融后活检信息缺失的患者应计为“阳性”；
* 应在原始行数据列表中报告以下活检信息：活检日期、采集的组织芯总数、每个组织芯相对于靶向消融区的位置（即靶向区“内”或“外”）、阳性组织芯数量、每个阳性组织芯的Gleason评分及总分；
* 前列腺体积结果：
* 根据消融前后成像（例如超声、MRI）报告总前列腺体积的减小百分比（与基线相比）。对于该终点，消融前后测量结果缺失的男性应计为体积变化为零；或
* 根据消融后成像（例如超声和MRI），对非灌注前列腺组织的体积与靶消融体积进行比较。对于该终点，应使用统计学有效的方法对缺失的非灌注体积测量结果进行保守计算；
* PSA水平：报告PSA水平较基线下降的总体百分比。此外，有关全腺体消融的研究应报告达到预定消融后PSA最低点的患者百分比（即消融后测量的最低PSA水平）。对于该终点，缺失的PSA数据应使用统计学有效的方法进行保守计算；和
* “治疗和切除”组织病理学结果：报告目标区域内活体组织的范围/体积百分比。

如果在“治疗和切除”研究中评估了有效性，则无法确定这些患者的后续不良事件是否是消融术或后续根治性前列腺切除术导致的。为此，应在一个单独的队列中评估使用消融器械进行类似治疗并在消融后预先随访1年的患者的安全性。该队列的安全性评估应遵循以上第[IV.B](#bookmark19)、[C](#bookmark21)和[G节](#bookmark27)中的建议。在此情况下，您应证明，“治疗和切除”和安全性队列的患者人口统计学、疾病特征、前列腺治疗史和消融范围（例如全腺体消融、半消融、局部消融）相似。

I. 统计分析注意事项

应利用意向治疗（ITT）法分析安全性和有效性终点。应报告并证明缺失数据的程度。

对于每个有效性终点，应在完整的试验报告中报告平均值和95%置信区间。应将安全性和有效性终点与现有前列腺消融器械报告的安全性和有效性终点（内部或外部对照）进行比较，以在临床上证明前列腺消融申请器械具有等效或更好的获益-风险特征。

1. DEN150011透明度总结和最终分类顺序请登录网址[https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/ reviews/DEN150011.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/%20reviews/DEN150011.pdf%20) 并参见82 FR 45725。 [↑](#footnote-ref-2)
2. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program) [medical-device-submissions-q-submission-program](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program). [↑](#footnote-ref-3)
3. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/significant-risk-and-nonsignificant-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/significant-risk-and-nonsignificant-risk-medical-device-studies) [risk-medical-device-studies](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/significant-risk-and-nonsignificant-risk-medical-device-studies). [↑](#footnote-ref-4)
4. 这适用于从2019年2月21日开始或之后进行的且用于支持上市前申请的临床研究数据，包括IDE、上市前批准申请（PMA）和510（k）。 [↑](#footnote-ref-5)
5. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/acceptance-clinical-data-support-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/acceptance-clinical-data-support-medical-device-applications-and-submissions-frequently-asked) [medical-device-applications-and-submissions-frequently-asked](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/acceptance-clinical-data-support-medical-device-applications-and-submissions-frequently-asked). [↑](#footnote-ref-6)
6. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices) [regulatory-decision-making-medical-devices](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices). [↑](#footnote-ref-7)
7. 有关该主题的更多信息请参见FDA指南《最简规定：概念和原则》（[https://www.fda.gov/ regulatory-information/search-fda-guidance-documents/least-burdensome-provisions-concept-](https://www.fda.gov/%20regulatory-information/search-fda-guidance-documents/least-burdensome-provisions-concept-)[and-principles](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/least-burdensome-provisions-concept-and-principles)）。 [↑](#footnote-ref-8)
8. 该主题请参见FDA指南：《在确定医疗器械试验用器械豁免的获益-风险时要考虑的因素》（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-investigational-device>）、《在确定医疗器械上市前批准和新分类的获益-风险时要考虑的因素》（[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance- documents/factors-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-%20documents/factors-)consider-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-premarket-approval-and-de），《在具有不同技术特征的上市前通知（510（k））中确定实质等同性时要考虑的获益-风险因素》（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/benefit-risk-factors-consider-when-determining-substantial-equivalence-premarket-notifications-510k>），和《确定医疗器械上市前批准、新分类和人道主义器械豁免的获益-风险要考虑的不确定性》（[https://www.fda.gov/regulatory- information/search-fda-guidance-documents/consideration-uncertainty-making-benefit-risk-determinations-medical- device-premarket-approvals-de](https://www.fda.gov/regulatory-%20information/search-fda-guidance-documents/consideration-uncertainty-making-benefit-risk-determinations-medical-%20device-premarket-approvals-de)）。 [↑](#footnote-ref-9)
9. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/evaluation-and-reporting-age-race-> [and-ethnicity-specific-data-medical-device-clinical-studies](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/evaluation-and-reporting-age-race-and-ethnicity-specific-data-medical-device-clinical-studies). [↑](#footnote-ref-10)
10. 更多信息请参见<https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm>。 [↑](#footnote-ref-11)
11. 对于本指南的目的，术语“严重不良事件”的使用符合FDA指南《在确定医疗器械试验用器械豁免的获益-风险时要考虑的因素》，请登录网址[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda- guidance-documents/factors-consider-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-investigational-device](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-investigational-device)。 [↑](#footnote-ref-12)
12. 更多信息请参见《临床试验数据监查委员会的设立和运作》，请登录网址[https://www.fda.gov/regulatory- information/search-fda-guidance-documents/establishment-and-](https://www.fda.gov/regulatorv-%20information/search-fda-guidance-documents/establishment-and-)[operation-clinical-trial-data-monitoring-committees](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/establishment-and-operation-clinical-trial-data-monitoring-committees)。 [↑](#footnote-ref-13)