**医疗器械临床研究设计和实施的患者参与**

**面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员以及其他利益相关者的指南草案**

***指南草案***

**本指南草案仅供征求意见**

**文件发布日期：2019年9月24日**

应在《联邦公报》发布通知向公众宣布已发布本指南草案后的60天内提出针对本文件草案的意见和建议。可将电子版意见提交至[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文档管理工作人员，地址为5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852。所提交的意见中必须注明《联邦公报》发布的通知中列示的备案编号。

如对本文件中有关CDRH监管的器械有任何疑问，可联系CDRH战略合作伙伴和技术创新办公室（OST），电话：（301）796-4125，或发送电子邮件至[Mimi.Nguyen@fda.hhs.gov](mailto:Mimi.Nguyen@fda.hhs.gov)。如对本文件中有关CBER监管的器械有任何疑问，可联系CBER交流、外联和发展办公室（OCOD），电话：1-800-835-4709或240-402-8010。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公共服务部**  **美国食品药品监督管理局**  **医疗器械和辐射健康中心**  **生物制品评价与研究中心** |

**前言**

**更多副本**

**CDRH**

更多副本可通过互联网获取。也可以通过电子邮件发送请求至[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)获取本指南的副本。请在申请中注明备案文件编号18040和指南的完整标题。

**CBER**

可通过以下方式获取更多指南副本：生物制品评价与研究中心的交流、外联和发展办公室（OCOD）地址：10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128, Silver Spring, MD 20993-0002，或者致电1-800-835-4709或240-402-8010，或者发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov，或者登录以下网址获取：https://[www.fda.gov/vaccines-blood-](http://www.fda.gov/vaccines-blood-) biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances。

**医疗器械临床研究设计和实施的患者参与**

**面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员以及其他利益相关者的指南草案**

|  |
| --- |
| ***本指南草案最终定稿后，将代表美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页列出的负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。*** |

**I. 引言**

美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）重视患者以及为患者提供家庭护理的从业人员的体验和看法。FDA认为，此类人群可以并且应该能够通过参与活动，提供针对某一疾病的观点，包括带病生存，以及医疗器械对诊断、治疗和病情管理的影响。此类活动可以帮助FDA了解患者体验，并且帮助申请人设计和实施医疗器械临床研究。1

本指南草案旨在用于：

(1) 帮助申请人了解如何通过患者参与获取来自患者顾问的经验、观点和其他相关信息（定义请参见第IV节）来改善医疗器械临床研究的设计和实施；

(2) 强调在医疗器械开发过程早期与患者顾问进行交流的益处；

(3) 说明“在为研究或受FDA监管活动选择参与患者（包括针对机构审查委员会（IRB）的监管）时，FDA通常不会考虑哪些患者”；以及

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 “临床研究”的定义请参见21 CFR第50.3(c)节和第56.102(c)节。

(4) 解决有关FDA患者参与信息（与医疗器械临床研究的设计和实施有关）收集和提交的常见问题和误区。

FDA指南文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，本指南表明了本机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

1. **背景**

2017年10月11日至12日，FDA患者参与咨询委员会（PEAC）2开会讨论并向FDA提出了有关患者参与医疗器械临床研究的建议。3讨论主题包括临床研究设计中患者顾问的参与；临床研究中研究受试者的招募、入组和保留；行业合作时，临床研究过程中患者顾问面临的机遇和挑战。PEAC表示在一项共识建议中，FDA和行业应制定某种形式的框架，阐明患者顾问应如何参与临床研究过程。基于这一建议，FDA正在尝试鼓励患者参与临床研究，包括本指南草案文件的发布。

在发布本指南草案之前，FDA发布了一份讨论文件，以促进“患者参与医疗器械临床试验”的进一步公开讨论。4讨论文件描述了FDA对“患者参与医疗器械临床研究及其潜在影响”的初步想法。讨论文件包括本机构通过公开文件征求公众意见的针对性问题。5在2018年11月15日的第二次PEAC会议上，本机构还针对这些问题征求了公众的意见。6在制定本指南草案时，FDA将PEAC会议和公开征求意见期间收集的意见纳入了考量。

在成功使用合法销售的医疗器械时，越来越依赖患者对该技术的接受程度、更多的患者参与医疗过程，已经显示出有公众健康受益。FDA认为，有效的患者参与有助于减少稳健性临床研究的一些实际挑战，包括与试验/研究受试者招募和保留有关的挑战，尤其是研究方案包含的随访期较长时（例如，术后2年），和/或经常访问研究机构（可能需要频繁出行）。此外，医疗器械的研究方案可能很复杂，包含很多终点和资格标准，会将患有某些疾病/病症的试验/研究受试者排除在临床研究之外。如果未能充分解决这些因素，每一个因素都可能增加研究申请人的时间和成本，增加试验/研究受试者和医疗保健系统的负担和风险，以及延迟美国患者的医疗技术受益。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. 参见患者参与咨询委员会（PEAC）2018会议材料，可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/advisory-committees/patient-engagement-advisory-committee/2017-meeting-materials-patient- engagement-advisory-committee](https://www.fda.gov/advisory-committees/patient-engagement-advisory-committee/2017-meeting-materials-patient-engagement-advisory-committee)。
  2. 2017 PEAC会议讨论了临床试验中的患者参与。针对本指南的目的，本机构使用了术语“临床研究”作为“临床试验”的同义词。
  3. 参见标题为“医疗器械临床试验中的患者参与”的讨论文件，可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/media/122893/download>。
  4. FDA通过公开文件FDA-2018-N-4171征求了讨论文件的公众意见。
  5. 参见患者参与咨询委员会2018会议材料，可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/november-15-2018-patient-engagement- advisory-committee-meeting-announcement-11152018-11152018](https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/november-15-2018-patient-engagement-advisory-committee-meeting-announcement-11152018-11152018)。

FDA认为，根据患者顾问的意见进行前瞻性设计的医疗器械临床研究可能有助于解决研究中常见的挑战，并可能产生以下结果：

* 试验/研究受试者招募、入组和研究完成更快速；
* 试验/研究受试者参与度更好，从而减少失访；
* 试验/研究受试者依从性更好，从而减少方案偏离/违背；
* 减少方案修订；
* 简化数据收集，从而提高数据质量；以及
* 与患者重要结果相关的更多数据。

在2017年10月11至12日、2018年11月15日的PEAC会议上，以及标题为“患者参与医疗器械临床试验”的PEAC讨论文件的公开评论中，收集到的患者和行业反馈体现了公众对患者参与临床研究的广泛支持。FDA对2017 PEAC会议和征求文件中提出问题的答复表明，此类参与存在明显的障碍和挑战，包括但不限于：

* 认为“FDA不允许患者参与临床研究的设计和实施”；
* 患者认为临床研究方案制定团队不重视他们的意见；
* 申请人让患者参与活动的意识、资源和时间有限；
* 很难找到了解临床研究方法的患者顾问；
* 研究机构的研究人员不愿让申请人与患者接触，除非患者成为试验/研究受试者；
* 与患者顾问面对面接触的后勤保障问题，可能会阻碍他们参与临床研究的设计；以及
  + 确定应聘用哪些患者顾问或患者组织、以及聘用多名患者顾问时如何协调不同观点的挑战。

本指南草案旨在解决其中一些较为突出的障碍和挑战。

1. **范围**

FDA表示，患者参与可能有益于整个产品生命周期。本指南草案重点关注医疗器械临床研究设计与实施的患者参与方面。本指南草案不涉及试验/研究受试者的报销或补贴、研究器械的推广（请参见21 CFR第812.7节）或临床研究结果的传播。

**IV. 定义患者参与**

针对本指南草案的目的，**患者参与**被定义为有意识、有意义的患者互动，以提供相互学习和有效合作的机会。

在规划临床研究时，与患者顾问（定义见下文）接触可以创造一个“在临床研究的设计和实施过程中，分享患者经验、观点、需求和偏好”的机会。重要的是，FDA认为这种类型的患者参与不同于申请人或临床研究人员（也称为“研究者”）与试验/研究受试者之间的互动。

针对本指南草案的目的，**患者**被定义为有特定疾病或病症、或存在特定疾病或病症风险的个人，无论目前是否进行任何预防或治疗。患者是直接承受医疗产品相关损益的个人。7在本指南草案中，“患者”一词还包括与医疗器械进行交互的健康个体。针对本指南草案的目的，本机构为针对临床研究与研究人员、申请人或FDA进行互动的患者确定了两个不同的角色：**试验/研究受试者**和**患者顾问**。

在本指南草案中，术语“**试验/研究受试者**”是指正在成为或已经成为研究受试者的个人，无论是作为试验组还是对照组，并且可能包括健康个体。FDA表示，法规中用术语“受试者（subject）”或“人类受试者（human subject）”8来指代这些个体，但患者熟知的可能是另一个不同的术语。因此，在本指南草案中，改用“试验/研究受试者（participant）”一词。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. 请参见FDA官网标题为“以患者为中心的药物开发术语表”，可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/patient-focused-drug-development-glossary>。
  2. 请参见21 CFR第50.3(g)、56.102(e)和812.3(p)节。

针对本指南草案的目的，“**患者顾问”**一词是指有疾病或病症生存经验的个人，能够以顾问身份参与并改进临床研究的设计和实施，但他们本身并**非**试验/研究受试者。患者顾问可能包括但不限于：曾经参与相同疾病/病症或同类型器械临床研究的个人，通过筛选但最终没有资格或未选择参与类似临床研究的个人，特定疾病或跨领域患者组织的代表，非治疗性（例如诊断）器械潜在用户的健康个体，或有疾病/病症/器械相关经验的患者照护者（也称为“居家服务工作者”）。

与关键临床意见领袖和机构研究者类似，患者顾问可以提出对研究设计和实施方式存在积极影响、改善研究期间患者体验以及提高研究结果的相关性、质量、影响的建议。然而，为了避免潜在的实际或可感知的利益冲突，患者顾问不应成为其提出建议的同一研究的试验/研究受试者。

1. **针对“患者参与医疗器械临床研究”的问题与解答**
2. **申请人可以使用哪些方法聘用患者顾问，来为医疗器械临床研究的设计和实施提出建议？**

本机构建议申请人在临床研究规划的早期阶段确定患者顾问，并明确定义患者顾问的角色。本机构鼓励申请人在临床研究规划中明确区分，属于研究规划的一部分（针对试验/研究受试者）的活动，以及适合患者参与且有助于改进临床研究的设计和实施（针对患者顾问）的活动。

接受过临床研究、管理感兴趣疾病/病症的各种方法以及器械运作方法等教育的患者顾问，可能更具备并且更有能力在活动参与中表达自己的观点。本机构鼓励申请人利用现有的教育材料和/或与患者顾问培训组织进行合作，以最高效的方式发挥患者顾问的作用。

一些患者参与活动有助于临床研究的设计和实施，包括但不限于：9

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. 除了这些患者参与活动之外，来自试验/研究受试者和未参与临床研究的患者（尤其是代表性不足的群体）的反馈可以揭示参与研究的障碍、改善招募的方法、研究期间的挑战或其他经验，以帮助简化和改进将来的研究。
   * 与患者顾问合作改进知情同意书，以确保患者理解临床研究的相关信息；
   * 获取患者顾问关于“灵活随访选项和数据收集技术”的意见，以减少试验/研究受试者完成随访计划时不必要的负担和挑战。此类技术可能包括允许在周末随访、允许医务人员对试验/研究受试者进行一些随访评估、允许临床研究人员进行电话随访或家访，或使用移动或在线技术进行虚拟或远程随访；
   * 与患者顾问讨论“在特定疾病/病症治疗中，具有临床意义的潜在终点”；
   * 与患者顾问合作，确定临床研究的患者报告结局（PRO）10措施中应包含的概念，以更好地反映对患者而言重要的结果；以及
   * 与患者顾问合作，确定患者偏好11研究的设计，以了解患者在特定疾病/病症的建议治疗或多种治疗方式之间的受益-风险权衡。
2. **从患者顾问处收集意见并纳入临床研究的时机？**

申请人应考虑在临床研究早期规划阶段让患者顾问参与，以便在方案制定时纳入顾问的意见。尤其是在新的领域或新的目标患者细分领域，本机构鼓励申请人在临床研究设计或规划时与患者顾问交换意见。

在较为成熟的领域，患者顾问对方案拟稿的意见可能有助于节省时间和成本，也可使设计更以患者为中心。通常应在最终方案和知情同意文件提交至IRB12审查之前纳入此类意见。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. 如需了解有关PRO的更多信息，请参阅FDA指南《[患者报告结局指标：在医疗产品开发中使用以支持标签声明](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims)》，可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory- information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims](https://www.fda.gov/regulatory-%20information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims)。
2. 如需了解更多患者偏好信息，请参阅FDA指南《[在上市前批准申请、人道主义器械豁免申请和重新分类申请的评审中自愿提交以及在决策摘要和器械标签中纳入患者偏好信息](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-preference-information-voluntary-submission-review-premarket-approval-applications)》，可登录以下网址获取：https://www.[fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-preference-information-](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-preference-information-) voluntary-submission-review-premarket-approval-applications。
3. “机构审查委员会”的定义请参见21 CFR第56.102(g)节。也可参见21 CFR第50.3(i)节。

对于需要申请试验用器械豁免（IDE）的临床研究，该信息应作为IDE申请的一部分包含在最终方案和知情同意文件中，并提交给FDA进行审查。13

对于在试验/研究受试者招募和/或保留方面面临重大挑战的、正在进行的研究，申请人可能需要考虑患者顾问和研究协调员的参与，以发现问题并提出可能的解决方案。

1. **在患者参与中，IRB和其他机构的作用是什么？**

根据FDA的规定，机构审查委员会（IRB）是“由机构正式指定的任何委员会或其他小组，负责对涉及人类受试者的生物医药研究进行审评、启动审批和定期审评”14。IRB审查的主要目的是保护参与研究的人群/作为研究受试者的权利和福祉。查看个人信息或直接接触试验/研究受试者时，应仔细参考联邦、州和地方法律和机构政策，以保护受试者。

由于与患者顾问的接触活动主要涉及患者以咨询或顾问身份进行的互动，因此，FDA认为，此类活动本身通常不会构成研究或受FDA法规的约束。15因此，FDA的研究规定通常不适用，包括IRB的要求。

相比之下，作为研究计划中方法概述的一部分，试验/研究受试者和研究人员之间的互动通常包括信息收集。此类互动通常在“临床研究”的背景下进行并且受FDA法规的约束，并且必须满足适用要求，包括CFR第21篇第812部分（试验用器械豁免）、CFR第21篇第56部分（IRB）和CFR第21篇第50部分（人类受试者保护）中的适用要求。

研究背景不同，申请人与患者接触以获取相关经验和观点的背景也不同。因此，针对哪些法律适用于此类活动的全面讨论，不在本指南草案的范围内。FDA建议，申请人与IRB和健康保险便携性和责任法案（HIPAA）隐私委员会合作，以确定适用于特定研究活动的法律。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. 有关IDE的更多信息和资源，请访问以下网址：[https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice- investigational-device-exemption-ide/ide-guidance](https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-investigational-device-exemption-ide/ide-guidance)。

14  21 CFR第56.102(g)节。

1. 然而，需要指出的是，无论患者参与是否纳入研究的设计和实施，临床研究申请人遵守的适用法律和监管要求均相同。
2. **申请人如何获取FDA对“患者参与计划”或“以患者为中心的研究设计”的反馈？**

FDA鼓励申请人在适当情况下将患者顾问的意见纳入医疗器械临床研究的设计和实施中，并通过Q-申请计划的信息会议开放地讨论患者参与方法。16通过此过程，有兴趣接收反馈的申请人可能会向FDA提出包括患者参与的策略和计划等问题，用患者顾问的意见来改进临床研究的设计和实施。

本机构鼓励申请人参考先前研究计划制定中的任何患者参与活动。在后续的FDA上市申请中，申请人还可以使用和引用患者参与活动中的相关信息。

1. **总结**

FDA鼓励患者在合适的情况下参与医疗器械临床研究的设计和实施。本文件概述了“患者顾问参与临床研究的设计和实施”的潜在价值，并总结了相关的挑战和可能的解决方案。本文件还明确了申请人与患者顾问合作设计更多“以患者为中心的研究”的各种方法，而这些研究更有可能招募和保留试验/研究受试者，并收集对患者有价值的信息。

如果您正在考虑将患者顾问的意见纳入医疗器械临床研究的设计或实施中，本机构鼓励您参与FDA的早期交流，并从FDA相关办公室/部门获取与适当设计和任何适用监管要求有关的反馈。

FDA认为，适当的患者参与可能会提高医疗器械临床研究设计和实施的效率和质量，在针对合法销售的医疗器械做出治疗决策时，患者和医务人员可以更好地理解治疗结果，最终促使美国患者更早地从医疗器械中受益。

有关患者参与的其他资源和更新，请参见：https://[www.fda.gov/about-fda/center-devices-and-radiological-health/cdrh-patient-engagement](http://www.fda.gov/about-fda/center-devices-and-radiological-health/cdrh-patient-engagement)。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. FDA通过Q-申请计划与评审部门以及更广泛的器械项目讨论有关一项申请（当前的或未来的）的特定问题。有关FDA反馈请求进程的更多信息，请参见FDA指南《[医疗器械申报的反馈和会议请求：Q-申请计划](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)》，可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance- documents/requests-feedback-and-meetings-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)。