行业指南和/或FDA评审员/工作人员指导：**脊柱系统试验用器械豁免（IDEs）申请准备的指导文件**

**文件发布日期：2000年1月13日**

本文件取代了初步背景文件，用于1998年8月26日脊柱器械IDE指导的日后编制。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与人类服务部**  **食品药品管理局**  **器械和放射健康中心**  **骨关节器械科**  **综合，恢复和神经器官科**  **器械评估办公室** |

**前言**

**公众意见**

**对于管理局考虑事项的意见和建议，可随时递交至矫形器械公司，地址为**HFZ-410, 9200 Corporate Blvd., Rockville, MD 20850。机构在下一次修订或更新文件之前，不得对此作出评论。

更多关于本指导使用或解释方面的问题，请联系Samie Allen，电话为 301-594-3090 ，[或发送邮件至SXN@cdrh.fda.gov](mailto:或发送邮件至SXN@cdrh.fda.gov)。

**额外副本**

需要时可访问万维网/CDRH 主页http://www.fda.gov/cdrh/ode/87.pdf 或使用CDRH自动回传系统1-800-899-0381 或301-827-0111，当提示输入货架号时请输入2250。

**脊柱系统试验用器械豁免（IDE）申请准备的指导1文件**

[**引言** 3](#_Toc480641570)

[**一般的 IDE 内容信息** 4](#_Toc480641571)

[**既往研究的报告** 5](#_Toc480641572)

[1. 临床数据 5](#_Toc480641573)

[2. 动物数据 5](#_Toc480641574)

[3. 机械数据 6](#_Toc480641575)

[4. 生物相容性 7](#_Toc480641576)

[5. 参考书目 8](#_Toc480641577)

[**试验计划** 8](#_Toc480641578)

[1. 可行性/前驱性研究与关键性研究 8](#_Toc480641579)

[2. 目的/目标声明 9](#_Toc480641580)

[3. 研究设计 9](#_Toc480641581)

[3.1 同期对照 10](#_Toc480641582)

[3.2 文献对照 10](#_Toc480641583)

[4. 入选标准 11](#_Toc480641584)

[4.1 腰椎间盘退行性疾病（DDD） 12](#_Toc480641585)

[4.2 脊椎侧凸 12](#_Toc480641586)

[4.3 继发创伤性骨折 12](#_Toc480641587)

[4.4 脊椎滑脱 13](#_Toc480641588)

[4.5 假关节翻修手术 13](#_Toc480641589)

[4.6 颈椎间盘退行性疾病 13](#_Toc480641590)

[5. 排除标准 13](#_Toc480641591)

[6. 研究中心/研究者/患者的数量 14](#_Toc480641592)

[7. 研究持续时间/随访时间表 14](#_Toc480641593)

[8. 有效性评价 15](#_Toc480641594)

[8.1 放射学成功 15](#_Toc480641595)

8.1.1 融合状态 16

8.1.2 非融合系统的放射学成功 17

[8.2 疼痛和功能 17](#_Toc480641596)

[8.3 椎间盘高度评估 18](#_Toc480641597)

8.3.1 椎间盘高度评估 18

8.3.2 椎体高度评估 18

[8.4 健康相关生活质量 18](#_Toc480641598)

[9. 安全性评价 18](#_Toc480641599)

[9.1 后续手术干预 19](#_Toc480641600)

[9.2 神经功能状况 19](#_Toc480641601)

[10. 患者/研究成功 20](#_Toc480641602)

[10.1 患者成功 20](#_Toc480641603)

[10.2 研究成功 20](#_Toc480641604)

[11. 统计分析/数据表示 21](#_Toc480641605)

[11.1 统计分析 21](#_Toc480641606)

[11.2 数据显示 22](#_Toc480641607)

[12. 患者报告表 23](#_Toc480641608)

[13. 风险分析 23](#_Toc480641609)

[14. 术后方案 23](#_Toc480641610)

[15. 检索研究 24](#_Toc480641611)

[16. 脊柱肿瘤 24](#_Toc480641612)

[16.1 入选标准 24](#_Toc480641613)

[16.2 研究持续时间/随访计划表 24](#_Toc480641614)

[16.3 样本量/研究中心和研究者的数量 24](#_Toc480641615)

[16.4 对照组 24](#_Toc480641616)

[16.5 临床参数 25](#_Toc480641617)

[16.6 安全性 25](#_Toc480641618)

[16.7 患者/研究成功 25](#_Toc480641619)

[16.8 数据显示/统计分析 26](#_Toc480641620)

[**器械说明** 26](#_Toc480641621)

[**制造** 27](#_Toc480641622)

[**监测** 27](#_Toc480641623)

[**IRB 和研究者信息** 27](#_Toc480641624)

[**标签** 27](#_Toc480641625)

[1. 包装标签 28](#_Toc480641626)

[2. 包装说明书 28](#_Toc480641627)

[3. 手术技术手册 28](#_Toc480641628)

[**知情同意** 29](#_Toc480641629)

[**销售价格** 29](#_Toc480641630)

[**环境影响评估** 29](#_Toc480641631)

**引言**

本文件的目的是为重要的临床前和临床信息提供指导，因为这些信息都应该出现于脊柱系统试验用器械豁免（IDE）申请中。之所以编制本指导文件，是为了回应矫形器械公司（ORDB）与脊柱系统申办方之间的讨论和通信。

此外，1998年10月8日， ORDB 公司向矫形与康复器械专家组递交了一份涉及关于制定脊柱系统IDE想法的初步背景文件。1998年10月8日期间，专家组会议上，ORDB接受了来自专家组成员和公众关于初步背景文件的意见建议，并对它进行了相应地修订。现在，本指导文件代替了该初步背景文件。

本文件中提到的意见和建议反映了已被裁定为可接受的方法，如果遵循这些方法，应该能够有助于利用科学有效的数据完成一份IDE申请。本指导文件提出了一些重要的评价标准、试验方法和终点。如果通过其他方式也能实现同样的目的，则申办方不应该克制自己探索其他可替代方法的行动。本指导文件应该被视为一份“活”文件。随着科学变化和科学技术的不断提高，器械与辐射保健中心（CDRH）将会定期修订本文件。

本IDE指导文件适用于大多数类型的脊柱系统，包括椎弓根螺钉系统、椎体间融合器械（如，融合器）、椎体置换器械、椎间盘置换件等。本文件中，所谓的脊柱“系统”指的是完整的植入物配置。“组件”为系统内的单一元件。当讨论试验时，通常会进行“构造”参考。鉴于本指导的目的，文中“系统”和“器械”可互换使用。

大多数系统都由多个组件（如，椎弓根螺钉系统、带封头的融合器、带生物组件的融合器等）构成。然而，一个系统也可能有单一组件构成（如，一块椎体置换器械）。对于打算进行融合的系统，大多数都是这个目的，通常把这些系统与骨材料一起应用（如自体移植、同种异体移植等）。

FDA把所有植入型脊柱系统都视为重大风险器械。这些系统上市之前，申办方必须获得上市前通告（510(k)）授权或上市前批准（PMA）申请的批准。为了支持特殊类型或设计的脊柱系统的上市申请，可能需要临床数据，并且在美国启动临床试验之前，申办方必须获得FDA批准的IDE。只取得了机构审查委员会（IRB）的批准，不足以启动涉及植入型脊柱系统的人类受试者临床试验。还有一种方法，就是申办方可以递交一份产品开发方案（PDP）来代替IDE和PMA。考虑这一选择的所有申办方都应该参考*行业指导：产品开发方案内容*，了解关于PDP申请的具体意见。下面讨论的意见和指导适用于两者之一的产品评价。

本指导文件提供帮助开展临床研究和获取有效科学证据的框架，可以应用来为明确表示出预期用途和适应证的脊柱系统的安全性和有效性提供合理保证。在IDE申请上，本指导文件可以作为其他FDA出版物的补充，不应该解释为代替了这些文件。在临床前试验和试验方案制定上，ORDB公司希望能尽早得到指导意见。虽然使用本文件编写临床前和临床方案不一定确保获得IDE、PMA或PDF批准或510(k)授权，但是遵循本文件应该能减少申办方不必要的工作，应该便于FDA更有效地审查。

1997食品药品管理局现代化法（FDAMA）第205部分要求FDA与申办方协商，考虑“最小负担”方法，允许对器械完成适当的上市前发展和审查，避免对申办方造成不必要的延迟和开销。这一考虑最小负担方法的要求适用于510(k)、PMA和PDP 。FDA承诺与申办方一起合作，实现这一要求，并愿意考虑另一编制充分方案的替代方法。详细内容请参考指导“最小负荷上市方法的证据模型”，可访问<http://www.fda.gov/cdrh/ode/1154.pdf>获取。

　本指导中提及的FDA法规可查阅美国联邦法规第21篇，如下：

* 人类受试者保护；知情同意书（21 CFR 50）
* 临床研究机构审查委员会标准（21 CFR 56）
* 药物非临床研究质量管理规范（GLP）法规（21 CFR 58）
* 试验用器械豁免（21 CFR 812）
* 安全性和有效性确定（定义有效科学证据）（21 CFR 860.7）
* 环境影响事项（21 CFR 25）

本指导文件中提及的所有FDA出版物都可以联系小型制造商服务组（DSMA）索取，电话800-638-2041 （免费电话）或 301-443-6597。一些出版物还能通过DSMA网站[www.fda.gov/cdrh/dsma/dsmamain.html](http://www.fda.gov/cdrh/dsma/dsmamain.html)获取。关于本指导文件的具体问题和澄清应该联系 ORDB公司，电话为301-594-2036。

**一般的 IDE内容信息**

临床研究的申办方应该仔细考虑如何充分支持510(k)、 PMA或 PDP中其特定系统安全性和有效性的预期用途/适应证。研究设计应该确保该数据将支持有效的科学证据（按21 CFR 860.7中规定），继而满意答复所有适当的问题，支持预期用途/适应证。

任何 IDE都应该包含以下主要部分：

(1) 既往研究的报告；

(2) 研究计划；

(3) 器械说明；

(4) 制造；

(5) 监测；

(6) IRB 和研究者信息；

(7) 标签；

(8) 知情同意书；

(9) 销售价格；和

(10) 环境影响评估

下列所述是针对脊柱系统以上标识的10个主要部分应该递交的特殊类型信息的说明。然而，有些部分（如，制造、销售、环境影响评估）包括适用于IDE的一般信息。

**既往研究的报告**

应该提供以下信息，支持试验中患者将不会被置于不合理风险下的结论。还应该提供既往临床、动物和实验室（如，机械）试验的完整报告以及这些试验的综合总结，以证明拟定研究的合理性。

1. 临床数据

应该包括一份关于试验系统或其组件使用任何可用临床数据的报告，不管是否是不利或支持性报告，只要与试验系统安全性或有效性评价有关就可以。

对于已有公开发表经验的脊柱系统类型（如，椎弓根螺钉系统、自体骨椎体间融合器械），可能一份简要总结就足够了。然而，对于具有少量公开发表经验的新型器械设计（如，椎体置换件、椎间盘置换件、骨形态发生蛋白椎体间融合器械），应该提供一份更加详细的相关临床数据报告。虽然，大家一致认为这一详细水平可能不适用于所有研究，但更详尽报告中应该包含的信息类型如下所示（第3-7项特定于脊柱IDE）：

(1) 研究说明，包括设计和患者分组；

(2) 患者选择标准；

(3) 患者的时间进程分配：理论终止时间、预期时间（理论终止时间减去死亡和失败时间）、实际评价时间、死亡时间、移除时间、翻修时间、再手术时间和补充固定时间；

(4) 主要评价参数和总体成功测评量表说明；

(5) 主要评价参数、总体成功和并发症的时间分配；

(6) 之后接受手术干预治疗（移除、翻修、再手术和/或补充固定）的所有患者说明；和

(7) 临床数据如何相关及可能用来支持拟定设计和/或患者人群相对安全性的说明。

2. 动物数据

开始人类临床试验之前，有时需要动物数据来支持试验系统的相对安全性。进行动物研究的原因有解决颗粒和基质材料的生物应答、剂量研究、功能研究等。

应该包含针对试验系统或其组件进行的任何动物研究的完整报告，不管是否是不良或支持性报告，只要与试验系统安全性或有效性评价相关的报告都可以。动物报告应该详细说明该研究的目的，提供支持病理学、组织学和放射学评价方面的信息。此外，该报告应该说明动物研究中使用的系统版本与IDE中拟定系统版本之间的所有差异。

下面是动物研究可能要解决的一些问题实例：

* 对于结合生物成分（如，骨形态发生蛋白）使用的椎体间融合器械，动物研究可能提供关于骨融合是否已发生或正在进行中的信息，以及提供相比于适当对照组器械内（压力保护环境）形成的骨数量和质量方面的信息。还会利用动物研究评价特定系统的稀释、剂量和浓度因素。

*对于任何含有生物或药物成分（如，骨形态发生蛋白、牛骨蛋白等）的系统，申办方应该遵循关于脊柱系统生物成分使用方面所有可适用的DGRD指导。还应该鼓励申办方参考来自生物评价与研究中心（CBER）和药品评价与研究中心（CDER）所有可适用的指导。*

* 可能利用动物研究评价处于早期发展阶段的新型系统设计（如，不同设计理念的椎间盘置换器械）。
* 可能利用动物研究支持全新型材料、矫形术使用新材料或脊柱接触新材料的生物相容性。此外，还可能利用这些研究解决新材料发生磨损或产生磨粒的可能性。

虽然人类应用之前有必要进行动物研究来解决一些特定问题，但我们认为选择和验证动物模型很难，因为没有完美的动物模型存在。很多脊柱系统的动物研究涉及的是山羊、猴子、小型猪或袋鼠。在选择动物模型上，申办方应该考虑与人类情况相比的形态学、组织学、生物力学和动力学等方面。

3. 机械数据

所有脊柱系统都需要进行机械试验，或者能有公认的科学依据解释为什么不需要进行这类试验，其目的是为了建立试验系统的相对安全性。机械试验的特殊要求因设计、材料、与脊柱的连接方法以及患者适应证的不同而不同。

应该包含针对试验系统或其组件进行的任何机械试验的完整报告，不管是否是不良或支持性报告，只要与试验系统安全性或有效性评价相关的报告都可以。除了每项试验的完整报告，还应该包含一份关于所有机械试验的综合总结。每份试验报告中最少应该包含以下因素：组成被试结构或子结构的各组件的标识、安装、程序方法，涉及最坏设计、材料和/或制造相关工艺试验的基本原理，所选择负荷模式（轴向、弯曲、扭转、切变等）的依据，试验结果，以及关于该系统预期体内性能和临床性能的结果讨论。除了提供充分的基本原理以外，所有试验应该涉及整个系统的最坏结构设计，但不对单个组件进行试验。若拟定系统与被试系统之间存在差异，应该提供这些结果为什么或如何与拟定系统相对安全性建立相关的原因解释。

* 疲劳试验 – 疲劳试验应该涉及最少六个最坏结构的样本，这样才能生成应力（负荷）-循环次数（S/N）曲线，刻画出较适当对照器械的渐近疲劳极限（如，每个负荷水平下最少两个样本，其中一个负荷水平达到了五百万次循环的径向振摆）。还应该提供选择为最坏结构组件的基本依据。互连机制/系统也可能会在相同的结构设置或每个独立的结构设置中进行试验。应该对每一个互连机制进行试验，或者是提供充分详细的基本依据。对于用来维持椎间盘活动但不融合的脊柱系统来说，应该执行至少1000万次循环振摆的疲劳试验，以支持长期植入使用。此外，对于用于肿瘤患者的椎体间置换器械，也应该执行至少1000万次循环振摆的疲劳试验，因为这些患者对于实现融合可能存在极大的困难，因此该器械实际上更多地是起到了稳定器的作用。
* 静态试验 – 该试验应该涉及最少5个最坏结构的样本。跟疲劳试验一样，应该证明被试组件和负荷模式的合理性。

为了建立指定类型脊柱系统的相对安全性，通常进行试验的结构类型有如下几种：

* 对于打算进行融合的腰椎和胸椎椎弓根螺钉系统，应该提供静态和疲劳弯曲试验（如ASTM F1717）。
* 对于打算进行融合的颈椎、椎弓根或侧块系统，应该提供静态和疲劳试验。而负荷模式（扭转或弯曲）取决于设计和材料。
* 对于椎体间融合器械，应该提供静态、疲劳和排出（推出试验）试验。负荷模式（轴向、扭转、弯曲和/或剪切）取决于设计、材料和使用水平。
* 对于椎体置换器械，应该提供弯曲和扭转负荷模式下的静态和疲劳试验。.
* 对于椎间盘置换器械，应该提供多个负荷模式下的静态和疲劳试验。

根据该系统的设计，申办方可能需要执行不同的试验来代替上述标识的试验，在不同试验模式下执行附加试验，并对试验系统的单个组件进行试验等。

虽然椎弓根螺钉系统有可用的推荐性试验标准（即，ASTM F1717），但很多申办方都是利用改良版的标准应用于不同类型的脊柱系统。由于有的试验标准可能在制定中，所以申办方应该联系适当的标准制定机构（如，ASTM、ISO）来索取关于其特定器械类型试验设置、参数等方面的信息。

应该提供一份关于所有非临床试验是否都遵从GLP规定（21 CFR 58）的声明。否则，应该提供一份关于不遵从原因方面的简要声明。

4. 生物相容性

根据构成该系统所用的材料，可能需要进行生物相容性试验。AAMI/ANSI 10993-1 是一项公认的生物相容性标准，对于应该提供何种类型的信息才能解决这一问题，申办方可以参考该标准的说明。此外，对于所有生物或药物成分（如，骨形态发生蛋白、牛骨蛋白等），申办方应该遵循来自DGRD 和 CBER中心的任何可适用的指导文件。

5. 参考书目

应提供所有发表和未发表信息的参考书目，不管是否是不良信息或支持性信息，只要它们与证明IDE启动合理相关就可以。此外，应该提供这一信息的副本和一份关于它的综合总结。这一总结应该明确标识出哪些文献被用来提供拟定适应证、研究持续时间、评价参数量表、成功定义、系统设计、试验结果等支持性信息。

文献可能从以下几方面提供支持性信息或解决问题方法：

* 该拟定系统在尺寸上与拟定脊柱节段能相符合吗？
* 独特设计特征的基本依据适当吗？
* 所执行的机械试验的类型适当吗？
* 此机械试验的结果充分吗？
* 对于转移性肿瘤患者，适当的研究持续时间、参数量表、成功标准等如何界定？对其他适应证呢？对特殊脊柱节段（即，颈椎与腰椎等）呢？
* 对于拟定适应证，入选标准和排除标准适当吗？
* 拟定量表和成功定义经过验证或适当吗？

**试验计划**

应该以某一方式来设计和执行临床研究，这样它提供的数据才能构成符合21 CFR 860.7规定的有效科学证据。

1. 可行性/前驱性研究与关键性研究

不同于大多数矫形植入物的IDE，脊柱系统的IDE常常涉及新器械设计和试验方案的介绍。因此，脊柱系统的研究方案范围可能不同，从可行性/前驱性研究到用来支持脊柱系统安全性和有效性的研究（本指导中将被称之为“关键性”研究）都有可能。这些不同类型的研究旨在解决不同的问题，收集不同类型和数量的安全性和有效性信息。

即将进行的研究的类型（可行性/前导性或关键性）会影响IDE的很多部分（如，既往研究报告、研究计划、知情同意书、标签等）。该方案的各个子部分，应该针对拟定执行的方案类型进行讨论。有时申办方应该把IDE的重点放在一种方案类型上。如果拟定进行可行性/前驱性研究，则扩展至关键性研究之前，申办方应该包含应该要达到的标准。

* 可行性/关键性研究被用来收集非常有限的人类临床试验中的初步安全性和/或有效性信息，之后再执行支持脊柱系统安全性和有效性的研究。这种类型的研究通常针对无可用数据或无类似设计器械的脊柱器械设计和试验方案进行。如果已经获得可用数据或已经存在大量类似器械，则可能没有必要进行可行性/前驱性研究。这种类型研究的范围和目的非常有限。例如，执行这一类型的研究可能是为了优化手术技术、评价新系统设计、验证新患者评估工具、识别临床上有意义的终点或获取关键性研究设计基础的信息。可行性/前驱性研究的目的还可能涉及针对研究者植入新型器械和/或通过新方法实施植入的专业培训。根据该可行性/前驱性研究的目的，可能需要一个对照品。即使不太可能从这类小规模研究中获得统计显著性，但也应该对安全性和有效性数据进行有限评价。申办方应该参考*可行性研究试验用器械豁免（IDE）申请审查指导*，IDE指导备忘录 89-1号。
* 提供充分合理的初步安全性和/或有效性信息时，应该提议基于上市目的的关键性研究。这些初步信息可能来自于可行性/前驱性研究、动物研究或其他临床前研究。

2. 目的/目标声明

临床方案应该以明确定义的目的和假设开始。应该对实施研究的目的/目标做一个总体声明（如，与对照系统相比，评价该试验系统治疗特定病症的安全性和有效性）。此外，目的应该包含一项被治疗病症的精确、医学上可接受的定义和此拟定临床研究的科学合理依据。还应该从测量该试验系统成功/失败的特定研究终点、结局和参数方面，说明该拟定研究的原假设和备择假设。然后应该设计研究检验这些假设。

3. 研究设计

应该清楚描述研究设计，以便于有效收集相关患者人群的数据、测量和比较适当的临床和放射学评估结果、减少研究偏倚。除了其他方面以外，研究设计的选择应该根据以下几方面进行：

* 替代治疗的类型或拟定预期目的的器械；
* 关于这些替代治疗或器械的可用信息的充分性；
* 拟定患者人群患者的可用性；和
* 统计数据比较的简单性。

历史基础研究也是一种方法。这可能涉及文献或回顾性数据的使用。实际存在一些FDA认为历史基础对照适当的情况，如基于适应证的有限患者队列。然而，使用历史基础对照会面临很多固有问题，故而存在很多缺点。例如，经常地，脊柱文献队列不会完整提供数据，即预定研究结局、相关时间点、预期用途说明、参数量表定义、成功标准定义等方面。此外，对于支持上市申请所必需的统计性相关比较，也很难实施。因此，一些情况下，前瞻性收集数据可能会更好地回答安全性和有效性的问题。

替代研究设计是一项非随机化、同期对照研究。这一研究设计提供了前瞻性收集数据的优势，故而便于更严格地控制所有参数。然而这些有意收集的数据比随机化研究设计存在更多的固有偏倚。例如，试验组和对照组在患者人群、手术医师经验等方面都可能存在差异。解读数据时，应该处理好这些偏倚。

与其他类型研究设计相比，采用随机化同期对照研究的优点很多，它可以严格控制所有参数，解决其他研究设计引进的一些研究偏倚。

只要研究设计选择能够有效阐述脊柱系统的安全性和有效性以及固有偏倚，都有可能提议进行随机化同期对照研究、非随机化同期对照研究或历史基础研究。另外，FDA致力于达到方案制定“最小负担”方法的要求。不管该方案中纳入的对照类型是什么，都应该提供关于试验组和对照组的完整说明。申办方还应该提供拟定研究设计的依据，包括如何处理固有偏倚的方法。

3.1 同期对照

如果选择采用同期对照，则针对试验器械研究所选择的对照组应该涉及标示为这一适应证且获得PMA批准或510(k) 授权的系统或医学上认可的此指定疾病的治疗方法。对照组和试验组最低应该拥有相同的临床终点。然而，在治疗方法上，对照组和试验组未必需要相同。

选择适当对照组时可能利用的几种方法：

(1) 对照治疗可能在技术、患者人群、预期不良事件和预期临床和放射学结果上与试验系统相类似。例如，如果申办方正在针对腰椎间盘退行性病变（DDD）试验椎体间融合器械，对照组也将会利用椎体间融合术进行治疗。

(2) 对照治疗可能在患者人群和预期临床和放射学结果上与试验系统相类似。例如，如果想要利用脊柱融合术治疗腰椎DDD疾病，则可能会对椎体间融合与后外侧融合进行比较，或对腹腔镜椎体间融合技术与开放性椎体间手术技术进行比较。假设手术技术和治疗结果中的预期差异适当占据了一部分原因，则这一研究设计能够允许我们对此进行充分比较。

(3) 对照治疗可能只在患者人群和预期临床结果上与试验系统相类似。例如，在腰椎DDD症治疗上，与任何一种非手术治疗方法相比，脊柱手术可能会被随机化。最重要的是记住，对患者带来较大风险的治疗本质上应该会给患者队列带来一些更大的益处。设计一项研究时，治疗引起的侵入性程度和不良事件情况都是需要考虑的重要特征。若一项研究发现一种疾病过程的保守非手术治疗方法与侵入性手术治疗方法的治疗结果一样成功，则该研究将不太可能支持手术治疗的产品批准，而可能支持微创手术选择的批准。另外，治疗组之间的所有预期差异对于研究成功性的确定应该都占据一定的原因。

应该具体说明用来把患者分配成试验组或对照组的方法。可以按方案中预先设定的时间范围，连续入组患者进入研究，因为他们要经过研究者的面试或选择性面试。如果选择性挑选患者，而由于一种方法本质上都会引入偏倚，故研究应该采用随机化、同期对照设计。如果患者组未被随机化，则不鼓励进行选择性研究入组。

3.2 文献对照

如果选择采用文献对照，则理想上支持一项研究的文献应该提供关于治疗特殊病症所用护理标准方面的综合信息。

然而，来自文献的参考常常不能完整报告他们的相关临床参数，如使用适应证、手术技术和评价方法等。因此，在特定终点上，与文献的比较可能会备受质疑。鉴于文献对照方法的局限性，最好是前瞻性实现护理标准的比较。然而，如果该研究涉及文献对照，则申办方应该提供充分的信息说明来说明拟定的文献对照方法，至少应该包含以下几方面：

(1) 应该提供拟定的文献对照和论文副本。应该明确阐明识别这一文献主体所利用的方法，如关键词X和/或Y下的MEDLINE 检索。一旦确定完整的文献队列，申办方应该提供标准，按标准排除不能作为对照的文献。检索使用的适当关键词有使用适应证和特定手术技术/预期结果，如DDD椎间盘置换术等。

(2) 应该提供一个表格，其中含有每个适应证的以下信息：参考文献标识、使用的系统/治疗方法、诊断标准、随访时间、融合或其他手术结果的定义、适当主要和次要评价参数的结果以及所用量表的定义。如果提供的是转换量表/评分，则应该说明此项转换的基础。此外，对于表格中每次随访的每个要素，都应该说明所研究的患者人数。

对于特定适应证，应该提供充分数量的适当对照论文，为的是支持试验器械的安全性和有效性。FDA认为，如果涉及多种适应证，则可能很难从每篇参考文献中摘取信息。如果是这种情况，则申办方应该对该论文进行总结，标识出涉及到的所有适应证，并尽可能按适应证对所有信息进行分层。

(3) 应该提供一个单独的并发症表格，表格中包含了用来生成上述表格的每一篇论文中的并发症。建议格式为按列划分，分别设标题为“并发症、1号论文、2号论文……、文献范围”。请提供每次随访时发生特定并发症的患者人数、患者总人数和相应的患者比率（%）。这些标准还应该包含每次随访后的后续手术干预方法（即，移除、翻修和补充固定）。FDA认为，一些个别的并发症还可能发生于后续手术干预中（如，导致再次手术的硬脊膜撕裂），但这一信息应该总结在一个表格中。

4. 入选标准

完整的入选标准对于充分定义待研究患者人群组极为重要。任何脊柱系统临床研究的入选标准将因拟治疗目标患者人群和疾病部位（即，颈椎、胸椎、腰椎）的不同而有所差异。

不管特定脊柱系统待研究的适应证如何，都应该考虑以下一般入选标准：

* 患者的年龄范围（如果可以，骨骼成熟患者）
* 所及的脊柱节段（如，C2-C7、 L2-S1等）
* 对待植入邻近节段数的限制（如，节段1、节段2等）
* 患者入组的临床和放射学条件（如，术前疼痛评分，疼痛部位-背、腿、手臂、颈，术前功能评分，术前神经功能评分，…的放射学证据等）
* 所有不成功、非手术或保守治疗（如，物理治疗、支具治疗、牵引治疗、药物治疗试验）的建议时间框架说明
* 关于非融合手术之前的任何限制条件说明
* 患者必须理解并签署知情同意书。
* 患者能够做到拟定的随访时间安排
* 患者能够遵守术后管理计划

如果申办方正在设计能够反映出疾病之后最低症状水平的入选标准，则申办方应该考虑，要求最大程度干预/恢复且发病率最高的系统应该显示出适当程度地临床和放射学结果改善。

对于本指导的目的，我们认为应该对参与临床试验的脊柱肿瘤患者进行椎体置换治疗。这些患者的肿瘤类型和预期寿命各不相同，无法未知先验。因此，对于脊柱肿瘤治疗的椎体置换临床试验设计，应该应用特定条件。关于脊柱转移性肿瘤特定信息的详细说明，请参见下文的第16部分。

4.1 腰椎间盘退行性疾病（DDD）

很多方案都涉及到腰椎DDD疾病治疗的试验系统。DDD疾病应该以患者病史和放射学研究的结果为基础。FDA建议，申办方应该考虑以下几方面：

DDD应该定义为背和/或神经根痛伴椎间盘退化，可通过患者病史、体检结果和放射学结果以及一个或多个下列因素（根据放射学测量结果确定，可通过CT、MRI、平片、脊髓造影、椎间盘造影实现）加以确认：

* 按≥3mm 平移或≥5 角移定义的不稳定性；
* 面关节或椎体终板上的骨赘形成；
* 椎间盘下降的高度，平均超过2mm，但取决于脊柱节段；
* 黄韧带、纤维环或面关节囊瘢痕化/变厚；
* 椎间盘髓核脱出；
* 面关节退行性病变/变化；和/或
* 真空现象。

4.2 脊椎侧凸

鼓励申办方对该器械适用的脊柱侧凸程度和手术时的弯曲性质进行讨论。该讨论应该涉及治疗的长期目标和设想的其他治疗方法。对于患者队列的年龄范围，应该给予特别关注，以便对将会受益的所有人群进行适当研究。例如，脊柱侧凸治疗也应该考虑儿科应用。

4.3 继发创伤性骨折

为了针对这一适应证设计研究，应该特别关注骨折类型/不稳定程度、骨折水平、后退至脊髓内的比例和所涉及的脊柱节段数。鼓励申办方提供与研究样本范围确定相关的所有数据的基本依据。

4.4 脊椎滑脱

当研究脊椎滑脱时，应该特别注意病情级别，也就是说，滑移的程度。应该收集脊椎滑脱的类型，是退行性还是渐退性，以及所有缺损的位置。PMA申请时，申办方可能需要说明这两种类型的脊椎滑脱中患者的可合并性。

4.5 假关节翻修手术

大家一致认为，先前融合尝试失败的患者特别难以治疗。所以鼓励申办方收集关于先前手术类型和治疗模式（如，骨生长刺激物）方面的信息。PMA申请时，申办方可能需要说明不同数量和类型的先前融合手术患者的可合并性。

4.6 颈椎间盘退行性疾病

应该把上述腰椎DDD的标准修改一下，以反映颈椎的解剖学和症状学反射。此外，为实现研究的一致性，该疾病应该限制于一两块邻近的节段。考虑到颈椎内脊柱解剖的差异性，应该提供拟定解剖部位的基本依据。颈椎内的DDD应该基于放射学和临床评估结果。FDA建议，申办方应该考虑以下几方面：

放射学上（至少一项）：

* MRI上显现的退行性椎间盘；
* 平片、CT或MRI上的椎间盘高度下降；和/或
* CT或MRI显示椎间盘突出。

临床上：神经细根症状（至少一项）：

* 手臂痛/肩痛；
* 反射降低；
* 强度减退；和/或
* 感觉减退。

5. 排除标准

完整的入选标准对于充分定义待研究患者人群组极为重要。这是因为排除标准可能消除特定类型患者相关的安全担忧和/或便于排除可能会研究结果和数据分析产生消极影响的患者。下面是很多脊柱研究常见的排除标准列表。如果申办方选择具有一个或多个这类情况的患者进行研究，则他们应该能解决对患者安全、研究设计和数据分析的影响问题。

排除标准可用来帮助按以下类别定义患者人群：安全性问题、随访问题、简化和阐明研究设计问题以及上述任何几方面或全部的组合。

安全性问题：

* 发生全身感染或手术部位感染
* 患有骨量减少、骨质疏松或骨软化症，且达到了禁用脊柱内植物的程度
* 患有骨代谢性疾病
* 对试验器械的任何组件过敏
* 植入生物材料之前，拥有重度过敏或过敏性反应的病史
* 研究期间怀孕或正在备孕

随访问题：

* 有滥用药物史（消遣性药物、酒精）。申办方应该提供“滥用”的定义标准
* 囚犯

简化/阐明研究设计问题：

* 所涉节段先前进行过融合尝试（除非研究的是假关节患者）
* 患有某种病症或需要进行术后药物治疗，这可能会干扰骨/软组织愈合（包括吸烟）
* 除了待研究病症外，还患有其他脊柱疾病
* 当前因类似目的参与了另一项试验产品的研究
* 显示出三个或更多个“Waddell无极行为体征”
* 属于工人赔偿案例

上述任何几方面或全部的组合：

* 已知患有恶性肿瘤
* 患有可能会将患者置于极度手术风险的共病。这一疾病应该由申办方概述。
* 患有妨碍准确评价的疾病（如，神经肌肉病、精神病等）。申办方应该根据本研究的终点详细说明这些。
* 涉及脊柱损伤相关诉讼问题
* 按标准测量方法定义的肥胖（Metropolitan表、身体质量指数）

6. 研究中心/研究者/患者的数量

应该详细说明研究者、研究中心和患者的拟定数量。应该根据研究的原假设和备择假设，利用样本书计算方法，确定出每个治疗组的患者人数；参见下面的第11部分。若每一研究者的患者人数不足和/或不一样，则就指定研究者而言，可能会降低患者代表研究人群的可能性。这可能会妨碍研究者和/研究中心之间的数据合并。因此，FDA建议，申办方应该解决研究中患者分配不足或不等的问题。这一点可通过考虑每个研究中心最少的患者人数来实现，统计上说明了多中心研究合并的合理性（如，每个研究中心中每个治疗组内每一适应证≥25位患者）。

7. 研究持续时间/随访时间表

为了正确评估所有安全性和主要有效性结果，不仅仅是融合，一项脊柱研究应该收集最少2年的随访数据。然而，申办方可能以充分的理由提议进行较短时间的研究。

应该详细说明评价时间点。评价常常按以下时间间隔进行：术前（手术前2个月）收集背景和人口统计信息以及临床和放射学基线数据；术中收集手术和安全性数据；术后出院收集安全性数据，且术后适当间隔（最长2年）时间收集临床、放射学和安全性数据。FDA还认为，应该每年一次对每一位患者进行随访，直至最后入组的患者完成他/她的2年期随访评价。此外，对于每个评价时间点，应该定义适当的时间窗口。FDA建议了以下评价时间表（如，基线，6 +/- 2周、3个月 +/-2周、6 +/- 1个月、12 +/- 2个月和24 +/- 2个月，然后每年一次）。其他评价时间点可能也需要，这要基于特定脊柱系统的设计和应用目的。

8. 有效性评价

对于所有的脊柱研究，每个时间点应该评测的评价参数有主要和次要之分。应该包含特定参数量表和解释方法（成功/失败标准）以及原理/验证。值得注意的是，神经功能评估在下面第9部分进行讨论。

对于腰椎研究，主要评价参数应该包括：*放射学成功（融合或非融合，取决于脊柱系统类型）、背痛和腿痛以及腰椎功能*。次要评价参数应该包括：*供区部位痛、椎间盘高度评估和健康相关的生活质量*。值得注意的是，椎间盘高度评估不适用于椎体置换器械。相反，该评价参数为*椎体高度评估*。

对于颈椎研究，主要评价参数应该包括：*放射学成功（融合或非融合，取决于脊柱系统类型）、颈部和手臂疼痛以及颈椎功能。*次要评价参数应该包括：*供区部位痛、椎间盘高度评估和健康相关的生活质量*。如上所述，椎间盘高度评估不适用于椎体置换器械。相反，该评价参数为*椎体高度评估。*

每单个主要评价参数的成功标准将因系统设计、患者人群和治疗目标的不同而有所差异。

8.1 放射学成功

8.1.1 融合状态

对于融合用途的系统（如，椎弓根螺钉系统、椎间体融合器械等），有多种放射学方法可用来评价其融合状态（如，A/P、外侧融合、屈伸运动等）。

这些放射学评价应该在基线和研究期间每一次评价时间（以三个月为间隔）的所有术后评价时进行。融合状态判定时使用的所有射线照片应该至少由两位放射科医师来读片。这两位放射科医师中至少有一位应该是研究无关医师，如果有可能，不能让他知晓研究目的，这样就可以消除观察者偏倚的潜在可能性。对于两位放射科医师意见不一致的射线照片，应该再请第三位研究无关且不了解情况（如果可能）的放射科医师来查看这些射线照片。第三次放射学读片结果应该为决定性评价（即，少数服从多数的原则）。需要牢记的是，在所有读片完成之前，不应该对该射线照片进行讨论。此外，如果有可能，应该对前两次放射学读片结果之间的不一致性进行统计性量化。

如果涉及两个节段，则应该对这两个节段进行融合，以考虑实现成功融合。若每个节段需要植入两个椎间体融合器械，则应该把这两个器械都进行融合，以考虑实现成功融合。如果使用的是组合系统（如，由椎间体融合器械和椎弓根螺钉系统构成的系统），则应该对患者的这两个部位都进行融合，以考虑实现成功融合。

对于腰椎系统，成功融合应该以X射线检查证实的下述所有放射学终点（A/P、外侧融合、屈伸运动）为基础：

* 所涉运动节段（如，椎间体置换器械所涉的椎体终板之间、椎弓根螺钉系统所涉的面关节、椎弓根和/或横突之间）之间骨小梁连接的证据；
* 平移运动<3mm；和
* 角向运动<5.

透光线存在的公差可能取决于所用的脊柱系统类型。如果申办方选择合并射线可透性数据作为融合标准之一，则应该提供特定信息，以便更好地确保进行了充分的放射学评估，精确测量射线可透性是否存在。即使申办方不选择合并射线可透性数据作为融合标准之一，则应该收集这一数据作为确认信息。

FDA 估量，严格硬件的存在，如椎弓根螺钉系统，可能会混杂屈/伸系列的结果。因此，融合的定义应该包含上述所列标准，以便采集运动信息和骨生长信息。

对于颈椎系统，是否成功融合应该考虑X射线照相技术的类型和上述腰椎系统的建议标准。申办方应该提供任何拟定融合标准的基本依据，尤其是认为适合于颈椎的定量平移结果和角移结果。

FDA 承认，很多新型脊柱系统的放射学评估都被不透光硬件的存在而混杂了。因此，让很多人感兴趣的是，转用其他成像模式来评估问题区域。关于使用其他射线照相模式证实融合（CT扫描、MRI等）的做法，申办方应该在使用这些测量作为主要研究终点之前先说明这些成像模式的有效性和可靠性。除了尚未经过验证的提议方法外，FDA通常期望申办方使用更加传统的方法来评估融合状态。

8.1.2 非融合系统的放射学成功

对于旨在维持运动无需融合的脊柱系统，放射学终点应该证实“正常”类型的维持性和运动的范围。例如，可以考虑用以下终点来定义腰椎非融合系统的放射学成功：

* 无骨小梁连接的证据；和
* 适用于所涉节段的运动范围证据。应该规定运动量作为成功标准的一部分。

正如上述融合系统的第8.1.1 部分所述，申办方应该考虑合并射线可透性数据作为融合标准的一部分或用它作为确认信息。

8.2 疼痛和功能

虽然疼痛和功能是两个独立的终点，但二者在评估上有相当大的重叠。休息时疼痛可能不存在，但只有活动时存在，这就会导致患者非常不适，进而限制了患者的操作能力。患者可能有严重的运动不适，所以就尽量避免运动，这样就引起了功能限制。现在有一些评估工具能够成功捕捉疼痛对功能的影响作用。还有些评估能够独立地评测疼痛和功能。对于使用的所有评估工具，应该进行管理方法标识。

对于单独的疼痛评估，测量结果应该显示出疼痛严重程度和频率。应该利用一项经过验证的疼痛评估工具来进行疼痛测量，如视觉模拟量表（VAS）、5点-10点量表或另一项适当工具。背和腿痛（坐骨神经痛）应该考虑为腰椎疾病，颈部和手臂痛（神经根痛）应该考虑颈椎疾病。对于接受自体移植手术的患者，还应该进行术后供区部位痛评价。这些疼痛方面应该在术前和术后特定随访时间时进行评估。

对于单独的功能评估，给申办方的建议是，VAS、X点量表和所有这类一维评估工具都不能完全从整体上采集功能状态信息。特定活动功能问题能更全面地捕获这一终点，因此，不鼓励使用单一问题功能评估工具。FDA鼓励使用疼痛/功能特定评价工具。

对于腰椎研究中捕获下背部疼痛和功能的评估，可选用各种工具，如Oswestry残疾调查表和Roland-Morris 残疾量表（见Fairbanks JC等人，“ Oswestry下背痛残疾调查表” 《理疗学》. 1980年8月66(8): 271-271）。其他背部相关功能量表有Million调查表、Waddell残疾调查表和 Quebec 残疾调查表。

对于颈椎研究中捕获颈痛和功能的评估，FDA建议申办方应该考虑颈部残疾指数和Northwick Park 颈痛调查表，二者均以Oswestry调查表格式为基础（参见Vernon H等人，“颈部残疾指数：一项关于信度和效度的研究” 《推拿理疗杂志》*.*1991; 14(7): 409-415和Leak A.M等人，“ Northwick Park 颈痛调查表，设计残留颈痛和残疾，《英国风湿病学杂志》1994; 33:469-474）。

申办方应该牢记，如果使用疼痛/功能评估工具作为研究的一部分，则方案中还应该包含腰椎研究中的腿痛和供区部位痛的单独评估以及颈椎研究中的手臂痛和供区部位痛的单独评估。

应该明确定义主要疼痛参数（腰椎研究的背/腿痛，颈椎研究的颈/手臂痛）和功能的成功标准。疼痛和功能的成功标准取决于所用的量表、涉及的适应证和治疗目标。就供区部位疼痛的继发性疼痛评估而言，申办方应该提供数据；然而，这一继发性疼痛参数的成功标准不需要。

FDA认为，不管使用的是疼痛/功能联合量表，还是使用的疼痛和功能的单独量表，每个患者的成功标准应该以临床上有意义的改善水平为基础。所以应该明确限定临床上有意义的改善水平（即，较基线得以改善的X患者数或X%）。

8.3 椎间盘高度评估

8.3.1 椎间盘高度评估

对于椎间盘高度降低的疾病，并且或许是疼痛/神经系统症状的原因，这一终点对于总体成功的确定具有重大意义。很多脊柱植入物，特别是椎间体融合器械，都试图恢复椎间盘高度。然而，测量椎间盘高度可能会有一定的困难，因为椎间盘的间隙被脊柱植入物遮蔽了。但是，如果完成这一测量，术后椎间盘高度应该得以长期维持。基线椎间盘高度测量结果可能在术后6周时获得，或者是根据邻近非病变椎间盘间隙的测量值推断得到。评价这一终点时，应该同时考虑椎间盘的前后高度。

8.3.2 椎体高度评估

对于椎体高度降低的疾病，并且或许是疼痛/神经系统症状的原因，这一终点对于总体成功的确定具有重大意义。很多脊柱植入物，特别是椎体置换器械，都试图恢复椎体高度。然而，鉴于脊柱植入物的遮蔽，测量椎体高度可能会有一定的困难。但是，如果完成测量，术后椎体高度应该得以长期维持。基线椎体高度测量结果可能在术后6周时获得，或者是根据邻近非病变椎体的测量值推断得到。

8.4 健康相关生活质量

由于绝大多数脊柱手术都是基于患者感知的活动限制和症状严重程度选择性实施的，且确认成功的重要方面之一是评测患者的总体幸福感和满意度，因此这也是开展一项研究应该考虑的方面。

适用于这一目的的评估工具有很多（如，SF-36简明问卷）。此调查表简略但仍然经过验证的形式为SF-12。较少使用的Nottingham 问卷和EuroQol也是可认可的调查表。因此，虽然SF-36由生理部分和心理部分构成，但生理部分缺少捕获背部功能变化的特异性。SF-36以及其他的测评工具都能深刻洞察患者的总体状态。SF-36 和SF-12把多个健康领域都合并到了躯体生理健康总评（PCS）和精神心理健康总评（MCS）中了。

9. 安全性评价

安全性评价涉及并发症评估，包括后续手术干预和神经系统并发症信息。故应该提供关于所有后续手术干预、死亡和神经系统并发症方面的信息说明，其中包括它们的详细解决方案。

应该记录下所有的术前、术中和术后并发性，不管是否是器械相关。这也包括“预期”并发症。若患者因这些症状导致计划外访视而投诉，或者与前一次访视相比患者出现新的疼痛或疼痛加剧、神经系统症状和/或功能症状，则应该考虑疼痛、神经系统症状和功能症状为并发症。

9.1 后续手术干预

一些并发症会导致进行后续手术干预。FDA把后续手术干预分成了以下几类：

* 翻修是一项调整或以任何改良或移除部分原有植入物配置为方式的手术，可能会置换某一组件，也可能不会。翻修可能也包括调整原有配置的位置。.
* 移除是一项取出所有原系统配置的手术，伴或不伴置换。
* 再手术是在不能移除、修改或添加任何组件至系统所涉及的节段上再次实施的任何手术。
* 补充固定是一项植入研究方案中未试验的其他器具的手术（如，钉棒/螺钉系统或钢板/螺钉系统）。

申办方应该把上述四项后续手术干预合并到研究方案中，作为潜在风险。最为重要的是，申办方应该捕获每项后续手术干预的原因以及采取的措施（如，螺钉置换、额外骨移植材料的布置等等）。除了展示合并至上述四类中的后续手术干预的数据，还应该把每一个类别进一步分类。例如，翻修类数据展示可能被分层为转换护架翻修、螺钉移除等等，这取决于特定研究中标识的原因。另一个例子是，移除类数据可能被分层为融合后手术部位疼痛消除、假关节等等。

FDA认为，实施移除的一些原因可能会导致研究失败，但这也主要取决于器械的类型。申办方应该明确标识导致患者研究失败的移除原因有哪些，并说明基本依据例如，任何时候移除护架都应该会构成失败，但移除融合后的椎弓根螺钉系统则可能不会。如果方案中建议对指定脊柱系统进行移除手术，则申办方应该在其方案中明确指示出将如何从研究成功和失败的方面来解释这类移除术。此外，申办方还应该标识出构成患者失败的其他所有的后续手术干预。

9.2 神经功能状况

鉴于脊柱手术的潜在风险，特别是邻近脊髓和脊髓的脆弱性，应该执行全面的神经系统评价。虽然患者术前不大可能出现神经机能障碍，但脊柱手术可能会带来脊髓损伤和其他神经系统损伤的风险，故有必要进行全面评价。所以，评估应该包括运动、感觉和反射评价，并且对于腰椎研究，还要进行直腿抬高评价。

目前有很多不同的评估工具可以实施神经性结果评价。最重要的是选择一项能够敏感捕获研究中患者人群预期变化的工具。很多接受脊柱植入手术的患者并没有都遭受严重的神经系统损害，故并不是所有的脊柱损伤评估工具都能完全捕获这些变化。虽然Frankel量表能够区分脊髓损伤的严重程度，但并不适合作为神经系统相对完整的患者队列的评估工具。重要的是明白，被脊髓损伤评估工具归类为轻度的变化可能会给先前神经系统完整的患者带来毁灭性损害。因此，应该对这类工具进行仔细评价，谨慎使用。

一项详细的神经系统评估应该能捕获运动、感觉和反射部分各个程度的变化。感觉评价应该按皮区水平进行。运动评价应该测量所涉节段远端主要肌肉群的强度。对于腰椎手术，应该进行直腿抬高试验，并按再现症状所要求的运动程度记录下各结果。

10. 患者/研究成功

患者成功将用来评估研究组内单个患者的成功率。这一信息将作为标签的部分内容。研究成功将用于确定试验组和对照组之间的安全性和有效性。

鉴于数据丢失或删失（不完整），研究结束时（如，2年）可能没有足够多的患者人数接受评价，因此申办方应该执行适当的统计分析，如第11部分所述。

10.1 患者成功

患者的成功应该最少基于融合（或非融合系统的放射学成功）、疼痛和功能以及无永久性神经功能缺损的主要评价参数的成功。根据拟定的患者人群、研究设计和研究目标，可能也会进行其他方面的评估。

每个术后时间点时都应该提供单个患者成功率，但是要特别关注研究终点（如，2年）时的结果。

10.2 研究成功

研究成功将考虑治疗的目标和与对照组的比较，以及研究目标（如，优效性或等效性）。最低程度上，所有的主要评价参数以及安全性信息都应该在研究成功定义中占据一定的份额。

以单个患者成功率比较为基础的腰椎等效性研究的研究成功标准实例之一如下所示：

* *试验组的患者成功率不差于对照组患者；和*
* *试验组的并发症率（包括后续手术干预和神经系统并发症）不差于对照组。.*

申办方应该明确标识和合理说明用来定义“不差于”的预定容许差（Δ）。

根据申办方可能提出的声明（如，更快的融合时间、较早时间点时的疼痛减轻等），把纵向、趋势和存活分析（下文第11.2部分）合并作为研究成功标准的一部分，可能也比较适当。

每个术后时间点时都应该提供研究成功率，但将特别关注研究终点（如，2年）时的结果。

11. 统计分析/数据表示

11.1 统计分析

应该在IDE方案中提供完整的样本量理由。

* **样本量理由** – 对于即将入组研究的拟定患者人数，包括对照患者，应该提供统计依据。在指定功效、预设一类误差、结果预期变异性以及试验组与对照组的预期成功率和并发症率下，这一人数应该以检出试验组与对照组之间最小临床和统计性显著差异的能力为基础。此外，随时间的预期退出率/失访率也应该考虑，以调整样本量。还应该考虑合并至研究设计内的变量数量（如，同种异体移植与自体移植用途、单节段与双节段或多节段脊柱融合等）。如果PMA或510(k) 阶段时无法说明数据合并的合理性，则利用IDE方案中预设的亚组进行亚组分析可能有益。

此外，IDE方案应该包含关于针对PM或510(k)研究结果评估所执行的统计分析的类型说明。还应该提供治疗有效性评估中所利用的每一项统计分析的基本原理和说明。这包括在所有可比较随访时间下治疗组患者和对照组患者所有评价参数之间的适当统计比较。虽然器械有效性的统计证据非常重要，但单凭这一证据并不足以获得PDP 或PMA批准或510(k)授权。申办方应该说明统计和临床显著性。FDA认为，应该针对PMA 或510(k)批准进行以下分析，故也应该在IDE方案中加以说明：

* **研究者和研究中心之间数据的可合并性**– 建议适当的统计和临床理由，如研究者和研究中心之间治疗结果的均一性。
* **利用协变量的纵向数据分析–** 纵向数据分析应该针对各种数据类型执行，如连续数据、二进制数据、计数数据或有序（排序）数据。统计模型中应该考虑适当的统计建模方法，其中包括器械代码（如，0代表对照器械，1代表试验器械）、重要的患者协变量和人口统计特征，为的是评价真正的器械作用，针对对照器械组和试验器械组之间的重要患者协变量与人口统计特征分配的可能差异进行调整。可利用SAS、S-Plus或其他等计算机软件对这类重复测量数据进行分析。.
* **趋势分析** – 临床结果可能因时间-时间（时间趋势）、器械-器械（器械作用）和器械-时间之间交叉（器械-时间相互作用）而有所差异。任选两个时间点之间单一比较并不能揭示随时间演变的真正器械作用。因此，FDA建议，应该对连续或定量数据进行第21页的重复测量方差分析（RMANOVA）和纵向数据分析。
* **存活分析 –**对于成功/失败（二进制数据），可能会利用多变量模型（如，Cox比例风险回归）的统计存活分析来估测特定时间的累积融合成功可能性和重要患者协变量对融合成功/失败的作用，同时解释患者退出或缺席研究（数据不完整）的原因。

申办方应该考虑以下统计问题：

* 鉴于丢失或删失数据（不完整数据），研究患者的人数很可能会随着时间减少。基于部分数据的统计分析对我们来说是一个挑战，因为我们无法确定退出或删失的患者如果完成了整个随访计划表将获得的临床结果是否与他们的部分临床结果是一样的。因此，申办方应该尽最大努力让所有入组研究的患者都完成随访。
* 对于所有缺失的数据，不管是器械、协变量或临床结果相关，都应该清楚解释其理由。应该仔细评价对照器械组与主动器械组之间的缺失数据分布。
* 申办方应该明确阐明临床结果的定义，再对两个治疗组进行比较。如果使用“较基线的变化”，则应该先证明对照器械组与主动器械组之间的基线临床结果和协变量具有可比较性，以便避免器械作用与基线测量值之间的混淆作用。请注意，简单的随机化并不能保证基线时试验组与对照组之间临床测量值和协变量的可比较性。如果两组的基线值差异巨大，则应该利用适当的统计分析方法，如把基线作为协变量。

11.2 数据显示

制定方案时，就应该考虑数据显示的类型，以便更好地确保收集到充足的数据。虽然不一定需要提供这一信息作为IDE方案的一部分，但FDA认为，应该在IDE年度报告以及PMA 或510(k)中提供按试验组和对照组分层的以下类型的数据显示：

* 患者占据的时间进程分配（如，理论终止、死亡、再手术、翻修、移除、补充固定、预期、实际随访人数和随访率）；
* 后续手术干预、死亡和神经系统并发症的书面说明，包括所有采取的措施、解决方案等；
* 跟踪个人参数的时间进程分布 – 融合、背或颈痛、腿或手臂痛、功能（可能是与背或颈痛的组合参数）、椎体高度或椎间盘高度、健康相关生活质量、供区部位疼痛、运动强度、感觉、反射和直腿抬高（研究研究）。这些时间进程分配提供参与每个指定量表（如，疼痛量表、功能量表等）评测的不同水平的患者人数或负荷每一标准（如，融合标准）的患者人数。例如，对于融合而言，融合的时间进程分配将显示能够完成平移运动、角移运动以及骨小梁形成等的患者人数。还有另一个例子，腿痛的时间进程分配将显示节段1、2等疼痛的患者人数；
* 虽有并发症的时间进程分配，包括所有患者的后续手术干预和神经系统并发症；和
* 所有患者的单个患者成功率的时间进程分配。.

为了正确评价这些数据，最重要的是，申办方应该在所有数据表示中明确标识出指定时间点时所涉及到的患者人数。

12. 患者报告表

应该提供所有患者报告表的副本。该表格应该包含方案中所有相关的信息。以下是应该用于研究一部分的表格类型：

* 研究入组表或入选标准/排除标准表-标识出方案中的所有入选标准和排除标准
* 人口统计学评价和术前评价记录表-包括人口统计学信息和待测定的临床和放射学参数
* 手术数据记录表
* 出院记录表
* 术前评价记录表- 包括待测定的临床和放射学参数
* 不良事件记录表-标识出方案中的所有潜在风险，提供其他不良事件报告

申办方还应该提供一份详细列出每位患者何时完成报告表的时间计划表。

13. 风险分析

这一部分应该包含确定患者获得的效益和认识重于其面临风险的充分信息。这一信息包括：

* 患者因参与试验而面临的所有潜在高风险的说明和分析；
* 最大程度降低潜在风险的方式；和
* 实施本试验的依据。

罗列所有潜在风险时，应该把它们按脊柱手术一般风险和该系统特定风险进行分层。申办方还应该提供一份关于将报告和记录所有不良事件/并发症、器械相关或不相关信息的声明。

该潜在风险的列表应该与风险分析部分、不良事件患者报告表、包装说明书和知情同意书中的风险列表一样。

14. 术后方案

应该详细说明治疗期间利用的其他所有的护理方法（如，手术、康复、固定、承重等等）。

15. 检索研究

由于对一些类型的脊柱系统的长期器械性能不明确，尤其是所引起的骨融合特征，所以申办方应该包含一份关于已植入但之后又取出的脊柱系统的回收分析计划。申办方应该收集组织学信息（如，骨生长质量、骨量、对潜在磨屑的反应等等）和冶金学信息（如，金属磨损、变形、裂化、腐蚀等等），并在年度报告中报告。

16. 脊柱肿瘤

分析用于脊柱肿瘤治疗的椎体置换器械安全性和有效性的研究应该考虑几个把这一群体与一般脊柱疾病患者，特别是其他椎体置换患者区分开来的因素。这些因素包括患者的预期寿命、合格参与研究的总人数、该器械的特定目的、临床试验的持续时间以及适当的临床结果参数等。

16.1 入选标准

肿瘤研究入选时，申办方应该考虑既往治疗（如，辐照、化疗）、肿瘤类型（原发良性、原发侵袭性/恶性或转移性）以及治疗的目的。FDA认为，肿瘤研究可能涉及相当大范围的疾病实体和预期寿命。我们预期患者主要会抱怨疼痛、神经系统功能缺损和/或功能缺损或表达出预防病理性骨折的意图。

16.2 研究持续时间/随访计划表

我们预期，对于很多入组这类型器械试验的患者，研究者不太可能维持他们的长期随访，将有相当大数量的患者会被归类为失访。因此，从数据收集的角度来看，该试验的目的是收集尽可能多的数据。申办方应该根据掌握的患者人群和研究目的，说明随访计划表和研究的持续时间。应该对所有的患者都进行随访，直到最后一位入组的患者达到合理的研究终点或因死亡退出试验。

16.3 样本量/研究中心和研究者的数量

符合入选/排除标准的患者总人数相对较少，这些患者可入组的比率非常低。因此，将不会对可能针对这一特定临床试验登记注册的研究中心/研究者数量进行控制。但每个注册的研究中心仍然需要获得IRB批准。此外，还需要根据IDE法规对它们进行监督。

16.4 对照组

应该纳入对照组，最好是同期对照人群。单个研究中心可能采用同期对照，但试验患者将不会，并且可能涉及使用当前认可的所有脊柱肿瘤护理标准，如骨移植物的前板、PMMA等。

对照数据的其他可能来源都是来自参与研究者或文献的回顾性连续数据（病例系列）。由于治疗方法和被评价临床结果参数的变化性极大，故数据分析期间，这些可能的对照数据集会存在潜在困难。为了进行适当的比较，应该按相似的时间间隔收集这些人群相同的临床结果参数。

因此，试验开始之前，应该与FDA仔细讨论一下这些对照数据的备用来源。

16.5 临床参数

应该从以下几方面对患者进行评价：

* 疼痛（腿和/或背）

需要尝试区别因脊柱问题引起的疼痛，如神经根压迫，与自身身体状况所致的一般疼痛。

* 神经功能状态

用来评价其他脊柱器械使用患者神经功能状态的评估同样适用于这类患者。

* 患者功能（功能独立性）

功能评价应该重点关注患者独立操作的能力，如与术前状态相比他们能否在家/社区附近运动、能否自己穿衣等等。

* 放射学评估

放射学评估取决于患者人群和研究目的。这些评估可能包括植入物的完整性、矫正维持、无移位和/或融合。

* 健康相关生活质量

可以预期，由于接受了植入物，患者的“生活质量”将会得以改善。因此，申办方应该确定一项能够适当充分捕获研究中该人群这一方面结果的评估工具。

16.6 安全性

安全性评价应该类似于上述第9部分中介绍的内容。

16.7 患者/研究成功

个人患者成功可能基于固定数量临床参数改善的临床意义水平。申办方还可能考虑把个人患者成功建立在患者主要抱怨改善的临床意义水平或手术原因（如，减轻疼痛、预防病理性骨折等等）的基础上。例如，如果一位主要抱怨疼痛的患者应该在疼痛问题上有所改善，直至达到认为这一参数成功的水平，但是只有神经功能状态和患者功能得以维持或改善才是认为这些参数成功的必要条件。存在多个抱怨的患者应该在每一项上都得到改善，这样才能认为成功。一项从机械/位置角度（器械功能）认为失败且患者需要经历二次矫正手术的器械将把该受试者归类为失败。

研究成功标准以试验组和对照组之间的个人患者成功率比较或两组之间个人参数比较为基础。

16.8 数据显示/统计分析

类似于第11.2部分中描述的数据表示适用，将表示出所有可用的数据。由于入组研究的患者的预期寿命各不相同，故有可能产生一个非常“不均匀”的数据集，且在后期各评价时间点评价时可能易于发生大规模信息丢失。因此，应该利用存活和纵向分析，按时间对患者的临床行为进行评估。这些分析将会显示出重要患者协变量对成功/失败的影响作用，同时说明患者退出或被删除（不完整）的原因。另外，这些分析应该涉及到所有可用的数据。

**器械说明**

根据812.25，应该递交充分的器械说明信息。更具体地说，对所有脊柱系统都应该最少提供以下信息：

(1) 一份包含各组件名称和相应零件号的表格；

(2) 一份关于单个组件和任何组件如何相互连接的完整书面说明；

(3) 一份完整的机械图纸，如果可以，可附带整个系统各个组件的所有尺寸和公差；

(4) 主要互连机制的辅助性放大示意图或照片和整个系统连接于脊柱模型的放大示意图或照片；

(5) 一份关于材料和材料所遵守的任何推荐性标准的说明。以材料而定，可能需要解决生物相容性问题。IDE的既往试验部分中应该包含生物相容性信息；

(6) 一份关于该系统预期变化方面的说明；和

(7) 一份关于试验系统植入所有独特工具、材料和材料所遵守的推荐性标准的列表以及它们的辅助性放大示意图或照片。

对于所有的同期对照系统，应该提供一份书面说明、所有可用的机械图纸和照片以及相关材料信息。

**制造**

按照21 CFR 812.20(b)(3)的规定，提供一份充分详细介绍该器械制造、加工、包装和储存所用方法、设施和控制的说明，该说明的详细程度应该使得一位通常熟悉药品生产质量管理规范的人能够对该器械制造中所采取的质量控制作出见识性判断。

对于所有脊柱系统，应该提供以下内容作为该信息的一部分：

(1) 处理器械设计问题（如，涂层的应用、独特的材料加工、骨形态发生蛋白的处理等等）的基本制造信息；和

(2) 灭菌信息. 对于无菌系统，应该提供采用的灭菌方法、所有灭菌循环的参数、验证方法、所得的无菌保证水平（SAL）、包装说明和支持任何致热源性声明的数据。对于使用前必须灭菌或标示为重新灭菌的非灭菌系统，应该提供建议的灭菌方法、所有灭菌循环的参数、验证方法、所得的无菌保证水平和包装说明。

**监测**

以下信息不是特定于脊柱IDE的信息，但却是完成IDE申请所必需的信息：

(1) 一份监测试验进行的书面程序副本。这些程序应该符合21 CFR 812.46中规定的最低要求；和

(2) 监查员的姓名和地址。

**IRB 和研究者信息**

以下信息不是特定于脊柱IDE的信息，但却是完成IDE申请所必需的信息：

(1) 一份研究者协议的样本。该协议至少应该包含812.43(c)中所述的信息；

(2) 所有参与试验的研究者将会签署研究者协议后才能进入研究的证明；

(3) 已签署研究者协议的每位研究者的姓名和单位地址；和

(4) 每家IRB的名称、地址和主席。此外，每家IRB采取的任何措施（如，批准）和当前有多少家IRB正在对该试验进行审查或将来有多少家IRB机构对它进行审查。

**标签**

根据21 CFR 812.20(b)(10)的规定，应该提供该系统的所有标签副本。该脊柱系统IDE的标签部分至少应该包括样本包装标签、包装说明书和手术技术手册。虽然所有矫正器械的每一项要求信息都是通用的，但脊柱系统的要求信息往往要更详细（如，所有入选标准列表、植入方法、系统用法说明书等）。

1. 包装标签

包装标签草稿应该至少包含以下信息：

* 系统和器械名称；
* 数量；
* 材料和推荐性材料标准；
* 无菌或非无菌符号；
* 制造商、包装商或经销商的名称和地址（按21 CFR 801.1中规定）；和
* 一份关于该器械用途正在进行拟定适应证试验的声明，如下所示“小心-试验用器械。按联邦（或美国）法律规定仅限于试验使用”。

如果该系统的组件为独立包装，请提供每一类型组件（如，螺钉、挂钩、钉棒、生物材料等）的包装标签草稿。

2. 包装说明书

包装说明书草稿应该至少包含以下信息：

* 系统名称；
* 简要的器械说明，附带材料信息和所有系统用法说明；
* 入选标准；
* 所有相关禁忌证、警告和预防措施的列表；
* 潜在不良事件/并发症的列表；
* 无菌或非无菌符号；
* 如果非无菌供应或允许再灭菌，则提供建议的灭菌参数；和
* 一份关于该器械用途正在进行拟定适应证试验的声明，如下所示“小心-试验用器械。按联邦（或美国）法律规定仅限于试验使用”。

该包装说明书上的信息应该与该申请中其他地方提供的信息相一致，包括所有入选标准、潜在风险、器械说明信息等等。

3. 手术技术手册

手术技术手册草稿应该至少包含以下信息：

* 系统名称；
* 如何植入该试验系统的书面程序以及每一主要步骤的辅助性放大示意图或照片；和
* 一份关于该器械用途正在进行拟定适应证试验的声明，如下所示“小心-试验用器械。按联邦（或美国）法律规定仅限于试验使用”。

如果该方案涉及同期对照系统，则该手术技术手册应该包含植入对照系统的详细说明，或者提供一份单独的对照系统手术技术手册。

**知情同意书**

根据21 CFR 812.20(b)(11)的规定，应该向受试者提供所有表格和信息材料的副本，以便获得他们的知情同意。此外，还应该提供一份关于受试者必须签署知情同意书才能进入研究的声明。

此知情同意书将会符合21 CFR 50.20中规定的一般要求。此外，根据21 CFR 50.25(a)，该知情同意书应该包含以下几项：

(1) 一项关于本研究涉及试验调查的声明；

(2) 一项关于试验调查目的的解释；

(3) 受试者参与研究的预期持续时间；

(4) 一项将要遵循的程序说明（如，评价时间点、评价的一般类型、所有特定的术后方案等等）；

(5) 所有实验程序的标识（即，明确标识研究的试验系统）；

(6) 一项关于所有受试者面临的合理可预见性风险或不适的说明；

(7) 一项关于受试者或其他人受益的说明；

(8) 一项可能有益于受试者的适当可替代治疗方法或方案的披露；

(9) 一项描述保持受试者记录机密性程度且提示FDA可能检查该记录的声明；

(10) 一项关于如果发生损伤是否能享受任何补偿和/或医学治疗的解释，以及如果享受，则它们包含哪些方面或进一步信息的来源；

(11)一项 关于研究问题和受试者权利解答该联系谁以及发生试验相关损伤时该联系谁的解释；和

(12) 一项关于参加研究属自愿行为，受试者可以随时拒绝参加或停止参加研究且不会遭受罚金或利益损失的声明。

如果有必要，可能需要按照21 CFR 50.25(b) 解读知情同意书的附加要素。

虽然上述要求的信息不是专门针对脊柱IDE，但最为重要的是，该知情同意书应该与器械说明部分和试验计划部分中提供的信息相一致，其中包括拟定的患者人群、目的、持续时间、随访时间点、评价参数、潜在风险等等。这是因为脊柱IDE在设计、手术方法、患者治疗组和参数方面存在一些变化。

**销售价格**

以下信息不是特定于脊柱IDE的信息，但却是完成IDE申请所必需的信息。.

按照812.20(b)(8)的规定，如果销售该系统，则应该提供销售价格，并解释为什么此销售价格不会构成该系统的商品化。

**环境影响评估**

以下信息不是特定于脊柱IDE的信息，但却是完成IDE申请所必需的信息。应该提供一份按21 CFR 25.31(a)规定的环境评估或按21 CFR 25.24(e)(7) 规定绝对免除这一要求的声明。

***注意：****FDA 认为，对于申办方来说，脊柱区域可能被认为复杂难懂。ORDB热切希望在脊柱系统IDE编写以前或期间提供信息，尤其是以下几方面：*

* *特定系统设计的适当机械试验；*
* *适当的动物研究设计；*
* *现有临床数据的表示；和*
* *特定和一般性方案问题（入选标准、评价参数、成功标准、对照组等的适当性）。*