**试验用器械豁免制度（IDE）针对目标疾病进展和临床结局神经学器械的临床思考**

**行业及食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布时间为2016年11月7日**

**本文件草案发布于2016年3月7日**

有关本文档的问题，请致电神经刺激器械分部：301-796-6610。

**美国卫生和人类服务署**

**食品药品监督管理局**

**医疗器械和放射卫生中心**

**科学与工程实验室办公室**

**医疗器械评估办公室**

**神经与物理治疗器械分部**

**神经刺激器械分部**

**前言**

**公众评论**

您可以在任何时间向机构提交电子版评论或建议，网址为http://www.regulations.gov。纸质评论请提交至食品药品监督管理局档案管理办公室（5630 Fishers Lane，Rm 1061，（HFA-305），Rockville，MD 20852）。请为所有评论注明文档编号【FDA-2016-D-0539】。评论可能到文件下次修订或更新时，才会由机构受理。

**其他副本**

文件其他副本可以从网上下载。您也可以发送请求邮件至CDRH-Guidance @fda.hhs.gov获取指导文件的电子版本。请使用文件编号1500021确认您要求的指南。

**目录**

[I. 引言 4](#_Toc495590364)

[II. 范围 5](#_Toc495590365)

[III. 临床研究思考 5](#_Toc495590366)

[A. 生物标志物及临床终点 6](#_Toc495590367)

[B. 研究设计：研究方法与局限性 7](#_Toc495590368)

[C. 研究计划 8](#_Toc495590369)

[D. 安全性 9](#_Toc495590370)

[E. 收益-风险衡量 9](#_Toc495590371)

[IV. 知情同意书 10](#_Toc495590372)

[V. 标签 11](#_Toc495590373)

[A. 适应症 11](#_Toc495590374)

[B. 警告及注意事项 11](#_Toc495590375)

**试验用器械豁免制度（IDE）针对目标疾病进展和临床结局神经学器械的临床思考**

**行业及食品药品监督管理局工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表******食品药品监督管理局（FDA或代理机构）对此主题的最新思考。其不会为任何人赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规的要求，可以使用替代方法。如果希望讨论一种替代方法，请联系负责实施本指南的FDA工作人员或本指南标题页上列出的相关责任办公室。*** |

1. **引言**

美国食品药品监督管理局（FDA）认可医疗器械创新对于满足临床需求、提高患者护理水平的能力，尤其是在某些情况下，创新的治疗方法可以颠覆神经疾病或症状的治疗方式。FDA编制本指南旨在帮助拟向FDA提交试验用器械豁免（IDE）的申请人执行临床研究，完成针对神经疾病进展和具有临床意义的以患者为中心的结局研究。

由于临床范围内侵入性较小的药物治疗方法更容易被人们理解和接受，因此，用于缓解、终止或逆转神经疾病效应的医疗器械（神经学器械）面临着如何在临床研究中收集安全性和有效性信息的挑战。医疗器械和放射卫生中心（CDRH）面向行业及FDA工作人员发布本指南，协助思考针对阿尔兹海默症、帕金森、原发性肌张力障碍等神经疾病或症状病因或进展（而非症状）医疗器械的风险和收益，以及更为重要的是，协助解决患者的医疗需求。

FDA相信，对于患者来说，旨在缓解疾病进展、提高临床结局，且对于患者有临床意义的神经学器械可能是一种革命性的治疗选择。本指南提供了针对该类器械研发方面的思考，以及FDA对于审查的思考，目的是促进该项创新型技术领域的发展。

我们建议您使用本文件确定IDE申请所需要的数据类型并协助进行临床试验设计。本指南中提到的思考代表FDA当前基于现有信息的思考。因此，我们强烈建议希望进行此类研究的申请人提交预申请协助讨论临床前测试方案、临床试验设计、以及建议的适应症。如需获取更多信息，请参考指导文件：*关于医疗器械申请书反馈的要求：预申请程序及与FDA工作人员会晤*（[*http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm311176.pdf*](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm311176.pdf)）。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不构成具有法律强制责任。相反，指南表明了本审查机构对某一主题的最新见解，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本审查机构指南中使用词语“应当”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

1. **范围**

本指南适用于旨在缓解、终止或逆转神经疾病的进展并对于患者结局产生具有临床意义的神经医疗器械。本指南提供了对于使用生物标志物和临床结局评估方式进行的神经医疗器械临床研究的一般性研究设计思考。

1. **临床研究思考**

使用中间临床终点、替代终点和/或生物标志物检测有利于医疗器械的研发、监管评估、以及在较短时间范围内对于器械相关收益和风险的最终评估。在本指南中，CDRH关于中间临床终点、替代终点及生物标志物的定义如下：

中间临床终点是关于症状或功能测量的临床终点，并非疾病的最终结局。中间临床终点的改善可能无法降低疾病的发病率和死亡率，但对于患者来说仍然是有意义的。中间临床终点所反映的治疗效果也可能会带来最终治疗效果的提高；在这种情况下，中间临床终点起到了替代终点的作用。

替代终点是实验过程中用于替代临床终点的测量方式，其目的是根据流行病学、治疗学、病理生理学及其它科学证据来反应临床结局。例如，有时候血压测量值可以用于抗高血压治疗研究中的结局指标，也可以用作卒中、心梗或死亡等临床终点的替代指标。

生物标志物是一项客观测量的指标，可以作为评估正常生理过程、病理过程、或对治疗行为的反应过程的指标。生物标志物可以是生理、病理或解剖学指标或测量值，并且与正常或异常的生物学功能或过程相关。

但在使用这些测量方法的过程中仍然存在挑战。确定能够反应阿尔兹海默症、帕金森或原发性肌张力障碍等神经系统疾病进展率的有意义的临床结局，尤其是（以周或月的顺序）在有限时间内，如在一个临床研究周期内确定这些指标非常困难。同样的，生物标志物的变化可能不伴随在临床上有意义的能够观察到的变化。由于存在侵入性较低的药物治疗方式且这些方式更容易为患者所理解，而在某些情况下，患者在疾病的早期阶段需要放弃当前已经批准的治疗方式，或者需要接受更高侵入性的治疗，因此这些思考就显得尤为重要。

本指南旨在促进科学进步、推动器械研发、监管评估过程，从而促进安全有效的创新性器械进入市场。

1. **生物标志物及临床终点**

基于生物影像学评估（如MRI）的生物标志物检测可以作为评估疾病进展的备选指标。但任何特定成像模态的单一变化并代表疾病的发生或进展，因为解剖学变化并非总是与神经系统疾病的进展相关联，并且更为重要的是，解剖学变化也并非总是与患者具有临床意义的收益相关联。然而，具有临床意义的结局可能需要较长时间进行评估（如数年）。因此，针对神经系统疾病成因或进展的医疗器械均可以提供重要的证据，同时可以解决亟待解决的临床需求。

1. **生物标志物检测**

生物标志物可以客观测量和评估正常的生物学过程、发病过程或对治疗性介入措施的反应。神经系统的生物标志物可能包括生物蛋白、神经递质、血液中的氨基酸和代谢物、脑脊液、以及脑实质等。存在神经系统疾病时，通过生物标志物检测可以测量针对某种治疗性介入措施的生理反应（即某种生物标志物）。要选择某种生物标志物作为测量指标，需要有切实的证据证实以及临床行业广泛认可该生物标志物检测能够反映某个疾病过程重要的特征，并且与具有临床意义的结局测量指标密切相关。因此，很重要的一点是要在提交的申请中纳入已有的临床实验中所使用的生物标志物检测的支持性研究。FDA的医疗器械研发工具（MDDT）项目是一种工具（如生物标志物检测）授权的方式，医疗器械申请人可以使用通过该方式获得的工具进行医疗器械的研发和评估（http://www.fda.gov/medicaldevices/scienceandresearch/medicaldevicedevelopmenttoolsmddt/default.htm）。使用环境取决于产品的领域、医疗器械研发的阶段、以及该工具在器械评估中所扮演的角色。

1. **临床结局评估**

临床结局评估应当包含某项治疗措施对于疾病进展情况以及对患者所产生影响的直接、定量的测量结果。临床结局评估包括患者报告的、医生报告的、以及观察者报告的结局情况，例如症状缓解、用药需求减少、或身体功能和生活质量测量结果的改善。但神经系统疾病临床指标的变化可能仅能代表某种治疗措施对于症状的作用，在进行研究设计时应当考虑该问题（例如，可以同时使用生物指标检测来客观测量和评估该治疗）。在建立临床有效性终点的过程中，应当考虑患者人群、疾病的性质、以及如何对上述两者进行持续性的研究。在决定使用某种特定的临床结局评估方案时均应考虑上述问题。另外，研究性治疗方法应当纳入标准治疗程序，或根据标准治疗程序对研究性器械进行评估，包括设计包含缓解症状的治疗措施的研究，通过这种方式患者可以继续治疗症状背后的疾病。器械的标签应当与研究的情况一致。

1. **研究设计：研究方法与局限性**

由于一例患者的积极治疗结局（症状收益）可能与治疗（对于根本性疾病或症状的治疗）相关，也可能无关，因此区分症状缓解性的治疗和疾病治疗性的治疗可能十分困难。研究设计应当尽量能够区分症状缓解性收益及可以延缓疾病进展的疾病治疗性收益，并通过生物标志物和临床结局测量来计算每种收益的大小。在某些情况下，由于存在其他已证实有效的治疗措施，需要了解目标患者人群中的疾病进展情况，因此研究可能会被延长。

根据研究目标的不同，需要考虑特定的实验设计，来根据生物标志物检测以及提供患者临床结局评估的方式确定该器械是否能够延缓神经系统疾病的进展。FDA建议通过预申请流程使得CDRH尽早介入，从而获取关于特定器械以及与之相关的针对目标疾病过程和临床结局的研究设计的详细反馈。

1. **研究计划**

IDE申请应当包含完整的研究计划，或者，在适用的情况下，包含研究计划的总结（21 CFR 812.20（b）（2））。同时，研究计划必须包含关于器械及其重要部件的详细描述（21 CFR 812.25（d））。

应当纳入一份描述临床研究可预见的所有阶段（例如可行性和关键性研究阶段）的书面总结，概述每个阶段计划进行的研究，并描述所有融合不同研究阶段数据的计划。特别要指出的是，应当包含一份针对最初的可行性研究阶段的详细描述（即用于确定临床指标或器械设计的研究），如果后续阶段的研究也已经处于计划阶段的话也应包含这些研究的概要介绍。

对于每项计划中的研究，应当提供下列内容：

* 申请的适应症，应当包含目标人群；
* 研究类型（例如关键性研究、扩展研究【即可行性或关键性研究的持续情况】、或可行性试验）；
* 研究的设计，包括目标、是否设盲、随机分组、以及对照（例如最佳医疗管理、对照组与实验组相比延迟的治疗时间）；
* 计划的患者随访总时间；
* 计划纳入的患者数量（样本量）；
* 研究中心的数量，包括美国境内和境外的研究中心；
* 患者纳入和排除标准；
* 使用特定的客观临床指标描述的主要安全性和有效性终点；
* 详细描述计划在患者人群中使用的检测和检测方法的研究计划；
* 患者手术前后评估所使用的所有临床测试的日程/时间表。我们建议在能够适当区分症状和疾病进展效应的时间点对患者进行评估；以及
* 参与的研究者（如果已知的话）。
1. **安全性**

由于参加用于评估疾病进展及相关的临床结局的医学研究存在潜在风险，因此检查患者的安全性十分重要。手术的并发症（如存在）以及围手术期和长期的不良事件应进行记录。主要安全性终点的选择以及潜在不良事件的追踪取决于器械的设计和器械所针对的患者人群。另外，应当建立描述清晰的规范，将包括与研究的治疗和/或手术相关及无关的死亡事件在内的所有不良事件上报至数据和安全性监测委员会（DSMB）、伦理审查委员会（IRB）和/或FDA进行裁定。在某些情况下，医疗器械可能已经上市，在研究该器械的新的适应症时应当尽可能地仔细权衡其安全性信息。

所有的研究均应包含一份风险分析，包括消除风险的步骤、确定最可能出现的不良事件类型、以及最可能发生的和最严重的不良事件的可接受水平。

1. **收益-风险衡量**

FDA建议使用收益-风险框架辅助整合来自临床、非临床、患者角度等不同领域的证据和知识来支持综合、平衡的决策方法。该框架应当关注器械技术、相关事实、不确定性、以及做出判别的关键领域，从而为监管过程增加透明度和可预测度。

如果有足够的信息和充分的知情同意流程供参与研究的患者进行知情决策，则在只有小部分研究受试人群愿意接受收益带来的风险时，FDA可能也会批准IDE申请。

需要注意的是每例患者的偏好性存在差异，患者对于不同风险和预期收益的权衡也可能与医生、家人或其他个体存在差异。另外，患者在偏好的治疗/诊断流程（通常医疗器械是治疗路径中需要考虑的选项之一，除此之外还包括手术或用药）以及风险容忍度方面均存在差异。一些患者愿意承担较高风险来换取较小的收益，而一些患者愿意规避风险。在某些情况下，一些患者愿意参与仅能带来十分有限、甚至无法为患者带来直接收益，但对于医疗科学的进步有潜在社会效益的临床研究。

如果FDA有理由认为该研究为患者带来的预期收益以及所获取的知识的重要性无法弥补为患者带来的风险，则FDA可能不会批准该IDE1。对于风险和收益的评估并非必须与最前沿的技术相比较，也可以使用常用的疗法和治疗措施进行比较。

提交上市前申请或再分类申请的医疗器械在确定风险收益时应当考虑的因素详见文件*《行业和FDA工作人员指南——上市前申请或再分类申请的医疗器械在确定风险收益时应当考虑的因素》*（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM517504.pdf?source=govdelivery&utm\_medium=email&utm\_source=govdelivery）。FDA会审查这些申请，并确定“该器械是否具有所声称的效果，或在器械标签所规定、推荐或建议的使用条件下具有声称的效果。”2FDA工作人员会审查这些信息，并确定器械的可能受益是否足以抵消其可能的风险。对于针对神经系统疾病进展的医疗器械，使用神经器械对于缓解疾病进展的长时间作用效果是需要考虑的重要因素。同时，在存在侵入性较低的药物治疗方式，且该治疗方式更容易为患者所理解的情况下，患者需要在疾病的早期阶段放弃当前已经批准的治疗方案，并且在某些情况下需要接受侵入性更高的治疗方案，这可能会对疾病或症状的治疗带来风险。FDA认为，相对于预期收益而言，不同患者对于风险的耐受程度差别很大，这取决于多种因素，包括疾病或症状的性质、现有治疗措施的可用性、以及建议采取的治疗方案的风险和收益情况。对于考虑研发该类器械的申请人，FDA建议与恰当的FDA审查部门取得早期联系。对于可能的风险和收益的评估是FDA评估针对神经系统疾病进展和临床有意义的患者中心结局的医疗器械十分重要的部分。

1. **知情同意书**

如果数据支持FDA申请或提交的文件，则临床研究应当遵守21 CFR第50和56部分关于知情同意的规定。在决定是否参与研究时，知情同意书可以向潜在的参与者提供充分的信息来进行思考。FDA相信，在大多数情况下，针对疾病进展的神经系统器械均为21 CFR 812.3（m）所规定的重大风险器械。因此，希望在美国境内对此类器械的安全性和有效性进行临床研究的申请人必须向FDA提交一份IDE申请，并取得IRB的批准（21 CFR 812.2）。您的IDE申请必须包含获取知情同意时向参与者提供的所有信息的副本（21 CFR 812.20（b）（11））。在您的申请中，我们建议您说明使用知情同意书的方法。

您的知情同意书必须包含21 CFR 50.25所规定的必要内容。我们建议针对疾病进展的神经系统器械知情同意书描述下列内容：

* 建议的治疗方案可能仅有微小的、或没有暂定或延缓疾病进展的功能，或有可能加速疾病进展；
* 一旦患者对于研究不满意，则可以选择终止参加研究；和
* 可能需要接受长期随访来评估治疗效果。
1. **标签**

研究计划要求包含该器械所有的标签副本，包括患者信息（21 CFR 812.25（f））。研究性医疗器械的标签必须遵守21 CFR 812.5的相关规定。

1. **适应症**

标签内容应当与确定目标患者群体的适应症说明一致。对于针对疾病进展和临床结局的神经系统器械而言，目标人群应当为能够从器械的使用中获得切实受益的患者人群，以及用于研究疾病进展及对患者影响的新发病人群。

1. **警告及注意事项**

标签应当描述所有的相关风险、不良反应、干预性药物或器械、警告、以及注意事项（21 CFR 812.5（a））。例如，标签应当警告患者出现与使用或无用器械相关的损伤，包括无治疗效果，并且应当描述避免潜在的损伤性事件应当采取的措施。