治疗典型心房扑动的心脏射频消融试验用器械豁免（IDE）的研究招募；行业及FDA审查员最终指南

**PDF印刷版**

****[**ads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073678.pdf）**](https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073678.pdf)

**文件发布日期：2000年11月8日**

**美国卫生和人类服务署**

**食品药品监督管理局**

**器械和放射卫生中心**

**心脏电生理和监测器械科**

**心血管和呼吸用器械部**

**器械评估办公室**

前言

**公共评论**

为便于本机构收集评论和建议，书面评论和建议可以随时提交至食品药品监督管理局，人力资源和管理服务办公室，管理系统和政策司，案卷管理科（5630 Fishers Lane，ROOM 1061（HFA-305），Rockville，MD，20852）。此外，电子评论可提交至http: //www.regulations.gov。所有评论应注明案卷编号，该编号在联邦公报上公布的可用性通知中列出。再次进行文件修订或更新之前，本机构可能不会针对评论采取行动。

有关本指南使用或解释的问题，请联系Randall G. Brockman 博士，电话301-796-6316或者发送电子邮件至randaM.brockman@fda.hhs.gov。

**其他副本**

其他副本可从互联网获得。贵公司还可以向**CDRH- Guidance@\_fda.hhs.gov发送电子邮件请求以接收本指南的电子副本**，请使用文件编号1199来注明贵公司所要求获得的指南。

治疗典型心房扑动的心脏射频消融试验用器械豁免（IDE）的研究招募；行业及FDA审查员最终指南

**本指南的目的是提供指导，代表了FDA目前关于该主题的思考。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，则可以使用该方法。**

前言

过去几年里，各医学出版物发表了大量文献，医学界对典型心房扑动（AFL）的病因以及消融术治疗此类疾病的方法更为了解。此外，美国食品药品监督管理局（FDA）意识到，过去的临床研究方案或许已不再是研究典型心房扑动的最佳设计。目前的这些研究方案难以招募到患者，研究器械豁免（IDE）的申办方转为申请治疗典型心房扑动的心脏射频消融器械。2000年4月26日和27日，FDA联系了8家之前或现在主办典型心房扑动消融研究器械豁免的公司，或者表示有意在未来向FDA主办典型心房扑动消融研究器械豁免的公司。FDA要求这些公司考虑参与可能会改善典型心房扑动消融的临床研究设计的措施，以提高招募率。

FDA要求这些申办方提供：

* 筛查、招募和排除在研究之外的全部时间段内的患者数量的数据；
* 分析招募受限的可能因素；
* 改善临床研究设计的建议；以及
* 讨论提议的变更是否会影响数据分析（例如，汇总、引入复杂变量、更改安全类型和收集的有效性数据等）。

此外，FDA于2000年5月20日举行的北美心脏起搏与电生理学会（NASPE）年会上与临床界讨论了这一举措，并且邀请出席人员给予建议。

FDA收到来自业界和临床界的许多思虑周全的良好意见和建议，在此对所有参与人员表示感谢。

虽然不是全部的反馈都达成共识，但是一些建议是由诸多受访者提出。以下部分概述了FDA目前对各种提议的看法。

最小负担手段原则

本指南文件中阐述的问题代表了我们认为贵公司应在器械上市之前解决的问题。在制定本指南时，我们仔细考虑了机构决策的相关法定标准。我们还考虑到贵公司在尝试遵循本指南和解决我们识别的问题时可能产生的负担。我们认为已经考虑了采用最小负担手段原则来解决本指南文件中提出的问题。但是，如果贵公司认为这些监管要求与待处理的申请不相关或者有更简单的方式解决这些问题，请遵循“用最小负担的方法解决问题的建议方法（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/MedicalDevice ProvisionsofFDAModemizationAct/ucm136685.htm）”中所述的程序。

安全性终点

1. FDA已经与许多申办方讨论了最合适的时间框架，以便在消融术后收集安全性数据。一些申办方建议，患者出院之后就无需收集安全性数据。

虽然消融后患者的住院时间似乎在减少（有时只有两三天），FDA仍然认为，在消融术后7天内收集主要并发症资料至关重要，无论在这个时间段里患者是否已出院。 FDA认为，这7天的时间能够对消融术后可能发生的安全问题的类型和频率做出准确评估，并且与其他类型的心脏射频消融器械的安全性评估一致。

有效性终点

1. 目前，FDA要求将主要长期有效性终点定义为“消融术后6个月内不会复发典型心房扑动”。几家申办方提出将这一定义修改为“消融术后6个月，在不增加抗心律不齐药物（AADs）或者不更改目前的AAD方案的前提下，未复发典型心房扑动。”

FDA同意以下观点：如果研究纳入患有其他更严重心律失常疾病的患者（参见第5期），则这种对长期有效性定义的修订十分恰当，因为其中一些患者并不希望停止服用抗心律不齐药物，以避免发生伴发心律失常。如果贵公司选择修改如上所述的长期（6个月）有效性终点，则在研究方案中应该说明预消融ADD方案的定义，以及如何得知方案发生任何更改（即通过方案和病例报告表）。

1. 根据1998年7月22日循环系统器械专家组的建议，在提交上市前批准申请之前，FDA目前要求进行急性和长期（6个月）的随访。此外，FDA已经通知申办方，要求1年和2年的电话随访作为批准条件，因此在目前的研究设计中，包括了这种随访的病例报告表。申办方建议减少主要长期有效性终点和批准后要求的随访时间。

FDA同意考虑取消1年和／或2年电话随访的建议，以及缩短上市前批准申请提交之前所需的随访时间。受访者建议为期3个月的随访或者“符合临床实践的随访期”。如果贵公司计划缩短或取消电话随访，或将随访时间从6个月缩短至3个月以下，请提供科学有效的理由作为支持。如果贵公司选择使用文献资料来支持此类请求，请证明贵公司的研究器械与报告研究中器械之间的差异。此外，在提交文献资料时，描述何时报告典型心房扑动的复发情况很重要，如果适用，在随访分析中的每个时间点添加患者复发率。如果贵公司打算提议使用急性双向传导阻滞作为长期（6个月）有效性的替代终点，除了提供上述科学依据之外，还需向FDA说明查明双向传导阻滞的各种方法的准确性。方案中应至少详细描述用于建定双向传导阻滞的可接受方法。另外，病例报告表还应包括说明采用的方法的检查框、方法是否发生偏离，并且对这些偏差的属性进行评论。

纳入／排除标准

1. 目前，FDA要求在研究中仅纳入“入组后12个月内出现2次或多次典型心房扑动症状的患者，其中至少有一次发生在入组6个月内”。申办方建议将招募范围扩大到“入组12个月内只有1次出现症状事件的患者”。

1998年7月22日，FDA的咨询小组表示，他们希望确保患者处于典型心房扑动，并且患者报告的症状不反映某些其他疾病状态。因为目前的典型心房扑动患者的护理标准是在一次症状发作记录之后进行治疗，所以FDA同意将有一次症状发作记录的患者纳入临床研究很合适。然而，FDA目前尚不清楚申办方是否已将在入组前超过6个月发生典型心房扑动的患者纳入临床研究。申办方提供的筛选数据表明，只有很小比例的患者受到这种变化的影响。如果贵公司希望将这些更改包含进纳入标准，请提供科学有效的理由就FDA的担忧进行解释说明，以支持贵公司的此类要求。

1. 目前，FDA要求在临床研究中仅包括单纯典型心房扑动的患者（即不需要在入组前三个月内进行伴发心律失常的积极治疗或者预期不需要进行该项治疗）。申办方建议将招募范围扩大为包括“典型（顺钟向或逆钟向）心房扑动患者以及口服IA、IC和III类抗心律失常药物（AAD）用于治疗伴发心房纤颤（AFib）但仍然发生了典型心房扑动的患者”。

根据我们目前的理解，典型心房扑动和心房纤颤确实与疾病过程相关联，这对于FDA来说是可以接受的。FDA还了解到，典型心房扑动患者经常伴有心房纤颤以外的心律失常。FDA认为，在随访期间接受积极治疗或更改其AAD方案的患者，无论何种原因，都应视为在长期有效性终点，典型心房扑动消融失败。另外FDA还不清楚如果研究人群包括病症严重的患者（附带心房纤颤的患者），目前的目标值法（OPC）是否适用于安全性的评估。如果贵公司打算扩大研究范围，纳入心房纤颤患者，请说明贵公司计划如何解决由于治疗这种心律失常对典型心房扑动长期有效性终点的影响，以及安全性目标值法会受到怎样的影响（如果有的话）。

1. 目前，FDA要求将需坚持服用抗心律不齐药物或预期需要抗心律不齐药物（用于治疗并发的心律失常）的患者排除在研究设计之外。申办方建议扩大入组人数，仅排除那些由于心房扑动、室上性心动过速或室性心动过速而需坚持服用抗心律不齐药物的患者。

如上述问题5所述，FDA担心在消融随访期间治疗伴发心律失常（包括室上性心动过速或室性心动过速）将影响典型心房扑动消融术的有效性的评估。如果贵公司打算扩大临床研究范围，增加可能需要服用抗心律不齐药物治疗非房颤伴发心律失常的患者，则请说明如何解决服用或增加抗心律不齐药物的服用对典型心房扑动长期有效性终点的影响。

1. 以前，FDA要求排除有消融失败史的患者。申办方建议扩大入组人数，包括以前接受过消融术的患者。

FDA认为，之前消融失败的患者可能更难治疗，并且这些患者的入组可能会混淆有效性结果。此外，FDA还担心如果通过以前的消融术尚未完全治愈，则组织重建可能会影响典型心房扑动消融手术过程。如果贵公司打算扩大临床研究范围，纳入之前失败的患者，请说明如何解决上述问题来支持贵公司的请求。

1. 目前，FDA要求，如果永久性导线在患者的右心房内或通过右心房，则患者应排除在该类临床研究之外。申办方建议扩大入组人数，纳入右心房内有永久性导线或其通过右心房的患者。

FDA认为，这种变化可能会增加由于导线缠结引起的不良事件。此外，根据招募提供的筛选数据，只有很小比例的患者会受到这一变化的影响。目前，FDA仍然认为，由于会增加这些患者的安全风险，应排除在右心房内有永久性导联或其通过右心房的患者。

1. 目前，FDA要求临床研究排除不稳定型心绞痛患者。申办方建议扩大入组人数，纳入那些不适合血运重建的不稳定型心绞痛患者。

FDA认为不稳定型心绞痛患者同时也表现出电生理不稳定。对于这些患者，电生理学研究和心脏射频消融期间进行的机械和电刺激可能增加心律失常不良事件（例如室性心动过速发作）的风险。目前，FDA仍然认为，由于这些患者纳入该类临床研究后安全风险会增加，所以这些临床研究应排除不稳定型心绞痛患者。

临床研究中心数量

1. 申办方提出增加临床研究中心的数量。

虽然FDA同意考虑增加临床研究中心数量的提议，但请注意，这可能会对统计评估各临床研究中心的数据的合并性产生不利影响。如果贵公司打算将更多的临床研究中心纳入研究设计，请提供选择该临床研究中心数量的理由。

|  |
| --- |
| **指导性文件（医疗器械和辐射类产品）的更多信息**[(/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm)](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm) |
| 跨中心最终指南[(/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm081752.htm)](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm081752.htm) |
| 合规办公室最终指南[(/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070269.htm)](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070269.htm) |
| 中心主任办公室最终指南[(/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm110228.htm)](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm110228.htm) |
| 交流与教育办公室最终指南[(/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070271.htm)](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070271.htm) |
| **器械评估办公室最终指南（2010年- 2016年）**[(/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm198577.htm)](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm198577.htm) |
| **器械评估办公室最终指南（1998年- 2009年）**[(/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070272.htm)](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070272.htm) |
| **器械评估办公室最终指南（1976年– 1997年）**[(/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080283.htm)](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080283.htm) |
| 体外诊断试剂和放射卫生办公室最终指南[(/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070274.htm)](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070274.htm) |
| 监测和生物计量学办公室最终指南[(/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070275.htm)](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070275.htm) |
| 科学与工程实验室最终指南[(/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070277.htm)](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070277.htm) |
| 草案指南[(/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm407274.htm)](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm407274.htm) |
| 辐射类产品指南[(/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm283507.htm)](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm283507.htm) |
| 撤回指南[(/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm425025.htm)](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm425025.htm) |