**行业和食品药品监督管理局员工指南**

**治疗良性前列腺增生症（BPH）器械的非临床和临床研究的指南**

**文件发布日期：2010年8月17日**

有关本文件的问题，请联系John Baxley，电话：301-796-6549或电子邮件：john.baxley@fda.hhs.gov或联系James Seiler，电话：301-796-6558或电子邮件：james.seiler@fda.hhs .gov。



**美国卫生与公众服务部**

**食品药品监督管理局**

**器械和放射卫生中心**

**器械评估办公室**

**生殖，腹部和放射器械部**

**泌尿科和碎石术器械科**

**前言**

**公共评论**

贵公司可以随时提交书面评论和建议至食品药品监督管理局，文档管理部（5630 Fishers Lane，Room 1061，（HFA-305），Rockville，MD，20852），供部门审议。电子评论请提交至[www.regulations.gov](http://www.regulations.gov/)。提交评论时，请参阅本指导性文件的确切标题。可能直到文件下次修订或更新时，机构才会受理评论。

**其他副本**

其他副本可从互联网获得，网址为：<http://www.fda.gov/MedicalDevices/D> [eviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments)。贵公司还可以向dsmica@fda.hhs.gov发送电子邮件请求，以接收本指南的电子副本，或向301-827-8149发送传真请求以获得硬拷贝。请使用文件编号1724来标识贵公司所要求获得的指南。

**目录**

[I. 前言 5](#_Toc481595889)

[II. 范围 7](#_Toc481595890)

[III. 非临床试验建议 9](#_Toc481595891)

[A. 材料安全 10](#_Toc481595892)

[B. 电气安全 10](#_Toc481595893)

[C. 电磁相容性（EMC） 11](#_Toc481595894)

[D. 磁共振成像（MRI）相容性 11](#_Toc481595895)

[E. 力学试验 12](#_Toc481595896)

[F. 腐蚀或降解 12](#_Toc481595897)

[G. 灭菌 13](#_Toc481595898)

[H. 软件 13](#_Toc481595899)

[I. 重复使用的可靠性 14](#_Toc481595900)

[J. 体外热成像（体模研究） 14](#_Toc481595901)

[K. 动物研究 15](#_Toc481595902)

[1. 热疗 16](#_Toc481595903)

[2. 支架 18](#_Toc481595904)

[IV. 初步研究建议 19](#_Toc481595905)

[V. 关键研究建议 20](#_Toc481595906)

[A. 研究目标 21](#_Toc481595907)

[B. 最小化偏差 21](#_Toc481595908)

[C. 随机化和对照 21](#_Toc481595909)

[D. 盲法 24](#_Toc481595910)

[E. 研究终点 25](#_Toc481595911)

[1. 主要终点 25](#_Toc481595912)

[2. 主要有效性终点 25](#_Toc481595913)

[3. 主要安全性终点 26](#_Toc481595914)

[4. 次要终点 27](#_Toc481595915)

[F. 研究时间 28](#_Toc481595916)

[G. 统计假设 29](#_Toc481595917)

[H. 样本量 30](#_Toc481595918)

[I. 患者选择标准 30](#_Toc481595919)

[J. 治疗前评价计划 33](#_Toc481595920)

[K. 研究者选择和培训 34](#_Toc481595921)

[L. 治疗信息 35](#_Toc481595922)

[M. 治疗后评价 36](#_Toc481595923)

[N. 统计分析建议 37](#_Toc481595924)

[1. 统计分析 37](#_Toc481595925)

[2. 主要终点分析 38](#_Toc481595926)

[3. 次要终点分析 39](#_Toc481595927)

[4. 缺失数据 39](#_Toc481595928)

[O. 风险分析 41](#_Toc481595929)

[P. 研究监测 41](#_Toc481595930)

[Q. 病例报告表 42](#_Toc481595931)

[VI. 结论 43](#_Toc481595932)

[附录1 44](#_Toc481595933)

**行业和食品药品监督管理局员工指南**

**治疗良性前列腺增生症（BPH）器械的非临床和临床研究的指南**

***本指南代表食品药品监督管理局（FDA）对此主题的最新见解。其不会为任何人创造或赋予任何权利，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、法规或其两者的要求，可以使用替代方法。如果贵公司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。如果贵公司无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的合适的电话号码。***

# 前言

随着男性年龄增长，前列腺会随着时间推移而变得越来越大，从而妨碍前列腺尿道并干扰括约肌功能。因此产生的病症（称为良性前列腺增生症（BPH））与尿液流量峰值（Qmax）降低和空隙残余尿液（PVR）增加有关。患有BPH的男性可遭受一些令人烦扰的下尿路症状（LUTS），其中，该症状会破坏睡眠模式或干扰日常活动，影响其生活质量。

1Berry SJ、Coffey DS、Walsh PC、Ewing LL。人类良性前列腺增生症随年龄增长的发展。泌尿学杂志，1984，132：474-479。

2 Isaacs，JT、Coffey DS。良性前列腺增生的病因和疾病过程。前列腺，1989，2（增刊）：33-50。

虽然BPH在年轻男性中较为罕见，但在老年男性中却极为常见。流行病学研究估计，在60岁时，50％的男性将患有组织学BPH。在85岁以上的男性中，患病率增加至90％。[1](#_bookmark1)、[2](#_bookmark2)与组织学证据类似，LUTS患病率和BPH其的他临床指标随年龄增长而增加，且在所研究的各国和各种族群间均类似。3、4、5、6、7因此，BPH被视为已经并将继续产生相当大公共卫生影响的重大医疗病症。

精心设计、科学合理的非临床和临床研究计划对于评价旨在治疗BPH的医疗器械的安全性和有效性来说至关重要。

在应用于人类之前，必须证明该器械将在其使用环境中正常工作。医疗器械的设计涉及制定和验证一系列规格，其中，这些规格定义了该器械的基本安全性和性能要求。大多数设计规格可在非临床试验中得到验证，其中允许在受控情况下对器械功能和安全性进行评价。另外，综合性非临床系列试验可为评价器械的未来更改提供基础。

对用于治疗BPH的器械进行临床研究的最终目标是使用客观、公正的结果设计一项研究，以测量治疗的安全性和有效性。设计临床研究以评价BPH器械的安全性和有效性时面临的主要挑战包括通常与BPH一起出现的安慰剂效应和自发性缓解、通常用于评价治疗有效性的典型结果测量值的固有变异性和主观性，以及有效治疗BPH的可用性。

本指南确定了用于支持旨在治疗BPH器械的器械临床研究豁免（IDE）、上市前批准申请（PMA）和一些上市前通告（510（k））的非临床和临床研究计划的主要特性。本文件中的一些建议可能不适用于特定器械，但其他建议可能适用于新型器械类型或技术。如果拟定替代方案具有充分的科学依据，FDA将考虑替代非临床和临床试验。我们鼓励贵公司在设计贵公司的临床研究以及提交原始IDE申请之前，联系泌尿科和碎石器械部（ULDB）。

3 Chute CG、Panser LA、Girman CJ等人。前列腺炎的患病率：一项基于人群的泌尿症状研究。泌尿学杂志，1993年，150：85-89。

4 Homma Y、Kawabe K、Tsukamoto T等人。使用国际前列腺症状评分在亚洲和澳大利亚进行下尿路症状的流行病学研究。国际泌尿学，1997年，4：40-46。

5 Hunter DJW、Berra-Unamuno A、Martin-Gordo A。50岁及以上的西班牙男性中尿症状和其他泌尿系统疾病的患病率。泌尿学杂志，1996年；155：1965 - 1970。

6Sagnier PP、MacFarlane G、Richard F、Botto H、Teillac P、Boyle P。使用改良的美国泌尿协会症状指数在法国针对良性前列腺增生症进行的流行病学研究结果。泌尿学杂志，1994年，151：1266-1270。

7 Tan HY、Choo WC、Archibald C、Esuvaranathan K。以社区为基础的新加坡前列腺症状研究。泌尿学杂志，1997年；157：890-893。

FDA的指导性文件，包括本指南，不构成具有法律强制力的责任。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”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

# 范围

本指导性文件介绍了我们建议贵公司在针对适用于治疗BPH的医疗器械设计非临床和临床研究计划时应考虑的一般理念。我们并不对明确将BPH视为所治疗疾病的适应症以及确定BPH的手术治疗（如前列腺切除术、经尿道前列腺切开术）的适应症进行区分。本指南不适用于旨在治疗前列腺的其他疾病（如前列腺癌）的器械。

这些理念通常适用于经受非临床和临床研究以支持上市提交的、任何类型的BPH治疗器械。该器械可能是II类或III类器械，并且其技术可能包括以下内容：

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 分类法规 （21 CFR） | 分类 | 产品代码 | 说明 |
| 21 CFR §878.4810 | II | OEL† | 用于一般和整形手术以及皮肤科的激光手术工具 |
| 21 CFR §876.4300 | II | OEK OEJ | 内窥镜电刀及附件 |
| \* | III | MIK | 器械、超声波、热消融 |
| \* | III | MEQ | 系统、热疗、微波（BPH） |
| \* | III | MER | 支架、尿道前列腺、永久性 |
| \* | III | NZC | 支架、尿道前列腺、半永久性 |

†在发布本指南之前已获许可并具有BPH特定适应症的医疗激光器可能已被指定GEX作为产品代码。

\*这些器械是III类器械，其在上市前需要提交上市前批准申请（美国联邦食品、药品和化妆品法案第513（a）节（21 U.S.C. 360c（a））。

非临床建议仅适用于II类和III类器械。这些建议为以下方面提供了一个框架：用于在510（k）上市前通告中证明实质等同性的性能试验、用于证明安全性和理念证明以申请器械临床研究豁免（IDE）的台架试验，或用于支持上市前批准申请（PMA）中的安全性和有效性的综合器械评价。

本指南中的临床建议不适用于审查II类器械的510（k）上市前通告，其中，此类器械在传统上一般用于BPH的手术治疗，例如切割回路或解剖刀。此外，临床建议可能不适用于指定用于治疗BPH的一些II类器械，其中，此类器械使用已确定的技术，且可以在没有临床数据的情况下证明实质等同性。8

食品、药品和化妆品法案第513（a）（1）（B）节允许本审查机构制定指南以用于根据510（k）提交临床数据“以便对该器械的安全性和有效性提供合理保证”。对于一些II类器械，应提交临床数据来支持治疗BPH（或任何等同术语）的适应症，并且其可能是支持510（k）上市前通告中的实质等同性所必需的。如果贵公司计划收集临床性能数据，以支持批准或许可具有新技术特性、新适应症或特定标签和上市声明的器械，我们建议贵公司在设计临床研究时解决本指导性文件中讨论的考虑因素。

如果需要进行临床研究，研究必须根据器械临床研究豁免（IDE），21 CFR第812部分的要求进行。我们认为本指南涉及的大部分器械是21 CFR 812.3（m ）中所定义的重大风险器械。9除了要求获得FDA批准的IDE申请外，此类试验的申办方必须遵守有关机构审查委员会（21 CFR 第56部分）和知情同意书（21 CFR Part 50）的规定。10、11

81995年9月29日，本审查机构发行了有关专门用于治疗良性前列腺增生症的一般用途激光器的临床研究政策和指南草案。该政策指出，除了标准台架和动物试验之外，必须提供临床数据来支持前列腺切除术、BPH治疗或等同项的适应症，直到要求提供此类数据的大量知识已过时。目前，我们认为，应通过510（k）针对具体适应症（包括治疗BPH或等同适应症（例如，前列腺切除术或直视前列腺激光凝固疗法 ））继续评价批准用于在泌尿道中切除、切除、汽化和凝固软组织的医用激光器。设计和操作特性与已合法上市的比较器械相似的激光器可以在未提供临床数据的情况下证明实质等同性。然而，本审查机构可能要求为具有显著不同技术特性的激光器提供临床数据，或用于支持声称或暗示优于另一器械或治疗的上市或标签声明。

9 有关其他指南，请参阅标题为“重大风险和非重大风险医疗器械研究”的蓝皮书备忘录，网址为：http：//www.fda.gov/downloads/ScienceResea rch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/GuidancesInformationSheets和Notice/UCM1180 82.pdf。

# 非临床试验建议

在应用于人类之前，必须证明该器械将在其使用环境中正常工作。医疗器械的设计涉及制定和验证一系列规格，其中，这些规格定义了该器械的基本安全性和性能要求。大多数设计规格可在非临床试验中得到验证，其中允许在受控情况下对器械功能和安全性进行评价。另外，综合性非临床系列试验可为评价器械的未来更改提供基础。我们建议提供具有既定性能限制（即，质量标准）的全面非临床试验，以支持用于旨在治疗BPH的新器械的IDE申请、PMA申请或510（k）提交资料。

本节将介绍通常已足以支持旨在治疗BPH的器械的申请的试验类型。但并不是所有下述问题和试验均适用于每一旨在治疗BPH的新器械，且根据其设计和操作机制，未在以下列出的其他问题或试验也可能适用于贵公司的器械。

为器械制定非临床试验计划时，鼓励尝试使用与器械相关方面直接或间接相关的其他指导性文件和一致标准。例如，某些通常用于测试导尿管性能特性的方法可能适用于旨在治疗BPH的器械，例如经尿道微波热疗法（TUMT）施用器。如果在制定非临床试验计划时使用了其他指南或一致标准，我们建议提供一个明确的理由，说明该指南或一致标准如何与贵公司的器械相关。

10对于非重大风险器械，临床研究的申办方仍然必须遵守有关机构审查委员会（21 CRF 56）和知情同意书（21 CFR 50）的法规。

11贵公司应审查适用临床试验的法律定义，以确定贵公司的试验是否必须登记以符合该法案的规定。请参见PL 110-85，第801（a）节，（加入新的42U.S.C.282（j）（1）（A））。网址为：http：//frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi？dbname= 110\_cong\_public\_laws＆docid = f：publ085.110.pdf。贵公司可以使用方案登记系统（PRS）将信息提交给ClinicalTrials.gov。有关更多信息，请访问PRS信息页面（http：//prsinfo.clinicaltrials.gov）。

## 材料安全

建议提供数据或信息，支持器械的所有患者接触组件的材料安全性。因为加工、制造和灭菌中的步骤可能引入原材料组分中不存在的新材料以及潜在有害的介质，所以难以仅基于比较器械或原材料的安全性来支持器械的材料安全性。因此，为了证明器械的材料安全性，我们建议贵公司根据公认标准以及适用的FDA指南对贵公司器械的患者接触组件进行生物相容性试验，其中，此类组件应处于最终、完全处理、包装和灭菌形式。

对于有关选择生物相容性试验的指南，请参阅蓝皮书备忘录编号G95-1：“国际标准ISO-10993的应用，‘医疗器械的生物学评价，第1部分：评价与试验’”（1995年5月1日）。12

为了方便我们进行独立评价，我们建议贵公司针对所进行的所有生物相容性试验提供以下内容：

* + - 结果总结；
    - 试验方案；
    - 所有原始数据表；
    - 验收标准；以及
    - 其他支持性数据。

通常，新器械中存在着最高浓度的潜在有害物质或介质，但其会随着时间推移而逐渐减少。因此，生物相容性试验通常应在未经长时间存储的新器械上进行。然而，对于某些器械，材料风险可在长期存储期间发生变化。例如，长期存储可以允许潜在有害的介质在加工过程中从该表面移除，而在该器械的其他部分重新出现。我们建议贵公司评价器械存储对贵公司器械的材料安全性的影响，并在潜在有害物质或介质可能处于最高浓度的时间点进行生物相容性试验。

## 电气安全

如果没有解决重要的安全质量标准（例如最大泄漏电流或充分接地），则含有电气组件的器械（包括含有电池的器械）可能会伤害患者和用户。因此，如果贵公司的器械含有电气组件，我们建议贵公司证明成品器械符合所有适用的电气安全要求，包括标签，如FDA认可的医疗器械电气标准的最新版本中所述。

12 <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/> [ucm080735.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080735.htm)

## 电磁相容性（EMC）

由各种器械（包括家庭用品）发射的电磁能会干扰医疗器械的功能。如果贵公司的器械可发射电磁能或可能受到电磁能的影响，我们建议贵公司提供器械的电磁相容性（EMC）的证据，包括抗干扰性（即，该器械在预期使用环境中按预期正常工作）和发射特性（即该器械不会发射可干扰其他器械的电磁能）。

我们建议贵公司证明成品符合适用的EMC要求，包括标签，如FDA认证的相关医疗器械标准的最新版本中所述。

如果贵公司的器械含有测温系统，电磁干扰会损害温度传感器的功能和准确性。我们建议贵公司提供贵公司如何在试验和处理过程中消除或避免对温度传感器的电磁干扰的讨论，特别是在测温系统控制治疗递送时。我们建议贵公司的讨论包括：

* + - 用于电气隔离系统热电偶的信号路径的方法；
    - 热电偶护套材料；
    - 用于减少电磁干扰的滤波器；以及
    - 如何在临床环境中最小化电磁干扰。

## 磁共振成像（MRI）相容性

MRI环境包括强静态磁场，其中包括其相关的空间梯度、脉冲梯度磁场和脉冲射频（RF）场。这些磁场可与置入磁场内的医疗器械产生相互作用，从而可产生安全性问题，包括严重的患者损伤、器械故障和图像质量不良。贵公司应确定贵公司的器械与MRI扫描的相容性，并相应地标记贵公司的器械。[13](#_bookmark19)

13 关于MRI相容性的其他信息可以标题为“行业和FDA员工指南—确定无源植入物在磁共振（MR）环境中的安全性和相容性”的文件（“2008年8月21日）中找到，其网址为：[http：//www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDo cuments/ucm107708.pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm107708.pdf)。

## 力学试验

医疗器械在使用过程中可受到力学作用力的影响。由于力学作用力而产生的器械损坏或故障可能会导致性能下降或患者受伤。因此，我们建议贵公司进行全面的力学试验，以证明该器械及其组件可以在其预期寿命内承受其环境的力学应力。此外，我们推荐这套试验应模拟器械在使用过程中所经受的力学应力，例如与身体移动、插入或移除相关的作用力。力学试验包括力学强度（例如拉伸试验）、循环加载和模拟使用。

为了方便我们进行独立评价，我们建议贵公司为所进行的每个力学试验提供完整的说明和理由，包括：

* + - 供试品的说明，包括其尺寸、灭菌状态、年龄以及为进行试验而进行的任何修改；
    - 供试品数量；
    - 所使用的试验环境，例如合成尿、水、空气；
    - 所施加的负载，包括速率、方向和位置；
    - 预定的性能标准；以及
    - 试验中使用的其他相关参数。

## 腐蚀或降解

泌尿环境可降解常规用于医疗器械的材料，从而影响器械的性能和安全性。我们建议贵公司提供腐蚀或降解试验以评价体液对贵公司的器械的影响。我们建议贵公司：

* + - 在天然或人造介质中进行试验，其中，此类介质在化学上等同于该器械将于体内遇到的环境；
    - 选择与拟定临床应用相关的时间过程；
    - 检查器械是否有任何可见的腐蚀产物或结垢；
    - 测试器械以确定结构完整性或功能是否有任何变化；以及
    - 测量器械以确定重量或尺寸是否有任何变化。

为了方便我们进行独立评价，我们建议贵公司提供以下内容的完整说明和理由：

* + - 供试品，包括尺寸、灭菌状态、年龄以及为进行试验所做的任何修改；
    - 供试品数；
    - 所使用的方法，包括环境和时间过程；
    - 评价方法，即视觉评价、尺寸评价、力学完整性；
    - 预定的性能标准；以及
    - 任何其他相关参数。

## 灭菌

如果贵公司器械的任何组件有可能将病原体引入其他无菌或无菌组织之中，我们建议贵公司提供有关从器械中消除病原体的方法（如灭菌）的信息。对于以无菌形式提供的任何器械或组件，请参见“更新版510（k）无菌审查指南K90-1；行业和FDA指南”（2002年8月30日），以获得需纳入贵公司的510（k）中的建议信息。14对于IDE或PMA申请，可能需要提供其他信息（例如，包装完整性试验）或更为详细的信息（例如，灭菌周期确认试验的结果）。

如果贵公司的器械或其任何组件可重复使用，但可能将病原体引入其他无菌或无菌组织之中，我们建议贵公司提供有关再处理方法的详细说明，并提供证据证明这些组件可通过这些方法安全消毒或灭菌。

## 软件

对于医疗器械，软件应包括：

* + - 固件和其他工具，以用于医疗器械的软件控制；
    - 单独的软件应用；
    - 适用于安装在通用计算机中的软件；
    - 专用的硬件/软件医疗器械；以及
    - 包括在医疗器械的附件中的软件。

如果贵公司的器械含有软件，我们建议贵公司在进行缓解之前基于与软件故障相关的风险提供信息，即“关注程度”。我们建议贵公司提交“有关医疗器械所含有的软件的上市前提交内容指南”（2005年5月11日）中所述的软件器械信息。[15](#_bookmark25)

14 <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/> [ucm072783.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072783.htm)

15 <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/> [ucm089543.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089543.htm)

## 重复使用的可靠性

用于多种处理的器械、组件或附件的性能和安全性可因重复使用和灭菌而降解。如果贵公司的器械含有旨在用于多种处理的组件，我们建议贵公司提供力学和功能试验数据，以支持器械在组件的整个使用寿命期间的可靠性。

## 体外热成像（体模研究）

一些器械通过在前列腺内产生热场来治疗BPH（例如，TUMT）。热场的大小和分布会影响与器械相关的治疗有效性和风险。组织等效体模中进行体外热成像可在将该器械应用于人或动物群体中之前提供关于热场的重要信息。

如果贵公司的器械是可以产生热场的器械，我们建议贵公司于体温下在组织等效体模中对温度梯度（即穿透深度和热量分布）进行成像。我们建议体模研究的设计应提供以下信息：

* + - 比吸收率（SAR，W / Kg）的空间图；
    - 作为时间的函数的测量温度的空间图；16
    - 最高记录温度的值、位置和时间；以及
    - 沿多个径向平面（即优先侧、优先侧的对侧、每个外侧）以各种距离记录的数据，包括每个平面中最大记录温度的值、径向距离和时间，如果优先 加热适用于该器械。[17](#_bookmark29)

用于进行这些类型的体模研究的科学有效方法多种多样。我们建议贵公司提供有关所使用方法的详细说明和理由，其中包括：

* + - 试验装置，包括标有尺寸和传感器位置的图；

16对于基于导管的施用器，通常通过测量整个导管长度以及多个径向平面中的温度来最方便地创建空间图。

17一些热疗施用器专门设计用于提供优先加热。然而，在某种程度上，优先加热可在不完全轴对称的任何施用器中发生。因此，我们建议贵公司在初始体模试验中为所有器械收集多个径向平面中的数据。如果试验确认热场对称，则贵公司可以在进行后续体模试验期间减少平面数量

* + - 所使用的传感器，包括证明其不受该器械产生的场影响的证据；
    - 体模，包括其成分、热和物理常数（例如，热导率、密度和热容量）电磁特性，例如拟定频率下的介电常数和电导率，以及有关体模的参考资料（如果可用）；
    - 所使用的器械设置和参数；以及
    - 功率控制单元的技术特性和功率调节方法。

贵公司报告贵公司的器械热成像结果时，我们建议贵公司提供一个科学合理的原理，以说明使用组织等效体模获得的结果如何与在人类中的临床应用相关。具体来说，我们建议，讨论应包括以下内容：

* + - 结果与下尿路相关解剖形态之间的关系；
    - 数据如何表明，贵公司的器械可为前列腺提供治疗性加热，而不会对非靶组织进行临床显著加热；以及
    - 前列腺和周围组织的异质组织成分的影响，包括血流。

## 动物研究

为了确认该器械在其预期用途下的性能，我们认为，动物研究可以对器械设计的功能特性和程序的安全性进行有效评估。台架模型的固有局限性使得可以对一些安全性和有效性问题进行充分评估，而此类评估难以通过单独的台架试验来进行。例如，单独的台架试验无法评估与热场生产器械相关的组织坏死和愈合。对于大多数新型BPH器械，动物研究可提供数据来评价临床应用于人类之前的这种安全性和有效性。在某些情况下，动物研究可提供足够的数据，以便在未提供临床数据的情况下确定安全性和有效性与合法销售的器械等同。

我们建议贵公司在综合性非临床试验计划中进行评估以确定是否进行动物研究。为适用于治疗BPH的新器械进行动物研究的需求取决于以下因素，其中包括：

* + - 器械设计；
    - 材料施工；
    - 操作机制；
    - 临床应用的时间；
    - 临床应用史；以及
    - 来自先前动物研究、人类临床试验（国内和国内）或其他适当研究的数据。

为了方便我们对贵公司的研究方法和结果进行独立评价，我们建议贵公司提供完整的详细说明和理由：

* + - 动物模型的选择和所测死的动物数量；18
    - 试验方案，包括目标和程序；
    - 研究结果，包括研究者的意见；
    - 研究结论；
    - 治疗地点；
    - 所有并发症
    - 所有器械故障；以及
    - 与人体解剖形态相关的研究结果以及该器械的预期用途。

此外，我们建议贵公司对治疗区域进行组织学检查，优选情况下，应由一名盲选的独立病理学家进行评价，其中包括以下内容：

* + - 连续切片并用苏木精和伊红染液进行染色；
    - 尽可能地提供微观组织学的实际代表性照片；以及
    - 对前列腺、直肠壁、膀胱颈、外括约肌、神经血管束和前列腺囊中的变化进行显微镜检查和组织学说明；

我们建议对新型热场生产器械和支架进行以下具体动物研究。

### 热疗

用于通过设计治疗BPH的热场生产（即，热疗）器械可产生组织损伤温度以作为操作机制。台架试验（例如体外热成像）可提供部分证据，以证明热场生产器械可以将靶组织的温度提高到治疗温度，且不会对周围的非靶组织（例如直肠、膀胱）进行临床显著加热。然而，常用的体模无法获取人类泌尿系统的重要特性（其中，其可影响器械的性能和安全性），例如血流量、组织异质性和主动性组织处理，例如愈合。

18我们建议贵公司为每种实验条件（即每个观察时间点、每个器械操作设置）使用数量在分析上有意义的动物进行该研究。

我们认为，用于检查非靶组织的温度分布、组织学变化和安全性的动物研究对于评估临床应用于人类之前治疗的组织效应来说至关重要。动物研究对于其中加热未被定位并且整个前列腺暴露于长时间加热的器械（例如，TUMT器械）或对于使用用于生产热场新型机制的器械来说特别重要。

我们建议贵公司在雄性犬类中进行动物研究，提供前列腺和非靶组织的完整热成像（即经腹膜间质热成像，包括静脉内、周围静脉和前直肠壁组织）。由于人类与动物的解剖形态并不相同，我们建议对器械组件（治疗施用器、温度探针）和温度传感器的位置进行图像验证。

我们建议贵公司为动物研究选择近似人类中的临床应用的操作参数，评价该器械设计的安全性和功能特性，并验证该器械在其预期用途下的性能。我们建议贵公司评价可实现的功率级和温度的完整范围，包括最大功率和时间设置。如果贵公司的器械含有多个施用器设计或不同的操作设置（例如治疗时间、功率），我们建议贵公司对每个设计和设置进行完整试验。例如，如果贵公司的器械含有冷却式施用器以及非冷却式施用器，我们建议贵公司为每种施用器进行完整的动物研究。如果贵公司的器械允许进行多次治疗，则动物研究中使用的治疗次数应等于临床允许的最大治疗次数。

因为这些器械依赖于即时组织损伤，其次是坏死过程以及后续愈合以实现其有效性，我们建议贵公司评价早期组织效应以及后续早期愈合（例如，治疗后24小时以及3周）。

如上所述，我们建议贵公司对与人体解剖形态相关的热结果进行讨论。具体来说，我们建议贵公司将观察到的加热区域与相关解剖形态进行比较，包括：

* + - 与前侧和外侧前列腺尺寸相比，优先侧上的加热区域；
    - 与尿道和直肠壁之间的距离相比，优先侧对侧上的加热区域；以及
    - 与人体解剖形态有关的外侧上的加热区域。

### 支架

我们认为，对于用于治疗或缓解BPH的前列腺支架，是否需要进行动物研究应依赖于器械设计、材料结构、操作机制、使用时间和任何新型方面。例如，动物数据对于在临床应用于人类之前对永久性前列腺支架的安全性进行评价来说至关重要。

我们建议贵公司使用动物研究中的方法（其中，其近似预期的临床方法）来评价手术的安全性、评价设计的功能特性，并验证该器械在其预期用途下的性能。此外，我们建议贵公司选择随访时期，并去除提供对器械有效性进行有意义的评价的时期。

我们建议，动物研究应包括：

* + - 单个支架的位置；
    - 建议用于临床研究的最大支架数量的放置；
    - 定位器械；以及
    - 使用建议技术进行移除。

我们建议贵公司评估以下不良事件：

* + - 支架移位；
    - 结垢；
    - 腐蚀；
    - 压迫性坏死
    - 尿路上皮增生；
    - 结石组成；
    - 尿道水肿；
    - 细胞异型；以及
    - 器械故障或破损。

我们建议贵公司对该支架进行宏观和微观评价，包括钙化、侵蚀和上皮化。

如果贵公司的支架可以移植或移除，我们建议贵公司在离体支架上进行力学试验，其中，此类试验类似于非临床试验（如上述E.“力学试验”中所述），以评价该器械的结构完整性的任何变化，其中，此类变化可因支架植入而发生。

如果贵公司的支架设计用于再吸收，我们建议贵公司评价多个时间点的吸收或降解程度。此外，我们建议贵公司的评价时间应足以用于评价降解速率，并足以证明支架可完全愈合以及完全消去。

# 初步研究建议

对于新型BPH器械或相对于现有产品，代表着技术或用途方面的显著改变的BPH器械，我们建议贵公司分阶段对贵公司的器械进行临床研究，以尽量减少研究对象的风险，确保器械功能，监控安全性，并在开展大型临床研究之前获得使用该器械的经验。这些阶段通常由初始阶段组成（通常被称为“初步”或“可行性”研究），其次是关键研究。

在初步研究阶段，贵公司可以获得关于短期安全性、治疗技术、研究行为和最佳患者人群的有用信息。此外，通过对初步研究结果进行探索性分析而获得的信息可用于改进关键研究假设，确定最合适的终点并估计其对治疗和差异的反应，以及研究潜在的适应症。来自初步研究的信息也可能允许对可能引入偏差的因素（例如协变量）进行有限评价。

初步研究通常涉及数量有限的受试者和地点，以及密切监测所有不良事件。初步研究的大小和持续时间可以因被研究的器械的类型不同而不同。例如，针对新型或高风险器械进行的初步研究通常以较小的样本量开始，并且将对受试者进行较长时间的随访。我们建议初步研究方案应前瞻性地定义要收集的最小数据集（即所招募受试者的人数以及对这些受试者进行的最短随访时间）以支持开展关键研究。对于根据IDE申请进行的研究，我们建议贵公司在要求获得关键研究批准之前或当时提交预定的初步研究数据集的详细报告。初步研究数据集的分析将有助于确定开展关键研究是否合适。

在对照组性能未得到充分表征的情况下，或存在与随机化相关并需要进行研究的后勤问题的情况下，我们建议贵公司将贵公司的初步研究中的受试者随机分配于研究组之间。这些信息可以帮助贵公司充分开展和执行后续关键研究。

我们认为，初步研究数据不可能与关键研究数据合并，因为初步研究和关键研究方案往往存有差异。如果贵公司打算合并初步研究和关键研究的结果，我们建议贵公司提供一个理由，以证明合并来自初步研究和关键研究的数据在统计学​​上和临床​​上有效。

对于其中加热未被定位并且整个前列腺暴露于长时间加热的热场生产器械（例如，TUMT器械），我们建议贵公司进行一项初步研究，其中包括经会阴质间质性热成像，以确保关键研究人群将不会被置于不合理的风险之下。我们承认，存在与间质性测温有关的风险。然而，我们认为，间质性热成像可提供评价所实现的温度以及评估暴露于这种温度下的安全性所必需的基本数据，这支持了治疗有效性的可靠性以及该器械的安全性。我们建议贵公司进行间质性热成像，以提供合理的保证，即治疗温度可以实现、可以控制且安全。

对于间质性热成像，我们建议贵公司在第一次治疗期间在数量较少但在分析上有用的受试者上获取温度测量值，例如所治疗的前10位患者。这些方法应可表征前列腺和周围静脉组织（包括直肠壁）中的温度分布，并监测受影响区域内是否产生非预期的高温或低温。这些测量通常通过在局部麻醉下使用提供经直肠超声进行的直接成像控制经会阴导入至少两个光纤热传感器并使其延伸进入前列腺囊来实现。如果可以充分证明其不受该器械产生的能量场影响，可以使用替代热传感器。我们建议贵公司仔细收集并报告所有不良事件。

# 关键研究建议

进行关键临床研究的目的在于收集有关安全性和有效性的主要证据，以支持上市提交或申请。在从临床前和（如果必要）初步临床研究试验中获得器械安全性和功能的充分证据之后进行此临床研究阶段，以支持将其在人类研究对象中的应用。

适当的关键研究设计可以最大限度地减少误差和偏差，并有助于客观评估研究器械。我们建议贵公司在多个临床地点对适用于治疗BPH的器械进行关键研究，以证明研究结果可在各种研究者和患者人群之间重复获得，并增加研究人群代表一般患者人群的可能性。

在为适用于治疗BPH的器械设计关键临床研究时，我们建议贵公司解决以下问题。

## 研究目标

研究目标形成了研究设计的基本框架，并有助于确定控制、主要终点、研究随访时间和主要统计分析。统计假设直接来自研究的主要目标。出于这些原因，贵公司应在设计关键临床试验之前，提出明确的研究目标。贵公司的试验设计的所有要素应与贵公司的研究目标一致。

## 最小化偏差

在设计任何临床研究时，需考虑的一个因素是如何最大限度地减少已知或疑似偏差来源，以便能够清楚和客观地评估研究结论。当研究者、研究人群或研究行为的任何特性均以系统性方式进干扰准确测量变量的能力时，会产生偏差。附录1列出了潜在偏差的常见来源以及通常用于减轻偏差的常用方法。本指导性文件中的C.随机化和对照、D.盲法、I.患者选择标准和N.统计分析建议章节分别讨论了这些偏差来源。

如果这些偏差来源未被充分最小化，有关研究器械的安全性和有效性的研究结论的有效性可能仍未确定。对于所有研究设计，我们建议贵公司的方案应提供用于说明研究设计如何最小化偏差的章节。

## 随机化和对照

针对用于治疗BPH的器械进行的临床研究提出了特定挑战，如安慰剂效应、自发性缓解、下尿路症状（LUTS）和生活质量工具的主观性、难以确保对LUTS和生活质量进行可靠测量，以及有效治疗BPH的广泛可用性。

我们认为，通过使用随机对照试验设计，可最有效地克服这些挑战。随机对照试验的收益是其倾向于平衡研究组之间的混杂因素，并尽量减少出现偏差的可能性。

随机对照试验设计的潜在优势不仅可延伸到对器械有效性的评价，而且还可延伸到对安全性的评价。不良事件发生率可能受到受试者特性、器械设计、不断改进的程序方法和操作员经验等因素的影响，且当使用历史对照数据时可能难以对其进行评价。

研究组之间的随机对象是用于最小化选择偏倚以及对照混合因素的标准方法。当与另一研究组相比，在某一研究组中，具有一个或多个重要预后因素的受试者的出现频率较为频繁时，会出现选择偏倚。随机化过程将受试者分配给干预或对照组，使得每个受试者具有被选入各组的同等机会。随机化还可以使该试验免受研究研究者有意识或潜意识的操作的影响，其中，此类操作可能导致研究组不具可比性，例如如果研究研究者认为应选择症状最为明显的患者进行治疗，则治疗将更为积极。

我们建议：

* + - 在研究方案中预先指定随机化方法；
    - 平衡每个地点内受试者的分配，例如区组随机化；
    - 防止研究者和其他研究人员预测或影响受试者分配；以及
    - 防止患者行为的自然模式影响研究分配。

在设计随机对照研究时，我们建议贵公司选择适当的对照疗法。存在可能影响对照选择的各种科学和伦理问题。19通常，用于目标患者人群的现行护理标准代表了临床上最有意义的对照。然而，其他因素也可能影响这一决定。我们建议贵公司在选择对照时解决以下具体因素：

* + - 护理标准；
    - 研究器械的适应症；
    - 所要求的声明；
    - 风险与收益，即允许进行在临床上有意义的比较，对照治疗的风险收益；比应与研究器械的风险收益比类似；
    - 能够有效设盲研究者、受试者和评价者；
    - 达到治疗有效性的时间；以及
    - 器械设计。

19 Temple R、Ellenberg SS。在评价新疗法中的安慰剂对照试验和主动对照试验。第1部分：伦理和科学问题。内科学年鉴，2000年，133（6）：455-461。

潜在的对照疗法应包括：

* + - 公认的外科手术，例如经尿道前列腺切除术（TURP）；
    - 批准用于治疗BPH的医疗器械；
    - 虚假治疗；以及
    - 批准用于治疗BPH的药品。

TURP被视为BPH的黄金标准手术治疗，并且有许多成功的临床试验使用TURP作为对照。

由使用设计类似于研究器械的合法销售器械进行治疗组成的对照通常是一个理想选择，因为研究设计、患者招募和数据分析可能较为简单。例如，使用随机研究来对比新型TUMT系统与具有相似设计和操作特性的合法销售系统的安全性和有效性可能既简单又合适。

假对照的研究代表了一项研究设计和对照组的选择，其中可能允许对由试验治疗引起的患者结果与由其他因素（如患者或观察员逾期值）引起的结果进行区分。这种类型的研究设计可能最适合于具有主观终点的研究，例如减少患者报告的症状。在药物试验中，假外科手术/治疗通常涉及多于安慰剂对照组的风险，且应在有限的情况下使用。因此仅应在方法学方面需要时考虑这种研究设计，即当未混合的设计在方法学上不可接受时（例如，因为终点较为主观）以及在方法学上无需 “治疗”对照时。此外，抑制治疗不应造成严重伤害，如死亡或不可逆转的病态。FDA认识到，研究者，申办方可能难以制定一种具有研究者、机构审查委员会以及患者均认为符合道德准则的假手术对照组的临床研究设计；因此，应仔细考虑和计划涉及假对照组的研究。

可选择使用已批准的药物治疗作为对照，其可在研究期间为受试者提供主动治疗。然而，药物对照的研究难以设计，因为与已批准的药物疗法相比，用于治疗BPH的器械通常具有显著不同的预期风险和不同的操作机制。20另外，器械可以快速实现全面的有效性，而药物疗法通常需要在几个月后才能达到全面的有效性。因此，在评价器械的安全性和有效性时，药物对照的研究的结果可能难以解释。

20有关治疗良性前列腺增生的AUA 指南，2003年（2006年更新）。（[http：//www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=bph](http://www.auanet.org/content/guidelines%1Eand%1Equality%1Ecare/clinical%1Eguidelines.cfm?sub=bph&amp;CFID=2198788&amp;CFTOKEN=48779891&amp;jsessionid=8430dfa1251724c827c53e52296165433457) [&CFID=2198788&CFTOKEN=48779891&jsessionid=8430dfa1251724c827c53e522961654 33457](http://www.auanet.org/content/guidelines%1Eand%1Equality%1Ecare/clinical%1Eguidelines.cfm?sub=bph&amp;CFID=2198788&amp;CFTOKEN=48779891&amp;jsessionid=8430dfa1251724c827c53e52296165433457)）

由于患者人口统计特征、选择标准和评价方法方面存在差异，通常很难从已发表的文献或前瞻性图表审查中获得足够、可靠和直接适用的历史信息。因此，我们认为，在大多数研究中，使用历史控制可使有关安全性和有效性的证明变得复杂。

贵公司可以采用几种策略来帮助招募和保留受试者。例如，2：1（或其他）随机化方案可增加给定受试者接受研究治疗的可能性。交叉研究设计允许假手术或药物控制受试者在规定时间或显著疾病进展后接受使用研究器械进行的治疗。

我们通常建议进行一项随机控制试验来解决本指导性文件中所述的挑战；如果贵公司使用了其他研究设计，我们建议贵公司讨论其如何具有科学合理性以及其如何处理相关的安全和有效性问题。虽然我们认识到，对于有关BPH治疗的研究，不存在特定的“最佳设计”，但我们认为本文中所讨论的要素是精心设计的研究的核心特性。如上所述，我们将考虑替代性研究设计，但我们建议贵公司明确说明用于支持贵公司的替代设计的科学推理（例如，如何最小化偏差？研究如何解决安慰剂效应？控制如何与当前患者特性和临床护理标准相比较？）。

对于所有研究设计，我们建议贵公司收集有关所有研究对象的详细基线和人口统计信息，以便对研究组进行评估从而确定预后因素中的失衡。

## 盲法

临床试验中的偏差来源包括研究者偏差、评价者偏差和安慰剂或假效应（在附录1中定义）。为了使研究免受这些偏见影响，我们建议贵公司将盲法纳入研究设计。单盲设计可使受试者不明确干预措施的分配。双盲研究可使受试者和研究者均不明确干预措施的分配。在单盲和双盲设计不可实现或不可行的情况下，通常可以使用盲选的第三方评价者来评价某些结果测量，例如症状评分、生活质量、膀胱镜检查和不良事件。

盲法通常通过对干预措施进行编码，并使不属于患者护理团队的个人控制代码的密钥来完成。由于在分析中可能难以对因未遵守盲法而引入的偏差进行评估，因此我们建议贵公司在分析完成之前不要破解代码。如果贵公司的研究包含盲法，则该方案应说明盲法，并且前瞻性地定义破解盲法代码的条件。

## 研究终点

贵公司的临床方案应明确规定并支持研究的主要和次要终点。为了确保收集的结果有意义，这些终点应与贵公司拟在研究中将其作为目标的患者人群临床相关。在选择贵公司的临床研究的最佳终点时应考虑的其他因素如下所述。

### 主要终点

主要的安全性和有效性终点为临床措施，其中，其可最好地表征该器械的安全性和有效性，并可用于判断该研究是否已全部成功。对于BPH器械研究，统计假设中指定的主要终点通常是有效性终点，且反过来，其可直接影响适应症。一般来说，研究成功是基于研究实现主要有效性终点和主要安全性终点的能力。

### 主要有效性终点

主要有效性终点应为临床上有意义，且在理想情况下应充分表征治疗有效性的终点。由于BPH症状的主观性质，难以找到客观且可复现的，但也对患者有意义并且与其寻求治疗的原因有关的有效性测量（即具有较低的试验-再试验变异性）。

自从其开发以来，用于BPH疗法研究的且应用最广泛的主要结果测量为美国泌尿协会症状指数（AUA-SI）和等同的国际前列腺症状评分（IPSS）。这些措施包括评估与BPH相关的下尿路症状（LUTS）的七个问题（即不完全排空、尿频、排尿踌躇、尿急、尿无力、用力排尿和夜尿症）。以0-5的量表对每个问题进行评分，然后总结以形成位于0-35之间的最终评分，其中，如果评分较高，则反映症状更为严重。21在IPSS中纳入以0-6的量表进行单独评分的其他疾病特异性质量问题。我们认为，由于，这些工具可可靠测量因BPH引起的LUTS，并已以多种语言进行确认。[22](#_bookmark48)

21 Barry、MJ、Fowler FJ Jr.、O'Leary MP、Bruskewitz RC、Holtgrewe HL、Mebust，WK等人。美国泌尿协会良性前列腺增生症sympsis指数。美国泌尿协会测量委员会。泌尿学杂志，1992年，148：1549。

令人烦扰的LUTS通常是患者寻求治疗其BPH的主要原因，且大多数用于治疗BPH的器械旨在提供症状缓解。在大多数临床试验中，主要有效性终点应显示症状严重程度得到改善。具体来说，我们建议贵公司将主要有效性终点基于AUA-SI（或IPSS）与基线相比的改善。

由于患者无法辨别小于3分的AUA-SI（或IPSS）评分差异，23通常认为具有临床显著性的最小治疗差异为3。另外，区分AUA-SI（或IPSS）中的刺激性和阻塞性症状问题在心理测量方面较为有效，但目前还不清楚此类子评分分析在临床上是否具有意义。[24](#_bookmark50)

我们认识到，由于特定的器械设计特性或所需的上市声明，其他结果测量也可能适用。例如，有关减少阻塞的声明可以基于有文件证明的流量改进、“压力/流量”研究（膀胱测压法）的结果以及排尿后残留尿量。如果贵公司选择使用替代结果测量，则重要的是，贵公司应提供一个科学有效的理由来解释其如何适用于贵公司的器械。

### 主要安全性终点

我们通常建议贵公司将主要安全性终点基于不良事件的发生率和严重程度。然而，如果该器械与特定的安全性问题相关或旨在缓解特定的安全性问题，则应将主要安全性终点基于与该问题相关的特定不良事件，同时仍然记录所有不良事件。

22 Barry MJ、Adolfsson J、Batista JE等人，测量良性前列腺增生的症状和健康影响及其治疗。Denis L、Griffiths K、Khoury S等人。（编辑）。关于BPH的第四次国际磋商。Plymouth：Plymbridge Distributors：1998年：265-321。

23 Barry，MJ、Willlifred WO、Chang Y等人，临床研究中良性前列腺增生特异性健康状况测量：美国泌尿协会症状指数和良性前列腺增生症影响指数出现多大变化后患者才可以察觉。泌尿学杂志，1995年，154：1770-1774。

24Barry、Michael J.等人，美国泌尿协会症状指征中的填充和排泄症状：其区别在一项退伍军人管理局随机药物治疗试验中的价值，其中，此类治疗施用于临床诊断为良性前列腺增生的男性中。泌尿学杂志，164：1559-1564，2000年。

为可靠地收集安全性信息，我们建议贵公司的方案应要求研究者记录所有不良事件，无论贵公司是否认为其与器械相关或符合预期。我们建议贵公司定期记录以下事件：

* + 泌尿生殖事件，即与泌尿道和/或周围生殖区域相关的事件；
  + 对膀胱底部、三角肌、括约肌和直肠的损伤；
  + 感染；
  + 二次手术干预；
  + 所有短暂性手术后事件；以及
  + 死亡。

应根据其各自与器械或手术的相关性及其严重程度对不良事件进行分类。这种分类应基于预定义的标准，且可以由研究研究者或独立的第三方临床事件委员会（CEC）完成。由于难以确定泌尿生殖事件的根本原因，我们建议贵公司将事件保守地归类为器械或程序相关事件，除非有有关其他因素的明确证据。此外，我们建议研究者记录每个不良事件的发作和解决时间，并记录解决方法。

我们建议安全性分析包括对研究中观察到的不良事件的类型和频率进行描述性评价，以及与控制治疗进行比较（如果适用）。

### 次要终点

FDA认为，次要终点本身不足以完全表征治疗收益。然而，这些测量可以提供治疗有效性的其他特性。具体来说，次要终点可以：

* + 提供主要终点的背景及其了解；
  + 是复合主要终点的单个组分（如果使用）；
  + 提供研究不足以进行明确评估的变量；
  + 帮助了解治疗的作用机制；
  + 与相关子假设相关（与治疗的主要目标分开）；或
  + 用于进行探索性分析。

假设该研究的主要安全性和有效性终点成功实现，我们建议贵公司分析次要终点，以提供有关器械安全性和有效性的支持性证据，以及支持标签中所述的器械性能。为了最小化偏差，我们建议贵公司的方案应前瞻性确定所有次要终点，并指明如何分析数据以及将应用何种成功标准。

尽管对于针对用于治疗BPH的器械进行的临床研究，须考虑的次要终点可能有许多，但我们建议贵公司的方案应包括以下讨论的终点。

前列腺体积：许多适用于治疗BPH的器械（如TUMT）可以减少前列腺体积。但前列腺体积的增加也可以指示BPH继续恶化。因此，我们建议贵公司评价整个研究中的前列腺体积。

尿流率测定：在患有BPH的男性中，通常会出现峰值尿流率减少。我们建议贵公司进行尿流率测定，其中包括峰值和平均流量、总排尿时间和每次随访时的总排尿体积。

排尿后残留（PVR）尿量：一般认为，PVR可反映膀胱出口阻塞的严重程度。我们建议贵公司在每次随访时测量PVR，以监测膀胱排空是否因治疗或疾病恶化而受损或改善。

生活质量：BPH与生活质量受损有关。因此，我们建议贵公司将特定于BPH的且经确认的生活质量测量纳入研究。最常用的测量是AUA-SI（或IPSS）研究问卷中包含的疾病特异性生活质量问题。

性功能和功能障碍：BPH及其许多疗法均可对性功能产生不利影响。因此，我们建议贵公司纳入有关在每次随访时评估的性功能的经确认的、性别特异性测量。

有关次要终点的统计分析的建议将在本指导性文件第**N节 “统计分析建议**”中进行讨论。

## 研究时间

贵公司应设计贵公司的临床研究，以评估在临床上有意义的时间段内，使用主要和次要有效性终点进行评估的治疗有效性是否持续存在。对于旨在作为BPH根治治疗或长期治疗的器械，我们建议贵公司在治疗后1年内的上市前随访期间密切关注受试者以记录治疗有效性的稳定性并监测不良事件。然而，根据各种器械特异性因素或研究设计考虑因素，可能需要进行时间更长的随访。例如，对于需要或允许再治疗的器械，我们建议随访持续时间应为最终治疗后的时期。另一个示例是，如果预期器械或控制（例如，药物控制）将显著延迟完全治疗有效性的实现，则我们建议研究的持续时间应相应地延长。

除上述上市前随访考虑因素之外，长期的批准后研究可能适用于III类（上市前批准）器械，以评价治疗有效性的稳定性以及可在上市前研究过程中发生的任何特定的长期安全性和有效性问题。对于预期或可能进行批准后研究的器械，我们建议贵公司的研究应在获得上市前批准后每年对受试者进行随访。如果FDA要求进行批准后研究以作为批准PMA的条件，25则应在原始关键研究中纳入该延长的随访以允许贵公司将上市前研究转换为一项批准后研究，从而可消除从研究对象获得额外的知情同意书以进行随访以及招募新受试者的需求。

## 统计假设

统计假设直接来自研究的主要目标，并为贵公司的研究设计确立框架。统计假设也用于计算样本量，并帮助确定将用于分析主要研究终点的统计方法。出于这些原因，当贵公司在设计贵公司的关键临床研究时，贵公司应制定一个明确的统计假设，且其应与贵公司研究的主要目标一致。贵公司临床研究设计的所有其他要素应与贵公司的统计假设相一致。

对于非劣性研究，我们建议该假设应包含一个非劣性增量水平，反映在主要终点分析中“不具临床显著性”（即“不具临床意义”）的最大可容忍差异。如果需要使用更大值的非劣性增量水平，则应通过证明在研究器械的安全性方面其可提供显著收益来支持。对于优势研究，我们建议假设应指定一个具有临床意义的改善水平（即优势增量），借此，研究器械应可超出有关主要终点分析的控制。然而，如果研究器械可提供安全性方面的临床显著改进，则在评价有效性终点时，应将优势增量水平取零。

25 21 CFR 814.82（a）（2）

## 样本量

我们建议贵公司的方案应包括计算适合于测试统计假设的估计样本量。对于该计算，我们建议使用适合于拟定统计假设的统计公式。我们建议贵公司声明并支持与样本量计算相关的所有统计假设。有关其他建议，请参阅“非诊断性医疗器械临床试验的统计指南”26和“医疗器械临床试验中贝叶斯统计的使用指南” 27。

由于任何临床研究中可能会出现患者终止治疗以及其他形式的缺失数据，因此我们建议以预期随访损失率向上调整计算所得的样本量。另外，对样本量进行向上调整可以最小化由于有关治疗和安慰剂效应及其差异的假设不当而出现统计功效不足的可能性。

## 患者选择标准

虽然BPH主要局限于老年男性，但患者人群的年龄和其他基线特性可能会影响不同BPH器械治疗的有效性和安全性。因此，我们建议贵公司为贵公司的临床试验制定入选和排除标准，选择临床治疗人群的群体代表，同时限制可能会混淆数据解释的特性。

我们建议贵公司的方案应定义可识别适当目标人群的入选标准。具体来说，贵公司的研究应招募临床诊断为患有需要治疗的BPH的男性。我们建议贵公司在为贵公司的研究制定入选标准时考虑的患者特性包括以下内容。

年龄：该方案应规定符合招募条件的年龄。因为BPH通常局限于老年男性，我们建议贵公司纳入50岁以上的男性。

诊断：研究者应将受试者诊断为具有症状性BPH。我们建议该方案中规定的诊断标准应与当前的护理标准一致。

26 <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/> [ucm106757.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm106757.htm)

27 <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/> [ucm071072.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071072.htm)

前列腺大小：一般来说，旨在治疗BPH的器械专门设计用于治疗在体积和长度方面具有特定大小的前列腺。我们建议贵公司的入选标准应前瞻性地界定前列腺大小并根据具体疗法的参数界定上限和下限。

症状严重程度：一般来说，患者会因症状令人烦扰而寻求BPH治疗。我们建议贵公司的方案前瞻性地界定与贵公司的器械旨在治疗的症状严重程度一致的AUA-SI（或IPSS）评分范围。例如，AUA-SI>20与严重性BPH的当前临床定义一致。[20](#_bookmark40)

峰值尿流率：尿流量减少为膀胱出口阻塞的指征，并提示可能患有BPH。我们建议贵公司纳入具有指示阻塞（例如<12 ml / sec）的峰值尿流率的受试者。[28](#_bookmark59)

受试者符合性和适用性：我们建议招募能够了解所有研究要求且预期寿命大于研究期的受试者。此外，我们建议招募能够忍受手术（例如良好的手术候选人）且并同意该方案中规定的基线和随访评价的受试者。

我们建议贵公司的研究方案应定义排除标准，防止招募具有可能混淆数据解释或者表明贵公司的器械可造成不合理风险的特性的受试者。我们建议贵公司在为贵公司的研究制定排除标准时考虑的患者特性应包括以下内容。

混杂条件：我们建议贵公司的方案排除具有任何可能混淆研究结果、可生成可能与BPH症状混淆的症状或者根据器械设计可对患者造成额外风险的疾病史的男性。示例包括：

* + - 心律失常、心脏病，其中包括充血性心力衰竭、不受控制的糖尿病、显著的呼吸系统疾病或已知的免疫抑制；
    - 由于帕金森病、多发性硬化、脑血管意外、糖尿病等引起的神经源性膀胱和/或括约肌异常；
    - 通过超声或急性尿潴留测量的排尿后残留（PVR）体积>250ml；[29](#_bookmark60)

28使用当前技术时，为了获得准确的流量测量值，需要足够的最小排尿体积（即125ml）。此外，我们建议贵公司将基线流量基于两个单独的测量值。

29由于该组中存在的问题较为混杂，尿潴留的受试者应被排除在外或被视为单独群体。

* + - 肾功能受损（即血肌酐水平>1.8 mg / dl或上道疾病）；
    - 确诊或疑似膀胱癌；
    - 近期（3个月内）胆囊结石或血尿；
    - 尿道狭窄、膀胱颈挛缩或其他潜在混杂的膀胱病理；
    - 过去5年内的前列腺炎病史；或
    - 活动性泌尿道感染。

前列腺癌：我们建议贵公司的方案排除基于直肠指诊（DRE）、前列腺活检、经直肠超声（TRUS）或前列腺特异性抗原（PSA）水平确诊为或疑似患有恶性前列腺癌的男性。我们建议贵公司的研究者应测试所有受试者的PSA水平。当前的临床指南表明，如果PSA水平>10ng / ml，则表示患有前列腺癌。我们建议，如果基于DRE表明受试者具有相应指征，或者受试者的PSA>2.5 ng / ml和≤10 ng / ml以及其游离PSA <总PSA的25％，贵公司的研究者应在招募之前进行前列腺活检。30

手术史：我们建议贵公司的方案排除具有任何可能混淆研究结果或者根据器械设计可对患者造成额外风险的手术史的男性。示例包括：

* + - 如果治疗可潜在地对先前直肠手术部位造成损伤，例如使用经直肠探针，则应包括先前直肠手术（除痔疮切除术以外）或直肠疾病史。
    - 先前盆腔放疗或根治性盆腔手术；
    - 前列腺手术、球囊扩张、支架植入、激光前列腺切除术、中暑或任何对前列腺进行的其他创伤性治疗；或
    - 基于器械设计，心脏起搏器或骨盆/股骨区域中的金属植入物（如果有必要）（除非这些植入物的电磁相容性以及安全性已得到前瞻性证明）。

未来的生育率：如果贵公司的器械可潜在影响生育能力，我们建议贵公司的方案排除有意在未来生育小孩的男性。

30我们认识到，临床界正在讨论目前关于将PSA用于筛查前列腺癌的最佳临床实践以及PSA的最低正常值的见解（请参见Barry MJ，用于早期诊断前列腺癌的前列腺特异性抗原试验，新英格兰医学杂志，2001年，344：1373-1377。）。我们认为，重要的是从有关旨在治疗BPH的器械的临床研究中排除患有前列腺癌的受试者，因此，我们建议贵公司对所述PSA采用更为保守的限值。

合并药物治疗：我们建议贵公司的方案排除服用可影响BPH症状的药物的男性，或者充分说明为何将其纳入研究当中（例如，医学需要、剂量稳定）。此类药物包括处方药和非处方药，以及膳食补充剂。如果在进行研究时，临床需要施用潜在混杂的药物，我们建议贵公司的方案规定，除医学需要外，在研究期间剂量不得更改。如果贵公司打算从贵公司的研究中排除特定药物，我们建议贵公司的方案指定必要的清洗期，其中，此时期过后，可以招募或治疗受试者。

例如，我们推荐排除使用以下药物的男性：

* + - 在治疗后1周内使用β-受体阻滞剂、抗组胺药，抗惊厥药和解痉药，除非有证据证明患者至少已服用相同药物剂量达6个月且排尿模式稳定（在招入研究或整个研究期间药物剂量不得更改或停止）；
    - 在治疗后2个月内使用α受体阻滞剂、抗抑郁药、抗胆碱能药、雄激素和促性腺激素释放激素类似物；以及
    - 在治疗后6个月内使用5-α还原酶抑制剂。

## 治疗前评价计划

我们建议贵公司的方案清楚地说明贵公司计划在治疗前评价中进行的所有基线试验、测量和检查。为了确保研究者和研究地点之间的一致性，我们建议贵公司的方案为所有试验和测量指定明确定义的、公认的措施。治疗前泌尿系统评价应排除任何可能模拟BPH的显著共存疾病，并记录研究方案中包含的所有入选和排除标准。

要做到这一点，我们建议治疗前评价应包括以下内容：

* + - 完整的病史和身体检查，包括对肛门周围感觉和肛门括约肌色调进行集中的泌尿生殖检查以及患者症状的总持续时间；
    - 患者问卷调查，包括AUA-SI（或IPSS）、生活质量评估以及性功能和功能障碍评估；
    - 尿流率测定，包括具有前瞻性定义的最小值排尿体积，确保分析有意义（例如>125ml）、总排尿时间、峰值流量和平均流量以及排尿后残留体积（PVR）；[31](#_bookmark63)

31 PVR可以通过超声或插入导管来进行测量，但应在治疗前和治疗后以及各研究地点间使用一致的方法。

* + - 对所有患者进行膀胱测压（液体或气体），同时评估膀胱内和腹内压力以测定逼尿肌压力；[32](#_bookmark65)
    - 血液和尿液化学，包括尿液分析、尿培养、完全血细胞计数（CBC）、PSA、血液尿素氮（BUN）、肌酐和电解质；
    - 使用DRE和TRUS测量前列腺长度和重量；
    - 如果具有临床指征，35进行前列腺活检，其中，至少具有12个核心切片术33、34；
    - 膀胱镜检查以证明膀胱颈阻塞、尿道狭窄或膀胱病理是否存在、前列腺尿道的状况和腺体的解剖形态（例如，大小、肺叶分布和解剖形态、从精睾到膀胱颈的长度）；以及
    - 如果治疗可能会导致直肠损伤，进行直肠镜检查。

## 研究者选择和培训

我们建议贵公司选择能够招募足够数量的合格受试者的研究地点和研究者，其中，此类受试者应可代表贵公司特定器械的目标人群。具有较大比例的方案偏差的地点可能使结果的合并和统计分析变得复杂，并最终可能使研究结论无效。

为了确保器械的使用安全、适当且一致，预期研究者通常可受益于培训，特别是如果研究器械具有新型临床设计或应用，或者需要与用于比较器械的程序和设置不同的程序和设置。因此，我们建议该方案应说明将用于就在研究期间使用临床研究器械对研究者进行教育的培训计划。我们建议培训应提供涵盖器械功能和操作原理的教学指导，并提供由经验丰富的医生进行的监督。如果计划包括监督培训，我们建议贵公司前瞻性地确定每个研究地点的受监督受试者的数量，并说明将如何将这些受试者纳入分析中。此外，培训可能有助于突出临床研究的重要或独特方面，例如筛选、获得知情同意、随机化程序、研究盲法、随访计划表、数据收集方法和不良事件报告。

32 除了BPH外，LUTS可能源自几种病理生理条件。压力流尿流动力学有助于确定器械的操作机制，特别是新型疗法。我们建议贵公司应在尽可能多的受试者中进行逼尿肌压力流研究，最好大于总受试者的30％。此外，为了最小化偏差，我们建议该亚组由治疗和控制受试者组成，并且贵公司可以前瞻性地定义为亚组选择受试者的方法。

33 Escew LA、Bare RL、McCollough DL，对于诊断前列腺癌，系统性区域前列腺活检优于六分仪方法。泌尿学杂志，1997年，157：199-203。

34 Levine MA、Ittman M、Melamed J等人。对前列腺进行连续两套经直肠超声引导的的六分仪活检以检测是否有前列腺癌。泌尿学杂志，1998年，159：471-476。

35我们建议进行前列腺活检，如果具有DRE表明有相应指征或者如果受试者的PSA>2.5 ng / ml和≤10 ng / ml以及其游离PSA <总PSA的25％（请参见Barry MJ，用于早期诊断前列腺癌的前列腺特异性抗原试验，新英格兰医学杂志，2001年，344：1373-1377。）。

## 治疗信息

为了提高研究者间和研究地点间的一致性，研究方案应说明研究和控制治疗。此信息应包括以下内容：

* + - 患者准备；
    - 麻醉要求；
    - 器械的使用说明（例如，尺寸、施用路径、技术、放置、设置/治疗参数）；
    - 推荐的仪器和成像；
    - 手术技术；以及
    - 术后护理。

此外，如果研究或控制治疗涉及多次或分阶段治疗，或者如果该方案允许在研究期间选择再次进行治疗，我们建议贵公司的方案应详细说明治疗的这些方面。如果需进行再次治疗，我们建议贵公司的方案应规定再治疗的标准、治疗之间的最短和最长时间间隔、最大治疗次数以及执行再治疗的任何特殊治疗指示。

## 治疗后评价

我们建议治疗后评价计划表应包括整个研究期间的多次随访，例如治疗后1、3、6和12个月。对于热疗器械，我们建议在治疗后不久进行随访（例如，在移除治疗后导管后8-10天），其中，随访标准应与护理标准一致。对于可能或预期进行上市后研究的器械，我们建议治疗后评价计划表应包括定期随访，例如每年对所有受试者进行直至获得上市批准。

贵公司的方案应明确说明随访计划，并确定贵公司计划在每次治疗后评价时进行的所有试验、测量和检查。为了确保与研究者和研究地点的一致性，我们建议应使用在方案中明确定义的公认方法进行所有试验和测量。为了比较基线数据，我们建议贵公司使用与治疗前评价相同的方法进行所有适用的治疗后试验。另外，我们建议控制人群接受与研究组相同的评价。

我们建议治疗后评价应包括以下试验和评估：

* + - 物理检查
    - AUA-SI（或IPSS）；
    - 生活质量评估；
    - 性功能评估；
    - 不良事件
    - 尿流率测定，包括具有前瞻性定义的最小值的排尿体积，以确保分析有意义（例如125ml）、总排尿时间、峰值流量、平均流量和排尿后残留体积；
    - 在后续访问时对所有患者进行膀胱测压，如治疗后6和12个月，同时评估膀胱内和腹内压力以确定逼尿肌压力；[36](#_bookmark71)
    - 血液和尿液化学，例如尿分析、尿培养物、CBC、PSA、BUN、肌酸酐和电解质；
    - 如果具有临床指征，进行活检；
    - 在每次随访期间进行DRE（包括对前列腺重量进行估计）；
    - 治疗后6和12个月进行TRUS（包括测量前列腺体积和其他相关尺寸）；

36在经受治疗前评价的患者亚组中应进行逼尿肌压力流研究。

* + - 在治疗后6和12个月进行膀胱镜检查，以评估治疗有效性、记录腺体的治疗后解剖形态以及对膀胱底板、膀胱三角区或括约肌的任何损伤；37以及
    - 直肠镜检查，如果适用，以监测任何观察到的直肠损伤。

除非贵公司计划禁止有意在未来生育小孩的患者进行治疗，否则我们建议贵公司通过评价精液质量和数量来评估贵公司的器械对未来生育能力的影响。

## 统计分析建议

方案应包括一个综合性统计分析计划，前瞻说明如何分析研究结果。研究中使用的所有统计分析应适用于其分析目的并应完整记录。我们建议统计分析计划包括下面讨论的信息。

### 统计分析

我们建议贵公司的方案前瞻性地说明主要和次要终点的所有预期统计分析。如果贵公司计划使研究受试者和研究者（或其他评价者）均不了解受试者的治疗分配（即研究器械与控制治疗），则贵公司的方案应收集信息以评估盲法的有效性（例如，通过询问受试者：他们认为他们在哪个研究组）。贵公司的方案还应指定何时破解盲法。

在报告贵公司的临床试验结果时，我们建议贵公司：

* + - 将所有治疗数据与对照组比较；
    - 通过相关协变量（包括治疗前患者特性和治疗参数）分类安全性和有效性数据；
    - 在每个随访期间向所有患者进行说明；
    - 提供数据和结果的图形显示；
    - 提供所有重要参数的汇总表（包括呈现每位患者和队列分析的原始数据的汇总表）；以及
    - 提供合并各研究地点间的结果的理由，并按研究地点分类数据；

37 对于一些器械，可在亚组中进行膀胱镜随访检查。但该亚组应随机选择以最小化偏差，并由至少30％的研究患者组成。

### 主要终点分析

研究的主要统计分析一般是用于评估研究的整体成功率或失败率的统计分析。因此，我们建议贵公司在方案中说明并记录此分析的详细信息。如“F.研究持续时间”所述，我们建议使用1年的随访数据对研究成功率进行初步分析。为了减少偏差，我们建议使用意向治疗（ITT）人群进行此主要分析。ITT人群包括随机分配到研究中的所有受试者，无论受试者是否接受将其随机分配至的治疗。

除了ITT分析之外，我们建议贵公司的方案指定主要终点的其他分析，评估研究结果的稳健性。我们建议贵公司进行这些额外的分析，以评估结果是否与主要ITT分析的结论一致，并因此可支持贵公司的研究结论。贵公司应尽一切努力来评估有关每种灵敏度分析的基本假设的合理性。我们建议这些额外的分析包括以下内容：

* + - 分析“每个方案”选择的人群，例如根据方案治疗和随访受试者；
    - 灵敏度分析，使用预先指定的各种方法以用于输入缺失数据；
    - 纵向或重复的测量分析，以评估“治疗后的时间”对结果的影响；以及
    - 评估在每个随访期间（相对于基线）“显著改善”、“未显著改善”和“恶化”的受试者数量。

为了研究受试者相关因素和治疗相关因素对主要安全性和有效性终点的潜在影响，并发现任何重要的预后因素，我们建议贵公司的方案说明综合性协变量分析。为了最小化与这些分析相关的偏差，我们建议贵公司的方案前瞻性地定义所有重要的协变量。重要的协变量包括但不限于：

* + - 研究地点；
    - 年龄；
    - 重量或体重指数；
    - 种族；
    - BPH症状的持续时间；
    - BPH的所有基线测量（例如，前列腺大小/体积、峰值和平均流量，PVR、AUA-SI（或IPSS）和BPH特异性生活质量评分）；
    - 再治疗；
    - 药物使用情况；以及
    - 重要的器械相关协变量（例如，器械设置、大小等）。[38](#_bookmark78)

### 次要终点分析

我们建议贵公司的方案应前瞻性地定义用于在主要终点分析成功实现的情况下执行次要终点分析的统计计划。如果次要终点分析仅仅是作为探索性分析，或者其目的并不在于支持适应症或器械性能，我们建议贵公司仅提交简单的分析说明。另一方面，如果任何次要终点分析旨在支持标签中贵公司器械的适应症或性能（例如，使用p值或置信区间比较治疗组和控制组），我们建议贵公司在贵公司的研究方案中预先说明此意图，并详细说明贵公司计划遵循的统计方法。只有在满足主要终点的情况下，这些分析才具有有效性。如果贵公司的研究未能满足主要终点，尽管已成功满足次要终点，但通常不足以支持上市申请的批准。

在支持适应症或器械性能时，主要的统计挑战是对次要终点数据进行多次评价，但其中不会增加p = 0.05以上的1型错误率。存有许多有效的多重调整策略，其可用于将类型1误差维持在等于或低于p = 0.05的水平下，其中三个列于下方：

* + - Bonferroni程序；
    - 分层封闭试验程序；以及
    - Holm的降级程序。

因为这些多重调整策略中的每一个均涉及平衡不同的潜在优点和缺点，所以我们建议贵公司在设计临床研究以及前瞻性地定义贵公司打算使用的策略时仔细考虑每项调整策略。我们建议贵公司的方案应前瞻性地说明与适应症或器械性能相关的每个次要终点的统计假设。

### 缺失数据

38应分析治疗方式的所有特性（例如，大小、功率水平、治疗时间等）。数据应支持将可用的完整范围的器械尺寸和治疗参数。

缺失数据可能是潜在偏差的重要来源。虽然存在用于估算缺失数据的各种统计方法，但如果缺失数据过多，则可能会导致结果中产生不可接受的不确定性水平，并使研究结论无效。因此，我们建议应尽量减少缺失数据的发生率。39我们建议贵公司的方案应包含以下列出的要素。

尽量减少缺失访视和终止治疗：我们建议贵公司说明在研究期间将使用的努力，以监测和最大限度地减少患者终止治疗的发生率，例如监测活动、为研究符合性向受试者提供的特殊奖励、提醒受试者定期访视的方法，以及用于联系丢失访视的受试者（例如电话、明信片、联系亲属）的具体努力；以及

记录缺失数据的原因：我们建议贵公司确定用于记录以下的步骤：

* + - 各缺失访视的原因，例如并发症、难以乘坐到达地点的交通工具；
    - 每次终止治疗的原因，例如寻求替代治疗、并发症或无法容忍器械、对器械的性能不满，已搬离；以及
    - 死亡原因，例如尸体解剖报告、死亡证明。

为允许全面且详细地说明所有研究受试者，我们建议贵公司收集研究期间的完整信息。因为丢失随访会对有关器械的长期安全性和有效性的结论产生不利影响，我们建议贵公司在整个研究过程中将总随访丢失率限制在20％以下。

方案应规定贵公司如何计划在统计分析中处理缺失数据。一种常见的方法是ITT分析。其他方法包括根据治疗或根据方案进行的分析。ITT方法保留了患者间在基线特性方面（可观察和不可观察）的可比性，并且通常被视为评价新疗法的首选方法。40如上所述（2.主要终点分析），应进行灵敏度分析以比较在关于缺失数据机制的各种假设下获得的数据。

39 Woolhard RH等人。简要回顾用于增强随访并解决丢失随访的一些技术（参考文献：18）。

40 Ellenberg，JH，意向治疗分析与治疗分析。药品信息杂志，1996年，30：535-44。

## 风险分析

该方案应包含临床合理的风险分析，以支持拟定研究。在需要提供经批准的IDE申请的临床研究中，41风险分析必须包括21 CFR 812.25（c）中规定的要素，如下所示：

* + - 对研究对象受到所有风险增加的描述和分析；
    - 最小化这些风险的方式；
    - 研究的理由；和
    - 患者人数的描述，包括数量，年龄，性别和状况。

我们建议贵公司的方案的风险分析部分应包括器械本身的风险和与治疗程序相关的风险。此外，我们建议贵公司在知情同意文件中使用易于理解的术语向潜在受试者传达这些风险。

## 研究监测

我们认为，正确的研究监测对于确保研究对象的安全、研究者是否遵守研究计划和21 CFR第50和812部分的适用要求以及所得临床资料的质量和完整性来说至关重要。

因此，我们建议研究计划纳入研究者同意在研究期间遵循的综合性书面监测计划。在需要提供经批准的IDE申请的临床研究中，IDE申请必须提供符合21 CFR 812.25（e）的书面监测程序。此外，请参阅本审查机构发布的名为“有关监测临床研究的指南”42的指南，以获得用于监测涉及FDA监管产品的临床研究的推荐方法。

书面监测程序有助于确保参与监督过程的每个人履行其自身的职责。除21 CFR 第812部分和21 CFR第 50部分所要求以及“有关监测临床研究的指南”中建议的要素外，我们建议贵公司将以下要素纳入贵公司的监测程序：

* + - 确定经过培训的合格监测员；

41在开始于美国对21 CFR 812.3（m）中定义的重大风险器械进行临床研究之前，需要提供经批准的IDE。

42 [http：//www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/ucm135075.htm](http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/ucm135075.htm)

* + - 研究前和定期访视的说明，包括这些访视的时间安排和须执行的具体监测活动；
    - 审查代表性受试者记录以确定完整性和准确性的标准；以及
    - 现场监测访视的适当记录的要素，包括研究结果、结论和为纠正任何不足而采取的行动。

我们建议监督该试验的研究监测员应确定研究过程中可能致使需要对方案进行修改的潜在弱点。研究监测员还应有应急计划以应对可能发生的意外问题，并拥有可迅速实施这些计划地方法。我们建议贵公司和监测员仔细设计研究的任何应急计划，其中，目的在于保持贵公司研究设计的完整性。我们还建议贵公司的监测员应确保登记研究受试者、分配干预措施、在适当的时间收集随访数据，并按照方案规定完全准确地记录数据。

## 病例报告表

为了确保在临床研究过程中收集到的所有信息都被记录在案，我们建议贵公司的研究纳入病例报告表以供研究者为每个受试者单独完成。为了方便记录所有受试者、治疗和研究数据，我们建议贵公司记录贵公司的方案中所述的、有关病例报告表的所有信息，其中包括：

* + - 治疗前评价表
    - 治疗信息表；
    - 治疗后评价表；
    - 合并药物治疗表；
    - 方案偏差表；
    - 不良事件表；以及
    - 患者终止信息表。

我们建议这些表格的内容应反映以下信息：

治疗前评价表应包括来自治疗前评价的所有相关信息，如病史、身体检查、基线筛查措施，以及入选和排除标准的记录。

治疗信息表应包括关于用于研究器械和控制治疗的治疗程序的所有相关信息，例如日期、手术前准备、麻醉使用、器械使用说明（例如，尺寸、放置、设置或治疗参数） 、仪器和成像使用、手术技术、术后护理、方案偏差和并发症。如果在研究期间允许进行再治疗，则应当记录类似的信息。

治疗后评价表应包括在每次随访时收集的所有数据。我们建议在每次随访时完成一个单独的治疗后评价表。

合并药物治疗表列出了在基线和研究期间受试者摄取的所有药物和膳食和草药补充剂，其中列出了使用日期和剂量。

方案偏差表应确定并说明每个方案偏差，并指明日期、偏差类型和偏差的临床理由。

不良事件表应确定并说明每个不良事件，包括发病日期、类型和说明、器械相关性、严重性、干预或解决方法以及解决日期。

患者终止信息表应包括患者停止接受研究的日期和原因。研究终止的典型原因应包括研究随访完成、受试者撤回同意、受试者退出以接受替代治疗、研究者选择排除受试者、受试者死亡、受试者丢失随访。

1. **结论**

本指南的目的在于帮助贵公司制定用于治疗BPH的器械的非临床和临床试验。此外，我们鼓励贵公司与我们联系，以讨论贵公司在贵公司的特定器械、其预期用途、临床研究设计或其他考虑因素方面的任何问题。如果贵公司拟提出本指南中研究设计建议的替代方法，我们也鼓励贵公司要求进行预提交会议。

**附录1**

|  |  |
| --- | --- |
| **偏差来源** | **常见缓解方法** |
| **选择偏差**  与另一组相比，某一比较组中具有一种或多种重要预后因素的患者的出现频率较高时，将发生选择偏差。 | * 随机化 * 客观诊断和结局测量 * 均匀的研究人群 * 预先规定的方案、终点和统计计划 |
| **研究者偏差**  研究者有意或无意地以牺牲另一组为代价倾向于某一研究组时，研究者偏差将发生。 | * 盲法 * 预先规定的方案、终点和统计计划 |
| **评价者偏差**  是一种研究者偏见，其中测量结果变量的人员可有意或无意地以支持某一干预措施的方式记录测量结果。具有主观终点（例如生活质量）的研究特别容易受到这种形式的偏差影响。 | * 盲法 * 预先规定的方案、终点和统计计划 |
| **安慰剂或假手术效应**  是一种在暴露于非活性治疗的患者认为，他（或她）正在接受干预治疗，且随后出现或报告改善时出现的偏差。 | * 随机化 * 盲法 * 客观诊断和结局测量 |
| **缺失数据**  未报告随访的患者得到了与报告随访的患者不同的结果，缺失数据可能会引起偏差。 | * 文件以及增强合规性 * 计划进行灵敏度分析 |