**治疗房颤的外科消融器械临床
研究设计**

**行业和食品药品监督管理局
员工指南**

**文件发布日期：2013年2月15日**

**本文件草案于2009年9月14日发布。**

有关本文件的问题，请致电301-796-5631联系心脏电生理器械分部。

**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**

**心脏电生理器械分部**

**心血管器械部**

**器械评估办公室**

**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/)。请使用宣布提供本指南的联邦公报中的文档编号标识所有评论。可能直到文件下次修订或更新时，评论才会被机构受理。

**其他副本**

其他副本可从互联网获得。贵公司还可以向dsmica@fda.hhs.gov发送电子邮件请求，以接受本指南的电子副本或发送传真请求到301-847-8149以接收硬拷贝。请使用文件编号1708来标识贵公司所要求获得的指南。

**目录**

[1. 引言 1](#_Toc481156285)

[2. 范围 2](#_Toc481156286)

[3. 术语 3](#_Toc481156287)

[A. 手术或手术方法 4](#_Toc481156288)

[B. 阵发性、持续性和长期持续性房颤 4](#_Toc481156289)

[C. 作为节律失常的房颤与作为疾病的房颤 5](#_Toc481156290)

[4. 研究设计 5](#_Toc481156291)

[A. 随机对照试验 5](#_Toc481156292)

[B. 替代性研究设计 6](#_Toc481156293)

[非随机同期对照 6](#_Toc481156294)

[历史对照 6](#_Toc481156295)

[性能目标 7](#_Toc481156296)

[C. 对照组考虑因素 7](#_Toc481156297)

[D. 消融手术病变组 8](#_Toc481156298)

[5. 适应症 8](#_Toc481156299)

[其他适应症 8](#_Toc481156300)

[6. 研究终点 9](#_Toc481156301)

[A. 主要有效性评价 9](#_Toc481156302)

[一般建议和考虑因素 9](#_Toc481156303)

[长期持续性和持久性房颤：主要有效性终点 10](#_Toc481156304)

[主要有效性失败 11](#_Toc481156305)

[B. 次级有效性终点 11](#_Toc481156306)

[心房运输功能 12](#_Toc481156307)

[心室功能 12](#_Toc481156308)

[C. 主要安全性评价 12](#_Toc481156309)

[肺静脉狭窄 13](#_Toc481156310)

[神经评估 14](#_Toc481156311)

[7. 研究组 14](#_Toc481156312)

[8. 其他研究设计建议 15](#_Toc481156313)

[A. 抗心律失常药物治疗 15](#_Toc481156314)

[B. 抗凝 16](#_Toc481156315)

[C. 非劣效性与优效性 16](#_Toc481156316)

[样本量 16](#_Toc481156317)

[D. 研究受试者的随访 16](#_Toc481156318)

[E. 空白期 17](#_Toc481156319)

[F. 研究者选择和培训 17](#_Toc481156320)

[G. 研究监测 18](#_Toc481156321)

**治疗房颤的外科消融器械临床研究设计**

**行业和食品药品监督管理局员工指南**

*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适当的电话号码。*

# 引言

本指南提供了FDA有关治疗房颤的手术消融器械临床试验设计的建议。本指南中的建议涉及预期治疗房颤的新型手术消融器械的临床研究，以及寻求治疗房颤作为新适应症的已合法上市的手术消融器械临床研究。

房颤是一种复杂的心律失常，且其精确机制尚不清楚。目前的治疗方法的范围涉及无创性到高侵入性治疗，包括药物治疗和手术治疗。MAZE手术1及其后续手术的成功使得手术消融器械快速发展，其中，此类器械旨在以类似于缝线的方式标记心脏组织，从而破坏导致患者出现房颤的电脉冲的路径。

FDA认为，适当临床研究设计的若干重要元素（如入选和排除标准以及有效性评价）应因患有长期持续性房颤、持续性房颤和阵发性房颤（在第3节中定义）的受试者以及单独与同期手术而不同。本指南旨在说明这些差异。

FDA的指导性文件，包括本指南，不构成具有法律强制性的责任。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。

1 Cox JL、Schuessler RB、d'Agostino Jr HJ等人；房颤III的手术治疗。确定性手术的开发。胸心血管外科杂志，1991年；101：569-583。

# 范围

本指导性文件涉及与直接可视化下进行手术消融来治疗房颤（一种节律失常）器械相关的临床研究设计问题。请参阅下述章节“术语”来区分“房颤—一种节律失常”以及“房颤—一种疾病”。本指南的范围包括：

产品代码OCM - 手术心脏消融器械，用于治疗房颤，III级

本指导性文件的范围明确排除了第3.A节所定义不适用于在直接可视化下使用的心脏消融器械以及需从血管内递送的心脏消融器械。

下表列出了排除在本指南范围之外的其他器械类型，除非申办方试图扩展所列器械中某一种的适应症，以纳入“治疗房颤”，在这种情况下，本指南适用于该拟定适应症。尽管此类器械可能已具有“消融心脏组织”的许可适应症，但FDA指出，可能还未针对有关治疗作为节律失常的房颤的适应症对这些器械进行评价。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **分类法规（21 CFR）** | **分类** | **产品代码** | **说明** |
| 878.4350 | II | GEH | 冷冻外科装置及附件 |
| 878.4400 | II | GEI | 电外科切割和电凝器械及附件 |
| NEY | 微波消融系统及附件 |
| NTB | 超声消融系统及附件 |
| OAB | 低能直流热消融系统 |
| OCL | 用于消融心脏组织的手术器械 |
| 878.4810 | II | GEX | 电动手术激光工具 |
| 无（修订后） | III | LPB | 心脏消融经皮导管 |
| 无（修订后） | III | OAD | 用于治疗心房扑动的心脏消融经皮导管 |
| 无（修订后） | III | OAE | 用于治疗房颤的经皮导管 |

FDA认为，本指导性文件所涉及的器械是“联邦法规”（CFR）812.3（m）第21章所定义的重大风险器械。有关其他信息，请参阅医疗器械章节：IRB、临床研究者和申办方信息表指南，网址为：[http：//www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/GuidancesInformatio nSheetsandNotices/ucm113709.htm#risk](http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/GuidancesInformationSheetsandNotices/ucm113709.htm#risk)。除遵守有关机构审查委员会（IRBs）（21 CFR第56部分）和知情同意书（21 CFR第50部分）的法规外，在其开始对研究器械进行任何研究前，此类研究的申办方必须从FDA和IRB获得其器械临床研究豁免（IDE）申请的批准（请参见联邦食品、药品和化妆品法案（FD＆C Act）的第520（g）节，21 USC 360j（g）；21 CFR 812.42）。

# 术语

本指导性文件定义了以下术语。

|  |  |
| --- | --- |
| **术语** | **定义** |
| 电复律失败 | 如果其无法使窦性节律恢复30秒或更长时间，则视为电复律失败。 |
| 阵发性房颤 | 阵发性房颤（≥2次发作）一般在七天内自发终止。≤48小时且可通过电疗或药物复律终止的房颤发作也应分类为阵发性房颤发作。 |
| 持续性房颤 | 持续七天以上但未超过一年的房颤。其中应在48小时之后但在7天之前对患者进行电疗或药理复律的连续性房颤发作也应分类为持续性房颤发作。 |
| 长期持续性房颤 | 持续时间超过一年的持续性房颤。 |
| 永久性房颤 | 术语“永久性房颤”不适用于患者接受房颤的导管或手术消融术的情况，因为其是指一组患有其中决定不采取任何手段恢复窦性节律的连续性房颤的患者。 |

|  |  |
| --- | --- |
| 孤立性房颤 | 无心肺疾病（包括高血压）的临床或超声心动图证据的年轻个体（年龄在60岁以下）中的房颤。 |
| 连续性房颤 | 存在于在既定时间段内进行的所有ECG监测上的不间断性房颤。 |

## 手术或手术方法

我们将手术或手术方法定义为在直接可视化下进行的临床手术。这意味着，临床医生能够直接地或通过实时视频观察消融器械和心脏组织之间的心外膜和/或心内膜接触的点或区域以确定所有或一些病变。例如，定义涵盖通过胸腔镜进行的胸腔手术和微创手术，只要临床医生在直接可视化下执行绝大多数的病变消融。从定义中特定排除的为主要在间接可视化下进行的临床手术，例如心脏导管插入术，或在透视或超声心动图导引下通过心包通路对心外膜进行的经皮入路。标题为“有关旨在治疗房颤的经皮导管消融术的临床研究设计”指导性文件可从以下网址获得：http：//www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/uc m072590.htm，且其涉及作为房颤治疗的导管消融术的研究设计。

## 阵发性、持续性和长期持续性房颤

上表定义了本指南所使用的“阵发性房颤”、“持续性房颤”、“长期持续性房颤”、“永久性房颤”等。这些术语选自2012年HRS / EHRA / ECAS“有关房颤的导管和手术消融的专家共识声明”，并为本指导性文件做了少量修改。研究者认识到，受试者可能患有阵发性和持续性房颤。某患者的房颤类型的定义应为在消融手术后六个月内经历的最常见房颤类型。

阵发性房颤具有自发性，并且可以在短时间内多次发生。这使得与持续性和长期持续性房颤相比，更难以对阵发性房颤的治疗有效性进行评价。FDA认为，除上述长期持续性房颤的定义外，根据用于电复律失败的定义，还可以认为具有失败电复律的受试者患有长期持续性房颤。

2 Calkins H、Kuck KH、Cappato R等人。2012 HRS / EHRA / ECAS关于房颤的导管和手术消融术的专家共识声明：患者选择、手术技术、患者管理和随访、定义、终点和研究试验设计的建议。心律，201年2；9（4）：632-696。

## 作为节律失常的房颤与作为疾病的房颤

应将作为节律失常的房颤与作为疾病的房颤区分开来。作为节律失常的房颤仅仅是指在使用适当的心电图技术进行诊断后确认房颤存在。此外，作为疾病的房颤是指由房颤节律引起的功能障碍（例如，充血性心力衰竭和血栓栓塞性脑卒中）。我们将 “消除房颤”称为治疗作为节律失常的房颤的结果，以及将“治愈房颤”称为治疗作为疾病的房颤的结果。我们发现，本指南中的建议仅适用于寻求有关治疗作为节律失常的房颤的适应症的器械，但不适用于寻求有关治愈作为疾病的房颤的适应症的那些器械。

# 研究设计

FDA认识到，对于器械的临床研究，不存在特定的“最佳设计”。然而，本文件中讨论的要素体现了FDA目前对适用于这些器械的研究设计的见解。对器械的任何临床试验的设计、执行和分析应适用于生成有效的科学证据，证实该器械在其预期用途和患者人群中的安全性和有效性。（见21 CFR 860.7。）

## 随机对照试验

FDA认为，一般来说，随机对照试验（RCT）可为生成用于治疗房颤的手术消融器械的有效科学证据提供最小负担方法。RCT设计的潜在优势可有助于对器械有效性和安全性进行评价。随机化也为统计推断提供了合理基础。

贵公司最好通过随机将单个样本人群分为试验组（即，使用研究器械进行消融）或对照组（即，未进行消融或针对所寻求的适应症使用经批准的器械进行消融），保证试验组和对照组中的受试者人群相似。这种技术可以避免群组之间在可能影响安全性和/或有效性结果的已知或未知基线变量之间的系统差异。可能影响安全性（不良事件发生率）和/或有效性的变量包括患者特性、伴行心肺疾病、术前房颤持续时间、左心房大小、射血分数、合并药物治疗、器械设计、伴行心脏手术、不断发展中的手术方法和操作员经验。无法消除治疗组之间的系统差异是没有设计同期随机对照的研究中存在的主要问题。

基于这些考虑因素，FDA建议在设计研究时应首先考虑选择RCT，其中对照组包括针对所寻求的适应症使用经批准的器械或疗法进行的治疗。

如果贵公司进行RCT，我们建议贵公司选择适当的对照疗法或对照组。特定控制是否合适取决于以下条件：

* 研究中的具体适应症；
* 预期目标患者人群；
* 适用于所寻求适应症的批准器械的可用性；
* 器械设计；
* 潜在混杂因素的评估；以及
* 任何伴行心脏手术。

## 替代性研究设计

虽然我们一般推荐进行RCT，但我们也会考虑科学合理且适用于回答相关安全性和有效性问题的替代性研究设计。如果贵公司的替代性研究设计脱离了RCT设计，我们建议贵公司采用严格的方法来减少潜在的偏差来源和其他混杂因素。我们还建议贵公司彻底说明用于支持贵公司的IDE提交材料中的设计的科学依据。我们注意到，如果FDA有理由认为，对受试者的预期收益以及待获得知识的重要性并未超过对受试者的风险，FDA可能会拒绝IDE申请。（请参见21 CFR 812.30（b）（4））

### 非随机同期对照

非随机同期对照设计是RCT的替代方案。这种研究将比较来自接受使用研究器械进行消融治疗的受试者的数据与来自接受无消融治疗或接受替代治疗的受试者的数据。（请参见21 CFR 860.7（f）（1）（iv）（a），（c））。然而，治疗组和对照组之间的可比性可能会降低，因为在这种研究中，随机化的收益可能被消除。可比性的潜在局限性包括研究地点间患者护理的差异以及可能引入选择偏差的因素，如伴行潜在疾病和房颤疾病的差异。因此，非随机研究应提供严格的步骤，将对照组中的受试者与治疗组中的受试者进行紧密匹配。协变量分析或倾向平均分析可以提高这种研究中治疗组和对照组的可比性。我们建议贵公司在贵公司的临床方案中前瞻性详细说明任何分析方法。

### 历史对照

FDA将考虑实施历史对照的研究设计，其中接受测试治疗的受试者数据与不接受消融治疗研究受试者外的可比较主体的历史数据进行比较，但是谁在较早的时间遵循确定的有效方案，或接受经批准用于寻求适应症的器械进行消融。（请参见21 CFR 860.7（f）（1）（iv）（d））。FDA认为，如果采用了历史对照，则应提供相关医学文献的全面分析，以支持贵公司的历史对照选择。我们认识到，由于目标房颤患者人群中的疾病表现和治疗的异质性以及可能用于治疗房颤的消融、药物和其他疗法的多样性，使用历史对照可能使适当的医学文献的收集和分析复杂化。但如果可能，FDA建议贵公司使用其中患者层面数据可用的控制队列。

### 性能目标

如果无法进行RCT或非随机同期对照设计，以及患者层面数据不可用，FDA建议贵公司设定可通过对相关医学文献进行全面分析来支持的性能目标。我们预计，在实现适当的性能目标的过程中将面临重大挑战，因为已发表研究间具有异质性以及房颤管理领域正在快速进展。

## 对照组考虑因素

如果贵公司的研究使用了随机或非随机并行对照组，则适当的潜在同期对照疗法可能包括：

* 使用一种或多种已批准用于所寻求的适应症的医疗器械进行的消融治疗；
* 在进行或未进行电复律的情况下使用抗心律失常药物进行的最佳药物治疗。

不管所选并行对照组如何，几种策略可能适合于推进受试者招募。适当的策略可能包括使用2：1或其他随机分配比例，以及选择接受符合最佳医疗管理治疗的对照组而不是未接受任何治疗的对照组。

如果贵公司选择使用抗心律失常药物进行的最佳药物疗法作为评价有效性的控制疗法，FDA确定给药方案应根据个体情况而进行调整，并且不存在特定的最佳方案。然而，FDA建议，任何使用抗心律失常药物的研究均应采用预先规定的分层方案，其中说明了初始药物选择和变更药物疗法的标准。

如果贵公司的研究设计含有历史对照，我们建议贵公司选择具有可最大化贵公司研究结果可被解读的可能性的特性的控制队列：

* 患者层面数据可用于对照组
* 对照组的消融病变组已知
* 研究受试者随访的持续时间、方法和严谨性已知
* 对照组中的手术方法与研究受试者中的手术方法类似
* 对照组和研究受试者中的房颤疾病和潜在心脏病类似
* 对照组和研究受试者中的伴行心脏手术相同。

## 消融手术病变组

我们认识到，在治疗房颤时，可能不存在一组通常被视为最有效的消融病变或消融线。如果其与本领域广泛接受的病变组有显著差异，贵公司应该为贵公司的病变组提供有效理由。此外，我们建议，应对所有已招募的受试者在可能的范围内执行相同的消融病变组。应在案例报告表中明确记录任何与方案指明病变组的偏差。为了最大限度地提高病变组间的一致性，我们建议方案应提供有关预定病变组和用于创建每个病变的推荐器械的明确说明。如果未遵守预定病变组，则可能使数据难以解读。

与另一种外科手术同时执行的房颤消融术具有与仅为进行房颤消融而完成的手术不同的收益/风险特性。在已适用于进行心脏手术的患者中，手术房颤消融属于一种辅助手术时，与初次外科手术的风险相比，消融手术带来的额外风险可能较小。手术的唯一目的是进行房颤消融时，FDA打算针对治疗房颤的唯一可能收益权衡手术和消融手术的风险。在某一试验的IDE申请中，其中外科手术的唯一目的是进行消融以治疗房颤，贵公司应该提供一个合理的科学依据，以支持贵公司的假设，即房颤消融的收益超过了外科手术的风险。（请参见21 CFR 812.30（b）（4））。在这种情况下，仔细选择控制人群对于FDA对贵公司的试验设计和研究结果的评价尤为重要。

# 适应症

我们建议，贵公司的研究设计应反映消融器械的拟定预期用途和适应症。我们认为，贵公司的拟定适应症应该确定可能影响贵公司的器械的收益/风险特性的因素，例如所治疗的房颤类型、所用的手术方法、任何同期手术和相关的患者特性。

在获得批准后，研究设计的特定方面通常会限制器械的适应症。例如：

* 如果贵公司的研究仅包括具有长期持续性房颤的受试者，则相应的适应症可能仅限于长期持续性房颤的治疗；
* 如果贵公司的研究设计仅适用于伴随二尖瓣置换术或修复术相关的消融术，则贵公司器械的批准可能会限于该特定适应症；以及
* 如果贵公司的研究中使用的唯一外科手术采用了微创手术方法，贵公司的适应症可能会受到相应的限制。

### 其他适应症

除治疗作为节律失常的房颤外，手术消融器械具有一系列潜在适应症。这些其他适应症包括改善心房运输功能、改善心室功能、降低脑卒中风险、降低心力衰竭风险和提高存活率。然而，FDA并未发现来自大型随机临床试验的任何结论性临床证据，其中，此类证明可表明手术房颤消融可使任何此类患者获得一些收益。因此，FDA并不会认为可将房颤消除视为这些收益的适当替代指标。因此，我们建议临床研究应直接测量并支持治疗作为节律失常的房颤以外的任何适应症。例如，可证明除有效终止房颤之外还可恢复心房收缩的研究可支持改善心房运输功能等适应症。类似地，显示左心室射血分数增加和心室尺寸改善的研究可以支持有关恢复或维持心室功能的适应症。如果贵公司想提供有关任何此类其他终点的标签声明，则声明应基于预先规定的统计假设。

另外，如果贵公司旨在提出关于生活质量（QOL）或其他主观结果的声明，则试验设计应考虑安慰剂效应。虽然FDA建议贵公司应测试临床相关的次要终点（例如，改善生活质量、运动耐量），但请注意，标签中允许的声明可能受到研究设计各方面的限制（例如，在非盲试验中，基于主观终点的声明可能会存在一定问题）。

包括降低卒中风险的适应症应由旨在评价继续抗凝治疗时或终止抗凝治疗后卒中风险的研究支持。

综上所述，贵公司应制定贵公司计划为其寻求批准且符合可支持拟定适应症的临床试验假设的适应症。

# 研究终点

涉及患有阵发性房颤的受试者临床研究和涉及患有持续性房颤的受试者研究在手术复杂性以及易于随访方面可能有所不同。涉及这些受试者的临床研究在适当有效性终点以及适当的入选和排除标准方面也可能有所不同。在适当的情况下，本指南中的建议分别涉及有关治疗阵发性房颤、持续性房颤和长期持续性房颤的研究。

## 主要有效性评价

### 一般建议和考虑因素

我们建议贵公司证明，与使用消融器械相关的增加风险相比，因使用该疗法而对受试者产生的收益不仅具有临床意义而且具有统计显著性。我们通常建议贵公司在未进行抗心律失常药物（AAD）治疗的情况下评价主要有效性。然而，研究登记之前，在使用无法有效治疗房颤的抗心律不齐药物的情况下评价的结果可以用作主要或次要有效性终点。在任何一种情况下，贵公司应该说明贵公司的有效性终点选择。

对于主要有效性终点，FDA建议贵公司通过相关医学界指南建议的最小随访期（目前为12个月）来评价“免于房颤”。2我们认为，节律失常的主要有效性终点是房颤消除（无医源性心律失常）而不一定是恢复正常窦性节律。“免于房颤”的定义应为免于房颤 /心房扑动（AFL）/心房心动过速（AT）发作的状态在Holter或事件记录仪上，或在标准12导联心电图上的完整记录时间内且缺少I类或III类AAD时持续30秒或更长。

FDA认为，房颤负荷的减少并不是最佳的主要有效性终点，因为缺少理由来支持具有临床显著性的某一房颤负荷阈值，以及在未使用植入器械的情况下难以使用技术手段精确测量房颤负荷。另一方面，FDA认识到，在随访期间的不同时间点评估的房颤负荷可能提供有关器械有效性的补充信息。

心律失常监测在评价器械有效性方面发挥着重要作用。一般来说，我们建议定期进行Holter监测以作为评价有效性的首选方式，尽管其他方式，如标准12导联心电图、电话传输记录、循环记录仪和事件记录仪可能也适用于进行此类评估。FDA建议在消融手术后提供事件记录仪，以用于预定和症状的记录，从而监测症状性和无症状性房性心动过速复发。我们认为，由于此类方式的主观性质以及出现安慰剂效应的可能性，较间接的评价方式，如感知症状的减少，无法显示主要有效性。本指南第8E节中列出了我们对外科消融手术后的随访中的最小心律失常监测的建议。

FDA认为，虽然单次手术成功可能无法为主要有效性终点提供基础，但应在手术房颤消融研究中对其进行报告。

我们还建议贵公司说明贵公司的研究设计用以最大限度地减少混合因素（如安慰剂效应）的方法。

**急性手术成功**

贵公司对器械有效性的评估应包括急性手术成功的度量。我们认为，急性手术成功的度量应包括完成方案定义的消融病变组以及完成消融病变间的传导阻滞（例如，如果创建了PV环绕式病变，则完成PV入口和/或出阻滞，如果使用了盒形病变，则通过后侧LA段完成入口和/或出口阻滞）。虽然我们不认为急性手术成功是推荐的主要有效性终点的替代物，但是应该报告和研究急性手术成功与主要有效性成功之间的关系，因为其可能为器械标签提供重要数据。

**长期持续性和持久性房颤：主要有效性终点**

通常建议对不同类型房颤进行单独研究。但是，如果申办方决定将持续性和长期持续性房颤放在一起研究，申办方应为此方法提供临床和科学上有效的理由。另外，申办方应预先规定待招募代表所研究的每种房颤类型的受试者的最低比例。

对于持续性和长期持续性房颤，FDA建议将在无I类或III类AAD情况下保持无AF/ AFL / AT的状态一年视为主要有效性终点。本指南第8E节中列出了有关对持续性和长期持续性房颤受试者进行随访期间的最小心电图监测的建议。

**阵发性房颤：主要有效性终点**

对于阵发性房颤， FDA建议将在无I类或III类AAD情况下保持无AF/AFL/AT的状态一年视为主要有效性终点。我们认为，这一随访期可最小化聚集的非随机房颤复发模式的混杂效应。请参阅第8E节以获得有关阵发性房颤受试者进行随访期间最小心电图监测的FDA建议。

**主要有效性失败**

为了便于确定主要有效性，FDA建议贵公司预先明确主要有效性失败的场景。FDA认为以下是明确主要有效性失败的场景示例：

* 任何由Holter、事件监护仪或节律条通过心电图记录的且持续 30秒或更长时间的AF/AFL/AT；或者在进行最终随访后的任何空白期，持续标准12导联心电图的全10秒记录；
* 在进行最终随访后的任何空白期，使用I类或III类AAD（或如果申办方仅想要声明在使用先前无效的药物的情况下可获得的收益，增加先前无效的AAD的剂量）
* 在进行12个月的随访后的任何空白期，AF/AFL/AT的DC复律；
* 在进行最终随访后的任何空白期，AF/AFL/AT的后续导管消融或手术治疗；
* 相关医学界建议的、可明确治疗失败的其他场景。

## 次级有效性终点

根据器械的设计及其适应症，适当的次要有效性终点可能包括：

* 减少房颤负荷
* 改善跟踪呼吸困难、眩晕或心悸的症状评分
* 改善生活质量
* 改善运动耐量
* 改善心室射血分数
* 改善心房运输功能
* 心房重塑，提供心房尺寸减少来进行评估。

如果贵公司打算在贵公司的标签中针对次级有效性终点提供群组之间的比较，则贵公司的方案应适当提供每个次级有效性终点的预定假设和多重性的调整。贵公司的样本量估计应考虑这些次要终点假设。对于受安慰剂效应影响的次要终点，包括运动耐量、生活质量和症状评分，我们建议贵公司设计研究以尽量减少安慰剂效应。

心房运输功能

本文献报道了在进行房颤消融后对心房运输功能恢复的评估，并且已经将心房运输功能的恢复作为外科除颤手术3以及用于分离肺静脉来治疗房颤的外科消融术的收益。[4](#_bookmark29)然而，到目前为止，临床试验几乎完全集中于消除作为节律失常的房颤。FDA认为，恢复心房运输功能可能会对生活质量，以及减少与房颤相关的患病率（如卒中和心力衰竭）产生积极影响。如果贵公司打算评估心房运输功能来作为研究的一部分，贵公司应该考虑将该评估与对发病率减少和生活质量改善的评价相结合。例如，请参见Melo等人[5](#_bookmark30)提出的、用于评价和报告心房运输功能恢复的评分方法。5

心室功能

房颤心律失常终止以及相关的心室率不稳定和升高可能使心室功能改善。如果贵公司计划评估心室功能，贵公司的研究设计应提供在手术前和手术后评价心室功能和心室尺寸的一些方法。这可能包括心室尺寸和射血分数的超声心动图或其他成像评价，其中，其须与有效性评价时节律状态评估一致。

## 主要安全性评价

对于主要安全性评价，FDA建议符合安全性终点由严重不良事件组成，包括但不限于：

3 Yuda S、Nakatani S、Kosakai Y等人。在对二尖瓣疾病患者进行除颤手术后长期随访心房收缩。美国心脏病学学院杂志，2001年；37（6）：1622-7。

4 Thomas L、Boyd A、Thomas SP等人。进行线性消融以治疗房颤后的心房结构重塑和心房收缩线恢复。欧洲心脏病杂志， 2003年；24（21）：1942-51。

5Melo JQ、Neves J、Adragao P等人。何时以及如何报告房颤的手术结果。欧洲胸心外科杂志。1997年；12（5）：739-44。

* 全因死亡
* 卒中和短暂性脑缺血发作（TIA）
* 心肌梗死（MI）
* 血栓栓塞事件（肺栓塞和周围栓塞）
* 出血过多
* 深部胸骨伤口感染/纵隔炎
* 需要永久起搏器的专用传导系统损坏
* 损伤周边结构，如食道和膈神经
* 肺静脉（PV）狭窄。

根据手术方式和器械/安全性的特性，还可能存在其他适当的严重不良事件。

在不良事件的安全性和评价方面，研究计划必须提供对研究使受试者面临的所有增加风险的说明和分析。（汽车见21 CFR 812.25（c））。申办方必须立即对任何非预期不利器械效应（UADE）（21 CFR 812.46（b））进行评价，并确保任何审查IRB和FDA及时收到有关研究的重大新信息的通知（21 CFR 812.40）。如果申办方确定，UADE使受试者面临着不合理的风险，则申办方必须尽快终止所有呈现此类风险的研究，并且不得迟于申办方做出此决定后的五个工作日内，以及不迟于申办方首次收到UADE通知的十五个工作日内（21 CFR 812.46（b）（2））。

FDA认为，对安全性评价进行一年随访可以提供足够的时间来评价不良事件，例如可能在较晚的时间点于某些受试者中出现或恶化的PV狭窄。如果在直接可视化下使用贵公司的器械不会造成有关PV狭窄的风险，则较短的随访期（例如不到一年）可能适用。如果贵公司认为情况就是如此，贵公司应该为少于一年的随访期提供合理的理由。

肺静脉狭窄

PV狭窄被视为与贵公司器械相关的风险时，我们建议贵公司使用基线成像研究（CT或MRI）对PV狭窄进行评价，然后在消融手术的3至6个月内使用相同的方法来进行筛选以确定是否存在PV狭窄。如果受试者出现PV狭窄的迹象，我们建议在术后12个月进行额外的随访成像来评价狭窄进展。

根据2012年有关房颤的外科和导管消融术的HRS / EHRA / ECAS专家共识声明的建议，[2](#_bookmark6)FDA建议，如果PV或PV分支的直径减少<50％，应将其归类为轻度狭窄，如果PV或PV分支的直径减少为50-70％，则归类为中度狭窄，如果PV或PV分支的直径减少≥70％，则归类为严重狭窄；严重PV狭窄应被视为主要的并发症，从而有助于确定主要安全性终点。我们还建议由中心核心实验室的独立、不知情的观察人员对用于评价PV狭窄的成像研究进行所有评价。

案例报告表应提供用于确定受试者是否已出现暗示PV狭窄症状的方法。

我们认为对照组中未接受消融术的受试者不太可能出现PV狭窄，因此无需通过成像对其进行评价。使用外科消融手术的研究（其中，手术涉及在肺静脉附近使用时直接观察消融器械）无需对PV狭窄评估。如果贵公司确定PV狭窄的风险很小，并因此推测无需在贵公司的研究中评估PV评价，我们建议贵公司说明贵公司如何做出这一测定，并提供科学依据来支持贵公司的推理。

神经评估

可用的文献表明，围手术期期间，消融受试者中可能会出现临床显著的神经损伤以及无症状性脑栓塞。无症状性脑栓塞的病理生理学和临床意义尚不清楚，但可能存在一些并非完全呈无症状的栓塞，因此在进行适当研究时更适于将其归类为卒中或TIA。因此，接受手术消融的受试者应在消融手术前后进行标准化的神经学评价。此外，本审查机构建议，应至少使一部分研究受试者接受更专业的神经学评价。在设计患者子集的神经学评估时，应考虑以下几点：

* + 子集中的患者数量（百分比）应取决于器械类型、试验类型和现有临床前和临床资料；
	+ 应在基线、出院前、手术后1个月和出现任何神经系统事件后进行神经学评估；
	+ 临床试验应纳入标准化的完整神经系统体检。对于在事件发生时以及事件发生后90天时被诊断为神经系统事件的患者，应考虑使用标准化量表来评估神经功能缺损（如NIH中风量表（NIHSS））和卒中残疾（如改良Rankin评分（MRS））。应对全身神经功能进行评估时，应考虑进行认知试验；
	+ 应由神经病学家进行神经系统体检。执行其他试验的人员应获得认证（NIHSS的外部认证、MRS的内部或外部认证）。评价员应独立于研究；
	+ 目标是检测无症状性血管损伤时，应考虑使用专业的神经成像技术；

# 研究组

FDA建议，贵公司的研究应提供拟定治疗最有可能显示收益的患者人群。研究受试者的选择应小心平衡具有支持广义适应症所需特性的入选受试者，用于控制潜在混杂因素的受试者排除。我们建议贵公司的方案列出入选和排除标准以精确定义可能从拟定治疗受益的患者人群。此外，贵公司的研究设计应考虑以前的并发症和之前的房颤治疗。

所选择的入选和排除标准应确保受试者具有与器械拟定适应症一致的房颤类型（即阵发性、持续性或长期持续性）。对于所有类型的房颤，我们预计受试者将具有有关房颤相关症状的病史。此外，我们建议，贵公司的方案应指明贵公司要研究的房颤类型的最低房颤文档要求。就这一点而言，我们认为，贵公司应遵循2012年有关房颤手术和导管消融的HRS / EHRA / ECAS专家共识声明的相关建议。

根据管理房颤患者的ACC / AHA / ESC 2006指南6和HRS / EHRA / ECAS专家共识声明2，我们建议房颤消融试验主要包括已失败或无法忍受至少一个Vaughan-Williams7 I类或III类AAD的受试者。根据研究设计，也可能包括只有速率控制药物治疗失败的受试者。我们也认为，为了解释研究结果，具有混杂特性的受试者应该被排除在贵公司的研究之外。例如，先前已接受左心房消融手术的受试者应该从贵公司的研究中排除，除非患者人群与贵公司寻求的适应症一致。

# 其他研究设计建议

## 抗心律失常药物治疗

我们建议贵公司在未进行AAD治疗的情况下评价消融手术的长期有效性。也就是说，如果贵公司在该手术后重新开始AAD治疗，接受消融治疗的所有研究受试者应在任何空白期结束之前停止使用AAD。此外，作为主要或次要有效性终点，可在执行先前无效的AAD治疗的情况下评价消融治疗的有效性，如上所述。FDA认为，AAD治疗主要包括Vaughan-Williams7 I类和III类药剂，但不包括速率控制药物治疗。FDA不认为速率控制药物治疗可能会影响房颤复发，并且应继续施用这些试剂来研究符合公认医学实践的受试者。

6 Fuster V、RydénLE、Cannom DS等人。管理房颤患者的ACC / AHA / ESC 2006指南。2006年发行；114：e257-e354。

7 Vaughan Williams EM。抗心律失常药物的分类。心律失常研讨会。1970年；449-472。

## 抗凝

我们建议贵公司详细说明贵公司的手术后抗凝方案。贵公司可以选择在预定的时间段内设计贵公司的研究，其中要求在消融手术后进行抗凝。除所需抗凝的定义期外，我们建议，贵公司的方案应遵循已公布的实践，即管理房颤患者的ACC / AHA / ESC 2006指南。这些指南建议根据患者的卒中风险而不是根据房颤是否存在或类型使用抗凝治疗，如HRS / EHRA / ECAS专家共识声明所建议。2方案应明确规定：在随访阶段应适当监测和记录抗凝状态。

## 非劣效性与优效性

如果对照组由使用已合法上市的手术消融器械治疗的受试者组成，则该研究的设计可用于证明非劣效性或优效性。如果贵公司的研究假设旨在测试非劣效性，我们建议贵公司为贵公司选择的非劣效界值提供适当的临床理由。如果贵公司的研究假设旨在测试优效性，我们建议贵公司证明具有统计意义的收益/风险特性，显示收益得到改善、风险得到降低或两者兼顾。对于非劣效性研究，除了用于测试贵公司研究假设的非劣效界值外，我们建议贵公司确定可接受的性能下限，以防止在多次迭代试验后出现潜在的非劣效蠕变。

### 样本量

我们建议贵公司提供有关任何样本量计算的统计理由。FDA建议贵公司在计算样本量时考虑所有终点（主要和次要），特别是在贵公司打算在贵公司标签中针对任何次要有效性终点提供群组间的比较的情况下。这将有助于为贵公司的研究终点提供统计稳定性。我们认为，由于事件发生率较低，主要安全终点可能会影响大多数研究中的样本量。

## 研究受试者的随访

我们建议贵公司为应在30天、3个月、6个月、9个月和12个月时开展的门诊随访指明标准化方案，其中，不应考虑所研究的房颤类型（即阵发性、持续性或长期持续性房颤） 。

随访通常应包括12导联ECG症状记录和心电节律评估、Holter监测或其他等效心律测量。对于阵发性房颤适应症，用于确定房性心动过速复发的最小随访筛查应包括每次随访时的12导联心电图、空白期结束到随访结束期间的预期和症状诱导性的事件记录、以及随访期结束时的Holter。对于持续性和长期持续性房颤适应症，最小随访筛选应包括每次随访时的12导联ECG、每6个月时的Holter以及症状诱导性的事件监测。对有关PV狭窄的评价，随访应包括CT或MR成像（如果适用）。

除上述上市前随访考虑因素之外，延长的长期批准后研究可能适用于III类（上市前批准）器械，评估治疗效果的稳定性和在上市前研究中出现的任何特定长期安全性和有效性问题。对于预期或可能将为其进行批准后研究的器械，我们建议，在获得上市批准后，贵公司的研究应每六个月对受试者进行一次随访。如果FDA要求进行批准后研究来作为批准PMA的条件（请参见21 CFR 814.82（a）（2）），将该延长随访纳入原始关键性研究将允许贵公司轻松地从上市前研究转至批准后研究。这可使贵公司不必从研究受试者获得新的知情同意以进行额外随访，并且也不必招募新受试者。在这种方法中，对于长达五年的随访，贵公司应获得受试者体同意，但可为收集上市前安全性和有效性数据指明长达一年的随访时间。在贵公司的器械获得批准后，贵公司可在进行消融术后五年内对在临床研究期间使用贵公司的器械进行治疗的受试者进行随访以作为上市后研究的一部分，其中，无需为额外的随访期获得新的知情同意。

对研究科目进行充分以及适当随访的重要性不言而喻。从有效随访获得的完整结果可明显有助于提高我们对贵公司的上市申请进行评价的能力；因此，我们建议贵公司尽一切努力确保受试者参与贵公司在研究方案中指明的所有预期术后试验。由于缺失数据可能在进行数据分析时发生，FDA建议研究方案应预先指明一种或多种方法以用于处理缺失数据。

## 空白期

空白期是进行治疗之后的一段时间间隔，其中，在此期间，成功标准无法用于评价研究终点。由于心胸外科手术本身可能会引起房颤的短暂发作，且研究者相信这些早期复发并不表明长期成功，我们建议贵公司使用长达三个月的空白期，其中，在此期间，不应通过心律失常监测对器械的有效性进行评价。在空白期期间，贵公司应该监测受试者以确定是否有房颤复发，且贵公司应记录和记载任何房颤事件，但在此期间贵公司不应将房颤复发视为治疗失败。

## 研究者选择和培训

申办方必须选择具有合格培训和经验的研究者来研究作为该研究受试者的器械（21 CFR 812.43（a））。如果主要研究者并不具有有关电生理技术的经验，我们建议，使具有此类专业知识的研究者参与研究程序，协助验证传导阻滞。如果研究者或其他地点的员工并未全面了解贵公司研究中使用的临床程序，我们建议贵公司提供有关该程序的培训。为了避免学习曲线偏差，应纳入从每个地点选择的、未纳入终点评价中的少数受试者（有时称为“转入”受试者））。应在治疗受试者之前和受试者随机分组之前（如果适用）规定将受试者作为“转入”受试者纳入的标准。

## 研究监测

申办方必须确保对研究进行适当监测（21 CFR 812.40），且研究计划必须提供申办方用于监督研究的书面程序以及任何监测人员的名称和地址。（请参见21 CFR 812.25（e））。我们建议贵公司选择有经验的监督人员，并确保研究者遵守研究计划。如果发现研究者未遵守研究计划，则申办方必须及时确保使研究者遵守研究计划或停止向研究者发货，并终止研究者参与研究（21 CFR 812.46（a））。我们建议贵公司建立一个独立的临床活动委员会，其应由具有适当专业知识的执业医师组成，裁定所报告的不良事件。此外，请参阅标题为“临床研究监督：基于风险的监测方法”的FDA指南，（网址为：[http：//www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance s/UCM269919.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM269919.pdf) ）以获得用于监测涉及FDA监管产品的临床研究的推荐方法。