

人工耳蜗植入系统临床试验指导原则

一、目的

为进一步规范指导人工耳蜗植入系统产品的临床试验，按照《医疗器械临床试验质量管理规范》，撰写本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时调整。

二、适用范围

本指导原则适用于需要在境内开展临床试验的人工耳蜗植入系统。

三、基本原则

（一）人工耳蜗植入系统的临床试验应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》及国家颁布的其他相关法律、法规。

（二）试验用人工耳蜗产品应已经过科学的实验室研究和动物研究，研究结果支持开展临床试验。

1.实验室研究报告：植入体对磁共振的耐受性，电极在人耳蜗标本中的状况。

2.动物研究报告（如适用）：人工耳蜗植入动物耳蜗后声电刺激对侧镫骨肌反射或电诱发电位。

3.临床试验前应该在国家认可的检测机构获得产品检测报告。试验用产品必须与检测产品是同一批次或定型的产品，

并保证足够的数量。

4.临床试验目的：验证与检验同批次的人工耳蜗植入系统在正常使用条件下的预期安全性和预期医疗效果。

临床试验前，应该清楚地注明本次试验使用的产品名称、临床试验的意义以及本次试验产品的评价目标，特别是安全性和有效性的评价指标要十分明确。

安全性评价主要包括炎性反应（植入部位发生红、肿、痛、破溃），装置工作异常。不良事件用不良事件发生例次、例数及发生率进行描述。同时，详细描述病例出现的全部不良事件的具体表现、程度及其与产品的关系。

有效性评价包括人工耳蜗产品的工作状态、听力、言语能力的改善程度。

四、临床试验方案

鉴于临床认为人工耳蜗植入系统在正常使用条件下的预期有效性较明确，人工耳蜗植入系统临床试验可以采用单组目标值设计，目标值的选取应有客观依据。

（一）受试者选择

从人工耳蜗植入后的疗效评估的角度，将受试者分为二类

1.6 岁以上（含 6 岁）有言语功能的语后聋（包括耳聋儿童在使用助听器后获得言语能力者）

对这部分人群，应该全面评估人工耳蜗的有效性（听能和言语识别能力的提高）和安全性。语后聋患者的选择标准：

- (1) 双耳重度或极重度感音神经性聋；
- (2) 助听器无效或效果很差，在双耳助听聆听条件下 (70dB SPL) 开放短句识别率 $\leq 50\%$ ；
- (3) 日常交流的方式以听觉言语为主；
- (4) 无手术禁忌证。

2.6 岁以下 (不含 6 岁) 无言语能力的语前聋

由于达到言语交流的时间需要二年以上，故在临床验证时应重点评估听能的提高和安全性。对这部分儿童进行临床试验的先决条件是已经完成 6 岁以上 (含 6 岁) 以上语后聋人工耳蜗试验并达到本指导原则的安全性和有效性指标。6 岁以下 (不含 6 岁) 语前聋儿童的选择标准：

- (1) 双耳重度或极重度感音神经性聋；
- (2) 无手术禁忌证；
- (3) 在 (最好聆听条件下) 双耳闭合式单音节或双音节识别率 $\leq 50\%$ 。

为保证入选病人的安全性和数据的完整性，所有入选病人均应记入到中央注册登记系统，并应跟踪其安全性信息。

(二) 临床试验的时间限定及其确定理由

不同的产品临床试验持续时间及其确定的理由是不一样的，应该具有医学文献资料支持，要有医学共识。对于人工耳蜗，临床试验持续时间及其确定的理由是由植入物主要的有效性 & 安全性研究终点达到稳定的时间为依据。

当然，更大规模和更长随访周期的临床试验结果能够更好地反映产品的真实特性。对于人工耳蜗产品而言，临床试

验的随访时间点一般应在开机当天、开机后 1 个月 $\pm$ 7 天、开机后 3 个月 $\pm$ 14 天、开机后 6 个月 $\pm$ 30 天、开机后 12 个月 $\pm$ 30 天 (主要评价指标时间点)。同时，申办者应特别关注患者植入后的不良事件发生情况。申办者应在临床试验方案中说明申请注册产品的临床试验持续时间的确定依据。

(三) 临床评价标准

1.6 岁以上 (含 6 岁) 语后聋

6 到 18 岁以下语后聋患者不得少于 20 例。

(1) 有效性评价 (开机 12 个月)

①主要评价指标：

a.裸耳声场听阈 (0.5 , 1.0 , 2.0 , 4.0kHz)：平均听阈小于 50dBHL 为有效

b.安静环境下开放式单音节词、双音节、短句，较术前言语识别率改善 20%为有效

a、b 二项同时满足为总体有效，总有效率至少 70%

②次要评价指标：

a.较术前助听条件下言语识别率改善 20%；

b.医生对人工耳蜗使用性能的评价。例如：植入体厚度、电极柔韧度、便于植入程度、电极易损程度等。

(2) 安全性评价：(植入后 12 个月内)

①观察内容

a.术前、术后一周各测一次血常规、肝肾功能，有异常需要跟踪补测至正常。

b.炎性反应 (红、肿、痛、破溃)

c.装置工作异常

d.耳鸣 眩晕 面肌抽搐 脑膜炎

②与植入产品相关的严重不良事件：

例如：

a.装置不能正常工作

b.植入体排异造成的皮肤破溃

c.脑膜炎

③其他严重不良事件：

死亡等其他全身损害

所有不良事件均应记录在案。

(3) 随访期：

①随访点：

开机、开机 1 月 (± 7 天)、开机 3 月 (± 14 天)、开机 6 个月 (± 30 天)、开机 1 年 (± 30 天)。

②随访内容：

a.伤口愈合情况及不良事件 (每次随访时)；

b.声场下人工耳蜗助听听阈 (0.5 , 1.0 , 2.0 , 4.0KHz) ,
(开机后第 6 个月、12 月时)

c.安静环境下开放式单音节、双音节、语句 (开机后第 6 个月、12 个月时)

d.血常规、肝肾功能检查 (术后 7 天)。

③随访方式：

临床试验单位定期对受试者进行随访、评估测试。

④调机：

随访与调机同时进行。

2.6 岁以下 (不含 6 岁) 语前聋

各年龄组入选病例应大致均衡，原则上每一年龄组不少于 8 例。

(1) 有效性评价 : (开机 12 个月内)

①主要评价指标

a.裸耳声场听阈 (0.5 , 1.0 , 2.0 , 4.0KHz) : 平均听阈 $\leq$ 50dBHL 为有效

b.主观问卷 : 3 岁以下 (不含 3 岁) 用 ITMAIS ; 3—6 岁 (含 3 岁) 用 MAIS。24 分以上为有效。

c.安静环境下闭合式单音节、双音节 : 较术前言语识别率改善 20%认为有效

3—6 岁 (含 3 岁) : a、b、c 同时满足为有效 ;

3 岁以下 (不含 3 岁) : a、b 同时满足为有效 ;

总有效率至少 70%

②次要评价指标 :

a.人工耳蜗助听条件下言语识别率改善 20% ;

b.医生对人工耳蜗使用性能的评价。例如 :植入体厚度、电极柔韧度、便于植入程度等。

(2) 安全性评价指标 : 植入后 12 个月内

①观察内容

a.全身功能安全性指标 : 术前、术后一周各测一次血常规、肝肾功能。有异常需要跟踪补测至正常。

b.炎性反应 (植入部位红、肿、痛、破溃)

c.装置工作异常

d.并发症：耳鸣 眩晕 面肌抽搐 脑膜炎

②与植入产品相关的严重不良事件

例如：

a.装置不能正常工作，

b.植入体排异造成的皮肤破溃，

c.脑膜炎。

③其他严重不良事件：

死亡等其他全身损害

所有不良事件均应记录在案。

(3) 随访期

①随访点：

开机、开机 1 月 (± 7 天)、开机 3 月 (± 14 天)、开机 6 个月 (± 30 天)、开机 1 年 (± 30 天)。

②随访内容：

a.伤口愈合情况及不良事件(每次随访时达开机满 12 个月) ；

b.声场听阈 (0.5 , 1.0 , 2.0 , 4.0KHz) , (开机后第 12 个月)

c.主观问卷 ITMAIS (开机后第 12 个月时)

d.安静环境下闭合式单音节、双音节 (开机后第 12 个月时)

e.血常规、肝肾功能检查 (术后一周)。

③随访方式：

临床试验单位定期对受试者进行随访、评估测试。

④调机：

随访与调机同时进行

(四) 临床性能的评价方法和统计分析方法

1.评估材料：

(1) 6 岁以上 (含 6 岁)：

全程任选一项下列国内常用评估材料：

①心爱飞扬计算机辅助汉语普通话言语测听系统

②普通话言语测听材料 MSTMs

③捷星言语评估系统

(2) 6 岁以下 (不含 6 岁)：

采用中国聋儿康复研究中心 (听力障碍儿童听觉能力评估标准及方法) 修订版。

2.基线测量

(1) 6 岁以上 (含 6 岁) 有言语功能的语后聋：

①声场听阈 (0.5 , 1.0 , 2.0 , 4.0KHz)

②安静环境下开放式单音节词、双音节、短句

(2) 6 岁以下 (不含 6 岁) 无言语能力的语前聋：

①声场听阈 (0.5 , 1.0 , 2.0 , 4.0KHz)

②主观问卷：3 岁以下 (不含 3 岁) 用 ITMAIS ；

3—6 岁 (含 3 岁) 用 MAIS。

③安静环境下闭合式单音节、双音节

(五) 样本量确定依据和临床试验统计分析方法

1.样本量确定依据

根据临床经验，开机 12 个月后，产品的总体有效率需至少达到 70% (目标值为 70%) 方可被临床接受。假设被试验产品的总体有效率可以达到 85%，则在双侧显著性水平 0.05、把握度 80%的情况下，至少需要 64 例患者，考虑 10% 的脱落率，共需要 70 例患者。

2.登记入组

由于该类研究属于单组目标值设计，出于保证研究质量及病人安全性的考虑，应将所有入组病人的相关信息记录在中央计算机注册系统内，以备今后对病人信息进行跟踪、核查。建议采用基于互联网 (IWR) /电话 (IVR) /传真等计算机注册系统分配病例注册登记号，所有病例的注册登记号不得二次使用。

3.统计分析方法

数据分析时应考虑数据的完整性，所有签署知情同意并使用了受试产品的受试者必须纳入分析。数据的剔除或偏倚数据的处理必须有科学依据和详细说明。

临床试验的数据分析应基于不同的分析集，通常包括全分析集 (Full Analysis Set, FAS) 和符合方案集 (Per Protocol Set, PPS)，研究方案中应明确各分析集的定义。同时，对于全分析集中脱落的病例，其主要评价指标缺失值的填补方法应在方案中予以事先说明。

临床试验数据的分析应采用国内外公认的经典统计方法。临床试验方案中应该明确统计检验的类型、检验假设、

判定疗效有临床意义的界值（目标值）等，界值的确定应有依据。

对于主要评价指标，统计结果需采用点估计及相应的 95% 置信区间进行评价。不能仅将 p 值作为主要评价指标的评价依据。

（六）临床试验报告和统计学分析内容

1. 临床试验报告

对多中心临床试验由牵头单位出具临床试验报告。分中心研究者应完成临床试验小结。各临床试验单位不需要单独出具分中心统计报告。临床试验报告内容主要包括：一般信息、摘要、简介、临床试验目的、临床试验方法、入选/排除标准、临床试验内容、临床一般资料、试验用医疗器械和对照用医疗器械（如有）或者对照诊疗方法（如有）、试验的统计学设计类型及检验假设、样本量设定及其估算依据、所采用的统计分析方法以及评价方法、临床评价标准、临床评价的有效性评价指标和安全性指标、临床试验的组织结构、伦理情况说明、临床试验结果、临床试验中发现的不良事件以及其处理转归情况、伴随治疗情况，临床试验结果分析、讨论，尤其是适应症、适用范围、禁忌症和注意事项、临床试验结论、存在问题以及改进建议、试验人员名单。

此外，需注意以下问题：（1）临床试验报告应与临床试验方案保持一致。（2）明确所有病例是否全部完成随访，所有接受了器械治疗的病例是否均纳入最终的统计分析，失访病例需明确失访原因。（3）报告所有不良事件发生的时间、

原因、后果及与试验用器械的关系，对于所采取的处理措施需予以明确。

2.统计学分析内容

(1) 统计分析人群

临床试验过程中应对所有入选的患者进行数据管理和质量控制，遇有不清楚的问题时，应通过临床试验的监查员与原始记录核对。统计分析时应考虑数据的完整性，所有签署知情同意并使用了受试产品的受试者必须纳入分析。数据的剔除或偏倚数据的处理必须有科学依据和详细说明。

主要评价指标的分析应同时在全分析集和符合方案集上进行，以评价结果的稳定性。对于脱落病例，一般应进行灵敏度分析，以评价缺失数据对研究结果的影响。

(2) 统计分析内容

统计结果评价应至少包括如下四部分内容：

①临床试验完成情况描述：包括临床试验概况（筛选人数、入组人数、完成试验人数、失访/退出/剔除人数等）；

②基线描述：应对所有入选受试者（ITT 分析集）的基线人口统计学指标、听力损失原因、生命体征及其他相关病史指标等进行描述；

③疗效/效果评价：应对全分析集和符合方案集分别进行统计分析；

④安全性评价时，应对所有入组的受试者进行分析，不能遗漏所有发生的任何不良事件。同时，详细描述每一病例出现的全部不良事件的具体表现、程度、预后及其与研究产

品的关系等。

五、临床试验资料申报要求

在中国境内开展多中心临床试验的注册人，申报的临床试验资料至少应当包括临床试验方案、临床试验报告、各分中心的临床试验小结。其中临床试验报告应当由研究者签名、注明日期，经临床试验机构医疗器械临床试验管理部门审核出具意见、注明日期并加盖临床试验机构印章。各分中心临床试验小结应当由该中心的研究者签名并注明日期，经该中心的医疗器械临床试验管理部门审核、注明日期并加盖临床试验机构印章。

六、参考文献

(一) 人工耳蜗植入工作指南 (2013) 中华耳鼻喉头颈外科杂志 2014 年 2 月 2014, Vol.49, No.2

(二) Guidance for Industry and FDA Staff Implantable Middle Ear Hearing Device. August 1, 2003

(三) 原卫生部《人工耳蜗临床技术规范》(卫医发〔2006〕473号)

(四)《医疗器械临床试验质量管理规范》(国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第 25 号)



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE