



浅谈医疗器械临床试验



LOGO



目 录

01

临床试验的背景

02

临床试验的流程、组织和角色

03

临床试验方案的设计

04

临床试验中文件和数据的产生

05

临床试验中数据的处理

LOGO



01

临床试验的背景



什么是医疗器械临床试验?

在经资质认定的医疗器械临床试验机构中，对拟申请注册的医疗器械在**正常使用条件**下的**安全性和有效性**进行验证或确认的过程。

按照相关**法规、规章**要求，结合器械特性，设计一种**方案**，以小的**样本量**获得器械在**真实世界**安全性、有效性**数据**的过程。

任何在**人体**（病人或健康志愿者）进行的系统性研究，以揭示器械的**使用效果、不良反应**，目的是为了确认器械的疗效与安全性。



为什么要做临床试验？

01

实验室的安全、有效性数据不一定能全面反映器械对人体的作用。

02

法规的要求。

LOGO 时机和条件



LOGO



02

临床试验的流程、组织和角色



LOGO 医疗器械临床试验中的组织

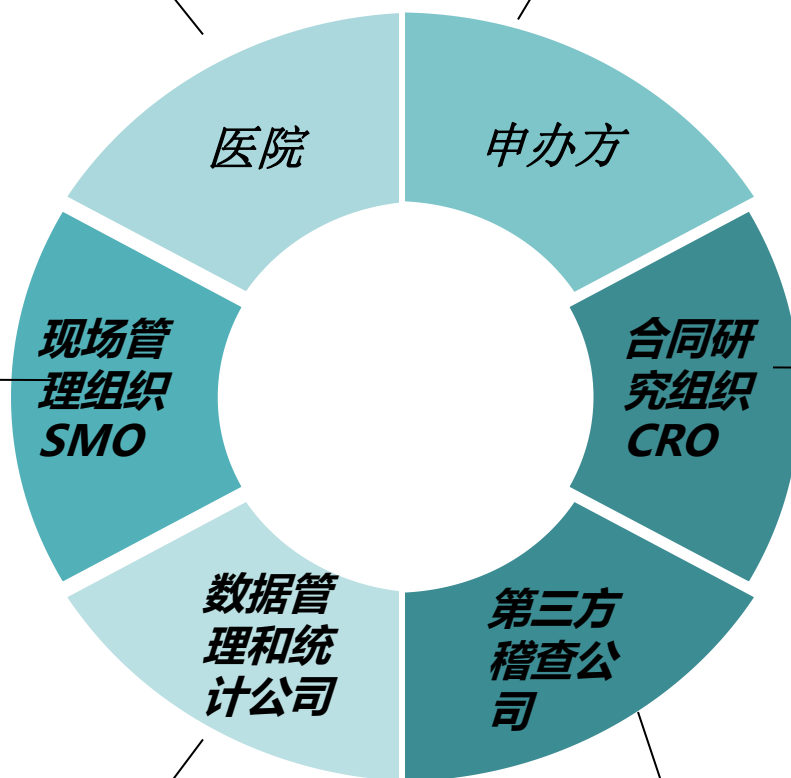


LOGO 医疗器械临床试验中的角色

研究团队: **PI/CI/护**
士...
机构管理办公室:
主任、秘书
伦理办公室: 秘书
实验室: 检测

协调员**CRC**

DM、统计师、软
件工程师



监查员、核查员、
稽查员、**PM**

监查员、核查
员、稽查员、
PM、DM、统
计师

稽查员

LOGO 医疗器械临床试验中的角色



申办方--合同研究组织CRO



项目经理

- 制定项目计划
- 协调项目资源
- 供应商的选择 (EDC、SMO)
- 重大的问题的处理



监查员

- 筛选研究医院
- 监查方案执行
- 研究中心的联系
- SDV、PD、SAE 的处理



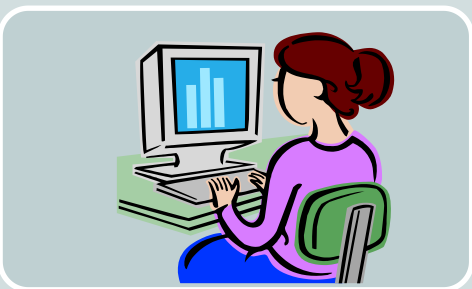
核查员

- 检查监查工作的有效性
- 医学事务检查

LOGO 医疗器械临床试验中的角色

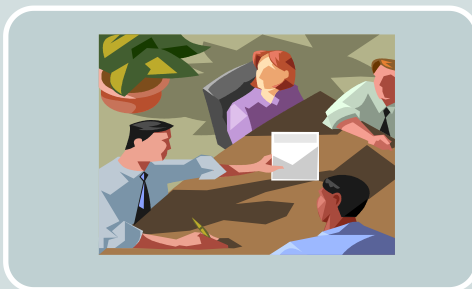


申办方--合同研究组织CRO



稽查员

- 法规符合性检查
- QMS检查



数据管理员DM

- 数据管理计划&报告
- CRF设计
- 数据逻辑检查
- 数据质疑和清理



统计师

- 统计分析计划&报告
- 方案的统计设计
- 数据统计

LOGO 医疗器械临床试验中的角色



研究团队 (科室)

- PI: 研究团队的负责人
- CI: PI的助理
- 医生: 知情同意、筛选受试者、开医嘱、检查单
- 护士: 知情同意、筛选受试者, 使用器械

机构管理办公室

- 主任: 接洽项目、合同、推荐PI和科室
- 秘书: 接收项目资料
- 质控: 定期对项目进行质量抽查

伦理委员会

- 主任委员: 方案伦理、科学性主审
- 委员: 方案审核、投票
- 秘书: 接收项目资料, 主要是伦理初始审查申请、PD、SAE

实验室

- 血常规
- 血生化
- 尿常规
- HCG
- 心电图....

LOGO 医疗器械临床试验中的角色



现场管理组织SMO

协调员CRC：协助PI处理临床试验过程中的非医学性事务，例如受试者随访联系、协助受试者接受各种检查，准备试验文书、协助CRA递交资料，代表PI与CRA联系。

第三方稽查公司

稽查员：QMS检查，法规符合性检查。保证客观性。

LOGO

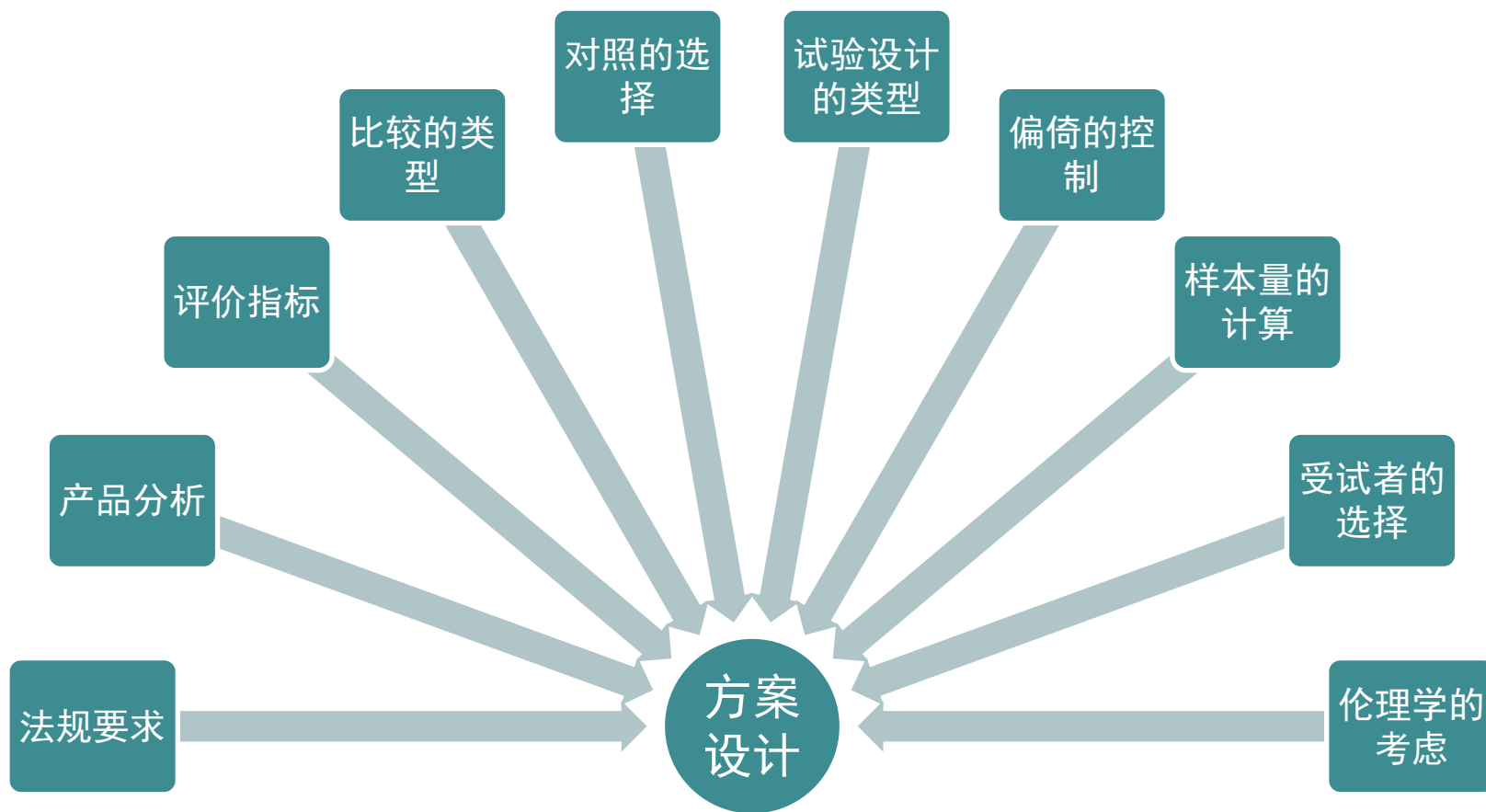


03

临床试验的方案设计

LOGO

临床试验方案设计



LOGO 临床试验方案设计



1、法规要求：25号令、临床试验设计指导原则等

2、产品分析：

(1) 试验器械的定位

首研性（创新产品）

单组目标值法

替代对照产品（疗效优于对照产品）

优效性设计

并存或仿制（疗效与对照产品类似）

等效设计或非劣效设计

(2) 适用范围：适应症是否便于包含在同一个方案设计中

(3) 对照产品的选择：与对照产品相同或类似？业界公认的手段或方法？

综合性诊断方法？适用范围相同，产品可获得，证书有效。

(4) 产品的临床策略：前瞻性研究、回顾性研究

LOGO 临床试验方案设计



3、评价指标

- (1) 主要指标：与试验目的有本质联系的，能确切反映器械有效性和安全性的观察指标。
- (2) 与试验目的相关的辅助性指标。
- (3) 替代指标：直接测量临床效果不可能时，用于间接反映临床效果的观察指标。

要求：易于观察、易于量化、客观性强、重复性高

4、比较类型（按假设检验分）

- (1) 优效性检验：假设试验组比对照组疗效好
- (2) 等效性检验：假设试验组与对照组疗效相当
- (3) 非劣效检验：假设试验组疗效不比对照组疗效差，或者试验组疗效比对照组疗效差，但差值小于非劣效界值。

LOGO 临床试验方案设计



5、对照方式的选择：目的是通过对比降低或消除混杂因素对结果的影响。

- (1) 阳性对照：采用已知的公认的有效治疗作为对照。
- (2) 安慰剂对照：不含有治疗成分，目的在于克服研究者、受试者等由于心理因素而产生的数据偏倚，安慰剂必须在盲态作用下使用。
- (3) 空白对照：不给予治疗。
- (4) 目标值对照：与金标准进行对照。

LOGO 临床试验方案设计



6、设计的类型

(1) 平行设计：受试者随机分到不同的治疗组，常见的是分别分配到试验组或对照组。

受试者A



受试者B



优点：个体治疗效果确定

缺点：非处理因素多，容易组间不平衡，样本量大

LOGO 临床试验方案设计

(2) 交叉设计：受试者既接受试验组的治疗又接受对照组的治療。

第一阶段

洗脱期

第二阶段

受试者A



优点：样本量比平行设计少一半

缺点：洗脱期难以确定，两阶段病情变化造成疗效难以评估

LOGO 临床试验方案设计

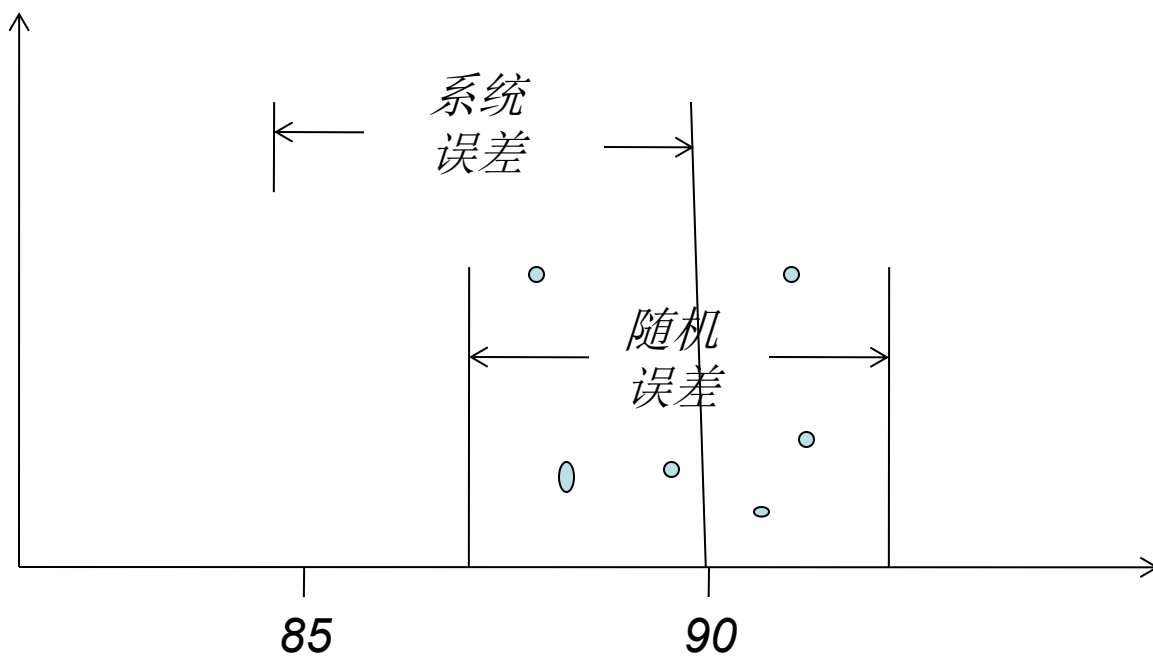


8、偏倚的控制

误差：测量值偏离真实值的部分，包括随机误差、系统误差，其中系统误差称为偏倚。

举例：血压计测量
某人血压（实际值
85mmHg），各次
测量的均值为
90mmHg。

发生频次



血压计法测量舒张压值的分布

LOGO 临床试验方案设计



8、偏倚的控制

- 随机误差：不可避免、具有规律性，重复是控制和缩小随机误差的主要方法。
- 系统误差（偏倚）：选择偏倚、信息偏倚、混杂偏倚，应加以控制甚至消除，但加大样本量无法减少此类误差。

（1）选择偏倚

- 产生的原因：抽样未严格遵循随机化原则
- 控制方法：盲法、随机化。

（2）信息偏倚

- 定义：由于测量、诊断、询问或抄录过程中收集资料不当，使观察对象的某些特征被错误分类而产生的误差。
- 产生的原因：信息收集方式不当、患者提供的信息准确性不足、评价者经验不同。
- 控制方法：试验组和对照组信息收集方法要一致，测量手段一致，客观的疗效评价指标。

LOGO 临床试验方案设计



8、偏倚的控制

(3) 混杂偏倚

➤一个或多个外来因素的影响**掩盖或夸大**了试验器械与终点事件之间的联系。

举例：输液器

既往：

高血压、
肺部积
水，入
院1天。

接受试验器械治疗前

血压：135/100
体温：37.3

试验器械治疗后

血压：180/110
体温：38.5

此例不良事件是否与试验器械有关？

感冒药临床试验如何评价药物疗效？

LOGO 临床试验方案设计



8、偏倚的控制

(3) 混杂偏倚

➤控制方法：识别混杂因子，在筛选阶段进行排除；收集可以确定混杂因子的相关资料，根据专业知识和经验排除混杂因子的干扰；随机化（按照混杂因子进行分层）。

随机化：为了在选取样本和将受试者分组时，防止来自研究者与受试者两个方面的主观因素干扰，避免结果偏离真实值——**避免选择偏倚**。

对照：为了消除混杂因子的干扰——**避免混杂偏倚**。

盲法：为了克服可能来自研究者或受试者的主观因素所导致的偏倚——**避免信息偏倚**。

重复：为了降低抽样误差，显示研究总体真实的客观规律——**样本量**。

LOGO 临床试验方案设计



9、样本量的计算

1) 非劣效界值 (Δ) 的大小。以“XXX”、“XXX”“疗效”为关键词，查阅国内外文献，尤其关注随机对照临床试验数据，得到输注类产品非劣效界值设计一般为10%~20%，最终试验结果显示两组疗效基本无差异。鉴于临床专家和统计学家的建议，本试验非劣效界值取10%；

2) 两组的使用有效率大小。根据临床文献和本公司前期临床试验有效率的结果，本次试验试验组有效率 (P_1) 估计为96%，对照组 (P_2) 估计为96%；

3) 单侧或双侧。本次试验采用单侧检验；

4) 显著性检验水准 (α)。本次试验定为单侧0.025；

5) 统计把握度 ($1-\beta$) 大小。本次试验为90%。

利用非劣效检验样本量计算公式（平行设计）：

其中 $P=(P_1+P_2)/2$ ，由此估算得到样本量约为162例。考虑到试验过程中15%的病例脱落，试验纳入病例数应不少于191例。考虑到三中心纳入病例数平均分配，试验组和对照组平均分配，病例扩充10%，最后确定本次试验样本量为216例。本次试验在3家中心同时开展，每家医院承担72例，试验组与对照组各36例。

LOGO 临床试验方案设计



10、受试者的选择

- (1) 入选标准：受试者必须满足以下所有要求。
- (2) 排除标准：其中符合以下任意一条要求的，不能入选。
- (3) 脱落标准：所有填写了知情同意书并且筛选合格入选的受试者，无论何时因退出临床研究，只要没有完成方案所规定的所有观察项目，均为脱落病例。
- (4) 剔除标准：不符合入/排标准的病例，随机后未使用试验器械的病例。

11、伦理学考虑

- (1) 给受试者带来的风险、受益和不便。
- (2) 医疗服务、补偿、保险和赔偿。
- (3) 拒绝后是否会带来偏见治疗。
- (4) 隐私保护，对于可以识别受试者身份的信息，例如身份证号、姓名、敏感疾病等需要进行安全编码。

LOGO



04

临床试验中文件和数据的产生

LOGO 临床试验中的文件和记录



1、提交给国药局的文件

- (1) 临床试验方案1份：3中心PI签字，机构盖章。
- (2) 分中心小结报告3份：各中心PI签字，机构盖章。
- (3) 临床试验报告1份：牵头单位PI签字，牵头单位机构盖章。
- (4) 伦理批件3份：伦理结论为同意，批准的方案版本与提交注册的方案版本一致。
- (5) 临床试验协议3份

LOGO 临床试验中的文件和记录



2、受试者原始医疗文件

知情同意书、研究病历、XXX、XXX、AE和SAE记录

3、器械管理记录

试验器械交接记录、试验器械贮存温湿度监测记录、试验器械每月清点记录、试验器械发放记录、试验器械包装回收及处理记录、试验器械退回记录、试验器械销毁记录

4、受试者管理记录

受试者筛选入选表、完成受试者编码目录、受试者鉴认代码表、受试者补贴领取登记表

5、监查员表格

监查记录（检查表）、监查报告、PD报告、监查问题记录表、临床试验项目记录

LOGO 临床试验数据的产生



1、数据的载体

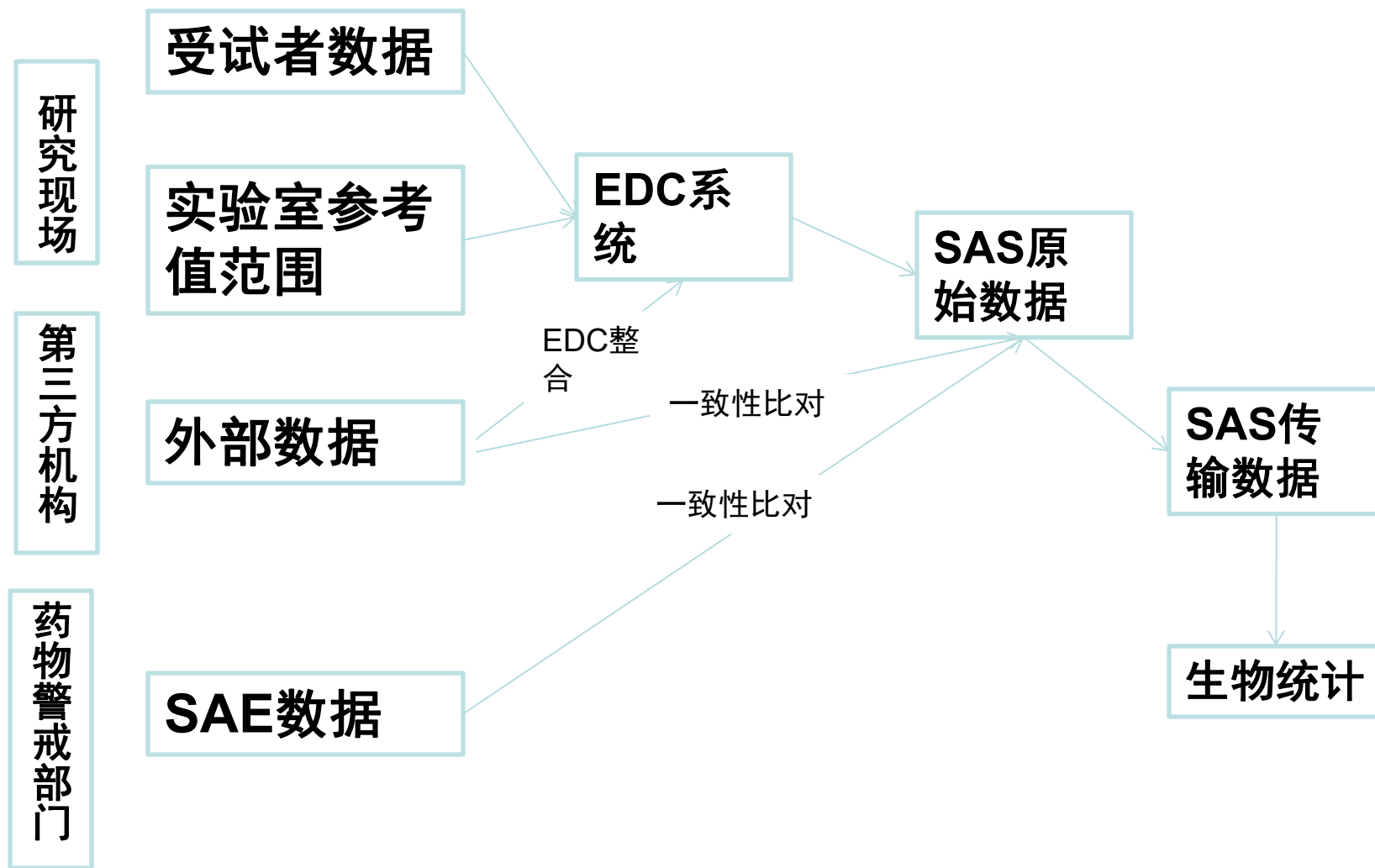
病例报告表（CRF）、电子数据库系统（EDC）

2、数据的源头

病例报告表的填写模板

LOGO

临床试验数据的产生



LOGO



05

临床试验数据的处理

LOGO

临床试验数据的处理



1、流程

- (1) 回收CRF统计联
- (2) 数据库双录入
- (3) 数据不一致核对和质疑
- (4) 锁库、解锁、再锁

EDC、eCRF——SAS数据库（统计）

2、统计处理

- (1) 脱落病例
- (2) 剔除病例

LOGO 临床试验数据的处理



病例脱落

所有填写了知情同意书并且筛选合格入选的受试者，无论何时何因退出临床研究，只要没有完成方案所规定的所有观察项目，均为脱落病例。

脱落病例的处理

受试者脱落后，研究者应在研究病历和病例报告表中填写脱落的原因，并尽可能完成所有观察项目。

病例剔除

(1) 不符合入选标准的病例； (2) 符合排除标准的病例； (3) 未使用试验器械的病例。

剔除病例的处理：对于违背方案的病例，若其违反的条款不影响试验器械的最终疗效评价，基于ITT原则，可以不从FAS集中剔除，但这个决定需要研究者慎重考虑后作出。

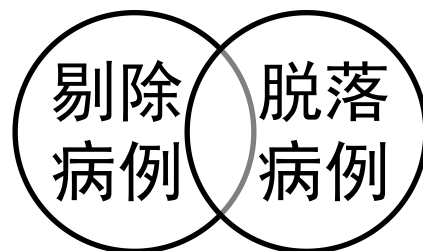
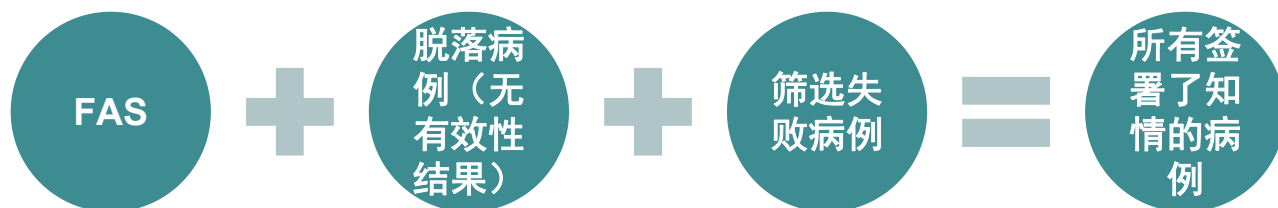
LOGO 临床试验数据的处理



FAS集:

PPS集:

SS集:





临床试验数据的处理



3、统计描述

- (1) 定量指标：计算例数、均数、标准差、中位数、最小值、最大值。
- (2) 分类指标：描述例数及百分数。

4、假设检验的方法

◆一般指标 (P 值小于或等于0.05：差别有统计意义)

- (1) 定量组间比较采用独立两组t检验或秩和检验。
- (2) 定性指标组间比较采用卡方检验或Fisher精确概率检验。

◆主要指标：单侧U检验，计算95%置信区间

5、统计结论

95%置信区间下限值大于事先估计的非劣效界值，则可认为试验产品非劣效于对照产品。

LOGO 临床试验数据的处理



6、临床试验的结论

- (1) 对于基线数据计算P值, $P \leq 0.05$, 则差别有统计意义, 表明组间不均衡, 需要分析差别是否有临床意义。
- (2) 对于次要指标, 计算P值, $P \leq 0.05$, 差别有统计意义, 对比两组率值, 分析次要指标的优劣。
- (3) 对于主要指标, 得到非劣效结论即可表明试验器械非劣于对照器械, 试验成功。
- (4) 对于安全性指标, 统计AE发生率, 试验组和对照组发生率, 是否与试验器械有关, 若无关, 则表明试验器械是安全的。



感谢您的关注

Thank you



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