行业和FDA人员指南

**室性心动过速消融治疗的临床研究推荐方案**

## 文件发布日期：1999年5月7日

### 美国卫生与公众服务部

### 食品药品监督管理局

### 器械与放射健康中心

**起搏和电生理学器械组**

**心血管和呼吸器械司**

**器械评估办公室**

**前言**

**公共评论**

贵公司可以随时提交评论和建议至Jun Dong, M.D，供部门审议。可能直到文件下次修订或更新时，评论才会被机构受理。关于使用或解释本指南的问题，请联系Jun Dong，M.D. 电话：301-796-6317或电子邮箱：jun.dong@fda.hhs.gov。

**其他副本**

其他副本可从互联网获得，网址为：http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/ GuidanceDocuments / UCM077054.pdf。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301-847-8149发送传真请求以获得硬拷贝。请使用文件编号（2244）来标识贵公司所要求获得的指南。

## 前言

与心脏消融术在室上性心动过速治疗中的应用相比，心脏消融术在室性心动过速治疗中的应用引起许多新的安全性和有效性问题。已提供以下大纲，协助申办方制定治疗室性心动过速的方案。我们已给予贵公司两种研究设计：非随机和随机。*此大纲绝对没有详尽临床研究的所有必要组成部分。*此类大纲基于循环系统器械小组成员向FDA提供的建议以及临床研究者提供的意见。

*注意：本指导性文件代表了本审查机构关于室性心动过速消融临床研究设计的最新见解。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。*

*我们进一步以斜体注释的方式强调了我们的一些建议，例如本建议，说明我们建议背后的担忧或推理。如果贵公司选择不遵循我们在设计研究方面的建议，贵公司应该努力解决FDA的潜在担忧。*

本指导性文件的其余部分为三部分：

## 设计贵公司研究时要考虑的事项

## 非随机研究设计选项

## 随机研究设计选项

**设计贵公司研究时要考虑的事项**

设计一项用于评估治疗室性心动过速的消融系统安全性和有效性的研究，这给许多申办方提出了不寻常的要求。有关稳定快速纳入患者的期望应与申办方希望的器械声明和希望纳入的患者类型保持平衡。就入选标准做出的早期选择可能会影响所用研究设计类型或研究的持续时间。在设计贵公司研究时，请考虑以下入选标准的影响：

缺血性VT：对于缺血性VT患者，可能无法使用消融术治愈患者的VT。在这种情况下，治疗的目的可以是减少患者VT发作的频率，以及生活质量的提高1。因此，贵公司成功的6个月主要研究终点应该是“VT发作减少”。这些患者适用于随机研究（优选使用已上市消融系统作为对照组）或非随机研究，其中每个患者可作为他或她自己的对照。

特发性VT：对于心脏结构正常的VT患者，在随访期内尝试除去患者VT症状可能更为现实。在这种情况下，贵公司成功的6个月主要研究终点可能是整个随访期内“无VT”。然而，由于消融术的收益在这些患者中不那么明确，所以强烈鼓励进行随机研究设计。选择这种研究类型的收益是随访时间可能会缩短，因为只需在患者第一次VT发作前对其进行持续随访。

ICD的存在：如果选择进行非随机研究，且患者将作为自己的对照，如果所纳入的患者已患有ICD，将节省相当多的时间。贵公司可以使用ICD询问来确定VT发作的基线频率，而不是要求患者在接受消融术前接受一段时间的观察。贵公司可以考虑要求患者将已患有ICD作为入选标准的一部分。

高密度VT：如果选择了非随机研究，并纳入了低密度VT患者，则基线观察期和随访期均需延长来获取事件。因此，贵公司可以考虑要求患者具有相对较高密度的VT来纳入研究。

1 如果贵公司打算使用生命质量作为主要终点，或者如果贵公司打算针对生命质量做出标签声明，请咨询FDA，以获得有关如何设计贵公司的临床研究的建议。

## 非随机研究设计选项

### 研究设计

这些研究设计为非随机单组研究，其中患者为自己的对照。下图是一个流程图，其显示患者如何通过研究来获得进展。

患者是否满足入选/排除标准？

|

|-----是 - 纳入患者

|

患者经历基线期来记录VT发作

|

|

患者是否有足够的发作次数以继续接受研究？

否，终止研究
（患者将被计入意

向治疗的分析)---------| 是

消融手术。根据初步VT形态的非诱导性将患者分类为急性成功或失败

|

|

| --- 未来7天：记录所有不良事件。

主要并发症将有助于确定安全终点。

|

6个月随访期。记录所有复发率。根据预定定义将每位患者分为6个月成功或失败。

### 准入标准和纳入

重要的是要记住，如果其符合准入标准并签署了知情同意书，则应*纳入*此类患者，并计入贵公司的分配。如果其在前瞻性基准期间的发作频率持续较低而无法允许在基线和随访期间进行统计学比较，则一些患者可能无法接受消融术。应在知情同意书中通知患者这种可能性。

应特别考虑以下入选/排除标准：

* 1. 在参加研究之前，明确足以表征患者的VT发作频率。
	2. 明确患者在参加研究前是否需要有ICD。
	3. 界定患者心脏病的病因（即缺血性VT）。
	4. 明确患者是否可耐受抗心律失常药物治疗。

### 研究终点

主要终点

我们建议贵公司定义术语“急性成功”和“6个月成功”，因为其适用于个别患者。另外，应说明有关急性成功、6个月的成功率和并发症的预期率假设。

我们推荐：

|  |
| --- |
| **急性成功率：**首先，在研究中制定可应用于每个患者的“成功”定义。通常，其定义为临床相关VT形态的急性非诱导性。然后，为贵公司的研究假设整体“急性成功率”。 |

注意：*重要的是临床医生应在消融治疗前确定临床相关的VT。这些应包括负责患者症状的VT和/或持续时间大于20秒的VT。*

注意：*由于本研究旨在支持消融治疗系统的上市声明，“成功”应仅指成功使用研究系统进行消融。如果患者需要使用非研究性系统组件进行额外的治疗，则应将其视为急性失败。如果贵公司试图上市贵公司的系统以作为对另一个（已上市）系统的“辅助治疗”，则以上情况不适用。*

|  |
| --- |
| **6个月成功率：**首先，将每位患者分为6个月成功或失败。成功的定义为在6个月随访期结束时VT发作减少或无VT发作。然后，为贵公司的研究假设整体“6个月成功率”。 |

注意：*患者应该在六个月时显示具有临床意义的VT发作减少，而这种情况又被归类为“6个月成功”。对于不同类别的患者，贵公司可能对“成功”和“失败”设定不同定义（例如，要求发作密度较低的患者在基线期间不再出现发作）。*

注意：*患者应分为6个月成功或失败，无论其是否为急性成功。我们建议贵公司对急性成功和急性失败的VT复发率进行分层。*

|  |  |
| --- | --- |
| **并发症率：** | 接受消融手术且至少存在一个主要并发症的患者百分比。 |

注意：*虽然FDA并未区分“手术相关”和“器械相关”并发症，但我们建议贵公司根据其是急性发生（在消融手术后的第一周）还是在较后时间发生来分类所有报告的并发症。有关如何区分主要并发症与轻微并发症的建议，请参阅附录。*

### 研究方案

VT发作文档

如果贵公司将6个月成功定义为VT发作减少或消失，贵公司还应该前瞻性地明确计算VT发作数量的方法。这可能包括以下一个或多个：

1. ICD询问；
2. 事件监测；以及
3. 就诊后的心电图。

注意：*为了避免VT计数方法的准确性差异，我们建议贵公司在消融前和消融后使用相同的数据收集方法。*

注意：*使用ICD询问可能会忽略轻微的VT发作。如果使用了ICD，则仅计数持续时间大于20秒或具有足够持续时间来进行治疗的VT发作。*

注意：*我们建议贵公司仔细考虑如何减少VT发作报告偏倚的可能性。例如，我们不建议回顾性地评估VT的频率。相反，我们认为，只有在患者参加研究之后才开始基线数据收集。此外，我们不建议使用患者自我报告作为计数VT发作的方法。*

消融前程序

1. 基线数据收集 - 量化消融前6个月的VT发作次数。
2. 用于评估心室射血分数和心室内血栓是否存在的超声心动图。
3. 神经科医师进行的神经检查。

消融后和随访建议

1. 尝试主要 VT底物的再诱导。
2. 用于评估心室射血分数和心室内血栓是否存在的超声心动图。

3）神经科医师进行的神经检查。

1. 计数消融后6个月的VT发作。
2. 定期进行至少6个月的随访评价（身体检查、心电图）。继续进行随访电话联系，共12个月。

重复消融

虽然可能需要患者接受重复消融，但重要的是要保持研究设计的完整性。一般来说，这意味着，一旦其被分类为6个月失败，患者可以再接受额外的重复消融。具体来说：

* + 如果贵公司对6个月成功的定义是“无VT发作”，则一旦患者出现第一次VT发作，患者可能会接受第二次消融，前提是贵公司已设置足够的随访来获取急性不良事件（7天）。
	+ 如果贵公司对6个月成功的定义是“VT发作减少”，则一旦患者出现足够数量的发作，患者可能会接受第二次消融以将其分类为6个月失败。

*注意： 由于此信息将出现在贵公司的标签中，因此贵公司应努力保持提供重复消融的一致性。应鼓励每名研究者应用相同的标准来决定患者是否应接受第二次消融。*

### 统计分析

推荐统计资料

使用描述性统计资料来呈现人口统计数据、成功率、并发症发生率以及消融前后的VT发作次数。对于成功率和并发症发生率，请为这些比例明确95％置信限度。对于消融前后的VT发作次数，请明确中位数（或平均值，如果贵公司能够证明数据正常分布）。

为了将贵公司观察到的成功率与贵公司假设的成功率进行比较，请使用单一比例的试验。

通过成功与部分成功分层6个月有效性

作为次要分析，贵公司可能希望将贵公司的长期有效性结果分为两组：在随访时明显无症状的患者和靶向VT消失但发展出新的VT形态从而导致随访期出现症状发作的患者。

## 随机研究设计选项

### 研究设计：两个选项

这些研究具有随机设计以及并发控制，其中患者被随机分配以使其接受消融或控制治疗。对于已获得上市批准的消融系统，优选情况下，控制治疗应为消融术。然而，如果贵公司试图将贵公司的系统作为VT的一线治疗（并且如果患者不具耐药性），则控制治疗*可能*是药物。有两个选项可用于比较两组的6个月结果：

选项1： *将每个患者分为6个月“成功”或“失败”，并比较两组之间的成功比例。如果选择了这个选项，则两个治疗组中的患者都将继续接受研究，就像他们作为自己的对照一样，并且将比较成功的相对比例。请为所有患者遵循前面章节“非随机研究设计选项”中提出的建议。贵公司可以跳过之后的其他建议，但请参阅下面“交叉”和“统计分析”部分。*

选项2： *计数6个月随访期间的复发发作次数，并比较两组间的这些值。如果选择了这个选项，贵公司将无需设置基准期，因为患者不会作为自己的对照。相反，贵公司将组合每组患者的数据，并比较平均（或中位数）复发率。在这种情况下，所有患者必须完成整个6个月随访期。*

**如果选择了选项2，则本节的其余部分适用于贵公司的研究设计：**

1. **准入标准**

应特别考虑以下入选/排除标准：

* 1. 明确患者是否需要有ICD。
	2. 界定患者心脏病的病因（例如，缺血性VT）。
1. **研究终点**

主要终点

我们建议贵公司前瞻性地定义用于比较两个治疗组的急性成功率、6个月成功率和并发症发生率的终点。请记住，如果贵公司希望声明贵公司的器械优于对照器械，则贵公司的假设和样本量的计算应将此类情况反映出来。

|  |
| --- |
| **急性成功率比较：**我们建议将成功定义为临床相关VT形态的急性非诱导性。根据急性成功假设治疗组与对照组之间的临床相关差异。在此终点上进行样本量计算。 |

注意：*重要的是临床医生应在消融治疗前确定临床相关的VT。这些应包括负责患者症状的VT和/或持续时间大于20秒的VT。*

注意：*由于本研究旨在支持消融治疗系统的上市声明，“成功”应仅指成功使用研究系统进行消融。如果患者需要使用非研究性系统组件进行额外的治疗，则应将其视为急性失败。如果贵公司试图上市贵公司的系统以作为对另一个（已上市）系统的“辅助治疗”，则以上情况不适用。*

|  |
| --- |
| **6个月复发率比较：**根据6个月随访期间的平均复发次数，假设治疗组与对照组之间的临床相关差异。在此终点上进行样本量计算。 |

注意：*我们建议贵公司前瞻性地明确在六个月的随访期间计算VT发作次数的方法。*

|  |
| --- |
| **并发症发生率比较：**根据并发症发生率假设治疗组与对照组之间的临床相关差异。在此终点上进行样本量计算。与非随机研究设计一样，贵公司的并发症发生率将基于主要并发症患者的百分比（请参见附录A）。 |

### 研究程序

VT发作文档

前瞻性地明确VT发作计数的方法，其中可能包括以下一个或多个：

* 1. ICD询问；
	2. 事件监测；以及
	3. 就诊后的心电图。

注意：*如果使用了ICD，则应仅计算持续时间至少为20秒或具有足够持续时间以进行治疗的VT发作。*

消融前后程序

请参考非随机研究设计，以获得用于研究消融组患者的程序的建议。

随访建议

记录在研究的任一个组中为患者进行治疗后六个月内的VT发作次数。

交叉和重复消融

允许患者与另一个治疗组交叉和/或允许重复消融是可引起类似研究完整性问题的此类选项。在这两种情况下，有可能失去关于6个月有效性终点的信息。与非随机研究设计一样，有办法最大限度地减少这个问题：

对于选项1：交叉-一旦其被归类为6个月失败，随机分配到研究的中任何一组的患者可以与其他治疗组交叉，但不得早于治疗开始后一周。如果贵公司选择将交叉结合到贵公司研究中，贵公司可以通过向任一组中的患者提供此选项来最小化进一步的偏倚。重复消融-遵循非随机研究中制定的规则（第7页）。

对于方案2：交叉-患者只能在完成了完整6个月随访期后才能与另一个治疗组交叉。类似地，重复消融只应在患者完成6个月随访期后才能进行。

### 统计分析

有效性分析

对于选项1：使用有关两个比例之间差异的试验比较两种治疗方式的6个月成功率。

对于选项2：根据其对VT复发率的总体影响比较两种治疗方式。比较两组患者六个月随访期间的VT发作次数，并假设在完成6个月随访期之前不允许进行交叉。

安全性分析

对于选项1或2：使用有关两个比例间差异的试验，比较研究中两组的并发症发生率。

附录A

主要并发症发生率的定义

主要并发症发生率：使用研究器械进行治疗并经历研究手术后第一周内出现任何不良事件的患者百分比：

* 危及生命；或者
* 使身体功能永久性损伤或身体结构永久性损伤；或者
* 需要进行重大干预，如大手术，以防止身体功能出现永久性损伤或身体结构出现永久性损伤；或者
* 需要住院或延长住院时间；或者
* 导致身体功能出现中度短暂损伤或身体结构出现短暂损伤；或者
* 需要药物或心脏复律等干预，以防止身体功能出现永久性损伤或身体结构受损。

“次要”并发症是可导致身体功能的*最低短暂损伤*或身体结构受到损害，或者*除监测之外不需要任何干预*的任何事件。

