**用于治疗良性前列腺增生（BPH）的器械的非临床和临床研究指南的选择更新**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南草案**

***指南草案***

**本指南草案仅供征求意见**

**本文件发布日期：2020年7月14日**

应在《联邦公报》刊登通知向公众宣布已发布本指南草案后的60天之内提出针对本文件草案的意见和建议。电子版意见和建议可随时提交至：[https://www.regulations.gov](https://www.regulations.gov/)，供FDA审议。可将书面意见提交至美国食品药品监督管理局文档管理处的工作人员（HFA-305），5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852。所提交的意见中必须注明《联邦公报》发布的通知中列示的备案编号。

如对本文件有任何疑问，请致电(301)-796-7030联系OHT3：生殖、胃肠、泌尿综合医院器械和人为因素办公室/DHT3B：生殖和泌尿器械部。

**定稿后，本指南将更新并取代2010年8月17日发布的《用于治疗良性前列腺增生（BPH）的器械的非临床和临床研究指南》的适用章节。**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公共服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械和辐射健康中心** |

**前言**

**更多副本**

更多副本可通过互联网获取。也可以通过电子邮件发送请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov获取本指南的副本。请在申请中注明文件编号1724和指南的完整标题。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc91869235)

[II. 范围 2](#_Toc91869236)

[III. 非临床试验建议 2](#_Toc91869237)

[K. 动物研究 2](#_Toc91869238)

[（1）温热疗法 4](#_Toc91869239)

[（2）支架 5](#_Toc91869240)

[IV. 试点研究建议 6](#_Toc91869241)

[V. 关键性研究建议 6](#_Toc91869242)

[C. 随机分组和对照组 6](#_Toc91869243)

[E. 研究终点 9](#_Toc91869244)

[（2）主要有效性终点 9](#_Toc91869245)

[（3）主要安全性终点 11](#_Toc91869246)

[（4）次要终点 12](#_Toc91869247)

[G. 统计学假设 13](#_Toc91869248)

[I. 患者选择标准 14](#_Toc91869249)

[M. 治疗后评价 17](#_Toc91869250)

[N. 统计学分析建议 18](#_Toc91869251)

[（2）主要终点分析 18](#_Toc91869252)

[（3）次要终点分析 19](#_Toc91869253)

[（4）缺失数据 20](#_Toc91869254)

[附录1 22](#_Toc91869255)

**用于治疗良性前列腺增生（BPH）的器械的非临床和临床研究指南的选择更新**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南草案**

|  |
| --- |
| ***本指南草案的定稿将代表美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。*** |

I. 引言

FDA制定了本指南草案，拟对其指南文件《用于治疗良性前列腺增生（BPH）的器械的非临床和临床研究指南》进行选择更新。1在本指南草案定稿之前，用于治疗BPH的器械指南的现行版本仍然有效。FDA计划在征集并审议公众对此类选择更新的意见后，将本指南草案纳入最终指南文件。在FDA审议公众对本指南草案的意见后，计划用下文引用的拟议章节旨在取代现有BPH指南的适用章节。现有BPH指南中不受本次选择更新影响的章节不会发生实质性变化，并将继续有效。

如需了解本文件中引用的FDA认可标准的现行版本，请参见FDA认可的共识标准数据库。2关于在监管申请中使用共识标准的更多信息，请参见标题为[《在医疗器械上市前申请中适当使用自愿共识标准》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices)3的FDA指南。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-non-clinical-and- clinical-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-non-clinical-and-%20clinical-) [investigation-devices-used-treatment-benign-prostatic-hyperplasia](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-non-clinical-and-clinical-investigation-devices-used-treatment-benign-prostatic-hyperplasia).

2 可登录以下网址获取：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm>。

3 可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/%20appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices)。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了该机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本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。

II. 范围

除了目前在现有BPH指南范围内的器械外，FDA拟在更新后将以下器械纳入后续最终指南文件（第II节）的范围内：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **产品代码** | **产品代码名称** | **法规编号** |
| KNS | 内窥镜电外科装置（配备或不配备附件） | 21 CFR 876.4300 |
| PEW | 植入式经前列腺组织牵开器系统 | 21 CFR 876.5530 |
| PZP | 液体喷射清除系统 | 21 CFR 876.4350 |
| NOY | 治疗良性前列腺增生的栓剂 | 21 CFR 876.5550 |

III. 非临床试验建议

FDA拟议仅更新现有BPH指南文件第III.K节中的一部分建议。

K. 动物研究

动物研究4可以很好地评定器械的功能设计特性，并评价器械的预期用途。台架模型的局限性：仅通过台架试验难以充分评定某些安全性和有效性问题。例如，台架试验不能评定热场产生装置的组织坏死和愈合情况。对于大多数新型BPH器械，动物研究可在用于人体之前，提供数据以评价此类安全性和有效性问题。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

4 FDA支持“3R”原则，即在可行情况下减少、改进和取代试验中的动物使用。如果申请人希望使用其认为合适、充分、经确认和可行的非动物试验方法，本机构鼓励申请人与本机构协商。本机构将考虑这种备选方法是否可被评价为等同于动物试验方法。

本机构建议评定是否需要动物研究用于综合非临床试验计划。对治疗BPH的新器械进行动物研究的决定因素如下：

* 器械设计；
* 材料结构；
* 作用机理；
* 临床使用时间；
* 临床使用史；以及
* 既往动物研究、临床试验（国外和国内）或其他适当研究的成果数据。

旨在评价器械安全性的动物研究应根据《美国联邦法规》第21篇第58部分进行。为了便于本机构评价研究方法和成果，FDA建议提供以下方面的完整说明和理由：

* 动物模型的选择和试验动物的数量；5
* 试验方案，包括目的和程序；
* 研究成果，包括研究员意见；
* 研究结论；
* 治疗部位；
* 所有并发症；
* 所有器械故障；以及
* 与人体解剖学和器械预期用途有关的研究成果。

此外，动物研究应包括由盲法独立病理学家对治疗区域进行的整体和组织学检查，包括以下内容：

* 用于评价热损伤（视情况而定）的连续切片和苏木精-伊红染色和/或功能染色；
* 组织病理切片的典型显微照片；以及
* 关于前列腺、直肠壁、膀胱颈、外括约肌、神经血管束和前列腺包膜的组织变化和三维变化范围的病理学家评价和组织学描述。

在开始动物研究之前，本机构鼓励制造商提交Q-申请，以获取有关治疗BPH器械的任何动物研究的详细反馈。关于更多信息，请参见FDA指南文件《医疗器械申请的反馈和会议请求：Q-申请计划》。6

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

5 本机构建议在各实验条件下（即各观察时间点、各器械操作设置），用于研究的动物数量要具有分析意义。

6<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings->[medical-device-submissions-q-submission-program](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program).

本机构建议对新型热场产生器械和支架进行以下具体的动物研究。（1）温热疗法

设计用于治疗BPH的热场产生（即温热疗法）器械产生的温度会损伤组织。台架试验（如体外热成像）提供了部分证据，证明热场产生器械可以将靶组织升温到治疗温度，而不会对周围非靶组织（如直肠、膀胱）产生临床显著加热。然而，此类模型没有记录到影响器械性能和安全性的人体泌尿系统的重要特征，如血流、组织异质性和活性组织过程（如愈合）。

本机构认为，在临床应用于人体之前，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定治疗的组织效应非常重要。动物研究对于未定位加热且整个前列腺长时间暴露于加热的器械（例如，经尿道微波温热疗法（TUMT）器械）或使用新方法产生热场的器械非常重要。

本机构建议进行一项体内动物研究，使用充分模仿人类前列腺解剖结构的完整雄性犬提供前列腺和非靶组织的完整热标测（即经会阴间质热标测，包括尿道、前列腺内、前列腺周围和直肠前壁组织）。治疗后应记录组织温度，直至恢复到基线，以确保记录最高温度和时间-温度历史记录值。由于人体和动物解剖结构的差异，本机构建议对器械组件（如治疗敷贴器、温度探头）和温度传感器的位置进行图像验证。

本机构建议为模拟人类临床使用的动物研究选择器械操作参数，以评价器械设计的安全性和功能性，并验证器械的预期用途。应评价可实现的功率级别和温度的完整范围，包括最大功率和时间设置。如果器械包括多个治疗敷贴器设计或可变操作设置（例如治疗时间、功率），本机构建议对每个设计和设置进行完整测试。例如，如果器械同时包括冷却式治疗敷贴器和非冷却式治疗敷贴器，本机构建议在动物研究中使用最小、中等和最大设置来评价各个治疗敷贴器。如果器械同时包括多次治疗，则动物研究中使用的治疗次数应等于或超过您计划的最大治疗次数。

由于此类器械通过急性组织损伤、坏死和随后的愈合来实现其预期用途，因此本机构建议评价前期组织效应和后续的前期愈合（例如治疗后24小时、治疗后三周）。

按照以上说明，本机构建议提供组织变化的组织学评价，并讨论与人体解剖学相关的热效应范围。具体而言，本机构建议将观察到的组织热效应区域与相关解剖结构进行比较，包括：

* 靶组织与非靶组织的比较；以及
* 靶组织与周围重要组织，包括直肠壁、尿道、神经血管束的关系。

（2）支架

本机构是否建议对治疗或缓解BPH的前列腺支架进行动物研究取决于器械设计、材料结构、作用机制、使用期限和其他新型方面。例如，本机构建议在将永久性前列腺支架用于临床前，使用动物试验数据来评价其安全性。

本机构建议使用与预期临床方法非常接近的动物研究方案来评价程序的安全性、功能设计特征，并确认器械用于其预期用途时的性能。此外，本机构建议选择随访期和处死期，为器械有效性提供具有临床显著性的评价。

本机构建议动物研究应包括：

* 按照临床方案放置单个支架；
* 临床研究中拟使用的最大数量支架的放置；
* 器械重新定位；以及
* 使用制造商推荐的技术进行拆卸。

本机构建议此次动物研究根据临床风险评价，使用影像学、整体和组织学评价等评价以下不良事件：

* 支架移位；
* 结垢；
* 腐蚀；
* 压力性坏死；
* 尿路上皮增生/组织长入；
* 结石形成；
* 尿道水肿；
* 细胞异型；以及
* 器械故障或破损。

本机构建议对支架包括钙化、腐蚀和上皮化进行宏观和微观评价。

如果支架可以移植或移除，本机构建议对移植的支架进行类似于非临床测试的机械测试，以评价支架植入可能导致的器械结构完整性的任何变化。

如果支架针对原位处的再吸收或降解而设计，本机构建议评价降解过程中多个时间点的吸收或降解程度，以确保充分评价组织对初始、中间和最终降解产物的反应。本机构还建议评价的时间应足以确定降解率，并证明支架完全愈合和完全消除。研究时间点的选择可能取决于材料的性质，并应与预估的降解时间相关联。

IV. 试点研究建议

FDA目前无意对现有BPH指南文件第IV节的内容进行重大修改。FDA拟进行以下修改：

* FDA拟将本节的名称改为“试点临床研究建议”。
* 在第五段中，FDA拟修改以下建议：申请人是否计划收集试点性和关键性研究成果，即这种收集是否具有前瞻性，并拟保留以下建议：申请人提供的理由可以证明收集试点性和关键性研究的数据在统计学和临床上有效；且
* 在第七段也是最后一段中，FDA拟纳入以下建议：用于说明前列腺和前列腺周围组织中温度分布的方法包括直肠壁和尿道。目前的建议仅包括直肠壁。

V. 关键性研究建议

FDA拟将现有BPH指南第V节的标题改为“关键性临床研究建议”，并建议使用FDA指南《医疗器械关键性临床研究的设计考量》7作为FDA当前对医疗器械临床试验设计原则的思考。FDA预期仅对现有BPH指南文件第V节的以下小节进行重大修改。

C. 随机分组和对照组

FDA拟使用以下建议取代现有BPH指南文件第V.C节：

BPH治疗器械的临床研究带来了一些独特的挑战，例如安慰剂效应、自发缓解、下尿路症状（LUT）的主观性及其对生活质量的影响、难以确保LUT和生活质量的可靠测量以及BPH有效治疗的广泛可用性。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

7<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-pivotal->[clinical-investigations-medical-devices](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-pivotal-clinical-investigations-medical-devices).

本机构认为，采用随机对照试验设计是克服此类挑战的最有效方法。随机对照试验的益处是其倾向于在研究组之间平衡可测量和不可测量的混合因素，并最大限度地减少潜在偏倚。

随机对照试验设计的潜在优势不仅包括对器械有效性的评价，还包括对安全性的评价。不良事件发生率可能受到受试者特征、器械设计、不断发展的程序方法和操作员经验等因素的影响，并且在使用历史对照数据时可能更加难以评价。

将受试者在研究组之间随机分组是减少选择偏倚和对照混合因素的标准方法。当具有一个或多个重要预后因素的受试者在一个研究组中出现的频率高于另一个研究组时，就会出现选择偏倚。随机分组过程是以已知的概率将受试者分配到干预组或对照组，并且每个受试者被选入组的机会均等。随机分组还可以保护试验不受研究者、可能妨碍研究组比较的有意识或潜意识行为的影响，例如，选择症状最严重的患者进行研究者认为更积极的治疗。

本机构建议：

* 在研究方案中预先指定随机分组方法；
* 平衡每个试验点内的受试者分配，例如，按试验点分层、区组随机化；
* 阻止研究员和其他研究人员预测或影响受试者的分配；以及
* 防止患者行为的自然模式影响研究任务。

在设计随机对照研究时，本机构建议选择适当的对照疗法。对照选择可能会受到各种各样的科学和伦理问题的影响。8通常，针对目标患者人群的当前护理标准代表了最具临床显著性的对照。然而，其他因素也可能影响这一决议。本机构建议在选择对照组时考虑以下各个具体因素：

* 护理标准；
* 试验器械的使用适应症；
* 后续标签中器械性能的任何理想表示；
* 风险与获益，即，为了进行具有临床显著性的比较，希望对照治疗的风险获益比与试验器械的风险获益比；
* 可有效掩盖研究者、受试者和评价者的能力；
* 达到治疗效果的时间；以及
* 器械设计特点。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

8 Temple R，Ellenberg SS，关于新增治疗的评价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。*Ann Intern Med,* 2000, 133(6):455-461.

治疗BPH临床研究的潜在对照疗法包括：

* 公认的外科手术，如经尿道前列腺电切术（TURP）；
* 获批用于治疗前列腺增生的医疗器械；以及
* 假手术组治疗。

经尿道前列腺电切术被认为是治疗BPH的金标准手术法，有许多成功的临床试验使用经尿道前列腺电切术作为对照。

由合法上市、在设计上与试验器械类似的器械治疗组成的对照组通常是理想的选择，因为研究设计、患者招募和数据分析比较简单。例如，使用随机分组研究，比较植入式经前列腺组织牵开器系统与具有类似设计和操作特征的合法上市系统的安全性和有效性可能既简单又合适。

常用药物的变化顺序已证明BPH治疗过程中的假手术组有效性是显著的。9假手术组对照研究代表了一种研究设计和对照组的选择，该对照组可以区分试验治疗引起的患者结局与其他因素（如患者或观察者的期望）引起的结局。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，假手术组/治疗通常比安慰剂对照组涉及更多风险，在设计临床试验时应考虑此类风险。应当在方法学上得到保证时，即当非盲设计在方法学上不可接受时（例如，因为终点是主观的），以及当“无治疗”对照在方法学上得到保证时，考虑本研究设计。此外，暂停治疗不应导致不可逆转的发病率或死亡等严重伤害。FDA认识到，申请人可能很难用研究员、机构审查委员会和患者认为符合道德的假手术对照组来制定临床研究设计；因此，应仔细考虑和计划涉及假手术对照组的研究。

虽然使用获批药物治疗作为对照组可能有利于部分利益相关方，但操作复杂，因为与获批药物治疗相比，用于治疗BPH的器械通常具有明显不同的预期风险和不同的作用机制。10此外，治疗BPH的器械很快就能完整起效，而药物治疗通常需要数月才能达到完全有效。因此，在评定器械的安全性和有效性时，可能很难解释药物对照研究的结果。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

9 Welliver C，Kottwitz M，Feustel P，McVary K，在随机对照的良性前列腺增生手术试验的假手术组中观察到的临床和统计学显著变化。J Urol, 2015, 194:1682-7。

10 AUA指南《良性前列腺增生/下尿路症状的手术治疗（2018年发布，2019年修订）》（[https://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hvperplasia/lower-urinarv-tract-svmptoms）](https://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia/lower-urinary-tract-symptoms)。

由于患者人口统计、选择标准和评价方法的差异，通常难以从已发表的文献或预期图表回顾中获得充分、可靠和直接适用的历史信息。因此，本机构认为，在大多数研究中，使用历史对照组会使安全性和有效性的证明复杂化。

可以采用多种策略来促进受试者招募和保留。例如，2:1（或其他）随机分组方案增加了既定受试者接受试验治疗的概率。例如，研究设计可允许假手术组受试者在预先规定的时间或重大疾病进展后接受试验器械治疗。

本机构通常建议进行随机对照试验来应对本指南文件中所述的挑战；如果使用替代研究设计，本机构建议讨论其科学合理性，并解决相关安全性和有效性问题。虽然本机构认识到BPH治疗的研究没有唯一的“最佳设计”，但是我们认为在本文件中讨论的元素可以作为精心设计的研究核心特征。如前所述，本机构将考虑替代的研究设计，但我们建议解释清楚支持替代设计的科学推理（例如，偏倚如何最小化？该研究如何解决安慰剂效应？如何比较对照组与当前患者特征和临床护理标准？）在开始采用替代设计的临床研究之前，FDA鼓励制造商提交Q-申请，以获得此类研究的详细反馈。关于Q-申请的更多信息，请参见指南《医疗器械申请的反馈和会议请求：Q-申请计划》。11

对于所有研究设计，本机构建议收集所有研究受试者的详细基线和人口统计学信息，以便评定研究组的预后因素失衡情况。

E. 研究终点

（2）主要有效性终点

FDA拟将现有BPH指南文件的第V.E(2)节替换为以下建议：

主要有效性终点应具有临床显著性，并应充分描述治疗效果。由于BPH症状的主观性，很难找到一个客观且可重复（即具有较低重测变异性）、对患者具有意义且与病因相关的有效性衡量标准（即具有较低重测变异性）来寻求治疗。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

11<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings->[medical-device-submissions-q-submission-program](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program).

自制定以来，在BPH治疗研究中使用最广泛的主要结局指标是美国泌尿学协会症状指数（AUA-SI）和等效的国际前列腺症状评分（IPSS）。此类指标包括评定与BPH相关的LUT的七个问题（即尿不尽、尿频、尿等待、尿急、尿流无力、紧张和夜尿症）。每个问题采用0-5分制评分，并相加形成0-35分制的最终得分，得分越高，症状越严重。12 IPSS中还包括一个按0-6分制单独评分的疾病特定生活质量问题。此类方法被认为是BPH所致LUT的可靠测量方法，并已通过多种语言验证。13

麻烦的LUT通常是患者寻求治疗BPH的主要原因，大多数用于治疗BPH的器械均为缓解症状而设计。在大多数临床试验中，主要有效性终点应显示症状严重度的改善。具体而言，本机构建议将AUA-SI（或IPSS）相对于基线的改善作为主要有效性终点。

通常情况下，患者无法辨别低于3分的AUA-SI（或IPSS）评分差异。14然而，治疗后最小的临床显著差异取决于基线症状评分。评价用于BPH药物治疗的AUA-SI最小临床显著性差异的研究。据FDA了解，尚未有研究表明在器械治疗后AUA-SI存在最小的临床显著差异。此外，许多试验纳入了多个症状严重度分类的受试者。因此，在器械治疗后很难确定AUA-SI适当的最小临床显著差异。

一项针对中度至重度LUTS男性的研究使用均衡的Likert评分来研究BPH症状变化对患者满意度的影响程度。15该研究确定了AUA-SI在症状严重度分类方面、需达到一定的满意度水平的一系列改善措施。AUA-SI中至少30%的改善措施用于“满意”或“非常满意”等响应。鉴于药物治疗和器械治疗的风险状态不同，该响应水平是可接受的。根据此类文献，本机构建议将超过基线≥ 30%的改善措施作为器械治疗后AUA-SI的最低临床改善措施。高风险器械可能会带来更显著的获益。本机构建议对主动对照试验的主要有效性终点进行为期12个月的分析。对于不包括主动对照的研究设计，本机构建议引入假手术组对照。鉴于在12个月内很难维持假手术组对照组，本机构建议缩短治疗组和假手术组对照组之间进行头对头比较的时间。然而，在假手术组对照试验中，应证明该疗法的疗效在12个月时依旧稳定。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

12 Barry MJ，Fowler FJ Jr，O'Leary MP，Bruskewitz RC，Holtgrewe HL，Mebust WK等人，美国泌尿学协会良性前列腺增生症状指数。美国泌尿协会测量委员会。*J Urol,* 1992, 148:1549.

13 Barry MJ，Adolfsson J，Batista JE等人，良性前列腺增生及其治疗的症状和健康影响的测量。参加：Denis L, Griffiths K, Khoury S et al. (eds).第四届BPH国际磋商会。Plymouth：Plymbridge经销商：1998:265-321。

14 Barry MJ，Willlifred WO，Chang Y等人，临床研究中的良性前列腺增生特定健康状况指标：美国泌尿学协会症状指数和患者可以感知的良性前列腺增生影响指数的变化程度。*J Urol,* 1995, 154:1770-1774.

15 Roehrborn CG，Wilson TH，Black LK，症状改善措施对中重度前列腺增生患者满意度贡献的量化：来自CombAT试验的4年期数据。*J Urol,* 2012, 187:1732-1738.

AUA-SI（或IPSS）中刺激性和阻塞性症状问题的分离在心理学测量上是有效的，但目前尚不清楚此类分项评分分析是否具有临床显著性。16

本机构认识到，由于特定的器械设计特征或预期的上市声明，其他结局指标也可能是可接受的。例如，阻塞减少的声明可以基于流速改善、“压力/流量”研究（膀胱测压）结果和排尿后残余尿量的记录。如果选择了另一种结局指标，那么必须科学有效地举证证明其适用于该器械。

（3）主要安全性终点

FDA拟将现有BPH指南文件的第V.E(3)节替换为以下建议：

本机构建议根据不良事件的发生率和严重度确定主要安全性终点。然而，如果该器械与特定安全问题相关或旨在缓解特定安全问题，则可一边记录所有不良事件，一边根据与该问题相关的特定不良事件确定主要安全性终点。

为了可靠地收集安全性信息，本机构建议的方案可指导研究员记录所有不良事件，无论申请人认为此类事件是否与器械相关或符合预期。无论研究设计如何，本机构建议在上市前随访期间对受试者进行为期一年的随访，以监测不良事件。本机构建议定期记录以下事件：

* 泌尿生殖系统事件，即与泌尿道和/或周围生殖区域相关的事件；
* 膀胱底、三角区、括约肌和直肠损伤；
* 感染；
* 性功能障碍加重；
* 二期手术干预；
* 所有一过性术后事件；以及
* 死亡。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

16Barry M.J.等人，美国泌尿学协会症状指数中的充盈和排尿症状：在退伍军人事务部对临床诊断为良性前列腺增生的男性进行药物治疗的随机试验中，区分此类症状的价值。*J Urol,* 164:1559-1564, 2000.

不良事件应根据其与器械或程序的相关性及其严重度进行分类（例如，使用最新版本的不良事件通用术语标准17）。该分类应基于预定义的标准，并可由研究员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系统事件的根本起因，本机构建议除非有明确证据证明有其他原因，否则应保守地将事件归类为与器械或程序相关的事件。此外，本机构建议研究员记录各个不良事件的发生时间和解决时间，并注意解决方法。

本机构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的说明性评价，并酌情与对照治疗进行比较。

（4）次要终点

FDA拟将现有BPH指南文件的第V.E(4)节替换为以下建议：

FDA认为次要终点本身不足以充分说明治疗的获益。然而，此类指标可能提供治疗效果的其他特征。具体而言，次要终点可以：

* 提供主要终点的背景和理解；
* 作为复合型主要终点（如使用）的单个组分；
* 有助于理解治疗的作用机制；
* 关联相关子假设（与治疗的主要目的分开）；或
* 用于执行探索性分析。

假设成功达到了本研究的主要安全性和有效性终点，本机构建议分析次要终点，以提供有关器械安全性和有效性的支持性证据支持器械性能（如果计划在标签中做出此类表示）。

虽然可能存在许多拟用于治疗BPH的器械临床研究的次要终点，本机构建议的方案包括以下讨论的终点：

* 前列腺体积：许多治疗BPH的器械，如经尿道微波热疗（TUMT），可以减小前列腺体积。前列腺体积的增加也可以指示BPH的进展。因此，本机构建议在整个研究过程中评价前列腺体积。
* 尿流率测定：BPH患者的尿流率峰值降低是常见现象。本机构建议在每次随访时进行尿流率测定，包括峰值和平均流速、总空隙时间和总空隙体积。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

17 关于更多信息，请参见网址：[https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronicapplications/ ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronicapplications/%20ctc.htm)。

* 空隙后残余（PVR）尿量：PVR通常被认为反映膀胱出口梗阻的严重度。本机构建议在每次随访时测量PVR，以监测由于治疗或疾病进展导致的膀胱排空障碍或改善。
* 生活质量：BPH与生活质量受损有关。因此，本机构建议在研究中引入经验证的针对BPH的生活质量指标。最常用的指标是AUA-SI（或IPSS）问卷中包含的疾病特异性生活质量问题。
* 恢复到“正常”的症状严重度：了解治疗后症状改善到“正常”（即AUA-SI < 8）的受试者比例非常有价值。相反，了解治疗后症状恶化的受试者比例也很重要。因此，本机构建议收集治疗前后AUA-SI评分。
* 性功能和功能障碍：BPH及其许多疗法都会对性功能产生不利影响。因此，本机构建议在每次随访中引入经验证、针对性别的性功能评定指标。
* 建议使用国际勃起功能指数，特别是勃起功能域（IIEF-5）18来评定性功能。最小临床重要性差异（MCID）为4分。19然而，MCID是基线勃起功能的函数。例如，轻度、中度或重度勃起功能障碍男性的MCID分别为2、5或7。如果研究人群仅限于勃起功能障碍的一个亚组（轻度、中度或重度）中的男性，则适合在研究组中使用特定的MCID。但是，如果选择包括两个或两个以上勃起功能障碍范围的男性（例如，轻度和中度、中度和重度，或轻度、中度和重度），则鉴于基线值，使用适当的MCID进行响应者分析更为合适。

关于次要终点统计学分析的建议在现有BPH指南文件的第IV.N节中加以讨论。

G. 统计学假设

FDA拟使用以下建议取代现有BPH指南文件第V.G节：

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

18 Rosen RC，Riley A，Wagner G等人。国际勃起功能指数（IIEF）：评估勃起功能障碍的多维量表。*Urology,* 1997,49:822-30.

19 Rosen RC, Allen KR, Ni X, Araujo AB.国际勃起功能指数量表中勃起功能领域的最小临床重要差异。*Eur Urol,* 2011, 60:1010-1016.

本研究的主要目的直接源自统计学假设，并为研究设计建立了框架。统计学假设也用于计算样本量，并有助于确定用于分析主要研究终点的统计学方法。因此，在设计关键临床试验并将其纳入方案时，应该制定一个与研究主要目的一致的明确统计学假设。临床研究设计的其他所有要素应与统计学假设一致。

对于非劣效性研究，本机构建议假设引入一个非劣效性界限，而该界限要反映主要有效性终点分析中“临床无显著性”（即“无临床显著性”）的最大可耐受差异。可以通过证明研究器械在安全性方面的显著获益，选择更大的非劣效性界限值。

I. 患者选择标准

FDA拟使用以下建议取代现有BPH指南文件第V.I节：

尽管BPH主要局限于老年男性，但患者人群的年龄和其他基线特征可能会影响不同器械治疗BPH的有效性和安全性。因此，本机构建议一边限制可能混淆数据解读的特征，一边通过选择要接受临床治疗人群的代表，为临床试验制定纳入和排除标准。

本机构建议的方案规定用来确立适当目标人群的纳入标准。具体而言，研究应包括临床诊断为BPH、建议对其进行治疗的男性。本机构建议在制定纳入研究标准时审议以下患者特征：

* 年龄：方案应说明符合入组条件的年龄范围。由于BPH通常只限于老年男性，本机构建议纳入50岁以上的男性。
* 诊断：研究员应将受试者诊断为患有带症状的良性前列腺增生。本机构建议方案中规定的诊断标准与当前的护理标准一致。
* 前列腺大小：通常，治疗BPH的器械专门设计治疗的前列腺体积和长度都是特定的。本机构建议的纳入标准要根据特定疗法的参数，前瞻性地将计划前列腺大小限定在下限和上限范围内。
* 症状严重度：一般情况下，患者因麻烦的症状而寻求BPH的治疗。本机构建议的方案要预先限定一系列AUA-SI（或IPSS）评分，该评分要与器械拟治疗症状的严重度一致。例如，AUA-SI > 20与当前严重BPH的临床限定一致。2012

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

20  Barry MJ，Fowler FJ Jr，O'Leary MP，Bruskewitz RC，Holtgrewe HL，Mebust WK等人，美国泌尿学协会良性前列腺增生症状指数。美国泌尿协会测量委员会。J Urol, 1992, 148:1549.

* 峰值尿流速：尿流速降低表明膀胱出口梗阻，表明患有BPH。本机构建议纳入尿液流速峰值（例如< 12 mL/sec）21指示梗阻的受试者。
* 受试者依从性和适用性：本机构建议招募能够理解所有研究要求且预期寿命长于研究期的受试者。此外，本机构建议招募能够耐受手术的受试者（例如，良好的手术适宜者），并同意方案中规定的基线和随访评价。

研究器械对研究对象存在一些未知风险。因此，患有大量合并症的患者更容易受到影响，应通过适当设计临床试验的排除标准来保护其免受此类未知风险的影响。然而，FDA认识到，治疗BPH的器械可能具有潜在优势，尤其适用于有严重合并症（例如，手术时间较短，局部麻醉代替全身麻醉，出血风险最小）的受试者。如果拟将此类患者纳入研究，本机构建议将此类受试者纳入研究，并明确解释其预期获益和风险。

本机构建议的研究方案限定排除标准，以防止受试者的特征可能会混淆数据的解读，或表明器械会造成过度风险。本机构建议在为研究制定排除标准时审议以下患者特征：

* 混淆情况：本机构建议的方案排除患有任何以下病史的男性，即可能会混淆研究结果，产生可能与BPH混淆的症状，或根据器械设计对患者造成其他风险的疾病。示例包括：
* 心律失常、心脏病，包括充血性心力衰竭、未控制的糖尿病、严重的呼吸系统疾病、已知的免疫抑制或出血性疾病；
* 帕金森病、多发性硬化症、脑血管意外、糖尿病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空隙后残余（PVR）体积> 250 mL；22
* 肾功能受损（即血清肌酐水平> 1.8 mg/dL，或上呼吸道疾病）；
* 确诊或疑似膀胱癌；
* 近期（三个月内）膀胱结石或血尿；

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

21 使用当前技术，需要足够的最小空隙体积（即125 mL）来获得准确的流速测量值。此外，本机构建议根据两个单独的测量值确定基线流速。

22 因为存在混淆问题，急性尿潴留的受试者应排除在外，或作为一个单独的队列进行治疗。

* 尿道狭窄、膀胱颈挛缩或其他可能混淆的膀胱病理学；
* 最近两年内的前列腺炎病史；或
* 活动性尿路感染。
* 前列腺癌：根据直肠指检（DRE）、前列腺活检、经直肠超声（TRUS）或前列腺特异性抗原（PSA）水平，本机构建议的方案排除确诊或怀疑患有前列腺恶性肿瘤的男性。本机构建议的方案包括对所有受试者PSA水平的测试。目前的临床指南表明PSA水平> 10 ng/mL表示患有前列腺癌。本机构建议的方案包括在入组前进行前列腺活检，如果有指征，基于DRE，或者如果受试者的PSA水平> 2.5 ng/mL且≤ 10 ng/mL，并且他的游离PSA <总PSA的25%。23最后，本机构建议遵循上述美国泌尿外科协会（AUA）指南，以帮助根据年龄、种族、家族史确定哪些受试者适合进行前列腺癌筛查。
* 手术史：本机构建议的方案排除有可能混淆研究结果或根据器械设计对患者造成其他风险手术史的男性。示例包括：
* 既往直肠手术（痔疮切除术除外）或直肠疾病史，如果治疗可能导致既往直肠手术部位损伤，例如，如果使用经直肠探头；
* 既往盆腔放疗或根治性骨盆手术；
* 既往前列腺手术、球囊扩张、支架植入、激光前列腺切除术、热疗或任何其他前列腺侵入性治疗；或
* 根据器械设计，在骨盆/股骨区域安装心脏起搏器或金属植入物（除非预先证明了此类植入物的电磁兼容性和安全性）。
* 后续生育能力：如果器械有可能影响生育能力，本机构建议的方案中排除对关注后续生育能力的男性。
* 联合用药：本机构建议的方案排除男性服用影响BPH症状的药物，因为此类药物可能会混淆研究结果。然而，本机构认识到，要求男性停止服用BPH药物参与研究可能会使其面临不良事件的风险，包括LUTS恶化、血尿、感染或尿潴留。此外，将不能或不会停止此类药物治疗的男性排除在外，会排除可能从研究中获益最多的男性。因此，如果男性服用BPH药物，服用剂量在一段适当的时间后保持稳定，并且在整个研究过程中没有变化，除非具备医学许可，那么将这类男性纳入方案是合理的。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

23 本机构认识到，目前临床界对使用PSA筛查前列腺癌和PSA最低正常值实施最佳临床实践的想法存在争议（参见Barry MJ，前列腺癌前期诊断的前列腺特异性抗原检测，*N Engl J Med*，2001年，344:1373-1377；以及“前列腺癌的前期检测（2018年）”，AUA指南，[https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-early-detection-guideline）](https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-early-detection-guideline)。本机构认为将患有前列腺癌的受试者排除在用于治疗BPH的器械的临床研究之外非常重要，因此，建议对PSA采用上述更保守的限值。

BPH药物包括处方药、非处方药和膳食补充剂。如果潜在的混杂药物在临床上适合在进行本研究时服用，本机构建议的方案表明，除非具备医学许可，否则在研究期间不应改变剂量。如果计划将此类药物纳入研究，受试者应在研究前至少服用一段时间（“洗入”），并应指定建议的洗入期。建议的洗入期和洗脱期相同，皆如下所述。如果计划从研究中排除特定药物，本机构建议在招募或治疗受试者后，在方案中规定洗脱期。

例如，本机构建议排除使用以下药物的男性：

* 治疗后一周内服用抗组胺药、抗惊厥药和解痉药，除非有文件证明患者服用相同剂量的药物至少六个月且排尿模式稳定（进入研究或整个研究过程中不应改变或中断药物剂量）；
* 在治疗四周内服用α受体阻滞剂；
* 治疗后两个月内服用抗胆碱药；
* 治疗两个月内服用雄激素和促性腺激素释放激素类似物；以及
* 治疗六个月内服用5-α还原酶抑制剂。

临床研究方案应证明上述未列出药物（例如PDE-5抑制剂、P3激动剂、三环类抗抑郁药）的洗入期或洗脱期是合理的。

在试验过程中接受新BPH药物或增加当前BPH药物剂量的受试者应被视为治疗失败。

M. 治疗后评价

FDA拟使用以下建议取代现有BPH指南文件第V.M节：

本机构建议治疗后评价计划包括整个研究期间，例如治疗后一个月、三个月、六个月和十二个月的多次随访访视。对于热疗器械，本机构建议在治疗后不久（例如，治疗后拔除导管8-10天）根据护理标准进行随访访视。对于可能进行或预期进行上市后研究的器械，本机构建议治疗后评价计划要包括定期随访访视，例如，每年对所有受试者进行一次随访，直到获得上市批准。

方案应明确说明随访计划，并确定计划在每次治疗后评价中进行的所有试验、测量和检查。为确保与研究者和试验地点的一致性，本机构建议所有试验和测量均采用方案中明确规定的公认方法进行。

为了与基线数据进行比较，本机构建议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。此外，本机构建议对照组进行与研究组相同的评价。

本机构建议治疗后评价包括以下试验和评定：

* 体格检查；
* 更新的就医和手术史，包括药物；
* AUA-SI（或IPSS）；
* 生活质量评定；
* 性功能评定；
* 不良事件；
* 尿流率测定，包括预期限定的最小尿量，以确保有意义的分析（例如125 mL）、总尿时间、峰值流速、平均流速和尿后残余体积；
* 所有患者在后期就诊时（例如治疗后6个月和12个月）进行膀胱测压，同时评定膀胱内压和腹内压，以确定逼尿肌压力；24
* 血液和尿液化学性，例如尿液分析、尿液培养、CBC、PSA、BUN、肌酐和电解质；
* 有临床指示时进行活检；
* 在每次随访时酌情进行DRE；
* 治疗后6个月和12个月的TRU（包括前列腺体积和其他相关尺寸的测量）；
* 医学上或技术上有保证的膀胱镜检查；25以及
* 直肠镜检查，如果医学上或技术上有保证，可监测任何观察到的直肠损伤。

除非计划禁止患者关注治疗后的生育能力，否则本机构建议通过评价精液质量和数量来评定器械对后续生育能力的影响。

N. 统计学分析建议

（2）主要终点分析

FDA拟将现有BPH指南文件第V.N(2)节替换为以下建议：

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

24 逼尿肌压力-流量研究应在治疗前评价的患者亚组中进行。

25 对于某些器械，可以接受在亚组中进行膀胱镜随访检查。该亚组应随机选择，以尽量减少偏倚，并由至少30%的研究患者组成。

研究的主要统计学分析通常使用主要终点来评定研究的总体成功或失败。因此，本机构建议在方案中说明并记录此分析的详细信息。为了减少偏倚，本机构建议使用意向治疗（ITT）人群进行主要分析。ITT人群包括随机入组研究的所有受试者，无论受试者是否接受随机分配的治疗。使用ITT人群可以保持患者在（观察到和未观察到的）基线特征方面的可比性。ITT人群通常被视为评价新疗法的首选方法。26

除了ITT分析外，本机构建议的方案指定主要终点的其他分析，以评定研究结果的稳健性。本机构建议进行此类其他分析，以评定结果是否与主要ITT分析的结论一致，从而支持研究结论。应该评定各敏感性分析的基本假设的合理性。本机构建议此类其他分析至少包括以下内容：

* “按方案”人群的分析（例如，按照方案治疗和随访的受试者）；
* 使用预先指定的各种方法对缺失数据进行敏感性分析；
* 纵向或重复指标分析，以评定“治疗后时间”对结果的影响；以及
* 评定各随访期内相对于基线的“显著改善”、“无显著改善”和“更差”的受试者人数。

为了研究主题相关和治疗相关因素对主要安全性和有效性终点的潜在影响，并揭示任何重要的预后因素，本机构建议考虑亚组分析。为了尽量减少与此类分析相关的偏倚，本机构建议的方案预先限定所有重要因素。该类重要因素可能包括但不限于：

* 研究地点；
* 年龄；
* 体重或体重指数；
* 种族；
* BPH症状持续时间；
* BPH的所有基线指数（例如，前列腺大小/体积、峰值和平均流速、PVR、AUA-SI（或IPSS）和BPH特定的生活质量评分）；
* 二次治疗；
* 药物使用；以及
* 重要的器械相关协变量（例如，器械设置、尺寸）。27

（3）次要终点分析

FDA拟用以下建议取代现有BPH指南文件第V.N(3)节：

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

26 Ellenberg JH，Ellenberg JH, Intent-to-treat analysis versus as-treated analysis. Drug Inf J, 1996, 30:535-44.

27 应分析治疗模式的所有特征（例如，尺寸、功率等级、治疗时间）。数据应支持可用的器械尺寸和治疗参数的完整范围。

如果计划将次要终点纳入标签，本机构建议的方案预先限定重要次要终点的统计学分析计划。如果任意次要终点分析旨在支持适应症或说明标签中的器械性能（例如，使用p值或置信区间比较治疗组和对照组），本机构建议在研究方案中预先说明该计划，并提供计划采用的统计学方法的详细说明。本机构建议在计划此类分析时，确保控制总体I类错误率。如果次要终点分析旨在作为探索性分析，或无意支持适应症或器械性能表征，本机构建议提交该分析的简要说明。

通过多项统计学试验支持适应症或器械性能的统计困难之一是将总体I类错误率控制在0.05或以下。有许多有效的多重性调整策略可用于将I类错误率保持在p = 0.05或以下，包括：

* Bonferroni程序；
* 分层封闭测试程序；以及
* Holm递减程序。

因为此类多样性调整策略中的每一个都涉及平衡不同的潜在优点和缺点，所以本机构建议在设计临床研究和预先限定计划使用的策略时仔细审议各个调整策略。本机构建议的方案预先为计划在标签中表示器械性能的每个次要终点设定一个统计学假设。

（4）缺失数据

FDA拟用以下建议取代现有BPH指南文件第V.N(4)节：

缺失数据可能代表潜在偏倚的重要来源。尽管有许多统计学方法可以插补缺失数据，但过多的缺失数据可能会在结果中引入不可接受的不确定性水平，并使研究结论无效。因此，本机构建议尽一切努力通过试验设计和实施来尽量减少数据丢失的发生率。28本机构建议的方案包含以下要素。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

28美国国家研究委员会（2010），“临床试验中缺失数据的预防和处理。”临床试验缺失数据处理小组。国家统计委员会，行为和社会科学及教育司。华盛顿特区：国家科学院出版社。

尽量减少漏访和支架脱落的措施：本机构建议通过研究设计，减少缺失数据。待议策略包括激励患者继续参与研究，例如，用于控制患者在完成随访之后切换到研究器械或评定主要有效性终点的随机化分组（如2:1）方案或选项。本机构建议在方案中说明在研究过程中如何为监测和减少患者支架脱落的发生率，如监测活动、对受试者的特殊激励措施、如何告知受试者受访计划以及具体如何联系漏访的受试者（例如电话、明信片、联系近亲）；以及

记录缺失数据原因的工作：本机构建议确立记录步骤：

* 每次漏访的原因，例如，并发症、难以到达现场；
* 每次支架脱落的原因，例如，寻求替代治疗、并发症或器械不耐受、对器械不满意、离场；以及
* 死亡原因，例如尸检报告或死亡证明。

为了便于对所有研究中受试者进行全面、详细的统计，本机构建议在研究期间收集关于每个受试者随访状况的完整信息。由于随访失败不利于得出关于器械长期安全性和有效性的结论，因此本机构建议在研究过程中将随访失败率限制在20%以下。

方案应规定计划如何处理主要分析中缺失的主要有效性终点数据。为了在主要终点数据缺失的情况下进行ITT分析，本机构建议对缺失数据使用多重插补等现有统计学方法。29由于此类方法通常涉及关于缺失数据机制的假设，因此应评定假设的合理性。应按照第V.N(2)节所述进行敏感性分析，比较在关于缺失数据机制的各种假设下获得的结果。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

29 美国国家研究委员会（2010），“临床试验中缺失数据的预防和处理。”临床试验缺失数据处理小组。国家统计委员会，行为和社会科学及教育司。华盛顿特区：国家科学院出版社。

附录1

FDA拟将现有BPH指南文件附录1中的表格替换为下表：

|  |  |
| --- | --- |
| **偏倚来源** | **常见减小偏倚的方法** |
| 当具有一个或多个重要预后因素的患者在其中一个对照组中出现的频率高于其他对照组时，就会出现**选择偏倚**。 | * 随机化
* 客观诊断和结局指标
* 同质研究人群
* 预定的方案、终点和统计学计划
 |
| 当研究员有意或无意地偏袒一个研究组而牺牲其他研究组时，就会出现**研究员偏倚**。 | * 设盲
* 预定的方案、终点和统计学计划
 |
| **评价者偏倚**其实是一种研究员偏倚，当测量结局变量的人有意或无意地记录了有利于一种干预而不太利于另一种干预的测量结果时就会发生评价者偏倚。具有主观终点（如生活质量）的研究特别容易受到这种形式偏倚的影响。 | * 设盲
* 客观诊断和结局指标
 |
| **安慰剂或假效应**也是一种偏倚，当暴露于非活性治疗的患者认为其正在接受干预治疗，并随后显示或报告改善措施时，就会发生这种偏倚。 | * 纳入假对照组
* 随机化
* 设盲
* 客观诊断和结局指标
 |
| 当未报告随访受试者出现与报告随访受试者不同的结局时，**缺失数据**可能会引入偏倚。 | * 完成随访后，为假对照组患者选择有源器械
* 文件和已强化的合规性
* 计划进行敏感性分析
 |

