**评价和报告医疗器械临床研究中的年龄、种族和民族数据**

**行业及食品药品监督管理局工作人员指南草案**

***指南草案***

#### 本指南草案公布的目的仅用于征询意见、建议用途。

#### 文档于2016年6月20日发布。

关于本草案文件的任何评论及建议，请于联邦公报刊载草案文件发布通知的90天内提交。电子评论请提交至[http：//www.regulations.gov。](http://www.regulations.gov/)书面评论请提交至食品药品监督管理局案卷管理科（HFA-305），5630 Fishers Lane, rm.1061, Rockville, MD 20852.所有评论应当注明案卷编号，该编号列于宣布提供指南的联邦公告中。

针对本文档的问题，请致电CDRH，电话：301-796-5900联系或联系Katherine Kim（[KatherineD.Kim@fda.hhs.gov](mailto:KatherineD.Kim@fda.hhs.gov)）或Kathryn O'Callaghan（[Kathryn.O’Callaghan@fda.hhs.gov](mailto:Michael.Nilo@fda.hhs.gov)）；针对器械评价办公室特定问题，请联系Owen Faris（[forOwen.Faris@fda.hhs.gov](mailto:Owen.Faris@fda.hhs.gov)）；针对统计学特定问题，请联系Lilly Yue（[VitroLilly.Yue@fda.hhs.gov](mailto:Lilly.Yue@fda.hhs.gov)），针对诊断和放射卫生特定问题，请联系Sahar Dawisha（[Sahar.Dawisha@fda.hhs.gov](mailto:Sahar.Dawisha@fda.hhs.gov)）； 针对流行病学特定问题，请联系Nilsa Loyo-Berrios（[Nilsa.Loyo-Berrios@fda.hhs.gov](mailto:Nilsa.Loyo-Berrios@fda.hhs.gov)）。

针对本文档的问题，请致电联系交流、外联和开发办公室（CBER），电话：1800-835-4709或240-402-8010。

##### working cdrh logo blue copyCBER Logo美国卫生和人类服务署

**食品药品监督管理局**

1. **器械与放射卫生中心**

**生物制剂评价和研究中心**

**前言**

**附加副本**

附加副本可从互联网获得：您还可以向[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)发送电子邮件请求，以接收本指南副本。请使用文档编号1500626来注明您所要求获得的指南。

可通过提交书面请求至10903 New Hampshire Ave.，Bldg. 71，Room3128，Silver Spring，MD 20993-0002或致电1-800-835-4709或240-402-8010或发送电子邮件至[ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)从生物制剂评价和研究中心（CBER），交流、外联和开发办公室（OCOD）获得附加副本或访问以下网址：[http：//www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Gui](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm)da[.nces/default.htm](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm)。

目录

**[I.](#_Toc498097916)****[引言](#_Toc498097916)** [5](#_Toc498097916)

**[II.](#_Toc498097917)****[范围](#_Toc498097917)** [6](#_Toc498097917)

**[III.](#_Toc498097918)****[背景](#_Toc498097918)** [7](#_Toc498097918)

[A. 2012年食品药品监督管理局安全与创新法案（FDASIA）第907条 8](#_Toc498097919)

[B. 术语 8](#_Toc498097920)

[（1） 年龄 8](#_Toc498097921)

[（2） 种族和民族 9](#_Toc498097922)

[C. 为什么要考虑年龄、种族和民族差异 10](#_Toc498097923)

[（1） 年龄 10](#_Toc498097924)

[（2） 种族和民族 11](#_Toc498097925)

[D. 临床试验应涉及年龄、种族和民族亚组 11](#_Toc498097926)

[（1） 招募障碍 12](#_Toc498097927)

[（2） 招募资源 13](#_Toc498097928)

**[IV.](#_Toc498097929)****[实现适当招募的建议](#_Toc498097929)** [14](#_Toc498097929)

[A. 考虑潜在的年龄、种族和民族差异 15](#_Toc498097930)

[（1） IDE研究设计，早期招募阶段 15](#_Toc498097931)

[（2） 上市前提交阶段 16](#_Toc498097932)

[（3） 上市后提交阶段 16](#_Toc498097933)

[B. 规划不同的研究招募 16](#_Toc498097934)

[（1） IDE研究设计，早期招募阶段 16](#_Toc498097935)

[（2） 上市前提交阶段 18](#_Toc498097936)

[（3） 上市后提交阶段 18](#_Toc498097937)

[C. 研究随访的考虑因素 19](#_Toc498097938)

**[V.](#_Toc498097939)****[研究设计、分析和研究结果说明中考虑年龄、种族和民族](#_Toc498097939)** [20](#_Toc498097939)

[A. 评估年龄、种族和民族人口统计学亚组间的异质性 21](#_Toc498097940)

[（1） IDE研究设计，早期招募阶段 21](#_Toc498097941)

[（2） 上市前提交阶段 22](#_Toc498097942)

[（3） 上市后提交阶段 22](#_Toc498097943)

[B. 设计研究：亚组特定统计要素的建议 23](#_Toc498097944)

[（1） 预期存在亚组差异时的建议 23](#_Toc498097945)

[（2） 预先指定异质性评估的建议 23](#_Toc498097946)

[（3） 比较和单组研究的附加设计建议 24](#_Toc498097947)

[（4） 诊断器械的特殊研究设计考虑因素 24](#_Toc498097948)

[C. 完成研究：亚组特定数据的分析建议 24](#_Toc498097949)

[D. 解释年龄、种族和民族特定数据 26](#_Toc498097950)

**[VI.](#_Toc498097951)****[在提交给本机构的提交材料中提交年龄、种族和民族数据并在公开文件中进行报告的建议](#_Toc498097951)** [26](#_Toc498097951)

[A. 招募人口统计数据、基线特征和共病 27](#_Toc498097952)

[（1） IDE研究设计，早期招募阶段 28](#_Toc498097953)

[（2） 上市前提交阶段 28](#_Toc498097954)

[（3） 上市后提交阶段 28](#_Toc498097955)

[B 年龄、种族和民族结局（安全性或有效性或可能收益（对于HDE）） 29](#_Toc498097956)

[（1） 上市前提交阶段 30](#_Toc498097957)

[（2） 上市后提交阶段 31](#_Toc498097958)

[附录1 - 决策框架 32](#_Toc498097959)

**[图2：单组研究人口统计学亚组特定统计学分析的建议（客观性能标准，性能目标，观察性研究）](#_Toc498097960)** [34](#_Toc498097960)

**评价和报告医疗器械临床研究中的年龄、种族和民族数据**

**行业及食品药品监督管理局工作人员指南草案**

|  |
| --- |
| ***本指南草案代表FDA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，则可以使用该方法。如果您想讨论另一种方法，请联系FDA负责实施本指南的人员。*** |

1. **引言**

本指南旨在概述FDA的期望并在医疗器械临床研究中的年龄、种族和民族数据评价和报告方面提供建议。此类建议的主要目的在于提高医疗器械在特定年龄、种族和民族中的相关性能数据的质量、一致性和透明度。对此类数据进行适当评价和报告有益于患者、临床医师、研究人员、监管机构等。此外，临床试验应包括可反映预期使用人群的不同人群。一般来说，为使一般人群的治疗效果估计无偏倚，申办方应制定策略，招募不同人群（包括相关年龄、种族和民族亚组的代表性比例），使得招募人群与器械的预期使用人群一致。本指南草案提供可帮助申办方制定此类策略的建议和考虑因素。

定稿后，本指南将FDA指南“*评价医疗器械临床研究中的性别特定数据*”[[1]](#footnote-0)中规定的政策推广至其他人口统计学年龄、种族和民族亚组。FDA打算将最终内容整合到最终指导性文件中。定稿后，本指南还将扩展和补充FDA指南“收集临床试验中的种族和民族数据”，其中，该指南建议，在收集和报告临床试验中的种族和民族信息时，应使用管理与预算办公室（OMB）制定的标准化方法。[[2]](#footnote-1)

本指南的具体目标是：

1. 鼓励在器械研究设计阶段收集并考虑年龄、种族、民族和其他相关协变量（如体型、生物标志物、骨密度等），其中器械在此类群体中的安全性、有效性（可能收益（对于HDE））或收益风险特征预期有所不同；
2. 概述研究亚组数据的推荐分析，以及在解释总体研究结局时考虑人口统计数据的框架；以及
3. 说明FDA希望在核准和许可医疗器械的总结和标签中报告年龄、种族和民族特定信息。

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“应当”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

1. **范围**

本指南适用于提供临床信息来支持上市提交材料的器械，无论该提交材料是上市前通知（510（k））、上市前批准（PMA）申请、自动III类指定（从头请求）评价还是人道主义器械豁免（HDE）申请。除非另有规定，本文所含建议也适用于批准后研究提交材料和上市后监测研究。

年龄、种族和民族不是唯一可以影响器械性能的人口统计变量。虽然本指南侧重于年龄、种族和民族的影响，但其中一些建议也可用于促进研究招募和充分考虑到其他人口统计变量（如性别[[3]](#footnote-2)和地理位置（例如农村））的数据分析。评价医疗器械的安全性和有效性（或可能收益（对于HDE））时，情感、体能、感觉和认知能力等患者特征往往是重要变量； 但本指南将不会涉及此类变量。有关此类用户考虑因素的更多信息，请参阅*[家用器械的设计考虑因素指导性文件](http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm331681.pdf)*[[4]](#footnote-3)[。](http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm331681.pdf)

人口统计变量对器械安全性、有效性（可能收益（对于HDE））或收益风险特征的影响可能更适用于某些类型的产品或疾病。例如，在将某些皮肤病学器械用于特定种族或民族人群时，可能需要考虑不同因素。同样，在将某些骨科器械用于特定年龄组时，也可能需要考虑不同因素。仅针对某些群体（例如，儿科）的器械研究一般无法解决预期使用人群以外的群体结局的潜在差异。此外，一些体外诊断（IVD）器械临床研究是针对未确定的剩余样本进行的，因此可能无法获得年龄、种族或民族等人口统计学信息。因此，在此类案例中，无法评价年龄、种族和民族数据。一般来说，如果治疗效果预期在年龄、种族或民族群体中存在临床相关差异，则应在研究设计中考虑此类效果，并在器械标签中适当报告。

FDA建议使用本指导性文件补充其他适用的FDA指南，特别是任何相关的器械特定指南及FDA指南“收集临床试验中的种族和民族数据”。[[5]](#footnote-4)建议咨询FDA的主要审查部门和科室。[[6]](#footnote-5)

1. **背景**

先前的机构法规和/或政策也强调了本指南中描述的某些要素。近几十年来，本机构以及一般医学界对临床研究中年龄、种族和民族的看法已经改变。

在制定本指南规定的政策之前，FDA公开征求了各种专家和利益相关方对医疗器械临床研究中的年龄、种族和民族数据研究和评价的意见。2015年4月9日，医学研究所召开了公众研讨会，研讨会设计各种政府机构、医师专业协会和患者利益团体，旨在讨论用于确保临床试验的多样性、包容性和有意义参与的策略。[[7]](#footnote-6)本指导性文件反映了本公共论坛和其他公共论坛中提出的建议。本指导性文件旨在为临床研究设计、实施和报告提供指导，以改善有关核准和许可新型医疗器械的安全性和有效性（或可能收益（HDE））的年龄、种族和民族信息。

## 2012年食品药品监督管理局安全与创新法案（FDASIA）第907条

2012年食品药品监督管理局安全与创新法案（FDASIA）第907条要求本机构发布并向国会提供报告，并附上行动计划，计划需概述“提高产品安全和有效性数据【或可能收益（对于HDE）】总结和标签中人口统计学亚组【包括性别、年龄、种族和民族】数据分析的完整性和质量的建议；标签中纳入此类数据或缺乏此类数据的建议；以及提高此类数据对患者、医疗卫生提供者和研究人员的公众可用性的建议。”在该行动计划中，CDRH承诺制定本指南草案，以帮助提高医疗器械临床研究的人口统计学亚组数据的完整性、质量和公众可用性。[[8]](#footnote-7)

## 术语

### （1） 年龄

评价年龄特定数据时，临床研究应计划根据疾病状况将受试者分入不同年龄组。标准化年龄类别可能不适合所有器械；但应考虑更多离散的年龄分组。例如，在分析时，您可以将老年患者进一步分为65-74岁的患者和75-84岁的患者，而不仅仅按照年龄大于/小于65岁来进行分组。

由于医疗器械和诊断学各不相同，所需考虑的因素也各不相同，FDA并未界定老年人群的具体年龄。但本机构建议根据相关疾病特征对年龄进行分层（例如65-74岁，≥75岁）。

器械法规规定，儿科人群是指22岁以下的任何患者。[[9]](#footnote-8)应注意的是，该定义可能与药品和生物制剂法规不同，但就本指南而言，应使用21 CFR 814.3（s）中的儿科患者定义。可按照本指南所述将该人群进一步细分为几个年龄组或根据适当的发展里程碑进行细分。[[10]](#footnote-9)

### （2） 种族和民族

根据FDA指南“收集临床试验中的种族和民族数据”[[11]](#footnote-10)，患者可以使用民族和种族类别（例如西班牙裔白人，西班牙裔黑人）进行自我标识。该指南规定：“管理与预算办公室（OMB）已声明其种族和民族类别并非人类学或科学指定，而是用于描述美国社会的社会文化建构的类别。卫生和人类服务署（HHS）要求其机构使用此类标准化类别报告统计信息的原因在于此类类别与评估各种健康相关数据（包括公共健康监测和研究）相关。”FDA接受含有临床研究数据并将民族和种族人口统计数据作为一个类别或分别收集的申请，尽管一般要求分别收集民族和种族数据。

根据疾病或病症类型，可能需要更详细的种族数据（例如，如果病症在德系犹太人或汉族人来说中更普遍或具有不同病程）。此外，FDA承认，根据研究人群类型，可能存在其他民族和种族类别，例如其地点和患者在美国境外（OUS）的全球研究。类别和识别方法应在研究方案中定义。

收集和汇总OUS研究地点的数据可能会导致混杂的民族和护理标准问题。OUS地点对种族和民族的分类方式可能与美国地点不同或对某些种族和民族组的定义方式可能与美国地点不同（例如，欧洲和美国数据中的“白种人”与“白人”）。此外，OUS地点的护理标准可能不具等同性。由于存在此类差异，难以汇总OUS地点的种族和民族亚组数据。

## 为什么要考虑年龄、种族和民族差异

### （1） 年龄

如果要正确表征器械在患者人群中的安全性和有效性（或可能收益（对于HDE）），必须要考虑不同年龄人群，特别是临床试验中代表性不足的儿科和老年患者。根据2013年FDASIA 907报告[[12]](#footnote-11)，在报告评价的核准PMA中，仅有40％公开报告了对结局数据进行的年龄分析。可用的年龄信息量不一致，且通常不够详细，使得无法分析与年龄相关的器械性能。提交材料中提供年龄描述性统计信息的方式（例如，平均值、中值、标准偏差、分布）可能会影响数据解释。如果器械可能用于老年和儿科人群，必须适当研究器械在此类人群中的应用。

老年患者和儿科患者通常具有共病、伴行疗法或可与研究器械影响相互作用和影响器械性能的发育考虑因素。老年患者可能具有可能影响医疗器械性能的年龄相关协变量，例如骨密度、代谢、消化、滑液等特征。同时，医疗器械可能具有不同的积极或不利影响，或以其他方式影响儿科患者的发育，尽管其可能不会影响成年人。例如，由于植入物尺寸过大，可能不建议在某些儿科亚组中使用耳蜗植入物，或者由于儿童正处于神经发育阶段，该植入物可能不适用。[[13]](#footnote-12)在使用人工晶状体治疗视力下降的案例中，器械使用也可能改善幼儿未来的视力发育。[[14]](#footnote-13)因此，重要的是要始终考虑年龄对器械效果的潜在影响，并进行相应研究和分析。

FDA提供儿科人群亚组（例如初生儿、婴儿、儿童和青少年）的医疗器械开发指南。目前，FDA正在制定若干与器械有关的方案，旨在应对儿科亚群的挑战。2007年，国会颁布了“儿科医疗器械安全与改进法案”（PMDSIA），以补充“食品药品监督管理局修正法案”（FDAAA）[[15]](#footnote-14)，其中规定，FDA可酌情推断成人数据。

PMDSIA还要求某些医疗器械申请描述遭受器械旨在治疗、诊断或治愈的疾病或病症的任何儿科亚群以及受影响的儿科患者人数（如果随时可用）。[[16]](#footnote-15)FDA已发布指导性文件，概述了本规定的执行情况。[[17]](#footnote-16)

### （2） 种族和民族

虽然美国人群的人口统计学正在发生变化，但临床试验中的多样性仍然不足，且分析和报告不一致使得有关器械在不同民族和种族群体中的性能的公开数据持续缺乏。2013年FDASIA 907报告表明，公共报告的医疗器械种族和民族数据明显不足。[[18]](#footnote-17)在所审查的研究中，仅有27％含有种族或民族亚组分析，且仅有16％含有关于种族或民族分析的公开声明。

有几种器械的效果差异与种族和民族相关。例如，皮肤结构和生理学上的差异可能会影响对皮肤病和局部应用产品的反应。[[19]](#footnote-18)已发现种族和民族群体中的透析患者死亡率具有差异。[[20]](#footnote-19)FDA鼓励申办方根据2005年指导性文“种族和民族数据收集件”中的建议收集种族和民族数据。[[21]](#footnote-20)

## 临床试验应涉及年龄、种族和民族亚组

重要的是，临床试验应包括可反映预期人群的不同人群，特别是此类群体中的安全性、有效性（可能收益（对于HDE））或收益风险特征预期存在临床相关差异时。一般来说，为使一般人群的治疗效果估计无偏倚，申办方应制定策略，招募不同人群（包括相关年龄、种族和民族群体）。

如果可能，应在整个招募地点招募不同人群，特别是在手术或操作员技能可能至关重要的研究中。如果在一个地点招募的患者主要由一个人口统计学亚组组成，则可能会错误地将器械性能或手术技能差异归因于人口统计学亚组；在规划和分析试验时应考虑这一点。

一般来说，研究方案应提供预先指定的统计计划，用于解决本指南中概述的此类问题和其他问题。非计划性亚组分析或样本量不足的分析通常不足以支持标签中关于器械安全性或有效性的声明。但是，将考虑器械的整体收益风险特征。

### （1） 招募障碍

将代表与器械预期使用人群一致的年龄、种族和民族群体范围的参与者招入临床研究可能会带来附加挑战。少数民族和老年及儿科患者参与率较低的原因有很多。[[22]](#footnote-21)2009年，FDA向国会发布了一份报告，报告指出了临床药品试验中已确定的招募障碍，并提供了有关如何解决某些人群在临床试验中的参与率严重偏低的建议，特别是此类人群受到所评价疾病严重影响或可能因其遭受不良结局的试验。[[23]](#footnote-22)FDA认为，大部分信息与医疗器械临床试验相关。

以下为潜在招募障碍：

* 对不同年龄、种族和民族群体参与临床研究的主要障碍缺乏了解；
* 意外排除不同年龄、种族或民族群体的入选/排除标准（如非裔美国人的肌酐水平）[[24]](#footnote-23)；
* 对疾病病因学和病理生理学差异缺乏了解可能导致对特定人口统计学亚组的诊断不足和转诊不足；
* 与治疗组有关的患者问题、随机化、可能的副作用、隐私和对临床试验伦理学的历史误解；
* 研究者与患者之间的语言、文化和健康素养差距；
* 研究者和申办方避免特定年龄、种族或民族的患者，因为其认为招募和保持参与的难度更高且成本更高；
* 研究者所承担的压力，致使其迅速招募患者，而未考虑人口统计特征；
* 研究者认为将某些人口统计群体招入临床试验会导致一些伦理问题；
* 试验后勤（如交通运输，儿童保育）可能会严重影响特定年龄、种族和民族群体完成研究随访的能力；
* 显著的退出率和失访率[[25]](#footnote-24),[[26]](#footnote-25)；以及
* 研究地点的类型或位置可能会限制特定年龄、种族或民族群体的参与。

### （2） 招募资源

如果持续招募数据表明参与研究的某些亚组的人数不足，则申办方应研究参与人数较少的原因，并考虑使用第IV部分的方法来加强招募。评价人口统计分布是否因关键时间点（例如，在筛选，评估学习纳入/排除标准，经同意之后，以及在各种随访时间点）的变化而变化可提供一定帮助。获得有关研究筛选，入学和随访关键时间点的人口统计分布变化的信息有助于了解此类群体参与率较低的根本原因。这可能有助于确定显着减少招募年龄、种族和民族亚组的障碍的方式，并提高其他研究参与者亚组的招募率和研究保留率（例如，灵活安排随访行程并考虑在预约期间提供儿童或老人照看服务）。可以根据人口统计分布信息更改研究方案和知情同意书，但需适当通知并获得IRB和FDA的批准（如果需要）。

在确定用于适当招募人口统计群体的最佳规范时，申办方应考虑参考美国国立卫生研究院开发的资源，[[27]](#footnote-26), [[28]](#footnote-27), [[29]](#footnote-28), [[30]](#footnote-29)与学术和合同研究组织进行讨论，参考高招募率临床研究地点的规范，并就此类技术向研究者提供培训。以下第IV节将讨论用于增加不同研究人群入选率的策略的一些具体示例。

1. **实现适当招募的建议**

历史上，多数医疗器械临床研究所招募的年龄、种族和民族亚组比例无法反映潜在疾病在受影响人群中的分布。这种情况可能会引起一些问题，因为如果没有产品在相关亚组中的应用的临床经验或此类经验有限，则检测治疗反应差异的能力将会显著降低。此外，这种情况还可能使得有关在年龄、种族和民族亚组中使用医疗器械的风险和收益的可用数据严重缺乏。因此，临床试验必须包括可反映预期人群的不同人群（如果可能和适用）。

一般来说，为使一般人群的治疗效果估计无偏倚，在理想情况下，申办方应招募代表性比例的与器械预期使用人群一致的年龄、种族和民族亚组，或在研究计划中说明招募标准如何实现预期或受影响人群的合理代表。

在已知疾病科学或先前的临床研究结果表明一个或多个年龄、种族或民族亚组的收益或风险存在临床相关差异的情况下，申办方应招募足够数量的该人口统计学亚组，以支持稳健性分析（即，足以满足年龄、种族或民族特定声明结局的样本量）。

为了克服进行适当的代表性招募时可能出现的一些障碍，FDA建议申办方在制定其器械开发计划时考虑以下因素。

## A. 考虑潜在的年龄、种族和民族差异

为了了解可能与器械的临床评价相关的年龄、种族和民族差异，本机构建议，对于器械旨在治疗或诊断的疾病或病症，您应该确定并考虑：

* 年龄、种族和民族特定流行率（如果已知）；
* 年龄、种族和民族特定诊断和治疗模式（如果已知）；
* 目标适应症的以往研究中入选的年龄、种族和民族亚组的比例（如果已知）；以及
* 任何已知的临床相关的年龄、种族和民族特定安全性或有效性（或可能收益（对于HDE））结局差异。

如果可以获得证明此类方面存在年龄、种族和民族差异的信息，您应在研究方案和提交文件中提供此类信息，如下部分所述。FDA认识到，一些器械开发方案仅提供了有限的此类信息（例如，基于对未标识且未标注样本进行测试的方案）。

### （1） IDE研究设计，早期招募阶段

您应提供上述信息作为研究计划风险分析部分的一部分（请参见21 CFR 812.25（c））。本机构还建议您在研究方案和研究者培训材料中总结此类信息，说明招收适当比例的年龄、种族和民族亚组的重要性。对于已根据批准（或条件性批准）IDE进行招募的研究，如果未适当招募年龄、种族和民族亚组，应该与FDA讨论，确定将此类新信息传达给研究者以及如何在不会使研究产生偏移的情况下进行使用的适当途径。

### （2） 上市前提交阶段

您应该在上市申请中包含临床调查结果的部分提供此类信息。您的510（k）总结和标签中也应总结任何已知的，临床相关的，疾病病程、结局或收益风险特征的年龄、种族和民族差异（详见下文第VI节）。

FDA工作人员应将此信息纳入PMA安全性和有效性总结，HDE安全性和可能收益总结以及从头决定总结，并在FDA网站上公布。

### （3） 上市后提交阶段

如果强制要求进行上市后研究，则您应该在中期报告和最终报告的结果部分提供此类信息。如果可用的背景信息或临床研究结果表明，疾病病程、结局或收益风险特征方面存在临床相关的年龄、种族和/或民族差异，您还应提交修订后的标签以纳入此信息。

## B. 规划不同的研究招募

下述方法旨在增加年龄、种族和民族亚组在研究中的参与率，使得参与人群与器械预期使用人群一致。一般来说，如果治疗效果预期在年龄、种族或民族群体中存在临床相关差异，则应在研究规划中考虑此类效果其中一些方法也可以用于增加其他代表性通常不足的群体的参与率。除FDA指南“医疗器械初步临床研究的设计考虑因素”中强调的因素外，还应考虑此类方法。[[31]](#footnote-30)

### （1） IDE研究设计，早期招募阶段

您应该根据第IV.A节提供的上下文信息制定和描述计划，以便前瞻性地将适当人口统计学亚组纳入研究。（例如，符合预期使用人群，包括器械旨在治疗或诊断的疾病或病症的年龄、种族和民族流行率（如果已知））为了增加相关年龄、种族和民族亚组的参与率，可以考虑下述方法，并适当注意避免引入偏倚或危害数据有效性。

* + 1. 扩大可帮助招募年龄、种族和民族亚组的研究地点范围（例如社区诊所、疗养院、儿科医院、少数民族医疗卫生提供者团体、城市医院）。
    2. 考虑研究招募、知情同意书和患者资料的替代交流策略（例如，社区组织，宗教场所，以多种语言提供并附有文化参考资料的患者阅读材料，视力障碍和听力障碍者住宿）。
    3. 如果年龄、种族和民族亚组预期可从器械中受益或差别受益，但可能不符合某些研究招募标准，请考虑修改招募标准（如果适用），或考虑在收集器械在特定年龄、种族和民族亚组中的应用数据时使用招募登记册或并行队列（例如儿科注册表）。
    4. 考虑制定规定，鼓励招募与预期使用人群一致的各种相关年龄、种族和民族亚组。
    5. 考虑研究年龄、种族和民族亚组或其他关键人口统计学亚组的招募人数较少或未招募此类亚组的原因（例如，考虑定期针对所有已筛选但未最终纳入研究的患者评价筛选日志，以确定和解决产生多样化招募障碍的根本原因）。[[32]](#footnote-31)
    6. 考虑根据先前信息或在研究中收集的信息在继续研究中重点招募年龄、种族和民族亚组。[[33]](#footnote-32)
    7. 考虑通常可增加招募率和保留率的因素，例如社区或当地医疗卫生医生参与招募或转介患者，补偿费用（例如运输成本），以及与研究参与者保持沟通（例如，向参与者发送时事通讯以保持兴趣）。
    8. 考虑灵活安排随访行程，以及在预约期间提供儿童或老人照看服务，或提供符合受试者日程安排（包括晚上和周末）的各种机会。
    9. 对于体外诊断试验和诊断器械，考虑入选在截止选择和确认阶段从每个年龄、种族和民族亚组采集的样品。

### （2） 上市前提交阶段

在上市前提交材料中，您应该讨论研究结果（与安全和/或有效性或与可能收益（对于HDE）有关），并描述亚组中任何已知的临床相关年龄、种族和民族差异如何促使某些亚群中出现收益风险特征差异。

在确定上市器械前是否需要收集其他数据以便解决临床重要问题时，应考虑上市批准/许可是否适用于一般人群，并进行上市后研究，获得有关任何观察到的年龄、种族或民族亚组差异的其他信息，或考虑现有结果是否支持特定年龄、种族或民族亚组的上市批准/许可，但可能需要收集其他上市前数据来将效果推广到更广泛的预期使用人群。

如果在批准或许可器械之前需要收集其他数据，FDA可能会建议您考虑制定规定，鼓励招募各种年龄、种族和民族亚组（例如，修改招募标准以研究特定亚群的结局）。在此类情况下，本机构建议您与FDA讨论，确定用于避免引入偏倚或危及数据有效性的策略。

### （3） 上市后提交阶段

本机构建议您考虑未决问题是否需要在特定年龄、种族和民族亚组中进行上市后评价。例如，如果上市前临床研究表明年龄、种族和民族亚组中可能存在临床相关结局差异，或如果潜在疾病或可能影响安全性或有效性（或可能收益（对于HDE））的伴行治疗或疗法反应中存在已知的亚组差异，则可能需要收集上市后数据。

在此类情况下，FDA可能会确定是否需要在上市后对特定年龄、种族和民族亚组进行额外研究。

您应制定并描述用于根据上述未决问题和/或根据第IV.A节提供的上下文信息，收集任何强制性上市后研究中的适当人口统计学亚组上市后数据的计划。（例如，符合预期使用人群，包括您的器械旨在治疗或诊断的疾病或病症的年龄、种族和民族流行率（如果已知））

为了增加年龄、种族和民族亚组的参与率，本机构建议采取第IV.B.1节规定的方法。

## C. 研究随访的考虑因素

本机构还建议申办方和临床研究者考虑下述方法，以帮助避免或减少受试者失访（不论年龄、种族或民族亚组如何）。虽然不论年龄、种族或民族亚组如何，对于所有患者均需担忧适当的研究行为和随访，但有关退出研究和失访的担忧可能会阻碍研究入选少数民族和老年患者。以下考虑因素不是监管要求； 相反，其代表了良好临床研究原则，可以改善整个研究期间的多样化参与。本机构鼓励申办方和临床研究在适当时考虑此类因素。

申办方应考虑：

1. 制定随访计划，详细说明随访目标，定期随访频率，代理人联系方式，以及失访患者的数量和联系方式。
2. 证明受试者仍持有兴趣（例如，向参与者发送时事通讯以保持兴趣）。
3. 密切监测随访率，以便尽快确定和解决随访问题。
4. 报告受试者问责数据作为研究报告的一部分。

研究者应考虑：

1. 在研究招募前参加文化能力培训。
2. 在获得知情同意书和随访期间告知受试者接受随访的重要性。
3. 提醒受试者即将到来的定期随访。
4. 试图找到/再次随访丢失定期临床探访的病人。
5. 获取可在无法联系研究对象时使用的代理人信息。
6. 要求在研究中途退出的受试者提供退出理由，并询问研究者在研究随访结束后是否可以再次与其联系，以评估器械经验。
7. 证明参与者持有兴趣（例如，手术后的电话随访，特别是器械为植入式器械时）。
8. **研究设计、分析和研究结果说明中考虑年龄、种族和民族**

年龄、种族和民族群体间存在可能影响安全性和有效性（或可能收益（对于HDE））的内在和外在生物学差异（包括性腺发育、皮肤纹理、皮肤颜色、激素水平、代谢、退行性疾病、骨密度、细胞受体等）。例如，由于儿科患者比成人更具辐射敏感性（即每单位剂量的电离辐射的癌症风险更高），需特别关注医学成像程序期间儿科患者的电磁辐射接触量。[[34]](#footnote-33)此外，年龄、种族和民族可能会在个体与其环境的相互作用中发挥作用，这反过来可能会影响个体健康。例如，间歇接触强紫外照射（例如晒黑床）并导致晒伤会增加黑色素瘤风险，特别是在儿童期和青少年时期。[[35]](#footnote-34)

由于对安全性和有效性的潜在影响（或可能收益（对于HDE）），除非研究器械仅可用于一个年龄、种族或民族群体（如新生儿器械），否则应在研究设计和结果分析中考虑年龄、种族和民族群体间的数据差异（如果适用）。

其他可能与年龄、种族或民族差异相关的患者特征（例如体型、饮食、骨密度、菲氏量表）有时可以解释临床结局的某些明显差异。如果风险所评价亚组之间存在差异，FDA建议申办方研究是否可以使用其他患者特征解释差异。这将帮助用户识别可以据此作出个人决策的特征。

如第III.B.节所述，人口统计数据可以以各种方式收集和分类。分类方案可能影响分析（例如，取决于年龄是否被视为类别变量或连续变量）。

## A. 评估年龄、种族和民族人口统计学亚组间的异质性

年龄、种族或民族亚组间的安全性和有效性（或可能收益（对于HDE））可能存在显著差异。因此，如果预期年龄、种族或民族群体间的治疗效果或收益风险特征存在差异，则申办方应研究此类临床相关人口统计学亚组间的异质性，特别是主要安全性和有效性端点（或可能收益（对于HDE））。本文的异质性是指亚组间的结局差异。可以进行统计假设检验来检测异质性，也可使用统计推断方法估计其大小。[[36]](#footnote-35)

在某些情况下，通过亚组相互作用（或异质性）进行的治疗试验仅可检测较大的相互作用（或异质性），但可能无法检测到较小但可能具有临床意义的相互作用（或异质性）。[[37]](#footnote-36)当一个或多个年龄、种族或民族群体的患者人数非常少时，可能会出现这种情况。此外，在特定亚组间观察到的异质性可能源于与小样本量相关的变异性；在此类情况下，可能无法进行具有临床意义的解释。另外，亚组中的样本量可能较小，使得无法确定器械安全性或有效性（或可能收益（对于HDE））方面是否存在临床相关差异。在此类情况下，建议咨询FDA。

有关评估异质性的统计概念的其他讨论，请参见医疗器械临床研究中的性别特定数据评价第V.A节（以下简称“性别特定指南”）。[[38]](#footnote-37)

本节介绍的所有以下建议均适用于年龄、种族和民族群体。

### （1） IDE研究设计，早期招募阶段

* 如果适用，研究方案中的统计分析计划（SAP）应提供用于解决下列各节所述问题的预定计划。
* 临床试验必须包括可反映预期人群的不同人群一般来说，为使一般人群的治疗效果估计无偏倚，申办方应制定策略，招募不同人群（包括相关年龄、种族和民族群体）。
* 如果预期存在差异，申办方应该尽早确定可能解释亚组间可能差异的关键协变量，收集有关此类协变量的数据，并预先指定建模方法来研究此类协变量可以解释观测差异的程度。
* 申办方应考虑临床结局测量是否会根据年龄、种族或民族亚组中有所不同。例如，施用皱纹填充剂后是否会形成瘢痕疙瘩可能会因皮肤是否具有色素性而异，而皮肤又会因种族和/或民族背景而异。这种试验中的临床测量和端点可能因自我报告的种族或民族亚组而有所不同，因此应该适当收集此类信息。

### （2） 上市前提交阶段

* 一般来说，申办方应按照人口统计学亚组提交相关结局的描述性统计数据，如下文第C节所述。在对整体有效性（或可能收益（对于HDE））和安全性进行研究之后，应针对主要安全性和有效性（或可能收益（对于HDE））端点按照年龄、种族和民族进行结局分析。
* 在上市前研究数据分析期间探索年龄、种族或民族相关差异时，本机构建议您通过使用已针对患者特征进行调整的多变量分析来解决混杂问题，其中，此类特征可能会混淆分析亚组与研究结局之间的关系（例如，体型，糖尿病等）。
* 如果基于预先规定或探索性事后分析怀疑存在任何临床相关差异，申办方应与FDA讨论，确定是否需要收集其他数据，以解决任何剩余的亚组特定安全性或有效性问题（或可能收益（对于HDE））。

### （3） 上市后提交阶段

* 对于需持续收集PMA队列患者的数据来评价长期性能的任何强制性上市后研究，本机构建议您在所有随访时间点进行下文第C节所述分析。
* 对于涉及新招募患者的任何强制性上市后研究，您应该提供下文第C节所述分析作为方案中预定SAP的一部分。此外，如果上市前数据的人口统计学亚组分析结果表明结局可能存在临床相关差异，则应咨询FDA，确定是否应在上市后研究的研究设计和假设中考虑这种情况。
* 在分析任何强制性上市后研究的数据时，如果需要探索年龄、种族或民族相关差异，本机构建议您通过使用已针对患者特征进行调整的多变量分析来解决混杂问题，其中，此类特征可能会混淆分析亚组与研究结局之间的关系（例如，体型，糖尿病等）。

## B. 设计研究：亚组特定统计要素的建议

FDA建议申办方考虑性别特定指南[[39]](#footnote-38)第V.B.节详细描述的亚组特定统计要素，因此其适用于本指南中概述的人口统计学亚组。有关此类建议的总结，请参阅附录中的图1。以下具体主题适用于亚组特定结局分析的临床试验：

### （1） 预期存在亚组差异时的建议

当治疗效果预期在年龄、种族或民族群体中存在差异时，必须进行适当的临床研究设计，充分招募亚组，以便进行有效分析，控制1型错误，并同时进行关键和亚组特定试验（如果适用）。[[40]](#footnote-39)

### （2） 预先指定异质性评估的建议

SAP应提供用于评估相关人口统计学亚组异质性的策略，FDA建议在每份提交材料的研究结果解释部分提供此类评估。特别是如果研究的预定成功标准以亚组间合并数据表示，则异质性评估可以用作其可合并性条件的基础。此类可合并性条件与通常用于确定数据是否可以适当合并供不同临床地点的分析使用的条件相似。[[41]](#footnote-40)

此外，在开始研究之前，应在SAP中预先规划和指定适应性研究设计策略，用于预先指定中期分析的相关亚组和促使研究成功的潜在人群丰富。

### （3） 比较和单组研究的附加设计建议

应用某些研究设计建议后可能会产生不同的方法，这取决于研究是比较研究还是单组研究。详情请参阅“性别特定指南”[[42]](#footnote-41)第V.B.节。

### （4） 诊断器械的特殊研究设计考虑因素

本文还专门提供用于体外诊断测定、成像器械和诊断器械的附加研究设计建议。例如，在风险预测方面，年龄可能是较为重要的风险因素，且在评价诊断器械风险时，其可用作预测模型中的协变量。

## C. 完成研究：亚组特定数据的分析建议

有关流程图，请参阅附录，其中图2和图3分别总结了完成单组和比较研究的以下建议。有关完成单组或比较研究中分析的详细建议，请参见“性别特定指南”第V.C.节。[[43]](#footnote-42)

一般来说，申办方应按年龄、种族和民族群体提交招募患者的描述性统计数据，包括方差或标准偏差估计值（如果适用）。应在主要随访时间点对数据进行检查，确定以下方面是否存在临床相关的年龄、种族和民族特定差异，无论此类特定亚组分析的统计功效是否有限：

* + 主要有效性（或可能收益（对于HDE））端点；
  + 主要安全性端点；以及
  + 关键次要端点。
* 必须执行SAP中规定的所有分析。FDA希望申办方规划并进行分析，评价人口统计学亚组的异质性，其中包括按亚组相互作用进行的治疗（如果适用），如前几节所述。
* 非计划性亚组分析或样本量不足的分析通常不足以支持标签中关于器械安全性或有效性的声明。但是，将考虑器械的整体收益风险特征。
* 在对整体有效性（或可能收益（对于HDE））和安全性进行研究之后，应针对主要安全性和有效性（或可能收益（对于HDE））端点和某些情况下的重要次要端点评估亚组结局分析。
* 如果在亚组之间未观察到具有临床意义或统计显著性的差异，则可以合并不同亚组间的数据。
* 如果发现存在异质性，则必须描述其性质并评估差异的临床重要性。在某些情况下，该效应可能具有统计显著性，但不具有临床意义或可能具有临床意义但无统计显著性。在此类情况下，建议与FDA进行讨论。
* 如果在某些亚组（如年龄小于65岁，65岁至75岁，75岁以上）间观察到临床相关差异，则必须讨论所观察到的异质性是否可以主要依据其他与该亚组（如年龄）高度相关的协变量（如骨密度）进行解释。
* 如果在考虑协变量之后差异仍具有临床意义和/或统计显著性，则不可合并不同亚组间的数据。在这种情况下，建议与FDA进行讨论。申办方应该描述亚组间的任何临床相关差异如何促使某些亚群中出现收益风险特征差异。

## D. 解释年龄、种族和民族特定数据

* 如果基于预先规定或探索性事后分析发现存在任何临床相关的人口统计学亚组差异，您应与FDA讨论，确定是否需要收集其他数据，以解决任何剩余的亚组特定问题。您应该描述亚组间的任何临床相关差异如何促使某些亚群中出现收益风险特征差异。
* 如果分析结果表明，没有足够的数据来评估年龄、种族或民族是否与临床相关结局差异相关，FDA可能会确定应在上市前或上市后收集一个或多个人口统计学亚组中其他受试者的临床数据，以解决与此类亚组的安全性或有效性（或可能收益（对于HDE））相关的潜在年龄、种族或民族特定问题。
* 尽管较为罕见，但如果发现年龄、种族或民族群体间存在临床相关的安全性或有效性（或可能收益（对于HDE））差异，FDA可能会要求进行附加验证性研究，实施特定的批准前和批准后研究条件和/或建议对后续研究设计进行修改。如果收益风险特征也存在此类差异，FDA也会考虑作出此类请求。申办方应该描述在亚组间观察到的任何临床相关差异如何影响某些亚群中的整体收益风险特征。
* 解释小数据集和某些亚组人数不足的大型研究中的临床相关差异时可能会受到一定程度的限制。由于样本量较小，人口统计学亚组之间可能存在平均差异，而且在许多情况下，可能仍无法解释其为何具有临床意义。另外，由于样本量可能较小，无法确定器械安全性或有效性（或可能收益（对于HDE））方面是否存在临床相关差异。在这些情况下，建议咨询FDA。

1. **在提交给本机构的提交材料中提交年龄、种族和民族数据并在公开文件中进行报告的建议**

提交给FDA的机密提交材料应提供临床研究数据的详细分析，其中可能包括各种年龄、种族和民族亚组分析。但是，此类公开文件，包括标签和FDA针对先前批准或许可的医疗器械作出的审查总结（例如SSED），在有关器械在人口统计学亚组中的性能的信息程度方面不一致。虽然申办方可能对调查结果的可推广性最感兴趣，但如果提供了更多有关有效性（或可能收益（对于HDE））和将器械用于特定人口统计学亚组引起的潜在不良事件的数据，个体患者及其医疗提供者也可能会从中获益。术语“提交”是指提交给FDA进行分析的信息，而属于“报告”是指应在公开文件（即标签、FDA审查总结）中提供的信息。

有关以下建议的流程图，请参阅附录中的图4。

## A. 招募人口统计数据、基线特征和共病

您的临床研究结论在年龄、种族和民族亚组的器械性能方面的强度与研究中年龄、种族和民族亚组的个体数量有关。FDA建议按照年龄、种族和民族群体提交和公开报告使用器械进行治疗或诊断的受试者数量和比例，以作为临床研究的一部分，如下所示：

* 您应该按亚组的招募和完成比例提交和公开报告研究人口统计数据。应该讨论招募比例是否符合疾病的年龄、种族和民族流行率（如果已知）。如果招募比例与年龄、种族和民族流行率明显不同（如果已知），您应该讨论研究结果是否可推广之其他人口统计学亚组。对于具有多个队列的研究，您应该提交并公开报告每个队列中各年龄、种族和民族亚组的招募比例。
* 如果收集了共病和/或其他基线特征，您应该按人口统计学亚组和整体进行分析和提交。
* 如果失访严重影响了特定亚组（例如，与青年患者相比，老年患者的失访率更高），您应该在不同时间点针对整个研究样品和每个研究组讨论不同亚组间的差异。缺失数据的不同模式可能在研究结论中引入偏倚。

公开报告时，您可以采用以下示例语言，或使用包含上述内容的类似语言。结论必须基于事实数据，不得基于非显著趋势或临时分析的假设或推论。

##### 示例语言：

*非裔美国女性占参与整体研究的总患者数的【％】。根据【来源】，非裔美国女性的【子宫肌瘤】患病率为【％】。在治疗组中，m1 / n1（p1％）的受试者为非洲裔美国女性，在对照组中，有m2 / n2（p2％）的受试者为非洲裔美国女性。*

*与成年人相比，儿科患者更可能患有【疾病或诊断】（p1％vs. p2％）。*

此外，我们建议您以任何合适的表格和图表提供此类信息。

### （1） IDE研究设计，早期招募阶段

您应提交上述人口统计信息作为IDE年度进度报告的一部分。

### （2） 上市前提交阶段

您应该在包含临床研究结果的部分（包括标签）中提供上述基线人口统计信息，以作为上市申请的一部分。您还应在510（k）总结中报告此类信息的总结，批准或许可后，将在FDA网站上公布此总结。

FDA工作人员应将此信息纳入PMA安全性和有效性总结，HDE安全性和可能收益总结以及从头决定总结，并在FDA网站上公布。

### （3） 上市后提交阶段

如果强制要求进行上市后研究，则您应该在中期报告和最终报告提交上述人口统计信息。

FDA工作人员应在强制性研究中提供此信息，并在FDA网站上公布（如果适用）。

## B 年龄、种族和民族结局（安全性或有效性或可能收益（对于HDE））

应在标签和评估摘要中报告按照人口统计学亚组进行的结局分析，如下所述。应该描述可能解释年龄、种族和民族相关结局差异的协变量。

* + 如果年龄、种族和民族相关结局差异具有统计显著性和临床意义，则您应报告结局分析的结果。您还应该描述此类亚组之间的差异如何影响某些亚群中的收益风险特征（如果适用）。
  + 如果此类分析的结果表明，与年龄、种族和民族相关的端点和时间差异具有临床意义但不具有统计显著性，则您应以描述性方式报告结果。
  + 如果此类分析结果表明结局不存在年龄、种族和民族差异，您应该报告进行了哪些分析，且未发现具有临床意义的相关差异。

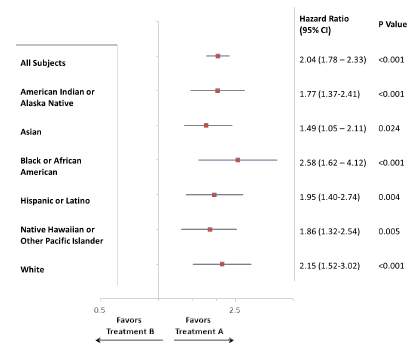
公开报告时，您可以选择采用以下示例语言和图表，或者可以使用包含上述内容的类似语言、表格和图表。可以选择采用以下示例。此外，如果亚组较大，可以选择通过种族，然后通过种族来分别说明性能，从而提高确定亚组效果的能力。

还应注意的是，如果存在许多样本量较小的亚组，则由于存在随机因素，可能观察到治疗效果存在较大的变异性。应谨慎解释任何此类变异性。

##### 示例语言和图表：

*研究数据表明，与青年患者相比，【年龄】岁的患者具有较高的【研究结果】，但是根据【x】统计学分析结果，此类差异不具统计显著性。*

报告结局时可选择使用表格或森林图显示按人口统计学亚组分类的结局。



支持治疗A

支持治疗B

P值

风险比

白人

夏威夷原住民或其他太平洋岛民

西班牙人或拉丁美洲人

美国黑人或非裔美国人

所有受试者

亚洲人

美洲印第安人

阿拉斯加原住民

*按种族和民族亚组分类的风险比示例森林图[[44]](#footnote-43)*

### （1） 上市前提交阶段

在提交或公开报告预定年龄、种族和民族亚组分析结果时，本机构建议：

* + 明确说明进行了哪些分析。
  + 指定用于评估年龄、种族和民族相关治疗差异的异质性的统计学方法（如上所述）。
  + 如果预先指定了亚组的统计假设检验并进行了多重性调整，则可以提供推理统计，包括p值和/或置信区间。为提供适当的语境，描述表明预期存在临床相关的亚组差异的先前科学证据，或描述分析的统计学限制。

推荐和优先使用预定分析。如果需要，申办方在提交或公开报告事后年龄、种族和民族亚组分析结果时应考虑以下内容：

* + 明确说明预期不进行哪些分析。
  + 明确说明进行了哪些分析。
  + 说明用于评估年龄、种族和民族相关治疗差异异质性的统计学方法（如上所述）。
  + 仅使用描述性统计数据（平均值、标准偏差等）。当向FDA提交机密提交时，申办方可以提供推论统计数据，并附上免责声明，即此类数据来自事后分析。事后分析通常不足以支持标签中关于器械安全性或有效性的声明。但是，将考虑器械的整体收益风险特征。

如果发现安全性或有效性（或可能收益（对于HDE））方面存在临床相关的年龄、种族和民族差异，或者如果潜在差异可能要求进行随访研究，则您应在公开报告的标签和审查总结中讨论此差异是否或如何影响不同亚群的整体收益风险特征。

### （2） 上市后提交阶段

当提供任何强制性上市后研究的年龄、种族和民族亚组分析结果时，上述建议也适用。

如果最终分析观察到具有临床意义的证据，FDA可能会建议您更改已批准的标签文件。

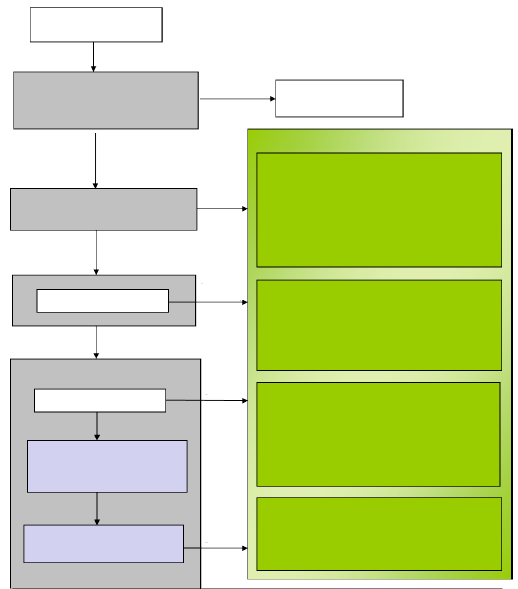
# 附录1 - 决策框架

本机构鼓励使用现有科学数据（例如最近的先前研究，疾病自然史研究）来确定器械是否存在具有临床意义的人口统计学亚组特定差异。如果存在具有临床意义的差异，可使用以下决策树来决定在何时将不同年龄、种族或民族特定统计学建议应用于不同的临床研究设计。申办方还应描述亚组间的任何临床相关差异如何促使某些亚群中出现收益风险特征差异。

**图1：人口统计学亚组特定统计学研究设计的建议**

**人口统计学亚组特定统计学设计的建议**

遵循与研究设计类型有关的建议



产品用途/设计是否仅限于一个人口统计学亚组？（例如新生儿器械）

* 遵循上述方框为“所有临床研究”和“比较研究”提供的建议。
* 可以将人口统计学亚组视为随机化过程中的分层变量（如果适用）。\*\*
* 遵循上述方框为“所有临床研究”提供的建议。
* 如果需要作出多个声明，控制整体1型错误率。
* 预先指定相互作用试验。
* 可以考虑估算亚组特定声明的功效。\*\*
* 遵循上述方框为“所有临床研究”提供的建议。
* 制定策略，评估异质性。
* 可以考虑亚组特定客观性能标准（OPC）或性能目标（PG）。\*\*
* 应预先说明需按照人口统计学亚组进行报告和分析。\*
* 制定策略，招募可以反映预期使用人群的不同人群。
* 描述先前研究是否表明亚组间存在临床相关差异，并考虑可以解释此类差异的相关协变量。

**建议**

随机控制试验（RCT）

非随机控制试验（并行控制，历史控制）

比较研究

单组研究

继续

所有临床研究

否

无需进行单独的亚组分析

是

是

是

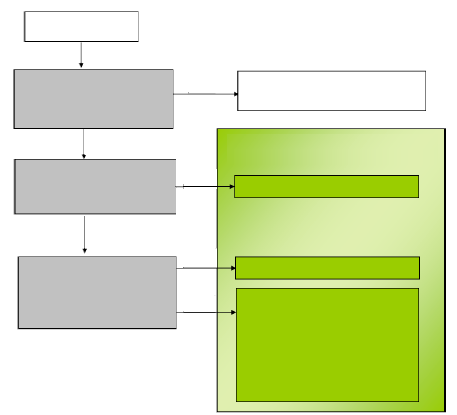
是

**开始**

\*对于正在进行的研究，提供描述性统计数据。对于新研究，提供统计推断数据

\*\*预期存在亚组差异时适用。

**图2：单组研究人口统计学亚组特定统计学分析的建议（客观性能标准，性能目标，观察性研究）**



* 讨论亚组间的临床相关差异如何促使某些亚群中出现收益风险特征差异。
* 不可合并不同亚组间的数据。\*\*可能需在上市前和上市后收集其他数据来支持上市提交材料。建议与FDA讨论。

可以合并不同亚组间的数据。\*\*

调整其他协变量后，人口统计学亚组差异是否具有临床意义和统计显著性？

可以合并不同亚组间的数据。\*\*

是

是

否

否

否

进行分析，确定数据是否可支持上市申请

人口统计学亚组间是否存在显著差异

整体治疗效果是否具有统计显著性和临床意义？\*

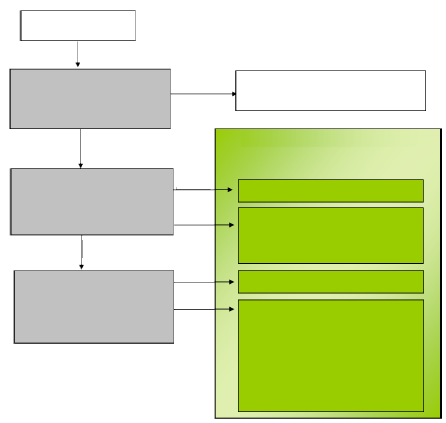
**开始**

\*如果整体治疗效果不具统计显著性和临床意义，非计划性亚组分析通常不足以支持标签中关于器械安全性或有效性的声明。

\*\*提供合并不同亚组数据的理由（如果适用）。

备注：在某些情况下，亚组特定差异可能具有统计显著性，但不具有临床意义或可能具有临床意义但无统计显著性。在此类情况下，建议与FDA进行讨论。

**图3：比较研究人口统计学亚组特定统计学分析的建议**



是

否

否

否

是

是

是

* 讨论亚组间的临床相关差异如何促使某些亚群中出现收益风险特征差异。
* 不可合并不同亚组间的数据。\*\*可能需在上市前和上市后收集其他数据来支持上市提交材料。建议与FDA讨论。

可以合并不同亚组间的数据。\*\*

调整其他协变量后，相互作用是否具有临床意义和统计显著性？

描述相互作用的定性和定量性质（如果有）和任何差异的临床显著性。可能需要进行其他亚组分析。

可以合并不同亚组间的数据。\*\*

进行分析，确定数据是否可支持上市申请

人口统计学亚组和治疗组间在相关结局方面是否存在相互作用

整体治疗效果是否具有统计显著性和临床意义？\*

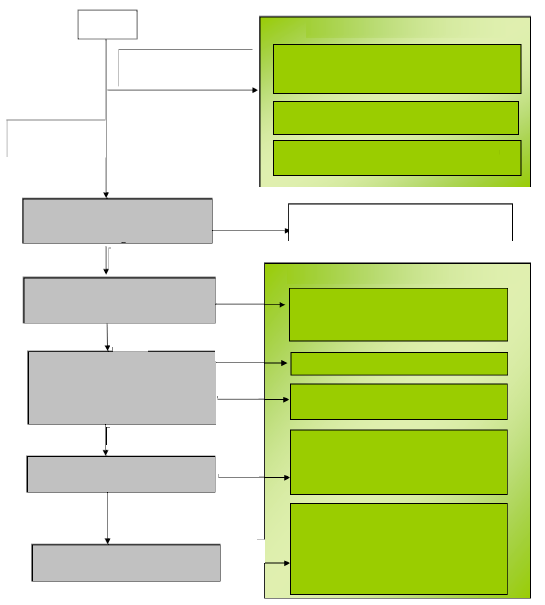
**开始**

\*如果整体治疗效果不具统计显著性和临床意义，非计划性亚组分析通常不足以支持标签中关于器械安全性或有效性的声明。

\*\*提供合并不同亚组数据的理由（如果适用）。

备注：在某些情况下，亚组特定差异可能具有统计显著性，但不具有临床意义或可能具有临床意义但无统计显著性。在此类情况下，建议与FDA进行讨论。

**图4：提交和报告亚组特定参与和结局信息的建议**



进行分析，确定数据是否可支持上市申请。

结局信息

明确说明预期不进行哪些分析。明确说明进行了哪些分析并说明用于评估亚组间治疗差异异质性的统计学方法。仅使用描述性统计数据。

事后是否进行了亚组分析？

明确说明进行了哪些分析并说明用于评估亚组间治疗差异异质性的统计学方法。

是否预先指定了亚组分析？

继续

提交按照相关亚组进行的结局分析结果。\*

以描述性方式总结结果。\*

是否存在具有统计显著性的亚组治疗相互作用（或亚组间的异质性）

声明进行了那些分析以及未发现任何具有临床意义的差异。

是否存在具有临床意义的亚组差异

整体治疗效果是否具有统计显著性和临床意义？\*

对比并讨论随访和招募时的亚组差异。

讨论招募比例是否与流行率一致（如果已知）。

提交并公开报告研究人口统计数据，包括亚组比例和共病（如果适用）。

**建议**

**建议**

招募人口统计数据

否

否

否

是

是

是

是

是

**开始**

\*讨论亚组间的临床相关差异如何促使某些亚群中出现收益风险特征差异。

备注：术语“提交”是指提交给FDA进行分析的信息，而属于“报告”是指应在公开文件（即标签、SSED）中提供的信息



1. 请参见FDA指南*“评价医疗器械临床研究中的性别数据”*（2014年8月22日）<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm283707.pdf>。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 请参见FDA的“收集临床试验中的种族和民族数据”（2005年9月）<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126340.htm>。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 请参见脚注1。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 请参见FDA指南“家用器械的设计考虑因素”（2014年11月24日）[http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm331681.pdf.](http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm331681.pdf) [↑](#footnote-ref-3)
5. 请参见脚注2。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 请请参FDA指南“医疗器械提交材料的反馈要求：*预提交程序及与食品药品监督管理局工作人员的会议（2014年2月18日）*[http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm311176.pdf.](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm311176.pdf) [↑](#footnote-ref-5)
7. 医学研究所研讨会：确保临床试验的多样性、包容性和有意义参与的策略。2015年4月9日。议程和介绍可从以下网址获得：http://iom.nationalacademies.org/Activities/SelectPops/HealthDisparities/2015-APR-09.aspx [↑](#footnote-ref-6)
8. 请参见FDA的FDA批准医疗产品（2013年8月）的人口统计学亚组数据的收集、分析和可用性报告，FDA的加强人口统计学亚组收集和可用性的行动计划（2014年8月），以及其他相关信息，其中包括公众反馈和FDA的目前进展，网址：[http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/ucm389100.htm](http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/ucm389100.htm%20%20) [↑](#footnote-ref-7)
9. 21 CFR 814.3（s）规定，儿科患者是指诊断或治疗时年龄为21岁或以下的患者（即出生到第二十一年，直到但不包括第二十二年）。网址：[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=814.3.](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=814.3) [↑](#footnote-ref-8)
10. 请参见FDA指南“儿科医疗器械的上市前评估”（2014年3月24日）。该指南进一步细分了儿科年龄组，具体如下：

    * + 新生儿（初生儿） - 出生到1个月
      + 婴儿 - 1个月以上至2岁
      + 儿童 - 2岁以上至12岁
      + 青少年 - 12岁以上至21岁

    <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089742.pdf> [↑](#footnote-ref-9)
11. 请参见脚注2。 [↑](#footnote-ref-10)
12. 请参见FDA报告：FDA批准医疗产品的人口统计学亚组数据的收集、分析和可用性。该报告根据FDASIA第907条的要求于2013年8月发布。[http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmend](http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/UCM365544.pdf) [mentstotheFDCAct/FDASIA/UCM365544.pdf.](http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/UCM365544.pdf) [↑](#footnote-ref-11)
13. 请参见脚注10。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 医学研究所（美国）儿童临床研究委员会；Field MJ，Behrman RE，编辑。儿童临床研究的伦理行为。华盛顿特区：国家科学院出版社（US）；2004年2月，儿童临床研究的必要性和挑战。网址：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25553/> [↑](#footnote-ref-13)
15. 请参见PMDSIA 110-85号公法。网址：[http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-](http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf) [110publ85.pdf.](http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf) [↑](#footnote-ref-14)
16. 请参阅“器械的儿科应用”（21U.S.C.§330e-1）。网址：

    [.http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/html/USCODE-2010-title21-chap9-subchapV-partA-sec360e-1.htm](http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/html/USCODE-2010-title21-chap9-subchapV-partA-sec360e-1.htm) [↑](#footnote-ref-15)
17. 请参阅FDA指南“提供有关医疗器械的儿科应用的信息”（2014年5月1日）[http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM339465.pdf.](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM339465.pdf) [↑](#footnote-ref-16)
18. 请参见脚注12。 [↑](#footnote-ref-17)
19. Taylor, Susan C。“肤色：生物学、结构、功能和对皮肤病的影响”。*美国皮肤病学会杂志*46.2 （2002）：S41-S62. [↑](#footnote-ref-18)
20. Yan，Guofen等人。“年龄、种族和民族与透析患者的存活率的关系”。*美国肾脏学会临床期刊*8.6 （2013）：953-961 [↑](#footnote-ref-19)
21. 请参见脚注2。 [↑](#footnote-ref-20)
22. 请参见脚注7。 [↑](#footnote-ref-21)
23. 给国会的报告：2007年食品药品监督管理局修正法案（FDAAA），110-85号公法，联邦食品、药品和化妆品法案第901条：直接面对消费者的广告向一般人群亚群传达信息的能力；人口亚群参与临床药品试验的障碍（2009年9月发布）。[http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmend mentstotheFDCAct/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/FDAAAImplementationChart/UCM214303.pdf.](http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/FDAAAImplementationChart/UCM214303.pdf) [↑](#footnote-ref-22)
24. Neal，Ryan C.等人。“民族本源、性别和年龄与血液肌酸激酶水平的关系”。*美国医学杂志*122.1 （2009）：73-78. [↑](#footnote-ref-23)
25. 请参见脚注7。 [↑](#footnote-ref-24)
26. Wendler，David等人。“少数种族和少数民族是否不太愿意参与卫生研究？”*PLoS medicine*3.2 （2006）：201. [↑](#footnote-ref-25)
27. NIH妇女健康研究办公室提供了一些出版物，其中给出了入选标准建议，概述了招募和保留时的关键要素，以及受试者研究的一些实际应用（包括伦理考虑因素）。<http://orwh.od.nih.gov/research/inclusion/index.asp> [↑](#footnote-ref-26)
28. 国家心理健康研究所制定了一份资源文档（“准备临床研究研究时应考虑的招募和保留相关要点”），其中概述了可能影响临床招募和保留的常见问题以及解决这些问题的策略。<http://www.nimh.nih.gov/funding/grant-writing-and-application-process/recruitment-points-to-consider-6-1-05_34848.pdf> [↑](#footnote-ref-27)
29. 国家癌症研究所开发了一系列在线资源，供实践专业人员在支持临床试验应计需求时使用。该网站还提供相关文献和其他资源，并作为鼓励对话和讨论的“实践社区”。<https://accrualnet.cancer.gov.> [↑](#footnote-ref-28)
30. 国家少数民族健康和健康差异研究所积极鼓励试验招募少数民族。<http://nimhd.nih.gov> [↑](#footnote-ref-29)
31. 请参见FDA指南“医疗器械初步临床研究的设计考虑因素”（2013年11月7日）。[http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM373766.pdf.](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM373766.pdf) [↑](#footnote-ref-30)
32. 请参见脚注26。 [↑](#footnote-ref-31)
33. 请参见FDA的*IDE政策和程序指南*（1998年1月20日）<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080202.htm> [↑](#footnote-ref-32)
34. 请访问FDA的儿科X射线成像网站，网址：<http://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/RadiationEmittingProductsandProcedures/MedicalImaging/ucm298899.htm> [↑](#footnote-ref-33)
35. 请参阅FDA的*室内晒黑：紫外线风险*网站，网址：  
    <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm186687.htm> [↑](#footnote-ref-34)
36. 进行统计检验时，应在研究计划中预先指定假设检验显著性水平。但是请注意，此类检验的功效可能未被指定。研究计划可适用于上市前或上市后研究。 [↑](#footnote-ref-35)
37. 通过亚组相互作用进行的治疗试验可能未基于相互作用p值确定相互作用是否显着。如果检测到相互作用，申办方应该评价哪些亚组的相互作用相同或不同。 [↑](#footnote-ref-36)
38. 请参见脚注1。 [↑](#footnote-ref-37)
39. 请参见脚注1。 [↑](#footnote-ref-38)
40. 请参见FDA指南“医疗器械初步临床研究的设计考虑因素”（2013年11月7日）。[http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM373766.pdf.](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM373766.pdf) [↑](#footnote-ref-39)
41. 可合并性条件可以指定为统计假设检验，对于比较两种治疗方法的研究，其通常是通过亚组相互作用进行的治疗试验。理想情况下，相互作用试验应该可以以相当高的概率检测到相关参数上具有相关大小的相互作用，从而有助于选择合适的显著性水平。 [↑](#footnote-ref-40)
42. 请参见脚注1。 [↑](#footnote-ref-41)
43. 请参见脚注1。 [↑](#footnote-ref-42)
44. 根据FDA指南（请参见脚注2），FDA建议采用双问题格式收集种族和民族数据。但是，为便于阅读，本示例中使用了组合格式。此外，此样图仅用于说明，并不反映实际的临床数据。 [↑](#footnote-ref-43)