



李卫 主任、研究员、博士生导师



国家心血管病中心医学统计部主任、中国医学科学院阜外医院研究员、博士生导师，国家食品药品监督管理局（CFDA）药物/医疗器械临床试验审评专家、科技部、卫计委及北京市科委审评专家、中国临床试验统计学组成员，中国医疗器械行业协会数据分析专业委员会主任委员，在临床试验设计及评价方面具有丰富的经验。

健康的心脏 更好的生活
创新、转化、合作
Healthy Heart·Better Life
Innovation, Translation, and Cooperation



中华医学会
Chinese Medical
Association



国家心血管病中心
National Center for
Cardiovascular Diseases



创新心血管器械临床试验设计的 统计学考虑

李卫

国家心血管病中心医学统计部

健康的心脏 更好的生活
创新、转化、合作
Healthy Heart·Better Life
Innovation, Translation, and Cooperation



中华医学会
Chinese Medical
Association



国家心血管病中心
National Center for
Cardiovascular Diseases

国家重大研发计划鼓励转化创新



心血管领域创新型医疗器械

心脏瓣膜TAVI



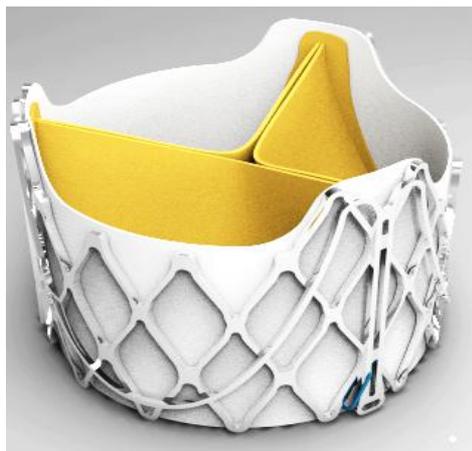
左心耳封堵器



带瓣管道



无导线起搏器



医疗器械分类

Class	Exemption from CTs /clinical data	Exemption from CT, But relevant clinical evidences must be submitted (<u>Clinical Evaluation</u>)	Clinical trial is required	Clinical trial has to start after CTA
I	Entire	N.A.	N.A.	N.A.
II	N.A.	Devices should be listed in the Catalog of Exemption from CT of CFDA	Do not belong to the case which can exempt from CT	N.A.
III				Class III and extreme high risk devices

CFDA评价：创新心血管器械 上市注册临床试验

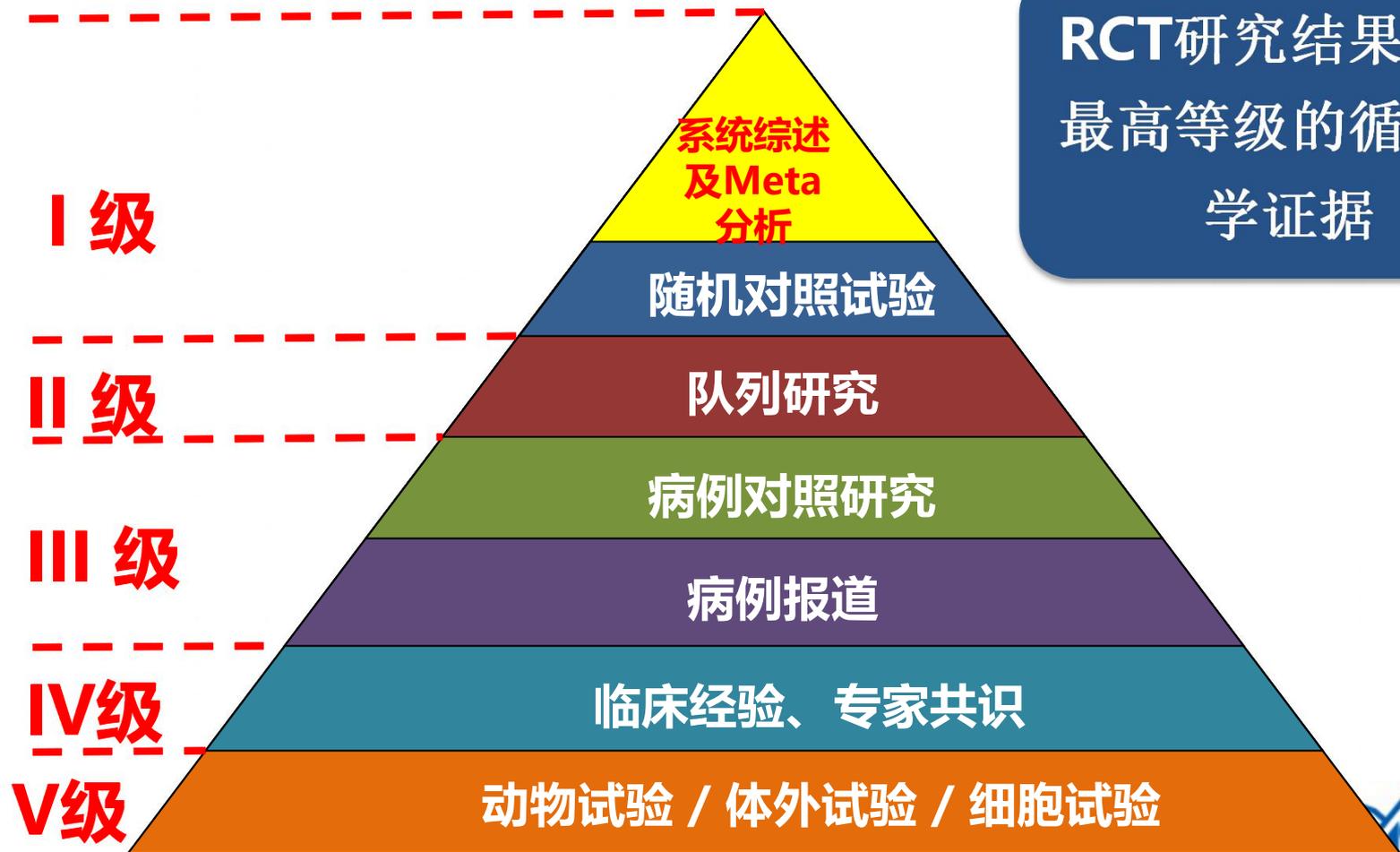
安全性 & 有效性

(加速审评、但不降低标准)



循证医学证据等级金字塔

RCT研究结果给出
最高等级的循证医学证据



以上市注册为目的
创新型心血管器械临床试验

前瞻性随机对照研究

(符合伦理 & 临床可行)



创新医疗器械特殊性

- ◆ 很难进行随机对照试验（可行性、伦理原因）
- ◆ 产品生命周期很短（支架<2年）
- ◆ 快速跟上新技术的发展
- ◆ 采用“最小负担”原则：基于单样本的假设检验，也许→ 更小样本量？
- ◆ 节约时间、经费



单组目标值试验

- ◆ 随机对照不可行的情况下，可采用替代、妥协性试验设计—单组目标值法（Objective Performance Criterion , OPC)
- ◆ 在一定条件下，同样可以保证临床试验结果的科学性和产品风险的可控性



单组目标值法定义

- ◆ 目标值法：根据业内公认的被试产品主要评价指标所应达到的水平/标准，对被试产品主要评价指标进行评价的方法
- ◆ 目标值（OPC）：业内公认的某产品的有效性/安全性评价指标所应达到的标准
(可接受的最低值)





TAVI试验主要终点 (全因死亡或脑卒中)

All Cause Mortality or Major Stroke



Months Post-Procedure

Extreme Risk Study | Iliofemoral Pivotal

健康的心脏 更好的生活
创新、转化、合作
Healthy Heart·Better Life
Innovation, Translation, and Cooperation



中华医学会
Chinese Medical
Association



国家心血管病中心
National Center for
Cardiovascular Diseases

单组目标值试验局限性

- ◆ 目标值：来源于历史数据
- ◆ 本质上，是一种历史对照的方法（试验的受试者与外部对照的受试者不是来源于同一总体）



单组目标值试验局限性

- ◆ 拥有所有历史对照的不足：无法采用盲法和随机控制研究偏倚：
 - 人口学特征、诊断标准、诊疗技术、疾病分期定义、疾病严重程度、观察条件
 - 还可能包括很多重要但未被认知的、或无法测量的预后因素等
- ◆ 组间不可比，即使是复杂的统计分析技术也无法消除偏性



创新产品 慎用单组目标值设计！



美国FDA: 目标值法应用的最低要求

- ◆ 被试产品拥有大量的临床应用历史及经验, 无明显安全性或有效性问题
- ◆ 对疾病的自然史和病情有相当多的了解
- ◆ 患者人群可以被很好的定义或相对稳定
- ◆ 获得FDA、工业界、临床领域、学术界和患者群体的共识
- ◆ 显著的阳性预期治疗效果

美国FDA同意使用目标值法的领域

◆ 心血管领域

- 心脏射频消融导管 (增加室上速适应症)
- 外科心脏瓣膜置换 (机械瓣、生物瓣)

◆ 其他领域

- 眼科、髋关节置换系统



美国FDA推荐增加室上速适应症 射频消融系统评价标准

Table 1. Acceptable Endpoint Criteria Based on Medical Literature

STUDY ENDPOINT	TARGET VALUE	95 % CONFIDENCE BOUND
Acute Success	> 95 %	≥ 85 %
Chronic Success	> 90 %	≥ 80 %
Major Complications	< 2.5 %	≤ 7 %

美国FDA推荐 外科机械瓣和生物瓣评价标准

Table 1. Original and Proposed New Objective Performance Criteria

Adverse Event	Mechanical Valve			Bioprosthetic Valve		
	Original OPC	Proposed New		Original OPC	Proposed New	
		Aortic	Mitral		Aortic	Mitral
Thromboembolism	3.0	1.6	2.2	2.5	1.5	1.3
Valve thrombosis	0.8	0.1	0.2	0.2	0.04	0.03
All hemorrhage	3.5			1.4		
Major hemorrhage	1.5	1.6	1.4	0.9	0.6	0.7
All paravalvular leak	1.2			1.2		
Major paravalvular leak	0.6	0.3	0.5	0.6	0.3	0.2
Endocarditis	1.2	0.3	0.3	1.2	0.5	0.4

OPC = objective performance criteria.

美国FDA: 全新的心血管长期植入器械

前瞻性、随机对照临床试验

(与常规药物/手术治疗比较的优效性设计)

—— 最小负担原则



**CFDA: 对于某些国外已上市、已有良好
随机对照研究证实了产品的安全性和有
效性的创新心血管器械（非全球首创）**

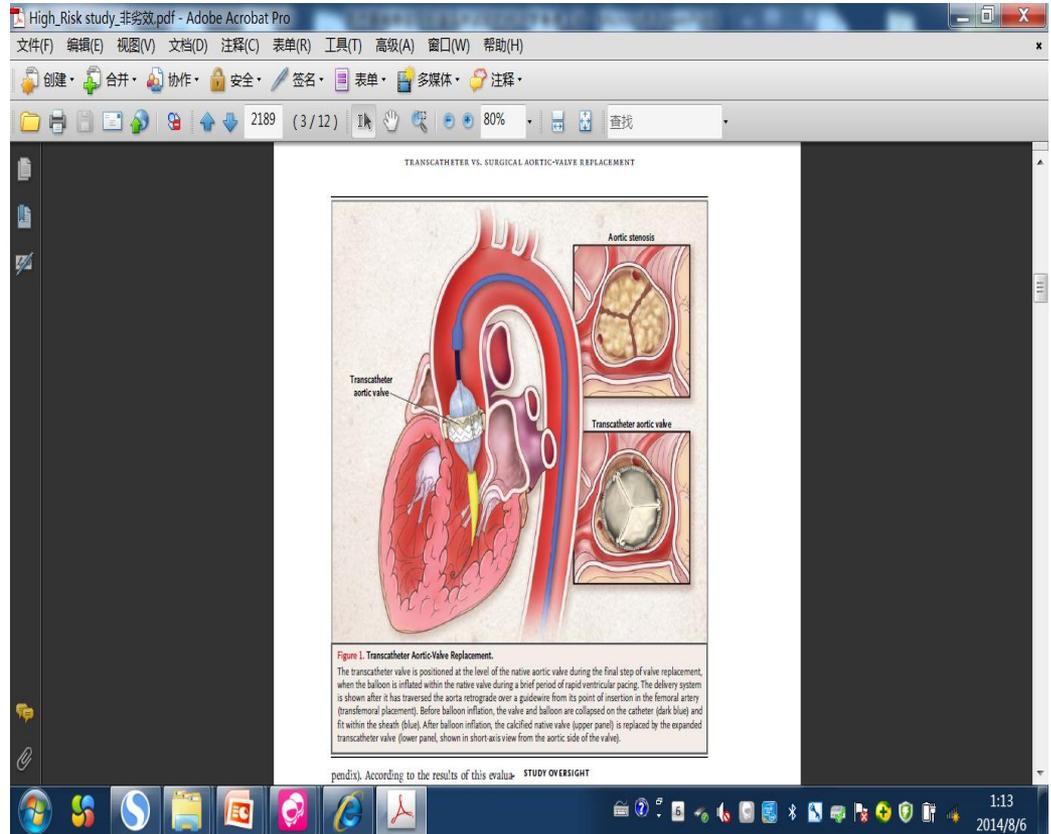
可用单组目标值法设计



介入心脏瓣膜 (TAVI)



RetroFlex 3



NovaFlex





国外TAVI 研究设计

有症状的重度主动脉狭窄

共1,057 例患者
(总共筛选3,105例患者)

高危
(n=699)

2 Parallel Trials:
Individually Powered

无法手术
(n=358)

经股动脉路径

经股动脉路径

高危 经股动脉路径 (TF)

高危 经心尖路径 (TA)

1:1随机分组

1:1 随机分组

1:1 随机分组

TF
TAVR

外科手术

TA
TAVR

外科手术

TF TAVR
n = 179

标准治疗
n = 179

健康的心脏 再好的生活

主要终点: 全因死亡率(1 年)
(非劣效性)

主要终点: 全因死亡率
(优效性)



国家
心脏
中心



TAVI in Inoperable Study

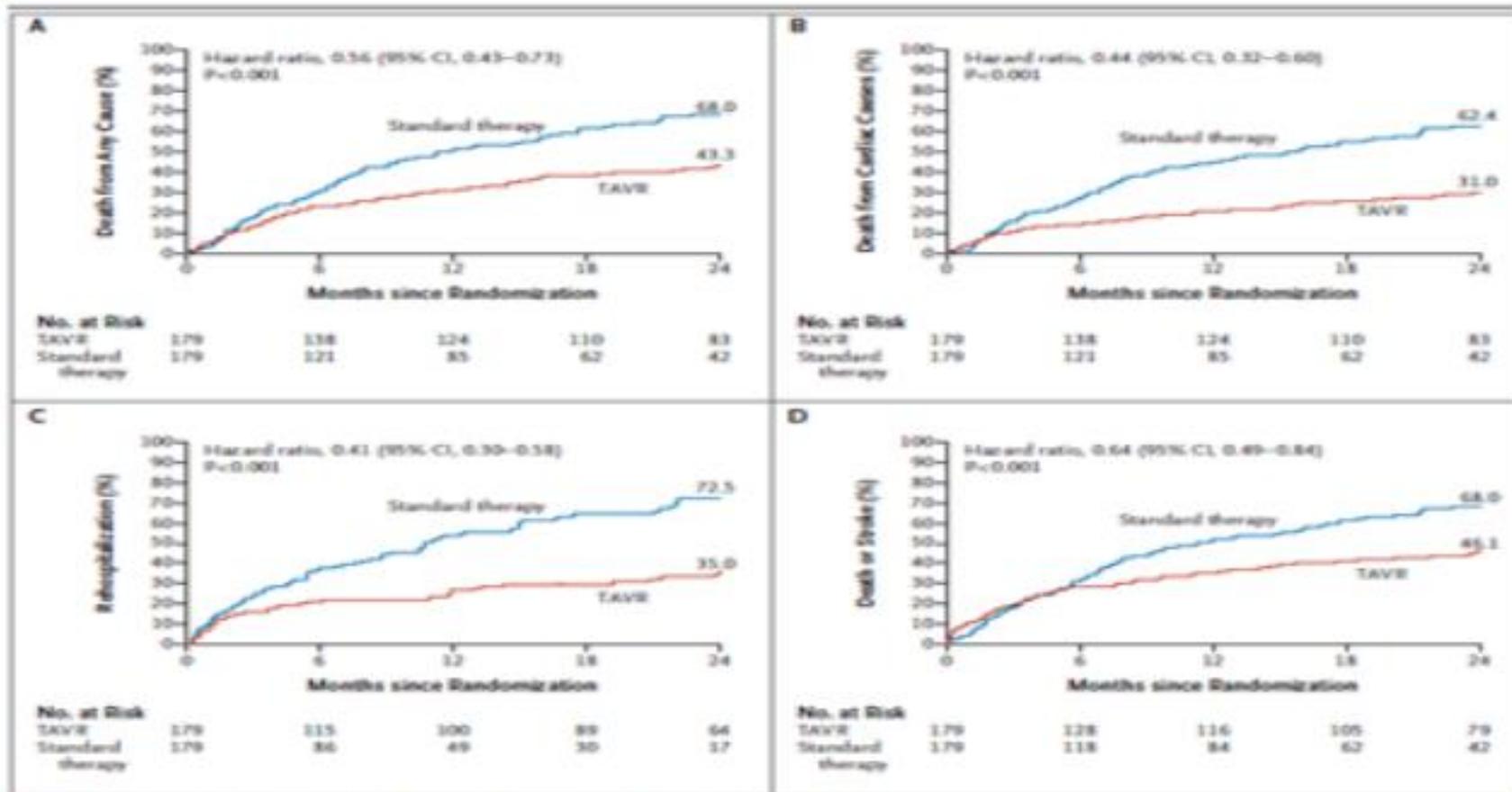


Figure 1. Time-to-Event Analyses of Key End Points during 2 Years of Follow-up.

Panel A shows the rate of death from any cause, Panel B the rate of death from cardiac causes, Panel C the rate of rehospitalization, and Panel D the rate of death or stroke. Event rates were calculated with the use of Kaplan–Meier methods and were compared with the use of the log-rank test. Deaths from unknown causes were assumed to be deaths from cardiac causes. TAVR denotes transcatheter aortic valve replacement.

TAVI 分类

Operable AS patients



<p>Surgery (AVR) ~65%</p>	<p>?</p> <p>~25%</p>	<p>TAVI or AVR ~10%</p>	<p>TAVI</p>	<p>Futile</p>
<p>Low Risk</p>	<p>Intermed Risk</p>	<p>High Risk</p>	<p>Extr Risk*</p>	<p>Too Sick</p>

TAVR in 2014

irresponsible,
reckless

'equipoise' OK

Pre-
ferred No

* Extreme risk = "inoperable"



正确使用单组目标值法？

- ◆ 单组目标值法在医疗器械临床试验的设计和
分析中与标准科学方法存在明显的偏
离
- ◆ 如何在医疗器械上市审批过程中，恰当
使用此类“无对照”试验设计？



单组目标值法注意事项

- ◆ 各方必须在器械临床试验中对目标值（OPC）有清晰的认识：成功 vs 失败
- ◆ 注意被试人群和目标值人群的可比性
 - 性别分布
 - 年龄分布
 - 病情严重程度分布
 - 疾病部位分布
 - 适应症
 -

目标值应得到法规及业界认可

◆ 目标值的选取

- 部标、行标、国标、国际标准
- 近年良好设计研究的历史数据
(可通过Meta分析得到)

◆ 建议：申报单位在方案设计阶段与临床专家、统计学家和法规部门进行充分沟通，经认可后方能进行临床试验



单组目标值质控要求

- ◆ 为了保证病人的安全性、数据的完整及客观公正性
- ◆ 采用中央计算机注册系统对所有入选病人进行登记注册
- ◆ 成立独立于申办方及研究者的数据安全监查委员会（DSMB/DMC）、临床事件委员会（CEC）



FDA心脏瓣膜: 数据安全监查委员会 (DSMB/DMC)

- ◆ 职责: 审核不良事件, 在基于安全考虑的情况下可以终止研究
- ◆ 应在研究开始前建立因安全原因终止试验的标准, 同时在研究中至少组织两次会议以监视不良事件
- ◆ DSMB应独立于申办者与研究者
- ◆ 成员中至少包括两位医师(心胸外科医生和心脏病专家)及一名统计学专家。



临床事件委员会

(Clinical Event Committee, CEC)

- ◆ 判定不良反应是否与瓣膜相关？
- ◆ 其严重程度？
- ◆ CEC应独立于申办者与研究者



定期再评估并更新目标值

- ◆ 目标值（OPC）的应用需要综合连贯且一致的法规指南支持
- ◆ 注意更新已存在的目标值
 - 目标值的公认有效性
 - 保持产品的先进性



美国FDA推荐 外科机械瓣和生物瓣评价标准

REVIEWS

Clinical Evaluation of New Heart Valve Prostheses: Update of Objective Performance Criteria

YingXing Wu, MD, Eric G. Butchart, FRCS, Jeffrey S. Borer, MD, Ajit Yoganathan, PhD,
and Gary L. Grunkemeier, PhD

Medical Data Research Center, Providence Health and Services, Portland, Oregon; Department of Cardiothoracic Surgery, University Hospital of Wales, Heath Park, Cardiff, United Kingdom; Division of Cardiovascular Medicine and the Howard Gilman Institute for Heart Valve Diseases, State University of New York Downstate Medical Center, Brooklyn, New York; and School of Mechanical Engineering, Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia

美国FDA推荐 外科机械瓣和生物瓣评价标准

Table 1. Original and Proposed New Objective Performance Criteria

Adverse Event	Mechanical Valve			Bioprosthetic Valve		
	Original OPC	Proposed New		Original OPC	Proposed New	
		Aortic	Mitral		Aortic	Mitral
Thromboembolism	3.0	1.6	2.2	2.5	1.5	1.3
Valve thrombosis	0.8	0.1	0.2	0.2	0.04	0.03
All hemorrhage	3.5			1.4		
Major hemorrhage	1.5	1.6	1.4	0.9	0.6	0.7
All paravalvular leak	1.2			1.2		
Major paravalvular leak	0.6	0.3	0.5	0.6	0.3	0.2
Endocarditis	1.2	0.3	0.3	1.2	0.5	0.4

OPC = objective performance criteria.

结语

- ◆ 良好设计的随机对照试验永远是我们的首选
- ◆ 创新心血管器械，应尽可能选择与常规治疗手段相比较的优效性随机对照临床试验
- ◆ 在只能进行单组目标值试验的情况下，目标值确定要有确凿的科学依据、且预先设定，同时考虑历史对照的局限性，保守的估计目标值（对于不同病人人群、不同适应症人群、不同疾病严重程度等，均应调整目标值）
- ◆ 完善相关法规，定期更新目标值，以保持产品的先进性



谢谢!

