

骨植入物定制式设计及附带条件审批的关联*

郭晓磊, 刘 斌, 卢 忠[△]

(国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心, 北京 100081)

[中图法分类号] R68

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2018)29-3828-03

中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见(厅字[2017]42号)》(以下简称两办意见)要求研究临床急需与罕见病医疗器械附带条件批准上市的路径与方法,而科技部“十三五”规划中又有多项定制化设计与硬组织病损精准医疗相关的国家重点研发计划;同时产业界定制化设计的骨植入物产品申报与审评、审批也在集中出现,并已有 1 例先行先试的产品上市。

1 信息与分析

1.1 相关概念

1.1.1 骨植入物定制式设计的概念 处在生物力学环境中的骨植入物均可涉及定制式设计,表现为针对某一个体病患,医生处方对植入物结构提出相应设计需求,以实现医生所期望的最佳临床治疗效果^[1]。此“最佳效果”是相对于批量化生产的、参数定型的通用产品所能提供的临床解决方案。与工程图结构组成及几何参数值确定的、设计定型的常规通用器械不同,临床医师针对个体病患提出结构或功能需求,经特定的、规范化的医工交互设计,用于个体化病理/病生理和生物力学状态,或者个体化解剖形态匹配,预期显著改善临床治疗效果。

考虑到人体运动系统的主应力区和植入物主功能区,狭义的定制式设计指相对少见的、不具有普适性的个性化功能定制,必然涉及处于主应力区的结构设计,且直接形成植入物的主要功能区;广义的定制式设计是相对多见的、普适的个体化解剖形态匹配,是与缺损形态匹配的固定连接,仅部分边缘结构经定制式设计,而且其主要作用是将人体主应力区维持于结构设计通用的、参数定型的主功能区。

1.1.2 附带条件批准的概念 附带条件批准上市,本质是围绕风险/受益比的一类阶段性风险决策,以控制剩余风险^[2]。临床显著性上,产品上市后受益预期远大于风险预期;统计学显著性上,无论有效分析集与安全分析集中受益权重与风险权重如何分配,各

数据集均支持显著的优效性假设成立的“可能性”。局限于临床研究可行性(如远期评价终点需要长期临床研究),上市前研究数据尚不能从统计学上检验优效性。定制产品设计的不定型,从非随机化、基线不均衡、混杂因素等多方面给临床研究带来协变量,研究结论带有不确定性,就自然地使其需附带特定的上市后研究要求。

附带条件批准针对上市后剩余风险,并不针对定制式设计。定制式设计,视其造成的临床研究不确定性程度,带有不同的上市后研究条件。广义定制设计骨植入物不一定适用附带条件审批,当可接受的不确定性小到一定程度,则不需要“附带条件”,上市前临床确认必须达到相应统计学强度。

按照两办意见,当前附带条件批准上市的政策,局限于与临床急需疾病及罕见病相关的器械。基于人道主义,这两种情况下监管部门可容忍上市前研究结论的较大不确定性。从现实的风险管理来看,即使不用于危急或罕见疾病,定制式设计造成的临床研究基线不均衡与统计学不确定性,也需要考虑附带条件。

1.2 附带条件批准的前提

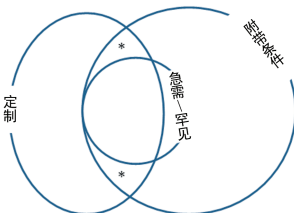
1.2.1 “临床急需”与“罕见情形”的判定 两办意见中,“临床急需”不仅包括恶性肿瘤等严重危及生命的疾病,还包括治疗过程中严重危及生命且尚无有效应对手段的“状态”,如大范围的骨及软组织缺损。尚不“危及生命”的疾病或病情,即使预期能显著改善临床治疗效果或临床转归,也不包括在其中。“临床急需”不仅局限于病因学的“危急”病种,而罕见病的判定是按照病因,由国家卫生健康委员会制定发布名单。“罕见病”不包括非罕见病治疗过程中所出现的“罕见病情”,若其不危及生命,亦不属于“临床急需”^[3]。人道主义治疗用器械的附带条件批准,大部分归属于“临床急需”。定制式设计、附带条件批准与临床急需/罕见病的关系,见图 1。

* 基金项目:国家重点研发计划增材制造与激光制造重点专项(2017YFB1104105)。 作者简介:郭晓磊(1982—),助理研究员,硕士,主要从事国产三类及进口类骨科产品的注册技术审评及相关产品的注册技术审查指导原则的研究撰写,国际、国家及行业标准制订、修订和审定等研究。 [△] 通信作者, E-mail: luzhong@cmdc.org.cn。

1.2.2 临床前性能研究 临床前性能研究源于设计开发验证,而后者是设计开发确认的基础。没有验证出的稳定性,确认环节的试验(包含临床确认试验、动物模型试验、性能模拟试验等)无法做出适当假设^[4]。定制式设计中临床需求的灵活性挑战着设计验证的稳定性。相较于规格参数定型的通用产品,验证过程增加了对定制设计规范的检验。这一检验包括医工患交互环节、临床医师设计与使用培训(医师学习曲线观察)、医工定制设计能力考评、多医师盲态交叉设计复验等与定制相关的验证。

从已上市的产品来看,定制式设计应明确产品构件所预期的几何参数边界,明确应力分布中可能的极端应力,尤其主应力区和主功能区。在相同应力环境下,与以往治疗用产品进行动静力学对比测试。在结构的基础上,应力“最差情况”产品的选择,需运用精细化有限元分析^[5],材料属性赋值、载荷大小、应力分布、约束及边界条件等,以及网格划分、简化与收敛性分析,应符合软组织参与下的、运动系统整体的、结构化的生物力学环境。

既已上市的定制式骨植入物的临床前性能研究,主要关注主应力区和主功能区的力学风险分析,而两区划定基于医工交互。几何结构的划定分型对应人体软硬组织的自然解剖结构,形成产品结构分型和设计区域边界。结构分型关联适应证和适用病情的分层和亚组,而相应的性能研究结果,对后续临床研究多重假设产生基础性影响^[6]。



*:值得重点研究探讨的决策区

图 1 定制式设计、附带条件批准与临床急需/罕见病的关系

1.2.3 临床前动物效能实验 骨植入物安全性评价与动物效能实验(功能实验的一种,如生物力学实验)相关联,不仅与生物相容性的毒理学实验相关,即便骨植入物-人体接触界面的动物效能,也与应力环境紧密相连。经设计定型标准化产品多年的临床筛选,能用于内固定与假体的原材料和加工工艺,以及终产品材料属性,都有相应的标准。

按照循证医学,依据动物效能实验甚至模拟人体的功能性台架实验,可做出临床评价决策^[7]。因此,若人体实验数据暂时带有较大不确定性,附带条件批准对临床前动物效能实验有很高期望。研究者应论

证动物模型与临床病理及病生理状态的关联,预先确定将实验结果外推至临床时的校正因素及各项校正因子赋值,须设置安慰剂对照与阳性对照,且应同时体现功效与安全的双重优势。

附带条件批准接受了产品上市前临床确认结论的不确定,故设计开发确认中临床研究自然以“优效性”作为最终假设,而早中期假设检验至少应支持优效性假设的继续。作为设计开发确认证据的前期,机理性与功能性对照试验应能证明产品(试验组)的设计与性能有充分的“可能性”,以改善以往治疗用产品(对照组)无效的病理/病生理状态。这种“可能性”应量化(包括计量与计数数据及组间比较的统计描述),为后续临床确认试验建立合理检验假设提供基础。

1.3 附带条件批准的上市前临床评价 针对临床急需,创新疗法的临床研究有时会进行富集设计、交叉设计或安慰剂激发设计等早期可行性试验,但按照两办意见,附带条件批准应预先设计早中期的阶段性指标,我国药物临床试验质量管理规范(GCP)也要求在小样本可行性研究后进行正式的临床试验。这意味着单纯依靠早期可行性研究结果就附带条件批准上市不可行。对早期可行性试验已完成的历史病例,应继续进行回顾性队列研究,同时衡量新增病例后试验组内个体间变异度。“早中期”阶段性指标意味着成组序贯设计等带有期中分析特点的动态适应性设计,或可变多阶段设计是更合适的试验设计类型^[8]。期中分析时若能判定整个试验提前终止,不需附带条件。

临床试验应预先设定多个期中分析及样本量调整条件和方案,注意数据破盲的程序、程度及偏倚校正。一般预先设定数据监察规程,而不能在申报注册前随意中止或终止临床试验,或进行事后分析或数据编辑。多阶段设计应注意概率密度的变化^[9],研究各阶段之间的相互关联和相互作用,以及对假设检验把握度和研究偏倚的影响。

由于临床变异度较大,常进行亚组的动态适应性设计,但必须预先设定各亚组的 I 类错误消耗函数,以及把握度重估的节点、条件和程序,期中分析应注意多重检验问题^[10]。定制式设计医工交互结果的差异性造成了临床研究的基线风险,应保守地进行协变量调整,明确各亚组研究效应值与基线风险的相关性。定制式设计可行性试验中的病例所用产品,应与后续试验病例所用产品具有一致的、稳定的设计开发验证结果。

临床研究早中期评价指标多集中于植入器械的预期性能,而非病患长期生存或临床转归,需要分层的期中分析决策。故临床试验的评价指标建议并行

采用替代终点(如影像学终点)、阶段性终点(配合多阶段设计)与长期的直接观察终点,明确临床试验中止及终止的条件,明确各期中分析节点判定评价指标效应“保持优效趋势”的置信区间。

危急病情病例随机化入组较难保证或较难执行,应接受非随机的试验设计,但应谨慎对待偏倚及相应的协变量校正,提高对上市后临床研究的要求。在临床前验证的基础上,若设计开发验证结果确立优效,临床确认可设计为非随机研究,可盲态随机化地选择历史同期病例作为对照,但总体仍保持前瞻性的优效试验,充分保持试验中评价、统计、报告的盲态。

附带条件批准所接受的临床确认试验,上市前后的整体是优效性的,只是暂时接受统计结果更大的不确定性,依据阶段性证据和结论就使得有望解决临床急需问题的医疗器械提速上市。罕见病不容易获得足够的临床数据,虽然仍检验“优效性”的假设,但容忍更大的安慰剂效应与变异度,相应地调整显著性水平与把握度水平。

2 上市后附带条件

基于阶段性指标的假设检验结论,审评部门将需要公开明示的附带条件列入注册证备注。这些备注不同于上市后临床研究方案,往往含附加要求,且不仅限于临床研究。对于设计定性而不定型的定制式设计,上市后附带条件涉及对已植入人体的植入物设计参数与力学验证数据的累积汇总统计。其目的是进一步沉淀出可标准化批量生产的部分或组件,将风险不确定性逐步压缩。在主应力区确定时,才能在足够安全的限制范围内定制化设计解剖匹配的区域,最大限度保留患者骨量,充分利用残存骨。

经阶段性临床试验,监管部门与研究者共同对总体方案中上市后临床研究进行修订,形成上市后附带条件的主体。上市后临床研究必须与上市前临床试验作为统一整体进行预先设计,上市批准的决定取决于安全性与有效性的上市前确认,及其与上市后研究的衔接性。上市后临床研究的内容受到上市前临床证据结论统计学强度的影响,应配合上市前临床评价结论设定阶段性的数据上报计划、数据呈现方式及统计报告格式。

上市后附带条件的部分内容,可视为监管部门参与上市前期中分析数据评价之后,对后续期中分析的评价重点,直至按照既定的整体研究方案,在预设显著性水平上确立优效性。同时,一些上市后临床研究方案不能涵盖的、需要着重强调或明示于公众的内容,也会列入注册证备注,比如生产质量体系中对所有植入物不良事件的附加警戒、对医院中设计开发环节的研制体系周期核查等^[2]。

监管部门上市后临床研究意见,主要集中于对统计学质量、I类及II类错误概率的控制及对数据监控和分析的要求,及时充分地判定假设检验的确立与否。在上市后研究既定的阶段性期中分析中,累积的非优效趋势将触发监管部门的市场警示,以及对适用人群(样本量)、使用机构(尤其对定制式产品)、适用范围与型号规格的细分限制,直至撤销产品注册证,并对临床研究外使用患者做出风险补偿。这种状况是客观存在的,风险提示及干预措施会具体细分于产品植入后的不同病情分期及亚组病患。

3 讨 论

定制式设计骨植入物设计阶段的不确定性源于个体间的临床变异性,该变异性不仅仅包括病情变异,还包括医师间外科手术及康复细节的变异。从样本量设定、疗效评价指标到安全性风险评估,都须考虑控制这些变异度,在经典的临床试验设计中都有相应的应对方法及统计技术,这给阶段性审评与附带条件批准建立了足够的科学基础^[11]。

医工交互过程所造成的个体内变异需要提高研发体系质量,是临床前性能研究等设计开发验证内容的主体,是提高临床确认结论可信度的基础^[12]。明确定制化设计中医工患交互过程的标准化操作规程(SOP)控制细节,针对不同植入物类型细化相应的设计要素,构建以关键参数表单为底层的分布式数据库和网络化的设计平台,进行周期性的汇总统计,将前瞻性与回顾性设计数据检验进行迭代,这些都可能提高其相应的质量控制水平。

附带条件批准是阶段性决策,尤其当客观上难以在较短的、可容忍的时限内获得充分临床数据时。“危急”的病种或病情,使“可容忍的时限”变得更短;而当病情虽“不危急”但仍较罕见,难以收集数据时,或者该产品预期突破性地改善甚至治愈疾病,都应运用附带条件批准。

从“临床急需”的论证,直到上市后附带条件的设立,条件式审批全过程对统计学质量的要求虽有灵活性,但并未降低整体研究的统计学要求,尤其应注意对恶性肿瘤等生命危急病患的时间序列数据的累积生存率分析、多次重复测量时个体内变异性的处理^[13],预设期中分析方案、中期破盲规定和数据监察方案。

参考文献

- [1] Center for Devices and Radiological Health Food and Drug Administration. Custom device exemption-guidance for industry and food and drug administration staff[EB/OL]. (2014-09-24) [2018-05-08]. <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm415799.pdf>. (下转第 3844 页)

物控制血压及降低并发症发生风险为主。本研究观察组采用多维综合干预,从治疗、饮食、作息、睡眠、运动管理行为等多方面干预,效果较好,与文献[8]研究结果一致。此外,本研究在指导患者降压的同时,提出个性化自控力训练方法,因为自控力训练能改变患者的心脏自主神经调节作用,使患者更能正确地控制自身的冲动、情感和欲望,保持健康的行为方式,缓解心理压力,提高心率变异性,防止心血管疾病的发生、发展^[9]。本研究采取以医院心血管内科医护人员为主体的“合作参与模式”,加强对患者的电话随访和个性化指导,有效控制患者血压水平,提高患者服药依从性,是进行高血压二级预防的有效模式^[10]。

尽管近年来我国血压控制率持续上升^[1],但仍有较大的提升空间。笔者认为运用多维综合干预对患者知信行的改变和血压控制有显著效果。因此,将持续开放高血压健康管理信息平台,便于更多的高血压患者及时获取相关健康知识和咨询服务,也便于医联体内乡镇医生得到及时指导。

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(5): 42-93.
- [2] WANG J, ZHANG L, WANG F, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: re-

sults from a national survey[J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(11):1355-1361.

- [3] 葛均波,徐永建. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:511.
- [4] 张春玲,付荣娟,李玉萍. 高血压患者二级预防的综合健康管理模式探讨[J]. *中外医学研究*, 2017, 15(12): 158-159.
- [5] 国家心血管病中心. 国家基层高血压防治管理指南[EB/OL]. (2017-10-15) [2018-05-31]. <http://heart.dxy.cn/article/533512>.
- [6] 中国循环杂志. 美国新版高血压指南[EB/OL]. (2017-11-14) [2018-07-21]. <http://tech.sina.com.cn/roll/2017-11-14/doc-ifynrs.4657261.shtml>.
- [7] 董婷,刘素珍,李继平,等. 社区护士主导的团队对高血压患者的管理及效果评价[J]. *中华护理杂志*, 2017, 52(6): 680-685.
- [8] 李玉萍,付荣娟,张春玲,等. 提高心率变异性异常者自控力的实用性研究[J]. *川北医学院学报*, 2017, 32(2): 205-208.
- [9] 杨萍. 全科团队服务模式对社区原发性高血压患者的干预效果评价[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 22(4): 12-13.
- [10] KABAT-ZINN J. Mindfulness-based interventions in context: past, present, and future[J]. *Clin Psychol Sci Pr*, 2003, 10(2): 144-156.

(收稿日期:2018-03-12 修回日期:2018-06-06)

(上接第 3830 页)

- [2] Center for Devices and Radiological Health Food and Drug Administration. Balancing premarket and postmarket data collection for devices subject to premarket approval[EB/OL]. (2015-04-13) [2018-05-08]. <http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm393882.htm>.
- [3] Center for Devices and Radiological Health & Center for Biologics Evaluation and Research Food and Drug Administration. Expedited Access for Premarket Approval and De Novo Medical Devices Intended for Unmet Medical Need for Life Threatening or Irreversibly Debilitating Diseases or Conditions[EB/OL]. (2015-04-13) [2018-05-08]. <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm393978.pdf>.
- [4] International Organization for Standardization. Medical devices-quality management systems-requirements for regulatory purposes: ISO 13485[S/OL]. 3ed. (2016-03-31) [2018-05-08]. <https://www.iso.org/standard/59752.html>
- [5] 艾登超. 腕关节三维有限元精细模型的建立及其验证[D]. 天津:天津医科大学, 2017.
- [6] 王彤,易东. 临床试验中多重性问题的统计学考虑[J]. *中国卫生统计*, 2012, 29(3): 445-450.
- [7] OCEBM Levels of Evidence Working Group Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. The Oxford 2011 levels

of evidence 2[EB/OL]. (2016-05-01) [2018-05-08]. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.

- [8] Center for Devices and Radiological Health & Center for Biologics Evaluation and Research Food and Drug Administration. Adaptive designs for medical device clinical studies[EB/OL]. (2016-01-17) [2018-03-23]. <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm446729.pdf>.
- [9] SARGENT D J, GOLDBERG R M. A flexible design for multiple armed screening trials[J]. *Stat Med*, 2001, 20(7): 1051-1060.
- [10] DEMETS D L, LAN K K. Interim analysis: the alpha spending function approach[J]. *Stat Med*, 1994, 13(13/14): 1341-1352.
- [11] LEE Y, SHAO J, CHOW S C. Modified large-sample confidence intervals for linear combinations of variance components: extension, theory, and application[J]. *J Am Stat Assoc*, 2004, 99(466): 467-478.
- [12] 管晓东,郭毅伟,徐开怀,等. 定制膝关节假体数字化设计与制造技术研究[J]. *机电工程*, 2017, 34(3): 256-259.
- [13] CHOW S C. Encyclopedia of biopharmaceutical statistics [M]. 2nd Ed. New York: Dekker, 2003: 1023-1029.

(收稿日期:2018-05-09 修回日期:2018-06-21)