



医疗器械临床方案设计及报告撰写

许鹏 2015/9/24

武汉致众科技股份有限公司
Wuhan Tacro Technology. Co.,Ltd



- 临床试验方案

- 医疗器械临床试验方案是阐明试验目的、风险分析、总体设计、试验方法和步骤等内容的文件。
- 医疗器械临床试验开始前应当制定试验方案
- 医疗器械临床试验必须按照该试验方案进行



- 《医疗器械临床试验规定》（局令第5号）
2004
- 《医疗器械临床试验质量管理规范》（征求意见稿）2012





- 医疗器械临床试验方案应当包括以下内容：
 - (一) 临床试验的题目；
 - (二) 临床试验的目的、背景和内容；
 - (三) 临床评价标准；
 - (四) 临床试验的风险与受益分析；
 - (五) 临床试验人员姓名、职务、职称和任职部门；
 - (六) 总体设计，包括成功或失败的可能性分析；
 - (七) 临床试验持续时间及其确定理由；
 - (八) 每病种临床试验例数及其确定理由；
 - (九) 选择对象范围、对象数量及选择的理由，必要时对照组的设置；
 - (十) 治疗性产品应当有明确的适应症或适用范围；
 - (十一) 临床性能的评价方法和统计处理方法；
 - (十二) 副作用预测及应当采取的措施；
 - (十三) 受试者《知情同意书》；
 - (十四) 各方职责。

----- 《医疗器械临床试验规定》（局令第5号）



- 方案设计要点
 - 试验目的（研究的问题）
 - 主要终点和次要终点
 - 研究人群
 - 对照的类型
 - 随机和盲法





- 试验目的(研究的问题)
 - 清楚、准确的目的
 - 考虑：
 - 易于获得批准
 - 上市后的市场营销
 - 一旦目的被明确阐明，其他的如
 - 受试者数目
 - 研究周期
 - 终点目标等都可以被确定





– 研究目的常犯的错误

- 过于模糊和宽泛
 - “我的器械是否安全有效？”
- 试图回答太多的临床或医疗问题





– 必须限于有效地评价一种特定的干预类型

- 需要考虑的问题：

- 该器械是否和其它器械一样有效还是更有效？
- 如果是这样，它是一样安全还是更安全？
- 对这种器械的安全性和有效性的评价是否局限于某一特定的亚组人群？
- 测量安全性和有效性的最好的临床方法是什么？



– 如果是新出现的器械，则要考虑更多

- 例如，如果一种新型器械被用来治疗一种进行性的不断恶化的疾病，但针对这种疾病目前还存在另外一种已被认可的器械
 - 在这种情况下怎样来界定疗效？
 - 这种新器械能否延缓或阻止恶化？
 - 如果可以，能否恢复以前失去的功能？
 - 能否缓解疼痛或不适感？
 - 是否与已被认可的器械做过比较？
 - 是否在某种用途上与已被认可的器械一样有效还是效果更好？
 - 是否有更少的不良反应？



- 临床目的的定义应该清晰、准确、有科学性，并能定量地把结果转化成所计划的假说
- [例句]
 - 本研究的目的是要比较研究器械X和对照器械Y对骨折患者恢复方面的安全性和有效性





- 主要终点和次要终点指标

- 主要终点目标

- 是评价有效性的重要指标，直接关系到所设计的临床试验的成败

- 制定主要终点目标的原则

- 最好用客观指标而不是主观标准
 - 主要终点项目越少越好
 - 单一
 - 目的分散
 - 负性结果导致失败





- 定量(连续)变量是物理特征的度量(身高、体重等)
- 定性或分类(离散)变量是对代表整个人群不同状态的度量 (生存/死亡、健康/患病、肿瘤分级等)
- 定量数据比定性数据包含更多的信息，通常可用更深入的数学方法和统计分析方法进行分析
- 某些情况下，定性指标是最恰当的，或是唯一的可比较信息，也有很多非参数方法可用于这种类型变量的分析（生活质量的评价）



– 主要终点目标

- 定量标准的确定

- 疾病或症状持续时间的状态
- 治疗后在某一特定时间段内疾病或症状严重性的改善状况
 - » 平均值
 - » 严重性低于预设值的百分比

- 给出确切标准

- 如何测定

- 主观标准还是客观标准
- 谁来判断
 - » 研究者
 - » 实验室
 - » 独立第三者
- 基线标准如何和何时测定





– 次要终点指标

- 安全性
- 有效性
 - 如生活质量的改善

– [例句]

- 主要目标：评价使用x疗程研究器械后，腰椎间盘突出症引起的腰腿痛改善的有效性非劣效于对照器械
- 次要目标：评价研究器械对患者生活质量的改善



- 研究病人群体
 - 代表样本选择正确可以使研究者把研究结果的发现科学地普及化
 - 病人群异源性
 - 病人特质和疾病严重程度不同
 - 可能降低研究结果的准确性、可靠性和普及性





- 可以将研究人群定义得小一点，以便组成人群的个体具有同质性
- 应用定义严格的人群的好处是在临床试验中可以有一个较小的样本量。
- 它的缺点是由较窄范围的人群研究所得出的结论较难推广到一般人群上
- 因此，当临床试验开始前，应讨论如何定义研究人群



– 入选和排除标准

- 提高病人同源性
- 降低试验结果的偏差和变异
- 定义研究人群的特征，并且通过这种方式确定医疗器械的用途
- 应由精通本领域的器械研究的临床专家来制订





– 入选标准

- 通常粗略地规定病人的入选标准
- 根据病人的特质、诊断标准、治疗周期和疾病的严重程度来制定
 - 太窄→以后可能需要补充一系列几乎重叠的临床试验项目来扩大适应症的覆盖面
 - 太宽→分别进行，增加样本量，或者后来删除某些患者组

– 排除标准

- 更精细地列出排除可能产生变异来源的病人目标

– 应考虑以下的问题: 患者年龄、伴随疾病、治疗或一般情况(包括基线及以后随访)、疾病的严重程度以及其它因素等



- 对照的类型

- 平行对照（最常见）

- 对照为另一干预器械（无器械或安慰器械）

- 将来自同一总体的受试者随机地分入各个组，各组受试者在试验中处于相同的条件，唯一的不同点是各个组所使用的器械不同

- 交叉对照

- 患者接受一个干预(患者接受治疗的顺序必须事先确定)，经过一个洗脱期后，再接受另一个干预

- 历史对照

- 一组非平行的患有相同疾病或病情的患者，也接受了器械（或安慰器械）治疗，但与研究人群接受器械治疗的时间和地点不同



- 随机和盲法

- 随机

- 随机过程能够保证将病人分到治疗或对照组的机会是均等的
 - 如果试验足够大，且具有有限的比较组，则随机将保证克服影响因素间的不平衡
 - 随机还可以防止由于研究者有意或无意识的行为导致的组间不可比（如：选择最严重的病人到医生认为更有效的治疗组）



- 一般来说，试验用器械应根据生物统计学专业人员产生的随机分配表进行编码，以达到随机化的要求
- 受试者应严格按照试验用器械编号的顺序入组，不得随意变动，否则会破坏随机化效果

病人顺序	随机号
1	001 (治疗)
2	002 (治疗)
3	003 (对照)
.	.
.	.
.	.





- 临床试验中可能出现的三个严重的偏倚为研究者偏倚、评价偏倚及安慰剂或伪效应
- 当一个研究者有意识地或潜意识地喜欢某一组、或研究者知道那一组是治疗组时，就会出现研究者偏倚
- 评价偏倚可以是研究者偏倚中的一种，在这种偏倚中，评价疗效的人可以有意或无意地掩盖某一组的弱点，而倾向于另一组
- 当病人处于一个非活性治疗模式、但他/她相信自己正在进行有效的治疗并随后显示或报告有所改善时，安慰剂或伪效应就出现了，这也是一种偏倚



- 为了在临床试验的过程中防范这些潜在的偏性，使用盲法
 - 单盲：病人不知道自己进入的是治疗组还是对照组
 - 双盲：病人和研究者都不知道那一组是治疗组
 - 第三方盲法：主要限制评价者，而病人和研究者均知道那一组是治疗组（阅读医学影像或实验室检测人员）



- 在对医疗器械进行评价的临床试验中，很难或不可能盲病人或研究者，因为安慰剂治疗也许根本就不可行
- 在这种情况下，研究者必须使用额外的手段使得偏性降到最小
- 例如：疗效评价者不知道病人被分到哪一组



- 《医疗器械临床试验质量管理规范》 2012

- 一、一般信息

- (一) 试验题目, 方案的编号和日期;
- (二) 试验用医疗器械的名称、规格型号;
- (三) 申办者的名称、地址、相关资质和联系方式;
- (四) 参与临床试验机构的名称、地址和参与试验的所有研究者的姓名、资质及联系方式;
- (五) 监查计划 试验方案应说明在试验期间应遵守的监查安排以及计划的原始数据核查范围;
- (六) 数据和质量管理 试验方案应说明或引用关于数据库管理、数据处理、原始数据监查和检查、数据存档、存档时间及其他恰当的质量保证方面的程序;
- (七) 临床试验的总体概要;

- 二、背景资料的描述



一三、试验目的

- 应详细描述临床试验的假设、主要目的和次要目的以及在试验中使用该器械的人群，至少应包括：
 - （一）要验证的试验用医疗器械的使用声明和预期用途及性能；
 - （二）要评估的风险和可预见的试验用医疗器械不良事件；
 - （三）要通过临床试验获得统计数据，以决定接受或拒绝某些特定的假设。



— 四、试验设计

- (一) 试验的科学性、完整性和试验数据的可信性主要取决于试验的设计。
- (二) 试验方案设计应包括下列信息：
 - 1、试验方法的描述及选择理由，如：双盲对照或开放、双盲或单盲、有无对照组、平行设计、配对设计、多中心试验等；
 - 2、为减少、避免偏倚要采取的措施及说明，如：随机化方法和步骤、设盲方法、揭盲方法和紧急情况下破盲规定等；
 - 3、主要和次要终点及选择理由；
 - 4、为证明试验终点的可靠性，陈述选择将要测量的变量的理由以及用于评估、记录和分析变量的方法和时间安排；
 - 5、用于评估研究变量的测试设备以及用于监视维护和校准的装置情况；
 - 6、试验用医疗器械和对照医疗器械的有关信息：人体使用情况描述、对照医疗器械的选择理由、每个受试者预期使用试验用医疗器械的数量、频次及其理由等；
 - 7、使用的其他相关医疗器械或药物列表；
 - 8、受试者的纳入和排除标准；



- 9、受试者停止试验或试验治疗的标准和程序说明，包括停止的时间和方式；
- 10、从退出受试者收集数据的类型和时间选择、退出受试者的随访；
- 11、替换受试者的决定和方式；
- 12、监查受试者依从性的程序；
- 13、入组分配；
- 14、受试者参加试验的预期持续时间，全部试验周期，包括随访的次序和期限的说明；
- 15、关于停止个别受试者、部分试验和全部试验的“停止规则”或“终止标准”的描述；
- 16、不良事件与并发症的记录要求和严重不良事件、重大器械缺陷的报告方法以及经历不良事件后受试者的随访形式和期限；
- 17、病例报告表的规定，直接记录在病例报告表上的所有数据和被考虑作为源数据的表述；
- 18、可能对试验结果或对结果解释有影响的任何已知的或可预见的因素。



- 五、有效性评价方法
 - (一) 有效性参数的说明；
 - (二) 评价、记录和分析有效性参数的方法和时间选择。
- 六、安全性评价方法
 - (一) 安全性参数的说明；
 - (二) 评价、记录和分析安全性参数的方法和时间选择。
- 七、统计考虑
 - (一) 描述统计学设计、方法和分析规程的描述及其理由；
 - (二) 计划招募的受试者数目。样本大小的选择理由，包括使用的显著性水平、试验的把握度、预计的脱落率和临床方面的理由。样本数的确定：根据统计学原理计算要达到试验预期目的所需的样本数量，根据不同产品的特性，确定最基本的数量。每一适用的病症、器械的每一功能，都应确定临床试验样本数，除非有理由证明能予以覆盖；
 - (三) 终止试验的标准及其理由；
 - (四) 所有数据的统计程序，连同缺失、未用或错误数据和不合理数据的处理程序，应包括中途退出和撤出数据，以及在验证假设时排除特殊信息的理由；
 - (五) 报告偏离原定统计计划的程序。原定统计计划的任何变更应当在方案中和/或在最终报告中说明并给出理由；
 - (六) 纳入分析中的受试者的选择标准及理由。



– 八、对临床试验方案修正的规定

- （一）试验方案中应规定对偏离进行审查，以确定是否需要修正方案或终止方案，对方案所有的修正必须经申办者和临床试验机构及研究者双方同意并记录修正理由；
- （二）当临床试验机构和研究者的最初名单有改动时，每次改动可无需采用正式修正方案的方式更新名单，可由申办者留存一份更新名单，需要时提供，但最终报告必须提供所有临床试验机构和研究者的最终名单；
- （三）以上情况，如果相关，应报告伦理委员会，对列入《临床试验较高风险医疗器械目录》的，必须向国家食品药品监督管理局提交申请和报告。

– 九、对不良事件报告的规定

- （一）明确报告严重不良事件的紧急联络人，并描述其详细情况；
- （二）可预见的不良事件详情，如：严重/非严重、与器械相关/与器械无关，可能的发生率和控制这些事件的方法；
- （三）按照适用的规定向申办者、伦理委员会和监管部门报告事件的详细程序，包括报告与器械相关/与器械无关事件类型的说明和时间要求。



- 十、直接访问源数据/文件
 - 申办者应当确保在方案中或在其他书面协议中说明临床试验机构和研究者应当允许与试验有关的监查、核查、伦理委员会和管理部门检查，可直接访问源数据/文件。
- 十一、伦理学
 - 临床试验涉及的伦理问题及说明以及《知情同意书》样张。
- 十二、数据处理与记录保存
- 十三、财务和保险
- 十四、试验结果发表约定
 - 应表明是否提交试验结果供发表，或者供发表的范围和条件。
- 十五、临床试验机构的具体信息可以在试验方案中提供，或在一个单独的协议中述及，上述的某些信息可以包括在方案的其他参考文件如研究者手册中。试验结果发表约定可以在单独的协议中述及；财务和保险可以在单独的协议中述及。

统计学问题及报告撰写



- 有效性的统计学评价
 - 比较的类型
 - 优效性试验
 - 等效性试验
 - 非劣效性试验
 - 单组目标值试验





- 有效性的统计学评价
 - 优效性假设检验
 - $H_0 : T-C \leq 0$
 - $H_1 : T-C > 0$

 - 治疗组 : 23.3%
 - 对照组 : 3.9%
 - 治疗组-对照组 率差的95%CI (9.6, 29.1)



– 等效性假设检验

- $H_0 : |T-C| \geq \delta$
- $H_1 : |T-C| < \delta$

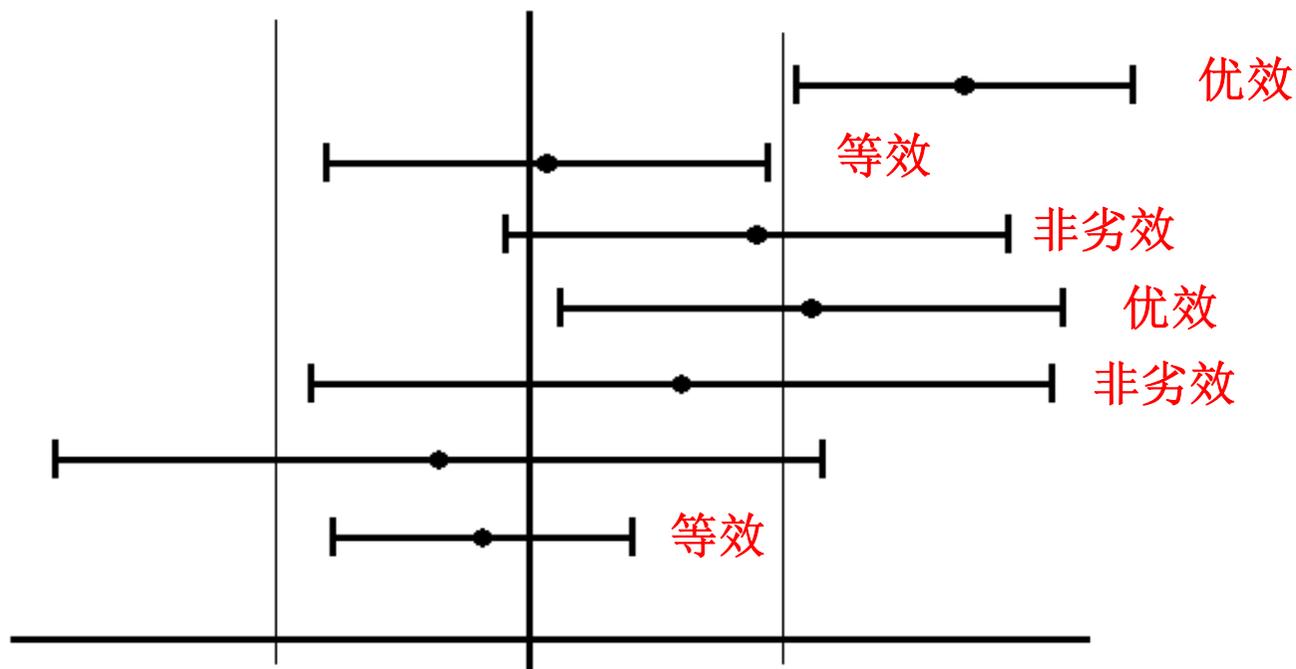
– 非劣效性假设检验

- $H_0 : T-C \leq -\delta$
- $H_1 : T-C > -\delta$





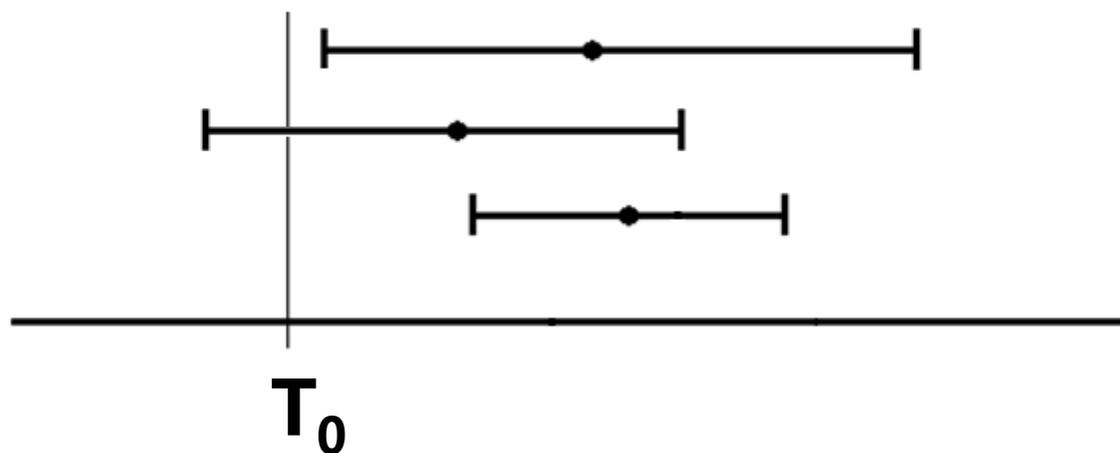
- 有效性的统计学评价





– 目标值法检验假设

- $H_0: T < T_0$
- $H_1: T \geq T_0$





- 统计分析计划
 - 统计分析计划书 (statistical analysis plan , SAP)
 - 由统计学专业人员起草并与主要研究者进行充分的讨论并最终确定。
 - 在研究进行中，统计分析计划可以不断地修订和完善
 - 在数据库锁定时，同步锁定统计分析计划



- 统计分析计划
 - 统计分析计划对统计分析过程进行详细的阐述：
 - 统计分析数据集
 - 主要变量，次要变量
 - 统计分析方法，疗效评价及安全性评价方法
 - 按预期结果列出分析结果的表格，图形及清单样式



- 统计分析人群
 - 疗效分析数据集
 - 全分析数据集 (Full Analysis Set, FAS)
 - 尽可能接近符合意向性分析原则的理想的受试者集。从所有随机化的受试者中，以最少的和合理的方法剔除受试者后得出的。主要指标缺失值的估计，可以采用最接近的一次观察值进行结转。
 - 几乎包括所有的随机化后的受试者。
 - 可以从FAS中排除的情况：
 - » 1.不符合入选标准的受试者。
 - » 2.在入组后没有任何随访记录的受试者。



- 符合方案数据集（ Per-Protocol Set,PP ）
 - 由完成全部试验内容且符合方案中各项规定的病例构成（ 依从性好， 试验期间未服用违禁药物， 完成CRF填写内容…… ）。
 - 是全分析集的一个子集。在这个数据集中每位受试者是依从性好， 不违背方案， 主要指标的基线值完备；未使用违背方案的药物或治疗。
 - 可以从PPS分析集中排除的情况：
 - » 1.主要指标无基线值。
 - » 2.严重违背方案，使用禁用药物。
 - » 3.依从性差。



– 疗效分析数据集

- 数据集分为有效分析数据集和安全性数据集，FAS和PP数据均属于有效性分析集。因此只要有疗效指标就应进入FAS，如果没有违反方案的就是PP数据集
- 脱落是指受试者未完成试验所有随访
- 而剔除是指统计分析时某些病例的数据被排除在分析集之外



- 安全分析数据集 (Safety Analysis Set,SS)
 - 至少接受一次治疗，并至少做过一次随访且有安全信息记录的病例所构成的数据集。
 - 安全性缺失值不得结转；
 - 纳入可作评价的部分剔除病例，如年龄超过纳入标准的病例，但不包括使用禁用药物或治疗导致无法作安全性判断的病例。
 - 不良反应的发生率以安全集的病例数作为分母。



- 统计分析及报告

- 一般原则：

- 按照统计分析计划完成分析计算
 - 统计描述
 - 统计推断及参数估计
 - 统计结果呈现清晰明了，尽量采用表格及统计图表达
 - 表格采用三线表格式，横纵标目简明
 - 统计图纵横比例适宜，坐标轴及标题标注清晰准确



- 统计分析及报告

- 一般原则：

- 三线表样式举例

	试验组	对照组	统计量	P
性别			0.953	0.329
男	125(48.8%)	135(53.1%)		
女	131(51.2%)	119(46.9%)		
合计	256	254		



- 统计分析及报告

- 主要报告内容：

- 研究方案简介
 - 统计分析方法概述
 - 统计结果摘要
 - 病例收集及完成情况：入组情况，完成情况，脱落情况，人群划分情况等。
 - 一般信息的描述及统计检验（人口学信息，疾病特征等）



– 主要报告内容：

- 疗效分析

- 基线信息的描述与分析（基于FAS数据集完成）
- 主要疗效指标统计分析：基于数据特征和比较类型选择合理的统计分析模型。同时对FAS集和PP集完成分析。
- 次要疗效指标的统计分析



– 主要报告内容：

- 安全性分析

- 以描述性分析为主
- 描述不良事件及不良反应的发生频次及发生率，完成组间比较。列表描述所有不良事件及不良反应
- 描述实验室检查，生命体征等信息治疗前后的变化情况。列表呈现指标异常的病例资料

- 《医疗器械临床试验规定》
 - 第六章 医疗器械临床试验报告
 - 第二十五条 医疗器械临床试验完成后，承担临床试验的医疗机构应当按医疗器械临床试验方案的要求和规定的格式（附件3）出具临床试验报告。医疗器械临床试验报告应当由临床试验人员签名、注明日期，并由承担临床试验的医疗机构中的临床试验管理部门签署意见、注明日期、签章。



- 第二十六条 医疗器械临床试验报告应当包括以下内容：
 - (一) 试验的病种、病例总数和病例的性别、年龄、分组分析，对照组的设置（必要时）；
 - (二) 临床试验方法；
 - (三) 所采用的统计方法及评价方法；
 - (四) 临床评价标准；
 - (五) 临床试验结果；
 - (六) 临床试验结论；
 - (七) 临床试验中发现的不良事件和副作用及其处理情况；
 - (八) 临床试验效果分析；
 - (九) 适应症、适用范围、禁忌症和注意事项；
 - (十) 存在问题及改进建议。



- 一、一般信息
 - 试验用医疗器械名称、型号规格、临床试验机构、方案编号和日期、方案修改编号和日期、研究者、申办者等。
- 二、摘要
- 三、简介
 - 简单介绍试验用医疗器械的相关研发背景，如原因、目的、目标人群、治疗、时间、主要终点等。
- 四、临床试验目标
- 五、临床试验方法
- 六、临床试验内容
- 七、临床一般资料
 - (一) 试验范围，如病种
 - (二) 病例的选择
 - 1、入选标准
 - 2、排除标准
 - (三) 样本量的计算
 - (四) 病例数
 - 入组情况
- 八、试验产品和对照产品
 - (一) 试验产品
 - (二) 对照产品
- 九、所采用的统计方法及评价方法
 - (一) 统计分析方法
 - 1、分析人群
 - 2、统计分析方法
 - (二) 统计评价指标
 - 1、有效性指标
 - 2、安全性指标
 - (三) 缺失值和异常值的处理





- 十、临床评价标准
 - (一) 有效性评价标准
 - 1、主要指标
 - 2、次要指标
 - (二) 安全性评价标准
 - 1、主要指标
 - 2、次要指标
- 十一、临床试验的组织结构
- 十二、伦理报告和知情同意书样张
- 十三、临床试验结果
- 十四、临床试验中发现的不良事件及其处理情况
 - (一) 不良事件定义
 - (二) 不良事件严重程度判定
 - (三) 不良事件与试验产品及操作关系的判定
 - (四) 严重不良事件定义
 - (五) 本试验发现的不良事件及其处理情况
- 十五、临床试验结果分析、讨论
- 十六、临床试验结论
- 十七、适应症、适用范围、禁忌症和注意事项
 - (一) 适应症
 - (二) 禁忌症
 - (三) 并发症
 - (四) 警告与注意事项
- 十八、存在问题及改进建议
- 十九、试验人员名单
- 二十、其他需要说明的情况
- 二十一、研究者签名及临床试验机构的试验管理部门意见。

- ----- 《医疗器械临床试验质量管理规范》（征求意见稿）2012



- （一）试验的病种、病例总数和病例的性别、年龄、分组分析，对照组的设置（必要时）；

表 1 总报告病例分布情况¹

指标	试验组	对照组	合计 ¹
入选病例	74 (100.00)	74 (100.00)	148 (100.00) ¹
剔除	0 (0.00)	4 (5.41)	4 (2.70) ¹
脱落: ¹			
无疗效评价脱落	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00) ¹
试验期间脱落	3 (4.05)	1 (1.35)	4 (2.70) ¹
全分析集(FAS)	74 (100.00)	74 (100.00)	148 (100.00) ¹
符合方案集(PPS)	71 (95.95)	69 (93.24)	140 (94.59) ¹
安全性分析集(SS)	74 (100.00)	74 (100.00)	148 (100.00) ¹

1, 括号内为列百分比。¹



表11 脱落或剔除病例清单

入组号	性别	年龄	组别	研究中心	剔除或脱落原因
057	女	50	试验组	XXXXXXX	脱落(试验期间脱落)
097	女	43	试验组	XXXXXXX	脱落(试验期间脱落)
101	男	43	试验组	XXXXXXX	脱落(试验期间脱落)
131	女	17	对照组	XXXXXXX	剔除(年龄小于18或大于65岁)
038	女	17	对照组	XXXXXXX	剔除(年龄小于18或大于65岁)
059	男	53	对照组	XXXXXXX	脱落(试验期间脱落)
068	男	17	对照组	XXXXXXX	剔除(年龄小于18或大于65岁)
089	男	37	对照组	XXXXXXX	剔除(肝功异常且有临床意义)



- (二) 临床试验方法
 - 试验的总体设计
 - 随机、对照、盲法、多中心.....
 - 试验流程 (Follow-up period)
 - 受试者的筛选
 - 试验/对照组的分配
 - 治疗
 - 数据收集.....
 - 试验方法
 - 计划
 - 准备
 - 过程和方法
 - 随访
 - 数据记录





- (三) 所采用的统计方法及评价方法；
 - 1、统计分析数据
 - 全分析集 (FAS) : 按照意向性治疗原则确定的受试者集, 指所有接受研究产品治疗的受试者构成的数据集; 对于未能观察到全部疗效评价的受试者, 将采取LOCF原则对缺失数据进行截转。
 - 符合方案集 (PPS) : 指所完成试验, 且排除了严重违背方案 (指研究对象违背入选标准或排除标准) 的治疗人群亚组。
 - 安全分析集 (SS) : 指所有使用了研究器械、至少有一次安全性评价的受试者集。
 - 疗效分析在全分析集和符合方案集的基础上进行。所有治疗前人口统计学资料分析在全分析集的基础上进行, 安全性评价在安全集上进行。



– 2、统计分析方法

【例句】：

- 1) 描述性分析：计数资料采用构成比描述，计量资料采用均数、标准差、最大值、最小值描述、中位数、第25及第75分位数描述。
- 2) 疗效分析：对于主要终点治疗后12个月有效率给出95%可信区间，如果上述可信区间的下限大于85%，则可认为试验机达到了预设的目标值。
- 对各个观察点、试验机的操作性能进行描述，同时对治疗后各个时间观察点与治疗前进行配对t检验和Wilcoxon秩和检验。
- 3) 安全性评价：对使用过程中试验机的安全性、稳定性进行评价；对不良事件采用不良事件发生例数及发生率进行描述，并详细描述病例出现的全部不良事件的具体表现、程度及其与试验机的相关性。在临床试验过程中不得出现严重的不良事件和严重稳定性问题。
- 4) 所有统计分析将在双侧、0.05显著性水平下进行。统计分析使用SAS[®] 9.1.3统计软件，数据管理使用EPI DATA 3.1录入软件。



- (四) 临床评价标准
 - 来源于临床试验方案
 - 应注意的问题
 - 主要终点
 - 次要终点
 - 选择正确的方法分析





- (五) 临床试验结果；
 - 描述结果：
 - 疗效评价
 - » 主要终点、次要终点

表 16 (FAS)LVEF 差值协方差分析(续)

指标	统计量	试验组	对照组
LVEF (%)	变化值	2.78	2.72
	标准误	0.77	0.77
	95%可信区间	[1.26 , 4.30]	[1.20 , 4.25]
组间比较			
	1-2差值均数(95%可信区间)	0.06	[-1.64 , 1.76]

说明：1. 均数及其95%可信区间采用最小二乘估计(已按模型调整)。

2. 1: 试验组, 2: 对照组。



– 安全性评价

- 受试者安全始终是首位
- 实验室指标
 - 治疗前正常-治疗后异常有临床意义
- 不良事件
 - 严重不良事件
 - 其他不良事件和副作用

表 137 (SS) 治疗前后的血生化临床评价描述⁴

指标	时间	治疗前 → 后	试验组 例数 (%)	对照组 ⁴ 例数 (%) ⁴
谷丙转氨酶	治疗后24h	例数	111	<u>111</u> ⁴
		正常 → 异常有临床意义	0 (0.00)	2 (1.80) ⁴
		正常 → 异常无临床意义	3 (2.70)	4 (3.60) ⁴
		正常 → 正常	75 (67.5)	82 (73.8) ⁴
		异常 → 正常	10 (9.01)	8 (7.21) ⁴
		异常 → 异常	23 (20.7)	15 (13.5) ⁴
谷草转氨酶	治疗后24h	例数	108	<u>108</u> ⁴
		正常 → 异常有临床意义	1 (0.93)	2 (1.85) ⁴
		正常 → 异常无临床意义	6 (5.56)	5 (4.63) ⁴
		正常 → 正常	81 (75.0)	88 (81.4) ⁴
		异常 → 正常	10 (9.26)	8 (7.41) ⁴
		异常 → 异常	10 (9.26)	5 (4.63) ⁴



—（六）临床试验结论；

【例句】：

- xx公司xx治疗系统按照临床方案的规定进行了105例的治疗，100例完全按照方案治疗，主要评价指标的临床试验结果表明治疗后12个月有效率95%可信区间为[96.3%,100%],该可信区间未包括85%;次要评价指标的评分各个观察点均显著低于治疗前，体力评分未受治疗影响。安全性方面，未出现严重不良事件，均未发生合并用药。试验期间设备操作灵敏、稳定性良好，无故障、坏损情况发生。临床结果验证了xx治疗系统有效率达到预期的目标值。



- (七) 临床试验中发现的不良事件和副作用及其处理情况；

表130 不良事件情况明细(续)

入组号	组别	性别	年龄	AE名称	AE性质	出现时间 (天)	严重 程度	采取 处理措施	与试验器 械的关系
055	试验组	女	20	AST 升高82u/L	实验室	7	轻	是	肯定无关
061	试验组	男	42	可疑急性排斥	临床	10	轻	是	可能无关
086	试验组	女	57	肝功能异常	实验室	5	轻	否	肯定无关
110	试验组	女	42	发生排斥反应	临床和实验室	5	中	是	可能无关
115	试验组	男	34	高钾血症	实验室	0	轻	否	肯定无关
116	试验组	男	45	动脉瘤	临床	0	中	是	肯定无关
116	试验组	男	45	高钾血症	实验室	3	轻	是	可能有关
116	试验组	男	45	ALT升高 58u/L	实验室	7	轻	是	肯定无关
116	试验组	男	45	血红蛋白降低伴红细胞降低	实验室	1	轻	是	肯定无关
120	试验组	男	31	DGF	实验室	3	中	否	可能无关
001	对照组	男	48	ALT上升	实验室	12	中	是	肯定无关
001	对照组	男	48	AST上升	实验室	14	中	是	肯定无关



表132 不良反应总结

指标	试验组	对照组	检验统计量	p值
入选总病例数	74	74	Fisher	0.6198
出现不良反应病例数	3 (4.05)	1 (1.35)		
未出现不良反应病例数	71 (95.95)	73 (98.65)		
不良反应总例次	3	1		
不良反应:				
恶心	1	0		
高钾血症	1	0		
头晕	0	1		
窦性心动过缓	1	0		

1, 定性指标组间比较采用似然比卡方检验或Fisher精确概率.



- (八) 临床试验效果分析

- 【例句】：

- xx公司生产的xx系统，对60例xx患者进行治疗，其中55例患者有效，无效5例，有效率为91.7%；对照组60例患者用xx公司生产的xx型治疗仪进行治疗，其中55例患者有效，无效5例，有效率为91.7%。经非劣效性检验， $P < 0.05$ ，则拒绝，可推论试验组非劣效于对照组。在评价疗效的患者xx变化指数方面，试验组与对照组相比， $P > 0.05$ ，两组之间没有明显差异，也支持前述结论。
- 患者在治疗前后，血尿便常规检查无明显变化。在整个治疗过程中，无其他不良反应发生。
- 患者在治疗过程中仪器稳定性和安全性较好，未发生仪器故障。



- （九）适应症、适用范围、禁忌症和注意事项；
- （十）存在问题及改进建议。





感谢聆听

更多致众信息，请访问：<http://www.tacro.cn/>

销售咨询电话：027-87850608

服务咨询电话：400-8522-330

