



医疗器械临床试验设计中评价指标如何选择

王 卉

Email: wanghui@cirs-group.com



专注于医疗器械技术服务
注册 | 临床 | 体系 | 合规

瑞旭集团 (CIRS) - 北京西尔思科技有限公司
www.cirs-group.com/md

目录 CONTENTS



- 一、医疗器械临床试验评价指标的概述
- 二、医疗器械临床试验评价指标确认的依据
- 三、如何确定医疗器械临床试验评价指标
- 四、医疗器械临床试验评价标准的确定方法

一、医疗器械临床试验评价指标的概述

01

定义

02

分类

03

内容

04

特点



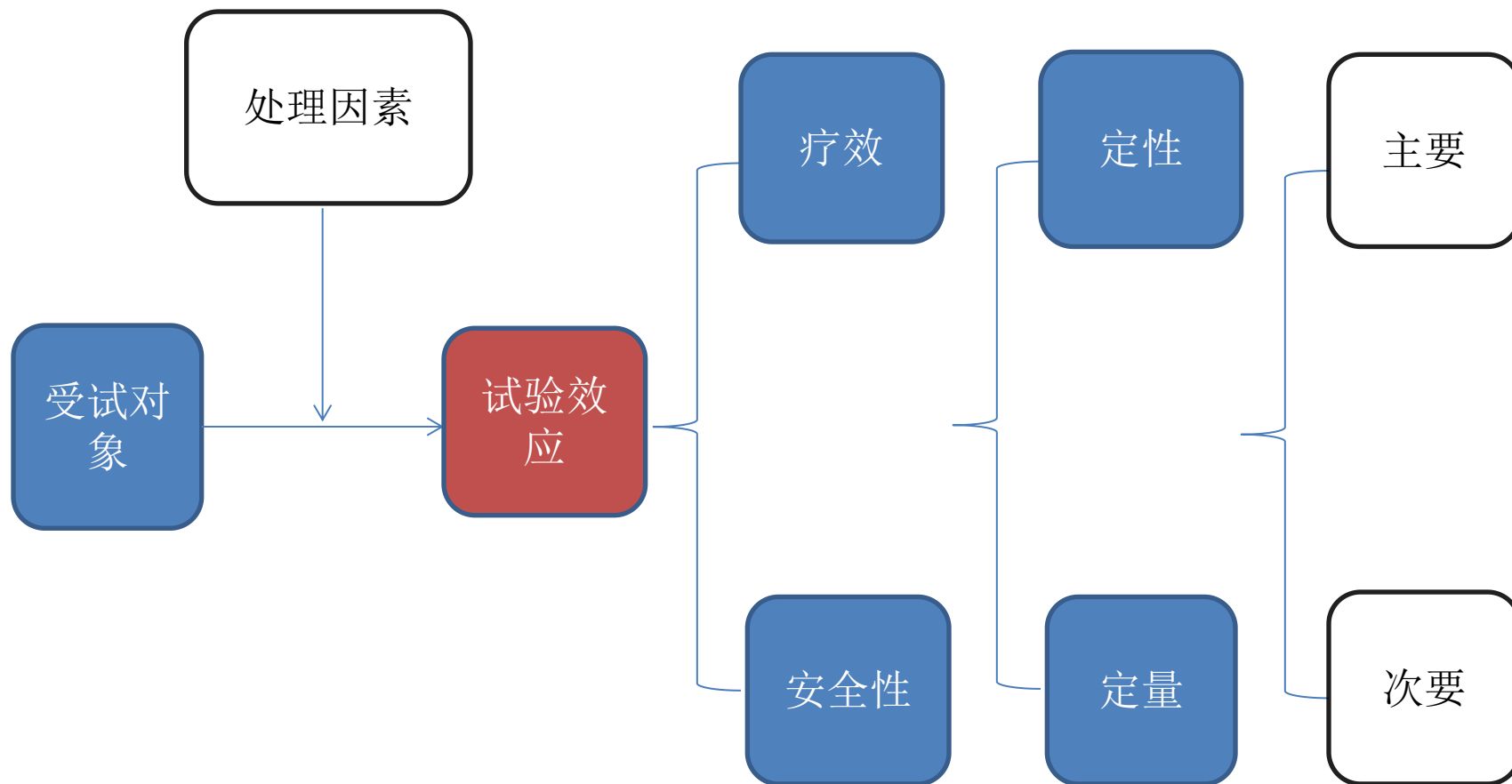
1.1 医疗器械临床评价指标概述-定义



医疗器械临床试验的评价指标是反映医疗器械作用于受试对象而产生的各种效应，应当根据**试验目的**和医疗器械的**预期效应**来设定。

评价指标为整个临床试验设计中最为**核心的内容**。
评价指标的选择关系到一个试验的成败，决定了整个研究的高度、研究可推广性以及样本量，是一个非常**重要的影响因素**

1.2 医疗器械临床评价指标概述-定义



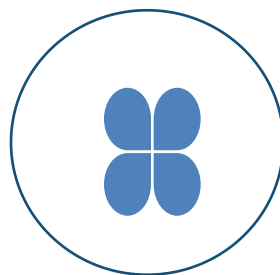
1.3 医疗器械临床评价指标概述-分类



指标类型通常包括定量指标（连续变量，如血糖值）、定性指标（如有效和无效）、等级指标（如优、良、中、差）等



定量指标



定性指标



等级指标

对于诊断器械，临床试验评价指标通常包括定性检测的诊断准确性（灵敏度、特异性、预期值、似然比、ROC曲线下面积等）或检测一致性（阳性/阴性一致性、总一致性、KAPA值等），以及定量检测回归分析的斜率、截距和相关系数等

1.4 医疗器械临床评价指标概述-内容



- ✓ 评价指标：为客观评价试验器械的**全面效应**，需在方案中定义临床试验的各种观察指标；
- ✓ 规定各评价指标的观察目的、定义、观察时间点、指标类型、测定方法、计算公式、判定标准（适用于定性指标和等级指标）等，并明确规定主要评价指标和次要评价指标。
- ✓ ——《医疗器械临床试验设计指导原则》

1.5 医疗器械临床评价指标概述-特点



- ✓ 适应症多样：临床主要适应症难以确定，需要验证与评价
- ✓ 主要评价指标难以确定：依据产品的特点及主要目的
- ✓ 有些评价指标很难找到客观评价指标：影像、疼痛
- ✓ 组合功能的器械：单独对每个单元的情况分别设置评价指标
进行评价

1.6 医疗器械临床评价指标概述-特点



评价指标客观性

- 尽量选择客观性强、易于量化、重复性高、在相关领域已有公认标准的指标，以控制评价偏倚、保证试验质量；
- 通常来源于已发布的相关标准或技术指南、公开发表的权威论著或专家共识等
- 如果必须选择有主观成分的指标，应在试验方案中规定判断等级的依据和理由。

➤ 举例：椎体后凸成型术

➤ 疼痛or解剖学指标（椎体高度、Cobb's角）

二、医疗器械临床试验评价指标选择的依据

2.1 临床评价指标的确认的依据



- ✓ 试验目的：有效性、安全性、新增功能
- ✓ 产品的适应症（说明书）
- ✓ 各项指导原则
- ✓ 相关的标准或技术指南
- ✓ 临床专家共识、统计
- ✓ 参考文献：公开发表的权威论著
- ✓ 临床常用标准、创建评价标准

2.2 临床评价指标的确认的过程



- 充分认识自己产品的适用范围，产品特点、工作原理。初步总结产品的用于临床的效能是啥；
- 关注审评中心就此类产品有无相关的指导原则发布可以参考；
- 查阅此类产品的文献，我们可以在各大数据库中通过设定检索词（逻辑词的设定可以参考适用范围、工作原理、产品名称、适用人群、产品特点、制造商名称等），将检索词进行逻辑组配，目的是获得关于产品效能的文献。
- 通过以上信息，可以初步获得此产品主要终点，然后和临床医师、统计师探讨确定。

临床试验需设定**明确、具体的试验目的**
试验目的决定了临床试验的评价指标

1. 试验器械的有效性

若更关注试验器械的疗效是否可满足临床使用的需要，其临床试验目的可设定为确认试验器械的有效性是否优于/等效于/非劣于已上市同类产品，同时确认试验器械的安全性。

此时，临床试验的主要评价指标为有效性指标

2. 试验器械的安全性

- 当更关注试验器械的安全性是否可满足临床使用的需要，其临床试验目的可设定为确认试验器械的安全性是否优于/等效于/非劣于已上市同类产品，同时确认试验器械的有效性。此时，临床试验的主要评价指标为安全性指标，
- 例：乳房植入体为例，临床试验通常选择并发症发生率（如包膜挛缩率、植入体破裂率）作为主要评价指标

3.对新增适应症的安全有效性

- 对于已上市产品增加适应症的情形，临床试验目的可设定为确认试验器械对新增适应症的安全有效性。
- 例：*止血类产品在已批准适用范围（如普通外科、妇产科）的基础上，增加眼科、神经外科、泌尿外科使用的适应症*

4. 试验器械对新增适用人群的安全有效性

- 当已上市器械适用人群发生变化时，临床试验目的可设定为确认试验器械对新增适用人群的安全有效性。
- 例1：膜式氧合器产品，在原批准适用范围的基础上新增体重 $\leq 10\text{kg}$ 的适用人群；
- 例2：治疗类呼吸机在已批准的适用于成人的基础上新增适用于儿童的适用范围

5. 根据变更涉及的范围设定试验目的

- 当已上市器械发生重大设计变更时，可根据变更涉及的范围设定试验目的。
- 例如冠状动脉药物洗脱支架平台花纹设计发生改变时，临床试验目的可设定为确认变化部分对于产品安全有效性的影响

6. 在特定使用环境和使用方法下的安全有效性

- 当已上市器械的使用环境或使用方法发生重大改变时，试验目的可设定为确认产品在**特定使用环境和使用方法**下的安全有效性
- 例：已上市的植入式心脏起搏器通常不能兼容核磁共振检查，如申请兼容核磁共振检查，其临床试验目的可设置为对兼容核磁共振检查相关的安全有效性进行确认

2.4 医疗器械临床试验的指导原则和标准



The screenshot shows the official website of the Center for Medical Device Evaluation (CMDE), NMPA. The header includes the CMDE logo and name in Chinese and English, along with the website address www.cmde.org.cn. A navigation menu at the top highlights '指导原则' (Guidance Principles). Below the menu, there are search and date indicators. The main content area is titled '分类目录-指导原则' (Classification Directory - Guidance Principles) and '医疗器械' (Medical Devices). A table lists various guidance principles for different types of medical devices, including surgical instruments, ultrasound, laser, and high-frequency/radiofrequency devices.

分类编号	指导原则名称	发布时间	关键词	备注
01有源手术器械				
01-01超声手术设备及附件	超声软组织切割止血系统注册技术审查指导原则	2018		
01-02激光手术设备及附件	医用激光光纤产品注册技术审查指导原则	2018		
01-03高频/射频手术设备及附件	心脏射频消融导管产品注册技术审查指导原则	2014		
	高频手术设备注册技术审查指导原则	2016		
	手术电极注册技术审查指导原则	2017		
	子宫内射频消融设备注册技术审查指导原则	2019		

2.5 医疗器械临床试验指导原则



- [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)
- 中国临床试验注册中心：华西临床试验中心

https://clinicaltrials.gov/

COVID-19 is an emerging, rapidly evolving situation.

Get the latest public health information from CDC: <https://www.coronavirus.gov>.

Get the latest research information from NIH: <https://www.nih.gov/coronavirus>.

NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov is a database of clinical trials conducted around the world.

ChiCTR 中国临床试验注册中心
Chinese Clinical Trial Registry

世界卫生组织国际临床试验注册平台一级注册机构

[网站首页](#) | [ChiCTR简介](#) | [检索入口](#) | [重要文件](#) | [注册指南](#) | [常见问题](#)

<http://www.chictr.org.cn>

访问网站

三、如何确定医疗器械临床试验评价指标

3.1.1 主要评价指标和次要评价指标



主要评价指标是与试验目的有本质联系的、能确切反映器械疗效或安全性的指标

次要评价指标：是与试验目的相关的辅助性指标。在方案中需说明其在解释结果时的作用及相对重要性

临床试验的样本量

基于主要评价指标的相应假设进行估算

临床试验的结论

基于主要评价指标的统计分析结果做出

多个主要评价指标

一般情况下，主要评价指标仅为一个，用于评价产品的疗效或安全性。当一个主要评价指标不足以反映试验器械的疗效或安全性时，可采用两个或多个主要评价指标

多个主要评价指标：样本量估算需要考虑假设检验的多重性问题，对总 I 类错误率和总 II 类错误率的控制策略。



3.1.3主要评价指标和次要评价指标-举例



《一次性使用脑积水分流器注册技术审查指导原则》：

- 1) 术后30天内颅内压的达标率
- 2) 首次植入分流器后1年时分流器存留率
- 3) 对于第二个主要评价指标（1年存留率）试验组与对照组间需进行组间比较，同时要求试验组1年存留率不小于90%

3.1.4 主要评价指标和次要评价指标-举例



因此，该临床试验的样本量估算需同时考虑三重假设检验：

- (1) 试验组术后30天颅内压达标率非劣效于对照组；
- (2) 试验组1年的存留率非劣效于对照组；
- (3) 试验器械1年的存留率达到目标值要求。

上述三重假设检验都有统计学意义时，才可下推断结论。由于此时没有意图或机会选择最有利的某次假设检验结果，因此可设定每次检验的I类错误水平等于预先设定的 α ，无需进行多重性校正

3.2.1 复合指标的选择



按预先确定的计算方法，将多个评价指标组合构成一个指标称为复合指标

当单一观察指标不足以作为主要评价指标时，可采用复合指标作为主要评价指标

3.2.2 复合指标的选择



案例1

以冠状动脉药物洗脱支架的临床试验为例，主要评价指标之一为靶病变失败率。靶病变失败定义为心脏死亡、靶血管心肌梗死以及靶病变血运重建三种临床事件至少出现一种，即为复合指标。

案例2

以血液透析浓缩物的临床试验为例，采用透析达标率作为主要评价指标，“达标”的定义为透析前后 K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 、 CO_2CP （二氧化碳结合力）或 HCO_3^- 、pH值均达到预先设定的临床指标数值

3.2.3 复合指标的选择



01

复合指标可将客观测量指标和主观评价指标进行结合，形成综合评价指标

02

临床上采用的量表（如生活质量量表、功能评分量表等）也为复合指标的一种形式

03

需在试验方案中详细说明复合指标中各组成指标的定义、测定方法、计算公式、判定标准、权重等

3.2.4 复合指标的选择



04

当采用量表作为复合指标时，尽可能采取专业领域普遍认可的量表

05

少数需要采用自制量表的情形，申请人需提供自制量表效度、信度和反应度的研究资料，研究结果需证明自制量表的效度、信度和反应度可被接受

06

需考虑对复合指标中有临床意义的单个指标进行单独分析

3.3.1 替代指标的选择

在直接评价临床获益不可行时，可采用替代指标进行间接观察。是否可采用替代指标作为临床试验的主要评价指标取决于：

01

替代指标与临床结果的生物学相关性

02

替代指标对临床结果判断价值的流行病学证据

03

从临床试验中获得的有关试验器械对替代指标的影响程度与试验器械对临床试验结果的影响程度相一致的证据

3.3.2 替代指标的选择



- 心血管类产品需要观察心血管事件的发生。终点指标：
心血管事件的发生/观察预后
- 但是考虑到如果以心血管事件为终点指标，你可能需要
随访很长时间，甚至随访几十年
- 替代指标：血浆胆固醇水平
- 定量、客观可以反映实际情况

3.4 主观指标的第三方评价



独立的评价小组

部分评价指标由于没有客观评价方法而只能进行主观评价，临床试验若必需选择主观评价指标作为主要评价指标，建议成立独立的评价小组，由不参与临床试验的第三者/第三方进行指标评价，需在试验方案中明确第三者/第三方评价的评价规范

四、医疗器械临床试验评价标准的确定方法

4.1 医疗器械临床试验评价标准的确定方法-举例

- ✓ 举例1.:
- ✓ 指标：疼痛——VAS疼痛评分——VAS疼痛评分标准
- ✓ 方法：
 - ✓ 1、疼痛：疼不疼？
 - ✓ 2、VAS疼痛评分：将疼痛的程度用0到10 共11个数字表示，0表示无痛，10代表最痛，病人根据自身疼痛成俗在者11个数字钟挑选一个数字代表疼痛程度。
 - ✓ 3、VAS疼痛评分标准：0分:无痛； 3分以下:有轻微的疼痛，能忍受； 4分—6分:患者疼痛并影响睡眠，尚能忍受； 7分-10分:患者有渐强烈的疼痛，疼痛难忍，影响食欲，影响睡眠

4.2 医疗器械临床试验评价标准的确定方法-举例 CIRS

- ✓ 举例2:
- ✓ 指标：功效牙膏牙本质敏感性—电子探针压力敏感测试---冷空气吹喷敏感性评分（至少选用两种刺激进行评价）
- ✓ 举例3:
- ✓ 指标：AI类复合指标（有权重和算法）与常规金标准比较，可比性问题，是否可以评价？

4.3 常见评价指标和标准

- ✓ 国内外普遍使用的、公认的评价指标和标准；
- ✓ 少见的评价指标和标准，仅少数文献引用；
- ✓ 自定义评价指标和标准：
 - 1、鉴于国内外实际生活水平、生活方式的差异，对国外的评价标准进行改良；
 - 2、将客观测定量指标和具有主观因素的指标结合，自行编制“优、良、可、劣”有序等级指标，须有明确判定等级的标准和理由需经过检验程序后方可进行使用，包括信度检验、效度检验、反应度检验

Thank You!

本次会议资料将通过以下微信平台发布



CIRS-MD



CIRS

总部地址：杭州市滨江区秋溢路288号东冠高新科技园1号楼11层 310052
北京地址：北京市西城区宣武门西大街28号大成广场7门1109-1111室
网站：www.cirs-group.com (中文) www.cirs-md.com (EN)
电话：0571-8720 6541
邮箱：md@cirs-group.com