腹腔内置疝修补补片动物实验技术审评要点

(网上征求意见稿)

本审评要点所涉及的腹腔内置疝修补补片是指置于腹腔内用于修补疝及腹壁缺损的补片类产品，主要指聚丙烯、聚酯等不可吸收合成材料与可吸收合成材料或天然材料制备的复合补片。其它材质的产品可选用适用的部分进行参考。

任何异物置入游离腹腔都有可能与腔内组织器官发生粘连，进而引起严重的并发症，因此，考察疝修补补片置入游离腹腔后发生粘连的可能性及程度是评价产品安全性的重要方面。考虑到临床试验中很难直接观察到补片在人体内的粘连情况，所以必须开展相关动物实验，对补片与组织的粘连情况、新生腹膜的情况进行评价，以减少产品上市后肠瘘、肠梗阻等粘连相关并发症的发生率。

开展动物实验时，宜考虑以下因素：

1. 动物模型的选择

建议选择与人体粘连类型相同、敏感性类似的动物模型。申请人应对动物实验中所采用模型的适用性进行分析，提供所使用动物模型的选择依据。实验设计中考虑创建腹壁缺损。

对于初期的动物实验粘连研究，可选择小的动物模型（如兔子腹壁模型）。

考虑到实验动物与人体在解剖结构、新生腹膜化程度等方面的可比性，应选择一定数量的猪羊狗等大型动物进行进一步的动物实验研究。采用大动物模型时可考虑采用腹腔镜方法连续观察，降低中间观察期处死动物的数量。

1. 对照组的选择

建议选择同类材质、类似结构设计的已在境内上市产品作为动物实验的对照组，也可考虑选择已在境内上市的ePTFE补片。

1. 评价指标的选择

1）评价粘连情况的主要评价指标：

评价粘连情况时建议对粘连面积评分、粘连严重程度评分两个量化指标进行综合评价。

以下为部分文献中所引用的量化指标，可做参考。将两个量化指标的加和分不超过3分且单项指标不超过2分的情况定义为临床可接受的粘连情况，以发生临床可接受粘连及未粘连的动物数量占实验总动物数量的比率作为主要评价指标之一，表示为产品可降低粘连的有效率。

此外申请人也可自行制定量化评分标准，并提供制定依据。

|  |  |
| --- | --- |
| 粘连严重程度评分[1] | |
| 0分 | 无粘连 |
| 1分 | 有1～2处轻微粘连，一拉即开 |
| 2分 | 2处以上粘连，尚能分离，分离后无痕迹 |
| 3分 | 多处粘连，较难分离；或粘连不多但无法分离 |
| 4分 | 粘连成团，无法分离 |

|  |  |
| --- | --- |
| 粘连面积评分[2] | |
| 0分 | 补片与组织接触位置无粘连发生 |
| 1分 | 粘连面积占补片与组织接触总面积25%以下 |
| 2分 | 粘连面积占补片与组织接触总面积25%～50% |
| 3分 | 粘连面积占补片与组织接触总面积50%～75% |
| 4分 | 粘连面积占补片与组织接触总面积75%以上 |

2）评价新生腹膜情况的主要评价指标：

以腹腔镜、尸检等方式判定的腹膜新生成功率来评价新生腹膜的形成情况。腹膜新生成功率为形成新生腹膜的动物数量占整个实验动物数量的比率。

3）次要评价指标：生物组织学反应、并发症情况、补片收缩情况。

在试验产品与对照产品植入后外观无差异的情况下，评价者应采用盲法对主要评价指标进行评价。

1. 观察时间窗口的选择

文献报道补片植入后一周至2周为新生腹膜形成的关键时期[3]，故动物实验观察窗口建议包含植入后2周、6周、12周。一般情况下，动物实验应观察到产品或其可吸收层完全降解、吸收，建议根据申报产品的降解周期选择动物实验的持续时间并提供合理的确定依据，应考虑产品降解时间与临床粘连形成关键时间是否匹配。

1. 实验结果分析

若同样材料的腹腔内置疝修补补片已在境内上市，动物实验结果可采用差异显著性分析方法。

若产品材料首次应用于腹腔内置疝修补补片，则宜将动物实验的设计类型确定为非劣效或等效性假设检验。实验动物样本量应能满足统计学要求，以两个主要评价指标分别计算样本量并选择较大值，还需按照预估的脱落率进一步扩大初始样本量。计算样本量时的参数选择建议：I类错误概率α值不超过双侧0.05（即单侧0.025）；II类错误概率β值不超过0.2（即把握度至少达到80%）；当试验产品与对照产品预期具有相似的可降低粘连有效率及腹膜新生成功率时，两个主要评价指标的非劣效界值建议不低于-10%，等效界值建议不高于10%。实验结果应具有统计学意义，植入后12周的主要评价指标的统计结果应满足非劣效/等效的假设检验。

6. 其它

为保证动物试验的研究质量，避免动物麻醉死亡、手术死亡、术后感染及其它意外情况对产品评价的影响，申请人应提交详细的实验情况记录及分析资料，包括受试品及对照品信息、动物饲养记录、镇痛麻醉记录、原始病理照片、病理切片、对动物麻醉死亡等非预期事件的有关证据及分析资料等。

参考文献：

[1] Vlahos A, Yu PY, Lucas C.E, etal. Effect of a composite membrane of chitosan and poloxamer gel on postoperative adhesive interactions. Am Surg, 2001,67(1):15-21

Scheidbach H, Scheidbach C, Huegel O, Laparoscopic sigmoid resection for cencer curative resection and preliminary medium-term results. Discolon Recturm, 2002, 45(12):1641-1647

[2] Michael P. Diamond, M.D., Cary B. Linsky, etal(1987). “A model for sidewall adhesions in the rabbit: reduction by an absorbable barrier.” Microsurgery, 8:197-200

[3] Gere S.diZerega, Joseph D.Campeau. “Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation.(2001) ”Human Reproduction Update,7(6):547-555

下列研究使用了猪模型，该动物模型适用于评价补片的粘连情况、新生腹膜情况、疝修补有效率、组织反应、补片皱缩、补片移位。

[4] Torres-Villalobos, G., L. Sorcic, G. R. Ruth, R. Andrade, L. A. Martin-del-Campo and J. K. Anderson (2010). "Evaluation of the Rebound Hernia Repair device for laparoscopic hernia repair." *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 14(1): 95-102.

[5] Jenkins, E. D., L. Melman, C. R. Deeken, S. C. Greco, M. M. Frisella and B. D. Matthews (2011). "Biomechanical and histologic evaluation of fenestrated and nonfenestrated biologic mesh in a porcine model of ventral hernia repair." *Journal of the American College of Surgeons*, 212(3): 327-39.

[6] Jenkins, E. D., L. Melman, C. R. Deeken, S. C. Greco, M. M. Frisella and B. D. Matthews (2010). "Evaluation of fenestrated and non-fenestrated biologic grafts in a porcine model of mature ventral incisional hernia repair." *Hernia*, 14(6): 599-610.

[7] Melman, L., E. D. Jenkins, N. A. Hamilton, L. C. Bender, M. D. Brodt, C. R. Deeken, S. CGreco, M. M. Frisella and B. D. Matthews (2011). "Histologic and biomechanical evaluation of a novel macroporous polytetrafluoroethylene knit mesh compared to lightweight and heavyweight polypropylene mesh in a porcine model of ventral incisional hernia repair." *Hernia*, 15(4): 423-31.

[8] Melman, L., E. D. Jenkins, N. A. Hamilton, L. C. Bender, M. D. Brodt, C. R. Deeken, S. C. Greco, M. M. Frisella and B. D. Matthews (2011). "Early biocompatibility of crosslinked and non-crosslinked biologic meshes in a porcine model of ventral hernia repair." *Hernia*, 15(2): 157-64.

[9] Stanwix, M. G., A. J. Nam, H. G. Hui-Chou, J. P. Ferrari, H. M. Aberman, M. L. Hawes, K. M. Keledjian, L. S. Jones and E. D. Rodriguez (2011). "Abdominal ventral hernia repair with current biological prostheses: an experimental large animal model." *Annals of Plastic Surgery*, 66(4): 403-9.

[10] Champault, G., C. Polliand, F. Dufour, M. Ziol and L. Behr (2009). "A "self adhering" prosthesis for hernia repair: experimental study." *Hernia*, 13(1): 49-52.

[11] Schug-Pass, C., C. Tamme, F. Sommerer, A. Tannapfel, H. Lippert and F. Kockerling (2008). "A lightweight, partially absorbable mesh (Ultrapro) for endoscopic hernia repair: experimental biocompatibility results obtained with a porcine model." *Surgical Endoscopy*, 22(4): 1100-6.

下列研究使用了家兔腹腔侧壁模型，该动物模型适用于评价补片粘连形成和组织反应。

[12] Evaluation of soft tissue attachments to a novel intra-abdominal prosthetic in a rabbit model. C.J. Dolce, J.E. Keller, D. Stefanidis, K.C. Walters, J.J. Heath, A.L. Lincourt, H.J. Norton, K.W. Kercher and B.T. Heniford *Surgical Innovation (2012),* 19 (3): 295-300.

[13] Evaluation of a knitted polytetrafluoroethylene mesh placed intraperitoneally in a New Zealand white rabbit model.T. Novotny, J. Jerabek, K. Vesely, R. Staffa, M. Dvorak and J. Cagas. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques (2012),* 26 (7): 1884-1891.

[14] Peritoneal effects of prosthetic meshes used to repair abdominal wall defects: monitoring adhesions by sequential laparoscopy. J.M. Bellon, M. Rodriguez, N. Garcia-Honduvilla, G. Pascual, V.G. Gil and J. Bujan. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques (2007),* 17 (2): 160-166.