《主动脉覆膜支架系统临床试验指导原则》（修订稿）

随着血管外科技术的不断发展，血管腔内修复主动脉疾病的各类主动脉覆膜支架日益增多。为了进一步规范该类产品上市前的临床试验，并指导该类产品申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备，特制订本指导原则。

本指导原则适用于直管型和腹主动脉分叉型主动脉覆膜支架，带主动脉弓分支、肾动脉分支的分支型主动脉覆膜支架除外。

主动脉覆膜支架产品在开展临床试验前，应当完成必要的临床前研究，如性能验证、体外试验、生物学评价、动物实验等。

对于在市场上尚未出现的全新设计的主动脉覆膜支架，在开展确证性临床试验前应先进行可行性临床试验研究。可行性试验应有清晰和明确的研究目标，建议为前瞻性的小样本研究（样本量不少于10例，重点观察围手术期（30天）的主要不良事件，以对产品设计的安全性、有效性进行初步评估），并根据其逐渐积累的结果对后期的确证性试验设计提供相应的信息。

企业在开展确证性试验研究时，在临床试验方案制定中建议考虑以下因素，包括但不限于：

一、临床适用范围

产品的临床适用范围应从以下几个方面进行考虑。1）适用疾病（必要时，还应明确病程分期或分型）：应明确该产品适用的具体临床适用疾病（如主动脉瘤、主动脉夹层等）。对于主动脉夹层疾病，还应进一步明确其分型（如DeBakey分型的I/II/IIIa/IIIb型或Stanford分型的A型/B型）。在考虑纳入多个临床适用疾病时，应充分考虑主动脉覆膜支架植入对自然病程的影响及疗效评价是否一致，能否纳入一并分析。2）适用部位：用于血管腔内修复的主动脉覆膜支架在进行临床试验时应考虑适用的主动脉部位，建议根据主动脉受累部位，对腹主动脉疾病和胸主动脉疾病分别开展临床试验验证。3）适用人群：由于主动脉覆膜支架植入作为一种血管内动脉疾病修复的技术，对其安全性和有效性还需进一步评估，且患者是否适合应用主动脉覆膜支架植入决定于多个临床和解剖因素，其中解剖因素可直接影响主动脉覆膜支架的技术结局和长期耐久性；临床因素如合并症会影响早期和晚期的并发症和死亡率，因此在开展临床试验时，对入组患者的选择应基于风险受益评估，建议对以下因素进行充分评估：

是否有合适的血管入路；

主动脉疾病的大小和形态学（例如评估动脉瘤颈的长度、角度、形状以及近端、远端锚定区等）；

患者年龄、预期寿命、是否适合外科手术；

该技术的短期和长期受益和风险（包括动脉瘤相关死亡率及手术死亡率的风险）。

二、临床试验中的研究终点

主动脉覆膜支架长期的安全性和有效性尚未完全明确，因此在进行临床试验设计的时候，研究假设要同时考虑主要安全性终点和主要有效性终点。

（一）安全性终点

1、主要安全性终点

对于主动脉瘤或主动脉夹层疾病,主要安全性终点建议至少要考虑术后30天内的主要不良事件（Major Adverse Event, MAE）的发生情况。

2、次要安全性终点

对于主动脉瘤或主动脉夹层疾病,其他安全性终点还可以考虑全因死亡、主动脉瘤（或主动脉夹层）相关死亡、输送安全性（并发症）等。

（二）有效性终点

1、主要有效性终点

（1）主动脉瘤疾病：

对于针对主动脉瘤疾病的临床试验，建议主要有效性终点选择复合终点，建议至少应考虑12个月的动脉瘤治疗成功率。动脉瘤的治疗成功率为至少应当包括主动脉覆膜支架的输送和展开成功、动脉瘤的生长速度、内漏、支架移植物移位发生情况等方面的复合终点。

（2）主动脉夹层疾病

对于针对主动脉夹层疾病的临床试验，主要有效性终点建议为12个月的复合终点，结合考虑临床结果（如即刻技术成功率、内漏、支架移植物移位、主动脉破裂等发生情况）和主动脉重塑结果（如完全/不完全/无假腔血栓形成，真腔大小、假腔大小以及环主动脉直径的变化等）。

2、次要有效性终点

对于主动脉瘤或主动脉夹层疾病，其他有效性终点还可以考虑术后即刻技术成功率以及内漏发生率、动脉瘤无继续生长（或主动脉夹层真腔、假腔大小变化）、动脉瘤破裂（或主动脉破裂）、转到手术组等情况。

如果主动脉夹层和主动脉瘤纳入同一研究中，应考虑两者有效性终点和安全性终点的差异，建议两组人群分别分析，均需符合统计学要求。

三、随访

随访时间和随访方式：必须进行长期的影像学随访来评估主动脉覆膜支架的有效性。建议在术后30天、6个月、12月进行随访，在6个月、12个月时进行一次影像学评估；一年后应进行每年一次的随访，至少连续5年。完成主要终点评估后可申请上市前注册。

四、试验设计

如条件许可，建议进行有良好设计的前瞻性、对照的多中心临床试验。对照组建议采用已在中国上市，且国际公认疗效较好的同类器械。企业应科学地确定试验设计类型，合理地计算样本量并提供样本量计算过程中相关参数的确定依据。对于非劣效试验设计，一般建议α取双侧0.05，β不大于0.20，按1：1的比例入组，在符合统计学的基础上可评价病例不少于75对（总样本量150例），企业可根据实际情况合理考虑脱落率，计算出最终样本量。

如有合适的理由，也可采用单臂试验，但应进行合理设计，目标值的设定应依据当前充分、科学、合理的同类产品循证医学证据，同时需考虑该类产品技术的发展，目标值的设定应有前瞻性。单臂试验的样本量在符合统计学原则的基础上应不少于120例可评价病例，企业可根据实际情况合理考虑脱落率，计算出最终样本量。

对于平行研究或单臂研究，建议连续入选所有符合入选/排除标准的病人，并采用基于互联网（IWRS）/电话（IVRS）/传真等计算机系统分配病例登记号，所有病例登记号不得二次使用。