**髋关节假体系统注册技术审查指导原则**

**—临床试验部分**

（征求意见稿）

髋关节假体系统作为骨科植入性医疗器械，在治疗损伤或患病的髋关节时发挥重要作用，其安全性及有效性直接影响治疗的效果。本指导原则旨在为申请人/生产企业进行髋关节假体系统产品的注册申报提供技术指导，同时也为食品药品监督管理部门对注册申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则系对髋关节假体系统产品注册申报资料的一般要求，申请人/生产企业应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化，并依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用。

本指导原则是对申请人/生产企业和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规和标准的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

髋关节置换假体系统临床研究的总目标是为了获得安全性和有效性数据，评价髋关节置换系统在治疗损伤或患病的髋关节过程中的作用。安全性及有效性证据将通过良好的符合规范的临床试验获得。临床试验单位应为国家食品药品监督管理总局认证的临床试验机构，临床试验应符合医疗器械临床试验质量管理规范。

**（一）临床试验单元：**

根据申报产品的材质、固定方式（混合固定、生物固定、骨水泥固定）、适应范围（初次置换、假体翻修、肿瘤置换）、关节界面匹配、组件型式（短柄、标准柄、加长柄、组配柄、表面置换假体）的不同，将产品划分为骨水泥固定标准型髋关节假体、骨水泥固定肿瘤型髋关节假体、生物固定标准型髋关节假体、混合型标准髋关节假体、表面置换髋关节假体、短柄髋关节假体等临床试验单元。

**（二）入选、排除、退出标准**

患者应从确诊为原发性退变性髋关节骨关节炎、老年股骨颈头下型或头颈型骨折、股骨头缺血坏死等需要全髋关节置换术治疗的一般诊断人群中选出。生产企业及临床研究机构应根据申报产品的设计特征及其适用范围制定其临床试验的入选/排除/退出标准，不符合所有入选标准或者符合任何一项排除标准的研究对象应被排除。

**初次置换（标准）型骨水泥全髋关节假体入选/排除标准考虑因素：（**对于肿瘤型髋关节假体、表面置换髋关节假体、短柄假体等产品，应根据产品特点制定入选标准和排除标准。**）**

**入选标准：**

1. 患者年龄在18-80岁，性别不限。低龄患者应有手术的紧迫性诉求。

2、患者骨骼已成熟。

3、患者应为具有全髋关节置换手术适应症。

（例如：原发性退变性髋关节骨关节炎、老年股骨颈头下型或头颈型骨折、股骨头缺血坏死进入第IV期、髋臼发育不良所致的髋关节骨关节炎、类风湿性关节炎或强直性脊柱炎等全身疾病髋关节所累、发育性髋脱位患者髋部严重疼痛及活动障碍、髋部创伤后骨关节炎、陈旧性髋臼骨折、难以良好手术复位的髋关节内骨折。）

4、受试侧患肢为初次接受全髋关节置换。

5、术前，患者愿意并且能够签署知情同意书。

**排除标准：**

1、患者有神经肌肉疾病，或髋关节外展肌肌力不足IV级或完全丧失者，易导致术后髋关节不稳定，或步态异常。

2、患者精神上无能力或者不能理解参与研究的要求。

3、酗酒者或吸毒者。

4、预计无依从性。

5、肥胖BMI＞35。

6、已知患者对一种或多种植入的材料有过敏史。

7、髋关节或身体其他部位存在活动性感染病灶。

8、髋关节周围具有严重的骨质疏松、代谢性骨病、放射性骨病、肿瘤。

9、孕妇或哺乳期妇女。

10、研究侧有髋关节手术史（关节镜下手术除外）。

11、髋关节发育不良CROWE分级3、4级。

12、体质虚弱或因全身其他疾病不能耐受手术者，预期寿命不足2年。

13、受试者合并的其他疾病限制其参加研究，不能依从随访或影响研究的科学性完整性。

**退出标准**

1、受试者撤回知情同意书；

2、严重违反验证方案；

3、研究者认为不再适合继续进行临床验证者；

4、在临床验证期间妊娠的妇女；

5、受试者死亡；

6、受试者失访；

7、申办者要求终止验证。

**（三）退出受试者的处理**

1、记录最后一次生命体征、术后情况和局部体征检查，拍摄髋关节正侧位X线片，记录合并用药和不良事件等；

2、将终止验证的时间和原因详细记录在病例报告表上；

3、对因不良事件而终止验证的病人必须随访至不良事件得到解决或稳定。

4、医疗器械临床试验质量管理规范规定的其他相关事宜。

**（四）临床试验评价指标及判定标准**

临床试验纳入病例一般应为单侧髋关节置换，如病患所需行双侧置换，应在单侧植入至少3个月后，经过评价不会对另外一侧产生影响后，方可施行髋关节置换。否则双侧置换病例应选取疗效相对差的一侧进行评价。

**（1）主要评价指标**

1、主要评价指标：术后12个月Harris评分术前术后改变分数或Harris评分“优良率”（即： Harris 髋关节评分达到优、良的比例。Harris评分满分100分，90分以上为优，80-89分为良，70-79分为可，小于70分为差。）

2、评分方法如下：

髋关节Harris评分

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **关于主诉疼    痛**  **（44分）** | 无痛或可以忽略 | | | | | | | | | 44 | |  |
| 时有隐痛，不影响活动 | | | | | | | | | 40 | |
| 轻度[疼痛](http://www.haodf.com/jibing/tengtong.htm" \t "_blank)，日常生活不受影响，过量活动可有中度疼痛可服NSAID类止痛药 | | | | | | | | | 30 | |
| 中度疼痛，可忍受，但常因此废弃一些活动，日常  活动稍受限，但能正常工作，常服NSAID止痛药 | | | | | | | | | 20 | |
| 剧痛，活动严重受限 | | | | | | | | | 10 | |
| 病废，卧床仍剧痛，因疼痛被迫长期卧床。 | | | | | | | | | 0 | |
| **功  能**  **（47分）** | **步态**  **（33分）** | **步态跛行** | 无 | | | 11 |  | 轻度 | | 8 |  |  |
| 中度 | | | 5 |  | 重度 | | 0 |  |
| **行走距离** | 无限制 | | | 11 |  | 600米 | | 8 |  |
| 200至300米 | | | 5 |  | 限于室内 | | 2 |  |
| 卧床和坐椅 | | | 0 |  |  | |  |  |
| **助行装置** | 无 | | | 11 |  | 长距离行走需单手杖 | | 7 |  |
| 需单拐 | | | 3 |  | 大多时间需单手杖 | | 5 |  |
| 需双手杖 | | | 2 |  | 需双拐或无法行走 | | 0 |  |
| **日常生活**  **（14分）** | **上下楼梯** | 一步一阶不需扶手 | | | 4 |  | 上下楼需人辅助 | | 1 |  |  |
| 一步一阶需扶栏杆 | | | 2 |  | 无法上下楼 | | 0 |  |
| **穿鞋袜** | 轻松 | | | 4 |  | 不能穿鞋袜 | | 0 |  |
| 困难 | | | 2 |  |
| **坐** | 能舒适的坐任何椅子1小时 | | | | | | | 5 |  |
| 能舒适的坐高椅子半小时 | | | | | | | 3 |  |
| 在任何椅子上坐都不舒服 | | | | | | | 0 |  |
| **乘车** | 能 | | | 1 |  | 不能 | | 0 |  |
| **体征表现** | | | 固定屈曲挛缩小于30度 | | | | | | | 1 |  |  |
| 固定内收畸形小于10度 | | | | | | | 1 |  |
| 伸直位固定内旋畸形小于10度 | | | | | | | 1 |  |
| 两侧肢体长度相差3.2㎝以内 | | | | | | | 1 |  |
| **查体结果** | | | A. 屈曲 | 0-45度以内 | | | ×1.0＝       （A） | | | 得分结果＝A、B、C、D之和除以20 | |  |
| 45-90度以内 | | | ×0.6＝       （A） | | |
| 90-110度以内 | | | ×0.3＝       （A） | | |
| B. 外展 | 0-15度以内 | | | ×0.8＝       （B） | | |
| 15-20度以内 | | | ×0.3＝       （B） | | |
| C. 外旋 | 0-15度以内 | | | ×0.4＝       （C） | | |
| D. 内收 | 0-15度以内 | | | ×0.2＝       （D） | | |
| **特征表现** | | | T rendelenburg 试验 | | 阳性（   ） | | | | 阴性（   ） | | | |

|  |
| --- |
| □左□右Harris评分（    ） |

**（2）次要评价指标**

1、X射线平片参数: 假体周围透亮线的形成（骨水泥质量、异位骨化、假体松动）、骨质溶解、假体位置变化（头颈假体下沉、髋臼假体的倾斜角度变化、髋臼假体的内移或上移、股骨柄颈干角的变化有无内翻或外翻等）、关节脱位等的发生率。

2、生存率：根据取出或者包括取出髋关节假体的任何一部分的病例来计算假体的生存率。建议发生1例与上述产品质量相关的事件视为恶性事件，予以否决。

3、不良事件发生率。

4、并发症发生率，须对并发症发生的类型、数量、比例进行统计分析，并论证其与植入髋关节假体的相关性。

**（五）临床试验设计类型**

考虑产品为髋关节永久性替代植入物，属于较高风险医疗器械，为了保证试验结果的真实客观性和可比性，建议采用具有良好对照的前瞻性的随机对照临床试验。

如果申办方采用非随机平行对照研究，在疗效评价时，有可能由于基线不均衡而导致无法客观的评价试验结果，申办方应提供充分的理由解释结果的客观性和真实性。

如有证据表明同类髋关节假体在实际临床使用中表现良好，且本次申报产品在研发及生产过程中未发生实质变化，可在临床试验设计中应用单组目标值法，即临床试验不设立对照组。

**（六）临床试验持续时间与窗口期**

临床试验的持续时间取决于所有安全性和有效性数据的获得，研究病例至少随访至12个月以上。应在手术前、术后出院时、6周、3个月、6个月、12个月的髋关节置换假体系统的临床研究数据都应该收集。如术后即刻的X射线平片，每次随访包括患者主诉、体格检查、X线平片、关节功能评分、以及指导患者功能康复等内容。

**（七）对照产品的选择**

对照产品应选择目前临床正广泛使用的、对相应适应证的疗效已被证实并得到公认的来源于同一厂家生产的同一系统产品。对照产品的材料、设计、适应证与试验产品具有可比性。生产企业应提供对照产品的选择依据。

**（八）样本量的估算**

生产企业应提供样本量足以评价所申报产品安全性和有效性的统计学证据，包括以下内容：对照组与试验组主要评价指标相同试验条件（同样的适应症人群、治疗时间、随访时间等）下的预期疗效、预期的组间差异、显著性水平（α）、把握度（β）、预期失访率、所用到的样本量计算公式、所有的计算过程及使用的统计学软件、引用的参考文献等。

各申办方应根据各自产品的性能指标选择对照品，并采用经典的统计学方法及国内外公认的统计学软件计算样本量。

例如：

假设某随机对照非劣效临床试验，根据文献报道：其对照品的优良率为95%、临床认可的非劣效界值为10%，则在双侧显著性水平0.05、把握度80%、脱落率10%时，每组需要84例。

该研究为随机对照非劣效临床试验，主要评价指标是术后12个月Harris评分。根据文献报道，对照产品的评分为90±10分，临床认可的非劣效界值为5，则在双侧显著性水平0.05、把握度80%、脱落率10%时，共需140例，每组需70例。

该研究为单组目标值试验，主要评价指标是术后12个月Harris评分“优良率”。根据文献报道，研究产品的优良率为95%，临床认可的目标值为85%，则在双侧显著性水平0.05、把握度80%、脱落率10%时，需87例。

决定样本量的关键因素有：研究类型、主要评价指标、对照组与试验组主要评价指标的预期疗效、非劣效界值或目标值、显著性水平（α）、把握度（β）、预期失访率等。

若进行随机对照非劣效试验，则需明确对照产品预期疗效和临床认可的非劣效界值；若进行单组目标值试验，则需明确试验产品预期疗效和临床认可的目标值。

**（九）人口统计学和基线特征**

1、人口统计学资料：如性别、年龄、民族、身高、体重等；

2、临床疗效相关的基线数据：考虑因素包括疾病的诊断、分期、分级及影像学参数、美国麻醉学会术前ASA评分、血尿常规、肝肾功能、血沉、CRP等；

3、合并症：是否有骨质疏松、营养不良(钙、磷、蛋白质、铁)、贫血、激素缺乏(生长激素、甲状旁腺素等)、放射治疗、手术史、糖尿病史、高血压、冠心病、肺功能情况、免疫学疾病等。

**（十）统计分析方法**

应明示具体的统计分析方法以及统计分析软件及版本。

数据分析时应考虑数据的完整性，所有签署知情同意并使用了受试产品的受试者必须纳入分析。数据的剔除或偏移数据的处理必须有科学依据和详细说明。

临床试验的数据分析应基于不同的分析集，通常包括全分析集（Full Analysis Set，FAS）、符合方案集（Per Protocol Set，PPS）和安全集（Safety Set，SS），研究方案中应明确各分析集的定义。全分析集中脱落病例，其主要研究终点的缺失值的填补方法等应在方案中事先予以说明，并进行不同分析策略的灵敏度分析，以评价缺失数据对研究结果稳定性的影响。

主要研究终点指标的分析应同时在全分析集和符合方案集上进行；安全性指标的分析应基于安全集。

临床试验数据的分析应采用国内外公认的经典统计分析方法。临床试验方案应该明确统计检验的类型、检验假设、判定疗效有临床意义的界值（非劣效界值）等，界值的确定应有依据。

对于主要研究终点，统计结果需采用点估计及相应的95%可信区间进行评价。不能仅将p值作为对主要研究终点进行评价的依据。

对验证期间发生的所有有害事件的种类、严重程度、发生频率及与验证产品的关系将列表描述。

申办者应提供基于所有临床试验数据的统计分析报告，以便临床试验组长单位根据此报告撰写临床试验总结报告。