
医疗器械同品种临床评价的 质控、难点及应对

——以骨植入物为例

郭晓磊 编著



科学出版社

医疗器械同品种临床评价的 质控、难点及应对

——以骨植入物为例

郭晓磊 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书以医疗器械上市前同品种临床评价评审实际工作经验为基础, 仅以骨植入物为案例, 从临床评价工作中基于关键概念的质量控制、临床评价分析中的争议与难点及临床评价项目的科学管理与工作准备等多个方面, 阐述了医疗器械同品种临床评价的基本理念和认识, 分析并总结了评价及决策时常遇到的共性挑战及可能的化解策略。

本书可作为医疗器械企业法规工作人员、研发管理人员和第三方法规服务机构及上市前技术监管人员的工作参考书。

图书在版编目 (CIP) 数据

医疗器械同品种临床评价的质控、难点及应对: 以骨植入物为例 / 郭晓磊编著. —北京: 科学出版社, 2018.9

ISBN 978-7-03-058624-7

I. ①医… II. ①郭… III. ①医疗器械—临床应用 IV. ①R197.39

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 199168 号

责任编辑: 王 超 李国红 / 责任校对: 郭瑞芝

责任印制: 张欣秀 / 封面设计: 陈 敬

科 学 出 版 社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京虎彩文化传播有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018 年 9 月第 一 版 开本: B5 (720×1000)

2018 年 9 月第一次印刷 印张: 9

字数: 164 000

定价: 79.80 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前言

与其说这是一本小书，莫不如说它是篇大的论述，即使其连论文也称不上。这不是一本供专业技术人员阅读的书，作者有限的知识与表述能力也做不到这一点；这也不是一本供学术研究的书，因为所引证的文献资料能够做出更完善的分析论证与解答；这甚至也不是一本值得在工作中借以参考的工具书。这是一本作者利用工作之余的碎片化时间，汇总了众多方面、相关联的工作感受，像是一本“感想大杂烩”，不会占用读者较多的阅读时间。由于针对性的引证还不够详尽，书中的某些观点阐述得还不够透彻。批判式的内容总是容易招来关注和争议，尤其是涉及组织管理方面的内容。或许很多表述看起来的确是容易引起争鸣或某些读者的反对，但能够激发出思辨的效果，也正是这本小书当下的目的。当然，未明示单位名称，其目的不是避免被非议，而是希望吸引读者的是书的内容而非作者的工作背景。这本书的创作目的，不是“教导”什么知识或梳理某方面的认知，而是为了坦诚地表明作者的工作态度和立场。作者相信，无论是从情怀出发，还是以民生为终，这本书都是与读者推心置腹真心交流的好方式。

从作者的规划和正在每日坚持探索的事情来讲，这本小书应该仅仅是一个序章，仅仅是一个开端，仅仅是一个框架而已。书中涉及的很多方法学理论，需要更多的案例分析、更多的模拟实操，尤其是下一步对以临床为导向的技术风险评价与决策方面的细化探讨。中国的医疗器械监管，很应景地提出了同品种临床评价的概念，这是一个理念认识上的进步。即使不是预见性的创新，也是顺应了行业和发展现状及未来趋势。当前最急需的，是对此理念的具体内涵和操作规程进行梳理和丰富，否则最大的危险就会是解读和执行过程中的跑偏或变味。一个好的理念，只要建立在完整的方法学基础上，就是一个切实可行的、将理想照进现实的创举，给行业发展以希望和动力，最终给民生健康以质的提升。

在信息全球化的当下，医疗器械市场的产品供应面临着产品线结构性的不足而非总量性的不足。无论是从产品整合还是从资本整合来讲，中国医疗器械行业都正处于结构性改良的阶段，精准定位的产品设计变得尤为关键，而医疗市场涉及广大民众的生命健康，不应该是短期资本玩家的赌场。所以，产品设计风险评估（尤其是其中的临床评价工作）的客观性和重要性将愈发地凸显，以保障该行业运行在“医疗服务”的正确轨道上。同几乎所有技术集中型的行业一样，医疗器械行业缺乏的不仅仅是技术工程人才，更缺乏技术管理人才。优良的技术管理所产生的效益是长久的，是优良的技术工程产生良好效益的基础和生态。所以，

作者奢侈地希望本书能够激发医疗器械技术管理方面的深度思考。

至于本书的读者，应该说所有对医疗器械临床评价关注的人都可以翻一翻此书，或许能有助于对某些议题的思考。本书所探讨的“上市前技术评审”及“临床评价决策”是所有医疗器械产品生命周期中面临的共性问题。无论该评价是发生于企业内审、第三方外审还是政府监管审评审查部门中，无论评审者相对于生产企业是什么角色，一些普遍的、解决问题的方法学原则都是必须被遵守的。专业化的评审是政府做出监管政策和监管行为的依据，但评审本身并不应该直接具有行政监管的作用或性质，“产品注册”仅仅是临床评价的一部分产出而已。在追求产值扩张的背后，技术型的产业都应该有相应的社会伦理和人文思考，技术性的上市前评审工作就肩负着这一使命，在引领行业价值观和从业风气的同时，也有独特的“净化”该行业的作用。作者期望处于“上市前技术评审”这一工作角色中的任何一方行业参与者，都能以临床评价为基准，秉持“临床导向”型的思维，逐步摒弃“爆款型”或“眼球经济型”的产品研发观念，才能充分保障行业新产品，能够最大限度地符合不断动态调整着的民众健康需求，才能将我们工作的前后矛盾与未来的不确定性降到最低。这些都应该成为我们的从业价值观及职业良知。

书写得很粗浅，触及很多专业领域，均是点到即止，恐有以偏概全之处。相信随着研究的深入，定会发现很多的错误之处。独立著书总是辛苦、寂寞而又坎坷的一件事，“书到用时方恨少”，写作的过程，就是不断地发现自身知识量不够、自我否定的过程。在当下的工作和生活环境中，屏蔽碎片化信息和内心杂念的干扰，保持独立的深度阅读与创作，实属不易。在这本小书的创作过程中，作者必须暂且搁置对很多世俗功利名望的关注，将被打断的碎片的精力集中到对相关问题的持续思考上来。工作中遇到的政府官员、管理者、领导、同事和行业从业者，都通过不同的互动案例给作者以启示。对于能始终从事一线的“上市前技术评审”工作，作者深感幸运，因为能汲取到源源不断的营养。然而，最应该感谢的还是我的夫人和女儿，没有她们对我坚定的、坚韧的、大无畏的支持，对我研究过程的包容与耐心，与我共同面对生活中的挑战与压力，彷徨时提醒我不忘初心，那么这本小书及对今后专业发展的更大展望，根本就无从谈起。病重多年的父亲，也时不时地问及我这本小书的进展，鞭策着我对工作意义的深刻发掘。在此，同样致敬相濡以沫的我的父亲和母亲，是他们多年来的相互扶持，教给我责任与情怀的重要意义。

作者期待着广大读者的批评乃至批判，并对此深感荣幸之至。

郭晓磊

2018年春于北京

目 录

第一部分 质控 同品种临床评价过程中关键环节和概念	1
一、总述	3
二、临床评价中“临床效用等同”的内涵	5
三、非临床的实验室研究数据是临床数据评价的基础	6
四、临床数据所针对的目标与评价人员资质	7
五、“有效可用的”科学证据	7
六、临床数据的来源	8
七、构建结构化的评价问题	8
八、数据检索及文献初步筛选	10
九、文献的深度筛选	11
十、临床经验数据及不良事件数据	15
十一、数据集的形成	16
十二、临床数据的汇总计算	17
十三、临床数据评价的结论及决策	19
附件 1 常见骨植入物主要台架力学性能项目及常用标准举例	24
附件 2 常见骨植入物的适应证/禁忌证（病患选择）、并发症/不良事件、注意事项/警示（预防不良事件的措施）举例	28
附件 3 常见骨植入物结构化评价问题的“对象”举例	54
附件 4 通过专家规定程序调查法进行决策	56
第二部分 难点 同品种临床评价分析过程中的主要争议	59
一、总述	61
二、同品种临床评价与实质性等同（US SE）及等效器械（EU ED）的异同	61
三、与同品种产品差异度小时同品种数据分析的程度和意义	63

四、安全性指标与有效性指标的区分和联系	64
五、同品种与申报品产品类别不同	66
六、预选同品种产品材质不相同	67
七、同品种工艺信息及生产信息不全面	68
八、获得的同品种产品样本有限	71
九、内科因素混杂的影响	74
十、综述或描述性数据较多	75
十一、患者信息数据不全或覆盖面局限	76
十二、适用范围向“相对边缘”人群的外延	78
十三、解剖形态个体化匹配产品的同品种选择	80
十四、常见的可接受的上市前临床评价情形	90
十五、哪些情况最可能被判定为“不合格”的上市前临床评价	92
十六、基于同品种临床评价结果而开展的临床研究	94
十七、经同品种临床评价后临床试验审批的合理结论种类	96
 第三部分 应对 同品种临床评价中项目管理及工作准备	101
一、总述	103
二、完成同品种临床评价的项目组成员构成及工作	103
三、研发人员与技术评审人员沟通临床评价事项前的心理准备和认知	109
四、同品种临床评价技术评审资料中常见的薄弱点	116
五、管理者应正确考量技术评价对产业的督导作用及对法规的影响	122
六、总结、回顾并建立经技术评审的同品种产品的参数数据库	127
七、研发整合、技术共享是化解同品种临床评价矛盾的可能出路	130
 主要参考文献	135
后记	137

第一部分

质控 同品种临床评价过程 中关键环节和概念

提出正确的问题，往往等于解决了问题的大半。

——海森堡

一、总 述

《医疗器械监督管理条例》提出了使用既有临床数据对医疗器械进行临床评价的注册途径，较之既往一刀切的、不进行必要性及可行性分析的、盲目的临床试验有了更强的科学性，更符合产品生命周期中“数据分析”和“风险控制”的研发理念。这里的既有数据，包括产品自身及同品种产品的临床使用经验数据、上市前后临床试验/研究数据，及相应的文献数据。无论何种来源的既有数据，循证医学、统计学等对数据分析质量的要求始终贯穿其间。其中对拟评价问题的构建是关键，对数据质量的要求是核心。完整的评价报告需明确临床评价的信息搜集方案、数据来源、临床研究类别、证据级别水平、所评价的风险点、数据提取方法、权重指标分级、各数据集量化分析，以上各步骤的核心关注点，以及所形成的各级文档的关键要素等。这些内容均应与良好的研发体系相适应，以确保临床评价的质量，并应统一和明确最终评价结果的可接受水平。

业已发布实施的《医疗器械临床评价技术指导原则》(以下简称《临床评价导则》)，对以包括文献、不良反应监测信息等形式出现的既有临床使用数据的正确运用，明确了法规注册途径及相应的注册资料的组织申报格式，这对于企业内部技术评审也具有重要的指导意义。运用临床既有数据的方法学是现成的，从科研角度，这也是分析进一步进行临床试验的必要性和可行性的前期工作。而具体到骨植入物，这些原则和方法学在临床评价中体现为相应的考量参数。

本部分内容，以既有临床数据系统评价的经典方法学原理和循证医学原理的精神为结构脉络，偶以骨植入物为例进行辅助说明，试以分析同品种途径临床评价分析过程的思路，分析技术重点及其在研发体系中的含义，以及当前相关技术评审认识到的关注点。产品上市前技术评审中的临床评价资料内容，将依托于此分析过程，以最大限度地保障临床评价的过程严谨和质量可控。具体产品评价参数的界定与赋值，建议参考未来更具有针对性的骨植入物产品注册技术审查指导原则中的临床评价细则。文中图表数据及技术观点均为国内外相关教科书或正式监管文件中主要内容的学习归纳，以供业界展开更深层次的研究、更详尽全面的循证医学、统计技术及相关数据分析技巧，请参阅专业书籍及延伸资料。

无论是所申报产品还是同品种产品的上市前后各类型临床研究/临床试验、临床使用经验(重点关注不良事件报告)的数据，均为临床既有数据，常常以各类型文献(图 1-1)的方式出现。而且广义的文献不仅仅包括杂志期刊所刊发的学术论文。在对临床既有数据进行搜集前，需要预先界定一些必要的条件，讨论一些相关概念。

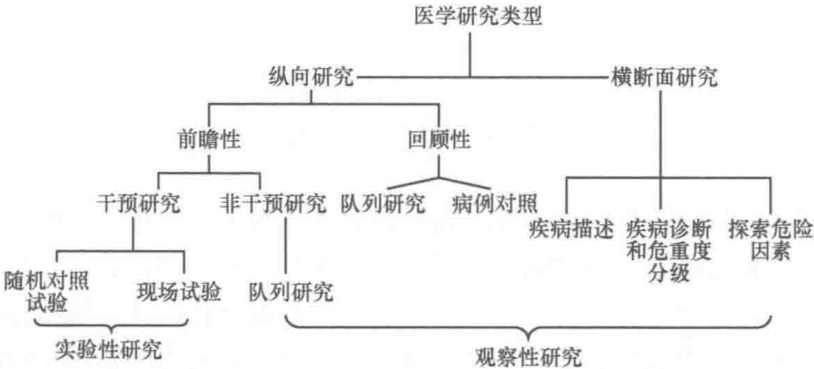


图 1-1 临床文献（经验/试验）中的医学研究的研究类型及相互关系（徐勇勇，2004）

从概率上来讲，常见骨植入物均适于按照《临床评价导则》进行同品种途径的临床数据对比、分析、评价，并按照《临床评价导则》要求的项目和格式出具临床评价报告。按照《临床评价导则》附 4 列明的分析评价路径，应优先通过所申报产品非临床的实验室研究数据、所申报产品自身的临床数据（经验/试验）进行评价。这对于仿制型或改进型产品与原创或原代产品之间差异的临床评价，尤其有意义。

同时，按照《临床评价导则》附 4，对同品种已上市产品的临床文献进行临床评价，是骨科产品同品种途径临床评价的必经环节，因为产品自身的临床数据只有结合同品种临床数据，才能判断差异对安全有效的影响，完成系统评价。客观上，同品种产品的最终选定是在临床评价（包括非临床的实验室研究数据的比对及随后临床数据的比对）过程中，才能逐步论证明确的，而不是临床评价完成之前能合理确定的。最终所对比的同品种产品，相互之间存在一定的差异范围，却表现出“实质等同”的临床安全性及有效性（见本部分“二、‘临床评价中临床效用等同’的内涵”），这就佐证了，所申报产品在此差异范围内的设计变化所带来的临床风险是可控的，其安全性和有效性是可接受的（图 1-2）。所以从一定意义上讲，对所申报产品临床风险评价的过程，就是论证并最终确定已上市同品种产品的过程，以便于充分利用已上市同品种产品的经验和教训，来控制所申报产品的临床使用风险。

临床评价中所发现的新的风险控制点，也应在产品风险分析/控制文档中加以关注。基于临床既有数据，界定残余的“临床使用风险”盲点，是制订合理的、可论证的试验方案，进一步开展必要的、有价值的临床试验的前提。正如 ISO/TR 15499 中所述“试验是建立在从已有数据得出相关风险分析的基础之上的”，所有的试验都符合此原则，临床试验自然不例外。

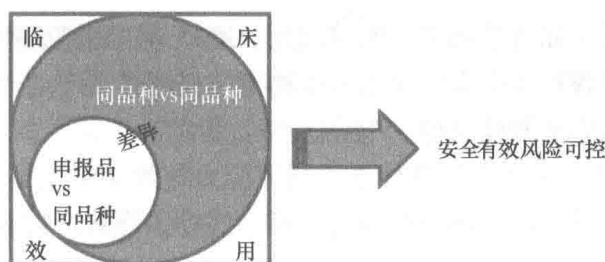


图 1-2 差异、同品种及不影响安全有效

二、临床评价中“临床效用等同”的内涵

同品种医疗器械产品的概念，最终归结为临床效用（安全性及有效性）的相同，所申报产品最终也成为同品种产品的一份子。同品种产品的假设是临床评价的开始，而随着评价的进展，同品种产品的内容和范围在不断地进行修正，最终在上市前得到了选定。因此，临床评价本身正是界定所申报产品的同品种的过程，以便充分利用同品种产品的经验和教训，来指导所申报产品的临床应用。从产品生命周期的角度看，此结论又是阶段性的，伴随着新的研发，临床评价将进一步更新。同品种产品的界定，也是在必要的临床试验中正确选择对照组的前提。

与国际认识类同，“临床效用等同”的骨植入物应从如下方面进行评估选择，同时又有骨植入物需着重考虑的特点。

1. 临床应用

（1）预期使用中所处理的临床病理分型（如创伤后脊椎失稳，还是退行性变引起的脊髓型/神经根型脊椎病；代谢性骨病的病理性骨折还是应力性骨折；股骨头缺血性坏死，还是先天性髋臼发育不良）。

（2）预期针对的疾病分型分级分期（如脊柱滑脱的 Meyerding 分型、颈椎间盘退变的病理分型、腰椎间盘突出变的美国矫形外科学会分类；四肢骨折的 AO 分型；股骨头缺血性坏死的 Ficat 分期）。

（3）拟植入的解剖部位（如所融合的脊柱节段：颈椎、腰椎及具体节段；腕关节固定节段是掌骨、腕骨还是尺桡骨远端；假体股骨部件固定部位是股骨颈、股骨近端还是股骨远端）。

（4）预期应用的病人群特点（如骨质疏松的级别限定；所植入部位骨缺损的程度）。

2. 技术特征

（1）产品组件及整体结构设计（如实现预期力学功能而进行的几何结构设计）。

（2）产品表面处理（如骨结合界面、关节面）。

（3）几何尺寸规格（如植入部位的骨组织解剖形态的匹配度）。

(4) 理化特征(如力学强度、耐腐蚀性、磨损量、组件组配方法、关键性能指标、手术操作步骤和术中术后应用的生物力学环境等)。

(5) 末道清洗验证的残留物。

3. 生物相容性 生物力学条件下(循环应力与微动腐蚀等),与骨、血液、脑脊液、软组织和神经组织接触的材料、可沥滤物、降解产物的化学表征和毒理学,以及运动系统组织的力学生物学表现等。

三、非临床的实验室研究数据是临床数据评价的基础

鉴于同品种途径的内涵不仅仅是在临床使用过程中的医学信息,骨植入物的临床评价以《临床评价导则》中附2及附3的各对比项目为基础,分析同品种产品与所申报产品的差异之处。对于改进型产品,应与中国境内已上市同品种或前代产品进行对比,以证明其具有相同或更高的安全性。一般情况下所申报产品在不同对比方面会分别接近不同的同品种产品,因此,建议选择综合各方面后与所申报产品最相近的某一同品种产品进行重点对比,对缺乏信息的项目再选择次相近的其他同品种,依此类推,直至所有项目均得到与同品种的对比,并界定各项目“差异度”。此差异度的大小,若处于所设定的所有同品种产品间的最大差异变化范围内,将有助于判定此差异度的可接受性。这些同品种产品的入选同时也为后续的临床数据评价建立了基础,且只有完成临床数据评价,才能全面论证同品种间差异对安全有效性的影响,才能全面论证所设定同品种产品临床效用的等同性,完成设计开发确认。

对于骨植入物,非临床实验室研究数据中的性能要求数据对比至关重要,不仅仅包括各相关机械力学试验中所述的力学性能研究报告,在必要时还应包括动物实验(特指在体生物力学及力学生物学实验,并非毒理学动物实验)甚至人体尸体实验报告,如通过涂层、3D打印增材制造等工艺制造的、以期促进植入物-骨接触界面骨长上与基体内部骨长入的骨植入物多孔结构。

生物力学试验报告中,应全面地展示力学加载模式及最终的失效模式,应全面分析测试方法及结果判定与实际临床人体使用环境的匹配度,而不仅仅是镜下组织学和形态学的展示。以脊柱融合为例,应强调实验动物模型相邻椎体作用于融合器的力学特征与人体椎间环境的差异,如非直立动物椎间盘受力特点与直立人体的区别,在利用实验结果对所申报产品进行支持时,应注意对这些实验设计缺陷和局限性的分析,建议结合沉陷实验等仿真模型测试结果进行评价。

另外,同所有力学实验一样,应注意对样品选择、工装夹具、力加载方式及结果数据的代表性或典型性进行分析,以支持所申报产品的所有型号规格。仍以脊柱融合产品为例,自稳定型型号规格如何代表配合内固定器械使用的融合器,

内部植骨多的型号规格如何代表少量植骨、周围植骨甚至不植骨产品，腰椎型号规格如何代表颈椎产品、组合式型号如何代表一体式型号等。分析时应考虑到不同脊柱运动单元的旋转中心位置，相应压缩、剪切、扭转等作用力，及其产生的力矩、位移的区别。

脊柱、四肢创伤、人工关节、骨填充物、颅颌面植入物、运动医学等各类别产品具体的对比参数，详见相应类别产品注册技术审查指导原则中的性能研究资料部分，本部分的附件 1，仅列出常见骨植入物主要台架力学性能项目及常用的主要标准的例子，具体应用时应关注最新发布的国内外行业标准。

需要强调的是，强度等数值的力学试验测试结果并不一定是越高越好，而应紧密结合产品设计理念中所要宣称的临床功能，如减少应力遮挡、适用于骨质疏松或骨骼发育人群等“低优”指标。非临床的实验室研究数据差异，也仅仅是《临床评价导则》附 2 及附 3 所对比出的“差异”的一部分。由于适应证、禁忌证等医疗对象选择条件的不同，有些同品种产品间的差异体现在临床特征方面，而非技术特征或生物相容性、生物效能等非临床的实验室研究方面。

四、临床数据所针对的目标与评价人员资质

对临床无显著差异的同品种产品，其临床文献的检索、筛选、分析应按照《临床评价导则》的相关要求进行。鉴于临床评价资料的必经环节之一是上市前技术评审，文献中的骨植入物同品种均应该是在中国市场已经合法获准上市的产品，且相关数据应适用于中国人种的生理和解剖结构，以及操作使用该产品的中国医疗环境和医护工作水平（如国家卫生健康委员会相关诊疗/护理指南等）。

同时，正如《临床评价导则》所要求的，执行上市前评价的团队成员，应掌握产品相关的研制技术和临床应用知识，应熟悉临床试验设计和生物统计学等研究方法，应了解产品所应对的临床情况，方能高效完成产品临床风险控制评估。评价者还须具有临床研究系统评价、数据提取和相应的统计分析能力，以最大化利用文献数据，例如，掌握多种 Meta 分析技术，能够设计、执行和出具检索方案及检索报告等，报告中应明确评估者的相关实践经验和专业背景。为检验数据搜集结果的一致性，应经由两人平行检索，发生歧义时由第 3 人介入，投票决定。

五、“有效可用的”科学证据

在使用所申报产品自身的或同品种产品的临床数据进行临床评价时，无论是生产企业在上市前后进行的临床研究（包括临床试验）、与产品相关的不良事件信息报告，还是临床医师使用所申报产品后发表的相关文献（包括论文、专著、讲

座等公开形式或未公开的病例研究数据), 都应是有效的科学证据。所谓有效可用的科学证据, 不仅仅包括对照及执行良好的临床研究(包括调查或试验), 也包括设计及执行良好的部分对照的研究, 无对照的客观研究, 合格专家执行的信息记录良好而充分的病历, 有临床显著意义的人体使用信息等。这些证据, 均能帮助合格的专业人士能够公平、客观、负责任地下结论, 以判定所申报器械在其正确的使用条件下, 能够保证产品的安全有效性。

从原理上来讲, 根据器械设计特点、使用方法及条件、警告或注意事项等说明书中“限制性条件”的多少, 以及临床使用经验的信息量, 所需要的证据类型、质量及水准会有所不同。例如, 在众多同品种产品中, 设计规格重现率很高的、广泛使用的 PEEK 融合器, 仅辅以纵向回顾性的病例队列研究等观察性研究资料即可。但组合型的或者带有促进骨长入的生物制品的, 甚至可降解的融合器, 则需要纵向前瞻性地、干预对照情况下的试验性研究资料。设计重现性及长期的技术稳定性都很高的常见产品, 相关文献中的数据常常是定性而非定量的。另外, 产品设计特征越成熟, 相关定量评价的证据资料的发表年代就越久远; 反之亦然。从另一个极端来讲, 在相对照的治疗手段缺乏或可入组病例很少的情况下, 骨植入物临床研究也会采用自身前后对照试验、历史性病例对照研究甚至交叉设计。此外, 鉴于外科临床研究中的影响因素众多(虽然不仅仅来源于内科因素), 使用析因设计的临床研究数据尤其值得被重视。

六、临床数据的来源

数据来源不仅应包括公认的科学数据库(至少包括 MEDLINE、PUBMED、EMBASE、EM、SCI、CNKI、万方数据库、VIP 等), 还应包括公开的系统回顾数据(如 Cochrane 图书馆、行业协会数据等)、临床试验登记数据(如 ChiCTR、ICTRP、ClinicalTrials、Cochrane 中心临床对照试验注册库等)、不良事件报告(如监测中心和国家药品监督管理局 SDA 监控信息等)。很多有价值、有针对性的数据, 来源于未公开发表的报告, 最典型的就是生产企业按预定方案, 主动启动进行的回顾性的上市后临床研究(包括对同品种的)、上市后队列研究、临床对照研究、积极主动而非被动进行的市场监控数据(如关节假体生存率、销售投诉抱怨率等)。数据来源的合理性, 应在检索策略中针对所评价的问题加以论证, 力求穷尽。

七、构建结构化的评价问题

结构化的评价问题, 是指围绕与同品种产品对比出的差异之处, 所推导出一系列相互关联的、与安全/有效风险控制相关的细分问题, 常作为临床评价工作

的主要开端。构建临床循证问题时常用的 PICO(对象-干预-对照-结果)分析模式,有助于构建结构化的评价问题。

例如,在实验室研究中发现,所申报的多孔结构金属椎间融合器的疲劳极限,低于潜在同品种产品之一的箱体型 PEEK 椎间融合器,因此产生了“所申报产品能否维持拟融合节段稳定性”的疑问,成为研究对象细化设定的基础。接下来需要从“适用(适应证)”与“不适用(禁忌证)”的临床使用条件两方面(对象),调查所申报产品及潜在同品种产品(干预,包括箱体型 PEEK 椎间融合器,及与所申报产品力学性能相近但有差异的其他融合器)的相关文献中的临床既有数据。“适用”包括对融合节段的解剖位置、节段数量、植骨量的要求,也包括对辅助使用内外固定器械及术后康复训练的限制等;“不适用”包括对脊柱整体失稳程度、年龄、BMI 及伴随疾病的限制等。“适用”与“不适用”的临床条件之间会有重叠的争议区域,这部分的剖析就需要将争议区域的问题进行进一步的结构化细分。

问题的建立过程中,对亚组分析(对应为统计学的多因素分析与分层分析技术)的运用,在系统评价计划中明确分析亚组研究特征的方法,有助于控制数据异质性对评价结论的影响,使评价的结论趋于更明确的证据推荐级别。当然,这里的“趋于”意味着我们尚得时刻警惕亚组分析可能带来的假阳性或假阴性结论,尤其是前者。毕竟原始数据或原始研究的证据质量,是无法通过亚组分析这种定性划分而得到提升的,能够依赖总体系统评价建立结论,才是最理想的。所申报产品之外的同品种产品的文献分析,是为了形成足够大的差异范围的“对照”,以检验系统评价之前所建立假设的成立与否。文献检索的检索词或关键词,常常从这些结构化了的评价问题中派生出来。

所构建的结构化评价问题中,相比于干预(所申报产品)或对照(同品种产品)的设定,研究对象的设定很大程度上影响着数据发掘与分析的关注点,进而影响着后续系统评价结果的适用范围,及评价结论所能解答的疑问。本书附件 3 中仅列举出了常见骨植入物结构化评价问题中的评价“对象”(尽管在经典的内科循证医学中似乎表现为“干预”更合适)。临床数据天然地以病患在特定疗法下的临床疗效及转归为焦点,相关器械的信息可能包含在其中,并有一定程度的集中体现。从不同的维度进行提取分析,同一文献或原始数据将体现出不同的数据特征(包括数据质量),因而会导致不同的评价结论及决策。该决策不仅仅包括产品上市“应该”和“可以”宣称的适应证、禁忌证、注意事项、警告等内容,还包括从风险回避、风险减弱、风险分离、风险分散、风险转移等各类策略入手而完善的风险控制措施。

本部分的附件 2 列出的常见骨植入物的适应证/禁忌证(病患选择)、并发症/不良事件、注意事项/警示(预防不良事件的措施)等关注内容的举例,并不详尽细致。但至少能提示一些分层分析或基线效应分析的切入角度,有助于异质性较

大时的亚组分析。更多信息请参考相关专题的产品注册技术审查指导原则中的临床试验入排标准,具体应用时应注意疾病的分级、分期、分型。但应注意这些入排标准并非分层因素的全部。

结构化评价问题中的“结果”由一系列临床结局指标的效应大小来体现,效应量的选择影响着临床评价的统计学特征,也影响着系统评价所纳入的文献,直至系统评价所提取出的数据集。除了各种临床疗效评价标准(功能量表),骨植入物临床评价常常关注影像学终点等间接或替代终点,以便更直接体现骨植入物的体内表现(如CT检查及动力位X线检查的骨融合、植入物移位变形或失效),而影像学指标与病患临床转归指标的结果可能存在不一致,此时应结合“相关性”统计结果进行谨慎分析和解释。从安全性上,更应注重影像学指标,因为器械失效往往是术后发生与手术操作无关的不良事件的原因。有效性上更应注重病患临床转归指标,因为影像学指标能解释有效性产生的机制,但不能直接反映病患转归是否的确有疗效。在外科领域,手术操作均或多或少带有安慰效应,扩大Ⅰ类错误概率,医疗人员学习曲线的差异又可能扩大研究之间比较的Ⅱ类错误概率。故而,影像学指标对植入物相关的安全性评价可能更有意义,但对病患临床转归的有效性来讲,可能缺乏灵敏度。

总之,作为医疗过程的重要参与者,医疗器械生产商在进行临床风险控制时,不应只见器械而不见病患。请基于相关专题产品注册技术审查指导原则中的临床试验评价指标,来设定具体产品的临床结局指标,这往往包括众多常用的临床疗效评价量表,当然还包括针对结构化评价问题所专门设计的评价指标。

八、数据检索及文献初步筛选

广义的“文献”与此处的“数据”内涵等同,是形式与本质的关系,泛指公开或未公开的与所申报的或同品种产品相关的所有临床证据及信息,文献是数据的载体。检索策略首先应在建立的结构化评价问题的基础上,建立鉴别、挑选和校对相关发表文献的程序和方法。文献检索策略应明确如何应对潜在的数据重复性及数据片面性,检索结果应明确对既定检索方案的偏离及相应的数据处理方法。除了对科学文献数据库的检索策略,还应对数据来源和文献挑选的标准进行论证。

文献的初步筛选依赖于检索关键词和索引标题等检索词的选择,以及检索词之间的布尔逻辑、相邻逻辑等关系。更改检索词的设定(如上升到上一级主题词),或人工全文阅读筛选将可能增强文献检索的查全性,但文献筛选更与文献中临床数据质量(详见后述“深度筛选”内容)有极大关系。初步挑选时,一般考虑与所申报产品特征的相关性、与所构建评价问题的关联性、是否是经同行公开评审和引用参考的临床研究、文献语种是否可由评价者准确理解、发表年代是否较近、