

带线锚钉项目研究计划书

(一) 立题依据

目前，国内 PEEK 材料带线锚钉应用市场被施乐辉 Smith & Nephew、强生等进口厂商完全垄断，产品终端价格较高。PEEK 材料带线锚钉具有组织相容性高、初始固定强度大，且与人骨的弹性模量接近，极少出现由于应力遮挡而发生的骨吸收，远期固定效果也很好；缝线由超高分子聚乙烯材料编织制成，具有超强的耐磨性、自润滑性，强度比较高、抗老化性能强，生物相容性和耐久性都较好，并具有较高的稳定性。可替代国产产品为数不多，具有比较好的市场前景和竞争力。

(二) 研究目的

验证北京德益达美医疗科技有限公司生产的带线锚钉产品的临床安全性和有效性。

(三) 研究对象

计划在湖南省人民医院、内蒙古自治区人民医院、中山市中医院、昆明医科大学第一附属医院拟入组 106 例肩袖损伤的受试者。

1) 受试者筛选标准

临床选择肩袖损伤的患者，尽量减少两组患者之间的差异，提高试验的科学性和可比性。

2) 入选标准

- 1) 已签署知情同意书；
- 2) 18~75 岁患者（包含 18 和 75 周岁），性别不限；
- 3) 符合肩袖损伤诊断，需要在关节镜下行肩袖修复，且无植入禁忌者；
- 4) 依从性良好，愿意并且能够按要求进行随访观察；

3) 排除标准

- 1) 3 个月内参加过其它医疗器械试验者；
- 2) 严重过敏体质者；
- 3) 肝、肾功能异常患者[SGPT (ALT) 或者 SGOT (AST) 或者肌酐 (CR)]大于正常值上限 1.5 倍；凝血功能障碍者；

- 4) 合并严重的心、肺系统疾病，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者；
- 5) 依从性差、精神病、神志障碍、难以配合者；
- 6) 妊娠试验呈阳性者，孕期或哺乳期妇女，近期有生育计划者；试验期间不能采取可行的避孕措施者；
- 7) 有证据表明受试者滥用药物；
- 8) 手术部位周围神经损伤者；
- 9) 6 个月内心梗、3 个月内有脑梗病史的患者；
- 10) 脊髓型或神经根型颈椎病病史的患者；
- 11) 研究者认为有不适宜参加本次临床试验的其他情况。

减少、避免偏倚的措施

- 1) 尽量保证试验组与对照组各指标数据基线良好，以降低选择偏倚；
 - 2) 严格执行随访，降低数据的脱落率，尽量保证较高的应答率，以降低选择偏倚；
 - 3) 在相同条件下（如测量时间、测量环境）对患者进行功能评价及影像学评价以降低测量偏倚；
 - 4) 数据处理时，如年龄、性别等混杂因素对结果影响较大，尽量采用分层分析。
- 5) 独立的第三方进行疗效评分，降低主观判断偏倚

(四)研究方法

本试验采用单盲、随机、平行对照的试验设计，以多中心按同一方案实施。

确定依据：

《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第 25 号）

《化学药物和生物制品临床试验的生物统计学技术指导原则》

参与此次临床试验的研究者，应具备相应的专业学历、技术职称，对三类植入物的应用具有丰富的经验，经过相关产品技术培训，能够熟悉使用本次用于临床试验的产品。

临床使用医疗器械应当严格遵照产品使用说明书、技术规范和操作规程，不得超适用范围使用医疗器械。

研究者应当保证所有试验用医疗器械仅用于该临床试验的受试者。并记录每个受试者使用试验用医疗器械的记录，包括每次使用的日期、产品名称、型号规格、试验用医疗器械的状态等。

试验用医疗器械的名称及唯一性识别信息，如标签，应完整保存到病历中。研究者应及时、如实地向患者告知使用试验用医疗器械的有关注意事项。

研究者应注意术前消除远处感染以及手术部位皮肤消毒，围手术期预防应用抗生素、提高手术室无菌条件及严格消毒，手术室要有空气层流设备、更高效的消毒剂以及限制手术室人员及其活动、严格消毒洗手，术中避免手术区域的污染。术后做好皮肤卫生护理，并及时按无菌操作换药。

a) 筛选受试者

在研究开始前，进行筛选受试者工作。询问、采集每个受试者的基本信息及病史，完全符合“受试者筛选标准”者，向受试者讲明试验目的、意义、方法、过程及可能的风险及受益，请受试者自愿签署知情同意书。进行体检，测量身高、体重、体温、心率、呼吸、血压及血常规、尿常规、血生化、凝血三项、血妊娠检查（绝经妇女除外）、心电图检查、胸部正位片检查、肩关节正位+Y位 X光片检查；UCLA 评分、MRI 检查、VAS 评分、肩关节活动度测量，所有获得的信息将记录在病例报告表（CRF）中。

b) 手术日

手术前，检查植入产品表面没有划痕或破损等缺陷，检查配套器械的适用性。

手术时，根据临床试验随机进程，试验组使用北京德益达美医疗科技有限公司生产的带线锚钉，对照组使用 Smith & Nephew 公司生产的双固定螺钉产品，主要研究者根据患者综合情况决定手术入路和手术方式，按肩袖撕裂关节镜下肩袖修复手术常规操作规程进行，肩袖固定方式根据术中情况采用单排或双排固定，“L”

或反“L”型等撕裂需侧侧缝合者，免费使用北京德益达美医疗科技有限公司生产的非吸收性外科缝线 2 号线进行缝合。

c) 术后随访

术后 24 小时内，对受试者进行生命体征观察、心电图检查、记录手术信息、粘贴产品溯源标签/条码；手术后 2 周内，对受试者进行生命体征观察、血常规检查、CT 检查、伤口愈合情况观察；手术后 3 个月，对受试者进行 UCLA 评分、MRI 检查、VAS 评分、肩关节活动度测量、CT 检查；手术后 6 个月，对受试者进行 UCLA 评分、MRI 检查、VAS 评分以及肩关节活动度测量；术后全程进行 AE、SAE 监测。

术后免费使用北京德益达美医疗科技有限公司生产的肩关节外固定支具。

7.3 监查计划

本临床研究设立临床研究监查员，临床研究监查员定期或根据实际情况拜访研究单位进行监查，以保证研究方案的所有内容都得到严格遵守。具体内容包括：试验前确认试验承担单位以具有适当的条件，包括人员配备与培训情况，实验室设备齐全、运作良好，具备各种与试验相关的检查条件，估计有足够数量的受试者，参与研究人员熟悉试验方案中的要求；在试验过程中监查研究者对试验方案执行的情况，确定在试验前取得所有受试者的知情同意书，了解受试者的入选率及试验的进展的情况，确认入选的受试者合格，且每例受试者均经过入组确认；确认所有数据的记录与报告的完整性，所有的 CRF 填写正确，并与原始材料一致。所有的错误或者遗漏均已改正或注明，经研究者确认并注明日期。核实入选受试者的退出已在 CRF 中予以说明。

3、观察指标

有效性评价方法及时间选择

a. 主要疗效指标：临床有效率

1) 计算临床有效率

临床有效判定原则：以 UCLA 肩评分评价指标的结果为优或良来判定临床有效，

$$\text{临床有效率} = \frac{\text{临床有效例数}}{\text{总例数}} \times 100\%$$

2) UCLA 肩评分 (附表 1)

本试验以 UCLA 肩评分评价作为主要疗效指标，手术前、术后三个月和术后六个月进行评价，该方法应用广泛，且简单易行，评价标准为：

优：34—35 分；良：29—33 分；差：<29

b. 次要疗效指标

1) MRI 检查

术前进行 MRI 检查，描述诊断结果。

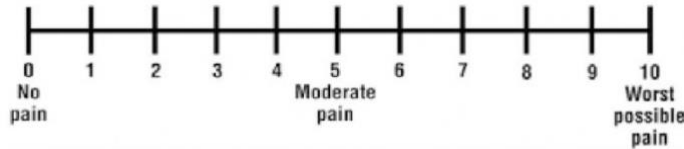
术后三个月和术后六个月，通过 MRI 检查，判断患者肩袖愈合情况，用 Sugaya 分型进行评价。

评价标准	评价等级
修复的肩袖在每个层面中均连续性完整、有正常的厚度并且信号均一	I 型 <input type="checkbox"/>
肩袖连续性完整、有正常的厚度，局部可见高信号区域	II 型 <input type="checkbox"/>
修复的肩袖厚度不足正常肩袖的一半，但无不连续，提示部分层裂	III 型 <input type="checkbox"/>
在斜冠状面和矢状面上均可见 1 ~ 2 个层面存在不连续信号，提示小的全层撕裂	IV 型 <input type="checkbox"/>
在斜冠状面和矢状面上均可见 2 个层面以上存在大的信号不连续区域，提示中或大撕裂	V 型 <input type="checkbox"/>

2) 疼痛视觉模拟评分—VAS 评分

疼痛视觉模拟评分为本次研究的次要疗效评价指标，评价标准如下^[2]。

该方法比较敏感，且简单易行，于术前和术后三个月、术后六个月进行。疼痛情况采用视觉模拟评分法 Visual Analogue Scale VAS 进行评估。具体做法为：视觉模拟尺（如下图）上有一条 10 cm 的横线，横线的一端为 0 表示无痛，另一端为 10 表示剧痛，中间部分表示不同程度的疼痛，让患者在休息状态下，主动及被动下进行，根据自我感觉在横线上划一记号，表示疼痛的程度。



注：ROM：关节活动范围（Range Of Motion），指关节活动时可达到的最大弧度，衡量关节运动量的尺度，亦称关节活动度。

临床评判标准：（针扎疼痛为 5 分）

优：0 分（无痛）

良：1-3 分（轻微疼痛，可接受。）

可：4-6 分（疼痛并影响睡眠，可忍受。）

差：7-10 分（强烈的疼痛，影响睡眠，影响食欲。）

休息 状态下疼痛评分：_____

主动活动 状态下疼痛评分：_____

被动活动 状态下疼痛评分：_____

3) 肩关节活动度测量

于术前、术后三个月和术后六个月测量并记录患者肩关节的主动/被动前屈活动度、主动/被动外展活动度和主动/被动外旋活动度。

评价内容		测量数据
主动活动	前屈 活动度	
	外展 活动度	
	外旋 活动度	
被动	前屈 活动度	

活动	外展 活动度	
	外旋 活动度	

c. 安全性指标

1) CT 检查

在术后二周内、术后三个月对患者进行 CT 检查，描述诊断结果，判断植入物（北京德益达美医疗科技有限公司生产的带线锚钉或 Smith & Nephew Inc. 生产的双固定螺钉）是否松动、移位或断裂。

植入物是否松动	<input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 其他： _____
植入物是否移位	<input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 其他： _____
植入物是否发生断裂	<input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 其他： _____
其他说明：	_____ _____

2) 伤口愈合情况观察

在术后二周内对患者进行手术部位伤口愈合观察，观察结果如下：

伤口愈合情况	甲级愈合 <input type="checkbox"/>
	乙级愈合 <input type="checkbox"/>
	丙级愈合 <input type="checkbox"/>

4、参数记录及比较

主要疗效指标的统计

试验组与对照组于术前筛查、术后 3 个月、6 个月分别进行 UCLA 评分，采用两独立样本 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验分析比较两组间的组间差异。根据术后 6 个月随访后的临床评判

结果，计算得出临床有效率，最终计算两组的临床有效率差值的 95%可信区间，进行非劣效性检验。

次要疗效指标的统计

试验组与对照组术前 MRI 检查、VAS 评分、肩关节活动度测量；术后 3 个月的 MRI 评价、VAS 评分、肩关节活动度测量；术后 6 个月的 MRI 评价、VAS 评分、肩关节活动度测量，根据情况计量资料采用两独立样本 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验，计数资料采用两独立样本卡方检验或 Fisher 确切概率法，比较试验组与对照组的差异性。

安全性数据分析

采用独立样本卡方检验（或确切概率法）对术后 2 周内组间患者手术部位伤口愈合情况进行比较，观察、CT 检查结果；对术后 2 周内及 3 个月时患者 CT 检查结果进行列表描述，并采用独立样本卡方检验（或确切概率法）分别对两个时点组间 CT 检查结果（是否松动、是否移位、是否断裂）进行统计推断。

所有不良事件数据采用 MedDRA 进行标化，计算各类型不良事件、不良反应、重要不良事件、严重不良事件的发生率并进行描述；列表详细描述不良事件、不良反应、重要不良事件等信息。采用卡方检验（或确切概率法）比较组间不良反应发生差异情况。列出治疗前后正常异常变化频数表，详细描述实验室监测指标正常转异常及异常加重具体情况，采用卡方检验（或确切概率法）比较组间实验室检查临床意义异常发生差异情况。各访视点重要体征检查进行统计描述，组间比较采用两组独立样本方差分析或 Wilcoxon 秩和检验。各访视点系统体格检查采用独立样本卡方检验或 Fisher 精确概率法。

5、统计分析

对人口统计学特征进行统计描述和统计推断，计量资料采用均值、标准差、中位数、最小值、最大值进行统计描述，计量资料描述各类的频数及频率。对人口统计学特征进行基线均衡性统计推断，计量资料根据情况采用两独立样本 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验，计数资料根据情况采用两独立样本卡方检验或 Fisher 确切概率法。试验疗效统计分析选用符合方案数据集，即，所有符合试验方案要求的受试者数据进行统计分析。

(五)伦理问题

- 1、同类产品已经在临床上已经得使用了很多年，其有效性及安全性已经被认可。
- 2、本着知情同意的原则进行试验。

3、本研究已经给所有参与研究的受试者购买了保险。

4、受试者有权在任何时候退出试验。

5、参加本研究的受试者所有和方案相关的检查费、以及使用的产品全部免费，不会额外给受试者增加治疗费用，反而可以为受试者节省很大一笔治疗费用。

6. 出院后共 2 次随访，每次给予交通补助 200 元。

7. 免费提供受试者术中肌腱缝合的缝线以及术后肩关节固定器。

(六)可行性分析

医学临床上用带线锚钉对肩袖损伤、膝关节交叉韧带损伤、髋关节囊损伤、踝关节韧带损伤、肘关节韧带损伤、腕关节韧带损伤等进行修复治疗已有多年的历史，其安全性和有效性已在临床使用中得到证实。目前，该产品已被国内外医疗界普遍应用于临床治疗。试验产品系根据国人解剖学特点，同时参照了国内外部分已上市同类产品的优点设计开发而成，更适合于国人使用；采用符合标准要求材料制成，具有良好的生物力学性能，有利于术后早期活动，大大缩短了病患者的病痛及卧床时间；产品经国家食品药品监督管理局北京医疗器械质量监督检验中心检测，符合《带线锚钉》产品技术要求；其主要结构、性能等要素与已上市同类产品系实质性等同，临床试验只是对其进行验证；因此，其临床试验成功的可能性基本可以得到肯定。

(七)预期科研成果

锚钉的国产化可以为国内的患者减少治疗费用，未来纳入医保后更是造福人民。

经过整理和分析实验结果后，可发表 SCI 论文 1-2 篇。

(八)经费预算

1、学术会议参会费每人 2000，共计需要召开 2 次会议，计划参会人员 30 人，参会费共计 12000 元，会务费（包括参会人员的机票、住宿、交通费）共计 18000 元。

2、四家中心伦理审批费用每家每次预计 5000 元，方案违背等上会每次 500-1000 元，预计 40000 元；

3、和医院签署的合同费用，包括研究者费 8000 元/例，受试者检查费 4000 元/例，受试者交通补助 400 元/例，机构管理费，资料保存费，税费，预计每家中心 500000 元，共计 2000000 元。

4、试验组和对照组产品的生产及购买费用以及免费使用的缝线和肩关节固定器，计划纳入 106 例受试者，对照组、试验组各 53 例，预估每人使用锚钉数量为 3 颗，每颗钉子的成本为 2000 元，预计需要 700000 元；缝线费用预估 200000 元；肩关节固定器费用 80000 元。

5. 项目外包 CRO 公司、SMO 公司等人员成本费用，预计每年 1500000 元，预计 3 年完成，共计 4500000 元。

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-6008>