本指南编写于1997年2月27日实施FDA的良好指导规范（GGP）之前。其不为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束力。如果此方法满足适用的法规，规程或两者的要求，则可使用其他方法。本指南应在下一版本中更新以包含GGP的标准要素。

**准分子****激光屈光手术器械临床试验豁免通常提交的信息审查清单**

**本文件旨在为编写监管意见提供指导。它不以任何方式约束FDA或受限制的行业。**

诊断和外科器械科

眼科器械司

器械评估办公室

文件发布于：1996年10月10日

虽然本指导文件是终稿文件，但可以随时提交意见和建议，写信至Morris Waxler，Ph.D.（HFZ-460）以供机构审议。有关本指南的使用或解释的问题，请联系Morris Waxler，Ph.D.（301）594-2018。[该指导性文件取代了1990年6月8日颁布的“用于眼科光折射角膜切除术（PRK）的眼科手术中使用的准分子激光器械的研究器械豁免（IDE）应用的制备和内容的临床指南草案”]

美国卫生与人类服务部

食品和药品监督管理局

医疗器械和放射健康中心

 **激光屈光手术器械临床试验豁免（IDE）通常提交的信息审查清单**

（有关所需要素清单，请参见附录A和CFR 21 812.20（b）。）

**目录**

[**1.0** **申办方或申办方-研究者的姓名和地址** 4](#_Toc478047064)

[**2.0** **先前研究报告** 4](#_Toc478047065)

[**2.1** **先前实验室研究** 4](#_Toc478047066)

[**2.2** **先前动物研究** 4](#_Toc478047067)

[**2.3** **先前临床研究** 4](#_Toc478047068)

[**3.0** **临床研究方案** 5](#_Toc478047069)

[**3.1** **目的** 5](#_Toc478047070)

[**3.2** **拟定方案：描述所使用的方法并分析证明其稳定性。** 5](#_Toc478047071)

[**3.2.1** **主要安全性终点和目标值的定义：** 5](#_Toc478047072)

[**3.2.2** **有效性终点和目标值的定义：** 5](#_Toc478047073)

[**3.2.3** **研究设计** 6](#_Toc478047074)

[**3.2.3.1** **侧眼治疗** 6](#_Toc478047075)

[**3.2.3.2** **重复治疗程序** 6](#_Toc478047076)

[**3.2.4** **患者人群（纳入/排除标准）** 6](#_Toc478047077)

[**3.2.4.1** **纳入标准：** 6](#_Toc478047078)

[**3.2.4.2** **排除标准** 7](#_Toc478047079)

[**3.2.5** **研究程序，检查条件和技术** 7](#_Toc478047080)

[**3.2.5.1** **术前评估和手术方案** 7](#_Toc478047081)

[**3.2.5.2** **手术程序** 7](#_Toc478047082)

[**3.2.5.3** **手术报告** 8](#_Toc478047083)

[**3.2.5.4** **访视时间表** 8](#_Toc478047084)

[**3.2.5.5** **术后评价** 8](#_Toc478047085)

[**3.2.5.6** **术后给药方案** 8](#_Toc478047086)

[**3.2.6** **不良事件和并发症** 11](#_Toc478047087)

[**3.2.6.1** **不良事件** 11](#_Toc478047088)

[**3.2.6.2** **并发症** 11](#_Toc478047089)

[**3.2.7** **数据收集和管理/统计方法** 12](#_Toc478047090)

[**3.2.7.1** **样本量** 12](#_Toc478047091)

[**3.2.7.2** **安全目标的估计** 12](#_Toc478047092)

[**3.2.7.3** **有效性目标的估计** 12](#_Toc478047093)

[**3.2.7.4** **对照组注意事项** 12](#_Toc478047094)

[**3.2.7.5** **责任** 13](#_Toc478047095)

[**3.2.7.6** **结局注意事项** 13](#_Toc478047096)

[**3.2.7.7** **统计分析（同样参见3.2.7的其他部分。）** 14](#_Toc478047097)

[**3.2.7.8** **扩大研究方案** 14](#_Toc478047098)

[**3.2.7.8.1 初步研究** 14](#_Toc478047099)

[**3.2.7.8.2 明确的研究阶段非必需** 15](#_Toc478047100)

[**3.2.7.8.3 扩大前需要的信息** 15](#_Toc478047101)

[**3.2.7.8.4 预期PMA应用** 15](#_Toc478047102)

[**3.3** **风险/收益分析** 15](#_Toc478047103)

[**3.4** **器械描述** 15](#_Toc478047104)

[**3.4.1** **IDE批准前需要的器械信息** 15](#_Toc478047105)

[**3.4.1.1** **电气安全** 16](#_Toc478047106)

[**3.4.1.2** **功能禁用** 16](#_Toc478047107)

[**3.4.1.3** **关键工程方面** 16](#_Toc478047108)

[**3.4.2** **在批准（或扩大）超过20例受试者的IDE研究前所需的器械信息** 16](#_Toc478047109)

[**3.4.2.1** **扩大前的器械问题和更改说明** 17](#_Toc478047110)

[**3.4.2.2** **扩大之前充分的工程描述** 17](#_Toc478047111)

[**3.4.2.3** **扩大前的系统验证** 18](#_Toc478047112)

[**3.4.3** **PMA批准前需要的器械信息** 18](#_Toc478047113)

[**附录A：IDE应用程序的监管要求摘要** 19](#_Toc478047114)

[**附录B：用于屈光手术激光器的对比灵敏度和眩光测试** 21](#_Toc478047115)

[**附录C：置信区间表** 22](#_Toc478047116)

[**附录D：机构对IDE提交的决定** 23](#_Toc478047117)

**激光屈光手术****器械临床试验豁免（IDE）通常提交的信息审查清单**

（关于所需要素清单，见CFR 21 812.20（b））

1. **申办方或申办方-研究者的姓名和地址**
2. **先前研究报告**
	1. **先前实验室研究**

先前实验室研究的报告应包括所有器械性能测试的测试程序及结果的描述。如果在IDE原始提交时没有下列项目之一的信息，则申办方应该在重要临床试验扩大前讨论获取信息并提交信息的方案。

1. 影响校准；
2. 光束均匀性（轮廓）测量；
3. 通过最长的程序和气流的脉冲稳定性；
4. 影响控制和故障安全系统的测试；
5. 光束和眼睛对准系统和程序的测试；
6. 软件确认和验证，包括与编程切除剖面相比的塑料（PMMA）块中的切除剖面测试；
7. 人尸体眼角膜组织的体外切除测试。
	1. **先前动物研究**

先前动物研究的报告包括所有研究设计、测试程序、结果、数据分析（例如，与实验室数据的比较）和解释的描述。

* 1. **先前临床研究**

先前临床研究报告应包括美国和国外研究，应包括：

1. 受试者入选和排除标准；
2. 受试者的数量和性质；
3. 处理的折射误差的种类和范围；
4. 治疗方案的细节；
5. 受试者责任和随访；
6. 屈光和视觉结果；
7. 术前和术后视力评估，描述获得和分析数据的程序和方案；
8. 预处理；
9. 眼睛治疗；
10. 不良事件；
11. 知情同意文件和伦理审查委员会（IRB）批准信息。
12. **临床研究方案**
	1. **目的**

临床研究的目的应该是收集治疗眼睛的（*器械名称*）的安全性和有效性数据，以纠正（*屈光矫正种类*）支持提交上市前批准申请（PMA）。

申办方或申办方/研究者应该通过研究安全性、有效性和（*指定将研究的任何其他参数，例如双侧同时和顺序手术之间的差异*）评估该激光执行（*治疗名称，如PRK或LASIK*）以（*包括屈光度的范围*）纠正（*一种屈光矫正*）的能力。

* 1. **拟定方案：描述所使用的方法并分析证明其稳定性。**
		1. **主要安全性终点和目标值的定义：**

这些终点和目标值主要基于眼科装置专家小组的建议。然而，这些终点和目标值仅具有指导意义。

1. 小于5.0％的受试者失去超过2条线的最佳矫正视力（BSCVA）
2. 小于1.0％的受试者具有比20/40更差的BSCVA
3. 6个月以上的模糊，损失大于2条线的BSCVA应发生在小于1.0％的受试者中
4. 大于2.0D的诱发明显屈光散光应该发生在小于5％的受试者中
5. 不良事件发生在小于1.0％的人群中。

注1：应明确规定具体的后处理时间，以便估计具体的时间比例。

注2：只要激光屈光手术距离角膜内皮250微米，并且使用的激光参数（例如，波长和积分通量）不可能从该距离损伤内皮，则内皮细胞损失的测量不是必需的。

注3：只要在IDE研究期间，在知情同意中为患者提供适当的预防措施，并且在PMA批准后将该装置标记为这种预防措施，对比敏感度和眩光的测量不是必要的。见附录B.

* + 1. **有效性终点和目标值的定义：**

这些终点和目标值主要基于眼科装置专家小组的建议。然而，这些终点和目标值仅具有指导意义。

1. 报告治疗后达到未矫正视力（UCVA）为20/40或更好的眼睛的比例（对于7D下的近视，最小为85％的受试者）。此外，根据预处理UCVA，报告在治疗后实现UCV为20/40或更好的眼睛的比例。
2. 报告在达到稳定性的点处达到±告在达到稳和±±在达到稳的显示折射球面度数的可预测性（尝试与实现）的眼睛的比例。（对于7D以下的近视患者，最少75％的受试者应具有在尝试折射的±的受试者应内的实现折射，并且至少50％的受试者应在尝试折射的0.50D内）
3. 报告实现稳定的显性折射的眼睛的比例。（对于7D以下的近视，至少95％的受试者应该是稳定的）。
4. 对于散光校正方案，报告实现最小残余散光的眼睛的比例。

注意：应明确界定具体的后处理时间，以便进行估计时间特定的比例。

* + 1. **研究设计**

本临床试验研究应该被设计为一个受控队列研究（命名何种类型的研究，例如，前瞻性，随机化/非随机化，一个中心/多中心）。本研究应包括特定数量的眼睛和受试者，并应在美国境内特定的一些临床研究中心进行。以确定对申办方的屈光手术激光器的安全性和有效性的合理保证，多中心试验不是必要的；如果提供足够的数据来证明该器械可为其他从业者安全有效地使用，则单一研究中心可能就足够了。选择对单个激光器械进行单中心IDE研究以支持PMA提交的申办方应遵循本文件中提供的指导。本文件同样适用于单中心和多中心研究。单中心IDE研究的申办方应该识别和控制偏差，并且应该从多个研究者获得数据。

应规定研究的持续时间。如果在此期间收集的数据需要进一步跟进，则应根据需要扩大研究。

* + - 1. **侧眼治疗**

可以在治疗第一只眼睛后（规定的最短时间）尽早对侧眼进行治疗。应首先确定申办方激光治疗的稳定性，以确定进行对侧眼治疗的适当时间框架。侧眼治疗不应在初始治疗眼中存在任何并发症或不良事件的情况下进行。

如果第一只眼睛的结果将用于修改第二只眼睛的手术，则描述如何使用该信息。

* + - 1. **重复治疗程序**

除非在初次手术后的最短时间（规定的最短时间）内满足以下条件，否则不应进行重复治疗：（规定的最小UCVA和屈光标准）。应该对重复治疗程序进行描述。并应根据屈光稳定性来确定重复手术的时间。

认为为改善屈光结果而进行的重复治疗不一定是治疗失败；然而，计划用于屈光目的的重复治疗次数应在方案和知情同意书中说明。认为为解决不良事件而进行的重复治疗是治疗失败。应提交对重复治疗人群的数据的独立性和完整性的分析。

* + 1. **患者人群（纳入/排除标准）**

申办方可以提交他/她选择的任何纳入/排除标准。然而，包括可能对激光屈光手术特有风险的全身或眼睛病症的受试者应该伴有适当的书面知情同意，数据的分层以及如果以后激光器将在这些条件下销售的子研究。以下标准通常用于屈光手术激光器的IDE研究中：

* + - 1. **纳入标准：**
	1. 受试者应为（国家最低年龄）年龄或以上
	2. 屈光状态标准（包括球形和圆柱形部件）
	3. 双眼的BCVA应该是20/40或更好
	4. 隐形眼镜佩戴者应该：
		1. 在基线测量前两周除去软性或透气性隐形眼镜
		2. 在基线测量前三周去除硬性隐形眼镜，并且具有两个中心角膜曲率测量读数和至少一周间隔的两个显性屈光，在任一顶点线上相差不超过0.50屈光度； mires应该是正常的。
1. 在基线检查前的一年中，显性屈光的球形或圆柱形部分应进展0.50屈光度或更小。
2. 受试者应该愿意并且能够在研究期间返回进行随访检查。
3. 视频应该是正常的。
	* + 1. **排除标准**
	1. 任何残留，复发性或活动性眼部疾病或角膜异常
	2. 圆锥角膜的迹象
	3. 服用可能影响伤口愈合的系统药物，如皮质类固醇或抗代谢物
	4. 免疫缺陷（例如，AIDS，自身免疫疾病）
	5. 先前进行的眼内任何种类的眼内或角膜手术
	6. 携带自身免疫性疾病，结缔组织病，临床显着性特应性疾病或糖尿病的诊断
4. 不规则轮廓的不稳定中心角膜曲率读数
5. 研究药物的已知敏感性
6. 青光眼或眼压> 21 mm Hg的病史。
7. 本临床试验研究期间参与其他眼科临床试验。
8. 单纯性或带状疱疹角膜炎的病史
9. 本临床试验研究过程中妊娠或哺乳或计划妊娠的妇女。
	* 1. **研究程序，检查条件和技术**

应提供研究中使用的每个测试和仪器的详细描述。标准参考文献可用于普遍接受的测试和仪器。然而，应提供测试和仪器上的距离，亮度和其他设置。

* + - 1. **术前评估和手术方案**

术前检查和评估应包括完整的病史和双眼检查。（参见通常进行的具体测试的检查时间表。）

术前手术方案应表明每只眼睛的预期矫正和预期屈光结果。此信息应在术前计划方案表上输入。在手术时，外科医生应记录是否有任何偏离该原始决定和原因。应该识别术前变量，例如，对于LASIK，通常识别以下变量：角膜瓣的直径，铰链的宽度，切除的直径，手术诺模图和切除深度。

* + - 1. **手术程序**

详细描述过程的每个步骤。

* + - 1. **手术报告**

对于所有治疗的受试者以及试图进行手术但未完成的受试者的手术报告，无论手术是否中断，在药物治疗之前，期间和之后，应包括关于尝试球形矫正，尝试柱形矫正，激光脉冲数，整个手术时间的信息（对于PRK，从上皮移除到切除的时间应包括在内）。这些手术报告应在每个调查点保存；它们不应提交给FDA。

* + - 1. **访视时间表**

所有受试者应遵循（特定的持续时间）或直至中止临床研究。目前推荐的随访时间为对于PRK为一（1）年和LASIK为六（6）个月。在此期间，应按照类似于以下时间表对受试者进行评估：

术前评估 （前60〜前1天）

OP /手术评价 （第0天）

D1 /第1天 （术后24〜36小时）

RE-EP /观察 （指定频率）直到上皮形成完成（对于PRK）

W1/第7天 （5至9天）（用于LASIK）

M1 /第1个月 （术后3〜6周）

M3 /第3个月 （术后10至14周）

M6 /6个月 （术后20〜26周）

M9 /9个月 （术后35〜43周）

M12 /12个月 （术后11〜14个月）

M18 /18个月 （术后16至20个月）

M24 /24个月 （术后22至26个月）

* + - 1. **术后评价**

所有检查都应在标准室内照明条件下进行。使用指定睫状肌麻痹的药物。在每次术后检查时，不应向进行检查的受试者提供关于术前检查和先前术后检查的信息，直到术后检查完成。测试应根据检查时间表进行。

* + - 1. **术后给药方案**

应详细描述应遵循的术后给药方案。指定是否使用绷带隐形眼镜，以及是否使用抗炎药调节角膜对激光手术的愈合反应。表明如果术后任何时候IOP水平超过25 mm Hg或IOP的变化超过术前基线的10 mm Hg，药物如何改变。

 **检查时间表**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | PRE(检查双眼) | OP | D1 | RE-EP | W1 |  |  | M1 | M3 | M6 | M9 | M12 | M18 | M24 |
| 患者姓名，检查日期和时间，研究者姓名，受试者ID＃手术眼，目前给药 | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ |  |  | ╳ | ╳ | ╳ |  | ╳ | ╳ | ╳ |
| 患者的出生日期，性别，种族，PMHx，POHx，隐形眼镜hx，折射稳定性 | ╳ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 远离UCVA | ╳ |  | ╳ | ╳ | ╳ |  |  | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ |
| 远离BSCVA1 | ╳ |  |  |  | ╳ |  |  | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ |
| 显性折射 | ╳ |  |  |  | ╳ |  |  | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ |
| 睫状肌麻痹屈光 | ╳ |  |  |  |  |  |  |  |  | ╳ |  | ╳ |  | ╳ |
| 靠近UCVA | ╳ |  |  |  | ╳ |  |  | ╳ | ╳ | ╳ |  | ╳ | ╳ | ╳ |
| 靠近BSCVA | ╳ |  |  |  |  |  |  |  |  | ╳ |  | ╳ |  | ╳ |
| IOP | ╳ |  |  |  | ╳ |  |  | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ |
| 裂隙灯检查2 | ╳ |  | ╳ | ╳ | ╳ |  |  | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ |
| 瞳孔大小3 | ╳ |  | ╳ | ╳ | ╳ |  |  | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ |
| 扩张基底检查 | ╳ |  |  |  |  |  |  |  |  | ╳ |  | ╳ |  | ╳ |
| 角膜厚度，角膜曲率，轴向长度4 | ╳ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 形貌 | ╳ |  |  |  |  |  |  | ╳ | ╳ | ╳ |  | ╳ |  | ╳ |
| 患者问卷5 | ╳ |  |  |  | ╳ |  |  | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ |
| 不良事件/并发症 |  | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ |  |  | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ | ╳ |

 **检查时间表备注**

1. 如果具有眼镜矫正的视力低于在手术之前获得的≥2线，应当执行超过折射的硬接触透镜以确定不规则散光的效果并且估计最佳可能的矫正视力。
2. 裂隙灯检查应包括眼前节的完整检查。角膜应详细检查特定记录和光栅（0至4+标度，0 =清晰）的以下信息：整体角膜透明度，任何异常，例如角膜浸润，层板中的不透明度和皮瓣边缘周围瘢痕的密度（用于LASIK）。
3. 当VA测量完成时，应该评估瞳孔大小
4. 如果需要评估术后的异常结果，应在术前评估所有眼睛的角膜厚度，角膜曲率和轴长度
5. 问卷应包括有关中光条件（包括但不限于夜间驾驶）的问题。研究结果的分析应该尝试将模糊度与在中光条件下受试者识别的问题相关联。
	* 1. **不良事件和并发症**

定义为严重和不可预见的不良事件必须在研究者获悉它们的10天内，如果适用，在申办方获悉它们的另外10天内报告给FDA（21 CFR 812.150（a）（1））。（注：关于上市前批准报告要求，请参见21 CFR 814，对于合法销售器械的医疗器械报告，参见21 CFR 803）。

并发症也应记录在案，但个别报告不需要提交给FDA作为IDE过程的一部分。不良事件和并发症可包括但不限于以下列表：

* + - 1. **不良事件**
	1. 角膜浸润或溃疡
	2. 一个月或更长时间的持续性中央角膜上皮缺损（仅限于PRK）
	3. 在一个月或以后涉及角膜切除术的任何角膜上皮缺损（仅限于LASIK）
	4. I月或以后角膜水肿（LASIK指定皮瓣或基底）
	5. 界面上的上皮（仅限于LASIK）
	6. 丢失，皮瓣错位或错位（仅限于LASIK）
1. 皮瓣的熔化（仅限于LASIK）
2. 未受控的眼压，高于基线5 mm HG，任何读数高于25 mm Hg
3. 超过6个月的模糊的迟发性，损失2条线（10个字母）或更多BSCVA
4. J.6个月或更长时间，不是由于不规则散光，如硬接触镜片折射所示，减少BSCVA> 10个字母
5. 视网膜脱离
6. 视网膜血管意外
	* + 1. **并发症**
	1. 术后一周至一个月角膜水肿
	2. 在一个月或以后（对于LASIK，缺陷的位置鉴定为在皮瓣上、下或横跨皮瓣）的外周角膜上皮缺损，
	3. 界面上的上皮（仅限于LASIK）
	4. 一个月或以后的经常性角膜侵蚀（仅限于PRK）
	5. 1个月或以后的异物感觉
	6. 一个月或以后的疼痛
7. 在手术眼中的怪异/双重图像
8. 皮瓣膜不具有最初预期的尺寸和形状，或切片机在切割中停止（仅限于LASIK）
	* 1. **数据收集和管理/统计方法**
			1. **样本量**

应选择受试者的样本量以获得结果率的有效统计学上评估。不良事件和并发症的预期发生率应确定样本量的计算。每个屈光指征的300-400个受试者的样本量通常足以评估上面3.2.2节中列出的安全性和有效性目标。使用激光屈光手术进行研究的样本量应该根据预期的不良事件发生率和并发症计算，所述激光器是激光屈光手术在200术切除内皮组织或激光大于230mJcm-2的或引起其他安全问题的。

用于获得适当样本量的统计计算应由申请人描述。附录C仅提供了并发症和不良事件的样本量。对于连续或定量测量数据，基于所需精度（d）和高斯假设，一个治疗组的样本量公式为：

样本量(n) =( Zα)2×σ2/d2,

其中， Zα = 1.96，标准化正态偏差对应于95％置信水平；

σ2是原始数据的方差，可能需要估计； 和，

d是估计值与真实值之间的偏差的期望精度。

对于更大的方差或更好的精度（d），需要更大的样本量。

* + - 1. **安全目标的估计**

由于记录的受试者的临床结局结果和评估的受试者数量将随时间频繁变化，因此在各个随访时间中用于估计安全目标比例的分子和分母的明确定义极为重要。

* + - 1. **有效性目标的估计**

为了估计在治疗后实现未矫正视力（UCVA）为20/40或更好的眼睛比例，应明确规定具体的随访时间。

应该估计实现±该估计实现和±估计实现的显性折射球面当量（SE）的可预测性（尝试与实现）的眼睛的真实比例的95％置信区间。然而，将SE的原始连续测量转换为二进制（实现与未实现）将失去关于SE有效性的有价值信息。另一种分析是使用Student's配对t-检验，假设正态或高斯分布的SE数据或非参数Wilcoxon符号秩统计量，以计算尝试和实现结果之间的平均配对差异和真实平均值的相应95％置信区间的区别。此类信息可用于临床解释。随访时间应具体。

对于实现显性屈光稳定性的眼睛真实比例，以及对于散光校正方案，对于实现最小残余散光的眼睛真实比例，应当估计95％置信区间。同样，随访时间应具体。

* + - 1. **对照组注意事项**

从统计学角度来看，前瞻性，随机化，并行对照试验应比没有任何对照组的试验提供更客观的结果。使用来自与对照组相同的患者的另一只眼可能比根本没有对照组好。在所采用的两个对照组的任一个中，应当考虑随机化和盲态程序以控制观察者在评价临床结局中的偏倚。

如果来自同一患者的另一只眼睛用作对照，则可以进行匹配对分析。例如，对于视觉敏锐度，可以在所有研究受试者的每个特定随访时间构建以下k试者匹配对表：

激光治疗眼 其他眼睛（对照眼）

20/20或更好 20/25-20/40 20/200或更差

20/20或更好 20 / 25-20 / 40 此处输入配对受试者的数量

20/200或更差

可以通过对这些顺序量表数据应用适当的统计分析来测试零假设（无差异）和其他假设（激光治疗的眼睛具有改善的视敏度）。

* + - 1. **责任**

应该对使用器械治疗的受试者进行详细的问责，以使偏倚在研究中成为一个不重要因素。在一年内，随访损失通常不应超过10.0％。如果大量受试者在中间随访时未能出现，但在最后一次随访时重新出现，则不容易进行有效的统计分析。对于一年内10％的随访损失，样本量（n）通常调整为n'：

n' = n/ (1-0.1) = n/ 0.9, 其中n是基于统计/临床考虑的初始估计样本量。

整个随访期间，应尽最大努力跟进最初入组的每位患者。在任何随访期间任何缺失的患者信息将不仅减少研究样本量大小，而且会使当时临床目标的估计产生偏离。所有研究临床有效性和安全性目标，临床重要的患者特征和协变量以及可能影响最终临床结局的其他变量，应该在每个随访时间清楚记录，以便于进一步的统计分析（稍后讨论）。如果有相当比例的受试者错过了他们的计划随访，则不容易进行有效的统计分析。也不容易确定丢失数据的类型，例如由于患者医疗状况或与研究临床目标相关的其他临床重要变量而导致的数据丢失。仅基于可用患者数据的统计分析可能很大程度低估了真实安全性或高估了器械的真实有效性。特别地，如果不使用对照组，则基于在各个随访时间的一个治疗组中少量可评价受试者的趋势分析将不能随时间提供关于真实器械性能的有用信息。

* + - 1. **结局注意事项**

对于具有和不具有睫状肌麻痹的未矫正远视力的**成功率**（眼睛的百分比）应该由每个视力线报告并且总结为：20/20或更好，20 / 25-20 / 40,20 / 50-20 / 100 ，和20/200或更差。每个主要结局的比率将根据年龄和尝试校正进行计算和分层。然后使用多变量模型来识别与可预测性和未矫正视力独立相关的术前和术中因素。

**屈光稳定性**应定义为至少3个月间在两次屈光之间进行小于或等于1D变化的显性球形等效屈光。应该使用早期人群治疗的第一只眼的可行性研究或连续随访来确定首次达到稳定性的点。

散光数据的分析，无论是用于校正已有的柱面还是由处理诱发的柱面，都应该包括两种方法。柱面应该独立于球体的测量结果报告，作为预期的对比实现的分布（对于其他折射结果），并伴有轴位移的分布。还应进行向量分析并报告。校准的圆柱形和球形分量的稳定性应随时间进行评估。净散光的绝对和比例变化应按年龄和尝试分层。

应当对在同一只眼睛中经历**多于一次**手术的那些受试者分别进行数据分析。应探讨经历多个手术的眼睛潜在的关联（例如术前屈光）。应该计算经历多次手术的那些眼睛的主要有效性结果，并与经历一次手术的眼睛进行比较。

* + - 1. **统计分析（同样参见3.2.7的其他部分。）**

适当的统计分析是纵向数据分析，以估计临床结局，调整临床重要的患者特征或协变量。广义估计方程（GEE）对于此类分析是非常有用。(更多细节 请参见Diggle, PJ., Liang, KY., and Zeger, SL. Analysis of Longitudinal Data, Oxford Science Publications, 1994.)患者临床数据布局可如下构造：

 术后

患者 术前 第一次 第二次 ..... 最后一次

1 X1,...Xp , Y1,...Ym 与术前相同

2

3

.

.

.

n

在上表布局中，对于每个患者和每个术前和术后随访时间，所有临床上重要的患者特征或协变量（X 1，... Xp）可以是时间不变的（不随时间改变）或是时间依赖性的（随时间的变化）和临床反应变量（Y1，... Ym）都应客观记录。诸如GEE或广义线性模型（GLM）的多变量统计模型可用于在不同时间评估临床结局，同时针对临床重要的患者协变量进行调整。该模型适用于各种类型的数据，例如

顺序（视力），二元（存在或不存在并发症或不良事件），计数（内皮细胞计数）或定量/连续（球形等效）。然而，如果未关注临床重要协变量对临床结局的单一或联合效应，则上述多变量模型的有效性将大大降低。该模型可以解释来自同一患者的重复测量和来自同一患者的多个事件（如有）在随访期间的相关性。

* + - 1. **扩大研究方案**

3.2.7.8.1 初步研究

对屈光手术激光器的IDE研究应该在一年内获得足够的数据（即，入组受试者）以提交PMA。应提交一份计划，说明申请人如何逐步完成该目标的研究。理想的IDE研究应该从一个初始受试者队列，没有中断阶段，扩大到申请人的拟定样本量。如果没有发现不利的问题，向FDA提交了令人满意的进度报告，以及在达到入组期限前30天内提交的研究扩大请求（参见3.2.7.4.4），则可以实现研究扩大。

初始受试者的结果可用于估计完整IDE研究的样本量。经FDA批准用于IDE研究的受试者进入初始阶段的样本量基于原始IDE应用的完整性，申请人的激光显性安全性以及研究方案的科学质量。

3.2.7.8.2 明确的研究阶段非必需

由FDA定义的标准化阶段是先前的方法。这些不再是必要的。此外，当试验扩大时，不需要具有一系列临床终点。申办方应该对研究扩大的请求进行计时，以便在批准扩大到下一阶段之前不能达到阶段限制。然而，IDE研究的每次扩大仍然需要在研究扩大前获得FDA批准。此外，申办方可以在临床试验期间的任何时间请求（和接收）对器械中改变的批准，而不必中断试验。目前正在通过明确阶段进行IDE研究的申办方应考虑在达到阶段入组期限前提交扩大请求。以下信息应在此类请求中提交至代理机构。

3.2.7.8.3 扩大前需要的信息

申请人扩大其IDE研究的要求应由代理机构批准，前提是：

1. 显示合理保证安全性和有效性的进度报告（参见第3.2.1和3.2.2节）；
2. 及时提交对器械重要方面的充分描述（参见第3.4节）；和，
3. 事先机构批准研究计划中的所有更改以及在原始IDE应用程序中提交的器械。

3.2.7.8.4 预期PMA应用

未打算提交PMA的IDE研究的申办方和申办方/研究者应该解释为什么不提交PMA的原因以及正在进行研究的原因。这些申办方应在两（2）年内完成研究。 在IDE研究批准后一（1）年内未提交PMA申请的申办方应该在两（2）年内完成研究。

* 1. **风险/收益分析**

对目视眼执行（PRK / LASIK）的风险包括不正确的矫正，最佳矫正视力降低，眩光，晕，异物感觉，角膜瘢痕，角膜溃疡或穿孔，眼内感染，角膜失代偿，持续性角膜水肿，眼前房出血，眼前房积脓，眼内炎，微生物性角膜炎或白内障。此外，该手术的长期风险未知。LASIK手术具有与微型角膜刀的特征相关的其他风险。应该讨论为减轻PRK或LASIK的风险而采取的措施。

PRK/LASIK在证明上述风险的主要好处是可能没有或减少对眼镜和/或隐形眼镜对矫正屈光不正的依赖。

* 1. **器械描述**

提供器械操作的每个重要组成部分，属性和原理以及研究期间器械的任何预期变化的描述。该描述应该足够详细以允许对器械的功能的透彻理解。它还应确定可归因于器械的受试者的所有重大风险，并应提供证据表明这些风险已可最小化接受。器械描述提供了在临床研究过程中评估器械问题或变化的基础。对于折射激光系统，描述应包括但不限于以下项目：

* + 1. **IDE批准前需要的器械信息**

IDE应用程序批准前，即使是可行性研究，申办方或主办方研究员应提供以下信息：

* + - 1. **电气安全**

证明该器械符合公认的国家或国际医疗器械电气安全性标准（例如，美国保险商实验室，UL544 76； 加拿大标准协会，C22.2 No.125-M1984； 英国标准学会，BS 5724； 国际电工技术委员会， IEC 601-1-2；日本工业标准，JIS T1001）；

* + - 1. **功能禁用**

对IDE研究启用和禁用的所有硬件，固件和软件的功能详细说明；

* + - 1. **关键工程方面**

应提交对器械的以下关键工程方面的详细科学和技术分析。

1. 提供用于治疗屈光不正（即，近视，散光和远视）的切除模式的详细描述和分析非常重要。这些描述和分析应该包括新的角膜表面演变的叙述和图形描写。描述应包括但不限于用于改变角膜形状的所有遮片，环，新月体，隔膜，多区，多通道和扫描图案的详细图和说明。应清楚地描述和解释表面和基质内切除模式之间的任何差异。
2. 应详细描述激光器的特性。 激光器的描述应包括但不限于类型（例如，准分子），频率转换方法（如果适用），冷却方法，激光腔输出，波长（包括固态激光器的基波和次波长） ，脉冲重复率，脉冲宽度（持续时间，半高全宽），脉冲能量，空间维度和光束发散。
3. 应提供波束校准方法，校准时间表以及如何根据PMA批准后器械可能使用频率的估计得出时间表的叙述性描述。
4. 应提供详细的系统危害分析，包括但不限于以下信息。 每当在器械中进行改变时，修改信息并重新提交给FDA。
5. 对那些关键子系统的故障或失灵可能导致视觉影响问题或功能上显著的屈光矫正误差的自上而下（故障树）危险分析，例如，防止过度切除深度和维持激光参数的故障安全机制，防止脚踏板故障，数据输入保护使误差最小化以计算切除深度，微型角膜刀特征和SOP，光轴性特征，固定，眼睛跟踪和可变孔径。
6. 所有安全关键和安全相关功能的故障模式，以及如何通过硬件，固件，软件或用户培训来减轻，消除或控制它们。 应描述用于验证故障模式控制的所有程序，并且应确定由软件控制的任何性能规范。
7. 所有安全关键软件功能。 安全关键软件功能是其故障会产生危险的任何软件功能。
8. 所有安全相关的软件要求。 安全相关软件要求是设计中包含的软件要求，用于减轻危害分析中确定的特定危险。
9. 将由现有（OTS）软件实施或控制的所有安全相关软件要求或安全关键软件功能。
	* 1. **在批准（或扩大）超过20例受试者的IDE研究前所需的器械信息**
			1. **扩大前的器械问题和更改说明**

应提交没有主要器械故障或其令人满意的解决方案的证据。在可行性研究的扩大中批准的受试者数量和中心将取决于对任何问题的充分描述和解决方案，并记录在其文件中。可行性研究应根据需要提交并根据具体情况进行评估。关键功能或激光输出中的工程变化应由申办方描述，并在任何扩大到更大的临床试验前由FDA评估和批准。

* + - 1. **扩大之前充分的工程描述**

应提供器械的以下工程描述，以便于解决器械问题并评估硬件，固件和软件的更改。

1. 提供以下子系统和组件的叙述性描述（带图）：
2. 光学系统，包括治疗激光的光束路径和特性，瞄准系统和角膜对准系统；
3. 操作显微镜子系统，包括几何和眼睛照明水平； 和，
4. 用于在线监测和调整激光束通量的子系统；
5. 叙述性光学元件描述，包括：
6. 组件类型（例如，镜，透镜，束流收集器，晶体）
7. 材料（例如，石英）
8. 涂层（如果适用）
9. 对辐射损伤的阈值
10. 光学性能（如适当），例如焦距，净光圈，反射率，透射率，晶体转换效率和吸收。
11. 波束调制（例如，扫描，掩蔽等）的力学。
12. 在处理平面处的光束特性，例如总能量，光束轮廓（横跨光束的注量）和位置精度（对于扫描系统），在适用的情况下指定可变性。
13. 激光输出和光束特性的反馈控制。
14. 角膜对准精度（眼中心和眼稳定技术）。
15. 机械系统，包括：
16. 服从校准和光轴性规定；
17. 气体处理，控制和监测系统；
18. 手动控制系统；
19. 用于控制激光束配置的快门。
20. 软件系统，包括：
21. 器械的软件生命周期的描述和流程图。不应提交软件生命周期的标准操作程序和记录； 但是，应根据要求可供使用。
22. 关于软件功能以及软件如何与硬件交互的流程图和叙述。 概述用于验证和确认安全关键软件的测试程序和通过标准。
23. 认证：如果软件设计，开发和维护系统已经过国际或国家标准认证，请指明哪个标准并提供执行认证的组织名称。
	* + 1. **扩大前的系统验证**

A．识别系统验证期间的问题，这将在以后的系统修订或升级期间更正。

B．表明当前（通过标记，培训，临时修订等）如何处理这些问题，以及如何在以后的系统修订或升级期间更正这些问题。

* + 1. **PMA批准前需要的器械信息**

理想地IDE提交应包含PMA提交所需的所有工程信息； 然而，鉴于器械的研究状态，以下信息可以在研究扩大时提交。

1. 由于PMA批准条件锁定或停止的所有硬件，固件和软件功能的详细说明。如果在国内销售的器械上提供的硬件，固件和软件功能与国际销售的不同，则应描述库存控制，并保持记录。
2. 激光和其他电气医疗器械之间的推荐间隔距离（见下面的注释），或指定其激光器应该放置在远离其他电气医疗器械的单独设施中，并在所有标签中提供激光对可植入医疗器械影响的警告的指示是未知的。

注意：间隔距离由电磁能量不大于3 V / m的激光器的最远点（各个方向上的点）确定，测量如下：（a）使用IEC CISPR 11和16中描述的技术和设备，（b）对于从26MHz到1GHz的频率，（c）并且当激光器发射时。

1. 关于器械符合药品生产质量管理规范的信息；
2. 详细的工程信息，以确保有足够的维护程序；
3. 模型可比性应该通过比较替换模型的规格与较早的模型在处理平面上的治疗方法和光束特性，根据需要补充治疗平面处的束特性的测量来建立。如果存在重大安全和有效性问题，可要求验证性临床数据。

注：IDE研究的数据本身并不表明制造商可以根据药品生产质量管理规范（GMP）可靠地制造器械。

# 附录AIDE应用程序的监管要求摘要

如CFR 21 812.20（b）所概述，IDE应用程序必须按以下顺序包括：

1. **申办方或申办方-研究者的姓名和地址。**
2. **先前研究报告。**

先前研究报告必须包括器械的所有先前的实验室、动物和临床检测的完整报告（CFR 21 812.27）。此外，报告必须包括：

1. 出版物：与评估器械安全性和有效性相关的所有出版物的书目，无论是反对的还是支持性的；
2. 未公开的信息：与器械的安全性和有效性的评估相关的所有未发布信息的摘要，无论是反对的还是支持性的；
3. 不良信息：所有已发表和未发表的与器械有关的不良信息的副本；和
4. GLP合规声明：如果提供非临床实验室数据，则声明此类研究已按照药品非临床研究质量管理规范（GLP）法规（CFR 21 58；另见IDE手册附录H）进行。如果研究未按照GLP法规进行，请简要说明不合规的原因。
5. **研究计划**

研究计划应包括以下所列顺序的项目：

1. 目的，器械的名称和预期用途以及研究的目标和持续时间。
2. 方案，所使用的方法描述和展示其稳健性的分析。
3. 风险分析，描述和分析所有对受试者增加的风险，以及如何使这些风险最小化； 研究的理由； 以及受试者群体的描述，包括数量，年龄，性别和状况。
4. 器械描述。器械的每个重要组成部分，成分，性能和操作原理以及研究期间器械的任何预期变化的描述。
5. 监查程序。 申办方监查研究的书面程序以及每个监查员的姓名和地址（参见IDE手册第5章）。
6. **制造说明。**

足够详细的描述了用于制造器械所使用的方法，设施和控制，以允许判断在其制造中使用的质量控制。

1. **研究者方案：**
2. 研究者签署的研究者方案示例
3. 所有研究者的姓名和地址列表
4. 认证：
5. 所有研究人员已签署协议；
6. 研究者名单包括研究中的所有研究者；
7. 新研究者应在加入研究前签署协议。
8. **机构审查委员会（IRB）协议：**
9. 审查研究的每个IRB的名称，地址和主席名单；
10. 认证每个IRB的活动。
11. **其他参与机构：**

进行一部分研究的任何机构的名称和地址，在上文6中未确定。

1. **销售价格。**

如果器械将出售，要收取的金额并解释为什么销售不会构成商业化。

1. **环境评估。**

环境评估文件（CFR 21 25.31）或对此要求进行无条件排除的声明（CFR 21 25.24e（7））。

1. **标签。**

器械所有标签的副本

1. **知情同意书。**

向受试者提供获得知情同意的所有形式和信息材料的副本。

**附录B
用于屈光手术激光器的对比灵敏度和眩光测试**

如果他们同意在其标签中加入预防性陈述，大意为在不利的可见度条件下，例如在夜间或恶劣的天气驾驶相遇，PRK（LASIK）可能损害或视觉性能失灵，屈光激光器的IDE研究的申办方可以选择不进行对比敏感度和眩光测试。对于低至中度近视（<-7屈光度）和6mm直径的中心光学切除区的指示，以下是通常预防语言的示例：

**注意事项**：虽然PRK（LASIK）对于在不良照明条件下的视觉性能的影响尚未确定，但是在诸如昏暗的光，雨，雪，雾或夜晚眩光的条件下，可能会发现看起来比通常更困难。

允许预防标签代替对比敏感度和眩光研究的理由是，在标准明视条件下的对比敏感度数据可从几个来源获得，并且这些数据一致地显示对于低至中度近视的PRK统计学上关联显著但与对比敏感度损失较小。该损失在高可见度条件下在功能上不是显着的，但是可以预测在低能见度条件下损害视觉性能。这种理由可能不适用于引起新的安全问题并且没有对比敏感度和眩光数据可用的其它指示，或者不适用于具有其它输出特性的激光器。当治疗的光学特性预测比由PRK对-1至-7D近视产生的视网膜图像更差时，将需要与相应预测的最坏情况性能损失更强的预防标记。以下是应该考虑子研究的治疗特征的实例。 注意实施例a-c同样适用于表面PRK和基质内PRK（LASIK）。

1. 光学切除区小于6mm。
2. 多区域切除，其中过渡区在6mm内
3. 散光矫正导致非球面角膜形状

可能的预防措施的例子如下：

**注意事项**：虽然PRK（LASIK）对于在不良照明条件下的视觉性能的影响尚未确定，但是在诸如昏暗的光，雨，雪，雾或夜晚眩光的条件下，可能会发现看起来比通常更困难。

申办方可以试图证明排除预防标签是合理的，在有和没有眩光的中间照明条件下进行对比敏感度子研究。对比敏感度测试的背景亮度应该降低到小于3cd / m 2（优选约0.2cd/m 2），并且环境照度应该更低。

测试目标可能是光栅对比灵敏度图或低对比度字母灵敏度图。为了限制瞳孔收缩并且在测试图上保持均匀的眩光条件，眩光源应该是围绕图表对称地定位的两个或更多个小斑点的阵列。眩光源应足够亮，以显着降低具有正常角膜和正常视力的年轻成人受试者的对比敏感度。如果不能实现上述条件，则如果受试者的瞳孔扩张并且满足上述亮度标准，则BAT可以用作替代性眩光源。对照数据可以从预先PRK受试者获得，或者（优选）从具有与术后测试受试者相同的年龄，性别和屈光不正分布的正常受试者的样品中获得。受试者群体应当足够大以检测具有80％功率的0.1对数对比灵敏度差异（例如，如果标准偏差为0.3log单位，将需要约80个受试者来满足该目标）。术后测试应当在视觉功能稳定后进行。

**重要提示：**在PMA批准（或批准后）前，FDA可以要求任何激光屈光手术器械和指示（如果数据来自IDE研究或其他科学研究）的对比敏感度和眩光研究，以表明视觉功能可能被充分削弱以危及受试者的安全。

**附录C：置信区间表**

对于给定样本量（受试者数量）和观察到的并发症病例数，双侧和单侧95％置信上限（最坏情况）为并发症百分比\*。（\*由二项式概率分布计算）

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 样本量（n） | 病例数（x） | 观察的并发症百分比（%） | 双侧95%置信区间（%） | 单侧95%置信区间上限 |
| 100 | 0 | 0 | 0, 3.62 | 2.95 |
|  | 1 | 1 | 0.03, 5.45 | 4.66 |
|  | 2 | 2 | 0.24， 7.04 | 6.16 |
|  | 3 | 3 | 0.62， 8.52 | 7.57 |
|  | 4 | 4 | 1.10， 9.93 | 8.92 |
|  | 5 | 5 | 1.64， 11.28 | 10.23 |
|  |  |  |  |  |
| 200 | 0 | 0 | 0, 1.83 | 1.49 |
|  | 2 | 1 | 0.12, 3.57 | 3.11 |
|  | 4 | 2 | 0.55, 5.04 | 4.52 |
|  | 6 | 3 | 1.11, 6.42 | 5.83 |
|  | 8 | 4 | 1.74, 7.73 | 7.10 |
|  | 10 | 5 | 2.42, 9.00 | 8.33 |
|  |  |  |  |  |
| 300 | 0 | 0 | 0, 1.22 | 0.99 |
|  | 3 | 1 | 0.21, 2.89 | 2.56 |
|  | 6 | 2 | 0.74, 4.30 | 3.91 |
|  | 9 | 3 | 1.38, 5.62 | 5.18 |
|  | 12 | 4 | 2.08, 6.88 | 6.40 |
|  | 15 | 5 | 2.83, 8.11 | 7.59 |
|  |  |  |  |  |
| 400 | 0 | 0 | 0, 0.92 | 0.75 |
|  | 4 | 1 | 0.27, 2.54 | 2.27 |
|  | 8 | 2 | 0.87, 3.90 | 3.58 |
|  | 12 | 3 | 1.56, 5.18 | 4.82 |
|  | 16 | 4 | 2.30, 6.41 | 6.01 |
|  | 20 | 5 | 3.08, 7.62 | 7.18 |
|  |  |  |  |  |
| 500 | 0 | 0 | 0, 0.74 | 0.60 |
|  | 5 | 1 | 0.33, 2.32 | 2.09 |
|  | 10 | 2 | 0.96, 3.65 | 3.37 |
|  | 15 | 3 | 1.69, 4.90 | 4.58 |
|  | 20 | 4 | 2.46, 6.11 | 5.76 |
|  | 25 | 5 | 3.26, 7.29 | 6.91 |

**附录D
机构对IDE提交的决定**

**反对 (812.30(b)).**

“不批准或撤回的理由。如果FDA发现以下情况，FDA可能会拒绝或撤销申请的批准：

1. 未能遵守本部分或法案，任何其他适用法规或法律，或IRB和FDA所规定的任何批准条件的任何要求。
2. 申请或报告包含关于重大事实的不真实陈述，或省略本部分所要求的重要资料。
3. 申办方未能按照FDA规定的时间回复对其他信息的请求。
4. 有理由相信，对受试者的风险未超过对受试者的预期益处和所获知识的重要性，或知情同意不充分，或研究在科学上不健全，或有理由相信所使用的器械是无效的。
5. 由于器械的使用方式或以下方面的不足，开始或继续研究是不合理的：

（Ⅰ）先前研究或研究计划的报告。

（ii）用于制造，加工，包装，存储以及在适当情况下安装器械所使用的方法，设施和控制，或

（iii）研究的监查和审查。”

**有条件的批准**

IDE应用程序应该由机构有条件地批准，只有当机构确定研究计划（参见第3.1,3.2和3.3节）和器械（参见第3.4节）的描述不充分时，但在45天的条件批准期间不危及治疗的受试者的权利和安全；

**批准**

原始IDE提交的机构批准（包括条件性批准）应确定提交中的问题领域，这可能危及FDA以后确定该数据不构成“有效的科学证据”。机构应通过参考广泛的主题，并在可能的情况下确定这些问题的具体细节。在IDE研究期间生成的数据的科学有效性是申办方的责任。