

用于角膜制瓣的眼科飞秒激光治疗机临床试验 指导原则

随着科学技术的不断发展，飞秒激光类设备越来越多的应用于眼科手术中的角膜制瓣。为了进一步规范用于角膜制瓣的飞秒激光类设备上市前的临床试验，并指导该产品申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备，根据《医疗器械临床试验质量管理规范》，制订本临床试验指导原则。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规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。随着飞秒激光技术以及眼科学诊疗技术的发展、更新和相关法规政策、标准制定等情况的变化，本指导原则相关内容也将进行适时调整。

一、适用范围

本指导原则适用于需要在中国境内开展临床试验的用于屈光手术中制作角膜瓣的眼科飞秒激光治疗机。

二、基本原则

在我国进行的用于角膜制瓣的飞秒激光治疗机的临床试验应当满足法规要求。在医疗器械临床试验全过程中，包括方案设

计、实施、监查、核查、检查、数据采集、记录、分析总结和报告等，均应遵循《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），并保证临床试验过程规范，结果真实、科学、可靠和可追溯。

临床试验前应该在有资质的检测机构获得产品检测报告。试验用产品必须与检测产品是同一批次或定型的产品，并保证足够的数量。

临床试验前，应该清楚地注明本次试验使用的产品名称、临床试验的意义以及本次试验产品的评价目标，特别是安全性和有效性的评价指标要十分明确。

申请人在开展规范的临床试验前应提供必要的可行性验证资料，包括实验室研究及动物实验等，以证实其基本安全。

三、临床试验方案

（一）临床试验的目的

用于角膜制瓣的飞秒激光治疗机的临床试验目的在于评价该类试验器械在实际手术条件下正常使用时是否可以达到预期的安全性和有效性。预期效果为平滑的角膜瓣，角膜瓣厚度均匀一致，平均角膜瓣厚度与预期值相比偏离不超过 $\pm 15\mu\text{m}$ （以中央角膜厚度为准）；未出现与制瓣相关的不良事件和并发症，例如，纽扣瓣、角膜瓣游离、角膜瓣破裂等严重不良事件，角膜水肿、角膜瘢痕、角膜内皮损伤的严重术后并发症；未出现因角膜瓣质量不佳引起术后严重不规则散光以及因制作角膜瓣引起的最佳矫正视力丢失 >2 行等现象。

（二）临床试验设备及相关治疗技术要求

激光脉冲宽度、脉冲重复频率、单脉冲能量、光斑间隔、激光扫描方式、边切角度、制瓣治疗时间均应在临床试验中得到使用和体现。

（三）临床试验设计

试验设计为前瞻性、多中心临床试验。可以通过单组目标值对照或随机平行对照开展试验。

试验过程中，受试者在角膜制瓣完成后必须接受进一步治疗（如准分子激光治疗），以确保临床获益。该临床试验主要针对角膜制瓣过程本身的有效性以及安全性进行评价。

（四）受试者筛选

1. 推荐以下受试者入选标准：

- （1）年龄 ≥ 18 岁；
- （2）患者须符合后续治疗（如准分子激光）的入选标准；
- （3）患者角膜地形图正常，排除圆锥角膜等潜在角膜病变；
- （4）在充分知情的基础上，自愿参与试验并签署知情同意书者。

2. 推荐以下受试者排除标准：

- （1）患者具有后续治疗（如准分子激光治疗）的禁忌证；
- （2）妊娠或哺乳期的女性；
- （3）参与其他临床研究未达终点者。

（五）临床试验随访时间

飞秒激光类设备制瓣的临床试验随访时间应不少于1个月。基于试验用器械的风险分析，试验的随访时间也可以延长。

此外，临床试验方案中应当科学设置访视时间点，至少应包

含基线，术后 1 天、1 周以及 1 个月。必要时增加访视时间点。

（六）临床评价标准

1. 有效性评价

（1）主要有效性评价指标：制瓣成功率。a、b、c 三项同时满足为成功，成功率至少 95%。

a. 同一眼的平均角膜瓣厚度与预期值相比偏离不超过 $\pm 15\mu\text{m}$ （以中央角膜厚度为准）。

角膜瓣厚度测量方法包括但不限于：

术后使用眼科光学相干断层扫描仪（OCT）对角膜进行厚度扫描来识别角膜瓣切割层并测量角膜瓣厚度。

或者，通过超声角膜厚度测量法，术前测量患者角膜厚度；在角膜瓣掀开后、进行下一步治疗前测量剩余角膜基质厚度。

b. 角膜瓣厚度均匀性。中央角膜瓣厚度与边缘角膜瓣厚度差异的最大偏差量不超过 $\pm 15\mu\text{m}$ ，并提供测量图片。

c. 角膜瓣能顺利掀开。

（2）次要有效性评价指标：

a. 角膜瓣直径与其预期值的对比；

b. 角膜蒂的宽度及位置；

c. 角膜瓣中心的位置（相对于瞳孔中心或角膜顶点）；

d. 角膜瓣边缘质量、角膜瓣的光滑程度。可提供相关资料。

2. 安全性评价

未出现纽扣瓣、角膜瓣撕裂、角膜瓣游离等与制瓣有关的严重不良事件以及术中并发症；

未出现因角膜瓣质量不佳引起术后严重不规则散光及因制作角膜瓣引起的最佳矫正视力丢失 > 2 等现象；

制瓣过程未引起角膜内皮及角膜后部组织的损伤，以及眼前、后部非预期性损伤。

（七）临床试验的样本量计算

1.基本要求

临床试验样本量的确定应当符合临床试验的目的和统计学要求，计算过程使用的参数应以试验器械和/或同类产品现有的医学文献数据为基础。样本量的确定与选择的假设检验类型及 I、II 类错误和具有临床意义的界值（疗效差）有关，同时还应考虑脱落/失访的病例数。

在临床方案中应给出样本量计算的过程、重要参数、界值及计算公式或使用的统计软件等。

2.样本量计算举例

鉴于临床认为眼科飞秒激光系统在正常使用条件下的预期有效性较明确，临床试验可以采用单组目标值设计，目标值的选取应有客观依据。

例如，如果选择单组目标值试验，以制瓣成功率为主要终点，根据临床实际，以制瓣成功率达到 95% 为目标值。采用单侧检验，检验水准为 0.025，power 取 80%。设研究设备预期达到的制瓣成功率为 99%。采用 PASS2008 软件进行样本估算，最后估计所需样本量 142 例，考虑 10% 脱落，试验最少需要 158 例。

（八）不良事件的监测及应当采取的措施

临床试验过程中所有的不良事件、严重不良事件、器械缺陷，均应及时记录，并根据《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求及时上报。

研究者负责做出与临床试验相关的医疗决定，在发生不良事

件时，临床试验机构和研究者应当保证为受试者提供足够、及时、安全、有效的治疗和处理。

飞秒激光类设备制瓣过程中常见的不良事件包括但不限于：角膜瓣偏心；制瓣异常（纽扣瓣、角膜瓣撕裂、角膜瓣游离，不规则角膜瓣等）；角膜瓣移位；真空失效(吸附失败)；角膜上皮缺失；交界面上皮细胞游离角膜褶皱；角膜严重水肿；碎片、浅表点状角膜炎；视网膜脱落/视网膜血管意外等。

不良事件与飞秒激光制瓣设备的关系，可分为以下五类：肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关。

四、临床试验资料申报要求

在中国境内开展多中心临床试验的注册人，申报的临床试验资料至少应当包括临床试验方案、临床试验报告、各分中心的临床试验小结。由牵头单位出具临床试验报告，分中心研究者应完成临床试验小结。各临床试验单位不需要单独出具分中心统计报告。

其中，临床试验报告应参照《关于发布〈医疗器械临床试验伦理审查申请与审批表范本〉等六个文件的通告》（国家食品药品监督管理局通告 2016 年第 58 号）中附件 5《医疗器械临床试验报告范本》的要求编写，并由（协调）研究者签名、注明日期，经（牵头单位）临床试验机构医疗器械临床试验管理部门审核出具意见、注明日期并加盖临床试验机构印章。

各分中心临床试验小结应当由该中心的研究者签名并注明日期，经该中心的医疗器械临床试验管理部门审核、注明日期并加盖临床试验机构印章。

临床试验报告由牵头单位出具，分中心研究者应完成临床试

验小结。各临床试验单位不需要单独出具分中心统计报告。

对于进口医疗器械，如已在境外完成临床试验，且满足相关法律法规、《医疗器械临床试验质量管理规范》及本指导原则的相关要求，如试验设计、样本量、安全性和有效性评价指标及评价原则等，注册申请人在注册申报时，可提交在境外临床试验资料。资料至少应包括所有参加中心的伦理委员会意见、临床试验方案和临床试验报告。

五、参考文献

1.《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）

2.《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）

3.中华医学会眼科学分会角膜病学组. 激光角膜屈光手术临床诊疗专家共识（2015 年）. 中华眼科杂志，2015, 51（4）

4.中华医学会眼科学分会眼视光学组. 我国飞秒激光小切口角膜基质透镜取出手术规范专家共识(2016 年). 中华眼科杂志，2016，52（1）

六、编写单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE