

角膜塑形用硬性透气接触镜 临床试验指导原则

为进一步规范角膜塑形用硬性透气接触镜（以下简称角膜塑形镜）产品上市前的临床试验，并指导该类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。

随着角膜塑形镜产品以及眼科学诊疗技术的发展和相关法律法规政策、标准制定等情况的变化，本指导原则将会不断地完善和修订。

一、适用范围

结合法规的具体要求，要求其进行完整的上市前临床试验时，适用于本项指导原则。

本指导原则适用于采用塑形方法暂时改变角膜形态，达到暂时性矫正屈光不正为预期目的的硬性透气接触镜产品的临床试验。

特殊设计的角膜塑形镜产品须结合申报产品自身特点另行制定其上市前临床试验方案，原则上不应低于本项指导原则的要求。

二、基本原则

申请人应当按照《医疗器械临床试验质量管理规范》的相关要求设计、实施、监查、记录、总结临床试验结果，并保证临床试验过程规范，结果真实、科学、可靠和可追溯。

三、临床试验方案

（一）临床试验目的及注意事项

角膜塑形镜产品的临床试验目的是评价申报产品是否具有预期的安全性和有效性。在临床试验中推荐使用 LogMAR 视力表（也称为 EDTRS 视力表），也可使用标准对数视力表。应采用标准的方法检查视力。如为多中心临床试验，不同的临床试验机构中使用的视力表须一致。同时涉及屈光度检查时，均应以受试者主觉验光值（包括球镜度及柱镜度）为准，客观验光数值（包括球镜度及柱镜度）应记录并作为参考。

（二）临床试验设计

以申请角膜塑形镜上市为目的的临床试验应是前瞻性、随机对照临床试验，临床试验应当在两个或者两个以上医疗器械临床试验机构中进行，如按照同一临床试验方案在 3 个以上（含 3 个）临床试验机构实施的临床试验将视为多中心临床试验。对照用医疗器械应选择中国已经批准上市的同类产品，其主要功能原理必须与受试产品一致，配戴方式必须一致，不建议采用历史对照或非平行对照。

（三）临床试验样本量

主要评价指标：30 天的产品有效率。有效定义：当裸眼视力及屈光度均达到如下临床评价要求时为“有效”：

- 1.裸眼视力：裸眼视力应大于等于 0.8。
- 2.残余屈光度：残余屈光度应小于 $\pm 0.50\text{D}$ 。

根据对照用角膜塑形镜的相应指标的循证医学相关资料做出检验假设并计算样本量。同时，样本量的确定与选择的假设检验类型（优效、非劣效、等效性检验）及 I、II 类错误和具有临床意义的界值（疗效差）有关，同时还应考虑预计排除及临床失访的病例数。

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，并且完成所有访视的受试者不应少于本指导原则中规定的最低样本量。目前，角膜塑形镜随机对照试验为与对照产品进行的 1:1 的不少于 100 对（200 个受试者）的临床试验，要求受试者双眼均入组观察，双眼数据均须纳入统计分析，不推荐单眼患者入组。

（四）临床试验随访时间

不同产品的临床试验随访时间不完全一致，随访时间的确定应该具有医学文献资料支持，要有医学共识。

目前，角膜塑形镜的临床试验随访时间至少为 12 个月。同时，应当科学设置访视时间点（至少应包含戴镜后 1 天、1 周、2 周、30 天、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月）。

（五）临床试验受试者的入选标准及退出标准

临床试验受试者的入选标准应当考虑申报产品的适用范围。入组过程中，应在遵循随机原则的基础上，尽量兼顾组内及组间均衡性，可以包括但不限于：

1. 近视度数为 4.00D 或更低。

- 2.角膜曲率计及角膜地形图。
 - 3.柱镜度，顺规散光应低于1.75D，逆规散光应低于1.00D；
 - 4.年龄（应为实足年龄）。应分为年龄 ≤ 13 岁、13岁 $<$ 年龄 < 18 岁、年龄 ≥ 18 岁共3组，研究对象应在3组间均衡分布，年龄 ≤ 13 岁、13岁 $<$ 年龄 < 18 岁组每组不小于30例。
 - 5.治疗前屈光度应稳定。
 - 6.无角膜屈光手术病史。
 - 7.眼球尤其是角膜应健康。
 - 8.全身状况健康。
 - 9.未使用影响眼球及角膜的药物。
 - 10.女性未妊娠，且近期无妊娠计划。
- 制定受试者退出标准，统计受试者退出人数及原因。

（六）临床试验的有效性指标

临床试验的有效性指标在每次临床访视中均须如实记录。临床试验的有效性指标包括但不限于：

- 1.裸眼视力。应至少列出在戴镜后1天、1周、2周、30天、3个月、6个月、9个月、12个月及最终时间点裸眼视力。提供裸眼视力在试验组及对照组的统计学分析结果。
- 2.屈光度。应至少列出在戴镜后1天、1周、2周、30天、3个月、6个月、9个月、12个月及最终时间点的屈光度。提供屈光度在试验组及对照组的统计学分析结果。
- 3.角膜地形图。应至少列出在戴镜后1天、1周、2周、30

天、3个月、6个月、9个月、12个月及最终时间点的角膜地形图的相关重要参数，提供试验组及对照组的统计学分析结果。

（七）临床试验的安全性指标

临床试验的安全性指标包括但不限于：

1.症状、体征、并发症、不良事件等。推荐在戴镜后1天、1周、2周、30天、3个月、6个月、9个月、12个月及最终时间点列出受试者的症状、体征、并发症、不良事件等，需提供试验组及对照组的统计学分析结果。

2.角膜曲率计及角膜地形图。推荐在戴镜后1天、1周、2周、30天、3个月、6个月、9个月、12个月及最终时间点的列出受试者的角膜曲率计及角膜地形图相关重要参数，需提供试验组及对照组的统计学分析结果。

3.角膜厚度及角膜内皮细胞参数。推荐在基线、研究中和末次访视时测量受试者的角膜厚度及角膜内皮细胞数，应分析试验组及对照组角膜塑形镜对角膜厚度及角膜内皮细胞数的影响。

4.最佳矫正视力。应至少列出在戴镜后1天、1周、2周、30天、3个月、6个月、9个月、12个月及最终时间点的访视时最佳矫正视力和初始最佳矫正视力分析结果，比较试验组及对照组中与初始最佳矫正视力相比最佳矫正视力下降1行、2行、或2行以上的受试者的比率。

5.柱镜度。应至少列出在戴镜后1天、1周、2周、30天、3个月、6个月、9个月、12个月及最终时间点的访视时柱镜度的分析

结果，比较试验组及对照组中与初始屈光度相比，柱镜度增加1.00D以下、1.00D至2.00D、2.00D以上受试者的比率。

6.眼内压。推荐在戴镜后基线、研究中和末次访视时测量受试者的眼内压，应分析试验组及对照组角膜塑形镜对眼内压的影响。

7.角膜塑形镜的配适状态。应至少列出在戴镜后1天、1周、2周、30天、3个月、6个月、9个月、12个月及最终时间点的访视时角膜塑形镜的适配状态。

8.记录镜片的破损率、划痕、蛋白沉淀等情况。应至少列出在戴镜后1天、1周、2周、30天、3个月、6个月、9个月、12个月及最终时间点的访视时镜片的破损率、划痕、蛋白沉淀等情况。

（八）统计分析方法

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最终的统计分析，应提供患者水平（受试者数）及病例水平（受试眼数）的主要疗效指标分析结果。数据的剔除或偏倚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）和符合方案集（Per Protocol Set, PPS），研究方案中应明确各分析集的定义。主要评价指标的分析应同时在全分析集和符合方案集上进行，以评价结果的稳定性。全分析集中脱落病例，其主要评价指标缺失值的填补方法应在方案中予以事先说明，并于研究结束后进行灵敏度分析，以评

价缺失数据对研究结果稳定性的影响。

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等，界值的确定应有依据。

对于主要评价指标，统计结果需采用点估计及相应的 95%置信区间进行评价。不能仅将 p 值作为主要评价指标的评价依据。

（九）临床试验报告和统计分析报告

1. 临床试验报告。由临床试验牵头单位根据基于所有入选受试者的总的统计分析报告，出具临床试验报告。各临床试验单位出具临床试验小结。各临床试验单位不需要单独出具分中心统计报告。临床试验报告内容包括：试验目的、试验假设、主要评价指标、评价方法、对照品、入选/排除标准、样本量及计算依据、受试者资料、试验质量控制措施、数据管理及质控措施、试验结果、伴随治疗、不良事件、并发症及其处理、试验结论、适用范围、禁忌症和注意事项、存在问题及改进意见等。

此外，需注意以下问题：

- （1）临床试验报告应与临床试验方案保持一致。
- （2）明确所有病例是否全部完成随访，所有接受了医疗器械治疗的病例是否均纳入最终的统计分析，失访病例需明确失访原因。
- （3）提交疗效评价与安全性评价统计过程中所涉及的原始数据。

(4) 报告所有不良事件发生的时间、原因、后果及与试验用器械的关系，对于所采取的处理措施需予以明确。

2. 统计分析报告。应将所有中心的数据合并在一起进行统计分析，并出具总的统计分析报告。应对随机对照部分和单组部分数据分别进行统计分析，并出具相应的统计分析报告。为了保证受试者的安全性和数据的完整性，建议采用中央注册或中央随机系统分配治疗。应对所有入选的受试者进行数据管理和质量控制，遇有不清楚的问题时，应通过临床试验的监查员与原始记录核对。统计分析报告应至少包括如下 4 部分内容：

(1) 临床试验完成情况描述：包括临床试验概况（筛选人数、入组人数、完成试验人数、失访/退出/剔除人数等）；

(2) 基线描述：应对所有入选受试者（ITT 分析集）的基线人口统计学指标、生命体征及其他相关病史指标等进行描述；

(3) 疗效/效果评价：应对全分析集和符合方案集分别进行统计分析；

(4) 安全性评价时，应对所有入组的受试者进行分析，不能遗漏所有发生的任何不良事件。同时，详细描述每一病例出现的全部不良事件的具体表现、程度、预后及其与研究产品的关系。

四、参考文献：

1. 《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）

2. 《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生委员会令第 25 号)

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

4.Guidance for Premarket Submissions of Orthokeratology Rigid Gas Permeable Contact Lenses. (美国 FDA)

5.瞿佳.《视光学理论和方法》人民卫生出版社 2004

6.葛坚.《眼科学》人民卫生出版社 2005

五、起草单位

本指导原则由国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心起草并负责解释。



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