附件1

透明质酸钠复合溶液临床试验

 技术审评要点

本要点旨在指导注册申请人对透明质酸钠复合溶液开展临床试验，同时也为技术审评部门审评透明质酸钠复合溶液临床试验资料提供参考。

本要点是对透明质酸钠复合溶液临床试验的一般要求，申请人需依据产品的具体特性确定其中内容是否适用。若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本要点是供注册申请人和技术审评人员使用的指导性文件，但不包括审评审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，需在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

本要点是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本要点的相关内容也将进行适时的调整。

一、适用范围

该类产品主要成分为透明质酸钠，通常还包括氨基酸、维生素、缓冲盐等成分，适用于成人暂时性的改善皮肤干燥、肤色暗沉。按照III类医疗器械进行管理，分类编码为13-09-02。本审评要点不适用于添加氨甲环酸等其他功能性成分和/或药物成分的产品。

三、临床试验临床评价要求

 （一）临床试验设计类型

建议采取前瞻性、随机、对照、盲法的临床试验设计。需考虑采用适当的对照方式以保证试验组和对照组基线的一致性，如受试者随机分组等。需尽可能地采用盲法以避免主观影响因素，如对第三方评价者设盲。

 （二）对照组选择

由于目前尚无已上市同类产品，建议采取无治疗对照的优效设计，注册申请人需从临床受益的角度说明优效界值的确定依据。

 （三）入排标准

临床试验方案中需有明确的入选/排除标准。入选标准需针对产品预期用途制订。试验组和对照组的入选/排除标准需统一。入选标准一般为成人、皮肤Fitzpatrick分型为II-IV型；暂时性改善面部皮肤干燥、肤色暗沉现状需求、同意研究期间不使用与研究相关的其他美容治疗的受试者。排除标准需包括对成分过敏人群；局部皮肤感染（包括病毒性、细菌性、真菌性）；皮肤肉芽肿；瘢痕体质；免疫系统疾病；治疗区存在活动期或进展期或具有同形反应的皮肤病如急性湿疹、扁平疣、扁平苔藓、寻常型银屑病等；患有凝血功能障碍等或其他系统性疾病；治疗区存在恶性肿瘤或不明性质的皮肤肿物；正在接受化疗/放疗患者；精神类疾病或情绪不稳定患者；妊娠或哺乳期；长期户外工作或术后需要解除阳光患者；治疗区存在不明注射物等；对治疗效果期望过高的患者；至少6个月内参加过类似治疗，包括射频、光子、肉毒毒素注射等。

 （四）评价指标

1.主要有效性评价指标

主要评价指标需同时考虑注射后4周全局美容效果（GAIS）的评价，以及反映暂时性改善皮肤干燥和肤色暗沉的综合量表。表1提供了全局美容效果评价分级的一个示例。

表1 全局美容效果分级参考量表（示例）

|  |  |
| --- | --- |
| 分级 | 全局美容效果 |
| 1 | 改善非常明显 |
| 2 | 改善明显 |
| 3 | 有一定程度改善 |
| 4 | 没有变化 |
| 5 | 比以前更糟 |

评价需基于患者治疗前后照片，由经过良好培训的评价者，进行第三方盲法评价。建议选取数码相机，在相同角度、相同光源对受试者的正面、左右侧面进行拍摄。由于VISIA设备检测结果不稳定甚至出现错误（如检测结果与医生判定结果不一致），因此不适宜用于疗效评价。VISIA设备可用于拍照，以评价治疗前后效果。

2.次要有效性评价指标

次要评价指标可包括皮肤干燥度测试、肤色暗沉改善效果评分（可参考GASI）、患者满意度评分等；此外，还需包括研究者评价和受试者评价的全局美容效果（GAIS），以及反映暂时性改善皮肤干燥和肤色暗沉的综合量表。

3.安全性评价指标

安全性评价指标建议包括不良事件（水肿、红斑、瘀点/瘀斑、过敏反应、感染、疼痛、局部刺激、过敏、丘疹、肉芽肿、结节、单纯疱疹复发、痤疮样皮损、单纯疱疹复发、玫瑰痤疮发作、炎症后色素沉着、机械性划痕及瘢痕等）、基本生命体征、注射前和注射后主要有效性评价时间点的实验室检查（如血、尿常规检查、肝功能检查、肾功能检查）等。

 （五）临床试验样本量

考虑到该产品预期用于健康人群，注射后主要的不良事件可能包括水肿、红斑、瘀点/瘀斑、过敏反应、感染、疼痛、局部刺激、过敏、丘疹、肉芽肿、结节、单纯疱疹复发、痤疮样皮损、单纯疱疹复发、玫瑰痤疮发作、炎症后色素沉着、机械性划痕及瘢痕等，结合不良事件的发生率及严重程度，建议可用于评价产品安全有效的受试者数量不少于400例（试验组和对照组各200例）。在此基础上，注册申请人需基于主要有效性评价指标进行样本量估算，以确认该产品的有效性。临床方案中需明确基于主要有效性评价的样本量统计计算公式涉及参数的确定依据及具体计算过程。

在确定样本量时，还需考虑要有充足的临床证据支持产品说明书中所描述的多数患者注射该产品后可维持有效的时间。此外，还需考虑受试者在临床试验过程中的脱落/失访，按照预估的脱落/失访率进一步扩大初始样本量。

 （六）临床随访时间

临床试验随访时间需同时考虑产品预期效果的维持时间和产品安全性评价。观察时间点应至少包括注射前、注射后即刻、1周、2周、4周，以及长期安全性观察时间点，如，临床上通常连续注射三次，每注射一次间隔一个月，建议安全性评价观察至少注射疗程结束后三个月。

（七）统计分析

全分析集（FAS）需包括所有入组实施了注射并至少进行过一次有效性评价的受试者，无论其是否违背方案。FAS集对于缺失的数据建议采用保守的填补方法并论证其保守性，不建议采用末次观测值结转法（LOCF）。对于因违背研究方案而被剔除的以及未能完成研究得脱落/失访受试者，需明确剔除或脱落/失访的具体原因。

需进行试验组与对照组基线的均衡性分析。如果基线变量存在组间差异，需分析基线的不均衡可能对结果造成的影响，基线组间均衡性分析一般在FAS集的基础上进行。

需按照临床方案中的统计处理方法对主要评价指标分别在FAS集和PP集检验预先设立的假设（优效）是否成立。需在临床试验报告中报告所有注射后发生的不良事件（无论是否认为与试验器械有关）。报告不良事件发生的时间、发生的原因、详细内容和严重程度，并分析其与产品的关系。对于所采取的措施、持续时间和最终结果需予以明确。

需有充足的临床证据支持产品说明书中所描述的多数患者注射该产品后可维持有效的时间。考虑到此类产品的可吸收性，建议依据各观察时间点上的基于全局美容效果（GAIS）和反映暂时性改善皮肤干燥和肤色暗沉的综合量表绘制曲线图以评价产品临床效果随时间变化的规律性。

需明确受试者配套使用的注射器械、注射的具体方法，如用量、次数、部位、层次（一般在真皮层）等，包括但不限于单点注射剂量、单次总注射剂量、治疗次数、禁忌部位等信息，以支持产品说明书中使用方法的确定。

