

IMI 近视控制临床试验和器械报告

James S. Wolffsohn, FCOptom PhD
IMI Committee Chair
Ophthalmic Research Group, Aston University, Birmingham, UK

引言

本

报告详细介绍了以指导临床试验方案和为器械开发提供信息为目的的循证建议，以促进改善并提高临床试验之间的可比较性。结果分为主要（屈光不正和/或眼轴长度），次要（患者报告的结果和治疗依从性）和探索性（周边屈光度，调节的变化，眼位，瞳孔大小，户外活动/光照水平，前后段成像和组织生物力学）。

主要建议

研究设计：为了确定任何治疗方案/试验的有效性，合理的方法对于使变异性和偏差最小化，同时最大限度提高与其他研究的可比性是至关重要的。所有临床试验方案都应遵守赫尔辛基宣言的原则，并得到相应的地方伦理委员会的批准；应获得监护人和儿童双方的知情同意；并包括不良事件报告。临床试验应在临床试验登记处登记。

- a. **研究时间：**研究时间建议至少三年。试验应评估超过初始治疗效果的长期疗效，同时平衡其他诸如受试者保留和成本等问题。
- b. **受试者选择标准：**建议的依据是24篇最近的来自四个指定类别的临床试验的24篇询证论文：第1类包括多焦点眼镜和单焦点眼镜欠矫；第2类包括角膜塑形镜（OK镜）；第3类包括双焦隐形眼镜和多焦隐形眼镜；第4类包括阿托品治疗。没有包括对户外活动的研究，因为这些人群与其他四个类别的人群有很大不同。
 - i. **屈光不正**
 1. 睫状肌麻痹后球镜或等效球镜度数至少-0.75D，散光 \leq 1.00D，屈光参差 \leq 1.50D。
 2. 可以考虑进展，但是通常很难用有限的回顾性数据进行评估。

- ii. **年龄**：大多数研究采用最低年龄为6岁，最高年龄为12岁。
- iii. **排除标准**：接受过近视控制治疗，有眼部病变，双眼视觉异常（如斜视），使用过可能影响瞳孔大小、调节或影响眼表的药物（如过敏药物），患有有可能影响视力、视力发育的全身性疾病（如糖尿病和唐氏综合症）或配戴隐形眼镜的受试者将会被排除在外。考虑过往的屈光矫正很重要。
- c. **合适的对照（未治疗）组**：安慰剂对照临床试验，受试者不知道自己的分组，通常被认为是金标准。最合适的对照组将取决于所研究的干预措施，应尽可能使用随机双盲（研究者和受试者对分组均不知情）以尽量减少偏误的可能性。需要一个同期对照组来区分治疗效果与近视进展的自然减缓和季节性变化。理想情况下，治疗组和对照组匹配，如年龄，起始屈光不正，户外时间，种族和父母近视状态等因素，因为已知这些因素都会影响进展率。
 - i. **药物研究**：推荐的安慰剂是干预治疗中活性成分的载体，不含治疗组中评估的活性药剂。
 - ii. **隐形眼镜和OK镜研究**：对照组的最佳选择取决于要评估的镜片。例如，软性隐形眼镜研究中的对照组，理想情况下，应该配戴由相同材料制成的隐形眼镜，并且光学上不应该改变周边离焦。OK镜治疗试验不可能采用双盲设计，单焦框架眼镜曾被用作对照组。
 - iii. **多焦点眼镜研究**：对照组通常使用单焦框架眼镜。双焦点眼镜是不可能双盲的。
- d. **随机化和分层**：随机化是临床试验的关键部分，该设计在治疗组和对照之间分配潜在的混淆/干扰性的基线特征（包括已知和未知因子）。在研究者确认受试者符合临床试验资格后，应进行随机分配，并在揭示随机分配之前，使用需要进行关键资格检查的在线门户进行管理。根据已知的可影响近视发展的关键因素（例如年龄和种族）对随机分组进行分层。在分析数据时应该使用治疗意向理念。
- e. **设盲**：应尽可能采用双盲设计。
- f. **睫状肌麻痹**：在测量近视进展研究的主要结果时，应使用睫状肌麻痹验光，以提高准确性。临床试验中推荐的方案是两滴1%托吡卡胺，间隔5分钟，在第一滴托吡卡胺滴注后30分钟开始进行主要结果测量（应考虑种族/虹膜颜色）。
- g. **反弹评估**：停止治疗后眼球加速生长称为“反弹”。评估潜在反弹的研究应在停止治疗后至少1年进行随访，在此期间所有受试者均转为对照治疗，但应考虑伦理影。
- h. **安全**

- i. **标准化不良事件报告**：不良事件是“在患者或临床试验受试者中发生的任何不良医疗事件”，使用的药物或器械“不必具有因果关系”，并且可以是任何期望之外的或无意的与使用医疗器械或药物有关的体征、症状或疾病。不良事件的报告应以标准化方式在规定时间内向指定机构报告。
 - ii. **眼部健康**：在每次试验的基线检查时，需要进行详细的前段和后段，包括双眼视力评估。在每次随访时，眼底评估有助于检测周边视网膜的变化。
 - iii. **视力**：LogMAR视力应用于评估安全性并评估治疗期间和治疗后光学、药物或环境改变的任何影响。阅读速度可能是有用的，因为已经发现相较于与高对比度视力相关，阅读速度与视力相关的生活质量（对功能视觉的满意度）更有相关性。
 - iv. **眩光幻影**：在影响光照水平，改变进入眼睛的光谱，扩大瞳孔，或在瞳孔内形成光学层（例如不同或交替屈光度的SCL光学区域）的近视治疗方案中，眩光，如刺眼强光，是受到关注的。
- i. **具有临床意义的结果**：定义和报告具有临床有意义的效果在临床结果研究中很重要。组间差异的平均值和标准差，分组的完整描述和任何匹配的P值，以及95%置信区间值都应该报道。如果要报告近视进展减少的百分比，则还应包括治疗持续时间，样本数量和研究设计。报告疗效的其他方法在完整报告中进一步详细说明。

II. 临床试验结局和相关器械

a. 主要结局/结果：眼轴长度和屈光不正变化

- i. **眼轴长度**：这被定义为沿着视线从角膜前端到视网膜的轴向距离。近视发生和进展往往是轴向的，近视加深与眼轴长度变化之间存在很强的相关性。眼轴长度测量可以使用接触方法，例如超声生物测定法和非接触方法，例如光学部分相干干涉测量法（PCI）和光学相干断层扫描（OCT）。PCI和OCT比超声生物测定更准确和可重复，建议使用。制定方案时，应考虑昼夜变化、调节和眼压变化对眼轴长度测量的影响
- ii. **屈光不正测量**：应使用自动验光仪进行客观验光，同时控制调节。自动验光仪具有 $\sim \pm 0.21$ D的可重复性，相当于每年0.30至0.50 D的目标治疗效果的很大一部分，但自动验光仪表现出更高的精确度并且最小化研究者无意识的偏差。建议使用开放视野自动验光仪，以尽量减少残余调节和仪器近视引起的变化。仪器应定期验证和校准。由于标准临床验光被设计为产生单一结果，可能错误地假设眼睛具有单一屈光状态，但是由于像差，屈光

状态在整个瞳孔范围内可以有显著的差异。因此，优先采用可重复的已知瞳孔位置的验光方法。

- iii. 视力：LogMAR视力应用于评估安全性并评估治疗期间和治疗后光学，药物或环境改变的任何影响。阅读速度可能是有用的，因为已经发现相较于与高对比度视力相关，阅读速度与视力相关的生活质量（对功能视觉的满意度）更有相关性。

- b. **次要结局/结果：**应评估有关儿童配戴经验和治疗有效性或理解治疗的主观信息。在任何临床试验中，治疗的依从性都能影响试验结果和可信度。提高依从性，可以利用短信息通知或将通知游戏化（将游戏或类似游戏的元素添加到鼓励参与的任务中），以及使用问卷/日记（例如每晚或每周）收集研究访问之外的活动数据，并可使用电子方法进一步改善。也可以使用适当措辞的知情同意书加强依从性。可穿戴设备还可用于捕获行为/环境数据。

III. 探索性结果：已采用的探索性结果，包括周边屈光度，光学装置的调节性变化，瞳孔测量，前段成像，后段成像，户外活动/光照水平，巩膜和角膜生物力学等，可帮助预测单个体的疗效，以便更好地了解近视控制机制，或调查使用的安全问题。

针对每种疗法应该收集的数据（最低标准）

治疗方法	远用视力	近用视力	瞳孔大小	散瞳验光	眼轴长度	调节幅度	对比敏感度	镜片中心定位评估	配戴时间	滴剂依从性
框架眼镜	X	X	X	X	X	X	X	-	X	-
软性隐形眼镜	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
OK镜	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
药物	X	X	X	X	X	X	X	-	-	X

Reference: Wolffsohn JS, Kollbaum PS, Berntsen DA, et al. IMI - Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019; 60(3): M132-M60. <https://iovs.arvojournals.org/issues.aspx?issueid=937872#issueid=937872>

Acknowledgment

A listing of the IMI committee members, in particular the IMI Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report, the white paper itself can be found at <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Thank you to Praveen Bandela for his professional assistance in this summary. The publication cost of the clinical summary was supported by donations from the Brien Holden Vision Institute, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon and Vision Impact Institute.

Correspondence

Brien Holden Vision Institute Ltd
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
University of New South Wales, Sydney 2052
imi@bhvi.org