

石钰 2020.4.1

医疗器械临床试验方案

方案编号: 201840236

全息衍射 1064/532nmNd:YAG 点阵皮秒激光治疗痤疮凹陷性瘢痕的疗效研究

型号规格: PicowayNd:YAG 皮秒激光治疗仪

方案版本号和日期: 1.0, 2019.9.1

临床试验机构: 上海市皮肤病医院

主要研究者: 石钰

申办者: 上海市皮肤病医院

联系方式: 13472418639

一、临床试验目的和内容

(一) 目的

探讨全息衍射 1064/532nmNd:YAG 点阵皮秒激光治疗痤疮凹陷性瘢痕的临床疗效。

(二) 内容

本研究中,我们将 24 例痤疮凹陷性瘢痕患者的左右脸随机分入不同治疗组:1064/532nm Nd:YAG 点阵皮秒激光组和 1540nm 铟玻璃非剥脱点阵激光组。我们对照研究 Nd:YAG 点阵皮秒激光与非剥脱点阵激光在疗效和安全性方面的差异。

二、临床试验的背景资料

经济建设和社会发展需求

痤疮是好发于青少年和成人的一种最常见的毛囊皮脂腺的慢性炎症性疾病,有统计表明,20 岁以上的人群中约 73.3%曾罹患此病。Layton 等研究发现,约 95%的痤疮患者会出现不同程度的痤疮瘢痕,凹陷性瘢痕为最常见的类型。面部凹陷性瘢痕可引起患者容貌的损害,常给患者社交活动及心理健康带来不利的影响,严重影响患者的生活质量,因此痤疮凹陷性瘢痕的求治需求量很大。

国内外现状、水平和发展趋势

1. 痤疮凹陷性瘢痕的形成机制

目前认为在瘢痕形成过程中,基质金属蛋白酶抑制物与基质金属蛋白酶比例失衡,引起修复反应不足,致胶原蛋白沉积减少是形成凹陷性瘢痕的重要原因。经免疫组化处理后镜下观察,凹陷性瘢痕呈现出真皮厚度的降低和胶原纤维的不足。因此,治疗凹陷性瘢痕的作用重点是促进胶原增生与重塑。

2. 痤疮凹陷性瘢痕的治疗现状

目前凹陷性瘢痕的治疗方案包括磨削、手术松解,等离子治疗、自体成纤维细胞、富含血小板的血浆、激光治疗等,均存在疼痛明显、风险大、甚至感染等问题。其中激光治疗是目前临床应用最为广泛的治疗方式。各类激光基于不同的原理,具备各自特点:

(1) 传统激光: 基于光热效应原理, 副作用严重

传统激光作用的原理基于皮肤成分对光能的选择性吸收, 产生光热效应, 热刺激导致的局部烧灼或者凝固可以刺激和启动创伤修复机制, 促使胶原增生, 达到修复改善痤疮瘢痕的目的。

传统剥脱性激光伴有严重的副作用和并发症风险, 如疼痛明显、色素沉着、色素减退及可能再次形成瘢痕。传统非剥脱激光因缺乏真正的创伤修复过程, 因此疗效有限。

(2) 点阵激光: 基于点阵式光热效应原理, 疗效好, 多次治疗副作用显著

点阵激光是一种既可提供较好疗效又减少副作用的中间方法。点阵激光作用于皮肤后形成多个点阵式排列的微小损伤区 (microscopic treatment zones, MTZ), MTZ 均匀启动皮肤的创伤修复机制, 最终使包括表皮和真皮在内的全层皮肤发生重塑和重建, 达到治疗痤疮瘢痕的效果。

临床数据表明, 剥脱性点阵激光疼痛, 术后恢复期长, 有色素沉着的风险。非剥脱性点阵激光的 MTZs 只发生凝固性坏死, 而不产生真正的汽化孔, 保留了角质层的完整性, 对表皮的创伤小, 有利于损伤组织迅速修复, 因此具有恢复时间短, 副作用小, 安全性高的优势。

总之, 传统的激光治疗手段均基于光热效应发挥作用。为了控制真皮和表皮之间的损伤比率, 热能要控制在所需的深度, 和/或同时给予表皮冷却。但事实上, 要精确控制比较困难, 热弥散较大, 经常出现周围正常组织的损伤, 并且伴有较为明显的疼痛。经过几十年的深入研究探索, 目前仍未能形成很好平衡疗效、安全性, 恢复期和疼痛感的方法。

3. 全息衍射点阵皮秒激光: 疗效好, 安全性高的新方法

皮秒激光是一种新型的, 以光机械效应或光击破效应 laser-induced optical breakdown (LIOB) 为作用原理的新型光电技术。它是医用光学领域一项突破性的进展, 于 2012 年通过美国 FDA 认证被应用于皮肤疾病的治疗。全息衍射点阵皮秒激光是全息衍射分束器技术与皮秒激光的结合。研究表明, 其功效可与传统的点阵剥脱技术相媲美, 安全性与非剥脱技术相似。

我们认为点阵皮秒激光治疗痤疮凹陷性瘢痕是非常值得探索的治疗领域。皮秒级激光在瘢痕领域的开发和研究, 将为瘢痕疾病的治疗提供新的思路 and 手段。

三、产品的特点、结构组成、工作原理、作用机理与试验范围

(一) 产品特点

本研究使用的 Nd:YAG 皮秒激光仪 (Picoway) 具 LIOB, 可以最大比例的激发胶原新生和重塑, 对周围组织的损伤最小。因此在理论上, 可以最大程度修复痤疮凹陷性瘢痕, 而副作用最小, 疼痛感最轻。

(二) 产品结构组成、工作原理、作用机理

全息衍射点阵皮秒激光刺激胶原增生的作用机制:

透镜衍射将皮秒激光点阵化后可以将能量更加集中的聚集于子束阵列, 产生局限性的光击破效应 (LIOB)。光击破效应导致真皮内形成微爆炸, 致真皮内形成数个独立空泡, 形成类似剥脱性点阵激光所形成的 MTZ, 启动皮肤创伤修复机制, 引起胶原新生和重塑。爆炸汽化和机械扩张后, 由于多光子和电离崩解机制, 光分解产生等离子体, 更进一步破坏组织和诱导皮肤修复重建, 产生更多的胶原。

(三) 试验范围

根据入选标准筛选符合标准的痤疮凹陷性瘢痕患者

四、适应症与禁忌症、注意事项

纳入标准: III~IV型皮肤类型患者, 面部轻-重度凹陷性痤疮瘢痕, 病情稳定半年以上。左右脸凹陷性瘢痕基线情况评分无明显差异者。签署知情同意书, 愿意配合随访者。

排除标准: 妊娠、哺乳、光敏性皮肤病、瘢痕疙瘩体质、日晒性色素沉着、面部皮肤有活动性病灶、有皮肤肿瘤病史、6个月内口服维 A 酸药物、外用维 A 酸药物、1年内接受过其他痤疮瘢痕治疗。

五、总体设计

(一) 试验设计

1. 试验目的

评价全息衍射 Nd:YAG 点阵皮秒激光治疗痤疮凹陷性瘢痕的疗效和安全性, 并探索其临床应用方案

2. 试验方法选择及其理由

痤疮凹陷性瘢痕患者共计 24 例。左右脸随机进行分入不同治疗组：治疗组（1064/532nm 皮秒激光组），对照组（1540nm 铒玻璃非剥脱点阵激光）。比较 2 组治疗凹陷性痤疮瘢痕的疗效和安全性。

3. 减少、避免偏倚的措施

采用随机化，分别入组各型（V 型、Boxcar 型、Rolling 型）痤疮凹陷性瘢痕，以确保各组痤疮瘢痕的基线情况具有可比性。

4. 试验用诊疗方法/医疗器械和对照用诊疗方法/医疗器械

试验用医疗器械：Nd:YAG 皮秒激光治疗仪(syneron 公司)

对照用医疗器械：铒玻璃非剥脱点阵激光治疗仪（cynosure 公司）

5. 受试者选择

(1) 入选标准

纳入标准：III~IV 型皮肤类型患者，面部轻-重度凹陷性痤疮瘢痕，病情稳定半年以上。签署知情同意书，愿意配合随访者。

(2) 排除标准

排除标准：妊娠、哺乳、光敏性皮肤病、瘢痕疙瘩体质、日晒性色素沉着、面部皮肤有活动性病灶、有皮肤肿瘤病史、6 个月内口服维 A 酸药物、外用维 A 酸药物、1 年内接受过其他痤疮瘢痕治疗。

(3) 停止试验/试验治疗的标准和程序

停止试验的标准：治疗过程中出现严重的不良反应经积极处理后仍对受试者产生不良反应者。

(4) 入组时间

2020.4.1-2020.8.31

(5) 临床试验的预期总体持续时间

本试验预期持续 12 个月

(6) 每位受试者的预期参与持续时间 7 个月

每次治疗之间间隔 1 个月，第四次治疗后 1 个月，4 个月随访

(7) 临床试验所需的受试者数量 24 例

6. 有效性评价方法

(1) 有效性参数的说明

1. ECCA 权重评分

根据痤疮瘢痕的性状和密集程度权重评分, 由 2 位临床医生进行评价。具体方法:

① a 值: 按照瘢痕性质分类: V 型瘢痕即冰锥型瘢痕: 直径 < 2 mm, 权重分为 15; Boxcar 型又称 U 型瘢痕或箱车型瘢痕, 直径 $2 \sim 4$ mm, 边缘锐利, 权重分为 20; Rolling 型又称 M 型瘢痕或滚动型瘢痕, 直径 > 4 mm, 边缘多不规则, 权重分为 25; ② b 值: 按照瘢痕密集程度定量分: 无瘢痕计 0, 少量瘢痕计 1 (瘢痕数目 ≤ 5 处), 有限量瘢痕计 2 ($5 <$ 瘢痕数目 ≤ 20 处), 大量瘢痕计 3 ($20 <$ 瘢痕数目); ③ 最终瘢痕部位得分为: a 值 \times b 值; 分值意义: 充分考虑了瘢痕的性质和密集程度, 从一定程度上定量地反映了痤疮瘢痕的严重程度。

2. PRIMOS (皮肤快速三维成像系统) 图像分析

皮肤快速三维成像是应用相位测量光栅投影技术对皮肤表面进行快速、无创的三维扫描技术。由于皮肤表面凹凸不平, 该系统发射的条纹光照射皮肤后弯曲变形, 摄像头记录这些变化, 形成被测部位皮肤的高度图。能够在体、重复地测量表皮的粗糙度、凹陷度和皱纹。能够提供 3 种模型的粗糙度参数: 线性粗糙度、星型粗糙度和表面粗糙度。通过 PRIMOS 三维图像分析, 可对瘢痕的表面改善情况进行客观评价。

3. VISIA 成像仪分析

VISIA 皮肤图像摄取和分析系统是运用先进的光学成像技术, 采用标准白光、UV 光、交叉偏振光、平行偏振光, 或其组合, 多重光源模式, 可以清晰、客观地拍摄出受试者面部的状态。VISIA 通常有 7 种不同光源的图像模式, 可以分别提供不同的皮肤参数信息, 可视化面部皮肤的大部分特征, 如质感、颜色、亮度、皮损、血管、皱纹和细纹, 以及卟啉等等。VISIA 拍摄仪设有相应的额头和下颌支架, 可以较好地拍摄角度进行定位, 从而便于图像的前后对比。VISIA 的分析软件可以针对不同皮肤特征进行定量分析。对于瘢痕治疗前后其表面纹理、颜色、亮度等进行量化评价。

4. 满意度评价

患者评分满意程度 (5 级评分: -2=非常不满意; -1=不满意; 0=无观点; 1=满意; 2=非常满意)

(2) 评价、记录和分析有效性参数的方法和时间选择

- 1. 每次治疗前和末次治疗后 1 个月、4 个月进行疗效评价：ECCA 权重评分，PRIMOS，VISIA 成像仪分析。
- 2. 末次治疗后 1 个月、4 个月患者评分满意程度

7. 安全性评价方法

(1) 安全性参数的说明

- 1. 不良反应评价：即刻不良反应/远期不良反应

即刻不良反应：红斑、水肿、灼热等不良反应。

远期不良反应：色素沉着、色素减退及持久性红斑等长期不良反应。

2. 疼痛度评价

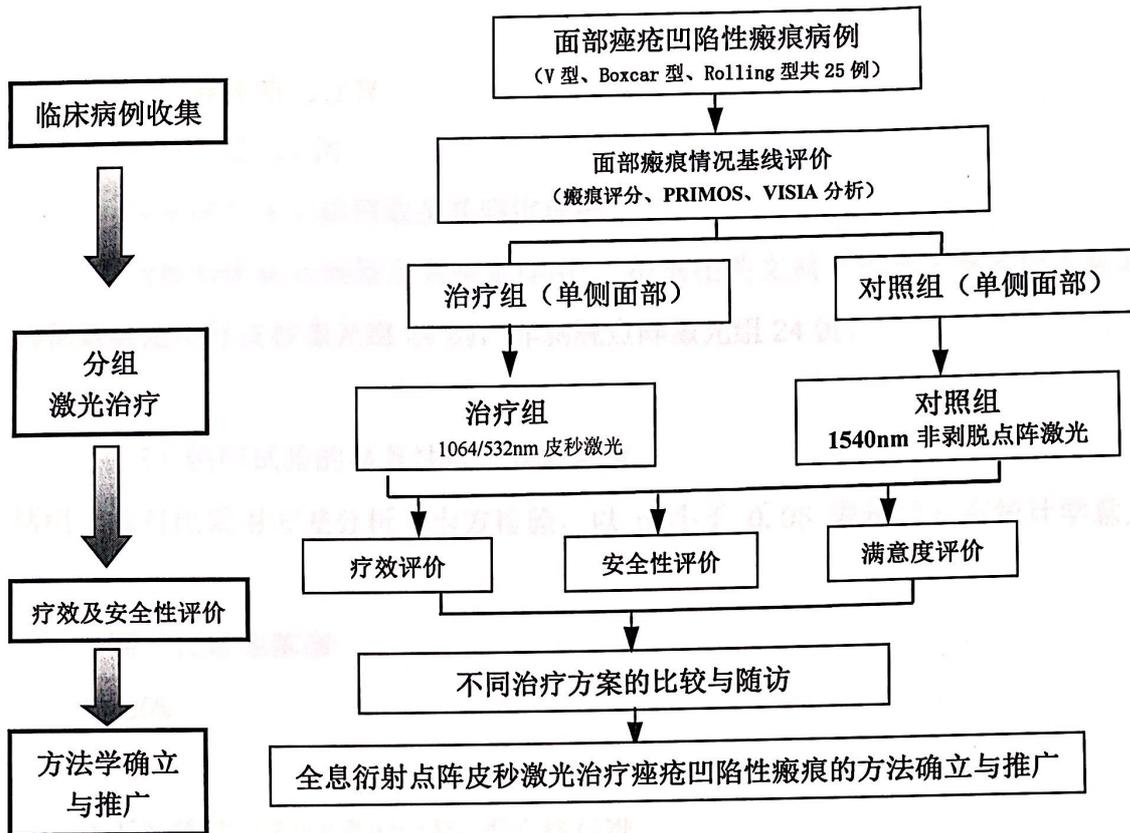
视觉评分法评估疼痛（0-10 分，0 分=无疼痛，10 分=极其疼痛）

(2) 评价、记录和分析安全性参数的方法和时间选择

- 1 即刻不良反应：每次治疗后即刻记录。
- 2 远期不良反应：末次治疗后 1 个月、4 个月随访记录
- 3 每次治疗后采用视觉评分法评估疼痛

(二) 试验流程

1. 试验流程图



2. 用药/械规范

按照 Nd:YAG 皮秒激光治疗仪 (syneron 公司) 和 1540 铒玻璃非剥脱点阵激光治疗仪 (cynosure 公司) 说明书及使用手册规范化操作。

规范治疗过程的清洁、隐私、安全性

(三) 监查计划

试验过程由课题组三位医生参与, 对治疗过程的规范化操作及数据的记录相互监查, 患者调查问卷为主观评估。治疗后的评估由两位未参加试验的医生按照相同的评估标准进行评估

六、统计学考虑

(一) 统计学设计、方法和分析规程

分析数据和影像学图片均由专人收集并复核, 由统计人员进行统计分析, 数据使用 SPSS 18 for windows 软件包进行统计。两组疗效对比采用方差分析和卡方检验。以 p 小于 0.05 表示差异有统计学意义

(二) 样本量的计算

1. 总样本量 24 例

2. 每病种临床试验例数及其确定理由

每病种临床试验例数及其确定理由：根据相关文献的病例数参考级实际临床病例数确定拟行皮秒激光组 24 例，非剥脱点阵激光组 24 例。

(三) 临床试验的显著性水平和把握度

两组疗效对比采用方差分析和卡方检验，以 p 小于 0.05 表示差异有统计学意义

(四) 预期脱落率

$\leq 20\%$

(五) 临床试验结果的合格/不合格标准

患者完成一个疗程的治疗，治疗及治疗前后资料完整，患者配合随访和检测。认为为结果合格标准。

(六) 基于统计学理由终止试验的标准和理由

脱落率过大，各组数据不均衡，导致各组间的比较没有统计学意义

(七) 所有数据的统计方法，连同缺失、未用或错误数据（包括中途退出和撤出）和不合理数据的处理方法

采用 spss18.0 软件进行统计学处理。本试验缺失、错误的的数据可能与受试者脱落有关，则认为按脱落病例进行数据统计处理。

(八) 报告偏离原定统计计划的程序

(九) 纳入分析中的受试者的选择标准及理由

患者完成一个疗程的治疗，治疗及治疗前后资料完整，患者配合随访和检测。则认为纳入分析的标准

(十) 验证假设时排除特殊信息及其理由 (如适用)

七、数据管理

对患者个人信息进行保密, 相关的问卷及检查数据进行储存、备份, 专人专管。包括在数据库中的受试者个人资料和试验资料资料将按照所有适用的法律和法规处理; 保存或处理研究者和/或受试者的个人资料时, 申办方应采取所有适当的措施, 保护和预防任何未经授权第三方获得这些资料。

八、可行性分析

(一) 成功的可能性分析

根据相关国内外文献报道, 皮秒激光对于刺激胶原和组织重塑具有良好治疗效果, 具有皮肤年轻化功效, 有文献报道可以改善皮肤皱纹和凹陷性瘢痕。

(二) 失败的可能性分析

可能部分患者对皮秒激光的反应和疗效不如预期

九、临床试验的质量控制

试验方案成熟完善, 试验申请人及研究者技术专业且经过临床试验相关培训, 治疗过程有至少两位研究者进行, 数据采集分析由两位非研究者医生评估, 仪器评估数据真实有效。

十、临床试验的伦理问题及知情同意

(一) 伦理方面的考虑

本方案和书面知情同意书及与受试者直接相关的资料必须提交独立伦理委员会, 获得独立伦理委员会书面批准后方可正式开展研究。研究者必须及时向伦理委员会报告所有研究工作中发生的变化 (如方案和/或知情同意数的修订), 并且在未获得独立伦理委员会批准之前不得执行这些变动, 除非是为了消除对受试者明显且直接的风险而做出的变更。在发生这类情况时, 将通知独立伦理委员会。

(二) 试验方案的审批

试验方案及相关资料提交伦理委员会, 获得审批后开展研究。

(三) 知情同意过程和知情同意书文本

研究者必须向受试者或其法定代理人提供易于理解的并且经独立伦理委员会批准的知情同意书, 并给与受试者或其法定代理人充分的时间考虑本项研究, 在从受试者获得签署的书面知情同意书之前, 受试者不得入组。在受试者参与期间, 将向受试者提供所有更新版本的知情同意书以及书面信息。知情同意书应作为涉及人体试验的重要文档保留备查。

十一、对不良事件报告的规定

(一) 不良事件

试验过程中, 出现色素沉着、长久性红斑者, 需要延长治疗间隔, 不能入组资料

(二) 严重不良事件

严重不良事件是指任何不良的医学事件:

- a) 导致死亡
- b) 生命危险
- c) 住院治疗或住院时间延长
- d) 持续或严重的无自理能力或丧失工作能力
- e) 先天性畸形/缺陷

如同不良事件的相同方式进行记录、归档及跟进。

(三) 报告程序、联络人信息

如果不良事件或严重不良事件发生, 研究者将逐步确定需要采取的行动与适当的措施, 确保参与研究的受试者安全。研究者在处理不良事件尤其是严重不良事件时须尊重法规。如研究出现会对受试者健康造成风险时研究者可能需要停止研究。在这种情况下, 需在 24 小时内被告知并采取措施。

十二、临床试验方案的偏离与临床试验方案修正的规定

所有在此附上的及在此提及的附件都将作为临床试验方案的一部分。

没有申办者的同意和 IRB/IEC 对修改的预先审查及书面批准/赞同意见, 研究者不得对临床试验方案有任何背离 或改动, 除非为了解除临床试验对受试者的直接损害, 或改动只涉及试验的后勤管理方面的问题。达成共识任何改动将书面记录, 而书面修改将由研究者和申办者签字, 签字后的修改将归档到本临床试验方案中。在执行修改前, 临床试验方案的任何修改要得到伦理委员会 (IRB/IEC) 的书

面批准/赞同意见,除非有极其重要的安全性原因。有些情况下,方案修改可能要求改动知情同意书。执行改动前,研究者必须收到 IRB/IEC 关于修改后的知情同意书的批准/赞同意见。

十三、直接访问源数据、文件

十四、财务和保险

十五、临床试验报告应涵盖的内容

试验方案、治疗过程、治疗结果

十六、保密原则

申办方提供的所有资料,或临床试验期间生成的所有资料,包括但不限于,临床试验方案及临床试验过程中得到的结果,都要保密。没有申办方事先的书面批准,不得将信息透露给任何第三方。但是,特别准许将此临床试验方案及其它必需文件提交给伦理委员会,伦理委员会成员有同样的保密义务。

协助研究者应与研究者承担同样的保密义务。研究者应告知协助研究者临床试验的保密性质。研究者和协助研究者使用这些资料应仅限于临床试验的目的,禁止用于自身或第三方的目的。

十七、试验结果发表约定

临床试验以任何形式直接或间接产生的所有结果、数据、文件和发明,均是申办方和研究者的专有财产。申办方和研究者具有为教学、会议交流及科学发表而使用研究所得数据的权利。

十八、各方承担的职责

临床试验的申办方负责采取所有合理的措施,确保临床试验相关的伦理原则,临床试验方案的依从性,及病例报告表记录数据的完整性和真实性。研究者保证实施临床试验时会遵守临床试验方案、ICH 关于临床试验质量管理规范的指南,及所有适用的法规要求。要求研究者确保遵守临床试验方案要求的所有程序,及由申办方

提供的所有研究程序。研究者可任命其它人员,作为他/她的协助研究者,在遵守临床试验方案的条件下协助实施临床试验。所有协助研究者均应及时任命并列出名单。从属研究者由研究者监督,并且由研究者负责。研究者将向其提供临床试验方案的复印件及所有必要资料。

本研究者已仔细阅读并理解上述临床试验方案的全部内容,并同意按照方案的要求,在临床试验过程中尽职尽责,并定期向研究者报告试验进展情况,并如实记录,不隐瞒任何不良事件,并接受研究者及伦理委员会对临床试验过程的监督和检查。

本研究者已与研究者签署的临床试验合同/协议条款,并已仔细阅读了临床试验方案,包括附件,并声明:我同意以上全部内容。

研究者姓名: _____
日期: _____

研究者姓名: 周康
日期: 2020年4月1日

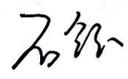
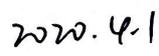
研究者声明

我同意:

1. 严格按照赫尔辛基宣言、中国现行法规、以及试验方案的要求进行本次临床试验。
2. 将所要求的全部数据准确记录于病例报告表(CRF)中,按时完成临床试验报告。
3. 试验用医疗器械仅用于本次临床试验,在临床试验过程中完整准确地记录试验用医疗器械的接收和使用情况,并保存记录。
4. 允许申办者授权或派遣的监查员、核查员和监管部门对该项临床试验进行监查、核查和检查。
5. 严格履行各方签署的临床试验合同/协议条款。

我已全部阅读了临床试验方案,包括以上的声明,我同意以上全部内容。

申办者意见	同意	 <p>2021年 5月 8日</p>
-------	----	--

研究者意见	同意	签名 石钰  2020年4月1日 
-------	----	--