

年龄相关性黄斑变性治疗药物临床研究

技术指导原则

2020年7月

目录

| | |
|--------------------------|----|
| 一、概述..... | 1 |
| (一) 背景..... | 1 |
| (二) 目的..... | 2 |
| (三) 适用范围..... | 3 |
| 二、AMD 治疗药物临床开发的整体考虑..... | 4 |
| (一) 遵循以目标为导向的原则..... | 4 |
| (二) 进入临床试验的前提..... | 4 |
| (三) 临床药理学研究..... | 6 |
| 1. 首次人体试验..... | 6 |
| 2. 药代动力学和药效动力学研究..... | 7 |
| (四) 探索性临床试验..... | 9 |
| (五) 确证性临床试验..... | 10 |
| 三、临床试验设计的考虑..... | 11 |
| (一) 总体设计考虑..... | 11 |
| (二) 受试者的选择..... | 11 |
| (三) 对照的选择..... | 13 |
| (四) 再治疗标准的制定..... | 13 |
| (五) 研究周期和访视频率..... | 14 |
| 1. 研究周期..... | 14 |

| | |
|----------------------|----|
| 2. 访视频率 | 15 |
| (六) 疗效评价 | 15 |
| 1. 探索性临床试验疗效指标 | 17 |
| 2. 确证性临床试验疗效指标 | 18 |
| (七) 安全性评价 | 21 |
| (八) 补救治疗与合并用药 | 22 |
| 四、中英文词汇对照 | 23 |
| 五、参考文献 | 25 |

一、概述

(一) 背景

年龄相关性黄斑变性 (Age-Related Macular Degeneration, AMD) 是引起严重的、不可逆性视力损伤的主要原因^{【1,2】}。该病可从早期AMD进展为中期AMD (Intermediate Age-Related Macular Degeneration, iAMD), 并最终进展为晚期AMD。近十年来, AMD影响了全球大约30%的老年人, 多发生于50岁以上人群, 偶发于40-50岁人群。流行病学调查显示, AMD致盲者约占全球盲人的8.7%, 全球约有3000万AMD患者, 每年约有50万人因为AMD而致盲。我国50岁以上人群早期AMD的患病率在1.7%-9.5%之间, 晚期AMD的患病率在0.2%-1%之间^{【3,4】}。AMD患病率随年龄增长而增高。人口老龄化将导致AMD患病率显著增加。晚期AMD是一种严重疾病, 临床迫切需要改善晚期AMD伴随的视功能损伤及延缓AMD进展的药物。AMD已成为新药研发的热点领域。

目前AMD的发病机制尚不完全清楚, 一般认为是遗传因素与环境因素交互作用的结果。衰老、代谢减缓以及氧化损伤等导致Bruch膜增厚以及脂褐素沉积, 玻璃膜疣形成, 并产生慢性炎症刺激进而形成早期AMD。随着病程发展, 炎症等

反应不断放大，可导致中期AMD。早期AMD患者5年内进展至晚期AMD的风险较低，但是处于中期AMD阶段的患者进展为晚期的风险则大幅提高，甚至可出现地图样萎缩（Geographic Atrophy, GA）^{【5】}。晚期AMD可表现为累及黄斑中心的地图样萎缩（Geographic Atrophy, GA）、或以脉络膜新生血管形成（Choroidal neovascularization, CNV）、出血、渗出为特征的新生血管性年龄相关性黄斑变性（Neovascular Age-related Macular Degeneration, nAMD）。

临床尚无延缓 AMD 进展及用于继发于 AMD 的地图样萎缩的治疗选择。新生血管性 AMD 的治疗包括光动力疗法（PhotoDynamic Therapy, PDT）、激光光凝术、玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF）药物、手术（如视网膜下膜取出新生血管膜、黄斑转位术等）等，治疗的选择取决于病变的不同类型和不同阶段。光动力疗法和激光治疗仅可作为保留视力的治疗手段。抗 VEGF 药物可以稳定并一定程度提高新生血管性 AMD 患者的视功能。

年龄相关性黄斑变性治疗的首要目标是改善视功能或最大限度地减少患者视功能的丧失或延缓进展。此外，还包括提高疗效、减轻患者治疗负担及增加依从性等。

（二）目的

本指导原则旨在为治疗年龄相关性黄斑变性的化学药物和生物制品的开发提供有关临床试验设计、实施和评价的方法学指导。

新药临床开发应遵循药物临床试验的一般原则，包括国内药物临床试验相关技术指导原则和国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）相关技术指导原则，国内相关技术指导原则有：《药物临床试验的一般考虑指导原则》^{【6】}、《药物临床试验的生物统计学指导原则》^{【7】}、《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》^{【8】}、《药物相互作用研究指导原则》^{【9】}等。

本指导原则是建议性的，不是新药上市注册的强制性要求。随着医学科学和医疗实践的发展，疾病诊断、治疗的手段会不断改进，药物临床试验的设计和评价方法也会随之更新。因而，本指导原则的观点为阶段性的，如果随着医学科学的发展出现了更加科学合理和公认的方法，也可以采用，但需提供支持性和验证性证据。

（三）适用范围

本指导原则主要适用于治疗年龄相关性黄斑变性（AMD）的新化学药物和生物制品的临床研究，重点讨论伴有视功能

损害的晚期 AMD（nAMD 和 / 或地图样萎缩）的药物研发和试验设计原则。本指导原则亦对中期 AMD 治疗药物的研发思路和临床试验设计进行了适当讨论。对于由于其他病因导致的脉络膜新生血管引起的视力损伤也可参考本指导原则相关建议。

二、AMD治疗药物临床开发的整体考虑

（一）遵循以目标为导向的原则

药物临床研发整体策略应以目标为导向，紧密围绕药品说明书的目标内容逐步开展临床试验。临床研究整体计划应能支持对研究药物用于目标适应症人群的获益/风险进行评估。整个临床研发计划要设定明确的终极目标及清晰的逐步递进的研究路径；每个具体的临床试验应以前期研究为基础，设定明确的试验目的，并进行科学的试验设计。

（二）进入临床试验的前提

新药在进行首次人体试验前，应完成充分的非临床药代动力学、药理学和毒理学研究，以预测可能的临床有效性和安全性，并提供支持首次人体试验剂量选择的充分证据及预期暴露的安全范围，以充分保障受试者的安全。

应进行相关的体外药理试验，以充分了解药物的作用机制及其与靶点的相互作用。如，抗VEGF药物与其作用靶点结

合的亲和力及效能等参数。应尽可能采用多种动物模型探讨药物的疗效。选择动物模型时，应关注动物模型的临床相关性和局限性。将动物药理数据外推至人体及预测人体有效剂量时应谨慎。

对于眼局部给药（例如：玻璃体内注射给药）的药物，需评估药物局部暴露和系统暴露。对于存在系统暴露或者通过系统途径给药的药物，可参考常规的系统药代动力学的研究方法，提供该药物的系统暴露情况以及药物代谢、消除等时间动力学过程的数据。对于主要分布在眼局部且局部起效的药物，建议提供相关的动物眼局部药物代谢动力学的数据，包括药物在房水、玻璃体液等部位的分布、代谢和消除过程。鼓励新方法和新技术的应用，包括放射性同位素分子影像技术以及药代动力学模型/模拟技术等。同时，在动物疾病模型中应尽可能同时评估药代、药效、毒性的相关性。通过局部给药后观察到的重要的临床疗效和/或者安全性指标的时间动态过程来评价药物可能的局部暴露与药效或者安全性之间的关系。

在正式启动临床试验前，应对药物的分布和靶点结合的情况进行研究，重点关注局部用药的系统暴露和非靶器官的分布和蓄积，或系统给药后药物在眼部的分布和靶点结合情况等。如未进行相关研究，需说明理由。

与常规药物的非临床开发策略相似，眼科药物应按照ICH M3(R2)《药物进行人体临床试验和上市许可申请的非临床安全性研究指导原则》的要求分阶段开展支持临床试验或上市的非临床安全性试验。对于眼局部给药的药物，通常需要进行临床拟用给药途径和全身给药途径的重复给药毒性试验。全身重复给药毒性试验是为了发现眼以外的毒性靶器官/毒性反应。眼局部给药的重复给药毒性试验通常采用兔和猴，除常规观察指标外，还应包括更详细和系统的眼科检查和眼组织病理学检查（包括眼内组织和眼周组织）。另外，即使临床拟用途径下无明显的全身暴露，仍应考虑采用合适的给药途径在相关动物种属中开展生殖毒性试验。

（三）临床药理学研究

1. 首次人体试验

基于伦理学、药物非临床毒性特点的考虑，对于眼部有创给药（玻璃体内、视网膜下或脉络膜周隙给药等）的药物，年龄相关性黄斑变性患者可作为早期探索性临床试验的首选人群；对于局部滴眼液、口服给药、静脉给药的药物，根据药物特点，可选健康受试者或年龄相关性黄斑变性患者，遵循一般性指导原则。

首次人体试验的主要研究终点为安全性和耐受性考察，

关注眼局部和全身安全性。应进行单剂量和多剂量给药后人体安全性和耐受性考察。对于有潜在免疫原性的生物制品或小分子蛋白，如单抗类药物或者融合性蛋白等生物制品，还需同时考察其免疫原性。

首次人体试验应基于非临床安全性信息，采用合适的剂量递增方案，对不同剂量水平进行研究，以提供安全性和耐受性数据，并尽可能探讨最大耐受剂量。

各种给药途径的药物，尤其是眼玻璃体内注射的药物，在开展首次人体试验时，应全面观察眼局部和全身安全性，包括不良事件、系统眼科检查等【详见三、（七）部分】。局部不良反应需关注药物相关和给药方式相关的不良反应。

2. 药代动力学和药效动力学研究

在早期探索性研究中，应尽可能开展全面的药代动力学（Pharmacokinetics, PK）和药效学（Pharmacodynamics, PD）研究。不论是系统给药或眼局部给药，都需根据药物的实际分布情况开展相应的药代动力学研究。

基于伦理考虑，通常可能难以采集足量的玻璃体或房水等眼局部组织液进行眼局部药代动力学研究，可考虑较小样本的研究或在剂量探索和确证性临床试验中进行稀疏采样，以了解药物眼局部暴露情况。同时，也鼓励申办者采用无创

的先进方法在确保患者安全的前提下探索眼局部药代和/或药效情况。鼓励申办者建立适当的数学模型，通过动物试验数据和/或人体稀疏采样研究数据外推人体眼局部的药代动力学参数并进一步探讨药物的局部暴露与临床疗效和安全性的关系。

在早期临床试验中，检测生物标志物、药效学和安全性指标有助于确认药物局部暴露与药效学和安全性的相关性。其中，药效学指标和生物标志物应基于对年龄相关性黄斑变性发病机制的了解和药物作用机制特点进行选择，药效学指标包括通过影像学检查评估的中心视网膜厚度、荧光素渗漏面积等。生物标志物可考虑测定不同时间点体循环和/或房水、玻璃体中游离分子靶点（如游离VEGF等）浓度或者体循环的潜在安全性指标，可基于产品作用机制特点等对眼局部有关血管生成（如：VEGF、VEGF-受体、血小板源生长因子等）和炎症（如：白介素1b（Interleukin-1b，IL-1b），白介素6（Interleukin-6，IL-6）及自分泌运动因子）等相关的生物标志物进行针对性探讨，以更好地了解患者对药物反应的变化及其原因。房水和/或玻璃体取样评估为侵入性、可致患者损害且无治疗益处，此类研究仅在风险可控的前提下，谨慎权衡与获得对药物效果认知之间关系的基础上考虑开展。

对于眼局部给药，游离药物的全身暴露可能影响或干扰

重要的系统信号通路，从而产生严重的全身性不良反应，故应进行全身药代动力学研究，根据药物的吸收、分布、代谢、消除特征，合理设计采样时间，尽可能建立系统暴露量与全身相关不良反应的关系。同时，应关注血液中游离药物、蛋白结合药物、药物-受体结合物、抗药抗体以及中和抗体浓度变化特征，以及血眼屏障对不同个体间药物吸收变异度影响。

由于年龄相关性黄斑变性多发于50岁以上患者，故应基于药物的代谢消除方式，开展必要的老年人、肝、肾功能不全受试者的系统暴露研究，可考虑临床试验过程中通过开展群体药代动力学研究，以及相应的剂量-暴露-效应关系研究，以了解影响药物暴露特征、有效性和安全性的内在因素，以及相应人群的剂量调整。如未进行相关研究，需说明理由。

AMD患者多发于老年患者，该患者人群中常见糖尿病、高血压等老年疾病。因此需考虑与伴随治疗的潜在相互作用，并在临床安全性评估中予以分析，必要时需开展针对性研究。

（四）探索性临床试验

在早期临床试验中应开展探索性研究，获得关于药物安全性和有效性的初步信息，以确定是否推进到确证性试验。探索性研究可基于研究目的，对不同的亚组人群、给药途径、给药剂量、给药间隔、疗程、评价指标等方面进

行探索。

探索性临床试验设计应基于早期临床药理学研究结果，明确剂量耐受范围之后，设计剂量探索试验，以确立临床疗效与剂量间的反应关系。建议采用临床有效性指标进行评价，包括功能学指标和形态学指标【详见三、（六）、1】。并同时采用能够反映疾病病程或病情严重程度的生物标志物、药效学指标进行探索研究阶段的有效性评价，以助于全面评价药物的潜在疗效。

剂量探索试验的周期应根据探索试验的目的进行设计。通常应足以观察达到药物起效和持续作用所需的时间，且能够在受试人群中评估试验药物不同剂量组之间，以及试验药物与对照药物之间在有效性与安全性上的差别。

（五）确证性临床试验

在临床药理学、探索性临床试验基础上，应进一步开展确证性临床试验以支持研究新药的安全性和有效性评价，并用于权衡其治疗目标适应症人群的获益/风险。通常需通过多项探索性试验的结果支持确证性临床试验中剂量、给药方式和给药间隔、给药周期等关键内容的设计。确证性临床试验应对试验药物的疗效进行准确的估计。药物疗效的说明既要证明主要假设的统计学意义，还要评估疗效具有临床意义。

三、临床试验设计的考虑

（一）总体设计考虑

临床试验设计应根据临床试验的不同阶段、研究目的、疾病特点、实施的可行性等，采用相应的设计方案。

通常，探索性试验可采用较确证性临床试验更为高效和灵活的设计。确证性临床试验应考虑随机、盲法、对照设计，根据试验目的建立合理的估计目标（Estimand），设立明确的假设检验和足够的把握度，并能获得有效性评价的结论。统计学比较可以是优效性、非劣效性或等效性。根据药物研发的目的和当前的标准治疗，需合理选择对照治疗。试验的统计学设计及考虑应参考ICH和国内相关统计学技术指导原则。

（二）受试者的选择

受试人群应能够充分代表目标适应症人群的患者特征。目标适应症的选择应基于研究药物的作用机制特点及疾病治疗学需求综合考虑。通常应选伴随视功能损伤的晚期AMD患者。对于晚期AMD患者，应对GA或nAMD予以区分。入选患者的视功能损伤和形态学的严重程度，应根据研究药物的作用特点、目标受试人群、和研究目的等因素综合评估后进行设计。基于眼部结构特点，应在方案中明确研究眼与非研

究眼的确定标准。

nAMD 是一种慢性疾病，可快速进展，并导致重度视力障碍，是视力丧失的主要病因之一^{【10,11】}。临床可见黄斑区脉络膜新生血管引起的出血、视网膜内、视网膜下的积液、渗出性或出血性神经上皮 / 色素上皮脱离 (Pigment Epithelial Detachment, PED) 等病变，纤维血管性盘状瘢痕是新生血管性AMD最终的结局^{【12】}。地图状萎缩 (GA) 是晚期年龄相关性黄斑变性 (AMD) 的一种非渗出性形式，表现为脉络膜血管层、视网膜色素上皮 (RPE) 和光受体功能进行性丧失。在该疾病的自然病程中，萎缩性病灶通常见于中心凹周围的黄斑，并随时间生长；病灶可能不会直接累及中心凹直至该疾病后期^{【12】}。

nAMD患者的入选标准，应考虑受试者年龄，明确适用于研究眼的眼科标准，如：研究眼存在经可靠检查方法确认的继发于AMD的活动性原发中心凹下（包括累及中心凹的旁中心凹病变）脉络膜新生血管病变；应限定早期治疗糖尿病视网膜病变研究 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS)^{【13】}测定的最佳矫正视力范围和脉络膜新生血管病变病变的面积占总病变面积的比例；等。明确1只眼为研究眼（如两只眼视力相同，可选择晶状体和眼介质最清晰，且中心凹下瘢痕或地图状萎缩数量最少的眼。如果研究眼的选择

缺乏客观基础，则根据优势眼、其他眼睛病变、及受试者偏好等因素选择）。

中期AMD患者的入选标准，需考虑玻璃疣的直径，以及与玻璃疣相关的色素异常情况。

GA患者的入选标准，应采用可靠的方法明确受试者眼底累及黄斑中心凹的地图样萎缩病变的大小、BCVA最佳矫正视力等情况。如双眼均符合入选标准，建议选择视觉功能较差的眼睛作为研究眼，其次是选择GA病变面积较大的眼睛作为研究眼。

（三）对照的选择

应根据试验的目的选择合适的对照。对于已有同类作用机制药物上市作为一线标准治疗的情况，出于伦理学考虑，通常应进行以已上市并具有充分安全性、有效性数据的标准治疗药物或治疗方法为阳性对照的临床试验。如无标准治疗，可以选择安慰剂对照。对于有创性治疗如玻璃体内注射，可以采用假注射等形式，以保证试验盲法的实施。如果选择其他对照药物，需提供支持性说明。

（四）再治疗标准的制定

如果拟评估按需给药（Pro re nata, PRN）、治疗与延展（Treat and Extend）给药等灵活治疗方案的疗效和安全性，

应在试验设计中明确给药方案与再治疗标准，并提供科学性依据。再治疗标准制定时，应考虑活动性病变的持续存在、活动性病变的重新出现，或无应答状态。

（五）研究周期和访视频率

1. 研究周期

年龄相关性黄斑变性作为一种长期的退行性病变，通常情况下疾病进展较为缓慢，新生血管存在反复发作的情况，因此在制定临床方案时应综合试验目的、主要评价指标、以及人体对药物治疗的反应等设计适宜的研究周期以评价药物的有效性和安全性。

对于确证性临床试验，研究持续时间应基于疾病进展特点及药物作用情况合理制定，以获得研究药物足够的临床有效性和安全性数据。对于疾病进展较快的nAMD病变和GA病变，研究持续时间应足以观察疗效和复发情况，通常应在12个月及以上。由于AMD为慢性疾病，基于安全性观察的需要通常需考虑更长的研究周期。对于疾病进展相对缓慢的早期AMD和iAMD，研究持续时间可长达数年。

研究周期的不同可能会产生不同的疗效结论，如短期内可显著改善终点指标，或具有长期疗效等。为得到不同的结论，通常需要进行多项独立的试验。如果一项试验是为了得

出多个结论，则需要预先制定科学合理的设计方案。

2. 访视频率

应根据不同的目标人群、不同药物特点、给药方案、有效性评价指标和安全性评价指标设计的需要综合确定试验访视频率。

（六）疗效评价

根据年龄相关性黄斑变性的病理生理学、临床症状等特点，该疾病治疗药物的疗效评价指标通常应包括功能学指标、形态学指标以及视力相关的生活质量的评估。其中，功能学指标和形态学指标为研究者评估的指标，视力相关的生活质量的评估为患者评估的指标。通过研究者和患者两方面的评估有助于更为准确地反映疗效结果。

功能学指标包括，采用ETDRS视力表评估研究眼的最佳矫正视力（Best-Corrected Visual Acuity, BCVA）较基线的改变，以及视野阈值、色觉敏感度、视觉电生理检查振幅和潜伏期等功能学指标变化。此外，阅读速度和功能性阅读独立性指数（FRI指数）可作为GA患者潜在的功能学评估指标。而低亮度和低对比度条件下的视功能缺陷可作为iAMD患者的功能学评估指标，如：低亮度最佳矫正视力、暗视下视野、低亮度视觉、暗适应障碍、Moorfields敏锐度、低亮度下的

阅读速度等。

形态学指标包括，采用光学相干断层扫描（OCT）测定的中心视网膜厚度；采用眼底镜检查、眼底照相术、眼底荧光素血管造影、眼底自发荧光等检查方法对研究眼视网膜血管的解剖状态进行评估，包括总病变面积、脉络膜新生血管面积、荧光素渗漏等评估病灶大小相对基线的变化情况。地图样萎缩面积和眼底自发荧光是GA的重要形态学终点。

视力相关生活质量的评估，可采用美国国家眼科研究所25项视觉功能问卷（National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25^[14]）来评估患者对视觉相关机能和视觉相关生活质量的感知。核心测定指标包括25个项目，含11个视觉相关子量表和1个健康总体状况项目。子量表评分包括一般视觉、眼部疼痛、近距离活动、远距离活动、社会功能、精神健康、角色困难、依赖、驾驶、色视觉和外周视觉。iAMD患者通常出现夜视症状和低亮度缺陷，并且患者报告的夜视问题的严重程度预示着由疾病由早期AMD进展到晚期AMD，且在6年内BCVA将损失 ≥ 3 行。然而目前大多数与视力相关的生活质量评估量表缺乏针对性，可用于评估iAMD患者疗效的视力相关生活质量评估量表仍待研发和验证，对此，鼓励申请人与监管机构进行沟通并提供支持性证据。

应注意，主要和关键次要有效性指标的选择必须是经过临床试验验证的、学术界公认的终点指标（如采用ETDRS视力表，VFQ-25视功能量表等评估的终点）。确证性临床试验方案设计中选择的主要眼底影像学检查评估的形态学疗效指标（如眼底彩照、荧光素血管造影、脉络膜血管造影、光学相干断层扫描、自发荧光等）应由读片中心统一评估以保证数据的一致性与标准解读。并且，在试验开始之前，所有研究人员、操作人员、评估人员均应经过系统专业培训和资格认证（如视力评估认证、眼底影像学检查认证等），并应对视力检查室、仪器设备、系统、软件等评估方法和工具进行验证。

随着科学技术的不断进步，申请人应尽可能采用更为先进、可靠的检查设备、工具和方法，对药物疗效进行评价。当采用新方法进行评价时，需进行评估和验证，并提供支持性证据。

1. 探索性临床试验疗效指标

探索性试验阶段可以对多种疗效指标进行研究，如BCVA较基线改善的字母数，或平均中心视网膜厚度、渗漏面积等OCT或FA影像学指标，或NEI VFQ-25视功能量表、地图样萎缩面积、低亮度下BCVA视力、阅读速度等，可根据药物的特点及目标适应症人群选择相应的疗效指标进行充分

的探索，为后期确证性试验提供充分的信息和依据。

2. 确证性临床试验疗效指标

在确证性临床试验中，主要疗效指标应选择已有公认的准则和标准、能高效且可信地反映患者真正获益的疗效指标，应尽量客观且可量化。确证性试验是根据试验的主要目的直接提出并事先定义假设，在试验完成后进行检验的对照试验。通常，通过确证性试验提供支持新药上市的有效性和安全性的有力证据。

目前，对AMD的药物研发主要集中于晚期AMD，所以以下讨论主要针对晚期AMD。但随着医学科技的进展，将来如有针对早期和中期AMD治疗的研究药物，则其疗效评价的重点应关注如何降低中期AMD向晚期AMD的发生情况以及延缓疾病的进展。

主要疗效终点：

通常，应采用具有临床意义的功能性变化指标作为主要疗效终点。测量终点的方法应经过验证，以确保该方法具有足够的检测疗效的可靠性和敏感性。特殊情况下，如拟采用形态学指标，应说明理由并提供该指标与视功能获益相关关系的证据。

对于nAMD，建议采用根据早期治疗糖尿病视网膜病变

研究视力表评估的“最佳矫正视力较基线改善的平均字母数变化”作为主要疗效终点。通常“最佳矫正视力较基线改善15个字母”被认为是具有显著临床意义的改善,故也可基于研究目的,对照的设计,考虑选择“最佳矫正视力较基线改善15个字母的受试者百分比”作为关键次要疗效终点或联合疗效终点之一,以充分评估疗效平均改善情况及疗效改善的程度。

对于GA,目前尚缺乏经过验证的疗效评价指标,鼓励申请人与监管机构就疗效指标的选择进行沟通并提供支持性证据。根据科学技术和方法学研究进展,首选功能性指标作为主要疗效指标。如采用形态学指标(黄斑区地图样萎缩面积的改变等)作为主要疗效指标,则需提供该形态学指标与具有临床意义的功能性获益之间相关的证据。同时,临床视功能的改善应作为关键的次要疗效指标。申请人须在次要终点中证明药物治疗对于患者的功能性获益,如微视野检查,阅读速度和功能性阅读独立性指数(FRI指数)等^[15]。考虑到GA的特性和大部分患者中心凹萎缩,采用最佳矫正视力可以获得某些地图样萎缩亚组的信息。

主要疗效指标评价和随访的时间点的选择应根据疾病病程、药物作用至观察到明确疗效所需要的时间、对照药物的作用时间及效果等进行综合考虑。基于nAMD和GA疾病进展、药物作用特点等,通常应选择不低于12个月作为主要疗

效评价的时间点。

次要疗效终点：

次要疗效终点应可用于评估其他可能与主要目的有关的支持性指标或者是与次要目的有关的疗效指标，通常应选择与AMD疾病直接相关，具有临床意义的疗效指标。

对于新生血管性AMD，可考虑的次要有效性指标包括：

(1) 视功能指标：根据ETDRS视力表评估，最佳矫正视力较基线改善大于5、10、15个字母，最佳矫正视力较基线丧失小于5、10、15个字母的患者百分比；最佳矫正视力改善大于等于30个字母的百分比（必要时）；视力达到20/40或更佳的受试者比例；视力达到20/200或更佳的比例；等。

(2) 视网膜形态学指标：根据光学相干断层扫描评估，中央视网膜厚度（**Central Retinal Thickness, CRT**）相对于基线的变化；脉络膜新生血管面积相对于基线的变化；根据荧光素眼底血管造影评估，荧光素渗漏完全消退的比例、荧光素渗漏面积相对于基线的变化、总损伤面积相对于基线的变化、视网膜内无积液的患者比例、视网膜下无积液的患者比例等。

(3) 视力相关生活质量评估：美国国家眼科研究所25项视觉功能问卷量表总评分相对于基线的变化；美国国家眼科

研究所25项视觉功能问卷量表（近距离运动、远距离活动、视力依赖性等）评分相对于基线的变化；等。

（七）安全性评价

年龄相关性黄斑变性为慢性疾病，通常需长期给药治疗，故该疾病治疗药物的安全性研究患者人群的暴露程度应遵循ICH E1《对非危及生命的疾病的长期治疗药物进行临床安全性评估的人群暴露程度》的建议。需要获得短期对照研究以及长期对照和/或开放研究的数据。

安全性指标的设计应基于对研究药物作用机制特点、给药途径（如玻璃体内注射、缓释制剂植入物等）、局部和系统吸收情况、非临床安全性信息、同类药物已知安全性信息和潜在风险等综合评估后确定。

通常需同时评估眼局部安全性和全身安全性。安全性指标包括：死亡、严重不良事件和不良事件、临床实验室检查（血液学、血生化、尿液）、眼内压（Intra Ocular Pressure, IOP）监测、生命体征、心电图（Electrocardiogram, ECG）、眼科检查（眼内压测定、间接检眼镜、裂隙灯活组织显微镜检查等）等。根据研究作用机制、药代等药物特点，必要时评估药物对凝血功能的影响，以及动脉血栓栓塞事件，眼内注射相关的眼局部不良事件等的发生情况。

对于特殊给药途径（如：玻璃体内注射或植入）的研究药物，应尽可能分析不良事件、具有临床意义实验室检查异常、眼科检查异常等的发生是与研究药物本身相关，还是与给药操作相关。对于操作相关安全性风险，试验中应制定合理的风险控制措施，如参照国际或国内相关标准制定标准操作流程，并培训相关研究人员。

应记录不良事件发生的严重程度、发生频率、转归，通过评估与药物剂量和治疗持续时间相关的变化等来评估与药物的相关性。由于眼科疾病的特殊性，在收集眼部不良事件和严重不良事件时应同时包括研究眼（即根据入选/排除标准选择的接受研究治疗的眼）和对侧眼。

在计划长期给药的临床试验中，应基于安全保障的需要，考虑是否有必要建立独立的数据监查委员会（**Independent Data Monitoring Committee, IDMC**），以审查研究期间报告的安全性事件，包括可能的血栓栓塞事件（心肌梗塞、中风和血管死亡）等，并提供建议。

对于生物制剂，应采用经过验证的方法评估药物的免疫原性反应（抗药抗体的检测等），并分析免疫原性反应对药物药代动力学、药效动力学、疗效和安全性的影响。

（八）补救治疗与合并用药

需在研究方案中预先明确是否允许使用针对疾病人群的补救治疗。如果允许使用，还应在方案中明确规定实施补救治疗的标准（如视力下降或眼底病灶活动的情况等）、补救治疗的种类和给药方案、如何处理接受补救治疗的受试者以及如何分析接受补救治疗后的试验数据。

补救治疗的标准，应涉及距离上次给药的时间间隔，中央视网膜厚度较先前最低值的增加情况，与既往最佳字母评分相比的视力下降情况，是否有复发、新发或持续性积液，新发的经典型新生血管形成，以及根据荧光素眼底血管造影发现是否存在新的或持续性渗漏、或新的黄斑出血等。

方案中应明确是否有合并治疗，包括研究眼和非研究眼合并治疗的情况，如有，应基于药物作用特点等，明确允许使用的治疗和禁止使用的治疗，以避免影响疗效和安全性的评价。

四、中英文词汇对照

| | |
|-------------|---|
| 年龄相关性黄斑变性 | age-related macular degeneration, AMD |
| 中期年龄相关性黄斑变性 | Intermediate Age-Related Macular Degeneration, iAMD |
| 动脉血栓栓塞事件 | Arterial thromboembolic events, ATE |
| 最佳矫正视力 | Best-corrected visual acuity, BCVA |

| | |
|------------------------|--|
| 脉络膜新生血管 | Choroidal neovascularization, CNV |
| 中央视网膜厚度 | Central Retinal Thickness, CRT |
| 心电图 | Electrocardiogram, ECG |
| 估计目标 | Estimand |
| 早期治疗糖尿病视网 膜病变研究 | Early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS |
| 荧光素眼底血管造影 | Fundus fluorescein angiography, FFA |
| 地图样萎缩 | Geographic Atrophy, GA |
| 国际人用药品注册技 术协调会 | The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH |
| 独立的数据监查委员 会 | Independent Data Monitoring Committee, IDMC |
| 白介素1b | Interleukin-1b, IL-1b |
| 白介素6 | Interleukin-6, IL-6 |
| 眼内压 | Intra Ocular Pressure, IOP |
| 低亮度最佳矫正视力 | low luminance best-corrected visual acuity, LL -BCVA |
| 新生血管性年龄相关 性黄斑变性 | neovascular age-related macular degeneration, nAMD |
| 美国国家眼科研究所 25项视觉功能问卷 | National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25 |

| | |
|----------|--|
| 光学相干断层扫描 | Optical Coherence Tomography, OCT |
| 药效学 | Pharmacodynamics, PD |
| 色素上皮脱离 | Pigment epithelial detachment, PED |
| 光动力疗法 | Photodynamic therapy, PDT |
| 药代动力学 | Pharmacokinetics, PK |
| 按需给药 | Pro re nata, PRN |
| 视网膜色素上皮 | Retinal pigment epithelium, RPE |
| 治疗与延展 | Treat and Extend |
| 血管内皮生长因子 | Vascular endothelial growth factor, VEGF |
| 视力 | Visual acuity, VA |

五、参考文献

1. Liang, Y.B., et al., *Prevalence and Causes of Low Vision and Blindness in a Rural Chinese Adult Population: The Handan Eye Study*. *Ophthalmology*, 2008. **115**(11): p. 1965-1972.e1.
2. Xu, L., et al., *Causes of Blindness and Visual Impairment in Urban and Rural Areas in Beijing: The Beijing Eye Study*. *Ophthalmology*, 2006. **113**(7): p. 1134.e1-1134.e11.
3. Yang, K., et al., *Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in a Rural Chinese Population: The Handan Eye Study*. *Ophthalmology*, 2011. **118**(7): p. 1395-1401.

4. Ye, H., et al., *Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in an Elderly Urban Chinese Population in China: The Jiangning Eye Study*The Jiangning Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014. **55**(10): p. 6374-6380.

5. Flaxel, C. J., Adelman, R. A., Bailey, S. T., et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127(1):P1-P65. doi: 10.1016/j.optha.2019.09.024.

6. NMPA, 药物临床试验的一般性考虑指导原则. 2017. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300278.html>

7. NMPA, 药物临床试验的生物统计学指导原则. 2016. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=272>

8. NMPA, 化学药物临床药代动力学研究技术指导原则. 2005. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=2070>

9. NMPA, 药物相互作用研究指导原则. 2012. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=147>

10. Rupert R A Bourne et al., *Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis* *Lancet Glob Health* 2013; **1**:e339-49

11. Wan Ling Wong et al., *Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis* Lancet Glob Health 2014;2: e106–16

12. Chen, S.-J., et al., *Prevalence and Associated Risk Factors of Age-Related Macular Degeneration in an Elderly Chinese Population in Taiwan: The Shihpai Eye Study*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2008. **49**(7): p. 3126-3133.

13. Ferris F.L., 3rd, Kassoff A., Bresnick G.H., Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. Am J Ophthalmol.1982;94:91–96.

14. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD, National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol.2001;119:1050– 1058.

15. Karl Csaky, Frederick Ferris III, Emily Y Chew et al, Report From the NEI/FDA Endpoints Workshop on Age-Related Macular Degeneration and Inherited Retinal Diseases. Invest

Ophthalmol Vis Sci. 2017 Jul 1;58(9):3456-3463.
doi:10.1167/iovs.17-22339.