

受理号：CQZ2300716

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：生物可吸收雷帕霉素洗脱冠脉支架系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：上海微创医疗器械（集团）有限公司

国家药品监督管理局
医疗器械技术审评中心

目 录

基本信息.....	3
一、 申请人名称.....	3
二、 申请人住所.....	3
三、 生产地址.....	3
技术审评概述.....	4
一、 产品概述.....	4
二、 临床前研究概述	5
三、 临床评价概述.....	9
四、 产品受益风险判定	9
综合评价意见.....	20

基本信息

一、申请人名称

上海微创医疗器械（集团）有限公司

二、申请人住所

中国（上海）自由贸易试验区张东路1601号

三、生产地址

中国（上海）自由贸易试验区牛顿路501号、中国（上海）
自由贸易试验区张东路1601号、中国（上海）自由贸易试验
区张东路1661号E楼地下1层A区

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由药物支架和输送系统组成。支架由支架基体、显影标记、药物涂层三部分组成。其中支架基体材料为左旋聚乳酸（PLLA），在支架近远端各有一个显影标记物，药物涂层由雷帕霉素和外消旋聚乳酸（DL-PLA）组成，药物为雷帕霉素，于支架外表面单面喷涂，剂量密度 $4\mu\text{g}/\text{mm}$ ，载药量 $43.33\mu\text{g}-154.66\mu\text{g}$ 。输送系统为快速交换式球囊扩张导管。辐照灭菌，一次性使用。

(二) 产品适用范围

适用于冠脉原发病变引致的缺血性心脏病患者，用以改善冠状动脉腔内直径，病变长度小于25mm，参考血管直径为2.5-4.0mm。

(三) 型号/规格

表 1 产品型号/规格表

FF2513	FF2518	FF2523	FF2529
FF2713	FF2718	FF2723	FF2729
FF3013	FF3018	FF3023	FF3029
FF3213	FF3218	FF3223	FF3229
FF3513	FF3518	FF3523	FF3529
FF3713	FF3718	FF3723	FF3729
FF4013	FF4018	FF4023	FF4029

(四) 工作原理

产品通过输送系统输送至靶病变后，通过球囊充压扩张支架，扩张原发冠状动脉血管狭窄，涂层中雷帕霉素药物缓释释放，目的是抑制平滑肌细胞过度增殖。外消旋聚乳酸（DL-PLA）涂层载体和左旋聚乳酸（PLLA）支架基体可逐步生物降解和吸收，最终代谢产物为二氧化碳和水。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

1. 产品技术要求研究

产品技术要求研究项目如表 2 所示。

表 2 产品技术要求研究项目摘要

序号	项目	结果
支架		
1	外观	合格
2	抗挤压性能	合格
3	支架轴向回缩率和径向回缩率	合格
4	支架空白表面积	合格
5	弯曲打折	合格
6	支架壁厚	合格
7	支架杆宽度	合格
8	支架显影点腐蚀敏感性	合格
9	支架长度和直径关系	合格
10	支架直径和球囊充盈压力关系	合格
11	支架单体（丙交酯）残留	合格
12	支架重金属含量和催化剂残留（Sn）	合格
13	支架分子量分布	合格
14	支架溶剂残留	合格
15	支架水分残留	合格
16	支架甲苯残留	合格

输送系统		
17	外观	合格
18	尺寸	合格
19	末端头端	合格
20	耐腐蚀性	合格
21	峰值拉力	合格
22	无泄漏	合格
23	连接件（座）	合格
24	导丝腔滑爽性	合格
25	侧孔	合格
药物涂层		
26	药物鉴别	合格
27	药物有效性	合格
28	支架载药量	合格
29	药物释放率	合格
30	涂层药物均匀性	合格
31	涂层牢固度（微粒）	合格
32	溶剂残留量	合格
系统整体部分		
33	外观	合格
34	尺寸	合格
35	推送性能	合格
36	轮廓效应/喇叭口	合格
37	支架抗脱载能力（移除力）	合格
38	球囊充压/卸压时间	合格
39	球囊额定爆破压（最大推荐充盈压力，RBP）	合格
40	球囊疲劳：充起时无泄漏和损坏	合格
41	“狗骨头”效应	合格
42	模拟使用/贴壁性	合格
43	显影点的牢固性	合格
44	止血性	合格
45	扩张一致性	合格
46	扭转结合强度	合格
47	还原物质	合格
48	重金属	合格
49	pH 值	合格

50	蒸发残渣（不挥发物）	合格
51	紫外吸光度	合格
52	无菌	合格
53	细菌内毒素	合格

2.产品性能评价

依据产品技术要求，申请人提供了产品技术要求性能指标的制定依据，并进行了相应的性能研究。产品性能评价还包括应力应变分析、支架疲劳耐久性、涂层耐久性和微粒产生、MRI兼容性研究、支架体外降解性能研究、支架体内外降解性能相关性研究、药物涂层完整性、药物纯度、药物涂层厚度、药物释放体内外相关性研究、与术中液体相容性等药物涂层相关性能研究、支架主体和涂层关键材料的理化性能研究、灭菌对支架聚合物影响研究、支架主体关键工序工艺研究、药物涂层工艺研究、压握工艺研究、辐照灭菌等研究，结果表明产品符合设计输入要求。

（二）生物相容性

该产品包括支架和输送系统两个部分，其中支架为植入器械，与循环血液长期接触，能够在人体进行降解；输送系统为外部接入器械，与循环血液短期接触。申请人依据 GB/T 16886 系列标准进行了生物相容性评价，支架的生物学试验包括血液相容性、细胞毒性、急性全身毒性、皮内刺激、迟发型超敏反应、植入、遗传毒性、亚慢性毒性；输送系统的生物学试验包括血液相容性、细胞毒性、

急性全身毒性、皮内刺激、迟发型超敏反应；支架系统的热原生物学试验，并针对不同降解阶段的降解产物进行了化学表征并提供了毒理学评价。综上，产品的生物相容性风险可接受。

(三) 灭菌

该产品无菌状态提供，采用辐照灭菌。申请人提供了灭菌适用性、灭菌确认报告，证明无菌保证水平为 10^{-6} ，灭菌后产品性能符合要求。

(四) 产品有效期和包装

该产品储运温度为 $2-8^{\circ}\text{C}$ ，货架有效期为 1 年。申请人提供了有效期的验证报告，验证实验为实时老化验证，包括产品稳定性验证、模拟运输试验验证、包装完整性验证。

(五) 动物研究

为考察支架体内植入后的安全性和降解性，使用猪为动物模型共进行了 3 项动物试验。

1. 第 1 项动物试验为对照实验，通过冠状动脉造影、光学相干断层扫描（OCT）和组织病理切片等分析支架植入后的安全性。

2. 第 2 项动物试验为评估降解性能和长期安全性的动物试验，用冠状动脉造影、光学相干断层扫描（OCT）、组织病理切片、凝胶渗透色谱法（GPC）等手段分析植入后聚合物支架的长期安全性和降解性能，评估时间点包括 1D、3D、

1M、3M、9M、12M、18M、24M、30M、36M、42M、48M，评估终点主要包括内皮化程度、支架聚合物降解情况、血栓形成情况等。

3.第3项动物试验为药代动力学及局部组织药物代谢研究。

三、临床评价概述

申请人选择临床试验路径进行临床评价，临床试验的目的为评价生物可吸收雷帕霉素洗脱冠脉支架系统的安全有效性，提交了 FUTURE-II 随机对照研究和 FUTURE-III 单组目标值研究。

(一) FUTURE-II

临床试验目的是评价申报产品用于扩大原发性冠状动脉狭窄直径的临床有效性和安全性，选择国内已上市 XIENCE 依维莫司洗脱冠状动脉支架系统（国械注进 20193130313）为对照器械。临床试验采用随机、平行对照、非劣效设计。

1. 试验方案

临床试验在 28 家临床机构开展，计划入组 430 例受试者，实际入组 433 例受试者，其中，FAS 集试验组 215 例，对照组 218 例；造影随访（QCA）试验组 188 例，对照组 191 例；QCA PPS 集试验组 184 例，对照组 186 例；SS 集试验组 215 例，对照组 218 例。

临床试验的主要有效性评价指标为 12 个月的病变节段内晚期管腔丢失，主要次要终点为支架丝内膜覆盖百分比。次要评价指标为 12 个月的靶病变失败（TLF，包括心源性死亡、靶血管相关的心肌梗死及缺血驱使的靶病变血运重建）、患者相关复合终点（PoCE，包括全因死亡、所有心肌梗死以及任何血运重建）、器械成功（支架植入后术后目测残余狭窄 < 30%且 TIMI3 级血流）、病变成功、临床成功、ARC 定义的支架血栓事件、其他终点（死亡、心肌梗死、冠脉血运重建、心绞痛事件、术后用药情况）；安全性评价指标为不良事件率。申请人提交了随访 3 年的报告，总随访时间为 5 年。

2. 试验结果

（1）主要评价指标

主要终点分析（按病变）：QCA FAS 集中，试验组的 12 个月病变节段内晚期管腔丢失均值（±标准差）为 0.17(±0.27) mm，对照组的 12 个月病变节段内晚期管腔丢失均值（±标准差）为 0.18（±0.37）mm，95%置信区间为[-0.07, 0.06]mm（ $p < 0.0001$ ）；QCA PPS 集中，试验组的主要终点为 0.17±0.27mm，对照组的主要终点为 0.19±0.37mm，95%置信区间为[-0.07, 0.06]mm（ $p < 0.0001$ ）。非劣效假设成立。

主要终点分析（按受试者）：QCA FAS 集中，试验组的 12 个月病变节段内晚期管腔丢失均值（±标准差）为 0.17（±0.27）mm，对照组的 12 个月病变节段内晚期管腔丢失均

值 (\pm 标准差) 为 $0.18 (\pm 0.37)$ mm, 95%置信区间为 $[-0.07, 0.06]$ mm ($p < 0.0001$); QCA PPS 集中, 试验组的主要终点为 0.17 ± 0.27 mm, 对照组的主要终点为 0.19 ± 0.37 mm, 95%置信区间为 $[-0.07, 0.06]$ mm ($p < 0.0001$)。非劣效假设成立。

主要次要终点分析(支架丝水平者): 试验组的支架丝内膜覆盖率为 99.3%(6817/6868), 对照组为 98.8%(7558/7653), 差值 0.8%, 95%置信区间为 $[-0.5\%, 2.1\%]$ ($p < 0.0001$)。

(2) 次要评价指标

12 个月的靶病变失败 (TLF, 包括心源性死亡、靶血管相关的心肌梗死及缺血驱使的靶病变血运重建) 试验组和对照组分别为 1.9%和 3.2%, 两组间无统计学差异。

患者相关复合终点 (PoCE, 包括全因死亡、所有心肌梗死以及任何血运重建) 试验组和对照组分别为 8.0%和 7.9%, 两组间无统计学差异。

器械成功 (支架植入后术后目测残余狭窄 $< 30\%$ 且 TIMI3 级血流) 试验组和对照组分别为 99.6%和 100%, 两组间无统计学差异。

病变成功试验组和对照组分别为 100%和 100%, 两组间无统计学差异。

临床成功试验组和对照组分别为 99.1%和 100%, 两组间无统计学差异。

ARC 定义的支架血栓事件试验组和对照组均为 0%, 两

组间无统计学差异。

其他终点包括死亡、心肌梗死、冠脉血运重建、心绞痛事件,试验组和对照组分别为 0%和 0.5%、0.9%和 0.5%、7.5%和 7.4%、7.0%和 6.9%,两组间均无统计学差异。

(3) 安全性评价指标

术后 1 年试验组不良事件发生率为 69.3%, 对照组不良事件发生率为 68.8%, 两组间无统计学差异。

(二) FUTURE-III

1. 试验方案

临床试验在 61 家临床机构开展, 入组 1205 例受试者, 其中, FAS 集 1204 例, PPS 集 1190 例, SS 集 1204 例。临床试验的主要评价指标为 12 个月的靶病变失败, 安全性评价指标为 12 个月的不良事件发生率; 次要评价指标为 12 个月的器械成功、病变成功、临床成功、器械相关复合终点 (DoCE) 发生率、受试者相关复合终点 (PoCE) 发生率、死亡率、心肌梗死发生率、靶病变血运重建发生率、靶血管血运重建发生率、任何冠脉血运重建发生率、ARC 定义支架血栓发生率、心绞痛发生率。

2. 试验结果

(1) 主要有效性评价指标

主要有效性评价指标: FAS 集, 靶病变失败率为 2.57%, 95%置信区间为[1.76%, 3.63%], 上限低于预设的目标值 6.6%;

PPS 集，靶病变失败率为 1.93%，95%置信区间为[1.23%，2.89%]，上限低于预设的目标值 6.6%。假设成立。

（2）次要评价指标

FAS 集即刻器械成功、病变成功、临床成功分别为 99.92%、100%和 99.17%，12 个月的器械相关复合终点(DoCE)发生率 1.92%，受试者相关复合终点(PoCE)发生率 4.01%，死亡率 0.42%，心肌梗死发生率 1.01%，靶病变血运重建发生率 0.92%，靶血管血运重建发生率 1.34%，任何冠脉血运重建发生率 2.77%，ARC 定义支架血栓发生率 0.0%，心绞痛发生率 11.57%。

PPS 集即刻器械成功、病变成功、临床成功分别为 100%、100%和 99.16%，12 个月的器械相关复合终点(DoCE)发生率 1.93%，受试者相关复合终点(PoCE)发生率 4.03%，死亡率 0.42%，心肌梗死发生率 1.01%，靶病变血运重建发生率 0.93%，靶血管血运重建发生率 1.35%，任何冠脉血运重建发生率 2.78%，ARC 定义支架血栓发生率 0.0%，心绞痛发生率 11.47%。

（3）安全性评价指标

不良事件发生率为 71.84%，SAE 发生率为 19.35%，器械相关严重不良事件发生率为 1.11%。

综上，申请人提供的临床评价资料符合目前的临床审评要求。

四、产品受益风险判定

该产品临床使用为适用人群带来的主要受益为改善有症状冠状动脉疾病患者的管腔直径，主要风险包括 PCI 术中常见的风险及术后支架内血栓、心肌梗死、死亡等事件。

根据申请人提供的申报资料，经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品的上市为适用人群带来的受益大于风险。为保证器械安全，基于对主要剩余风险的规避，需在说明书中提示以下信息。

（一）产品适用范围

适用于冠脉原发病变引致的缺血性心脏病患者，用以改善冠状动脉腔内直径，病变长度小于 25mm，参考血管直径为 2.5-4.0mm。

（二）警示及注意事项

1. 支架植入术需在有条件能立即实施冠脉搭桥手术的医院中进行。

2. 不要和不同材料的支架合并使用。

3. 不要使用乙碘或低碘类造影液。

4. 产品不可与有机溶剂（如酒精）、去污剂等接触。

5. 目前没有多个支架（3 个及 3 个以上）使用的临床数据，暂时无法评估其临床安全性。

6. 生物可吸收支架用于病变部位预先放射治疗的病人的安全性和有效性还没有建立。

7.还没有试验证明使用动脉粥样硬化斑块切除器械（定向冠脉内斑块切除导管，冠脉旋切导管）或激光成形术与生物可吸收支架植入联合使用的安全性和有效性。

8.对于孕妇使用生物可吸收雷帕霉素洗脱冠脉支架系统没有足够的临床试验。

9.对哺乳期妇女实施植入支架手术之前，应充分考虑植入支架对哺乳期妇女的风险和受益。

10.还没有临床试验证实生物可吸收支架对于低于 18 岁以下的未成年人的安全性和有效性。

11.已知有几种药物对雷帕霉素的代谢有影响，其他药物的相互作用可以从已知的代谢效果中推测出来。雷帕霉素的代谢受 cytochrome P450 IIIA4 (CYP3A4) 和 P-glycoprotein 的酶抑制作用。在决定对服用可能与雷帕霉素相互作用的药物的病人植入生物可吸收支架，或对近期植入了生物可吸收支架的患者药物治疗时，应考虑药物相互作用的潜在影响。还没有试验证实药物相互作用对植入生物可吸收支架的安全性和有效性的影响。

12.接受过肺移植的病人而口服雷帕霉素进行治疗的鲜有报告。对血管而言，近期植入生物可吸收支架的雷帕霉素的浓度可能比全身浓度高好几倍，因此，应对生物可吸收支架的存在而危害冠脉吻合术疗效的可能性给予考虑，在现有的临床试验中尚未发现相关事件。

13.在肾移植患者中，病人的血清中的胆固醇和甘油三酸酯会由于口服雷帕霉素而升高，并且有一些病例需要治疗，这种效应存在浓度依存性。如果根据说明书进行使用，因植入生物可吸收支架而产生的雷帕霉素系统浓度将远远低于口服雷帕霉素，但是这些浓度对血脂的长期影响还是未知数。

14.非临床测试表明，在下列条件下，生物可吸收支架可安全地进行核磁共振检查（MRI）：（1）静态磁场强度不大于3T；（2）空间磁场梯度不大于36T/m；（3）在3T下，最大全身平均比吸收率（SAR）为2.0W/kg或更低，持续15分钟的扫描。非临床测试中，在静态磁场强度为3T的环境下，当磁场空间梯度达到6.808T/m时，支架偏转角度为1°；在0°-360°范围内夹角每变换10°测量，最大磁致扭矩为 $1.25 \times 10^{-5} \text{N} \cdot \text{m}$ ，小于重力引起的最大扭矩（ $5.52 \times 10^{-4} \text{N} \cdot \text{m}$ ）。非临床测试中，在磁场强度为3T的环境中，在最大全身平均比吸率（SAR）为2.0W/kg的条件下持续扫描15分钟，支架升温小于1.17°C。非临床测试中，在磁场强度为3T的环境中，支架长度方向上产生的最大影响干扰支架轴线平行于主磁场时，最大伪影宽度为1.49mm；支架直径方向上产生的最大影像干扰为支架轴线垂直于主磁场时，最大伪影宽度为1.08mm；（伪影宽度=（伪影尺寸-样品尺寸）/2）。临床测试中，因测试因子有差异，磁共振图像的质量可能会受到影响。

15.支架操作注意事项：（1）勿将支架从输送系统上取下

来——这会损伤支架和/或引起支架栓塞。支架系统要作为一个整体进行操作；（2）植入之前不要碰触支架；（3）在输送系统到达目标病变之前，不要回抽球囊；（4）操作时特别小心不要以任何的方式将支架从球囊上脱离，这在将支架系统从包装的盘管中取出、穿上导引导丝，以及通过旋转式止血阀的孔向前推进时尤其重要；（5）勿用手把持支架（如用手指旋转装载在球囊上的支架），否则可能会使支架松动从而导致支架脱载；（6）只能使用合适的方式扩张球囊。勿用气体或其他任何气态物质扩张球囊，这会导致支架释放困难和展开不均匀。

16.植入支架注意事项：（1）在支架释放之前不要提前扩张球囊；（2）使用导引导管的内腔尺寸必须与支架系统匹配；（3）在支架完全扩开之前，不要回抽球囊，这会导致支架从球囊上过早脱载；（4）在正常情况下，输送器充分扩开支架，球囊不破裂，但当球囊加压后膨胀不一致，即球囊远端部分远远超过支架部分的膨胀程度时，球囊远端部分对支架产生的轴向剪切力会导致球囊拴住支架，需要外科手术取出。万一球囊破裂，应撤出系统，如有必要，通过导引导丝交换一个新的球囊导管来完成支架的扩张；（5）植入支架可能会引起支架部分的远端和/或近端血管夹层，从而导致血管紧急闭塞，需要借助其他介入治疗（CABG，进一步扩张，再次植入支架及其他的介入治疗）；（6）支架在血管中没有到达正确的

病变部位之前，不要扩张支架（见注意事项——支架/系统回撤注意事项）；（7）植入支架可能会累及侧支血管；（8）在球囊扩张过程中应监视球囊压力，不要超过产品标签上标明的球囊额定爆破压力，否则可能会导致球囊破裂，引起内膜损伤和动脉夹层；（9）不要尝试用导引导管回拉未完全扩张的支架，这可能会导致支架从球囊上脱载。整个系统要作为一个整体回撤（见注意事项——支架/系统回撤注意事项）；（10）支架取出方法（使用其他导丝，诱捕器和/或钳子）可能引起动脉系统和/或血管穿刺部位额外损伤，引起的并发症可能包括出血、血肿或假性动脉瘤；（11）确保支架完全覆盖病变部位，保证支架与血管壁间没有缝隙；（12）植入过程中避免扭转导管。

17. 支架/系统回撤注意事项：在接近病变之前或支架植入之前撤回支架系统的任何时候遇到任何异常阻力，都应将整个系统作为一个整体撤出。当整个系统作为一个整体回撤时：不要将输送系统缩回导引导管内；将导引导丝推送到尽可能安全的冠脉血管末梢；旋紧止血阀，以保证支架系统与导引导管连为一体，将导引导管和支架系统作为一个整体回撤。如果不按上述步骤操作，或对支架系统施加额外的力，可能会导致支架脱落或支架或输送系统的损伤。如果为了接下来的手术，需要将导引导丝保留在原病变位置，则将除导丝外的其他系统作为整体一起回撤。

18.植入手术后注意事项：当血管内超声（IVUS）导管、冠脉导引导丝或球囊导管穿过刚刚植入的支架时，一定要小心，以防破坏支架的结构。

（三）禁忌证

生物可吸收雷帕霉素洗脱冠脉支架系统对以下患者禁止使用：对聚乳酸、铂、雷帕霉素及其衍生物过敏或抵抗者；无法接受抗血小板或抗凝治疗的患者；对造影剂过敏患者；病变血管直径 $< 2.5\text{mm}$ 或 $> 4.0\text{mm}$ ；不能成功预扩张的严重钙化病变和极度扭曲病变，支架无法进行准确的输送和展开；无保护的左主干病变患者。

综合评价意见

该产品属于创新医疗器械（创新审查受理号：CQTS1600006）。申请人的注册申报资料符合现行要求。依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 739 号）、《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第 47 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经对申请人提交的注册申报资料进行系统评价，申报产品符合安全性、有效性的要求，符合现有认知水平，建议准予注册。

2024 年 07 月 24 日