

受理号：CQZ1800661

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：椎动脉雷帕霉素靶向洗脱支架系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：微创神通医疗科技（上海）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.....	6
三、临床评价概述.....	13
四、产品受益风险判定.....	16
综合评价意见.....	23

基本信息

一、申请人名称

微创神通医疗科技（上海）有限公司

二、申请人住所

上海市浦东新区广丹路 222 弄 16 幢

三、生产地址

上海市浦东新区广丹路 222 弄 16 幢

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

椎动脉雷帕霉素靶向洗脱支架系统为球囊扩张式药物支架系统，由预装的药物支架和输送系统组成。支架采用 L605 钴基合金作为金属支架平台，经激光切割而成，外表面刻有凹槽。药物涂层由雷帕霉素 (Rapamycin) 和可降解的外消旋聚乳酸 (PDLLA) 组成，储存在凹槽内。输送系统为快速交换式的球囊扩张导管。环氧乙烷灭菌，产品一次性使用。货架有效期 2 年。

(二) 产品适用范围

本产品适用于症状性椎动脉颅外段狭窄的治疗。

(三) 型号/规格

产品的型号规格见下表 1。

表 1 型号规格表

型号规格	标称压力下支架内径 (mm)	标称压力下支架长度 (mm)
V2213	2.25	13
V2513	2.5	13
V2713	2.75	13
V3013	3.0	13

型号规格	标称压力下支架内径 (mm)	标称压力下支架长度 (mm)
V3513	3.5	13
V4013	4.0	13
V2216	2.25	16
V2516	2.5	16
V2716	2.75	16
V3016	3.0	16
V3516	3.5	16
V4016	4.0	16
V2218	2.25	18
V2518	2.5	18
V2718	2.75	18
V3018	3.0	18
V3518	3.5	18
V4018	4.0	18
V2221	2.25	21
V2521	2.5	21
V2721	2.75	21
V3021	3.0	21

型号规格	标称压力下支架内径 (mm)	标称压力下支架长度 (mm)
V3521	3.5	21
V4021	4.0	21
V2223	2.25	23
V2523	2.5	23
V2723	2.75	23
V3023	3.0	23
V3523	3.5	23
V4023	4.0	23

(四) 工作原理

椎动脉雷帕霉素靶向洗脱支架系统采用微创介入治疗方法，使用时在医学影像设备的监护下，通过输送系统将支架送至靶病变部位，通过充盈球囊扩开支架，扩张椎动脉血管狭窄；涂层中雷帕霉素药物缓释释放，抑制平滑肌细胞过度增殖，改善血流。PDLLA 消旋聚乳酸完成药物载体的作用后，最终降解为二氧化碳和水。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

1. 产品技术要求研究

技术要求研究项目如表 2 所示：

表 2 技术要求研究摘要

序 号	研究项目	验证结论
支架		
1	外观	合格
2	支架尺寸、凹槽尺寸	合格
3	可视性	合格
4	抗挤压性能	合格
5	轴向回缩率和径向回缩率	合格
6	腐蚀敏感性	合格
7	金属支架材料化学成分、显微组织	合格
8	支架空白表面积	合格
9	疲劳性能	合格
药物涂层		
10	药物鉴别和含量（药物鉴别、药物有效性、支架载药量）	合格
11	药物释放率	合格
12	涂层药物均匀性	合格
13	药物涂层支架上聚乳酸的分子量	合格

14	涂层牢固度（微粒）	合格
15	溶剂残留量	合格
16	聚乳酸体外加速降解	合格
输送系统		
17	外观	合格
18	尺寸	合格
19	尖端构型	合格
20	耐腐蚀性	合格
21	断裂力	合格
22	无泄漏和损坏	合格
23	连接件（座）	合格
24	导丝腔滑爽性	合格
25	球囊标记的射线可探测性	合格
26	水合性	合格
27	导丝口抗弯折性能	合格
28	还原物质	合格
29	重金属	合格
30	酸碱度	合格
31	蒸发残渣	合格

32	紫外吸收度	合格
支架系统		
33	外观	合格
34	尺寸	合格
35	推送性能	合格
36	弯曲-扭结	合格
37	轮廓效应/喇叭口	合格
38	支架抗脱载能力	合格
39	球囊充压/卸压时间	合格
40	球囊额定爆破压	合格
41	球囊额定疲劳	合格
42	“狗骨头”效应	合格
43	模拟使用/贴壁性	合格
44	支架直径与球囊充盈压力的关系	合格
45	支架长度与直径的关系	合格
46	止血性	合格
47	环氧乙烷残留量	合格
48	无菌	合格
49	细菌内毒素	合格

2. 产品性能评价

产品性能评价包括完成了对申报产品的应力应变分析、支架疲劳耐久性、涂层耐久性和涂层牢固度、模拟使用过程微粒、MRI 兼容性等性能研究以及聚乳酸体内降解研究、药物释放体内相关性研究，同时通过等同产品的药物与载体聚合物配方选择研究、药物与聚合物相互作用研究资料以证明药物与载体选择以及配方的合理性。申请人通过供应商提供的文件完成了对聚乳酸分子量分布、聚乳酸鉴别、聚乳酸比旋光度、聚乳酸单体残留量、聚乳酸重金属残留、聚乳酸甲苯残留量、聚乳酸催化剂残留的评价，结果表明产品符合设计输入要求。

(二) 生物相容性

该产品包含药物支架和输送系统两部分，药物支架为植入器械，与循环血液长期接触。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 系列标准对植入器械及外部接入器械分开进行了生物相容性评价，产品生物相容性风险可接受，具体评价项目详见表 3。

表 3 生物相容性评价内容表

评价项目	支架系统	
	药物支架	输送系统
热原	✓	✓

细胞毒性	✓	✓
迟发型超敏反应	✓	✓
皮内刺激	✓	✓
急性全身毒性	✓	✓
溶血	✓	✓
体内血栓形成	✓	✓
部分凝血激活酶时间	✓	✓
植入试验	✓	/
遗传毒性	✓	/
亚慢性毒性	✓	/

(三) 灭菌

该产品无菌状态提供，采用环氧乙烷灭菌。申请人提供了灭菌过程确认报告，证明无菌保证水平可达 10^{-6} 。环氧乙烷残留量不大于 $10\mu\text{g/g}$ ，2-氯乙醇残留水平不超过 9mg/件 。

(四) 产品有效期和包装

该产品货架有效期两年。申请人提供了有效期的研究报告，验证实验为加速和实时老化，包括产品稳定性、包装完整性和模拟运输验证。（该产品货架有效期两年。申请人提供了等同器械 2 年有效期的实时老化研究报告，包括支架和输送系统稳

定性、药物涂层稳定性、包装完整性、模拟运输验证，并对申报产品与等同器械进行分析，认为等同器械的老化报告可证明申报产品的货架有效期。)

(五) 动物研究

申请人为考察支架体内植入后的安全性，共进行了四项动物实验。

1. 第一项为评估聚乳酸降解周期的动物实验，用猪和犬为动物模型，通过凝胶渗透色谱法 (GPC) 分析植入后聚乳酸的降解性能，确定动物实验长期研究的持续时间。

2. 第二项为在犬动物模型中评估支架植入后安全性的对照研究，对照品使用本产品的裸金属支架平台。通过靶血管与远端组织病理学评价、血管造影评价等手段分析植入后支架的安全性。

3. 第三项为在犬动物模型中药物代动力学及药物释放动力学研究。

4. 第四项为在犬动物模型中评估支架植入后神经毒性的研究。通过脑组织病理学评价 (采用 HE 染色评价组织变性、胶质增生、炎症、出血、梗死; 采用 Fluor-Jade 检测神经退行性病变; 采用 GFAP 检测星形胶质细胞增生; 采用 IBA-1 检测小胶质细胞活化; 采用 Luxol fast blue 检测髓鞘病变)、神经行为

学观察等手段分析植入后支架的神经毒性。

三、临床评价概述

该产品以临床试验方式进行临床评价。临床试验目的为评价申报产品用于治疗症状性椎动脉狭窄的安全有效性。临床试验为前瞻性、多中心、单组目标值设计。

该临床试验在 6 家临床机构开展，实际入组共入组 101 例病人，其中 81 例病人被纳入 PPS 集。主要有效性终点为术后 6 个月支架内再狭窄，次要有效性终点为术后即刻支架植入成功率；安全性终点为术后 30 天、6 个月、12 个月死亡或卒中；术后 30 天、6 个月、12 个月与靶血管供血区域治疗有关的死亡或卒中。并完成了中远期随访。

临床试验主要/次要终点评价指标结果如表 4 所示。

表 4 临床试验评价指标结果

评价指标			FAS	PPS
主要 终点	术后 6 个月支架内再狭窄		5.9%	3.7%
次要 终点	术后即刻支架植入成功率		86.1%	/
	与靶血管供血 区域治疗有关 的任何死亡或	术后 30 天累计	1.0%	/
		术后 6 个月累计	1.0%	/
		术后 12 个月累计	2.0%	/

	卒中			
	任何死亡或卒中	术后 30 天累计	1.0%	/
		术后 6 个月累计	4.0%	/
		术后 12 个月累计	6.1%	/

不良事件发生情况详见表 5。

表 5 不良事件发生情况总结

终点	不良事件临床随访结果
不良事件	术后 30d 累计: 57.4% 术后 6M 累计: 67.3% 术后 12M 累计: 68.3%
与研究器械相关的不良事件	术后 30d 累计: 10.9% 术后 6M 累计: 10.9% 术后 12M 累计: 10.9%
严重不良事件	术后 30d 累计: 9.9% 术后 6M 累计: 20.8% 术后 12M 累计: 24.8%
与研究器械相关的严重不良事件	术后 30d 累计: 0% 术后 6M 累计: 0% 术后 12M 累计: 0%

表 6 中远期随访结果

终点	不良事件临床随访结果
与靶血管供血区域治疗有关的任何死亡或卒中	术后 3 年累计: 2.4% 术后 4 年累计: 2.4% 术后 5 年累计: 2.4%
任何死亡或卒中	术后 3 年累计: 9.6% 术后 4 年累计: 12% 术后 5 年累计: 12%
不良事件	术后 3 年累计: 75.8% 术后 4 年累计: 79.8% 术后 5 年累计: 81.8%
与研究器械相关的不良事件	术后 3 年累计: 11.1% 术后 4 年累计: 12.1% 术后 5 年累计: 12.1%
严重不良事件	术后 3 年累计: 37.4% 术后 4 年累计: 44.4% 术后 5 年累计: 46.5%
与研究器械相关的严重不良事件	术后 3 年累计: 0% 术后 4 年累计: 1% 术后 5 年累计: 1%

临床试验结果表明，主要终点 6 个月支架内再狭窄 FAS 集结果为 5.9%，95%置信区间为 [0.8%；10.9%]，上限低于目标值 20.5%；PPS 集结果为 3.7%，95%置信区间为 [0.0%；7.7%]，上限低于目标值 20.5%，达到本研究主要终点。中远期随访结果表明，与术后 12 个月相比，发生与靶血管供血区域治疗相关的死亡或卒中的受试者数量无新增。

因此，综合上述结果进行评价，认为椎动脉雷帕霉素靶向洗脱支架系统的风险/收益比可接受，基本证明了产品的安全性和有效性。

四、产品受益风险判定

参照《YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，对该产品进行风险分析。对目前已知及可预测风险采取了风险控制措施，经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品上市带来的获益/受益大于风险。为保证用械安全，需在说明书中提示以下信息：

（一）明确的产品适用范围

（二）禁忌症

1. 病变高度钙化不能充分扩张的病例或扩张后有危险的病人；
2. 不适合采用抗凝和/或抗血小板治疗的病例；

3. 非动脉粥样硬化性病变；

4. 椎动脉弥漫性狭窄性病变；

5. 对雷帕霉素（Rapamycin）及其衍生物、钴基合金、聚乳酸过敏者或抵抗者。

（三）警告：

1. 椎动脉雷帕霉素靶向洗脱钴基合金支架系统在出厂前已经过灭菌处理。仅供一次使用产品，勿自行灭菌重复使用。

2. 在使用前，请仔细检查包装，不要使用包装开封或破损的产品。

3. 在使用前，请注意产品的有效期，请勿使用过期的产品。

4. 球囊最大的充盈压力不能超过说明书中指定的额定爆破压力（RBP）。

5. 为减小球囊过度充盈的危险，建议采用带压力表（经过校准）的球囊充盈器。

6. 应由接受过血管支架植入培训的有资质专业人士来完成手术的操作。

7. 在使用产品前，请仔细阅读产品说明书。注意说明书上所有的警告内容和注意事项，否则，可能发生意外。

（四）注意事项

1. 一般注意事项

1) 请勿使用乙碘或低碘类造影液;

2) 产品不可与有机溶剂 (如: 酒精)、去污剂等接触。

2. 多个支架的使用

每位患者的同一处病变仅限使用一枚椎动脉药物支架。

3. 与其他治疗方法的联合使用

还没有实验证明使用动脉粥样硬化斑块切除器械或激光成形术与椎动脉药物支架植入联合使用的安全性和有效性。

4. 药物相互作用

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椎动脉药物支架, 或对近期植入了椎动脉药物支架的患者药物治疗时, 应考虑药物相互作用的潜在影响。还没有实验证实药物相互作用对植入椎动脉药物支架的安全性和有效性的影响。

5. 潜在的血脂升高

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, 因植入椎动脉

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。

6. 核磁共振成像 (MRI)

非临床测试表明，在满足下列条件时，椎动脉雷帕霉素靶向洗脱支架系统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 1.5T 或 3T，持续 15 分钟的情况下，最大全身平均比吸收率 (SAR) 为 2W/Kg 或更低。

根据非临床测试，在磁场强度为 3T，以及通过量热法确定的最大全身平均比吸收率 (SAR) $\leq 2\text{W/Kg}$ 的条件下，进行持续 15 分钟的核磁共振扫描 (MRI) 时，单个椎动脉雷帕霉素靶向洗脱支架系统产生的温度升高不超过 2°C 。如果当所关心的部位恰好位于支架所处位置或离支架相对较近时，MR 成像质量可能会受影响。尚未进行磁场强度大于 3T 时，支架位移及致热评估的非临床测试。

7. 支架操作注意事项

- 1) 勿将球囊扩张性椎动脉支架从支架输送系统上取下来，否则可能损伤支架和/或引起支架栓塞。椎动脉雷帕霉素靶向洗脱支架系统要作为一个系统进行操作；

2) 植入之前请勿碰触椎动脉支架;

3) 在椎动脉输送系统到达目标病变之前请勿回撤;

4) 请谨慎操作, 勿将椎动脉支架从支架输送系统脱离, 这在将输送器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) 勿用手把持椎动脉支架 (如: 用手指旋转装载在支架输送系统上的椎动脉支架), 否则可能会使椎动脉支架松动从而导致脱载;

6) 请规范操作扩张支架输送系统远端球囊。勿用气体或其他任何气态物质扩张球囊, 否则可能会导致支架释放困难和展开不均匀。

8. 植入支架注意事项

1) 在椎动脉支架释放之前请勿提前扩张球囊;

2) 使用导引导管的内腔尺寸必须与支架输送系统匹配;

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过早脱载;

4) 在正常情况下, 支架输送系统充分扩开椎动脉支架, 支架输送系统远端球囊不破裂, 但当球囊加压后膨胀不一致, 即球囊远端超过椎动脉支架的膨胀程度时, 球囊远端对椎动脉支架产生的轴向剪切力会导致球囊拴住椎动脉支架, 需通过外科

手术取出。万一球囊破裂，应撤出椎动脉雷帕霉素靶向洗脱支架系统，如有必要，通过导引导丝交换椎动脉支架输送系统或新的球囊导管再完成支架的扩张；

5) 植入椎动脉支架可能会引起支架的远端和/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) 椎动脉支架在血管中没有到达正确的病变部位之前，请勿扩张；（见注意事项－支架/系统回撤注意事项）；

7) 植入椎动脉支架可能会累及侧支血管；

8) 在支架输送系统远端球囊扩张过程中应监视球囊压力，请勿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) 请勿尝试用导引导管回拉未完全扩张的椎动脉支架，否则可能会导致椎动脉支架从支架输送系统上脱载。整个椎动脉雷帕霉素靶向洗脱支架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) 椎动脉支架取出方法（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) 确保椎动脉支架完全覆盖病变部位，保证椎动脉支架

间没有缝隙。

9. 椎动脉支架/椎动脉支架输送系统回撤注意事项

在接近病变之前或椎动脉支架植入之前撤回椎动脉雷帕霉素靶向洗脱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。

当椎动脉雷帕霉素靶向洗脱支架系统作为一个整体回撤时：

1) 请勿将椎动脉输送系统撤至导引导管内；

2) 旋紧止血阀，以保证椎动脉支架输送系统与导引导管连为一体，将导引导管和椎动脉支架输送系统作为一个整体回撤。

如果不按上述步骤操作，或对椎动脉支架输送系统施加额外的力，可能会导致椎动脉支架脱落或椎动脉支架/椎动脉支架输送系统的损伤。

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器械作为整体一起回撤。

10. 植入手术后注意事项

当血管内超声（IVUS）导管、导引导丝或球囊导管穿过刚刚植入的椎动脉支架时，一定要小心，以防破坏椎动脉支架的结构。

综合评价意见

该申报产品属创新医疗器械特别审批项目，编号 201700261。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 680 号）、《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令 2014 年第 4 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经系统评价后，建议准予注册，同时产品上市后应开展临床随访以观察真实世界中远期安全性和有效性。

2020 年 12 月 15 日