

受理号：CQZ2100306

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：分支型术中支架系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：上海微创心脉医疗科技（集团）股份有限公司

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
技术审评概要.....	4
一、 产品概述.....	4
二、 临床前研究概述	6
三、 临床评价概述	10
四、 产品受益风险判定	14
综合评价意见.....	17

基本信息

一、 申请人名称

上海微创心脉医疗科技（集团）股份有限公司

二、 申请人住所

上海市浦东新区康新公路3399弄1号

三、 生产地址

上海市浦东新区康新公路3399弄1号，芙蓉花路388号3
号楼一层和三层、4号楼二层和三层

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由支架人工血管和输送系统组成。支架人工血管由主体、侧支、人工血管组成。主体和侧支均由覆膜通过缝合线与多个自扩张的金属支架段缝合而成。人工血管分为涂层人工血管与无涂层人工血管，涂层人工血管上覆有牛源性胶原蛋白涂层。主体和侧支上套有包裹膜。输送系统主要由锥形头、内衬、支撑杆、滑块、手柄、拉线器等零部件组成。辐照灭菌，一次性使用。

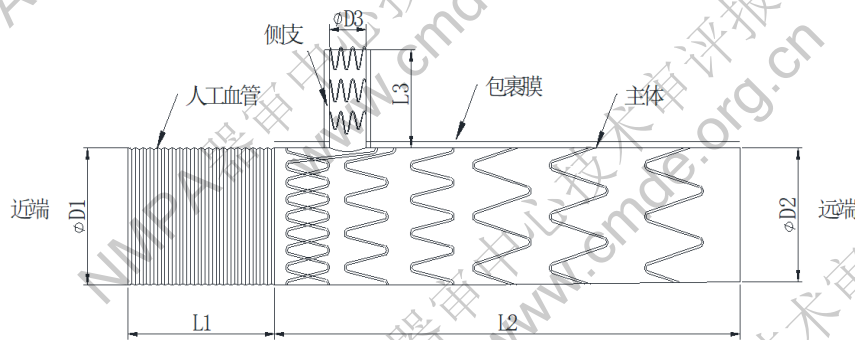


图 1 支架人工血管示意图

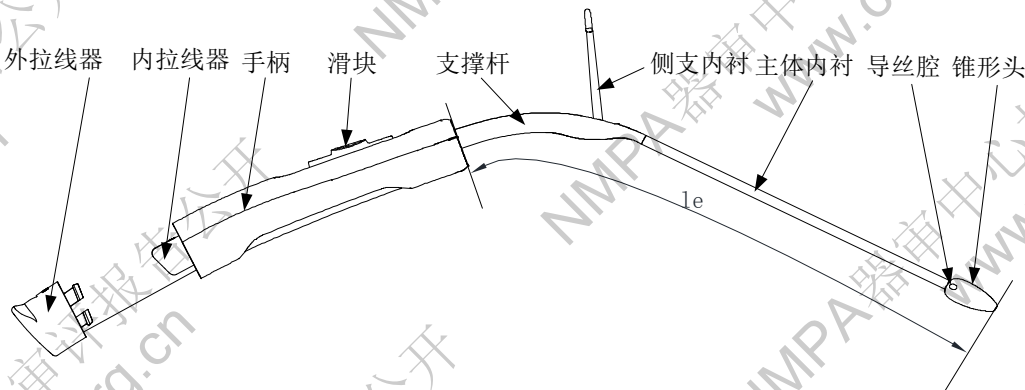


图 2 输送系统示意图

(二) 产品适用范围

产品适用于Stanford A型和常规介入无法治疗的复杂Stanford B型主动脉夹层的手术治疗。

(三) 型号/规格

产品型号规格见表 1。

表1 产品型号规格表

	D1	D2	D3	L1	L2	L3
FND1D2D3- L1L2L3	20, 22,	18, 20,	6,	10	80, 100,	20,
FD1D2D3-L1L2L3	24, 26, 28, 30, 32, 34	22, 24, 26, 28, 30, 32	8, 10, 12, 14	30, 60, 100	120, 140, 160, 180, 200	25, 30, 35, 40

注： $0 \leq D1-D2 \leq 2$

分支型术中支架系统的型号规格示例如下。

①

F	22	20	08	30	80	30
---	----	----	----	----	----	----

其中：

F 代表人工血管带涂层的分支型术中支架系统

22 代表人工血管内径（D1）为 22mm

20 代表主体远端内径（D2）为 20mm

08 代表侧支远端内径（D3）为 8mm

30 代表人工血管长度（L1）为 30mm

80 代表主体长度 (L2) 为 80mm

30 代表侧支长度 (L3) 为 30mm

② FN 22 20 08-10 80 30

其中:

FN 代表人工血管无涂层的分支型术中支架系统

22 代表人工血管内径 (D1) 为 22mm

20 代表主体远端内径 (D2) 为 20mm

08 代表侧支远端内径 (D3) 为 8mm

10 代表人工血管长度 (L1) 为 10mm

80 代表主体长度 (L2) 为 80mm

30 代表侧支长度 (L3) 为 30mm

(四) 工作原理

分支型术中支架系统由支架人工血管和输送系统组成。产品从升主动脉或者主动脉弓的切口送入至病变部位, 释放支架人工血管, 最后将人工血管与升主动脉或弓部置换的人工血管做端端吻合, 形成新的血流通道, 将夹层的主裂口隔绝在血液循环系统之外, 使血流不再进入主动脉夹层的假腔撕裂血管壁, 从而避免主动脉夹层破裂, 达到治疗目的。

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
1	支架人工血管	支架人工血管材料	合格
		外观	合格
		尺寸	合格
		侧支后移长度	合格
		金属支架镍钛丝直径	合格
		植入物长度与直径的关系	合格
		径向支撑强度	合格
		支架连接强度	合格
		缝合强度	合格
		渗漏量	合格
		壁厚	合格
		人工血管及覆膜孔隙率	合格
		人工血管及覆膜的破裂力	合格
		人工血管及覆膜的轴向拉伸强度	合格
		人工血管及覆膜的周向拉伸强度	合格
		人工血管及覆膜的牵拉强度	合格
		支架人工血管柔顺性	合格
		支架疲劳性能	合格
		支架形变恢复温度	合格
		支架耐腐蚀性	合格

		包裹膜尺寸	合格
		包裹膜孔洞抗拉强度	合格
		胶原蛋白含量	合格
		重金属	合格
2	输送系统	外观	合格
		尺寸	合格
		结合强度	合格
		扭转结合强度	合格
		导引导丝孔规格	合格
		输送系统耐腐蚀性	合格
		输送系统回撤性	合格
		还原物质	合格
		重金属	合格
		酸碱度	合格
		蒸发残渣	合格
		紫外吸光度	合格
3	支架系统	尺寸	合格
		释放性能	合格
		扭转性	合格
		跟踪性	合格
		推送性	合格
		微粒	合格

		无菌	合格
		细菌内毒素	合格

2. 产品性能评价

产品性能评价包括支架系统预弯部分疲劳性能、滑块机构疲劳性能、侧支系统活动范围、支架系统定位准确性、MRI兼容性、有限元分析等性能验证，并对支架热处理、支架段连接、清洗、输送系统组装、封口、灭菌等工艺过程进行了确认，结果表明产品符合设计输入要求。

(二) 生物相容性

该产品包含支架人工血管和输送系统两部分，其中支架人工血管为植入器械，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。申请人按照GB/T 16886系列标准对植入器械及外部接入器械分别进行了生物相容性评价，产品的生物相容性风险可接受，具体评价项目详见表3。

表3 生物相容性评价项目表

评价项目	支架人工血管	输送系统
热原	✓	✓
细胞毒性	✓	✓
皮肤致敏	✓	✓
皮内反应	✓	✓

急性全身毒性	✓	✓
溶血	✓	✓
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

该产品采用辐照灭菌，无菌状态提供。申请人提供了灭菌过程确认报告，证明无菌保证水平为 10^{-6} 。

(四) 产品有效期和包装

该产品有效期为两年。申请人提供了货架有效期验证报告。验证实验为加速老化和实时老化，包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证。

(五) 动物研究

申请人开展了猪模型的动物试验研究以确认产品使用性能及安全性。通过器械操作、大体解剖观察、DSA 造影、组织病理切片等评价器械可操作性和植入后支架人工血管的安全性。动物试验结果表明，产品达到预期设计要求。

三、临床评价概述

该临床试验为前瞻性、多中心、随机对照的非劣效试验

设计，以已上市产品中支架系统为对照，评价产品治疗主动脉夹层的有效性和安全性。

该临床试验在8家临床机构开展，临床试验主要评价指标为30天生存率。次要评价指标包括器械成功率、手术成功率、12个月治疗成功率、12个月假腔闭合率、中风发生率、截瘫发生率、肾衰发生率、全因死亡率、主动脉夹层相关死亡率、免于靶病变二次干预的发生率、器械相关不良事件、输血量、停循环时间、体外循环时间、脑灌注时间、心脏阻断时间、ICU时间、住院时间。安全性评价指标包括中风发生率、截瘫发生率、肾衰发生率、全因死亡率、主动脉夹层相关死亡率、免于靶病变二次干预的发生率、器械相关不良事件、其他不良事件。

临床试验总样本量经计算计划入组 150 例（试验组 75 例，对照组 75 例），实际入组 156 例（试验组 75 例，对照组 81 例），全分析集（FAS）、符合方案集（PPS）和安全集（SS）包含患者 156 例。主要评价指标 30 天生存率 FAS(PPS)，试验组 89.33% (89.33%)、对照组 88.89% (88.89%)，试验组-对照组两组率差 (95%CI)，FAS 结果为 0.44% (-9.34%，10.22%)，PPS 结果为 0.44% (-9.34%，10.22%)。FAS 和 PPS 均显示两组率差的 95%CI 下限大于-14%，试验组非劣效于对照组。次要评价指标试验组均不劣于对照组，结果如表 4、表 5 所示，其中脑灌注时间试验组为 $29.95 \pm 16.16\text{min}$ ，对

照组为 $35.69 \pm 14.78\text{min}$ ，两组之间有统计学差异。

表4 次要评价指标（有效性）评价指标结果

评价指标	试验组	对照组
器械成功率	74 (98.7%)	80 (98.8%)
手术成功率	74 (98.7%)	81 (100%)
12 个月治疗成功率	61 (98.4%)	69 (100%)
12 个月假腔闭合率	57 (90.5%)	65 (92.9%)
免于靶病变二次干预率	63 (98.4%)	70 (98.6%)
输血量 (mL)	2370.3 ± 2111.7	2652.7 ± 3402.0
停循环时间 (min)	28.99 ± 18.14	29.77 ± 13.95
体外循环时间 (min)	207.17 ± 59.13	205.49 ± 49.39
脑灌注时间 (min)	29.95 ± 16.16	35.68 ± 14.78
心脏阻断时间 (min)	118.17 ± 41.85	128.91 ± 45.93
ICU 时间 (h)	190.30 ± 211.27	145.27 ± 176.56
住院时间 (d)	17.83 ± 9.80	16.17 ± 8.94

表5 次要评价指标（安全性）指标结果

评价指标	试验组	对照组
中风发生率	9 (12.0%)	7 (8.6%)
截瘫发生率	1 (1.3%)	1 (1.2%)
肾衰发生率	14 (18.7%)	19 (23.5%)
全因死亡率	12 (16.0%)	11 (13.6%)
主动脉夹层相关死亡率	8 (10.7%)	9 (11.1%)

器械相关不良事件发生率	5 (6.7%)	0 (0%)
-------------	----------	--------

临床试验设计中主要评价指标为 30 天生存率，申请人结合 12 个月的次要指标数据进行了事后分析，通过检索同类产品临床文献数据表明，该产品临床试验中试验组 12 个月假腔闭合率与同类产品结果相同，且试验组与对照组 30 天的生存率与 12 个月生存率、12 个月免于靶病变二次干预发生率呈正相关。

不良事件发生情况如表 6 所示。与研究器械有关的不良事件试验组为 25.33%，对照组为 23.46%，两组间无统计学差异。与研究器械有关的严重不良事件试验组为 4.00%，对照组为 2.47%，两组间无统计学差异。临床试验中严重不良事件试验组为消化道出血、死亡，对照组为双下肢截瘫、死亡。

表6 不良事件发生率

评价指标	试验组			对照组		
	例次	例数	发生率 (%)	例次	例数	发生率 (%)
全部不良事件	403	73	97.33	431	78	96.30
与研究器械有关的不良事件	58	19	25.33	50	19	23.46
与研究器械无关的不良事件	345	66	88.00	381	73	90.12

与研究器械有关的 严重不良事件	3	3	4.00	2	2	2.47
--------------------	---	---	------	---	---	------

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）警告及注意事项

1. 敬告

- 1) 本产品仅供已掌握手术治疗主动脉疾病的医师使用。
- 2) 本产品仅供具有掌握正中开胸手术治疗、用人造血管进行主动脉弓部替换技能的医师使用。

3) 产品仅供一次使用，输送系统请勿自行灭菌或重复使用；灭菌不彻底可导致不同病人间恶性交叉感染等。

4) 使用前如发现包装已经打开，破裂，泄露，或已超过灭菌有效期，请勿使用。

5) 本产品尺寸选择至关重要，所选主体近端的名义直径建议不大于植入区近端正常血管直径 2mm，侧支的名义直径建议不超过植入区正常血管直径 2mm。

6) 为避免不良后果，使用前请仔细阅读使用说明书，

特别留意各种敬告和注意事项。

2. 注意事项

- 1) 分支型术中支架系统仅适用手术中，自主动脉血管远端切口向远端降主动脉植入，不能用于其他部位植入。
- 2) 植入时，一定要将支架人工血管放入夹层的真腔。
- 3) 术中要确认支架已完全扩张。
- 4) 支架系统塑形时，一手握住侧支根部，一手捏住锥形头将系统预弯至合适角度。
- 5) 导入支架系统时，采用手术钳辅助导入侧支，并适当调整滑块使侧支顺应左锁骨下动脉走向。
- 6) 释放支架人工血管时，整个释放过程中均应保持手柄和滑块不动。
- 7) 系统撤出时，宜用手术钳固定侧支，防止支架移位。
- 8) 系统撤出时，输送系统应顺应血管方向缓慢撤出。

(三) 禁忌症

产品禁止用于有以下情况的患者：

1. 不能耐受麻醉及体外循环；
2. 已有严重的脏器缺血性坏死；
3. 椎动脉变异；
4. 冠状动脉严重撕裂；
5. 既往植入的主动脉支架阻挡左锁骨下动脉；
6. 未能控制的严重感染性疾病；

7. 左锁骨下动脉有夹层且直径 $< 6\text{mm}$;
8. 对聚酯纤维、镍钛合金或牛源材料敏感。

综合评价意见

本申报产品属于创新医疗器械特别审批项目，编号CQTS1800122。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，经系统评价后，建议准予注册。

2021年12月13日