

受理号：JQZ2100518

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：骨修复材料

产品英文（原文）名称：Infuse Bone Graft

产品管理类别：第三类

申请人名称：美敦力枢法模丹历股份有限公司

Medtronic Sofamor Danek USA, Inc.

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.....	10
四、风险分析及说明书提示.....	11
综合评价意见.....	20

基本信息

一、申请人名称

美敦力枢法模丹历股份有限公司

Medtronic Sofamor Danek USA, Inc.

二、申请人住所

1800 Pyramid Place, Memphis, TN 38132, USA

三、生产地址

4340 Swinnea Road, Memphis, TN 38118, USA

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由重组人骨形态发生蛋白（rhBMP-2）、可吸收胶原蛋白海绵（ACS）、灭菌注射用水和注射器组成。重组人骨形态发生蛋白（rhBMP-2）经过滤灭菌、可吸收胶原蛋白海绵（ACS）经环氧乙烷灭菌、注射器经辐照灭菌或环氧乙烷灭菌、灭菌注射用水经湿热灭菌，灭菌包装。灭菌有效期见下表1。

(二) 产品适用范围

产品与本企业椎间融合器配合使用，适用于L2-S1单一节段患有退行性椎间盘疾病（DDD）的骨骼成熟患者的脊柱融合手术。

(三) 型号/规格

表1 骨修复材料的型号/规格

型号	中文描述	灭菌有效期
7510050NZH	Infuse 骨修复材料，XXS	≤24 个月
7510100NZH	Infuse 骨修复材料，XS	≤24 个月
7510200NZH	Infuse 骨修复材料，S	≤36 个月
7510400NZH	Infuse 骨修复材料，M	≤36 个月
7510600NZH	Infuse 骨修复材料，Large	≤36 个月

7510800NZH	Infuse 骨修复材料, Large II	≤ 36 个月
------------	------------------------	---------

(四) 工作原理

该产品为药械组合产品，产品由重组人骨形态发生蛋白（rhBMP-2）、可吸收胶原蛋白海绵（ACS）、注射器和无菌注射用水组成。其中，可吸收胶原蛋白海绵（ACS）为 I 型牛胶原蛋白制成的海绵状基质，具有适宜的孔径和孔隙率，作为 rhBMP-2 载体和新骨形成的支架，可支持局部组织的细胞和血管向内爬行，在其内存活并逐步将其吸收和取代；重组人骨形态发生蛋白（rhBMP-2）作为骨诱导剂可促进新骨形成，在骨修复和愈合过程中，可以募集间充质细胞，并诱导其增殖和向成骨细胞或成软骨细胞方向分化，促进成骨细胞矿化和新生血管形成，最终完成骨形成和骨重建；同时协同其他调节因子参与骨组织形成。骨修复材料通过可吸收胶原蛋白海绵与重组人骨形态发生蛋白的协同作用，实现对骨缺损的填充和修复。

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、表3、表4和表5所示。

表2 产品技术要求摘要（rhBMP-2）

序号	项目名称	验证结论
----	------	------

1	外观	符合规定
2	产品含量	符合规定
3	pH	符合规定
4	细菌内毒素	符合规定
5	辅料含量	符合规定
6	残留水分	符合规定
7	rhBMP-2定性	符合规定
8	rhBMP-2含量	符合规定
9	生物活性	符合规定
10	无菌	符合规定

表3 产品技术要求摘要（ACS）

序号	项目名称	验证结论
1	性状	符合规定
2	液体吸收性	符合规定
3	抗拉性能	符合规定
4	干燥失重	符合规定
5	重金属	符合规定
6	蛋白含量	符合规定
7	羟脯氨酸含量	符合规定
8	酸碱度	符合规定
9	可消化性	符合规定
10	交联剂残留量	符合规定

11	硫酸盐灰分	符合规定
12	环氧乙烷残留量	符合规定
13	孔径	符合规定
14	孔隙率	符合规定
15	无菌	符合规定

表4 产品技术要求摘要（注射器）

序号	项目名称	验证结论
1	外观	符合规定
2	外套	符合规定
3	活塞按手间距	符合规定
4	锥头位置	符合规定
5	环氧乙烷残留量	符合规定
6	活塞与芯杆的配合	符合规定
7	圆锥接头	符合规定
8	容量允差	符合规定
9	残留容量	符合规定
10	器身密合性	符合规定
11	滑动性能	符合规定
12	外套与活塞组件的配合	符合规定
13	连接牢固度	符合规定
14	畅通	符合规定
15	针座与护套配合	符合规定

16	酸碱度	符合规定
17	易氧化物	符合规定
18	可萃取金属含量	符合规定
19	细菌内毒素	符合规定
20	无菌	符合规定

表5 产品技术要求摘要（灭菌注射用水）

序号	项目名称	验证结论
1	外观	符合规定
2	体积	符合规定
3	细菌内毒素	符合规定
4	无菌	符合规定

2. 产品性能评价

产品性能评价包括：rhBMP-2相关的溶解前后外观、pH、细菌内毒素、辅料含量、残留水分、rhBMP-2定性、rhBMP-2含量、生物活性、无菌，ACS相关的外观、尺寸、细菌内毒素、交联剂残留量、氯化钠含量、收缩温度、液体吸收性（吸胀性能）、润湿时间、pH、孔径、孔隙率、无菌，注射器相关的外观、外套、活塞按手间距、锥头位置、环氧乙烷残留量、活塞与芯杆的配合、圆锥接头、容量允差、残留容量、器身密合性、滑动性能、外套与活塞组件的配合、连接牢固度、畅通、针座与护套配合、酸碱度、易氧化物、可萃取金属含量、细菌内毒素、无菌，灭菌注射用水

相关的外观、pH、氯化物、硫酸盐与钙盐、二氧化碳、易氧化物、硝酸盐、亚硝酸盐、氨、不挥发物、重金属、电导率、细菌内毒素、无菌、无微粒及异物。

(二) 生物学评价

该产品为植入器械，与组织/骨持久接触。申请人按照GB/T 16886.1《医疗器械生物学评价第1部分：风险管理过程中的评价与试验》的要求进行了生物学评价。选择开展的生物学试验项目包括：热原、细胞毒性、刺激、致敏、急性全身毒性、亚慢性全身毒性、鼠伤寒沙门氏菌回复突变（Ames）、体外小鼠外周血微核、染色体畸变、植入与降解、致癌性、生殖和发育毒性，生物相容性风险可接受。

(三) 灭菌

该产品为灭菌状态提供，其中，重组人骨形态发生蛋白（rhBMP-2）经过滤灭菌、可吸收胶原蛋白海绵（ACS）经环氧乙烷灭菌、注射器经辐照灭菌或环氧乙烷灭菌、灭菌注射用水经湿热灭菌，申请人提供了灭菌确认报告，证明无菌保证水平可达 10^{-6} 。

(四) 产品有效期和包装

该产品有效期见表1，申请人提供了产品货架有效期验证报告，包括产品稳定性、包装完整性和模拟运输验证资料。

(五) 动物试验

申请人开展了系列动物试验研究，包括药代动力学试验、毒理学研究、药理学/功效研究、骨修复材料有效剂量试验、PEEK材料与骨修复材料相容性和有效性试验、rhBMP-2浓度和剂量确定试验、系统暴露试验和免疫原性研究试验等。

三、临床评价概述

申请人通过临床试验的路径进行临床评价。

申请人提供了四项申报产品相关的临床试验数据，包括申报产品上市前在美国开展的一项临床探索性试验和两项研究器械豁免（IDE）临床试验，以及申报产品在美国上市后作为对照组进行的临床试验。

其中，申报产品上市前的一项IDE临床试验作为临床评价的主体证据。该研究采用前瞻性、多中心、随机对照的设计，与自体髂骨移植进行对比，评价了申报产品在脊柱融合手术中应用的安全性和有效性。该临床试验在16家临床研究中心中共纳入了143名试验组受试者和136名对照组受试者。主要评价指标为总体成功率，次要评价指标包括椎间隙高度、生活质量评分（SF-36）、背痛发生率、腿痛发生率、患者满意度、患者整体感知效果。安全性指标包括不良事件和二次手术事件的类型和频率。

试验结果显示，申报产品主要评价指标结果非劣于对照组结果，达到了临床试验目标。试验组二次手术事件和不良事件发生率

与对照组等同。该临床试验结果支持了申报产品作为骨移植替代物具有与自体髂骨植骨等同的临床安全有效性。

另外三项临床研究作为辅助性证据提供，其临床结果同样支持了主体证据的结论，即申报产品具有与自体髂骨植骨等同的安全有效性。

综上，四项临床试验的结果支持了申报产品可以达到预期的临床应用安全有效性，满足临床需求。

四、风险分析及说明书提示

申请人参照《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）警示及注意事项

1. 警示

- 在一项家兔实验室研究中，已证实rhBMP-2诱发了能够穿过胎盘的抗体。在对rhBMP-2有免疫性的母兔的胎儿中，很少观察到颅骨额骨和顶骨骨化减少（<3%）。但是，在肢芽发育中未发现任何影响。尚未在孕妇中进行充分、良好对照的研究。外科医生应警告育龄期妇女关于该器械可能对胎儿造成的危险，并告知其他可行的骨科治疗方法。

- 应告知育龄期妇女关于rhBMP-2的抗体形成或其对胎儿发育的影响尚未得到充分评估。在支持Infuse骨修复材料安全性和有效性的临床试验中，2/277例（0.7%）经Infuse骨修复材料组件治疗的患者和1/127例（0.8%）经自体骨治疗的患者产生rhBMP-2抗体。尚不清楚母源rhBMP-2抗体（可能会在器械植入数月后产生）对未出生胎儿的影响。此外，尚不清楚BMP-2在胎儿中的表达是否会让之前抗体呈阳性的母体再次暴露。从理论上讲，再次暴露可能会诱发人体对BMP-2产生更强的免疫反应，可能会对胎儿产生不良影响。但是，在家兔研究中，妊娠并未导致抗体增加。转基因小鼠研究表明，BMP-2对胎儿发育至关重要，缺乏BMP-2活性可能会导致新生儿死亡或出生缺陷。尚不清楚抗BMP-2抗体是否会影响胎儿发育，也不清楚这些抗体可能会将BMP-2活性降低至何种程度。
- 妊娠前或妊娠期间切勿使用Infuse骨修复材料。应建议育龄期妇女在植入Infuse骨修复材料 / Medtronic椎间融合器后一年内避免怀孕。
- 尚未确定Infuse骨修复材料 / Medtronic椎间融合器对哺乳期母亲的安全性和有效性。目前尚不清楚BMP-2是否会分泌至人乳中。

一般信息：

- Infuse骨修复材料 / Medtronic椎间融合器不得应用于应用部位疑有恶性肿瘤的患者。
- 尚未确定Infuse骨修复材料组件与其他脊柱植入物组合植入下腰椎以外部位或经前路开放手术、前路腹腔镜手术或斜外侧入路手术以外的外科入路手术植入时的安全性和有效性。
- 与经前路开放手术植入（6.4%，5 / 78例男性患者）相比，经前路腹腔镜手术植入Infuse骨修复材料 / 腰椎锥形融合器导致的逆行射精发生率更高（10.5%，6 / 57例男性患者）。这两种入路手术的发生率均高于经前路开放手术植入但未接受Infuse骨修复材料治疗的对照组（1.5%，1 / 68例男性患者）。在前路开放手术的随机研究中，Infuse骨修复材料组行腹膜内入路手术的男性患者中有17.6%（3 / 17）发生逆行射精，而行腹膜后入路手术的男性患者发生率为3.2%（2 / 61）。在对照组中，行腹膜内入路手术的男性中有7.6%（1 / 13）发生逆行射精，而行腹膜后入路手术的男性发生率为0%（0 / 55）。汇总两个治疗组的发生率，可知行腹膜内入路手术的男性中有13.3%（4 / 30）发生逆行射精，而行腹膜后入路手术的男性发生率为1.8%（2 / 116）。这种差异具有统计学意义（ $p=0.017$ ，Fisher精确检验）。在考虑使用

Infuse骨修复材料之前，应将这种潜在风险告知男性患者。

- 尚未确定Infuse骨修复材料植入颈椎时的安全性和有效性。本品目前仅获批用于上述腰椎节段。
- 使用Infuse骨修复材料组件进行颈椎前路融合术时，术后第一周内报告了多例水肿事件。部分病例的水肿十分严重，导致呼吸道受损，有些甚至需要行急诊手术。
- 有一项临床试验对比了使用和不使用Infuse骨修复材料进行的单一节段颈椎前路融合术，使用Infuse骨修复材料治疗的患者中有16.4%出现吞咽困难，而对照组发生率为7.3%。大多数吞咽困难事件发生在术后前四周内，并且多数属于非严重事件（例如，非危及生命事件，无需住院）。虽然吞咽困难可能会发生在颈椎前路手术后，但在植入Infuse骨修复材料的情况下，吞咽困难发生率可能会更高，或某种程度上可能会更严重。
- 当使用Infuse骨修复材料进行颈椎前路融合术时，部分患者出现前路异位骨化（H0）影像学表现，最常见的是治疗节段的前侧和上侧。在部分严重H0患者中，还观察到相邻节段融合，活动度降低。使用Infuse骨修复材料可能会增加H0的发生率和严重程度。

骨形成

- 当采用后路腰椎椎间融合术治疗DDD时，部分患者的椎间盘间隙外出现后路骨形成。虽然在大多数病例中，Infuse骨修复材料不会明确影响关键的临床结局指标（例如腿痛），但是椎间盘间隙外出现骨形成并非预期症状，可能会导致神经压迫，甚至需要进行手术干预。
- 产品使用不当，例如不按规定制备产品，过度压缩rhBMP-2 / ACS植入物，或过度填充骨修复材料以形成新骨，可能会改变rhBMP-2的浓度，从而抑制rhBMP-2 / ACS的骨转化能力和 / 或引发并发症。rhBMP-2 / ACS植入物的此类不当使用可能会导致出现骨吸收的影像学证据。在这些发现中，有些是有症状的，有些是无症状的。为检验rhBMP-2溶液过度填充和 / 或浓度过高会导致出现骨吸收影像学证据的假设，开发出了一种绵羊模型并对其进行了初步评估，评估结果支持这种假设机制。
- 放置rhBMP-2 / ACS后可能会导致小梁骨出现一过性初步吸收。
- 已有报告显示，在脊柱融合手术中使用rhBMP-2 / ACS时发生器械移位。另外，还有报告显示，器械移位伴 / 不伴骨吸收。
- 据报告，行rhBMP-2 / ACS脊柱融合术的患者发生过异位骨形成相关神经压迫，并且可能需要进行手术干预才能缓解

症状。

积液 / 水肿

- 部分病例出现积液（有时为包裹性积液），导致神经压迫和疼痛，如果症状持续不退，可能需要临床干预（抽吸和 / 或手术切除）。此类报告多发于rhBMP-2 / ACS与未获批的入路 / 器械组合使用或不按使用说明书使用的情况。
- 尽管目前有轶事和文献证据表明rhBMP-2溶液的过度填充和 / 或浓度过高可能会导致积液和 / 或水肿，但目前尚无动物模型可用于科学评估这些事件。

2. 注意事项

- 尚未确定重复使用Infuse骨修复材料组件的安全性和有效性。
- Infuse骨修复材料 / Medtronic椎间融合器只能由具有丰富脊柱融合术经验并且接受过使用该器械进行前路腹腔镜手术、前路开放手术和 / 或斜外侧手术培训的医生使用。
- 只能在手术节段植入一个融合器。
- 除非公司提供的未开封无菌包装上已标明无菌且贴有无菌标签，否则所有Medtronic椎间融合器和 / 或手术工具在使用前都必须由医院根据特定产品使用说明书插页中提供的灭菌方法进行灭菌。
- 在L2-L4脊柱节段使用该融合器时，必须考虑解剖结构

（例如主动脉）对植入物放置的潜在影响。

- 上腰节段（L2-L4）的过度或异位骨生长可能会对部分神经血管结构（例如主动脉和交感神经链）产生有害影响。
- 尚未确定该融合器用于脊柱节段L₂-L₄或伴有1级脊椎后滑脱患者时的安全性和有效性。
- Infuse骨修复材料 / Medtronic椎间融合器仅供一次性使用。丢弃未使用的产品，另取新器械用于后续应用。
- 使用前，请检查包装、小瓶和瓶塞是否有明显损坏。如发现损坏迹象，请立即停止使用。保留包装和小瓶，并联系Medtronic代表。
- 如已超出标签上的印刷有效期，请勿使用。

肝肾功能不全

- 尚未确定Infuse骨修复材料 / Medtronic椎间融合器用于肝或肾功能不全患者时的安全性和有效性。rhBMP-2的药代动力学研究表明，肾脏和肝脏系统参与清除rhBMP-2。

老年医学

- Infuse骨修复材料 / 腰椎锥形融合器的临床研究纳入的65岁及以上患者的样本量不足，无法确定该年龄组患者的反应是否与年轻受试者有所不同。

骨形成

- 尚未证明Infuse骨修复材料 / Medtronic椎间融合器用于

代谢性骨病患者时的安全性和有效性。

- 存在异位或非预期过度骨形成的可能性。

抗体形成 / 过敏反应

- 尚未证明Infuse骨修复材料 / Medtronic椎间融合器用于自体免疫疾病患者时的安全性和有效性。
- 尚未证明Infuse骨修复材料 / Medtronic椎间融合器用于因放疗、化疗、类固醇疗法或其他治疗导致出现免疫抑制疾病或免疫系统抑制患者时的安全性和有效性。

免疫原性

- 与所有治疗性蛋白质一样，患者也可能会对Infuse骨修复材料组件产生免疫反应。在行腰椎椎间融合术的349名研究组患者和183名对照组患者中，评估研究组患者对Infuse骨修复材料组件产生的免疫反应。
- 抗rhBMP-2抗体：植入Infuse骨修复材料组件的患者中有2 / 349例（0.6%）患者产生抗体，对照组有1 / 183例（0.5%）。
- 抗牛I型胶原蛋白抗体：植入Infuse骨修复材料组件的患者中有18.1%患者体内产生牛I型胶原蛋白抗体，而对照组发生率为14.2%。两组中均无患者产生抗人I型胶原蛋白抗体。
- rhBMP-2抗体的存在与变态反应等免疫介导的不良事件无

关。尚不清楚rhBMP-2抗体的中和能力。

- 抗体检测的发生率很大程度上取决于检测试剂的灵敏度和特异性。另外，抗体检测的发生率还会受多种因素的影响，包括样品处理、伴随用药和基础疾病。因此，比较Infuse骨修复材料组件和其他产品的抗体发生率可能会产生误导性结果。

(二) 禁忌症

- Infuse骨修复材料 / Medtronic椎间融合器不得应用于已知对重组人骨形态发生蛋白2、牛I型胶原蛋白或制剂的其他成分有超敏反应的患者。
- Infuse骨修复材料 / Medtronic椎间融合器不得应用于活动性恶性肿瘤患者或接受恶性肿瘤治疗的患者的已切除或现有肿瘤的附近部位。
- Infuse骨修复材料 / Medtronic椎间融合器不得应用于骨骼尚未成熟（不满18岁或骨骼未闭合影像学证据）的患者。
- Infuse骨修复材料 / Medtronic椎间融合器不得用于孕妇。尚未评估rhBMP-2对人类胎儿的潜在影响。
- Infuse骨修复材料 / Medtronic椎间融合器不得应用于手术部位存在活动性感染或对钛、钛合金或聚醚醚酮过敏的患者。

综合评价意见

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。

2023年8月24日