

受理号：JQZ2300016

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：可吸收植入式球囊

产品英文（原文）名称：InSpace System

产品管理类别：第三类

申请人名称：Ortho-Space Ltd.

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.....	7
四、产品受益风险判定.....	17
综合评价意见.....	20

基本信息

一、申请人名称

奥色斯贝医疗有限责任公司 Ortho-Space Ltd.

二、申请人住所

7 Halamish St. Caesarea 3079579 Israel

三、生产地址

7 Halamish St. Caesarea 3079579 Israel

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由植入物和展开器组成，植入物及展开器与人体接触部分的材料信息具体如下表。产品为环氧乙烷灭菌，灭菌有效期 3 年。

表 1 材料信息

序号	产品组成		材料
1	植入物	球囊	聚(L-丙交酯-co-ε-己内酯)
		密封塞	
	展开器	充盈管	医用不锈钢材料 SS304L，符合 ASTM A269 标准
		保护管	尼龙（聚酰胺）、硅树脂和硫酸钡材料
		标记	移印油墨 TAMPA PUR TPU 980
2		保护管底座	聚碳酸酯

(二) 产品适用范围

该产品用于治疗因外伤或退化引起的巨大、不可修复的全层撕裂的肩袖肌腱，适用于 65 岁及以上患有轻度至中度肩关节骨性关节炎，且临床情况经医生判断相比于肩关节部分修复术更适合采用植入球囊的患者。

(三) 型号/规格

表 2 产品型号规格

产品型号	产品规格描述
0127	可吸收植入式球囊 小号
0128	可吸收植入式球囊 中号
0129	可吸收植入式球囊 大号

(四) 工作原理

该产品通过向植入式球囊注入无菌生理盐水溶液，使植入式球囊撑开，实现在肩峰下间隙的组织之间建立一个临时的物理屏障。

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下表所示。

表 3 产品技术要求摘要

序号	项目名称	验证结论
1	植入物性能： 外观、尺寸、抗压强度	符合
2	展开器性能： 外观、尺寸、连接强度、配合性能、螺旋 接头性能	符合
3	无菌	符合

4	环氧乙烷残留	符合
---	--------	----

2. 产品性能评价

产品材料/化学表征资料, 申报产品植入物部分的材料为聚(L-丙交酯- ϵ -己内酯), 其中 L-丙交酯和 ϵ -己内酯的比率为 70: 30, 该材料的降解产物为聚乳酸 (PLA) 和聚 (ϵ -己内酯) (PCL)。物理和机械性能研究资料, 提交了球囊展开器插入性能研究、工作套管与球囊连接强度研究、球囊充胀展开性能研究、球囊塞克服球囊内压力条件下的插入力研究、球囊内压力耐久性研究、球囊外部载荷耐受性研究、球囊的疲劳性能研究、体外降解性能研究 (质量损失、特性粘度、分子量分布、熔化温度、X 射线衍射法测定结晶度和结构、SEM 的定形态结构分析、光化学活性分析、球囊外部载荷耐受性试验)、体内降解研究 (质量损失、特性粘度、分子量分布)、球囊的尺寸 (长度、宽度、厚度、折叠尺寸) 和重量研究等, 并提供支持性资料分别分析论证试验结果的临床可接受性。

(二) 生物相容性

该产品包括植入物和展开器, 其中植入物为长期植入器械。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, 提供了产品生物学评价资料。对于植入物部分, 提供了细胞毒性试验、皮内反应试验、

皮肤致敏试验、急性全身毒性试验、遗传毒性试验资料，提供了动物试验数据评价产品亚急性毒性、亚慢性毒性、慢性全身毒性以及植入后局部组织反应等生物学风险评定终点的安全性，提供了热原试验资料；对于与人体接触的非植入物的部分，提供了细胞毒性试验、皮内试验和致敏试验资料；提供了申报产品可浸提和可沥滤化合物毒理学风险评定资料。

(三) 灭菌

该产品为灭菌包装，采用环氧乙烷灭菌，灭菌有效期为 3 年，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

该产品货架有效期 3 年。申请人提供了货架有效期验证报告，包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证资料。

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使用可吸收植入式球囊 InSpace 对比肩袖部分修复术对全层巨大肩袖撕裂（MRCT）进行治疗的安全性和有效性。临床试验的设计为前瞻性、单盲、多中心、随机、对照、非劣效研究（非劣界值为 10%），选择的对照组治疗方式为关节镜下肩袖部分修复术。临床试验在 20 家临床机构开展，计划入组 184 例，实际入组 184 例受试者。其中，12 个月的意向治疗（ITT）人群

中试验组 93 例, 对照组 90 例; 符合方案 (PP) 人群中试验组 88 例, 对照组 88 例。

(一) 临床试验的评价指标

1. 主要有效性评价指标是符合以下条件的复合终点:

- (1) 第 6 周时, WORC 比术前基线值改善 ≥ 275 分, 并在第 12 个月时得以保持;
- (2) 第 6 周, 美国肩肘外科医师标准化肩关节评估 (ASES) 评分比术前基线值改善 ≥ 6.4 分且在第 12 个月时得以保持;
- (3) 12 个月内目标肩关节未接受后续二次外科干预 (SSSI);
- (4) 12 个月内未发生严重器械不良反应 (SADE),

2. 次要有效性终点包括如下临床终点:

- (1) 24 个月 WORC 和 ASES 以及 24 个月 SSSI 和 SADE 的复合终点成功率
- (2) 12 个月和 24 个月 WORC 总分相对于基线的复合终点各组分水平成功率
- (3) 12 个月和 24 个月 ASES 总分相对于基线的复合终点各组分水平成功率
- (4) 自基线以来 WORC 总分的变化
- (5) 自基线以来 ASES 总分的变化
- (6) Constant-Murley 肩关节结局评分相对于基线的变化

- (7) 欧洲五维健康量表 (EQ-5D-5L) 评分相对于基线的变化
- (8) 自基线以来 VAS 疼痛评分的变化
- (9) 自基线以来活动度 (ROM) 的变化 (ASES 医师评估)

总随访时间为 24 个月。

(二) 主要有效性评价指标:

对于主要复合终点, 第 6 周时, 在 PP 人群中 InSpace 组的成功率为 51.1%, 部分修复组为 39.8%, InSpace 组与部分修复组成功率差值为 11.4%, 95%可信区间为 (-3.4%, 26.2%)。在 ITT 人群中 InSpace 组成功率 49.5%, 部分修复组为 40%, InSpace 组与部分修复组成功率差值为 9.5%, 95%可信区间为 (-5.1%, 24.0%)。第 12 个月时, 在 PP 人群中 InSpace 组的成功率为 88.6%, 部分修复组为 86.4%, InSpace 组与部分修复组成功率差值为 2.3%, 95%可信区间为 (-7.6%, 12.2%)。在 ITT 人群中 InSpace 组的成功率 87.1%, 部分修复组为 86.7%, InSpace 组与部分修复组成功率差值为 0.4%, 95%可信区间为 (-9.5%, 10.3%)。可信区间下限均高于非劣效界值-10%, 非劣效假设成立。

(三) 次要评价指标

1. 24 个月 WORC 和 ASES 以及 24 个月 SSSI 和 SADE 的复合终点成功率如下表, ITT 人群和 PP 人群, 非劣效假设成立。

复合终点组分		成功率 (%)		双侧 p 值	
WORC 改善 ≥ 275 分	ASES 改善 ≥ 6.4 分	InSpace	部分修复	符合方案 (N-I/Sup)	ITT (N-I/Sup)
24 个月	24 个月	PP 组 46.3 (38/82) ITT 组 45.3 (39/86)	PP 组 38.0 (30/79) ITT 组 37.8 (31/82)	0.0199 / 0.2855	0.0228 / 0.3244

2. 12 个月和 24 个月 WORC 总分相对于基线的复合终点各组分水平成功率如下表：在 PP 和 ITT 人群的所有随访时间点中，InSpace 组 WORC 总分相对于基线改善 ≥ 275 分的成功率与部分修复组相当。

时间点	受试者人数 (%)			
	PP 人群		ITT 人群	
	InSpace (12 个月 N=88) (24 个月 N=80)	部分修复 (12 个月 N=88) (24 个月 N=76)	InSpace (12 个月 N=93) (24 个月 N=83)	部分修复 (12 个月 N=90) (24 个月 N=79)
10 天	39 (44.3)	29 (33.0)	41 (44.1)	30 (33.3)
6 周	54 (61.4)	52 (59.1)	55 (59.1)	53 (58.9)
12 周	66 (75.0)	61 (69.3)	69 (74.2)	62 (68.9)
6 个月	78 (88.6)	78 (88.6)	81 (87.1)	80 (88.9)
12 个月	79 (89.8)	77 (87.5)	82 (88.2)	79 (87.8)
24 个月	72 (90.0)	73 (96.1)	75 (90.4)	75 (94.9)

2. 12 个月和 24 个月 ASES 总分相对于基线的复合终点各组分水平成功率如下表：在 PP 和 ITT 人群的所有随访时间点中，InSpace 组 ASES 总分相对于基线改善 ≥ 6.4 分的成功率与部

分修复组相当。

时间点	受试者人数 (%)			
	PP 人群		ITT 人群	
	InSpace (12 个月 N=88) (24 个月 N=80)	部分修复 (12 个月 N=88) (24 个月 N=76)	InSpace (12 个月 N=93) (24 个月 N=83)	部分修复 (12 个月 N=90) (24 个月 N=79)
10 天	44 (50.0)	34 (38.6)	45 (48.4)	35 (38.9)
6 周	67 (76.1)	54 (61.4)	69 (74.2)	55 (61.1)
12 周	72 (81.8)	71 (80.7)	76 (81.7)	73 (81.1)
6 个月	79 (89.8)	79 (89.8)	84 (90.3)	81 (90.0)
12 个月	84 (95.5)	80 (90.9)	87 (93.5)	82 (91.1)
24 个月	77 (96.3)	74 (97.4)	80 (96.4)	76 (96.2)

4. 自基线以来 WORC 总分的变化如下表：在 PP 人群的所有随访时间点中，两组人群在 12 个月内 WORC 总分均随时间逐渐下降（表示改善）并在 24 个月时保持改善，整体降幅相当，短期随访（6 周内）InSpace 组降幅更大。

访视	InSpace (N=88) 平均值 (95% CI)	部分修复 (N=88) 平均值 (95% CI)	均值差	非配对 t 检验 p 值
10 天	-280.31 (-362.13, -198.49)	-149.25 (-222.62, -75.89)	-131.06	0.0190
6 周	-460.93 (-550.40, -371.46)	-357.25 (-440.57, -273.94)	-103.68	0.0936
12 周	-581.27 (-677.74, -484.80)	-597.04 (-697.17, -496.90)	15.76	0.8219
6 个月	-886.77 (-987.56, -785.98)	-849.29 (-949.39, -749.19)	-37.48	0.6006
12 个月	-1015.58 (-1116.52, -914.64)	-937.99 (-1042.85, -833.13)	-77.59	0.2906

月	-914.63)	-833.13)		
24 个月	-1086.29 (-1207.10, -965.48)	-1002.36 (-1106.20, -898.52)	-83.93	0.2980

5. 自基线以来 ASES 总分的变化如下表：在 PP 人群的所有随访时间点中，两组人群 ASES 总分均随时间逐渐增加（表明改善）并在 24 个月时保持改善，整体增幅相当，短期随访（6 周内）InSpace 组增幅更大。

访视	InSpace (N=88) 平均值 (95% CI)	部分修复 (N=88) 平均值 (95% CI)	均值差	非配对 t 检验 p 值
10 天	6.69 (2.61, 10.76)	1.83 (-2.04, 5.69)	4.86	0.0874
6 周	20.09 (15.63, 24.56)	13.70 (9.34, 18.06)	6.39	0.0431
12 周	25.64 (20.89, 30.40)	24.54 (19.83, 29.26)	1.10	0.7445
6 个月	38.62 (34.13, 43.10)	35.98 (31.64, 40.32)	2.64	0.4021
12 个月	41.38 (37.01, 45.75)	40.95 (36.81, 45.09)	0.43	0.8878
24 个月	46.52 (41.81, 51.23)	45.00 (39.28, 47.98)	1.52	0.3720

6. Constant-Murley 肩关节结局评分相对于基线的变化如下表：在 PP 人群的所有随访时间点中，两组人群 Constant 评分均随时间逐渐增加（表明改善）并在 24 个月时保持改善，各时间点 InSpace 组评分改善值均高于部分修复组。

访视	InSpace (N=80) 平均值	部分修复 (N=76) 平均值	P 值
6 周改变值	-2.49 (-7.52, 2.54)	-9.87 (-14.02, -5.72)	0.0265
12 周改变值	9.90 (5.73, 14.07)	8.28 (4.54, 12.01)	0.5657
6 个月改变值	21.18 (17.01, 25.34)	20.97 (17.03, 24.92)	0.9445
12 个月改变值	27.54 (23.39, 31.68)	25.22 (21.38, 29.07)	0.4177

24 个月改变值	28.01 (23.57, 32.45)	23.03 (18.53, 27.53)	0.1184
----------	----------------------	----------------------	--------

7. 欧洲多维健康量表 (EQ-5D-5L) 评分相对于基线的变化如下表: 在 PP 人群的所有随访时间点中, 两组人群 EQ-5D-5L 评分均随时间逐渐降低 (表明改善) 并在 24 个月时保持改善, 整体降幅相当。

访视	InSpace (N=88) 平均值 (95% CI)	部分修复 (N=88) 平均值 (95% CI)	均值差	非配对 t 检验 p 值
10 天	-0.56 (-1.20, 0.09)	-0.07 (-0.67, 0.53)	-0.49	0.2727
6 周	-1.95 (-2.60, -1.31)	-1.63 (-2.16, -1.09)	-0.32	0.4364
12 周	-2.25 (-2.93, -1.57)	-2.45 (-3.02, -1.87)	0.20	0.6620
6 个月	-3.88 (-4.51, -3.24)	-3.28 (-3.94, -2.62)	-0.60	0.1960
12 个月	-4.36 (-5.05, -3.66)	-3.93 (-4.56, -3.30)	-0.41	0.3657
24 个月	-4.65 (-5.39, -3.91)	-3.97 (-4.59, -3.35)	-0.68	0.1652

8. 自基线以来 VAS 疼痛评分的变化如下表: 在 PP 人群的所有随访时间点中, 两组人群 VAS 评分均随时间逐渐降低 (表明改善) 并在 24 个月时保持改善, 整体降幅相当。

访视	InSpace (N=80) 平均值 (95% CI)	部分修复 (N=76) 平均值 (95% CI)	非配对 t 检验 p 值
10 天	-37.79 (-44.33, -31.24)	-36.36 (-42.86, -29.85)	0.7585
6 周	-42.11 (-48.80, -35.43)	-41.21 (-47.18, -35.25)	0.8426
12 周	-42.89 (-49.13, -36.64)	-43.98 (-49.97, -37.98)	0.8024
6 个月	-54.81 (-60.40, -49.22)	-49.89 (-55.71, -44.08)	0.2264
12 个月	-57.28 (-62.24, -52.32)	-53.66 (-59.47, -47.86)	0.3452
24 个月	-57.33 (-62.63, -52.01)	-54.72 (-60.15, -49.30)	0.4954

9. 自基线以来活动度 (ROM) 的变化 (ASES 医师评估) 如下表:

在 PP 人群的所有随访时间点中，两组人群 ROM 均随时间逐渐增加（表明改善）并在 24 个月时保持改善，InSpace 组各时间点 ROM 改善值明显高于部分修复组。

访视	InSpace (N=80) 平均值 (95% CI)	部分修复 (N=76) 平均值 (95% CI)	非配对 t 检验 p 值
10 天	-56.18 (-72.38, -39.98)	-77.92 (-97.15, -58.68)	0.0813
6 周	-10.51 (-22.52, 1.49)	-46.89 (-60.82, -32.96)	0.0001
12 周	7.76 (-1.07, 16.60)	-0.9 (-11.19, 9.29)	0.1999
6 个月	26.86 (18.07, 35.65)	18.24 (8.99, 27.48)	0.1798
12 个月	34.75 (26.01, 43.49)	20.92 (12.69, 29.15)	0.0234
24 个月	36.01 (26.90, 45.12)	18.22 (9.03, 27.40)	0.0069

（四）安全性评价指标

1. 后续二次外科干预 (SSSI): 12 个月内两组均无 SSSI 记录，24 个月时 6 名受试者的目标肩关节发生 SSSI (InSpace 组 3 名、部分修复组 3 名)，两组发生率相同。

组别	受试者	原因	再次手术类型
InSpace	08-001	持续疼痛	反肩置换
InSpace	02-009	持续疼痛	关节镜
InSpace	20-018	其他	其他 1-肱二头肌腱切开术、2-软骨病清除术、3-左侧肱骨近端骨折翻修、反向全肩关节置换术
部分修复	02-012	持续疼痛	关节镜
部分修复	06-006	持续疼痛	反肩置换
部分修复	19-003	其他	反肩置换

2. 器械不良反应 (SADE): 24 个月内两组人群没有任何受试者

发生 SADE。记录这一点是因为主要复合终点包括 SADE 组分。

3. 从开始研究治疗至末次研究访视(24 个月)的不良事件(AE)发生情况如下表,所有 AE 均为治疗突发不良事件(TEAE):
- 两组不良事件的发生例数相当,InSpace 组不良事件发生例次数多于部分修复组,差异无统计学意义。InSpace 组存在 1 例器械相关 TEAE 事件,最终经独立审查与器械无关。

类别	InSpace (N=93)		部分修复 (N=91)		P 值
	n (%)	事件数量	n (%)	事件数量	
≥ 1 例 TEAE	67 (72.0)	229	69 (75.8)	157	0.6161
≥ 1 例严重 TEAE	22 (23.7)	38	22 (24.2)	28	0.7268
≥ 1 例器械相关 TEAE	1 (1.1)	1 ^注	0	0 ^a	1.0
≥ 1 例严重 TEAE (即 SAE)	18 (19.4)	27	16 (17.6)	25	1.0
≥ 1 例严重器械相关 TEAE (即 SADE)	0	0	0	0	1.0

注:独立的临床事件委员会重新裁定了器械相关 TEAE,并确定为与试验用器械无关。

(五) 重要的亚组分析结果

根据年龄和性别进行亚组分析,不同亚组中 InSpace 组 12 个月和 24 个月的临床评价指标复合终点成功率数值均高于部分修复组,但仅在大于等于 65 岁年龄组非劣效假设成立。

12 个月和 24 个月的临床复合终点亚组分析

统计	InSpace(PP/ITT)	部分修复	InSpace(PP/ITT)	部分修复
----	-----------------	------	-----------------	------

		(PP/ITT)		(PP/ITT)
12 个月				
年龄组别	65 岁以下		至少 65 岁	
成功率 (%)	41.2 / 39.5	36.6 / 37.2	57.4 / 56.4	42.6 / 42.6
p 值 (N-I)	0.2061 / 0.2663		0.0143 / 0.0184	
P 值 (Sup)	0.6893 / 0.8368		0.1392 / 0.1676	
性别	男性		女性	
成功率 (%)	50.0 / 50.0	42.9 / 44.0	52.5 / 48.8	35.9 / 35.0
p 值 (N-I)	0.0963 / 0.1151		0.0196 / 0.0312	
P 值 (Sup)	0.4858 / 0.5525		0.1410 / 0.2068	
24 个月				
年龄组别	65 岁以下		至少 65 岁	
成功率 (%)	36.4 / 35.1	32.4 / 32.5	53.1 / 53.1	42.9 / 42.9
p 值 (N-I)	0.2308 / 0.2512		0.0592 / 0.0592	
P 值 (Sup)	0.7340 / 0.8101		0.3370 / 0.3370	
性别	男性		女性	
成功率 (%)	50.0 / 51.1	37.8 / 38.3	42.1 / 39.0	38.2 / 37.1
p 值 (N-I)	0.0382 / 0.0307		0.2412 / 0.2976	
P 值 (Sup)	0.2502 / 0.2209		0.7425 / 0.8685	

综上，申报产品在“用于治疗因外伤或退化引起的巨大、不可修复的全层撕裂的肩袖肌腱，适用于 65 岁及以上患有轻度

至中度肩关节骨性关节炎，且临床情况经医生判断相比于部分修复术更适合采用植入球囊的患者”适用范围下的临床资料符合目前临床审评要求。

四、产品受益风险判定

申请人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，产品受益是申报产品可为因外伤或退化引起的巨大、不可修复的肩袖全层撕裂的治疗提供一种新的治疗方式。产品风险是组织对植入物或展开系统部件产生不良反应，包括局部感染、炎症和组织坏死等，出现上述反应后可能需要二次手术移除植入物，植入物或降解物可能会加剧现有感染，植入物移位可能会导致肩部疼痛、僵硬和/或不适加剧。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）禁忌证

可吸收植入式球囊不适用于以下情况：

1. 植入区域有活动性或潜伏性感染或组织坏死迹象。
2. 已知或疑似对植入物和/或器械材料过敏。

（二）注意事项

1. 使用前

- (1)该工具仅由医师或谨遵医嘱订购。

(2) 如果湿度级别为 40% 的湿度指示器从浅蓝色变为粉红色，请勿使用。

2. 使用期间

(1) 在插入植入物期间须格外小心，以避免组织损伤。观察患者是否有可能因植入物插入或展开而出现出血迹象。

(2) 在植入物到达所需最终位置之前不要充盈植入物。因为该做法可能会导致植入物过早密封，从而导致可能需要更换植入物。

(3) 根据患者的解剖结构选择合适的器械尺寸。不要过度或过少充盈植入物。选择不正确的尺寸，过度充盈、充盈不足或过早充盈都可能导致植入物移位，并可能导致患者不适或疼痛，或活动范围受限。

(4) 在使用过程中，请勿对器械用力过大，以免损坏或断裂。

(5) 使用过程中应避免意外接触其他手术仪器，以防止损坏器械。

(6) 如果植入物的充盈或密封遇到任何困难，可以将其取出并用另一个植入物替换，或原位释放植入物中的生理盐水。

(7) 请勿使用无菌生理盐水以外的任何溶液充盈植入物。

3. 使用后

(1) 使用后检查展开器部件以确保无损坏并且没有任何部件留

在体内。

(2) 确保已对用过的器械进行安全处理。为消除可能发生的血源性病原体暴露风险，应按照医院和安全规定处理使用过的器械。

(3) 如果检测到术后发热、感染、肩部疼痛或僵硬加剧、器械移位或邻近组织受压的体征/症状等术后体征，则应使用以下方式对患者进行评估和治疗：抗生素、类固醇注射、用针吸走植入物内的溶液或手术移除植入物。

(4) 移除植入物后，应对患者进行适当的术后管理。

综合评价意见

本申报产品属于进口三类医疗器械，该申请项目属于首次注册，申请人的注册申报资料符合现行法规要求，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。

2024 年 7 月 9 日