

受理号: CQZ2000931

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称: 颅内药物洗脱支架系统

产品管理类别: 第三类

申请人名称: 赛诺医疗科技股份有限公司

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.....	24

基本信息

一、申请人名称

赛诺医疗科学技术股份有限公司

二、申请人住所

天津开发区第四大街 5 号泰达生物医药研发大厦 B 区 2 层

三、生产地址

天津开发区第四大街 5 号泰达生物医药研发大厦 B 区 2 层、
3 层

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

颅内药物洗脱支架系统含有药物涂层支架及快速交换球囊导管输送系统。药物涂层支架以 316L 不锈钢支架为基体，表面涂覆底部涂层和含药高分子可降解涂层。底部涂层材料为聚甲基丙烯酸丁酯 (PBuMA)，该涂层不可降解；生物降解药物涂层由雷帕霉素药物和乳酸-乙醇酸共聚物 (PLGA) 组成，为可降解涂层。支架药物剂量密度为 $1.30\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ；载药量范围为 $41\mu\text{g}$ - $162\mu\text{g}$ 。输送系统由 TIP 头、球囊 (尼龙)、球囊内管、铂铱合金显影标记、球囊外管、护套和接头等组成，球囊外管涂覆亲水涂层。产品经电子束辐照灭菌，一次性使用。货架有效期 18 个月。

(二) 产品适用范围

适用于颅内动脉粥样硬化性狭窄，参考血管直径为 2.25 ~ 4.0mm，适用的病变长度小于等于 15mm。

(三) 型号/规格

产品的型号规格见表 1。

表 1 型号规格表

序号	型号规格	标称压力下支架直径 (mm)	标称压力下支架长度 (mm)
1	NOV-2.2507	2.25	7
2	NOV-2.2510	2.25	10
3	NOV-2.2512	2.25	12
4	NOV-2.2515	2.25	15
5	NOV-2.2520	2.25	20
6	NOV-2.5007	2.50	7
7	NOV-2.5010	2.50	10
8	NOV-2.5012	2.50	12
9	NOV-2.5015	2.50	15
10	NOV-2.5020	2.50	20
11	NOV-2.7507	2.75	7
12	NOV-2.7510	2.75	10
13	NOV-2.7512	2.75	12
14	NOV-2.7515	2.75	15
15	NOV-2.7520	2.75	20
16	NOV-3.0007	3.00	7
17	NOV-3.0010	3.00	10
18	NOV-3.0012	3.00	12
19	NOV-3.0015	3.00	15
20	NOV-3.0020	3.00	20
21	NOV-3.2507	3.25	7
22	NOV-3.2510	3.25	10
23	NOV-3.2512	3.25	12
24	NOV-3.2515	3.25	15
25	NOV-3.2520	3.25	20
26	NOV-3.5007	3.50	7
27	NOV-3.5010	3.50	10

28	NOV-3.5012	3.50	12
29	NOV-3.5015	3.50	15
30	NOV-3.5020	3.50	20
31	NOV-4.0007	4.00	7
32	NOV-4.0010	4.00	10
33	NOV-4.0012	4.00	12
34	NOV-4.0015	4.00	15
35	NOV-4.0020	4.00	20

(四) 工作原理

颅内药物洗脱支架系统由颅内药物洗脱支架和快速交换型球囊导管输送系统组成。该产品利用球囊导管输送支架到颅内病变部位，通过球囊扩张将支架释放，支架释放完成后将输送系统卸压后撤出体外，最终留下支架固定在病变部位防止血管术后弹性回缩。涂层中药物活性成分雷帕霉素通过抑制平滑肌细胞的过度增生，实现降低血管内再狭窄率的目的。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

产品技术要求研究项目如表 2 所示。

表 2 技术要求研究项目

序号	研究项目	验证结论
	输送系统和支架系统	

序号	研究项目	验证结论
1	外观	合格
2	型号规格尺寸	合格
3	组件尺寸相容性	合格
4	输送系统各试验段结合强度	合格
5	支架移除力	合格
6	输送系统弯曲/打折	合格
7	轮廓/直径测试	合格
8	支架系统模拟使用	合格
9	支架系统扭转结合强度	合格
10	支架系统可视性	合格
11	球囊充盈时间	合格
12	球囊卸压时间	合格
13	球囊额定爆破压 (RBP)	合格
14	球囊额定疲劳	合格
15	“狗骨头”效应	合格
16	无泄漏性	合格
17	输送系统耐腐蚀性	合格
18	座	合格

序号	研究项目	验证结论
19	水合性	合格
20	末端头端	合格
21	推送性	合格
22	扭转性	合格
23	还原物质	合格
24	金属离子	合格
25	酸碱度	合格
26	蒸发残渣	合格
27	紫外吸光度	合格
28	无菌	合格
29	热原	合格
30	细菌内毒素	合格
支架		
31	材料	合格
32	外观	合格
33	尺寸	合格
34	支架长度与直径的关系	合格
35	轮廓效应/喇叭口	合格

序号	研究项目	验证结论
36	支架的可视性	合格
37	贴壁性能	合格
38	支架径向抗挤压性能	合格
39	支架径向回缩率	合格
40	支架轴向伸长率/缩短率	合格
41	支架表面金属覆盖率	合格
42	即刻涂层完整性	合格
43	涂层尺寸	合格
44	支架的耐腐蚀性	合格
45	疲劳耐久性 (支架疲劳耐久性、涂层疲劳耐久性)	合格
46	支架系统微粒产生	合格
47	支架直径与球囊充盈压力的关系	合格
48	支架弯曲/打折	合格
49	支架含药量	合格
50	支架药物定性鉴别试验	合格
51	体外药物释放动力学时程	合格
52	溶剂残留量	合格

序号	研究项目	验证结论
53	底部涂层定性	合格
54	聚合物定性	合格

申请人提交了产品技术要求各性能指标及检验方法的确定依据及支持性资料、研究资料。经注册检测，产品性能符合技术要求规定。

提交了设计验证报告，验证项目包括：输送系统：外表面、球囊充盈及回撤时间、球囊额定爆破压、球囊疲劳、无泄漏、耐腐蚀性、座、水合性、球囊直径、导管末端头端、顺应性、止血性，结合强度、配合使用组件尺寸相容性、化学性能（还原物质、金属离子、镉离子含量、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度）；支架：尺寸、完整性（外观）、支架长度与直径的关系、径向抗挤压、支架回弹、支架伸长缩短率、支架金属覆盖率、涂层完整性、涂层厚度、涂层外观、支架耐腐蚀性、支架疲劳耐久性、支架弯曲/打折、支架保持力、MRI 兼容性、有限元分析、支架药物含量及药物定性、支架体外药物释放、支架溶剂残留、支架抗氧化剂（BHT）含量、药物释放体内体外相关性验证、药物剂量密度验证；支架系统：可视性、狗骨头效应、轮廓效应、规格尺寸（支架系统的通过外径、输送系统规格尺

寸和球囊有效长度)、模拟使用、支架移除力(保持力)、微粒、推送性、扭转性、弯曲扭结、扭转结合强度等。

性能研究资料表明产品符合设计输入要求。

(二) 生物相容性评价研究

该产品由支架和输送系统组成,其中支架为植入器械,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。申请人提交了生物学评价报告,依据 GB/T16886 系列标准产品进行了生物相容性评价,主要通过生物学试验方式进行评价。支架生物学试验项目包括:细胞毒性、致敏、皮内反应、急性全身毒性、亚慢性毒性、遗传毒性、植入试验、血液相容性(溶血、凝血、体内血栓形成);输送系统生物学试验项目包括:细胞毒性、致敏、皮内反应、急性全身毒性、血液相容性(溶血、凝血、体内血栓形成)。申请人提交了植入支架涂层体内降解研究资料,在动物试验研究中对产品神经毒性进行了充分评估。生物学评价同时在材料表征中对与人体接触所有材料进行逐一分析说明,结合生物学试验及相关动物试验结果,经综合评估,产品的生物相容性风险可接受。

(三) 灭菌工艺研究

该产品采用电子束辐照灭菌,辐照剂量为 25-35kGy。申请人提供了灭菌确认报告,支持所采用灭菌工艺可达 10^{-6} 无菌保

证水平。

(四) 产品有效期和包装研究

该产品货架有效期为 18 个月。申请人提供了有效期的验证报告，验证试验为加速老化和实时老化验证，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) 动物试验研究

1. 药代动力学及中枢神经系统毒性研究：主要研究目的为评价颅内药物洗脱支架系统在健康犬的基底动脉模型中的药物释放动力学和体内药代动力学。包括两项试验研究，研究一进行犬基底动脉支架植入评价正常药物剂量，研究二进行犬基底动脉支架植入评价高倍剂量（4 倍正常剂量）。评价指标包括：支架系统的操作性能，不同时间点支架上药物残留情况，植入血管组织药物浓度，支架周围脑组织及脑脊液药物浓度，血液药物浓度，心、肺、肝、脾、肾等外周主要脏器组织中的药物浓度。研究二同时采用部分动物评估了高剂量颅内药物洗脱支架系统在 3、28、90、180 天时间点中枢神经系统的安全性，评价指标包括 MRI 检测、脑组织病理学分析、组织病理学特殊染色分析。试验结果表明药物的释放及代谢可达到预期设计要求，高剂量药物支架的植入未引起明显的远端血管栓塞及脑组织病变。

2.颅内药物洗脱支架系统安全性动物试验研究:研究目的为评估颅内药物洗脱支架系统的长期安全性,对实验犬进行基底动脉支架植入(分别包括裸支架,底涂支架,药物涂层支架),评价指标包括颅内血管支架系统可操作性、血管造影分析再狭窄情况、动物行为学观察、临床病理学(血常规、血生化)、大体解剖、主要脏器病理、测试段血管组织病理和形态学评估等。随访时间包括 3、28、90、180 天。研究同时在各时间点评估了中枢神经系统安全性,包括 MRI 检测、脑组织病理特殊染色观察。试验结果药物涂层支架的安全性与裸支架相当;中枢神经系统无明显异常反应。

动物试验研究表明产品可达到预期设计要求。

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颅内药物洗脱支架系统相对于颅内动脉支架系统治疗症状性颅内动脉粥样硬化狭窄的安全性和有效性。临床试验为前瞻性、多中心、随机、平行对照评价的临床研究设计。

该临床试验在 16 家临床机构开展,实际共入组 274 例病人,其中 214 例病人被纳入 PPS 集。主要有效性终点为术后 1 年内的支架内再狭窄发生率(狭窄 $>50\%$),次要有效性终点为 30 天内的任何卒中、死亡以及 31 天到 1 年内的责任血管的缺血

性卒中率；术后即刻责任血管再通成功率（狭窄<30%）；责任血管支架治疗 30 天内的卒中（包括出血或缺血性卒中）或死亡；责任血管区域术后 30 天至 1 年内的再发缺血卒中发生率；责任血管之外发生的术后 30 天至 1 年内缺血性卒中；术后 30 天至 1 年内发生的任何脑实质出血，蛛网膜下出血或脑室内出血；术后 30 天后至 1 年的死亡；术后 1 年内的 TIA；术后 1 年时的神经功能预后（NIHSS 量表）；术后 1 个月、1 年的改良的 Rankin 评分(mRS)。临床试验主要/次要终点评价指标结果如下表所示。

表 3 临床试验评价指标结果

项目	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
主要终点				
术后 1 年内支架内再狭窄率	31 (23.48%)	50 (38.17%)	7 (6.66%)	27 (25.00%)
次要终点				
术后 30 天内的任何卒中、死亡以及 31 天到 1 年的责任血管的缺血性卒中发生率	10 (7.58%)	16 (12.21%)	4 (3.77%)	12 (11.11%)
术后即刻责任血管再通成功率	126 (95.45%)	125 (95.42%)	100 (94.34%)	103 (95.37%)
责任血管支架治疗 30 天内的卒中（包括出血或缺血性卒中）或死亡	8 (6.06%)	5 (3.82%)	4 (3.77%)	1 (0.93%)
责任血管区域术后 30 天至 1 年内的再发缺血卒中发生率	1 (0.76%)	9 (6.87%)	1 (0.94%)	9 (8.33%)
责任血管之外发生的术后 30 天至 1 年内缺血性卒中	3 (2.27%)	2 (1.53%)	2 (1.89%)	2 (1.85%)
术后 30 天至 1 年内发生的任何脑实质出血、蛛网膜下出血或脑室内出血	0 (0.00%)	1 (0.76%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
术后 30 天至 1 年的死亡	1(0.76%)	1(0.76%)	0(0.00%)	0(0.00%)
术后 1 年内的 TIA	2(1.52%)	0(0.00%)	1(0.94%)	0(0.00%)

项目	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
术后 1 年时的神经功能预后 (NIHSS 量表)	-0.38±1.13	-0.53±1.44	-0.39±1.14	-0.53±1.44
术后 1 个月的改良的 Rankin 评分(mRS)	-0.03±0.76	-0.18±0.50	-0.10±0.63	-0.18±0.51
术后 1 年的改良的 Rankin 评分(mRS)	-0.09±0.82	-0.30±0.68	-0.17±0.69	-0.30±0.68

不良事件发生情况详见下表。

表 4 不良事件发生情况总结

项目	试验组			对照组			P 值
	例次	人数	百分率	例次	人数	百分率	
不良事件	264	97	74.62%	238	89	66.92%	0.178
与研究治疗/操作相关不良事件	48	36	27.69%	34	25	18.80%	0.108
严重不良事件	39	28	21.54%	46	40	30.08%	0.123
与研究治疗/操作相关的严重不良事件	6	4	3.08%	15	14	10.53%	0.026
导致脱落的不良事件	3	3	2.31%	3	3	2.26%	1.000

综上所述，颅内药物洗脱支架系统在临床应用中具有良好的有效性和安全性。有效性方面优于对照器械，能显著降低支架内再狭窄发生率。安全性方面大部分评价指标与对照器械相比无差异，但是 30 天至 1 年内的责任血管区域术后再发缺血卒中发生率试验组显著低于对照组，表明药物支架较裸支架更具远期安全性优势，能通过降低支架内再狭窄的发生达到减少再发卒中的风险。

因此，综合上述结果进行评价，认为颅内药物洗脱支架系

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。

该产品临床使用为适用人群带来的主要受益为可以降低支架内再狭窄发生率达到减少远期再发卒中的风险等。产品临床使用可能为适用人群带来的主要风险与已上市的颅内支架产品相似。但为保证用械安全，需在说明书中提示以下信息：

（一）警示及注意事项：

1. 警告：

1) 在使用前，请仔细阅读使用说明书。请特别注意所有的警告内容和注意事项，避免发生意外事件。

2) 请审慎选择适症患者。使用本产品具有和一般颅内支架植入术相同的风险，包括血管急性闭塞；急性及亚急性血栓形成；血管夹层；血管出血等并发症。

3) 对雷帕霉素（Rapamycin）、聚乳酸-羟基乙酸（PLGA）、聚甲基丙烯酸正丁酯（PBuMA）和 316L 不锈钢过敏的患者可能会对本产品出现过敏反应。

4) 颅内药物洗脱支架系统在出厂前已经过灭菌，为无菌、无热原产品，仅供一次性使用。重复使用、再加工或重新灭菌将可能导致产品结构变形、失效，污染可能造成病人感染或交叉感染，均可导致病人受伤害、生病或死亡。

5) 需由接受过颅内血管支架植入术专业培训的，有资质的专业人士来完成手术的操作。

6) 在使用前，请仔细检查产品包装。如果纸盒包装被打开、损坏，铝箔包装袋或 Tyvek 1059B PET/PE 复合薄膜包装袋破损则不能使用。

7) 在使用前，请关注产品的有效期，不要使用过期产品。

8) 球囊最大的充盈压力不能超过标示的额定爆破压力 (RBP)。

9) 本产品不可与有机溶剂接触；也不可将产品在生理盐水中长时间浸泡。

2. 注意事项:

1) 与其他药物产生相互作用

已知有几种药物对雷帕霉素的代谢有影响，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 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

颅内药物洗脱支架系统支架，或对近期植入了颅内药物洗脱支架系统支架的患者药物治疗时，应考虑药物相互作用的潜在影响。尚没有实验证实药物相互作用对植入颅内药物洗脱支架系统支架的安全性和有效性的影响。

2) 核磁共振成像 (MRI)

在非临床测试情况下，在满足下列条件时，颅内药物洗脱支架系统支架植入后可进行核磁共振 (MRI) 检查。对于磁场作用而言，静态磁场强度小于或等于 3 特斯拉，空间磁场梯度不大于 601 高斯/厘米，对于 MRI 的射频致热情况，MRI 系统显示 3 特斯拉磁场环境，病人 20 分钟成像的最大全身平均能量吸收率 (SAR) 不超过 3.7W/kg 的情况下，单个支架的最大升温不超过 2.5℃；该静态磁场条件下不会造成支架移动，但对于重叠支架或有支架杆断裂的支架的影响未知。非临床测试没有结果显示来排除静态磁场强度高于 601 高斯/厘米时的支架移动的可能性；如果成像区域接近或在支架植入部位时，伪影可能会产生影响。

3) 病人个体化治疗

在使用颅内药物洗脱支架系统支架前，均应综合考虑上面描述的风险和受益。

4) 在特殊人群中的使用

- 孕妇

对于孕妇使用颅内药物洗脱支架系统支架没有足够的临床试验数据支持。建议在植入颅内药物洗脱支架系统支架之前和植入后额定 12 个星期内应采取有效地避孕措施。只有在受益大于对胎儿的风险的情况下，才可以对孕妇使用颅内药物洗脱支架系统支架。

- 哺乳期使用

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。

- 未成年人

还没有临床试验证实颅内药物洗脱支架系统支架对于小于 18 岁的未成年人的安全性和有效性。

- 老年人

尚没有足够的临床实验发现 65 岁及以上的老年人与年龄更小的患者在使用颅内药物洗脱支架系统支架时在安全性和有效性方面的差异。

5) 植入手术后注意事项

当使用血管内超声（IVUS）导管、导引导丝或球囊导管穿过刚刚植入的支架时，小心操作，以防破坏支架的结构。

6) 多个支架的使用

每个患者的同一处病变仅限使用一枚颅内药物支架。

3. 在操作过程的注意事项:

1) 在拆除包装过程中的注意事项:

勿将药物支架从快速交换球囊导管输送系统上取下来, 支架系统要作为一个整体进行操作;

勿用手把持支架, 否则可能会破坏涂层或使支架松动从而导致支架脱落;

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;

标签上支架直径及长度是指支架在额定压力下张开的直径和长度。

2) 在术前准备过程中的注意事项:

在此过程中, 不要对球囊加压或抽负压。在输送系统准备过程中的注意事项:

勿将药物支架从快速交换球囊导管输送系统上取下来, 支架系统要作为一个整体进行操作。

3) 在支架系统导入过程中的注意事项:

在支架准确定位前, 不要扩张球囊;

当处理多处病变时, 应本着先远后近的原则处理病变。这样可防止穿过近端支架放置远端支架时, 造成支架脱落的可能;

支架的放置有可能影响侧支血管的开放；

确保支架完全覆盖病变部位；

尚没有对于这种颅内药物洗脱支架系统支架与其他支架同时使用可能造成的相互作用进行评价，所以尽量避免混用；

在接近病变之前或支架植入之前任何时候遇到任何异常阻力，需撤回支架系统的时，都应将整个系统作为一个整体撤出。

4) 在支架释放过程中的注意事项：

在支架准确定位前，不要扩张球囊；支架未完全扩张前，不要回撤球囊，这会导致支架从球囊上过早脱落；

植入支架可能会累及侧支血管的开放；

植入支架可能会引起支架近端和/或远端的血管撕裂并引起急性血管闭合或血管夹层，可能需要进行其它治疗手段（如放置另一支架或进一步扩张）；

扩张支架时压力应不小于名义压力，应尽量保证支架与血管壁间没有缝隙；

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，可能造成内膜损伤；

尚没有对于颅内药物洗脱支架系统支架与其他支架同时使用可能造成的相互作用进行评价，所以尽量避免混用；

在接近病变之前或支架植入之前的任何时候遇到任何异常阻力，需撤回支架系统时，都应将整个系统作为一个整体撤出。

5) 在输送器回撤过程的注意事项：

在接近病变之前或支架植入之前，如遇到任何异常阻力，需撤回支架系统时，应将整个系统作为一个整体撤出；

不要将支架输送系统缩回到导引导管内；

将导引导丝推送到尽可能安全的颅内血管末梢；

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。

4. 禁忌症：

所有血管成形术的禁忌症均是本产品的禁忌症；

肝、肾功能损伤者；

对造影剂有过敏反应者；

对雷帕霉素及其衍生物有过敏反应者；

对聚乳酸-羟基乙酸或聚甲基丙烯酸正丁酯材料有过敏反应者；

对 316L 不锈钢过敏者或抵抗者；

不适合采用抗凝和/或抗血小板治疗的患者；

凝血功能明显异常或有出血倾向者；

病变高度钙化不能充分扩张的病例或扩张后有危险的患

者；

颅内动脉弥漫性狭窄病变；

其它不利于支架输送或球囊扩张病变者。

综合评价意见

该申报产品属于创新医疗器械（创新受理号为CQTS2000110）。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》、《医疗器械注册管理办法》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 7 月 26 日