

受理号：JQZ2300210

# 医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：琼脂糖面部注射填充剂

产品英文（原文）名称：ALGENESS VL

产品管理类别：第三类

申请人名称：GHIMAS S.p.A 集美生股份有限公司

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.....	5
三、临床评价概述.....	8
四、产品受益风险判定.....	10
综合评价意见.....	14

## 基本信息

### 一、申请人名称

GHIMAS S.p.A 集美生股份有限公司

### 二、申请人住所

Via Cimarosa, 85 40033 Casalecchio di Reno (BO) Italia

### 三、生产地址

Via Cimarosa, 85 40033 Casalecchio di Reno (BO) Italia

## 技术审评概述

### 一、产品概述

#### (一) 产品结构及组成

该产品由预灌封填充剂的注射器、通过连接器连接的空注射器、端盖、注射针组成。填充剂由琼脂糖、非交联透明质酸钠、氯化钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠以及注射用水组成，其中琼脂糖由海藻中提取制备，标示浓度为25mg/mL，透明质酸钠由微生物发酵法制备，标示浓度为5.75mg/mL。27G x 3/4“注射针的材质为304不锈钢，数量为4支。封装了凝胶的注射器、通过连接器连接的空注射器、端盖经伽马射线灭菌，注射针经环氧乙烷灭菌。该产品一次性使用，产品有效期11个月。

#### (二) 产品适用范围

该产品适用于面部鼻唇沟部位骨膜表面注射以纠正中重度鼻唇沟皱纹。

#### (三) 型号/规格

型号：Algeness VL，规格：1.4ml/支

#### (四) 工作原理

产品通过一次性使用无菌注射针注射入面部骨膜表面，增加局部皮肤及软组织的容积，改善中度至重度鼻唇沟皱纹。

## 二、临床前研究概述

### (一) 产品性能研究

#### 1. 产品技术要求研究

产品技术要求研究项目如表 1 所示。

表 1 产品技术要求研究摘要

序号	研究项目	验证结论
1	凝胶要求	外观
		合格
		有效使用量
		合格
		琼脂糖含量
		合格
		透明质酸含量
		合格
		pH 值
		合格
		渗透压
		合格
		剪切黏度
		合格
		重金属
		合格
		乙醇残留量
		合格
2	注射器要求	推挤力
		合格
		干燥失重
		合格
		粒径分布
		合格
		溶胀度
		合格
		成品分子量
		合格
		特性黏数
		合格
		无菌
		合格
		溶血性链球菌溶血素
		合格
		外观
		合格
		刻度容量允差
		合格
		刻度标尺
		合格
		标尺上的数字
		合格
		标尺位置
		合格
		标尺的印刷
		合格
		外套
		合格
		活塞组件
		合格
		锥头
		合格
		残留容量
		合格
		器身密合性
		合格

		滑动性能	合格
		外套与活塞组件的配合	合格
		可萃取重金属含量	合格
		酸碱度	合格
		易氧化物	合格
3	注射针要求	清洁	合格
		色标	合格
		正直	合格
		连接牢固度	合格
		畅通	合格
		针座与保护套配合	合格
		针尖	合格
		针管	合格
		针座	合格
		酸碱度	合格
		重金属含量	合格
		环氧乙烷残留量	合格
		无菌	合格
4	连接器要求	外观	合格
		接头	合格
		使用性能	合格
5	推手要求	外观	合格
		尺寸	合格
		配合性能	合格
6	端盖要求	外观	合格
		尺寸	合格
		可萃取重金属含量	合格
		酸碱度	合格
		易氧化物	合格

## 2. 产品性能评价

产品性能研究提交了产品技术要求中各项目的指标和测试方法确定依据及有关支持性资料，并且对产品的细菌内毒素、降解性能、粘弹性能、推注性能、可塑性、压缩性、温度对凝胶结构化影响、混合对凝胶微观结构的影响、混合

次数对凝胶性能的影响、混合均匀性、使用剂量/频率等进行了研究，结果表明产品符合设计输入要求。

## （二）生物相容性

该产品属于无源植入器械，接触方式为与人体组织/骨接触，接触时间超过 30 天。申请人依据 GB/T 16886 系列标准进行生物相容性评价，生物学评价终点包括体外细胞毒性、迟发型超敏反应、皮内反应、热原、急性全身毒性、亚慢性全身毒性、慢性毒性、遗传毒性（Ames、TK 细胞基因突变、微核）、免疫毒理学试验、植入后局部反应和降解试验、致癌性。注射针与组织接触，接触时间为短期（ $\leq 24\text{h}$ ），注射针部件为境内已上市医疗器械产品。经评估产品不同注射层次的局部植入反应情况，将产品注射层次限定于骨膜表面注射。评价结果表明，限定适用范围后产品的生物相容性风险可接受。

## （三）生物安全性

申报产品琼脂糖经红藻提取，透明质酸钠采用微生物发酵法制备，生产过程中原材料不涉及同种异体材料、动物源性材料及活性成分。

## （四）灭菌

该产品经伽马射线灭菌，无菌保证水平 SAL 情况为  $10^{-6}$ ，辐照剂量为 25kGy。申请人提供了灭菌确认报告。外购注射针为上市器械，经 EO 灭菌。

### **(五) 产品有效期和包装**

申报资料支持申报产品11个月的货架有效期。申请人提供了货架有效期验证资料，包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证资料。

### **(六) 动物研究**

申请人提交猪脊柱两侧真皮深层、皮下组织、骨膜上层部位植入的试验资料，植入后1周、4周、12周和26周进行组织病理学观察，以评价不同注射层次的局部植入反应。

申请人采用新西兰兔和SD大鼠模型开展动脉栓塞及溶栓研究。

动物试验结果表明，产品在限定适用范围下应用基本达到预期的设计要求。

## **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申报产品用于纠正中重度鼻唇沟皱纹有效性和安全性。临床试验采用多中心、随机、双盲、平行对照、非劣效设计，选择的对照器械为已上市的注射用修饰透明质酸钠凝胶。

临床试验在6家临床机构开展，计划入组258例受试者（试验组128例、对照组130例），实际入组258例受试者，完成访视248例（试验组122例、对照组126例）。

临床试验的主要疗效指标为治疗后第26周的WSRS应答

率。次要疗效指标为：1.治疗后4周、12周、38周、52周时，由评价研究者评价与基线比较的WSRS评级改善 $\geq 1$ 级的受试者的百分比；2.治疗后4周、12周、26周、38周、52周时，由评价研究者评价面部整体美容程度改善评分（GAIS）为改善情况；3.治疗后4周、12周、26周、38周、52周时，由受试者评价GAIS改善情况。主要、次要疗效的有效性指标均对全分析数据集（FAS）和有效性分析集（PPS）进行分析，安全性指标对安全性数据集（SS）进行分析。

主要疗效结论：治疗后第26周 $\pm 14$ 天的WSRS应答率。FAS结果，试验组与对照组相比，皱纹严重程度分级（WSRS）的应答率，应答n（%）95% CI: 107（83.59%）（77.18%，90.01%）/99（76.15%）（68.83%，83.48%）。PPS结果，试验组与对照组相比，皱纹严重程度分级（WSRS）的应答率，应答n（%）95% CI: 101（85.59%）（79.26%，91.93%）/95（76.61%）（69.16%，84.06%）。

治疗后26周 $\pm 14$ 天的WSRS应答率率差，两组率差双侧95% CI: FAS结果：试验组-对照组（-2.30%，17.18%），PPS结果：试验组-对照组（-0.80%，18.76%），下限均高于非劣效界值-10%，临床试验假设成立，试验表明，注射用琼脂糖凝胶纠正中重度鼻唇沟皱纹疗效不劣于对照组。

次要疗效结论：WSRS应答率（治疗后4周 $\pm 7$ 天）、（治疗后12周 $\pm 7$ 天）、（治疗后38周 $\pm 14$ 天）和（治疗后52周 $\pm 30$

天)的FAS/PPS结果, 试验组与对照组相比, 皱纹严重程度分级(WSRS)的应答率两组比较均无显著性差异。评价者GAIS评分(治疗后4周 $\pm$ 7天)、(治疗后12周 $\pm$ 7天)、(治疗后26周 $\pm$ 14天)、(治疗后38周 $\pm$ 14天)和(治疗后52周 $\pm$ 30天)的FAS/PPS结果, 试验组与对照组相比, 研究者GAIS评分应答率, 两组比较均无显著性差异。受试者GAIS评分(治疗后4周 $\pm$ 7天)、(治疗后12周 $\pm$ 7天)、(治疗后26周 $\pm$ 14天)、(治疗后38周 $\pm$ 14天)和(治疗后52周 $\pm$ 30天)的FAS/PPS结果, 试验组与对照组相比, 研究者GAIS评分应答率, 两组比较均无显著性差异。

安全性结论: 本试验试验组与对照组相比, 不良事件和严重不良事件发生率两组比较无显著性差异, 两组均无导致脱落不良事件发生。局部不良反应编码分析, 注射部位肿胀、硬结、变色、瘙痒和红斑的发生率, 两组无显著性差异, 因两组器械使用的针头存在型号差异, 注射部位痛试验组发生率高于对照组, 注射部位疼痛, 在注射后4周进行的不良事件统计中, 两组无显著差异。

#### 四、产品受益风险判定

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) 注意事项

1.与所有经皮手术一样，当产品在存在炎症或感染，或未彻底清洁和消毒的部位注射时，都存在感染的风险。

2.对于在使用抗凝剂治疗过程中出现出血情况和/或凝血问题的患者，应谨慎使用该产品，因为注射可能会更频繁地引发出血或局部瘀斑。

## **(二) 禁忌证**

1.禁止在使用说明中所述的情况之外的任何情况下使用本产品。

2.本产品不得用于适用范围之外的任何注射部位。尤其是眉间部位，这一区域特有的血管化会增加血管压迫和闭塞的风险以及相关的副作用。

3.任何治疗区域或周围区域有全身性急性、慢性皮肤病的患者不得注射本产品。并且作为预防措施，不应将其用于过敏反应、严重过敏史或患有严重全身疾病的患者，包括自身免疫性疾病。

4.本产品不适用于儿童、孕妇和哺乳期婴儿的妇女。

## **(三) 警告**

1.临床前研究和临床试验未验证多次注射的安全性有效性。

2.尚未发现有关本品使用后发生局部缺血或血管栓塞的报道。

3.本产品注入血管系统存在栓塞、血管闭塞、缺血或梗

死的风险。对于不慎注射入血管的问题，需以预防为主。临床医生应熟悉面部解剖结构，谨慎操作，注射时避免暴力快速推注。建议注射前观察有无回血，以防止注射误入血管。若因操作不当，将产品误注入血管，患者应立即就医，并由专业医生进行评估，参照透明质酸填充剂发生栓塞时采用的溶栓方法治疗。动物试验发现，通过主动夹闭SD大鼠股动脉近心端及远心端，按照分组将本产品 and 市售透明质酸填充剂注入股动脉双侧被夹闭处以形成血栓。注射后5min 分别通过尾静脉注射生理盐水和透明质酸酶溶液进行栓塞溶解。注射后45min，观察到使用生理盐水溶栓的动物中本产品栓塞溶解概率为50%（透明质酸填充剂栓塞溶解概率为0%）；使用透明质酸酶溶栓的动物中本产品栓塞溶解概率为100%（透明质酸填充剂栓塞溶解概率为83.3%）。结果表明相比于透明质酸填充剂，本产品栓塞后更容易溶解。

4.本产品仅供一次性使用。本产品经 $\gamma$ 射线（25kgy）灭菌，不得再次灭菌。如果包装袋上的无菌控制指示灯不是红色，请不要使用该产品。如果包装已损坏或篡改，请勿使用本产品，并作为医疗废物处理。如果产品未正确储存或冷冻，切勿使用。

5.任何未使用的、留在注射器中的材料必须在治疗后进行处理，避免因与其他患者一起使用而产生交叉污染的风险。

6.动物试验显示该产品在真皮层及皮下组织浅层注射具有一定的局部炎症反应，临床使用时请严格按照适用范围描述应用于骨膜表面注射。

7.临床试验结果显示申报产品疼痛感、硬结、红斑高于对照组，存在爆针风险。

疼痛：试验组发生率39.84%，对照组发生率22.31%， $P=0.003$ ，组间具有统计学差异，试验组高于对照组。虽然试验组疼痛发生率略高，但疼痛平均持续天数更短（试验组平均持续2.196天，对照组为4.414天）。而且，试验组疼痛多发生于注射后当天和早期；试验组注射部位疼痛程度中，轻度发生率较高（轻度：试验组25.78%，对照组14.62%；中度：试验组13.28%，对照组5.38%），重度疼痛发生率少于对照组（试验组0.78%，对照组2.31%）。两组均未使用镇痛药，也无因疼痛退出试验的受试者。分析试验组注射部位疼痛高于对照组的原因，可能与试验组器械使用的针头（27G）粗于对照组针头（29G）存在可能的直接因果关系。

硬结：试验组发生率22.66%，对照组发生率20.00%， $P=0.650$ ，二组比较未呈现统计学差异，试验组略高于对照组。

红斑：试验组发生率7.81%，对照组发生率8.46%， $P=1.000$ ），二组比较未呈现统计学差异，试验组略低于对照组。

8.不建议在单点大剂量注射。

## 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，经系统评价注册申请资料后，在目前认知水平上，该产品上市带来的受益大于风险，符合现行的技术审评要求，建议准予注册。

2025 年 1 月 3 日