

受理号：JQZ2100640

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：外周支架系统

产品英文（原文）名称：BioMimics 3D Stent System

产品管理类别：第三类

申请人名称：Veryan Medical Ltd. 维芮安医疗

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	14
综合评价意见.....	19

基本信息

一、申请人名称

Veryan Medical Ltd.维芮安医疗

二、申请人住所

Block 5, Parkmore East Business Park, Co Galway, Ireland

三、生产地址

Unit 11, Galway Technology Park, Parkmore, Co Galway

Ireland

技术审评概述

一、产品概述

（一）产品结构及组成

外周支架系统由支架和配套的输送系统组成，支架预装在输送系统中。支架由镍钛合金和钽制成。环氧乙烷灭菌，一次性使用，货架有效期 19 个月。

（二）产品适用范围

该产品用于改善有症状的股浅动脉和/或胭动脉近段的原发性病变的腔内直径，其中参照血管直径为 4.0-6.0mm，病变长度不超过 140mm。

（三）型号/规格

131816-01 、 131816-02 、 131816-03 、 131816-05 、
131816-06、 131816-07、 131816-09、 131816-10、 131816-11、
131816-13、 131816-14、 131816-15、 145276-05、 145276-12、
145276-19

（四）工作原理

外周支架系统由镍钛支架与配套的输送系统组成。将预装有镍钛支架的输送系统输送到外周血管的病变部位后释放镍钛支架，自膨胀镍钛支架撑开并贴附于股浅动脉和/或胭动脉近端血管壁内。镍钛支架撑开外周动脉内腔，改善外周动脉血流状况。

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	支架	外观
		尺寸
		支架长度与直径的关系
		径向支撑力
		形变恢复温度 (Af)
		腐蚀性
		支架的柔顺性
		局部抗挤压性能
		抗平行板挤压性能
		支架外表面积
2	输送系统	外观
		尺寸
		导引导丝孔规格
		输送系统的耐腐蚀性
		连接件 (座)
		扭转结合强度
		管材拉伸强度
		结合强度
		末端头端
		输送系统柔顺性
		还原物质
		重金属
		酸碱度
		蒸发残渣
		紫外吸光度
3	支架系统	轮廓
		柔顺性

		模拟使用	合格
		释放力	合格
		微粒	合格
		止血性	合格
		环氧乙烷残留量	合格
		无菌	合格
		细菌内毒素	合格

2. 产品性能评价

产品性能评价包括包装及标签检查、封口强度、无菌屏障完整性、支架有限元分析、疲劳研究（脉动疲劳测试、组合载荷疲劳测试）、MRI 兼容性等性能验证，并对支架定型、支架热处理、钽显影点安装与焊接、输送系统组装、封口过程等工艺进行了验证，结果表明产品符合设计输入要求。

（二）生物相容性

该产品包含镍钛支架和输送系统两部分，其中支架为植入器械，与血液持久接触；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，具体评价终点详见表2。

表2 生物相容性评价项目表

评价项目	镍钛支架	输送系统
热原	√	√
细胞毒性	√	√
皮肤致敏	√	√
皮内刺激	√	√
急性全身毒性	√	√
溶血	√	√

体内静脉血栓形成	√	√
部分凝血激活酶时间 试验 (PTT)	√	√
植入试验	√	√
遗传毒性	√	/
亚慢性毒性	√	/

（三）灭菌

该产品采用环氧乙烷灭菌，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} 。环氧乙烷残留量不大于 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，2-氯乙醇残留水平不超过9mg/件。

（四）产品有效期和包装

该产品有效期为19个月。申请人提供了货架有效期验证报告。验证实验为加速老化，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验证产品使用性能及安全性。研究的目标包括评价输送系统到达目标部位的能力；输送系统的可操作性和可视性以及支架的可视性；释放的准确性和成功性；输送系统的回撤能力；支架尺寸的适当性；输送系统的功能性止血；支架的位置、完整性和功能性；局部血管生物学反应以及下游和全身效应；管腔通畅性等。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

申请人选择临床试验路径进行临床评价。申请人提交两

项临床试验报告。

（一）Mimics2 临床试验

Mimics2临床试验的目的为评价申报产品治疗股腘动脉症状性疾病的安全性和有效性。临床试验的设计为前瞻性、多中心、单组目标值的设计，主要安全性终点目标值设定为88%，预期值为98%；主要有效性终点目标值设定为66%，预期值为75%。临床试验的主要有效性评价指标为12个月时的支架一期通畅率，主要安全性评价指标为30天内无主要不良事件（MAE）发生率，MAE包括在30天内的死亡、对靶肢进行的任何大截肢和临床驱动的靶病变血运重建（CD-TLR）。次要评价指标为在30天内，死亡、对靶肢进行的任何大截肢或临床驱动的靶病变血运重建的单个MAE发生率对总MAE发生率的贡献度；长期安全性评估-第12个月时的总MAE发生率，以及单个事件发生率对总MAE发生率的贡献度；从第0天到第36个月时完成研究随访的严重不良事件的总发生率和发生类型；技术成功率；临床结局包括比较基线、第30天、12个月和24个月时测量的Rutherford临床分级，和比较在基线、第30天、12个月和24个月时的6分钟行走试验（仅美国研究中心的子组）测量值；功能性结局包括比较基线、首次手术后30天内、第12个月和24个月时的踝臂指数（ABI）测量值和比较基线、首次手术后30天内、第12个月和24个月时的行走受损调查问卷；支架完整性等。

总随访时间为36个月。

临床试验结果显示，临床试验在43家临床机构开展，计划入组280例，实际入组271例受试者，其中ITT人群271例，PP人群257例，SS人群271例受试者。

1. 主要有效性评价指标

主要有效性评价指标在ITT人群，支架一期通畅率为73.1% (182/249) [67.3%, 78.2%]，95%CI下限大于目标值66%。PP人群12个月一期通畅率为72.5% (171/236)，95%CI(66.4%，77.9%)，95%CI下限大于目标值66%。

主要安全性评价指标在ITT人群30天内无MAE发生率为99.6% (268/269)，95%CI (97.7%，100%)，95%CI下限大于目标值88%。PP人群30天内无主要不良事件发生率为99.6% (254/255)，95%CI (97.6%，100%)，95%CI下限大于目标值88%。

2. 次要评价指标 (ITT人群)

(1) 在30天内，死亡、对靶肢进行的任何大截肢或临床驱动的靶病变血运重建的单个MAE发生率对总MAE发生率的贡献度：MAE0.4%(1/269)，死亡0.0%(0/269)，大截肢0.0%(0/269)，CDTLR0.4%(1/269)。

(2) 长期安全性评估- 第12个月时的总MAE发生率，以及单个事件发生率对总MAE发生率的贡献度：MAE13.4%(35/261)，死亡1.2%(3/260)，大截肢0.0%(0/258)，

CDTLR12.4%(32/259)。

(3) 从第0天到第36个月时完成研究随访的严重不良事件的总发生率和发生类型。

SAE总发生率: 住院期间4.8%, 30天9.6%, 12个月42.1%, 24个月53.9%, 36个月60.5%。

靶病变相关: 住院期间1.1%, 30天1.5%, 12个月14.8%, 24个月18.8%, 36个月19.9%。

手术和器械相关: 住院期间3.3%, 30天4.1%, 12个月15.5%, 24个月18.1%, 36个月18.8%。

既有状况: 住院期间1.5%, 30天3.7%, 12个月20.3%, 24个月31.0%, 36个月36.2%。

中途进行介入治疗: 住院期间0.0%, 30天0.0%, 12个月1.8%, 24个月2.2%, 36个月2.6%。

中途发生状况: 住院期间0.0%, 30天0.7%, 12个月9.2%, 24个月15.5%, 36个月19.9%。

合并用药: 住院期间0.0%, 30天0.0%, 12个月1.5%, 24个月1.8%, 36个月1.8%。

其他相关性: 住院期间0.0%, 30天0.4%, 12个月3.7%, 24个月5.2%, 36个月8.5%。

不明: 住院期间0.0%, 30天1.1%, 12个月6.3%, 24个月9.6%, 36个月15.5%。

(4) 技术成功率: 100%。

(5) 临床结局：比较基线、第30天、12个月和24个月时测量的Rutherford临床分级：Rutherford分级较基线改善1个及以上分级：30天、12个月和24个月分别为86.9%、85.0%和88.2%；比较在基线、第30天、12个月和24个月时的6分钟行走试验（仅美国研究中心的子组）测量值：基线、30天、12个月、24个月分别为 230 ± 162 码、 349 ± 221 码、 278 ± 143 码和 405 ± 140 码，与基线相比在30天、12个月、24个月所有患者均有改善。

(6) 功能性结局：比较基线、首次手术后30天内、第12个月和24个月时的踝臂指数（ABI）测量值：基线、30天、12个月、24个月ABI分别为 0.70 ± 0.20 、 0.98 ± 0.16 、 0.92 ± 0.19 和 0.94 ± 0.20 ，30天、12个月、24个月相较基线变化分别为 0.27 ± 0.19 、 0.22 ± 0.23 和 0.26 ± 0.25 ；比较基线、首次手术后30天内、第12个月和24个月时的行走受损调查问卷：基线、30天、12个月、24个月分别为 0.28 ± 0.24 、 0.58 ± 0.32 、 0.58 ± 0.31 和 0.56 ± 0.31 ，30天、12个月、24个月相较基线变化分别为 0.30 ± 0.30 、 0.29 ± 0.30 和 0.26 ± 0.28 。

(7) 支架完整性：支架断裂发生率12个月、24个月、36个月均为0%。

3. 安全性分析（SS人群）

本临床试验36个月共发生208例受试者748例次不良事件，发生率为76.8%（208/271），与器械相关不良事件21.8%

(59/271)，与手术相关不良事件19.6% (53/271)，严重不良事件发生率为60.5% (164/271)，与器械相关严重不良事件15.1% (41/271)，与手术相关严重不良事件8.9% (24/271)。

（二）Mimics临床试验

申请人还提交了Mimics临床试验资料作为辅助证据支持。

临床试验的目的为评价外周支架系统的安全性和性能。

临床试验的设计为前瞻性、分期、部分随机对照研究(分为I期及II期)，设置的主要安全性终点目标值为88%；主要有效性终点目标值67%。

临床试验在8家临床机构开展。临床试验入组I期10例，II期76(试验组50例，对照组26例)例受试者。

临床试验的主要安全性评价指标为30天内无主要不良事件发生率(定义为30天内无死亡、截肢和靶病变血运重建发生)。主要有效性评价指标为6个月内无临床驱动的靶病变血运重建(CD-TLR)发生率。次要评价指标包括支架完整性，12、24个月一期通畅率，漩涡血流等。

总随访时间为24个月。

临床试验结果显示，本试验分为两个部分，I期研究纳入10例受试者作为先导病例；II期研究为2: 1随机对照研究，II期研究共纳入76例受试者，其中试验组50例，对照组26例。

本临床研究的主要终点和部分次要终点对I期的10例和II期

试验组50例受试者进行合并分析。其他次要终点指标对II期试验组50例和对照组26例进行分析。

1. 主要安全性终点

主要安全性终点结果显示，使用外周支架系统接受治疗的所有60例受试者（即包括所有I期和II期受试者）在使用外周支架系统接受治疗后30天内无MAE。主要有效性终点结果显示，使用外周支架系统接受治疗的任何I期或II期受试者在6个月内（即第182天）无临床驱动的靶病变血运重建（CD-TLR）发生。

2. 次要评价指标

次要评价指标结果显示支架完整性：30天、6个月、12个月、24个月无支架断裂发生率：100%、100%、100%、100%。12个月、24个月一期通畅率（PSVR \leq 2.0）（Kaplan Meier曲线）：试验组79.9%、72.3%，对照组71.4%、54.6%。

漩涡血流（12个月、屈膝）：试验组 $1.57 \times 10^{-5} \text{m}^4 \text{s}^{-2}$ ，对照组 $1.01 \times 10^{-5} \text{m}^4 \text{s}^{-2}$ （P=0.017）。

3. 安全性评价结果

安全性评价结果显示24个月内I期和II期试验组受试者不良事件发生共133例次；II期受试者不良事件发生试验组107例次，对照组77例次。12个月、24个月无CDTLR发生率（Kaplan Meier曲线）：试验组91%、91%，对照组92%、76%（对数秩检验P=0.135）。

综上，申请人提供的临床评价资料符合目前的临床审评要求。

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）产品适用范围

适用于改善有症状的股浅动脉和/或胭动脉近段的原发性病变的腔内直径，其中参照血管直径为4.0-6.0mm，病变长度不超过140mm。

（二）警示及注意事项

1. 警告

1.1 一般警告

- (1) 请勿在标签上注明的“有效期”后使用该产品。
- (2) 如果无菌包装已打开或受损，或如所提供的信息不清晰，请勿使用该器械。
- (3) 如果该器械受损或如果支架部分释放，请勿使用该器械。
- (4) 请勿重复使用支架系统-这可能导致感染、污染和器械性能不佳。

(5) 请勿对外周支架系统进行重复灭菌。

(6) 当选择支架尺寸时应注意，支架尺寸选择不当可能会增加支架移位、支架贴壁不良、支架过度扩张的风险，并可能进一步引起血栓形成、急性闭塞或再狭窄 (CDTLR)。

1.2 释放警告

(1) 如果在输送支架系统过程中的任何时候遇到阻力，请勿强行通过。这可能会导致支架、支架系统或血管受损，或导致部分释放。如果支架无法释放，则撤回整个输送系统 (部分释放的支架可能需要手术撤回)。

(2) 一旦开始释放支架，请勿向前 (向远端) 推动或推进支架系统。

(3) 请勿尝试使用支架系统撤回部分释放的支架。

(4) 如果在撤回过程中 (支架释放后) 的任何时候遇到阻力，请勿强行撤回支架系统；而是保持连接件固定不动，缩回内杆，直至支架系统头端接触外管显影点，然后将系统作为一个整体撤回。施加过大的力可能会导致输送系统组件丢失或支架、输送系统或血管受损。

2. 注意事项

(1) 支架系统不设计用于动力注射系统。

(2) 植入手术中请务必使用导引器或导引鞘保护入路部位。

(3) 请勿使用直径大于支架标称 (标示) 直径的球囊

对支架进行后扩张。

(4) 包装标签上印有可接受的最小导引器或导引鞘尺寸。请勿尝试使用支架系统穿过尺寸较标签所示更小的导引器或导引鞘。

(5) 支架释放前请确保支架近端与导引器/导引鞘之间有足够的距离, 以防止支架在导引器/导引鞘内释放。

(6) 该器械尚未在妊娠或可能妊娠的患者中进行过测试。

(7) 在考虑是否在目标血管中使用该装置时要谨慎, 因为在计划的干预后, 目标血管可能存在直径 50% 或更大的残余狭窄。

(8) 对于肾功能不良患者, 造影剂可能导致肾衰竭。

(9) 支架应由接受过适当的血管内介入治疗或血管支架放置培训的医师使用。

(10) 在支架释放过程中, 若未能将鲁尔座固定在固定位置, 则可能会导致支架部分释放或释放不准确、支架释放长度不正确或释放力增加。

(11) 为降低因尺寸不正确导致支架移位或血管损伤的可能性, 应准确测量参考血管直径。

(12) 支架系统不适用于重新定位或撤回部分释放或完全释放的支架。

(13) 如果手术需要放置其他的非外周支架系统支架,

则应选择镍钛合金支架。不同金属的支架相互接触会增加腐蚀的风险。

(14) 当使用任何辅助器械穿过释放的支架时, 应小心谨慎。

(15) 外周支架系统不设计用于导丝更换。如果需要或希望更换导丝, 请先移除输送系统。

(16) 请在使用前仔细检查无菌包装和器械, 以核实无菌包装和器械在运输过程中均未受损。

(17) 外周支架系统以无菌状态提供, 仅供一次性使用, 应在包装上打印的“有效期”当月月底前使用。

(18) 使用外周支架系统后, 会产生潜在生物危害。应按照医疗实践和当地法规处理和处置器械。

(19) 不得重叠使用支架。

(三) 禁忌证

使用外周支架系统时, 必须考虑血管成形术的所有常见禁忌证。

其他的禁忌证包括:

1. 存在不能使用导丝和/或球囊导管穿过且扩张不足以使输送系统通过的病变的患者。
2. 已知对抗血小板和/或抗凝治疗不耐受的患者。
3. 经判断存在阻碍支架正确放置或释放的病变的患者。
4. 动脉瘤内的病变或病变近端或远端有节段的动脉瘤病

变。

5. 已知对镍、钛或钽有超敏反应的患者。

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。

2024年9月3日