

受理号: JQZ2100255

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称: 血管内冲击波治疗设备

产品英文(原文)名称: Shockwave Peripheral Intravascular
Lithotripsy(IVL) Catheter

产品管理类别: 第三类

申请人名称: Shockwave Medical, Inc.

国家药品监督管理局
医疗器械技术审评中心

四、录

基本信息.....	3
二、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.....	15
综合评价意见.....	16

基本信息

一、申请人名称

Shockwave Medical, Inc.

二、申请人住所

5403 Betsy Ross Drive Santa Clara, CA USA 95054

三、生产地址

5403 Betsy Ross Drive Santa Clara, CA USA 95054

技术审评概述

一、产品概述

（一）产品结构及组成

产品由发生器、连接器电缆、输液架支架、充电模块及电源线组成。

（二）产品适用范围

该产品在医疗机构使用，与本公司生产的一次性使用冠脉血管内冲击波导管、一次性使用外周血管内冲击波导管配合，用于对血管内钙化病变进行预处理及球囊扩张。产品适应证以配合使用导管所批准的适用范围为准，可配用导管型号见产品技术要求附录。

（三）型号/规格

IVLGCCD

（四）工作原理

该产品为用于血管内冲击波治疗的能量发生器，预期与本公司生产的一次性使用外周/冠脉血管内冲击波导管配合使用，用于对外周或冠脉血管钙化病变进行处理和扩张。

该产品基于体外碎石冲击波原理改进而来，将聚焦式高强度能量改为发散式低强度能量，为血管内导管提供能量以产生

冲击波对钙化病变部位进行松解，从而缓解血管狭窄程度或便于后续治疗。目前尚无同样原理和使用方式的产品在我国获准注册。

产品发生器为内部电源设备，需充电使用，通过连接器电缆与血管内冲击波导管相连，连接部位采用磁吸方式进行固定。设备内部软件可识别导管型号，并自动设定相应输出脉冲序列和脉冲个数。不同导管的单脉冲输出能量相同，单次脉冲数和可用脉冲总数存在差异，使用者不能对输出参数和输出个数进行调节，仅可控制启动输出。设备还可判断导管是否已使用，以及记录并存储当前激发脉冲数。

二、临床前研究概述

（一）产品性能研究

申请人提供了产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，给出了能量输出参数、连接力、识别功能、电气安全和电磁兼容等功能性、安全性指标以及与质量控制相关的其他指标的确定依据。产品技术要求中各指标参考了相关的国家、行业标准，包括：GB 9706.1-2007、YY 0505-2012。

（二）产品有效期和包装

产品使用期限为3年，申请人通过分析各关键部件的使用寿命，并对整机可输出脉冲总数进行测试，验证产品可耐受的

脉冲输出总数和累计使用时间，并按照实际使用频率换算可等效为 3 年。同时提供了电池使用寿命的验证资料，验证电池可满足预设使用期限内的充放电次数，并且在使用末期的电量仍能满足预设临床使用需求。

(三) 软件研究

申请人按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的要求，提交了软件描述文档。产品含 3 个不同的独立软件模块，分别给出了相应的技术资料和版本信息，各软件模块版本与总版本号关联。发布版本号为 02.23。产品不含数据交互功能，不涉及网络安全研究。

(四) 动物研究

申请人提供了产品在猪体内模型中开展的慢性动物试验对照研究资料，评价产品将冲击波能量输送到外周动脉/冠状动脉的安全性和血管效应。分别配合外周和冠脉导管模拟临床使用情况进行血管内冲击波治疗，使用不同导管的最大可耐受能量对不同部位的血管进行试验，治疗后随访 28 天。结果显示，全部动物均存活至随访期末，治疗过程中未出现并发症，各治疗部位影像学检查未发现明确管腔狭窄或血流不畅，病理学检查显示治疗部位组织和正常组织形态相似，动物体征健康。

(五) 能量研究

申请人提供了基于外周/冠脉各个不同系列导管的冲击波声压能量分布研究测试报告。模拟实际临床使用状态，使用 1:1 混合液在规定气压条件下充盈球囊，分别测试不同导管的输出特性，测量并计算每个单一波源在球囊界面方向上的声压传输范围，以及所有波源能量叠加后的覆盖区域。结果证实产品冲击波能量范围和强度可涵盖预期治疗部位。

(六) 有源设备安全性指标

产品符合医用电气相关通用安全标准 (GB 9706.1-2007) 和并列安全标准 (YY 0505-2012) 的要求，提供由医疗器械检验机构出具的符合标准要求的检验报告。

三、临床评价概述

该产品与一次性使用冠脉血管内冲击波导管或一次性使用外周血管内冲击波导管配合使用，申请人针对不同配合使用的导管进行了临床评价。

(一) 与一次性使用冠脉血管内冲击波导管配合使用

申请人采用临床试验路径进行临床评价，提交了境外临床试验数据。临床试验目的为评价一次性使用冠脉血管内冲击波导管在支架置入前用于治疗冠状动脉钙化病变的安全性与有效性。提交的临床数据包括 Disrupt CAD I、II、III，其中 Disrupt CAD III 为 IDE 研究，Disrupt CAD I 为上市前临床试验，Disrupt CAD

II 为欧洲上市后临床研究。

1. 冠脉临床研究方案概况 (见表 1)。

表 1 冠脉临床研究概况

研究概述	Disrupt CAD III	Disrupt CAD I	Disrupt CAD II
设计类型	多中心, 单组目标值。	多中心, 单组目标值。	多中心, 单组目标值。
样本量 (例)	384	60	120
临床研究机构	47	7	15
地区	美国和欧洲	欧洲和澳大利亚	欧洲
随访时间	2 年	6 个月	30 天
主要安全性终点	30 天主要心血管不良事件 (MACE) 发生率	30 天主要心血管不良事件 (MACE) 发生率	30 天主要心血管不良事件 (MACE) 发生率
MACE 定义: 心源性死亡, 或心肌梗死(非 Q 波 MI、Q 波 MI), 或靶血管血运重建(TVR)。			
主要有效性终点	手术成功率	手术成功率	/
	手术成功定义: 可成功输送支架, 术后残余狭窄<50%且未发生院内 MACE。		
次要评价指标及安全性评价指标	1.器械成功 (IVL 导管能够通过靶病变, 并在 IVL 导管就位后立即进行治疗而无严重血管造影并发症); 2.血管造影成功 (完成支架置入后残余狭窄<50%且无发生严重心血管造影并发症 重度夹层 (D 型至 F 型)、穿孔、急性闭合)	1.血管造影成功 (完成支架置入后残余狭窄<50%且没有发生严重心血管造影并发症 (重度夹层 (D 型至 F 型)、穿孔、急性闭合以及持续性血流缓慢或持续性无复流)); 2. 180 天内无 MACE 不良事件;	1.临床成功 (完成支架置入后实现可接受的残余狭窄<50%且没有院内 MACE); 2.血管造影成功 (完成支架置入后残余狭窄<50%且没有发生严重心血管造影并发症 (重度夹层 (D 型至 F 型)、穿孔、急性闭合以及持续性血流缓慢或持续性无复流));

	<p>以及持续性血流缓慢或持续性无复流));</p> <p>3. 手术成功 (完成支架输送后残余狭窄≤30%且无院内 MACE);</p> <p>4. 血管造影成功 (完成支架置入后靶病变残余狭窄<30%且没有发生严重心血管造影并发症 (重度夹层 (D型至 F型)、穿孔、急性闭合以及持续性血流缓慢或持续性无复流));</p> <p>5. 严重血管造影并发症发生 (重度夹层 (D型至 F型)、穿孔、急性闭合以及持续性血流缓慢或持续性无复流);</p> <p>6. 30 天全因死亡率, 30 天靶病变失败 (心源性死亡, 靶病变心肌梗死 (Q 波和非 Q 波) 或通过经皮或手术方法进行缺血驱动的靶病变血运重建);</p> <p>7. 心肌梗死;</p>	<p>3. 180 天内发生 MACE.</p>	<p>缓慢或持续性无复流));</p> <p>3.30 天心源性死亡。</p>
--	---	--------------------------	---

	8.支架血栓形成。	
--	-----------	--

2.冠脉临床研究结果(见表2)。

表2 冠脉临床研究结果

研究结果	Disrupt CAD III	Disrupt CAD I	Disrupt CAD II
主要安全性终点	30天无MACE发生率为: 92.2%。	30天无MACE发生率为: 95% (57/60)。	院内MACE发生率: 7 (5.8%)。
主要有效性终点	92.4%	95.0%	/
次要评价指标及安全性评价指标	1.器械成功通过率: 95.8% (368/384); 2.血管造影成功率: 96.4% (370/384); 3.手术成功率: 92.2% (354/384); 4.血管造影成功率: 96.1% (369/384); 5.严重血管造影并发症发生率: 3.1% (12/384); 6.30天全因死亡率: 0.5% (2/384), 30天靶病变失败: 29 (7.6%); 7.心肌梗死: 28 (7.3%); 8.支架血栓形成: 3	1.血管造影成功 58/60 (96.7%); 2.180天内无MACE不良事件: 54/59 (91.5%); 3.180天内发生MACE: 5/59 (8.5%)。	1.临床成功: 113/120 (94.2%); 2.血管造影成功: 120/120 (100%); 3.30天心源性死亡: 1/119 (0.8%)。

	(0.8%)。		
院内 MACE	27/384 (7.0%)	3/60 (5.0%)	7/120 (5.8%)
30 天 MACE	30/383 (7.8%)	3/60 (5.0%)	9/119 (7.6%)
治疗后严重心 血管造影并发 症	2/384 (0.5%)	2/60 (3.3%)	0/120 (0.0%)
手术成功率	92.2%	95.0%	94.2%

(二) 一次性使用外周血管内冲击波导管配合使用

申请人采用临床试验路径进行临床评价, 提交了境外临床试验数据。临床试验目的为评价一次性使用外周血管内冲击波导管用于治疗下肢动脉钙化病变的安全性与有效性。提交的临床数据包括 Disrupt PAD I、II、III, 以及 Disrupt BTK 研究, 其中 Disrupt PAD I/II、Disrupt BTK 上市前临床试验, Disrupt PADIII 为美国上市后临床研究。

1. 外周临床研究方案概况(见表 3)。

表 3 外周临床研究概况

研究概述	Disrupt PAD I/II	Disrupt BTK 研究	Disrupt PAD III(IVL 组与 PTA 组)
设计类型	多中心、单组目标值	多中心、单组	随机对照有效性
样本量(例)	95	20	306
临床研究机构	8	3	45
地区	奥地利、德国、新西	奥地利、德国、新西兰	美国、欧盟、新西兰

	兰		
随访时间	30天, 6个月, 12个月	30天	2年
主要安全性终点	30天内无新发主要不良事件(MAE)发生率: MAE包括死亡(心血管)、计划外靶肢截肢(脚踝以上)、或靶病变血运重建(TLR)。	30天内的新发MAE发生率, MAE包括: 死亡、心肌梗死、需要对靶肢进行紧急外科血运重建、以及靶肢截肢。	30天、6个与、12个月和24个月时的MAE发生率: 需要对靶肢进行紧急外科血运重建、计划外靶肢大截肢(脚踝以上)、需要手术, 机械或药物治疗来改善血流并延长住院时间的症状性血栓或远端栓塞, 或者需要干预(包括补救性支架置入)的穿孔。
主要有效性终点	手术成功率: 通过中心实验室评价, 定量血管造影评估的治疗后残余直径狭窄<50%的能力(伴或不伴有辅助PTA治疗和/或支架置入)。	治疗后靶病变直径狭窄百分比即刻降低。	手术成功: 通过血管造影中心实验室评价, 在治疗后, 在DCB或支架置入前残余狭窄≤30%且无限制血流夹层($\geq D$ 型)。
次要评价指标及安全性评价指标	1.6个月时无MAE发生率; 2.6个月时手术成功率; 3.30天及6个月靶病	术后残余狭窄<50%发生率。	1.12个月时的一期通畅: 无临床驱动的靶病变血运重建, 且无再狭窄(通过多普勒超声或血管造影确定的狭窄)

	变通畅率； 4.术后、术后 30 天、6 个月 Rutherford 分级改善情况； 5.12 个月时无 MAE 率，靶病变通畅率，ABI 改善情况。		窄 $>50\%$ ）； 2.术后 30 天无 MAE 发生率，紧急血运重建发生率，大截肢发生率，血栓/远端栓子发生率，穿孔发生率； 3.ABI 指数、Rutherford 分级改善情况； 4.EQ-5DVAS 生活质量评分； 5.夹层 $\geq C$ 型发生率。
--	---	--	---

2.外周临床研究结果（见表 4）。

表 4 外周临床研究结果

研究结果	Disrupt PAD I/II	Disrupt BTK 研究	Disrupt PAD III(IVL 组与 PTA 组)
主要安全性终点	30 天无 MACE 发生率为：100%，非劣效于目标值。	30 天无 MACE 发生率为：100%。	/
主要有效性终点	手术成功率 100%，非劣效于目标值。	靶病变直径狭窄急性下降 46.4%。	手术成功率：试验组为 90.1%，PTA 组为 64.5%，两组差值 95% 置信区间为 25.6%（16.5%，34.4%）；独立血管造影中心实验室的裁定结果：手术成

			功率: 试验组为 65.8%, PTA 组为 50.4%, 两组差值 95% 置信区间为 15.4% (3.9%, 26.8%)。都大于优效性界值。
次要评价指标及安全性评价指标	1.6 个月时无 MAE 发生率 96.9%; 2.6 个月时手术成功率 91.6%; 3.30 天及 6 个月靶病变通畅率 100% 与 80.4%; 4.术后、术后 30 天、6 个月 Rutherford 分级显著改善; 5.12 个月时无 MAE 率 98.2%, 靶病变通畅率 69.8%, ABI 改善显著, Rutherford 分级显著改善。	术后残余狭窄<50%发生率 100%。	1.术后 30 天无 MAE 发生率: 试验组 0.0%, PTA 组 1.3%, P=0.1559, 紧急血运重建发生率: 试验组 0.0% , PTA 组 0.0%, 大截肢发生率: 试验组 0.0%, PTA 组 0.0%, 血栓/远端栓子发生率: 试验组 0.0%, PTA 组 0.7%, 穿孔发生率: 试验组 0.0%, PTA 组 0.7%; 2.ABI 指数、Rutherford 分级改善, 两组无统计学意义; 3.EQ-5DVAS 生活质量评分: 试验组 9.1 ± 16.9 , PTA 组为 4.3 ± 15.7 , P=0.0134; 4.夹层 $\geq C$ 型发生率: 试验组 3.5%, PTA 组为 15.1%。

此外，还提供了 Disrupt PAD III 临床研究中的 BTK 亚组数据（共 101 例患者），病变基线及临床试验结果与 Disrupt PAD BTK 临床研究基本一致。

四、产品受益风险判定

该产品用于成人患者对外周血管钙化病变或原发性冠状动脉钙化病变进行预处理及球囊扩张，主要受益是为患者提供了一种额外的钙化病变处理手段。主要风险为临床使用时的手术相关风险，特别是冲击波可能导致的钙化斑块脱落风险，以及不必要的使用或者操作不当等。

根据申请人提供的申报资料，经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品的上市为适用人群带来的受益大于风险。

综合评价意见

依据《医疗器械监督管理条例》(国务院令第680号)、《医疗器械注册管理办法》(原国家食品药品监督管理总局令第4号)等相关医疗器械法规与配套规章,经对申请人提交的注册申报资料进行系统评价,申报产品符合安全性、有效性的要求,符合现有认知水平,建议准予注册。

2022年5月6日