

受理号: JQZ2300042

# 医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：一次性使用多极肾动脉射频消融导管

产品英文（原文）名称：Simplicity Spyral™ Multi-Electrode  
Renal Denervation Catheter

产品管理类别：第三类

申请人名称：Medtronic, 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
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.....	69
综合评价意见.....	72

## 基本信息

### 一、申请人名称

Medtronic, Inc.

### 二、申请人住所

710 Medtronic Parkway Minneapolis, MN 55432 USA

### 三、生产地址

Parkmore Business Park West, Galway, Ireland

# 技术审评概述

## 一、产品概述

### （一）产品结构及组成

产品由电极阵列、导管、导管手柄、导管连接电缆和矫直工具组成。

### （二）产品适用范围

产品在医疗机构使用，与本公司生产的肾动脉射频消融仪（型号：RDNG3A，软件发布版本：2）配合使用，适用于辅助治疗难治性高血压及药物不耐受的高血压患者。其中：难治性高血压定义为服用3种以上降压药物（含一种利尿剂）治疗3个月以上血压控制不佳的患者；药物不耐受是指药物禁忌或因药物不良反应而不能耐受服药的患者。

### （三）型号/规格

RDN016

### （四）工作原理

本产品为用于经皮介入方式进行肾动脉消融的消融导管，产品前端为螺旋形自扩张阵列电极设计，含有共计4个电极用于传递射频能量，每个电极上均有测温传感器，可用于测量组织温度。当与本公司生产的肾动脉射频消融仪配套使用时，可

将射频能量经过电极传递至肾动脉血管内膜，利用电流热效应使得肾动脉血管周围交感神经失活，从而阻断交感神经的兴奋传导，来实现降低患者血压的目的。

矫直工具安装在近端轴上，在向腔内输送时将导管装载在导丝上，并将电极阵列调整为直型。导管内部含有RFID，可与发生器进行通讯，用于被消融仪识别并防止复用。

## 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，给出了物理性能、化学性能、无菌、细菌内毒素、电学性能、测温精度、电气安全及电磁兼容等功能性、安全性指标的确定依据。产品技术要求中各指标参考了相关的国家、行业标准，包括：YY 0285.1-2017、YY 0778-2018等。

### （二）生物相容性

申请人依据GB/T 16886.1-2011对成品中与患者直接接触的导管的生物相容性进行了评价。所评价材料短时接触人体循环血路，实施了生物学试验（细胞毒性、致敏、皮内反应、急性全身毒性、热原、溶血、补体激活、凝血、体内血栓形成），提交了境外检测机构出具的生物学试验报告，符合相关要求。

### (三) 灭菌

产品由生产企业进行辐照灭菌，无菌保证水平为  $10^{-6}$ ，申请人明确了灭菌方法和参数，依据 ISO 11137-1 相关标准进行灭菌确认，提交了灭菌确认报告。不涉及残留毒性研究。

#### （四）产品有效期和包装

产品为一次性使用，货架有效期 3 年。申请人采用加速老化方式进行有效期验证，在等效老化条件下对产品和包装进行加速老化试验，对老化后产品进行测温精度、功率精度、工作长度、无菌等性能的测试，结果符合要求。申请人还提供了存储运输相关研究资料。

## (五) 动物研究

申请人共计提供了 4 项动物试验研究资料。

1. PS629 研究：基于猪模型开展的为期 28 天的非 GLP 动物研究，主要目的是验证申报产品较前代产品在使用上是否存在差异，以及验证产品的安全性和理论效果。通过与空白对照组进行对比，基于一系列综合参数确定器械的安全性以及潜在有效性。结果表明：所有试验动物均成功存活至预定终点，且成功将器械输送至靶肾动脉并进行治疗，术中或术后所有动物均未发生重大手术或器械相关并发症；接受治疗的动物去甲肾上腺素浓度显著低于空白对照组，初步表明治疗的有效性。

2. PS716 及 PS717 研究：基于猪模型开展的为期 7 天和 28 天的非 GLP 研究，目的是评估将肾动脉分支的治疗与肾动脉主干的治疗相结合的治疗策略。分别选择 4 种不同的治疗方法，选择肾动脉的不同位置进行单独或联合治疗，通过组织病理学检查判断不同位置治疗的安全性，通过检查肾神经的形态和生理效应评估疗效。结果表明，通过动脉造影和组织学检查，经治疗的血管、邻近结构和肾脏未出现临床显著并发症。在第 7 天和第 28 天，肾动脉分支治疗与肾动脉主干治疗相结合与空白对照组相比，肾皮质轴突密度显著降低，肾皮质去甲肾上腺素值显著降低，进一步证明了有效性。

3. FS235 研究：基于猪模型开展的一项为期 180 天的 GLP 研究，目的是评估产品的长期安全性和有效期。结果显示：所有动物的治疗手术均成功，术中或术后无任何重大手术或器械相关并发症。在 180 天时间点，治疗后没有大量新生内膜形成，存活动物的经治疗血管未显示出手术损伤、夹层、动脉瘤形成和明显的动脉扩张。在组织学上，经治疗血管在术后 180 天时表现出完全的再内皮化，血管壁无不良变化，肾动脉周围的其他脏器（肾上腺、肾皮质、输尿管和腹腔内脏）中未发现不良附带病变。相关皮质肾组织的去甲肾上腺素浓度和终末轴突密度相对于空白对照有显著降低，治疗效果在为期 180 天的时间

内得以持续。

### （六）有源设备安全性指标

产品符合 GB 9706.1-2020 的相关通用要求和 GB 9706.202-2021 的专用安全要求，符合 YY 9706.102-2021 的电磁兼容并列安全要求，提供了医疗器械检验机构出具的配合本公司肾动脉射频消融仪一同开展的检验报告。

### （七）其他

申请人提交了产品治疗效果影响因素的分析研究资料，基于相关动物试验和临床试验数据，对消融点定位、消融点数、术者经验和服务曲线等可能对最终治疗效果产生影响的因素进行了分析，认为在规定的标准化操作流程下，上述因素对最终治疗效果均无显著影响。

申请人提供了 RFID 的相关技术资料，结合主机软件研究提供了与主机进行通讯的互操作性相关研究资料。申请人还提交了产品的可用性研究资料。

## 三、临床评价概述

该产品采用临床试验路径进行临床评价。申请人提交了三项境外临床数据。包括两项临床试验数据和一项临床经验数据，具体情况如下：

## （一）试验设计

### 1. OFF MED 试验

OFF MED 试验为贝叶斯适应性设计的前瞻性多中心随机对照研究，试验设计为采用贝叶斯适应性设计进行多次期中分析以选择适当样本量。临床试验设计包括初探性研究（提供先验概率）与确证性研究，通过贝叶斯加权先验法及折现函数将初探性研究与确证性研究合并计算得到最终分析的后验概率 P。初探性研究和扩展研究，分别入组 80 例和 251 例受试者，1:1 入组，两组研究数据合并为完整队列。

临床试验采用假手术为对照，入选受试者为在术前 3-4 周至治疗后 3 个月停用抗高血压药物患者。样本量计算情况为根据初探性研究结果模拟 15000 次选出当后验概率至少为 0.975（阈值）时，可控制研究的 I 类错误率控制在单侧 0.025 以内。即当首次期中分析（入组 210 例）计算得到后验概率  $P < 0.05$  时，试验为无效试验而终止；当  $0.05 \leq \text{后验概率 } P \leq 0.975$  时，试验继续入组并进行第二次期中分析（继续入组至 240 例）；当后验概率  $P > 0.975$  时，试验实现主要有效性终点假设，停止入组。样本量最高入组例数为 300 例。主要评价终点随访时间（3 个月）完成后，所有受试者允许用药，部分对照组受试者使用申报产品进行治疗（交叉队列），该部分患者试验结果未纳入有

效性的统计学分析，安全性分析结果可包括交叉后接受治疗的人群。

主要安全性终点为主要不良事件 (MAE) 在病人水平上的发生率。主要不良事件符合重点定义包括：随机分组后 1 个月内发生全因死亡率、肾病晚期、导致终末器官损伤的重大栓塞事件、需要介入的肾动脉穿孔、需要介入的肾动脉夹层、血管并发症 (例如，需要手术修复、介入手术、凝血酶注射或输血的并发症) 因高血压危象住院 (与不依从 BP 药物或研究方案无关)，以及 6 个月时的肾动脉狭窄 (RAS)，定义为血管造影核心实验室证实的血管造影直径狭窄  $>70\%$ 。次要安全性终点为术后即刻至 1 个月内手术安全性；术后 3、6、12、24 个月长期安全性。

主要有效性终点为 24 小时动态血压监测测量的收缩压 (ASBP) 术后 3 个月的相对于基线的变化。次要有效性评价指标包括诊室收缩压 (SBP) 术后 3 个月的相对于基线的变化；ASBP 术后 3、6、12、24 个月相对于基线的变化；SBP 术后 1、3、6、12、24 个月相对于基线的变化；SBP 术后 1、3、6、12、24 个月达到目标 (SBP  $< 140$  mmHg) 的发生率；诊室舒张压 (DBP) 术后 1、3、6、12、24 个月相对于基线的变化；24 小时动态血压监测测量的舒张压 (ADBP) 术后 3、6、12、24 个月相对于基线的变化；SBP 术后 1、3、6、12、24 个月下降 5、10、15、20mmHg

的人群比例。

## 2. ON MED 试验

ON MED 试验为贝叶斯适应性设计的前瞻性多中心随机对照研究，试验设计为采用贝叶斯适应性设计进行多次期中分析以选择适当样本量。临床试验设计包括初探性研究（提供先验概率）与确证性研究，通过贝叶斯加权先验法及折现函数将初探性研究与确证性研究合并计算得到最终分析的后验概率  $P$ 。初探性研究和扩展研究，分别入组 80 例和 257 例受试者，初探性研究为 1:1 入组，扩展研究为 2:1 入组。两组研究数据合并为完整队列。

临床试验采用假手术为对照，入选受试者为在使用降压药物但血压控制不佳（血压控制不佳的定义为：诊室收缩压  $SBP \geq 150\text{mmHg}$  且  $< 180\text{mmHg}$ ，诊室舒张压  $DBP \geq 90\text{mmHg}$  且 24h 平均动态血压  $ASBP \geq 140\text{mmHg}$  且  $< 170\text{mmHg}$ ）的高血压患者。样本量计算情况为根据探索性研究结果模拟 15000 次选出当后验概率至少为 0.975（阈值）时，可控制研究的 I 类错误率控制在单侧 0.025 以内。即当首次期中分析（入组 130 例）计算得到后验概率  $P < 0.05$  时，试验为无效试验而终止；当  $0.05 \leq$  后验概率  $P \leq 0.975$  时，试验继续入组并进行第二次期中分析（继续入组至 175 例）；当后验概率  $P > 0.975$  时，试验实现主要有效性终点

假设, 停止入组。样本量最多入组 260 例。部分对照组受试者使用申报产品进行治疗(交叉队列), 该部分患者试验结果未纳入有效性的统计学分析, 安全性分析结果可包括交叉后接受治疗的人群。

主要安全性终点为主要不良事件(MAE)在病人水平上的发生率。主要不良事件符合重点定义包括: 随机分组后 1 个月内发生全因死亡率、肾病晚期、导致终末器官损伤的重大栓塞事件、需要介入的肾动脉穿孔、需要介入的肾动脉夹层、血管并发症(例如, 需要手术修复、介入手术、凝血酶注射或输血的并发症)因高血压危象住院(与不依从BP药物或研究方案无关), 以及 6 个月时的肾动脉狭窄(RAS), 定义为血管造影核心实验室证实的血管造影直径狭窄 $>70\%$ 。次要安全性终点为术后即刻至 1 个月内手术安全性; 术后 3、6、12、24 个月长期安全性。

主要有效性终点为 ASBP 术后 6 个月的相对于基线的变化。次要有效性评价指标包括 SBP 术后 3 个月的相对于基线的变化; ABPM 术后 3、6 个月相对于基线的变化; SBP 术后 1、3、6 个月相对于基线的变化; SBP 术后 1、3、6 个月达到目标( $SBP < 140$  mmHg)的发生率; DBP 术后 1、3、6 个月相对于基线的变化; ADBP 术后 3、6 个月相对于基线的变化; SBP 术后 1、3、6、12、24 个月下降 5、10、15、20 mmHg 的人群比例; 初探性队列 SBP、DBP、

脉压、心率术后 36 个月相对于基线的变化；初探性队列 SBP 术后 36 个月下降 5、10、15、20mmHg 的人群比例。

## （二）试验结果

### 1. 安全性评价指标

#### （1）主要安全性评价指标

主要安全性评价设计为 OFF MED 试验与 ON MED 试验共同评价，根据两个试验受试者入组顺序，随机入组的前 253 例受试者为主要安全性评价人群。

主要安全性指标在两个试验中均定义为术后 1 个月内主要不良事件（MAE）发生率，采用单组目标值法估算样本量。根据文献报道的其他肾脏介入试验的不良事件发生率，构建性能目标（PG）为 7.1%，假设 RDN 手术后实际 MAE 发生率为 3.5%，在显著性水平单侧  $\alpha=0.05$ ，把握度  $(1-\beta)=0.80$  时，使用精确二项式检验计算样本量为 253 例。即当样本量为 253 例、单侧显著性水平单侧  $\alpha=0.05$  时，最多可接受 11 例受试者发生 MAE 事件，因为此时使用精确二项式检验计算 MAE 发生率为 4.3%，单侧 95% 置信区间上限为 7.09%，达到的性能目标要求（小于 7.1%）。试验结果显示主要安全性终点发生率为 0.4%，单侧 95% 置信区间上限为 1.9%。小于 7.1% 的性能目标（ $p$  值 0.001）。

#### （2）次要安全性评价指标

### 1) OFF MED 试验

安全性指标	去交感神经术组 (N=182 例受试者)		对照组 (N=184 例受试者)	P 值
	MAE <sup>1</sup>	1 个月时		
死亡	0.0% (0/182)	0.0% (0/184)	0.0% (0/184)	--
心血管死亡	0.0% (0/182)	0.0% (0/184)	0.0% (0/184)	--
非心血管死亡	0.0% (0/182)	0.0% (0/184)	0.0% (0/184)	--
不明原因死亡	0.0% (0/182)	0.0% (0/184)	0.0% (0/184)	--
新发 MI	0.0% (0/182)	0.0% (0/184)	0.0% (0/184)	--

大出血 (TIMI)	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
终末期肾病	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
导致终末器官损伤的重大栓塞事件	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
重大栓塞事件, 肾脏	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
重大栓塞事件, 血清肌酐升高	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
重大栓塞事件, 肠道	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
重大栓塞事件, 下肢	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
重大栓塞事件, 其他	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
肾动脉再介入	0. 0%	0. 0%	--

	(0/182)	(0/184)	
穿孔导致肾动脉再介入	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
夹层导致肾动脉再介入	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
因为除穿孔/夹层/新发肾动脉狭窄以外的其他原因进行肾动脉再介入（球囊扩张/支架置入术）	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
肾动脉再介入，其他	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
需要外科修复、介入术、凝血酶注射或输血的血管并发症	0. 0% (0/182)	0. 5% (1/184)	1.000
血管并发症，腹膜后出血	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
血管并发症，假性动脉瘤	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
血管并发症，AV 瘘	0. 0%	0. 0%	--

	(0/182)	(0/184)	
血管并发症, 血肿	0. 0% (0/182)	0. 5% (1/184)	1. 000
血管并发症, 失血过多	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
血管并发症, 其他	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
因高血压危象/急症住院	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
新发卒中	0. 0% (0/182)	0. 0% (0/184)	--
3 个月时			
复合安全性终点 <sup>2</sup>	0. 6% (1/180)	0. 5% (1/184)	1. 000
死亡	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
心血管死亡	0. 0%	0. 0%	--

	(0/180)	(0/184)	
非心血管死亡	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
不明原因死亡	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
新发 MI	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
大出血 (TIMI)	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
终末期肾病	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
导致终末器官损伤的重大栓塞事件	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
重大栓塞事件, 肾脏	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
重大栓塞事件, 血清肌酐升高	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--

重大栓塞事件, 肠道	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
重大栓塞事件, 下肢	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
重大栓塞事件, 其他	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
肾动脉再介入	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
穿孔导致肾动脉再介入	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
夹层导致肾动脉再介入	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
因为除穿孔/夹层/新发肾动脉狭窄以外的其他原因进行肾动脉再介入 (球囊扩张/支架置入术)	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
肾动脉再介入, 其他	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--

需要外科修复、介入术、凝血酶注射或输血的血管并发症	0. 0% (0/180)	0. 5% (1/184)	1. 000
血管并发症, 腹膜后出血	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
血管并发症, 假性动脉瘤	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
血管并发症, AV 瘘	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
血管并发症, 血肿	0. 0% (0/180)	0. 5% (1/184)	1. 000
血管并发症, 失血过多	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
血管并发症, 其他	0. 0% (0/180)	0. 0% (0/184)	--
因高血压危象/急症住院	0. 6% (1/180)	0. 0% (0/184)	0. 495
新发卒中	0. 0% (0/180)	0. 5% (1/184)	1. 000

	(0/180)	(1/184)	
6 个月时复合安全性终点 <sup>2</sup>	0. 6% (1/179)	0. 5% (1/183)	1. 000
死亡	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
心血管死亡	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
非心血管死亡	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
不明原因死亡	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
新发 MI	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
大出血 ( TIMI )	0. 0% (0/179)	1. 1% (2/183)	0. 499
终末期肾病	0. 0%	0. 0%	--

	(0/179)	(0/183)	
导致终末器官损伤的重大栓塞事件	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
重大栓塞事件, 肾脏	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
重大栓塞事件, 血清肌酐升高	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
重大栓塞事件, 肠道	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
重大栓塞事件, 下肢	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
重大栓塞事件, 其他	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
肾动脉再介入	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
穿孔导致肾动脉再介入	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--

夹层导致肾动脉再介入	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
因为除穿孔/夹层/新发肾动脉狭窄以外的其他原因进行肾动脉再介入（球囊扩张/支架置入术）	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
肾动脉再介入， 其他	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
需要外科修复、介入术、凝血酶注射或输血的血管并发症	0. 0% (0/179)	0. 5% (1/183)	1. 000
血管并发症， 腹膜后出血	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
血管并发症， 假性动脉瘤	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
血管并发症， AV 瘘	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
血管并发症， 血肿	0. 0% (0/179)	0. 5% (1/183)	1. 000

血管并发症, 失血过多	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
血管并发症, 其他	0. 0% (0/179)	0. 0% (0/183)	--
因高血压危象/急症住院	0. 6% (1/179)	0. 0% (0/183)	0. 494
新发卒中	0. 0% (0/179)	0. 5% (1/183)	1. 000
新发肾动脉狭窄>70%	0. 0% (0/163)	0. 0% (0/125)	--
新发肾动脉狭窄>70%, 已治疗	0. 0% (0/163)	0. 0% (0/125)	--
新发肾动脉狭窄>70%, 未治疗	0. 0% (0/163)	0. 0% (0/125)	--
12 个月时			
复合安全性终点 <sup>2</sup>	0. 6% (1/177)	1. 7% (3/179)	0. 623

死亡	0. 0% (0/177)	0. 6% (1/179)	1. 000
心血管死亡	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	
非心血管死亡	0. 0% (0/177)	0. 6% (1/179)	1. 000
不明原因死亡	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
新发 MI	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
大出血 ( TIMI )	0. 0% (0/177)	1. 1% (2/179)	0. 499
终末期肾病	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
导致终末器官损伤的重大栓塞事件	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
重大栓塞事件, 肾脏	0. 0%	0. 0%	--

	(0/177)	(0/179)	
重大栓塞事件, 血清肌酐升高	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
重大栓塞事件, 肠道	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
重大栓塞事件, 下肢	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
重大栓塞事件, 其他	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
肾动脉再介入	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
穿孔导致肾动脉再介入	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
夹层导致肾动脉再介入	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
因为除穿孔/夹层/新发肾动脉狭窄以外的其他原因进行肾动脉再介入	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--

介入 (球囊扩张/支架置入术)	0. 0%	0. 0%	--
肾动脉再介入, 其他	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
需要外科修复、介入术、凝血酶注射或输血的血管并发症	0. 0% (0/177)	0. 6% (1/179)	1. 000
血管并发症, 腹膜后出血	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
血管并发症, 假性动脉瘤	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
血管并发症, AV 瘘	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
血管并发症, 血肿	0. 0% (0/177)	0. 6% (1/179)	1. 000
血管并发症, 失血过多	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
血管并发症, 其他	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--

因高血压危象/急症住院	0. 6% (1/177)	0. 6% (1/179)	1. 000
新发卒中	0. 0% (0/177)	1. 1% (2/179)	0.499
新发肾动脉狭窄>70%	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
新发肾动脉狭窄>70%， 已治疗	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
新发肾动脉狭窄>70%， 未治疗	0. 0% (0/177)	0. 0% (0/179)	--
24 个月时			
复合安全性终点 <sup>2</sup>	0. 6% (1/169)	2. 5% (4/162)	0.206
死亡	0. 0% (0/169)	0. 6% (1/162)	0.489
心血管死亡	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--

非心血管死亡	0. 0% (0/169)	0. 6% (1/162)	0. 489
不明原因死亡	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	
新发 MI	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
大出血 ( TIMI )	0. 0% (0/169)	1. 2% (2/162)	0. 239
终末期肾病	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
导致终末器官损伤的重大栓塞事件	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
重大栓塞事件, 肾脏	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
重大栓塞事件, 血清肌酐升高	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
重大栓塞事件, 肠道	0. 0%	0. 0%	--

	(0/169)	(0/162)	
重大栓塞事件, 下肢	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
重大栓塞事件, 其他	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
肾动脉再介入	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
穿孔导致肾动脉再介入	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
夹层导致肾动脉再介入	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
因为除穿孔/夹层/新发肾动脉狭窄以外的其他原因进行肾动脉再介入(球囊扩张/支架置入术)	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
肾动脉再介入, 其他	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
需要外科修复、介入术、凝血酶注	0. 0%	0. 6%	0. 489

射或输血的血管并发症	(0/169)	(1/162)	
血管并发症, 腹膜后出血	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
血管并发症, 假性动脉瘤	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
血管并发症, AV 瘘	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
血管并发症, 血肿	0. 0% (0/169)	0. 6% (1/162)	0. 489
血管并发症, 失血过多	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
血管并发症, 其他	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
因高血压危象/急症住院	0. 6% (1/169)	1. 2% (2/162)	0. 616
新发卒中	0. 0% (0/169)	1. 9% (3/162)	0. 116

新发肾动脉狭窄>70%	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
新发肾动脉狭窄>70%, 已治疗	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
新发肾动脉狭窄>70%, 未治疗	0. 0% (0/169)	0. 0% (0/162)	--
36 个月时			
复合安全性终点 <sup>2</sup>	0. 8% (1/119)	4. 9% (4/81)	0. 160
死亡	0. 0% (0/119)	1. 2% (1/81)	0. 405
心血管死亡	0. 0% (0/119)	0. 0% (0/81)	--
非心血管死亡	0. 0% (0/119)	1. 2% (1/81)	0. 405
不明原因死亡	0. 0% (0/119)	0. 0% (0/81)	--

新发 MI	0. 0% (0/119)	0. 0% (0/81)	--
大出血 ( TIMI )	0. 0% (0/119)	2. 5% ( 2/81 )	0.163
终末期肾病	0. 0% (0/119)	0. 0% ( 0/81 )	--
导致终末器官损伤的重大栓塞事件	0. 0% (0/119)	0. 0% ( 0/81 )	--
重大栓塞事件, 肾脏	0. 0% (0/119)	0. 0% ( 0/81 )	--
重大栓塞事件, 血清肌酐升高	0. 0% (0/119)	0. 0% ( 0/81 )	--
重大栓塞事件, 肠道	0. 0% (0/119)	0. 0% ( 0/81 )	--
重大栓塞事件, 下肢	0. 0% (0/119)	0. 0% ( 0/81 )	--
重大栓塞事件, 其他	0. 0%	0. 0% ( 0/81 )	--

肾动脉再介入	(0/119)	0. 0%	0. 0% (0/81)	--
穿孔导致肾动脉再介入	(0/119)	0. 0%	0. 0% (0/81)	--
夹层导致肾动脉再介入	(0/119)	0. 0%	0. 0% (0/81)	--
因为除穿孔/夹层/新发肾动脉狭窄以外的其他原因进行肾动脉再介入（球囊扩张/支架置入术）	(0/119)	0. 0%	0. 0% (0/81)	--
肾动脉再介入， 其他	(0/119)	0. 0%	0. 0% (0/81)	--
需要外科修复、介入术、凝血酶注射或输血的血管并发症	(0/119)	0. 0%	1. 2% (1/81)	0. 405
血管并发症， 腹膜后出血	(0/119)	0. 0%	0. 0% (0/81)	--
血管并发症， 假性动脉瘤	0. 0%	0. 0%	0. 0% (0/81)	--

血管并发症, AV 瘘	(0/119)	0. 0%	0. 0% (0/81)	--
血管并发症, 血肿	(0/119)	0. 0%	1. 2% (1/81)	0. 405
血管并发症, 失血过多	(0/119)	0. 0%	0. 0% (0/81)	--
血管并发症, 其他	(0/119)	0. 0%	0. 0% (0/81)	--
因高血压危象/急症住院	(1/119)	0. 8%	2. 5% (2/81)	0. 567
新发卒中	(0/119)	0. 0%	3. 7% (3/81)	0. 065
新发肾动脉狭窄>70%	(0/119)	0. 0%	0. 0% (0/81)	--
新发肾动脉狭窄>70%, 已治疗	(0/119)	0. 0%	0. 0% (0/81)	--

新发肾动脉狭窄 $>70\%$ , 未治疗	0. 0% (0/119)	0. 0% (0/81)	--
<sup>1</sup> 主要不良事件 (MAE) 定义为在术后 1 个月 (对于 RAS 为 6 个月) 时发生的以下复合事件。全因死亡			
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 终末期肾病 (ESRD)</li> <li>○ 导致终末器官损伤的重大栓塞事件</li> <li>○ 需介入治疗的肾动脉穿孔</li> <li>○ 需介入治疗的肾动脉夹层</li> <li>○ 血管并发症</li> <li>○ 因高血压危象/急症住院</li> <li>○ 新发肾动脉狭窄<math>&gt;70\%</math> (在 6 个月时评价)</li> </ul>			

<sup>2</sup> 复合安全性终点定义为在术后 3、6、12、24 和 36 个月发生的以下复合事件。全因死亡

- 终末期肾病 (ESRD)
- 导致终末器官损伤的重大栓塞事件
- 需介入治疗的肾动脉穿孔
- 需介入治疗的肾动脉夹层
- 血管并发症
- 因高血压危象/急症住院
- 新发肾动脉狭窄>70%
- 对于 3 和 6 个月时的复合安全性终点，使用 6 个月时的 RAS。对于 12、24 和 36 个月时的复合安全性终点，使用 12、24 和 36 个月时的 RAS

## 2) ON MED 试验

安全性指标	去交感神经术组 ( N=206 例受试者 )	对照组 ( N=131 例受试者 )	P 值
-------	------------------------------	--------------------------	-----

MAE <sup>1</sup>	1. 0% (2/206)	0. 8% (1/131)	1. 000
1 个月时 死亡	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
心血管死亡	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
非心血管死亡	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
不明原因死亡	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
新发 MI	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
大出血 ( TIMI )	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
终末期肾病	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--

导致终末器官损伤的重大栓塞事件	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
重大栓塞事件, 肾脏	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
重大栓塞事件, 血清肌酐升高	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
重大栓塞事件, 肠道	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
重大栓塞事件, 下肢	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
重大栓塞事件, 其他	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
肾动脉再介入	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
穿孔导致肾动脉再介入	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
夹层导致肾动脉再介入	0. 0%	0. 0%	--

	(0/206)	(0/131)	
因为除穿孔/夹层/新发肾动脉狭窄以外的其他原因进行肾动脉再介入（球囊扩张/支架置入术）	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
肾动脉再介入，其他	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
需要外科修复、介入术、凝血酶注射或输血的血管并发症	1. 0% (2/206)	0. 8% (1/131)	1. 000
血管并发症，腹膜后出血	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
血管并发症，假性动脉瘤	1. 0% (2/206)	0. 8% (1/131)	1. 000
血管并发症，AV 瘘	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
血管并发症，血肿	0. 5% (1/206)	0. 0% (0/131)	1. 000
血管并发症，失血过多	0. 0%	0. 0%	--

	(0/206)	(0/131)	
血管并发症, 其他	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
因高血压危象/急症住院	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
新发卒中	0. 0% (0/206)	0. 0% (0/131)	--
3 个月时			
复合安全性终点 2	1. 0% (2/205)	0. 8% (1/131)	1. 000
死亡	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--
心血管死亡	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--
非心血管死亡	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--
不明原因死亡	0. 0%	0. 0%	--

	(0/205)	(0/131)	
新发 MI	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--
大出血 (TIMI)	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--
终末期肾病	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--
导致终末器官损伤的重大栓塞事件	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--
重大栓塞事件, 肾脏	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--
重大栓塞事件, 血清肌酐升高	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--
重大栓塞事件, 肠道	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--
重大栓塞事件, 下肢	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--

重大栓塞事件, 其他	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--
肾动脉再介入	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--
穿孔导致肾动脉再介入	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--
夹层导致肾动脉再介入	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--
因为除穿孔/夹层/新发肾动脉狭窄以外的其他原因进行肾动脉再介入 (球囊扩张/支架置入术)	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--
肾动脉再介入, 其他	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--
需要外科修复、介入术、凝血酶注射或输血的血管并发症	1. 0% (2/205)	0. 8% (1/131)	1. 000
血管并发症, 腹膜后出血	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	--

血管并发症, 假性动脉瘤	1. 0% (2/205)	0. 8% (1/131)	1. 000
血管并发症, AV 瘘	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	—
血管并发症, 血肿	0. 5% (1/205)	0. 0% (0/131)	1. 000
血管并发症, 失血过多	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	—
血管并发症, 其他	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	—
因高血压危象/急症住院	0. 0% (0/205)	0. 0% (0/131)	—
新发卒中	0. 0% (0/205)	0. 8% (1/131)	0. 390
6 个月时			
复合安全性终点 2	1. 0% (2/204)	0. 8% (1/130)	1. 000

死亡	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
心血管死亡	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
非心血管死亡	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
不明原因死亡	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
新发 MI	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
大出血 ( TIMI )	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
终末期肾病	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
导致终末器官损伤的重大栓塞事件	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
重大栓塞事件, 肾脏	0. 0%	0. 0%	--

	(0/202)	(0/130)	
重大栓塞事件, 血清肌酐升高	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
重大栓塞事件, 肠道	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
重大栓塞事件, 下肢	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
重大栓塞事件, 其他	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
肾动脉再介入	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
穿孔导致肾动脉再介入	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
夹层导致肾动脉再介入	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
因为除穿孔/夹层/新发肾动脉狭窄以外的其他原因进行肾动脉再介入 (球	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--

囊扩张/支架置入术)			
肾动脉再介入, 其他	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
需要外科修复、介入术、凝血酶注射或输血的血管并发症	1. 0% (2/202)	0. 8% (1/130)	1. 000
血管并发症, 腹膜后出血	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
血管并发症, 假性动脉瘤	1. 0% (2/202)	0. 8% (1/130)	1. 000
血管并发症, AV 瘘	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
血管并发症, 血肿	0. 5% (1/202)	0. 0% (0/130)	1. 000
血管并发症, 失血过多	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
血管并发症, 其他	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--

因高血压危象/急症住院	0. 0% (0/202)	0. 0% (0/130)	--
新发卒中	0. 0% (0/202)	0. 8% (1/130)	0.392
新发肾动脉狭窄>70%	0. 0% (0/187)	0. 0% (0/91)	--
新发肾动脉狭窄>70%，已治疗	0. 0% (0/187)	0. 0% (0/91)	--
新发肾动脉狭窄>70%，未治疗	0. 0% (0/187)	0. 0% (0/91)	--
1 主要不良事件 (MAE) 定义为在术后1个月 (对于 RAS 为 6 个月) 时发生的以下复合事件 <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 全因死亡</li> <li>◦ 终末期肾病 (ESRD)</li> <li>◦ 导致终末器官损伤的重大栓塞事件</li> <li>◦ 需介入治疗的肾动脉穿孔</li> </ul>			

- 需介入治疗的肾动脉夹层
- 血管并发症
- 因高血压危象/急症住院
- 新发肾动脉狭窄>70%

2 复合安全性终点定义为在术后 3、6、12、24 和 36 个月发生的以下复合事件

- 全因死亡
- 终末期肾病 (ESRD)
- 导致终末器官损伤的重大栓塞事件
- 需介入治疗的肾动脉穿孔
- 需介入治疗的肾动脉夹层
- 血管并发症
- 因高血压危象/急症住院
- 新发肾动脉狭窄>70%

对于 3 和 6 个月时的复合安全性终点，使用 6 个月时的 RAS。对于 12、24 和 36 个月时的复合安全性终

点, 使用 12、24 和 36 个月时的 RAS

## 2. 有效性评价指标

### (1) OFF MED 试验

#### 1) 主要有效性评价指标

ITT 人群	试验组	对照组	组间差异	p 值
ASBP 较基线变化				
HTN-OFF MED 初探 队列	-5.5 ± 10.3 (N=35)	-0.1 ± 10.0 (N=35)	-4.9 (-9.6, -0.3)	0.0370
HTN-OFF MED 扩展 队列	-4.4 ± 10.5 (N=105)	-0.8 ± 8.1 (N=99)	-3.6 (-6.2, -1.0)	0.0065
HTN-OFF MED 完整 队列	-4.5 ± 10.8 (N=153)	-0.6 ± 8.7 (N=147)	-3.9 (-6.1, -1.7)	<0.001

OFF MED 完整队列达到了主要评价指标 ABSP 平均下降值组间差异的贝叶斯终点。根据初探性研究结果估算试验组与对照组血压下降差异为  $\mu = -4 \pm 12 \text{ mmHg}$ , 试验结果显示实际  $\mu = -3.9 \text{ mmHg}$  ( Bayesian 95% 置信区间:

-6.2 至 -1.6) mmHg。初探性研究提供的先验分布为试验提供了合理的估计, 使用该先验分布结果增加了试验成功的可能性。最终 OFF MED 临床试验结果显示优效性后验概率为  $0.9996 > 0.975$ , 符合主要有效性终点。

2) 次要有效性评价指标:

血压	去交感神经术组 (N=182 例受试者)	对照组 (N=184 例受试者)	P 值
4 周时的变化			
诊室 SBP			
n <sup>1</sup>	170	169	
平均值±标准差	-10.2 ± 14.0	-5.7 ± 11.8	0.001
诊室 DBP			
n <sup>1</sup>	170	169	
平均值±标准差	-5.3 ± 8.3	-2.9 ± 7.6	0.006
SBP 降低			
≥5 mmHg	70.0% (119/170)	55.6% (94/169)	0.007

$\geq 10$ mmHg	50. 0% (85/170)	38. 5% (65/169)	0. 038
$\geq 15$ mmHg	32. 4% (55/170)	19. 5% (33/169)	0. 009
$\geq 20$ mmHg	21. 8% (37/170)	11. 2% (19/169)	0. 012
达到目标 SBP <sup>2</sup>	18. 8% (32/170)	6. 5% (11/169)	< 0. 001
3 个月时的变化 (主要终点随访点)			
平均 24 小时收缩 ABPM			
n <sup>1</sup>	153	147	
平均值 $\pm$ 标准差	-4. 5 10. 8	$\pm$ -0. 6 8. 7	< 0. 001
平均 24 小时舒张 ABPM			
n <sup>1</sup>	153	147	
平均值 $\pm$ 标准差	-3. 5 $\pm$ 6. 7	-0. 8 $\pm$ < 0. 001	

诊室 SBP		5.7	
<sup>n<sup>1</sup></sup>	170	164	
平均值±标准差	-9.4 ± 14.8	-2.3 ± 12.7	< 0.001
诊室 DBP			
<sup>n<sup>1</sup></sup>	170	164	
平均值±标准差	-5.0 ± 8.3	-1.0 ± 8.0	< 0.001
SBP 降低			
≥5 mmHg	65.3% (111/170)	40.9% (67/164)	< 0.001
≥10 mmHg	48.2% (82/170)	25.0% (41/164)	< 0.001
≥15 mmHg	35.3% (60/170)	17.7% (29/164)	< 0.001
≥20 mmHg	24.1% (41/170)	5.5% (9/164)	< 0.001

达到目标 SBP <sup>2</sup>	15. 9% (27/170)	7. 3% (12/164)	0. 017
6 个月时的变化			
平均 24 小时收缩 ABPM			
n <sup>1</sup>	150	159	
平均值±标准差	-15. 3 13. 7	-17. 1 12. 3	0. 236
平均 24 小时舒张 ABPM			
n <sup>1</sup>	150	159	
平均值±标准差	-11. 3 9. 0	-12. 1 8. 0	0. 384
诊室 SBP			
n <sup>1</sup>	174	177	
平均值±标准差	-20. 8 ± 13. 9	-21. 9 14. 3	0. 467
诊室 DBP			

n <sup>1</sup>	174	177	
平均值±标准差	-11.7 ± 8.4	-12.0 ± 9.3	0.781
SBP 降低 ≥5 mmHg	88.5% (154/174)	87.6% (155/177)	0.870
≥10 mmHg	79.3% (138/174)	79.1% (140/177)	1.000
≥15 mmHg	69.5% (121/174)	70.1% (124/177)	1.000
≥20 mmHg	55.2% (96/174)	57.1% (101/177)	0.748
达到目标 SBP <sup>2</sup>	50.6% (88/174)	45.8% (81/177)	0.394
12 个月时的变化 平均 24 小时收缩 ABPM			
n <sup>1</sup>	146	92	
平均值±标准差	-14.3 ±	-19.2 ±	0.003

平均 24 小时舒张 ABPM	11.9	12.1	
$n^1$	146	92	
平均值±标准差	-10.2 ± 8.2	-13.8 ± 8.9	0.002
诊室 SBP	171	104	
$n^1$			
平均值±标准差	-21.3 ± 14.2	-22.4 ± 13.6	0.501
诊室 DBP	171	104	
$n^1$			
平均值±标准差	-10.7 ± 8.8	-11.5 ± 9.1	0.447
中位数	-10.7	-10.9	
SBP 降低			
$\geq 5$ mmHg	86.0% (147/171)	92.3% (96/104)	0.124

$\geq 10$ mmHg	74.3% (127/171)	83.7% (87/104)	0.074
$\geq 15$ mmHg	67.3% (115/171)	68.3% (71/104)	0.895
$\geq 20$ mmHg	51.5% (88/171)	54.8% (57/104)	0.620
达到目标 SBP <sup>2</sup>	46.8% (80/171)	49.0% (51/104)	0.803
24 个月时的变化			
平均 24 小时收缩 ABPM			
n <sup>1</sup>	136	45	
平均值 $\pm$ 标准差	-15.1 12.6	-18.8 10.9	0.082
平均 24 小时舒张 ABPM			
n <sup>1</sup>	136	45	
平均值 $\pm$ 标准差	-11.4 8.6	-13.2 8.0	0.222

诊室 SBP				
n <sup>1</sup>	158	57		
平均值±标准差	-21.7 ± 14.7	-23.7 ± 15.1	0.375	
诊室 DBP				
n <sup>1</sup>	158	57		
平均值±标准差	-10.8 ± 9.8	-14.6 ± 11.0	0.016	
SBP 降低				
≥5 mmHg	86.7% (137/158)	91.2% (52/57)	0.480	
≥10 mmHg	77.8% (123/158)	86.0% (49/57)	0.247	
≥15 mmHg	68.4% (108/158)	77.2% (44/57)	0.238	
≥20 mmHg	55.7% (88/158)	64.9% (37/57)	0.274	

达到目标 SBP <sup>2</sup>	51. 9% (82/158)	54. 4% (31/57)	0. 760
-----------------------	--------------------	-------------------	--------

<sup>1</sup> n=具有可评价数据的受试者数量 ITT 人群: 所有随机受试者。3 个月时, 应对符合降压药脱离标准的受试者进行 LOCF (末次观察值结转法)。

<sup>2</sup> 目标 SBP 为 SBP<140mmHg

1 个月、3 个月和 6 个月随访时达到目标诊室 SBP<140 mmHg 的发生率

血压	去交感神经术组	对照组	P 值
基线平均诊室 SBP	163. 0 ± 7. 7	163. 1 ± 7. 9	0. 871
1 个月时诊室 SBP<140	22. 2% (44/198)	11. 2% (14/125)	0. 012
3 个月时诊室 SBP<140	18. 6% (37/199)	8. 1% (10/123)	0. 010
6 个月时诊室 SBP<140	19. 6% (39/199)	6. 3% (8/126)	0. 001

## (2) ON MED 试验

### 1) 主要有效性评价指标

ITT 人群	试验组	对照组	组间差异	p 值
ASBP 较基线变化				
HTN-ON MED 初探队列	-9.3 ± 10.9 (36)	-1.6 ± 10.7 (36)	-7.3 (-12.2, -2.4)	0.0041
HTN-ON MED 扩展队列	-5.9 ± 10.6 (156)	-5.8 ± 10.0 (80)	0.0 (-2.8, 2.9)	0.9735
HTN-ON MED 完整队列	-6.5 ± 10.7 (192)	-4.5 ± 10.3 (116)	-1.9 (-4.4, 0.5)	0.110

ON MED 完整队列未达到主要评价指标 ABSP 平均下降值组间差异的贝叶斯终点。根据初探性研究结果估算试验组与对照组血压下降差异为  $\mu = -5 \pm 12 \text{ mmHg}$ ，试验结果显示实际  $\mu = -0.03 \text{ mmHg}$  (贝叶斯法 95% 可信区间: -2.82 至 2.77)  $\text{mmHg}$ 。由于初探性研究提供的先验分布高估了总体的试验特征，使得 I 类错误概率  $\alpha$  膨胀，需要提高判定成功的阈值 (0.975) 抵消先验分布的影响，实际上消除了使用先验分布调整样本量的优势。最终 ON MED 入组到方案规定的最大样本量，临床试验结果仍显

示不符合主要有效性终点 ( $P = 0.5048 < 0.975$ )。

## 2) 次要有效性评价指标:

有效性指标	去交感神经术组 (N=206 例 受试者)	对照组 (N=131 例 受试者)	P 值 <sup>3</sup>
4 周的变化			
诊室 SBP			
n <sup>1</sup>	198	125	
平均值±标准差	-11.3 ± 12.2	-8.4 ± 11.0	0.032
诊室 DBP			
n <sup>1</sup>	198	125	
平均值±标准差	-6.1 ± 7.7	-4.1 ± 7.4	0.023
1 个月时诊室 SBP<140	22.2% (44/198)	11.2% (14/125)	0.012
3 个月的变化			

诊室 SBP				
n <sup>1</sup>	199	123		
平均值±标准差	-9.7 13.4	± 12.3	-6.7 0.050	
诊室 DBP				
n <sup>1</sup>	199	123		
平均值±标准差	-5.0 ± 8.2	-3.7 ± 7.9	0.138	
平均 24 小时 ABPM 收缩压				
n <sup>1</sup>	189	113		
平均值±标准差	-5.4 10.7	± 11.0	-4.0 0.280	
平均 24 小时 ABPM 舒张压				
n <sup>1</sup>	189	113		
平均值±标准差	-4.0 ± 6.9	-2.7 ± 7.6	0.119	
3 个月时诊室 SBP<140	18.6% (37/199)	8.1% (10/123)	0.010	

6 个月的变化 (主要终点随访点)				
诊室 SBP				
n <sup>1</sup>	199	126		
平均值±标准差	-9. 9 ± 13. 9	-5. 1 ± 13. 2		0. 002
诊室 DBP				
n <sup>1</sup>	199	126		
平均值±标准差	-5. 2 ± 8. 8	-3. 3 ± 8. 2		0. 053
平均 24 小时 ABPM 收缩压				
n <sup>1</sup>	192	116		
平均值±标准差	-6. 5 ± 10. 7	-4. 5 ± 10. 3		0. 110
平均 24 小时 ABPM 舒张压				
n <sup>1</sup>	192	116		
平均值±标准差	-4. 4 ± 7. 3	-3. 4 ± 7. 6		0. 255
6 个月时诊室 SBP<140	19. 6%	6. 3%		0. 001

	(39/199)	(8/126)
<sup>1</sup> n=具有可评价数据的受试者数量		
<sup>2</sup> 受试者 00234-N002 根据方案完成了基线 ABP 且经 Medtronic 验证为合格, 但是, 在确认时, 使用统计算法的分析导致读数不足, 导致该受试者的基线 ABPM 无法评价		
ITT 人群: 所有随机受试者。6 个月时, 应对符合降压药脱离标准的受试者进行 LOCF (末次观测值结转法)。		
<sup>3</sup> 使用 t 检验计算 p 值		

#### ON MED pilot 队列 36 个月评价指标

36 个月时的变化			
SBP			
n <sup>1</sup>	33	21	
平均值±标准差	-20.9 ± 15.3	-21.2 ± 18.4	0.947
中位数	-23.3	-20.3	
最小值, 最大值	-46, 25	-59, 31	

P 值	<0.001	<0.001	
95% CI	-26.3, -15.5	-29.6, -12.8	
DBP			
n <sup>1</sup>	33	21	
平均值±标准差	-10.4 ± 11.4	-12.9 ± 10.9	0.423
中位数	-10.0	-14.7	
最小值, 最大值	-38, 14	-31, 13	
P 值	<0.001	<0.001	
95% CI	-14.5, -6.4	-17.9, -8.0	
脉压			
n <sup>1</sup>	33	21	
平均值±标准差	-10.5 ± 11.0	-8.3 ± 11.8	0.487
中位数	-11.3	-9.3	
最小值, 最大值	-37, 14	-28, 18	
P 值	<0.001	0.004	
95% CI	-14.4, -6.6	-13.6, -2.9	

心率			
n <sup>1</sup>	33	21	
平均值±标准差	-4.3 ± 12.0	-2.4 ± 5.7	0.435
中位数	-5.0	-1.3	
最小值, 最大值	-29, 31	-13, 10	
P 值	0.049	0.071	
95% CI	-8.5, -0.0	-4.9, 0.2	
SBP 下降			
>= 5 mmHg	84.8% (28/33)	90.5% (19/21)	0.693
>= 10 mmHg	81.8% (27/33)	81.0% (17/21)	1.000
>= 15 mmHg	75.8% (25/33)	66.7% (14/21)	0.541
>= 20 mmHg	60.6% (20/33)	52.4% (11/21)	0.584

达到目标 SBP <sup>2</sup>	48.5% (16/33)	47.6% (10/21)	1.000
<sup>1</sup> n=具有可评价数据的受试者数量			
<sup>2</sup> 目标 SBP 为 SBP <140 mmHg			

### (三) 临床经验数据

申请人提交了产品在欧盟等国家上市后的临床经验数据，包括全球 SYMPLICITY 登记研究 (GSR) 和海南博鳌真研数据。GSR 是一项前瞻性、多中心、单臂的开放标签登记研究，其中 846 例使用申报导管产品，其余患者使用的是前代导管产品。使用申报产品的患者未出现严重不良事件或非预期不良反应，未发生重大栓塞事件，有效性数据如下：

	基线	6 个月时 的变化	12 个月时 的变化	24 个月时 的变化	36 个月时 的变化
申报产 品导管					
ASBP	155.20 ±	-7.69 ±	-8.77 ±	-8.83 ±	-14.39 ±

	20. 10 N=542	18. 72 N=289	18. 04 N=242	17. 96 N=132	21. 93 N=74
ADBP	88. 10 $\pm$ 4. 88	-4. 88 $\pm$ -4. 90	-4. 90 $\pm$ -4. 42	-4. 42 $\pm$ -6. 12	-6. 12 $\pm$
	15. 18 N=542	10. 76 N=289	10. 62 N=242	10. 05 N=132	12. 33 N=74
	165. 83 $\pm$ 24. 82 N=792	-14. 23 $\pm$ 25. 76 N=517	-15. 18 $\pm$ 26. 54 N=475	-13. 99 $\pm$ 27. 59 N=331	-18. 07 $\pm$ 26. 76 N=200
SBP	91. 19 $\pm$ 17. 44 N=792	-5. 52 $\pm$ 14. 07 N=515	-6. 42 $\pm$ 14. 77 N=473	-7. 67 $\pm$ 15. 06 N=326	-7. 79 $\pm$ 15. 68 N=195
DBP					

该产品为海南博鳌真研项目之一，申请人在海南博鳌研究医院预计入组 50 名受试者，有 13 例中国受试者完成了 6 个月的随访，术后 6 个月时平均 24 小时动态收缩压较基线降低  $-6.3 \pm 10.2$  mmHg，门诊收缩期血压降低  $-9.3 \pm 15.1$  mmHg。试验中未出现严重的栓塞事件、肾动脉狭窄或肾动脉再介入，未报告研究相关的不良事件。

综上，OFF MED 和 ON MED 两项临床试验达到了 7.1% 的主要安全性性能目标，合并 GSR 研究数据，共同证明了产品的安全

性。OFF MED 试验数据表明在无降血压药物影响的情况下，申报产品的临床可能受益为降低高血压患者的 ASBP 和 SBP。

#### 四、产品受益风险判定

受益：产品与本公司生产的肾动脉射频消融仪（型号：RDNG3A，软件发布版本：2）配合使用，适用于辅助治疗难治性高血压及药物不耐受的高血压患者。其中：难治性高血压定义为服用 3 种以上降压药物（含一种利尿剂）治疗 3 个月以上血压控制不佳的患者；药物不耐受是指药物禁忌或因药物不良反应而不能耐受服药的患者。

风险：可能发生血管内神经消融已知不良事件，包括：血管并发症（例如，临幊上显著的腹股沟血肿、动静脉瘘、假性动脉瘤、大出血），需要手术修复、介入手术、注射凝血酶或输血，需要介入的肾动脉穿孔，需要介入的肾动脉夹层，新发肾动脉狭窄，严重栓塞事件，导致终末器官损伤等。

申请人提交三项临幊研究，包括境外开展的 OFF MED、ON MED 两项临幊试验数据，以及临床经验数据 SYMPLICITY 登记研究（GSR）。三项临幊研究数据共同验证了产品临幊使用的安全性。三项临幊研究数据共同验证了产品临幊使用的安全性。OFF MED、ON MED 两项试验的前 253 例连续患者主要安全性复合终点发生

率为 0.4%，单侧 95% 置信区间上限为 1.9%。达到 7.1% 的性能目标 ( $P<0.001$ )。多数安全性事件是基于导管的动脉手术的典型事件，例如血管穿刺部位并发症。目前无证据表明申报产品治疗会带来肾损伤或需要临床干预的肾动脉事件。

此外，ON MED 试验的初探试验 (Pilot 队列) 的 80 例受试者试验结果显示试验组和对照组 ASBP 差值具有统计学意义 (试验组下降平均值  $-9.3\text{mmHg}$  对比对照组下降平均值  $-1.6\text{mmHg}$ ， $P=0.004$ )。申请人阐述了 ON MED 临床试验在全队列人群中主要评价指标失败的原因，主要为术后对照组用药负担的增加提高了对照组受试者 ASBP 的平均下降值，导致组间差异无统计学意义。在全队列人群的补充分析中显示， RDN 治疗组中，有更大比例的患者在 3 个月时达到 SBP 下降幅度  $\geq 5, 10, 15$  和  $20\text{ mmHg}$ ，且更大比例的 RDN 受试者在 6 个月时达到目标 SBP。

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。考虑到上述产品受益和风险，对申报产品的适用人群进行了进一步的限定，用于辅助治疗难治性高血压及药物不耐受的高血压患者。为保证用械安全，基于对主要剩余风险的规避，要求申请人在申报产品的说明书中提供了 RDN 治疗方法的患者选择说明及患者咨询的信息，需让患者充分了解产品的可能受益和风险，

对患者进行充分告知，进一步控制产品临床风险。

## 综合评价意见

该产品属于创新医疗器械(创新审查受理号 CQTS1700062)。

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。

2024 年 4 月 29 日