

受理号：CQZ2100077

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：直管型胸主动脉覆膜支架系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：上海微创心脉医疗科技（集团）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.....	11
四、 产品受益风险判定.....	15
综合评价意见.....	19

基本信息

一、申请人名称

上海微创心脉医疗科技（集团）股份有限公司

二、申请人住所

上海市浦东新区康新公路 3399 弄 1 号

三、生产地址

上海市浦东新区康新公路 3399 弄 1 号、芙蓉花路 388 号 3 号楼一层和三层、4 号楼二层和三层

技术审评概述

一、产品概述

（一）产品结构及组成

该产品由自膨胀的覆膜支架和输送系统构成，覆膜支架已预装在输送系统中。覆膜支架包括有裸段覆膜支架和无裸段覆膜支架。覆膜支架均由聚酯（PET）膜通过聚酯（PET）缝合线与多段自扩张的镍钛合金（NiTi）支架段缝合而成。覆膜支架上缝合有铂铱合金显影点。输送系统用于实现覆膜支架在人体内的导入和释放，主要由锥形头、内管、外管、手柄等零部件组成。产品经环氧乙烷灭菌，一次性使用。

（二）产品适用范围

该产品适用于 Stanford B 型主动脉夹层的手术治疗。

（三）型号/规格

产品型号规格用字母（T 或 TN）结合支架近端直径 D1、远端直径 D2、覆膜支架无孔覆膜长度 L1 和覆膜支架有孔覆膜长度 L2 表示。字母 T 表示有裸段覆膜支架系统，TN 表示无裸段覆膜支架系统。

对于有裸段覆膜支架系统，型号规格定义方式如下：

T D1 D2-L1 L2

其中:

T代表有裸段覆膜支架系统

D1 代表覆膜支架近端直径

D2 代表覆膜支架远端直径

L1 代表覆膜支架无孔覆膜长度

L2 代表覆膜支架有孔覆膜长度

表1 有裸段支架系统尺寸

名称	尺寸
覆膜支架近端直径 D1 (mm)	20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44
覆膜支架远端直径 D2 (mm)	20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44
无孔覆膜长度 L1 (mm)	60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260
有孔覆膜长度 L2 (mm)	0, 40, 60, 80, 100

对于无裸段覆膜支架系统, 型号规格定义方式如下,

TN D1 D2-L1 L2

其中:

TN 代表无裸段覆膜支架系统

D1 代表覆膜支架近端直径

D2 代表覆膜支架远端直径

L1 代表覆膜支架无孔覆膜长度

L2 代表覆膜支架有孔覆膜长度

表2 无裸段支架系统尺寸

名称	尺寸
覆膜支架近端直径 D1 (mm)	20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44
覆膜支架远端直径 D2 (mm)	20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 44
无孔覆膜长度 L1 (mm)	20
有孔覆膜长度 L2 (mm)	40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200

(四) 工作原理

直管型胸主动脉覆膜支架系统由覆膜支架和配套的输送系统组成。将预装有覆膜支架的输送系统输送至主动脉病变部位后释放出覆膜支架，自扩张覆膜支架撑开并贴附于主动脉内壁。覆膜支架无孔覆膜区域用于封堵主动脉夹层裂口，阻断血流沿裂口流入夹层假腔，以降低假腔的压力，预防主动脉夹层的进一步扩张和破裂。覆膜支架有孔覆膜区域在撑开主动脉真腔的同时，可保持远端分支血管（如肋间动脉）的通畅，以降低术后脊髓缺血导致的截瘫发生率。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

1. 产品技术要求研究

技术要求研究项目如表 3 所示：

表3 技术要求研究摘要

序号	研究项目	验证结论
1	覆膜支架	覆膜支架材料
		外观
		尺寸
		植入物长度与直径的关系
		覆膜材料厚度
		径向支撑力
		支架连接强度
		缝合强度
		覆膜管缝合缝抗拉强度
		覆膜支架的渗漏量
		覆膜孔洞率
		覆膜的破裂力
		覆膜支架的轴向拉伸强度
		支架耐腐蚀性
	覆膜支架柔顺性	合格
	支架疲劳性能	合格
	支架形变恢复温度	合格

		抗移位力	合格
		还原物质	合格
		重金属	合格
		酸碱度	合格
		蒸发残渣	合格
		紫外吸光度	合格
2	输送系统	外观	合格
		尺寸	合格
		导丝孔规格	合格
		结合强度	合格
		扭转结合强度	合格
		管材拉伸强度	合格
		输送系统柔顺性	合格
		输送系统耐腐蚀性	合格
		尖端构型	合格
		无泄漏	合格
		连接件（座）	合格
		输送系统外管润滑性	合格
		输送系统水合性	合格

		还原物质	合格
		重金属	合格
		酸碱度	合格
		蒸发残渣	合格
		紫外吸光度	合格
3	支架系统	轮廓	合格
		模拟使用	合格
		释放力	合格
		止血性	合格
		射线可探测性	合格
		微粒	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

产品性能评价包括封口外观、染料渗漏、封口强度、包装外观、支架系统注水排空性、MRI 兼容性、支架有限元分析等性能验证，并对支架段热处理过程、支架段焊接过程、注塑外管过程、清洗过程、亲水涂层过程、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

该产品包含覆膜支架和输送系统两部分，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，具体评价项目详见表4。

表4 生物相容性评价项目表

评价项目	覆膜支架	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 $10\mu\text{g/g}$ ，2-氯乙醇残留水平不超过 9mg/件 。

(四) 产品有效期和包装

该产品有效期为两年。申请人提供了货架有效期验证报告。验证实验为加速老化和实时老化，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实验研究以验证产品使用性能及安全性。通过评价植入过程中输送系统进入目标部位的能力、支架及输送系统的可视性、支架释放的准确性和精确性以及输送系统的回撤能力等评估器械的可操作性。通过评价支架植入后不同观察时间节点的肋间动脉分支通畅性、支架是否移位、是否出现内漏、支架结构及覆膜的完整性、支架系统的生物相容性和支架内皮覆盖及增生情况等评估器械的安全性。动物实验结果表明，产品达到预期设计要求。

三、临床评价概述

该产品采用临床试验路径进行临床评价。临床试验目的为

评价申报产品用于治疗 Stanford B 型主动脉夹层患者的安全有效性。临床试验为多中心、单组目标值设计。临床试验在 13 家临床机构开展，计划入组 137 例受试者。

主要评价指标：术后 30 天内的主要不良事件发生率（30 天内或住院期间内发生的手术相关的严重不良事件包括死亡、神经系统缺血并发症、内脏缺血并发症、动脉夹层相关死亡、全因死亡及中转开放，30 天内或住院期间内发生的与试验器械相关的严重不良事件，试验器械产品失效。），术后 12 个月治疗成功率（无技术失败，或 12 个月随访期内无二次干预。其中技术失败包括支架未能植入体内，手术后持续 I、III 型内漏，中转开放或植入试验支架后 24 小时内出现死亡；二次干预指针对主动脉夹层非预期的开发或腔内治疗，不包括非主动脉手术。）；次要有效性指标：技术成功率、内漏发生率、主动脉夹层及术后 6 个月、12 个月真假腔的直径及直径变化、主动脉重塑率；安全性评价指标：30 天死亡率及中转开放率、神经系统缺血并发症发生率、内脏缺血并发症发生率、主动脉夹层相关死亡率、全因死亡率、器械相关不良事件发生率。实际入组 137 例，其中 FAS 集与 SS 集为 137 例，PPS 集 136 例。主要评价指标：术后 12 个月成功率 FAS 集为 97.08%，95% 置信区间（92.69%–99.20%），PPS 集为 97.06%，95% 置信区间

(92.64%-99.19%), 区间下限高于目标值 82%; 术后 30 天内的主要不良事件发生率为 2.92%, 95%置信区间 (0.80%-7.31%), 区间上限低于目标值 12%; 次要评价指标: 技术成功率为 100% (136/136), 内漏发生率为 5.15% (7/136), 12 个月内漏发生率为 100% (136/136), 主动脉重塑率为 94.12% (128/136), 主动脉夹层及真假腔的直径见表 1; 安全性评价指标: 30 天死亡率为 2.19%, 中转开放率 0.00%, 受试者出院前、术后 30 天、6 个月、12 个月的神经系统并发症发生率分别为 22.06%、0.00%、1.54%及 0.75%, 内脏缺血并发症为 0.00%, 主动脉夹层相关死亡率为 2.92%, 受试者支架植入 24 小时、出院前、术后 30 天、6 个月、12 个月的全因死亡率分别为 0.00%、0.73%、1.47%、0.75%及 0.00%, 器械相关不良事件发生率为 48.91% (详见表 5-10)。

综上, 临床评价资料符合审评要求。

上市后, 申请人需继续完成该产品临床试验方案规定的随访工作, 申请延续注册时提交阶段性临床随访报告和随访数据分析报告。

表5 主要有效性终点指标结果

评价指标	FAS	PPS
12个月治疗成功率	97.08%	97.06%

表6 主要安全性终点指标结果

评价指标	SAS
30天主要不良事件发生率	2.92%

表7 次要有效性终点指标结果

评价指标	PPS
技术成功率	136 (100.0%)
12个月内漏发生率	7 (5.15%)
主动脉重塑率	128 (94.12%)

表8 主动脉夹层及真假腔的直径及直径变化

评价指标	PPS		
	术前	6个月	12个月
主动脉夹层血管最大直径 (mm)	38.03	36.14	35.94
真腔血管最小直径 (mm)	16.15	23.29	24.54
假腔血管最大直径 (mm)	22.79	10.74	9.27

表9 次要安全性终点指标结果

评价指标	SAS
30天死亡率	3 (2.19%)

中转开放率	0 (0.00%)
12个月神经系统并发症发生率	33 (24.09%)
12个月内脏缺血并发症发生率	0 (0.00%)
12个月主动脉夹层相关死亡率	4 (2.92%)
12个月全因死亡率	4 (2.92%)
12个月器械相关不良事件发生率	67 (48.91%)

表10 不良事件总结

指标	例数	发生率
全部不良事件	125	91.24%
严重不良事件	32	23.36%
与器械相关的严重不良事件	5	3.65%

该产品用于治疗 Stanford B 型主动脉夹层的患者。该产品远端采用带孔的覆膜支架设计，可以在撑开主动脉真腔同时，预期可能降低肋间动脉及降主动脉其他分支血管堵塞的风险。

该产品具有同类胸主动脉覆膜支架产品已知临床风险与不良事件外，支架近端锚定区域存在严重狭窄或者钙化，容易导致覆膜支架难以贴壁者禁用。

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）明确的产品适用范围

本产品适用于Stanford B型主动脉夹层的手术治疗。

（二）警示及注意事项

1. 一般警示

- 1) 使用前，请仔细阅读使用说明书；
- 2) 在完整阅读并理解本手册之前，请不要使用本产品；
- 3) 使用本产品前，医师需经过相应的专业培训，对直管型胸主动脉覆膜支架系统的原理、临床应用、并发症、副作用及危害有清楚的了解。只有专业且经过介入手术培训的医生才能进行手术操作；

4) 本产品为无菌状态提供，产品仅供一次性使用。使用后请根据医院、管理部门和/或政府的相关政策处理输送系统。不要重新消毒；

- 5) 如内包装有破损，请勿使用；
- 6) 如果产品已过灭菌有效期，请勿使用。

2. 植入过程注意事项

- 1) 阻菌包装为两层包装，内层为无菌；
- 2) 为了有效覆盖动脉夹层的破口，防止内漏发生，确保覆膜支架近端有 15mm 以上的健康锚定区；
- 3) 支架在推送过程中定位时，应以覆膜支架上的近端显影点为依据，使显影点与预定的理想释放位置对齐；
- 4) 外管释放完成后需要关闭防反转开关，否则可能会影响后续操作的准确性；
- 5) 调整支架系统时保持动作轻缓；
- 6) 释放出第二段覆膜段后，应平稳、快速地拉动黄色覆膜拉环，直至释放全部覆膜支架；
- 7) 当支架近/远端靠近重要动脉分支（如左锁骨下动脉、肾动脉等）时，可借助造影或其它手段来协助支架的定位，防止支架覆膜段封闭重要分支；
- 8) 释放出第二段覆膜段后，覆膜支架不可以再向上移动，不能试图将输送系统向上推，以修正支架位置，否则，可能导致血管损伤、支架变形、血管破裂等严重后果；
- 9) 后释放拉环行程较短，释放时应观察裸段/近端，当裸段/近端完全弹开后，请即刻停止后拉；
- 10) 回撤锥形头时，应动作轻缓。否则，有可能导致支架变形、移位，甚至锥形头脱落等严重后果。当输送系统回撤中

遇到较大阻力时，将输送系统内管稍稍回送，然后试探性下拉，直到将输送系统全部撤出体外；

11) 向体外回撤输送系统时，应动作轻缓，避免用力过大。否则，有可能导致血管损伤；

12) 球囊扩张尺寸不应超过支架标称直径。

(三) 禁忌症

1. 支架近端锚定区域存在严重狭窄或者钙化，容易导致覆膜支架难以贴壁者；

2. 不能耐受麻醉的患者；

3. 对造影剂及相关材料过敏而不能耐受造影剂者；

4. 未成年人及孕妇。

综合评价意见

本申报产品属于创新医疗器械特别审批项目，创新编号201700104。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。

2021 年 12 月 24 日