

受理号：CQZ1800274

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：生物可吸收冠脉雷帕霉素洗脱支架系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：山东华安生物科技有限公司

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
产品审评摘要	4
一、 产品概述	4
二、 临床前研究摘要	5
三、 临床评价摘要	9
四、 风险分析及说明书提示	24
综合评价意见	34

基本信息

一、申请人名称

山东华安生物科技有限公司

二、申请人住所

莱芜市莱城工业区汇河大道以北

三、生产地址

莱芜市莱城工业区汇河大道以北

产品审评摘要

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由支架和输送系统组成。支架由支架基体、显影标记、药物载体涂层三部分组成。其中支架基体材料为左旋聚乳酸 (PLLA)，在支架的近端、远端对角线位置各有一对铂金显影标记；药物为雷帕霉素，剂量密度 $110\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，载药量 $115\mu\text{g}-345\mu\text{g}$ ；涂层材料为外消旋聚乳酸 (PDLLA)。输送系统由末端、球囊、远端导管、远近端过渡导管、近端导管、抗变形保护段、座等组成，球囊由 Nylon12 制成。产品经辐照灭菌，一次性使用。

(二) 产品适用范围

该产品用于治疗原发冠状动脉粥样硬化患者的血管内狭窄，改善患者的冠状动脉血流并预防再狭窄的发生。参考血管直径 $2.75\text{mm}-3.75\text{mm}$ ，病变长度 $\leq 24\text{mm}$ 。

(三) 型号/规格

PDES-2712、PDES-3012、PDES-3512、PDES-2715、PDES-3015、PDES-3515、PDES-2718、PDES-3018、PDES-3518、PDES-2723、PDES-3023、PDES-3523、PDES-2728、PDES-3028、PDES-3528。

(四) 作用机理

该产品通过输送系统输送至靶病变后，通过球囊充压扩张支架，扩张原发冠状动脉血管狭窄，涂层中雷帕霉素药物缓释释放，抑制平滑肌细胞过度增殖，改善血流。外消旋聚乳酸（PDLLA）涂层载体和左旋聚乳酸（PLLA）支架基体可逐步生物降解和吸收，最终代谢产物为二氧化碳和水。

二、临床前研究摘要

（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 1 所示。

表 1 技术要求研究摘要

序号	项目	结果
	支架	
1	尺寸	合格
2	外观	合格
3	径向支撑力	合格
4	支架轴向伸长率	合格
5	支架径向回缩率	合格
6	支架扩张均匀性	合格
7	支架疲劳	合格
8	涂层后支架杆宽	合格
9	涂层后支架壁厚	合格
10	支架空白表面积	合格
11	支架直径（内径）与扩张压力的关系	合格
12	支架可视性	合格
13	单体残留	合格
14	分子量及分子量分布	合格

序号	项目	结果
15	支架基体相关要求	合格
16	支架长度与直径的关系	合格
17	水分残留	合格
18	支架显影点耐腐蚀性能	合格
19	体外加速降解试验	合格
输送系统		
20	外观	合格
21	尖端构型	合格
22	尺寸	合格
23	球囊不透射线标记可探测性	合格
24	无泄漏	合格
25	拉伸断裂力	合格
26	侧孔	合格
27	导管座锥头	合格
28	耐腐蚀性	合格
29	球囊疲劳性能	合格
30	球囊爆破压力	合格
31	球囊充压/卸压时间	合格
32	输送系统水合性判定	合格
33	球囊有效长度	合格
34	重金属	合格
35	酸碱度	合格
36	紫外吸光度	合格
37	蒸发残渣	合格
38	还原物质	合格
药物涂层		
39	涂层牢固性	合格
40	雷帕霉素涂层鉴别	合格

序号	项目	结果
41	雷帕霉素含量	合格
42	雷帕霉素体外释放速率	合格
43	涂层中溶剂残留	合格
44	有关物质	合格
45	药物含量均匀度	合格
46	不溶性微粒	合格
47	涂层聚合物相关要求	合格
48	涂层均匀性	合格
整体性能		
49	移除力	合格
50	狗骨头效应	合格
51	最大截面尺寸	合格
52	轮廓效应/喇叭口效应	合格
53	模拟使用/贴壁性	合格
54	推送性	合格
55	追踪性	合格
56	柔顺性	合格
57	止血性	合格
58	支架弯曲与绞结	合格
59	导丝腔兼容性	合格
60	输送系统抗折性	合格
61	无菌	合格
61	细菌内毒素	合格

2. 产品性能评价

产品性能评价包括完成了涂层厚度、支撑力研究、应力应变分析、支架疲劳耐久性、涂层耐久性和微粒产生、MRI 兼

容性研究、支架体外降解性能研究、涂层材料体内降解试验、药物释放体内外相关性研究、不同壁厚支架性能对比报告、雷帕霉素体外释放接受标准制定依据、不同分子量涂层聚合物的释放对比、不同分子量支架性能确认报告、灭菌对支架分子量分布及单体残留影响研究报告、生产过程中分子量及分子量分布和单体残留研究报告、支架管材挤出验证，支架管材吹塑验证，喷涂工艺验证，压握工艺验证，包装封口工艺验证，辐射灭菌等研究，结果表明产品符合设计输入要求。

（二）生物相容性

该产品包括支架和输送系统两个部分，其中支架为植入器械，与循环血液长期接触，能够在人体进行降解；输送系统为外部接入器械，与循环血液短期接触。申请人依据 GB/T16886 系列标准进行了生物相容性评价，支架的生物学试验包括血液相容性（凝血、血栓形成、溶血）、细胞毒性、急性全身毒性、皮内刺激、迟发型超敏反应、植入、遗传毒性（Ames 试验、染色体畸变试验、小鼠淋巴瘤）、亚慢性毒性；输送系统的生物学试验包括血液相容性（凝血、血栓形成、溶血）、细胞毒性、急性全身毒性、皮内刺激、迟发型超敏反应；支架系统的热原生物学试验，结果表明产品的生物相容性风险可接受。

（三）灭菌

该产品无菌状态提供，采用辐照灭菌。申请人提供了灭菌适用性、灭菌确认报告，证明无菌保证水平为 10^{-6} ，灭菌后产品性能符合要求。

(四) 产品有效期和包装

该产品储运温度为 2-8℃，货架有效期 18 个月。申请人提供了有效期的验证报告，验证实验为实时老化验证，包括产品稳定性验证、运输模拟试验验证、包装完整性验证。

(五) 动物研究

为考察支架体内植入后的安全性和降解性，使用猪为动物模型共进行了三项动物实验。

1. 为临床前对照实验，通过冠状动脉造影、光学相干断层扫描 (OCT) 和组织病理切片等分析支架植入后的安全性；

2. 为评估降解性能和长期安全性的动物实验，用冠状动脉造影、光学相干断层扫描 (OCT)、组织病理切片、凝胶渗透色谱法 (GPC) 等手段分析植入后聚合物支架的长期安全性和降解性能。

3. 动物实验为药代动力学及局部组织药物代谢研究。

三、临床评价摘要

该产品以临床试验方式进行临床评价，包括探索性试验 (FIM 研究) 和确证性试验两部分。其中确证性试验又分为随机对照研究和单组目标值研究两个部分。

(一) 探索性试验

探索性试验为前瞻性、单组、双中心的临床研究。主要安全性终点为 30 天的主要心脏不良事件 (MACE)，主要疗效终点为 180 天支架及节段内管腔丢失。次要有效性终点包括：支架植入手术即刻成功率、支架植入后至 365 天内 MACE 发生率、靶病变失败 (Target Lesion Failure, TLF) 率等。次要安全性终点包括：即刻成功率 (器械成功率、手术成功率)、术后 30 天、90 天、180 天、270 天、术后 1 年至 5 年的死亡、心肌梗死、靶病变血运重建 (TLR)、靶血管血运重建 (TVR)、支架血栓形成、MACE 等复合终点。

探索性试验共入组 30 例患者,全部纳入全分析集(FAS), 30 例纳入符合方案集 (PPS)。主要有效性终点为 180 天支架及节段内晚期管腔丢失的结果分别为 $0.20 \pm 0.18\text{mm}$ 、 $0.19 \pm 0.20\text{mm}$ 。主要安全性指标 30 天和 180 天 MACE 事件发生率均为 0.0%。

探索性试验的长期随访结果见表 2。

表 2 探索性试验长期随访结果统计

事件	随访时间							
	30 天	90 天	180 天	270 天	1 年	2 年	3 年	4 年
MACE	0	0	0	0	3.3%	13.3%	16.7%	16.7%
TLF	0	0	0	0	0	10%	13.3%	13.3%
TVF	0	0	0	0	3.3%	13.3%	16.7%	16.7%

事件	随访时间							
	30天	90天	180天	270天	1年	2年	3年	4年
心肌梗死	0	0	0	0	3.3%	3.3%	3.3%	3.3%
靶血管相关心肌梗死	0	0	0	0	0	0	0	0
靶血管血运重建	0	0	0	0	0	13.3%	16.7%	16.7%
靶病变血运重建	0	0	0	0	0	10%	13.3%	13.3%
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
支架血栓	0	0	0	0	3.3%	3.3%	3.3%	3.3%
脑血管事件	0	0	0	0	3.3%	3.3%	3.3%	3.3%

(二) 确证性试验

确证性试验是在探索性临床试验初步验证安全性和有效性的基础上开展的前瞻性、多中心、大规模临床研究。包含随机对照研究和单组目标值研究两个部分。

1. 随机对照试验

该研究为前瞻性、盲法评价、多中心随机对照临床试验。对照产品采用易生科技（北京）有限公司的爱立（Tivoli）药物洗脱冠脉支架系统。主要终点为 12 个月支架节段内晚期管腔丢失（Late Luminal Loss, LLL）。

次要疗效终点包括支架植入成功率（病变成功率、器械

成功率、手术成功率)、患者相关的心血管临床复合终点、靶病变失败 (TLF)、靶病变失败 (TVF)、术后主要心脏不良事件 (MACE)、ARC 定义的支架血栓形成等。

临床安全终点包括术后 30 天至 5 年的死亡、心源性死亡、心肌梗死、与靶血管有关心肌梗死 (TV-MI)、冠脉血运重建、靶血管血运重建、靶病变血运重建、缺血驱动的 TLR (ID-TLR)、脑血管事件等。

随机对照研究共有 17 家研究中心参加, 共入组 395 例病例。对于 1 年临床随访分析人群, 所有患者均纳入全分析集 (FAS) (试验组 200 例, 对照组 195 例); 共 371 例纳入符合方案集 (PPS) (试验组 185 例, 对照组 186 例), 1 年随访纳入符合方案集的病例占 92.5%。2 年临床随访率 96.5%, 3 年临床随访率 95.5%。对于术后 12 月病变节段内晚期管腔丢失分析人群, 进入 FAS 集的病例数: 试验组 160 例 (80.0%), 对照组为 152 例 (77.9%); PPS 集: 试验组 157 例 (78.5%), 对照组 152 例 (77.9%)。主要终点术后 12 个月病变节段内晚期管腔丢失 FAS 集结果试验组 $0.19\text{mm}\pm 0.32\text{mm}$, 对照组 $0.31\text{mm}\pm 0.41\text{mm}$, P 值 0.0033, PPS 集结果试验组 $0.19\text{mm}\pm 0.32\text{mm}$, 对照组 $0.31\text{mm}\pm 0.41\text{mm}$, P 值 0.0039。因此, 非劣效结论成立。随机对照研究有效性评价终点结果详见表 3。

表 3 随机对照研究疗效评价终点结果

评价终点	FAS		PPS	
	试验组	对照组	试验组	对照组
主要终点				
1年病变节段内晚期管腔失(mm)	0.19±0.32	0.31±0.41	0.19±0.32	0.31±0.41
次要终点				
1年支架内晚期管腔丢失(mm)	0.23±0.29	0.37±0.38	/	/
1年支架近端边缘晚期管腔丢失(mm)	0.15±0.36	0.30±0.48	/	/
1年支架远端边缘晚期管腔丢失(mm)	0.07±0.35	0.18±0.45	/	/
1年支架最小管腔直径MLD(mm)	近端边缘	2.82±0.49	2.70±0.62	/
	支架内	2.42±0.46	2.35±0.51	/
	远端边缘	2.56±0.51	2.46±0.55	/
1年支架直径狭窄程度DS(%)	近端边缘	6.45±8.35	11.69±14.38	/
	支架内	15.88±9.81	19.05±14.81	/
	远端边缘	5.13±8.58	8.10±13.18	/
1年支架直径再狭窄(%)	近端边缘	0	1.8	/
	支架内	0.6	4.2	/
	远端边缘	0	1.2	/

表 3 随机对照研究疗效评价终点结果（续）

评价终点		FAS	
		试验组 心祥 XINSORB®	对照组 TIVOLI®
次要终点			
病变成功率		100%	100%
器械使用成功率		96.8%	100%
手术成功率		100%	100%
患者相关的心血管临床复合终点	术后 30 天	0	0.5%
	术后 90 天	1.0%	0.5%
	术后 180 天	1.0%	1.6%
	术后 270 天	2.1%	2.2%
	术后 1 年	5.2%	7.5%
	术后 1.5 年	6.7%	8.6%
	术后 2 年	7.8%	8.6%
	术后 3 年	8.9%	9.4%
TLF	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.5%	0
	术后 180 天	0.5%	0.5%
	术后 270 天	1.0%	1.1%
	术后 1 年	2.6%	5.3%
	术后 1.5 年	3.1%	6.5%
	术后 2 年	3.7%	6.5%
	术后 3 年	4.2%	6.7%
TVF	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.5%	0
	术后 180 天	0.5%	1.1%
	术后 270 天	1.0%	1.6%
	术后 1 年	2.6%	5.9%
	术后 1.5 年	3.7%	7.0%
	术后 2 年	4.2%	7.0%
	术后 3 年	4.7%	7.3%

表 3 随机对照研究疗效评价终点结果（续）

评价终点	FAS		
	试验组 心祥 ®XINSORB®	对照组 TIVOLI®	
次要终点			
MACE	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.5%	0
	术后 180 天	0.5%	0.5%
	术后 270 天	1.0%	1.1%
	术后 1 年	2.6%	5.3%
	术后 1.5 年	3.1%	6.5%
	术后 2 年	3.7%	6.5%
	术后 3 年	4.2%	6.7%
支架内血栓	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.5%	0
	术后 180 天	0.5%	0
	术后 270 天	0.5%	0
	术后 1 年	0.5%	0
	术后 1.5 年	1.1%	0
	术后 2 年	1.1%	0
	术后 3 年	1.1%	0
心绞痛发生率	术后 30 天	22.7%	21.4%
	术后 90 天	23.1%	21.4%
	术后 180 天	21.2%	19.9%
	术后 270 天	21.1%	20.0%
	术后 1 年	20.1%	21.5%
	术后 1.5 年	14.4%	15.3%
	术后 2 年	15.4%	14.3%
	术后 3 年	3.2%	2.3%

随机对照研究安全性评价终点结果详见表 4。

表 4 随机对照研究安全性评价终点结果 (FAS)

评价终点	随访时间	FAS	
		试验组 心祥®XINSORB®	对照组 TIVOLI®
死亡	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0	0
	术后 180 天	0	0
	术后 270 天	0.5%	0
	术后 1 年	1.5%	0%
	术后 1.5 年	2.1%	0.5%
	术后 2 年	2.1%	0.5%
	术后 3 年	2.6%	0.6%
心源性死亡	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0	0
	术后 180 天	0	0
	术后 270 天	0	0
	术后 1 年	0.5%	0%
	术后 1.5 年	1.1%	0%
	术后 2 年	1.1%	0%
	术后 3 年	1.1%	0%
心肌梗死	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.5%	0%
	术后 180 天	0.5%	0%
	术后 270 天	0.5%	0%
	术后 1 年	0.5%	0%
	术后 1.5 年	1.1%	0%
	术后 2 年	1.1%	0%
	术后 3 年	1.1%	0%
靶血管心肌梗死	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.5%	0%
	术后 180 天	0.5%	0%
	术后 270 天	0.5%	0%
	术后 1 年	0.5%	0%
	术后 1.5 年	1.1%	0%
	术后 2 年	1.1%	0%
	术后 3 年	1.1%	0%

表 4 随机对照研究安全性评价终点（临床事件）结果
(FAS) (续)

评价终点	随访时间	FAS	
		试验组 心祥®XINSORB®	对照组 TIVOLI®
所有冠脉血运重建	术后 30 天	0	0.5%
	术后 90 天	1.0%	0.5%
	术后 180 天	1.0%	1.6%
	术后 270 天	1.6%	2.2%
	术后 1 年	3.7%	7.5%
	术后 1.5 年	5.3%	8.1%
	术后 2 年	5.3%	8.1%
	术后 3 年	6.9%	8.9%
iTLR	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.5%	0%
	术后 180 天	0.5%	0.5%
	术后 270 天	1.0%	1.1%
	术后 1 年	2.1%	5.3%
	术后 1.5 年	2.6%	6.5%
	术后 2 年	2.6%	6.5%
	术后 3 年	3.7%	6.7%
iTVR	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.5%	0
	术后 180 天	0.5%	1.1%
	术后 270 天	1.0%	1.6%
	术后 1 年	2.1%	5.9%
	术后 1.5 年	3.2%	7.0%
	术后 2 年	3.2%	7.0%
	术后 3 年	4.2%	7.3%
脑血管事件	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0	0
	术后 180 天	0	0
	术后 270 天	0	0
	术后 1 年	0	0
	术后 1.5 年	0	0
	术后 2 年	0	0
	术后 3 年	0	0

随机对照研究术后 3 年累计不良事件发生情况如表 5 所示。

表 5 随机对照研究术后 3 年累积不良事件总结

终点	试验组 心祥®XINSORB®			对照组 TIVOLI®		
	例数	例次	发生率	例数	例次	发生率
不良事件	113	249	59.2%	94	172	51.9%
与器械相关不良事件	31	38	16.2%	33	36	18.2%
严重不良事件	97	173	50.8%	75	118	41.4%
与器械相关严重不良事件	21	39	16.2%	27	30	14.9%

试验结果表明，对于原发性冠状动脉狭窄病变，心祥®XINSORB®支架系统的术后 1 年病变节段内晚期管腔丢失非劣效于对照组。术后临床随访结果显示，试验组和对照组的临床事件发生率无显著差异。

2. 单组目标值研究

该研究为前瞻性、多中心、目标值法单组注册试验，主要终点为 12 个月靶病变失败（TLF）。次要终点为器械成功率、即刻靶病变成功率和手术成功率以及术后 30 天至 5 年的患者相关的心血管临床复合终点、靶病变失败（TLF）、靶血管失败（TVF）、主要心脏不良事件（MACE）、ARC 定义的支架内血栓形成等。

临床安全终点包括术后 30 天至 5 年的死亡、心源性死亡、心肌梗死、与靶血管有关心肌梗死（TV-MI）、冠脉血运

重建、靶血管血运重建、靶病变血运重建、脑血管事件等。

单组目标值研究共有 38 家研究中心参加,共入组 998 例病例,部分患者来源于随机对照研究试验组,主要终点术后 1 年 TLF 共 956 例纳入全分析集 (FAS), 947 例纳入符合方案集 (PPS), 纳入符合方案集的病例占 94.9%。1 年临床随访率 96.5%, 2 年临床随访率 96.6%。术后 1 年时主要终点 TLF 发生率 (FAS) 为 0.8% (95%可信区间为 0.3%, 1.4%), 低于实验预先设计的 9%, 达到了本研究的主要终点。单组目标值研究有效性评价终点结果详见表 6。

表 6 单组目标值试验有效性评价终点结果

评价终点	心祥®XINSORB®	
	FAS	PPS
主要终点		
术后 1 年 TLF	0.8%	0.8%
次要终点		
器械成功率	97.8%	/
即刻靶病变成功率	99.4%	/
手术成功率	99.4%	/

表 6 单组目标值试验有效性评价终点结果 (续)

评价终点		心祥®XINSORB®	
		FAS	PPS
次要终点			
TLF	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.1%	0.1%
	术后 180 天	0.1%	0.1%
	术后 270 天	0.4%	0.4%
	术后 1.5 年	1.5%	/
	术后 2 年	1.7%	/
患者相关的心血管 临床复合终点	术后 30 天	0.1%	0.1%
	术后 90 天	0.5%	0.4%
	术后 180 天	1.0%	0.7%
	术后 270 天	1.5%	1.2%
	术后 1 年	3.2%	2.7%
	术后 1.5 年	4.4%	/
TVF	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.1%	0.1%
	术后 180 天	0.2%	0.2%
	术后 270 天	0.6%	0.6%
	术后 1 年	1.1%	1.2%
	术后 1.5 年	2.1%	/
MACE	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.1%	0.1%
	术后 180 天	0.2%	0.2%
	术后 270 天	0.5%	0.5%
	术后 1 年	0.9%	1.0%
	术后 1.5 年	1.7%	/
支架内血栓	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.1%	0.1%
	术后 180 天	0.1%	0.1%
	术后 270 天	0.1%	0.1%
	术后 1 年	0.1%	0.1%
	术后 1.5 年	0.2%	/
	术后 2 年	0.2%	/

表 6 单组目标值试验有效性评价终点结果 (续)

评价终点		心祥®XINSORB®	
		FAS	PPS
次要终点			
心绞痛发生率	术后 30 天	18.0%	/
	术后 90 天	16.9%	/
	术后 180 天	17.0%	/
	术后 270 天	17.4%	/
	术后 1 年	16.2%	/
	术后 1.5 年	10.6%	/
	术后 2 年	8.0%	/

单组目标值研究安全性评价终点结果详见表 7。

表 7 单组目标值研究安全性评价终点(临床事件)结果

评价终点	随访事件	心祥®XINSORB®	
		FAS	PPS
死亡	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.1%	0
	术后 180 天	0.3%	0
	术后 270 天	0.5%	0.1%
	术后 1 年	0.7%	0.2%
	术后 1.5 年	0.8%	/
	术后 2 年	1.0%	/
心源性死亡	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.1%	0
	术后 180 天	0.1%	0
	术后 270 天	0.1%	0.1%
	术后 1 年	0.2%	0.2%
	术后 1.5 年	0.3%	/
	术后 2 年	0.3%	/
心肌梗死	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.1%	0.1%
	术后 180 天	0.2%	0.2%
	术后 270 天	0.2%	0.2%
	术后 1 年	0.2%	0.2%
	术后 1.5 年	0.4%	/
	术后 2 年	0.4%	/

表 7 单组目标值研究安全性评价终点 (临床事件) 结果
(续)

评价终点	随访事件	心祥®XINSORB®	
		FAS	PPS
靶血管心肌梗死	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.1%	0.1%
	术后 180 天	0.1%	0.1%
	术后 270 天	0.1%	0.1%
	术后 1 年	0.1%	0.1%
	术后 1.5 年	0.2%	/
	术后 2 年	0.2%	/
所有冠脉血运重建	术后 30 天	0.1%	0.1%
	术后 90 天	0.4%	0.4%
	术后 180 天	0.7%	0.7%
	术后 270 天	1.0%	1.1%
	术后 1 年	2.5%	2.5%
	术后 1.5 年	3.5%	/
	术后 2 年	4.1%	/
iTLR	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.1%	0.1%
	术后 180 天	0.1%	0.1%
	术后 270 天	0.3%	0.3%
	术后 1 年	0.6%	0.6%
	术后 1.5 年	1.3%	/
	术后 2 年	1.5%	/
iTVR	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.1%	0.1%
	术后 180 天	0.1%	0.1%
	术后 270 天	0.4%	0.4%
	术后 1 年	0.8%	0.8%
	术后 1.5 年	1.7%	/
	术后 2 年	1.9%	/
脑血管事件	术后 30 天	0	0
	术后 90 天	0.2%	0.1%
	术后 180 天	0.4%	0.1%
	术后 270 天	0.4%	/
	术后 1 年	0.4%	0.1%
	术后 1.5 年	0.5%	/
	术后 2 年	0.8%	/

单组目标值研究术后 2 年累计不良事件发生情况详见表 8。

表 8 单组目标值研究术后 2 年累积不良事件总结

终点	心祥®XINSORB®		
	例数	例次	发生率
不良事件	461	801	47.8%
与器械相关不良事件	103	120	10.7%
严重不良事件	382	525	39.6%
与器械相关严重不良事件	85	98	8.8%

单组目标值研究结果表明，对于原发性冠状动脉狭窄病变，心祥®XINSORB®支架系统临床试验结果表明术后 1 年靶病变失败复合终点（TLF）发生率的 95%可信区间上限低于目标 9%，符合临床研究假设。

3. OCT 亚组分析（3 年随访结果）

OCT 亚组受试者均在 36 ± 3 个月完成随访冠脉造影及 OCT 检查。OCT 结果显示生物全降解冠脉雷帕霉素洗脱支架系统在人体植入 3 年后大部分支架梁已处于完全吸收阶段，支架梁逐步被平滑肌细胞及细胞外基质填充。部分患者仅有极少数支架梁残存，可降解支架几乎完全吸收。同时还显示支架植入 3 年后内膜修复已基本完成。

因此，综合上述结果进行评价，认为生物全降解冠脉雷帕霉素洗脱支架系统的风险/受益比可接受，基本证明了产品的安全性和有效性。

四、风险分析及说明书提示

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

(二) 禁忌症

1. 对左旋聚乳酸 (PLLA)、外消旋聚乳酸 (PDLLA)、雷帕霉素 (Rapamycin) 及其衍生物、铂金和脂肪族聚酯共聚物或共混物有过敏反应者。
2. 造影剂严重反应或不能用药者。
3. 有出血倾向、血液病、活动性消化溃疡、新近脑血管意外等抗血小板制剂治疗禁忌症者。
4. 存在出血高风险、或有出血倾向、凝血障碍病史者。
5. 近期有胃出血或活动性胃溃疡者。
6. 抗血小板、抗凝治疗禁忌者。
7. 心功能较差者 (LVEF<30%)，或严重心律失常者。
8. 6 个月内有过脑卒中或短暂性脑缺血发作患者。
9. 严重肝肾功能不全者。
10. 病变在冠脉主干开口处或病变位于分岔处，靶病变跨过直径 2.0mm 以上分支血管的患者。

11. 血管内有大量的血栓未经处理。
12. 严重钙化病变、弥漫性病变、高度迂曲病变、左主干病变、再狭窄病变、桥血管病变的患者。
13. 冠脉心肌桥压迫。
14. 一周内发生过心肌梗死的患者。
15. 其病变血管不能被血管成形术球囊完全扩张的病人。
16. 心脏移植的患者。
17. 其他不利于支架输送或球囊扩张病变者。

(三) 警告

1. Xinsorb®生物可吸收冠脉雷帕霉素洗脱支架系统在出厂前已经过灭菌处理。仅供一次使用的产品，勿自行灭菌重复使用，重复使用、再加工或重新灭菌将导致产品结构变形、失效、污染，可能造成病人感染或交叉感染，均可导致病人受伤害、生病或死亡。

2. 在使用前，请仔细检查产品包装，不要使用包装开封或破损的产品。

3. 在使用前，请仔细检查产品有效期，不要使用已过期的产品。

4. 球囊最大的充盈压力不能超过说明书中指定的额定爆破压力（RBP）。

5. 为减小球囊过度充盈的危险，建议采用带压力表（经过校准）的球囊充盈器。

6. 应由接受过本产品植入培训的有资质的专业医生来完成手术操作。

7. 适用本器械风险同一般的冠脉支架植入术，包括亚急性血栓形成，血管并发症，和/或出血。

8. 配合支架使用的最小指引导管的外径不小于 6Fr (0.070"/1.8mm)。

9. 不推荐病变近端过度迂曲或病变段过度迂曲的患者使用。

10. 支架撑开后过度扩张可能引起支架断裂，扩张支架侧孔可能会引起支架丝断裂。

11. 植入过程中避免扭转导管。

12. 支架与亚急性和（或）极晚期血栓症、血液综合征和（或）出血危险相关。

13. 为避免并发症，根据 ACC/AHA 和 ESC 指南、相关临床研究及专家建议，患者术后应当进行双联抗血小板药物治疗，其中，氯吡格雷（或普拉格雷、替格瑞洛）的服药时间应当至少为 12 个月，阿司匹林应当长期服用。因此，患者应认真选择，排除不能耐受长期抗血小板治疗的患者。

14. 由于本支架具有与传统金属支架完全不同的学习曲线，植入手术必须由经过生物可吸收支架植入专门培训的心血管介入医生操作；建议加强医师关于生物可吸收支架用于冠心病介入治疗的专业培训，前 5 例患者建议在有相关专业

经验的医师指导下进行。

15. 患者应无冠状动脉搭桥禁忌症。

16. 支架植入必须在医院进行，并已做好可及时进行冠状动脉搭桥的手术准备。

17. 产品不可与有机溶剂接触，也不可将药物支架长时间在生理肝素盐水中浸泡。

18. 支架不得重叠使用。

19. 在使用产品前，请仔细阅读产品说明书。注意说明书上所有的警告内容和注意事项，否则，可能发生意外。

(四) 注意事项

1. 一般注意事项

支架植入术只能在紧急情况下有条件能立即实施冠脉搭桥手术的医院进行。

不要使用乙碘或低碘类造影液。

产品不可与有机溶剂（如：酒精），去污剂等接触。

2. 放射治疗

Xinsorb®支架用于病变部位预先放射治疗的病人的安全性和有效性还没有建立。在支架中用放射治疗支架内再狭窄的安全性和有效性还没有建立。血管放射治疗和支架都改变了动脉的重塑，还没有确定这两种治疗方法的协同作用。

3. 与其他治疗方法的联合使用

还没有试验证明使用动脉粥样硬化斑块切除器械（定向

冠脉内板块切除导管，冠脉旋切导管）或激光成形术与 Xinsorb® 支架植入联合使用的安全性和有效性。

4. 在特殊人群中的使用

1) 孕妇

对于孕妇使用 Xinsorb® 支架系统没有足够的临床试验。在植入支架之前和植入后 12 个星期内应采取有效的避孕措施。只有在受益于对胎儿的风险的情况下，才可以对孕妇使用支架。

2) 哺乳期使用

对哺乳期妇女实施植入 Xinsorb® 支架手术之前，应充分考虑植入支架对哺乳期妇女的风险和受益。

3) 未成年人

还没有临床实验证实 Xinsorb® 支架对于低于 18 岁以下的未成年人的安全性和有效性。

4) 老年人

还没有临床实验证实 Xinsorb® 支架对于 75 岁及以上的老年人的安全性和有效性。

5. 药物相互作用

已知有几种药物对 Rapamycin 的代谢有影响，其他药物的相互作用可以从已知的代谢效果中推测出来。Rapamycin 的代谢受 cytochrome P450 IIIA4 (CYP3A4) 和 P-glycoorotein 的酶抑制作用。

在决定对服用可能与 Rapamycin 相互作用的药物的病人植入 Xinsorb® 支架，或对近期植入了 Xinsorb® 支架的患者药物治疗时，应考虑药物相互作用的潜在影响，还没有实验证实药物相互作用对植入 Xinsorb® 支架的安全性和有效性的影响。

6. 冠脉外科手术-对冠脉愈合的影响

接受过肺移植的病人而口服 Rapamycin 进行治疗的鲜有报告。对血管而言，近期植入 Xinsorb® 的 Rapamycin 的局部浓度可能比全身浓度高好几倍，因此，应对 Xinsorb® 支架的存在而危害冠脉吻合术疗效的可能性给予考虑，在现有的临床试验中尚未发现相关事件。

7. 潜在的血脂升高

在肾移植患者中，病人的血清中的胆固醇和甘油三酸脂会由于口服 Rapamycin 而升高，并且有一些病例需要治疗，这种效应存在浓度依存性。如果根据说明书进行使用，因植入 Xinsorb® 支架而产生的 Rapamycin 系统浓度将远低于口服 Rapamycin，但是这些浓度对血脂的长期影响还是未知数。

8. 支架操作注意事项

支架系统要作为一个系统进行操作，不要将支架从输送球囊上取下来——这会损伤支架，或引起支架脱载。

植入前不要将支架从保护套中取出，不要触碰支架；

在输送系统到达目标病变之前，不要回抽球囊。

操作时特别要小心不要以任何的方式将支架从球囊上脱离，这在将输送器从包装的盘管中取出，穿上导引导丝，以及通过旋转式止血阀的孔向前推进时尤其重要。

勿用手把持支架（如：用手指旋转装载在球囊上的支架），否则可能会使支架松动从而导致支架脱载。

只能使用合适的方式扩张球囊。勿用气体或其他任何气态物质扩张球囊，这会导致支架释放困难和展开不均匀。

9. 植入支架注意事项

在支架释放之前不要提前扩张球囊。

使用的导引导管的内腔尺寸必须与支架输送系统匹配。

扩张支架要尽量缓慢进行，直至扩张到位，确保病患安全。

在支架完全扩开之前，不要回抽球囊，这会导致支架从球囊上过早脱载。

在正常情况下，输送器充分扩开支架，球囊不破裂，但当球囊加压后膨胀不一致，即球囊远端部分远远超过支架部分的膨胀程度时，球囊远端部分对支架产生的周向剪切力会导致球囊拴住支架，需要外科手术取出。万一球囊破裂，应撤出系统，如有必要，通过导引导丝交换一个新的球囊输送器来完成支架的扩张。

植入支架可能会引起支架部分的远端和/或近端血管夹

层，从而导致血管紧急闭塞，需要借助其他介入治疗（CABG，进一步扩张，再次植入支架及其他的介入治疗）。

支架在血管中没有到达正确的病变部位之前，不要扩张支架；（见注意事项——支架/系统回撤注意事项）植入支架可能会累及侧支血管。

在球囊扩张过程中应监视球囊压力，不要超过产品标签上标明的球囊额定爆破压力，否则可能会导致支架断裂，引起内膜损伤和动脉夹层。

不要尝试用导引导管回拉未完全扩张的支架，这可能会导致支架从球囊上脱载。整个系统要作为一个整体回撤；（见注意事项——支架/系统回撤注意事项）。

支架取出方法（使用其他导丝，诱捕器和/或钳子）可能引起动脉系统和/或血管穿刺部位额外损伤，引起的并发症可能包括出血、血肿或假性动脉瘤。

确保支架完全覆盖病变部位，保证支架与血管壁间没有缝隙。

10. 支架/系统回撤注意事项

在接近病变之前或支架植入之前撤回支架系统的任何时候遇到任何异常阻力，都应将整个支架系统作为一个整体撤出。

当整个系统作为一个整体撤回时：

不要将输送系统缩回至导引导管内。

将导引导丝推送到尽可能安全的冠脉血管末梢。

旋紧止血阀，以保证支架输送系统与导管连为一体，将导引导管和支架输送系统作为一个整体撤回。

如果不按上述步骤，或对支架输送系统施加额外的压力，可能会导致支架脱落或者支架或支架输送系统的损伤。

如果为了接下来的手术，需要将导引导丝保留在原病变位置，则将除导丝外的其他系统作为整体一起回撤。

11. 植入手术后注意事项

当血管内超声（IVUS）导管、冠脉导引导丝或球囊导管穿过刚刚植入的支架时，一定要小心，以防破坏支架的结构。

12. 核磁共振成像（MRI）的说明

非临床测试表明，在满足下列 MR 条件时，Xinsorb 支架 MR 特定条件安全：

- 1) 磁场强度小于或等于 3Tesla。
- 2) 最大空间磁场梯度不大于 40mT/m。
- 3) 在最大全身平均能量吸收率（SAR）不超过 2.0W/kg 的条件下，进行 15 分钟或更短的核磁共振扫描（有射频辐射）。

- 4) 磁场时间变化率（dB/dt）为 60T/s 或更低。

在以上特定 MR 环境中，单个 Xinsorb 支架产生的温度升高不会超过 1.18℃，支架不会移动，植入支架后，可在此 MR 特定条件下即刻进行核磁共振成像（MRI）检查。

若 MRI 检查目标区域与支架位置恰好在同一区域或相对较近，则核磁共振成像（MRI）的质量可能会受影响

13. 其他注意事项

本品采用射线灭菌，无菌无热原。

本产品应在有效期内使用。

本产品使用前温度警示器应处于“正常使用”状态。

若产品处于“禁止使用”状态，则产品失效，禁止使用。

应根据冠状动脉部位和特征，选择支架尺寸。

使用前检查支架输送系统安装情况，确保支架紧贴在球囊两端，标记之间的中间位置不动。

本产品必须经培训后的医生和单位方可使用；经过生物可吸收支架植入专门培训的心血管介入医生，在操作中必须严格遵守 PSP 操作规程，即充分的病变预处理（Prepare the lesion）、准确判断血管尺寸（Size appropriately）和充分的后扩张（Post-dilate）；冠状动脉支架扩张手术应在具有抢救能力的医院进行。

由于缺乏大规模随机对照临床验证数据支持，未将下列情况列入产品适应症：AMI（急性心肌梗死）、无保护左主干病变、慢性完全闭塞病变、分叉病变、严重钙化病变、严重迂曲病变。

综合评价意见

该申报产品属创新医疗器械特别审批项目，编号 201600002。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 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 2014 年第 4 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，同时产品上市后应开展临床随访以观察真实世界中远期安全性和有效性。

2020 年 2 月 27 日