

受理号：CQZ1700369

医疗器械产品注册技术审评报告 (境内)

产品中文名称：生物可吸收冠状动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：乐普（北京）医疗器械股份有限公司

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	2
一、产品概述	3
二、临床前研究摘要	4
三、临床评价摘要	8
四、风险分析及说明书提示	15
综合评价意见	20

基本信息

一、申请人名称

乐普（北京）医疗器械股份有限公司

二、申请人住所

北京市昌平区超前路 37 号

三、生产地址

北京市昌平科技园区超前路 37 号 3 号楼，北京市昌平
科技园区超前路 37 号 7-1 号楼

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、远端各有一对显影标记，药物为雷帕霉素，涂层材料为外消旋聚乳酸（PDLLA）。输送系统由尼龙 11、尼龙 12、304L 不锈钢、聚乙烯、铂铱合金、聚碳酸酯组成。产品经辐照灭菌，一次性使用。产品货架有效期一年。

(二) 产品适用范围

用于经皮冠状动脉介入术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 2.75mm - 3.75mm，病变长度 ≤ 20mm。

(三) 型号/规格

LPS2712、LPS2715、LPS2718、LPS2721、LPS2724、
LPS3012、LPS3015、LPS3018、LPS3021、LPS3024、
LPS3512、LPS3515、LPS3518、LPS3521、LPS3524

(四) 工作原理

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 示：

表 1 技术要求研究项目摘要

序号	研究项目	研究结论
输送系统		
1	尺寸	合格
2	外观	合格
3	球囊导管尖端构形	合格
4	球囊导管通畅性	合格
5	球囊耐疲劳性能	合格
6	球囊收缩性	合格
7	射线可探测位置	合格
8	导管座	合格
9	导管断裂力	合格
10	无泄漏	合格
11	球囊充压时间	合格
12	球囊卸压时间	合格
13	球囊爆破压力	合格
14	球囊尺寸	合格
15	酸碱度	合格

16		还原物质	合格
17		重金属	合格
18		蒸发残渣	合格
19		紫外吸光度	合格
20		镉离子	合格
21		输送系统的耐腐蚀性	合格
22		水合性判定	合格
支架			
23		尺寸	合格
24		径向支撑力	合格
25		支架回弹率	合格
26		支架短缩率/伸长率	合格
27		预装后药物支架外径	合格
28		支架空白表面积	合格
29		涂层牢固度	合格
30		支撑单元和桥筋厚度	合格
31		扩张均匀性	合格
32		疲劳性能	合格
33		材料成分（终产品）	合格
34		雷帕霉素药物的定性鉴别	合格
35		药物洗脱支架的含药量	合格
36		药物洗脱支架的药物释放率	合格
37		支架（终产品）基体的加速降解性能	合格
38		药物洗脱支架（终产品）涂层的降解性能	合格
39		药物洗脱支架基体的体温降解性能	合格
40		溶剂残留量	合格
41		支架显影标记的耐腐蚀性能	合格
支架系统			
42		扭转性	合格
43		推送性	合格
44		轮廓效应	合格
45		移除力	合格
46		狗骨头效应	合格
47		柔顺性	合格
48		射线可探测位置	合格
49	模拟使用	贴壁性	合格
50		抗弯折性能	合格
51		扭转结合强度	合格
52		无菌	合格

53	细菌内毒素	合格
----	-------	----

2. 产品性能评价

产品性能评价包括输送系统微粒污染、应力应变分析、安全疲劳因子、抗平行挤压性能、局部挤压性能、支架直径与球囊充盈压力的关系、弯曲/打折、分子量及分子量分布、涂层微粒产生、载体比旋光度、支架体外实时疲劳模拟性能研究，支架体外降解性能研究，支架体内外降解性能相关性研究，支架涂层降解性能研究，支架涂层雷帕霉素药物特性及释放速率研究，支架-结构设计及有限元模拟验证，支架降解力学变化与临床适宜性，MRI 兼容性研究，输送系统工艺验证，支架管材挤出验证，切割工艺验证，喷涂工艺验证，预装工艺验证，包装封口工艺验证，单体残留量验证，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/T 16886 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;并提供关于慢性毒性、致癌性、生殖毒性的毒理学评价。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 10°C ,货架有效期一年。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

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

1. 第一项动物实验为对照实验,通过冠状动脉造影、光学相干断层扫描(OCT)和组织病理切片分析支架植入后的安全性;

2. 第二项动物实验为评估降解性能和长期安全性的单组动物实验,用冠状动脉造影、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.第三项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。其临床试验目的为评价申报产品用于原发性冠状动脉狭窄病变中的安全性和有效性，包括可行性试验（FIM研究）和确证性试验两部分。确证性研究对照组采用药物洗脱冠脉支架系统（Abbott Vascular，国食药监械（进）字2014第3460785号）。

（一）可行性试验

可行性试验（FIM研究）是该产品首次应用于人体的一项前瞻性、探索性、单组临床研究，在两个中心开展。主要研究终点为术后30天靶病变失败复合终点（TLF），次要终点包括支架植入成功率，术后6个月至5年的靶病变失败复合终点，以及术后30天至5年的患者相关的心血管临床复合终点（POCE）、缺血所致的靶病变再次血运重建（iTLR）、缺血所致的靶血管再次血运重建（iTVR）和BRS_ARC定义的支架血栓事件。

可行性试验共完成招募受试者31例，全部纳入全分析集（FAS），30例纳入符合方案集（PPS）。术后30天、6个月随访率均为100%。可行性试验临床评价指标结果如表2

所示。

表 2 可行性试验临床评价指标结果

主要评价指标		FAS	PPS
次要评价指标	术后 30 天 TLF	0%	0%
	支架植入成功率	100%	100%
	术后 6 个月 TLF	3.23%	0%
	术后 30 天 POCE	0%	0%
	术后 6 个月 POCE	3.23%	0%
	术后 30 天 iTLR	0%	0%
	术后 6 个月 iTLR	3.23%	0%
	术后 30 天 iTVR	0%	0%
	术后 6 个月 iTVR	3.23%	0%
	术后 30 天支架血栓	0%	0%
	术后 6 个月支架血栓	0%	0%

(二) 确证性试验

确证性研究是在FIM试验初步验证安全性和有效性的基础上开展的“评价NeoVas™生物可吸收冠状动脉雷帕霉素洗脱支架系统安全性和有效性的前瞻性、多中心、大规模临床研究”。通过本研究评价乐普（北京）医疗器械股份有限公司生产的NeoVas™支架在原发性冠状动脉狭窄病变中的安全性和有效性，包含随机对照研究和单组目标值研究两个部分，并对随机对照部分来自两家牵头单位的全部病例进行了影像学亚组研究。

1. 随机对照研究

该前瞻性、多中心、随机对照研究的主要终点为术后1年节段内晚期管腔丢失；次要终点包括术后1年心绞痛发生率、器械使用成功率（病变水平）、手术成功率（受试者水平），以及术后30天至5年的靶病变失败复合终点

(TLF)、患者相关的心血管临床复合终点(POCE)、缺血所致的靶病变再次血运重建(iTLR)、缺血所致的靶血管再次血运重建(iTVR)、所有心血管重建(PCI或CABG)等。

主要安全性指标包括术后30天至5年的全因死亡、心源性死亡、心肌梗死、靶血管心肌梗死、BRS_ARC定义的支架血栓事件等。

随机对照研究共有33家研究中心参加,共入组560例病例。所有患者均纳入全分析集(FAS)(试验组278例,对照组282例)。共548例纳入符合方案集(PPS)(试验组269例,对照组279例),纳入符合方案集的病例占98%。1年临床随访率100%,1年手术造影随访率88%,手术造影随访进入符合方案的病例占86%,2年临床随访率98.9%,3年临床随访率98.8%。

随机对照研究有效性评价指标结果详见表3,各指标两组比较差异均无统计学意义。

表3 随机对照研究有效性评价指标结果

评价指标		FAS		PPS	
		试验组	对照组	试验组	对照组
主要评价指标	术后1年节段内晚期管腔丢失	0.14±0.36mm	0.11±0.34mm	0.14±0.36mm	0.11±0.34mm
次要评价指标	术后1年心绞痛发生率	28.1%	31.9%	28.3%	31.9%
	器械使用成功率	94.1%	99.6%	/	/
	手术成功率	96.8%	99.3%	/	/
	术后1年TLF	4.3%	3.5%	/	/

术后 2 年 TLF	5.4%	4.3%	/	/
术后 3 年 TLF	6.9%	6.1%	/	/
术后 1 年 POCE	5.8%	6.4%	/	/
术后 2 年 POCE	8.0%	7.6%	/	/
术后 3 年 POCE	12.0%	10.1%	/	/
术后 1 年 iTLR	3.2%	2.5%	/	/
术后 2 年 iTLR	4.0%	3.2%	/	/
术后 3 年 iTLR	4.7%	4.7%	/	/
术后 1 年 iTVR	3.2%	3.2%	/	/
术后 2 年 iTVR	4.0%	4.0%	/	/
术后 3 年 iTVR	5.1%	5.4%	/	/
术后 1 年所有心血管重建	4.7%	5.3%	/	/
术后 2 年所有心血管重建	6.2%	6.1%	/	/
术后 3 年所有心血管重建	8.4%	8.3%	/	/

随机对照研究安全性评价指标结果详见表4，各指标两组比较差异均无统计学意义。

表4 随机对照研究安全性评价指标结果（FAS）

评价指标	试验组	对照组
术后 1 年全因死亡	0.4%	0.4%
术后 2 年全因死亡	1.1%	0.7%
术后 3 年全因死亡	2.2%	1.8%
术后 1 年心源性死亡	0.4%	0%
术后 2 年心源性死亡	0.7%	0%
术后 3 年心源性死亡	0.7%	0.7%
术后 1 年心肌梗死	1.4%	1.1%
术后 2 年心肌梗死	1.8%	1.1%
术后 3 年心肌梗死	2.5%	1.4%
术后 1 年靶血管心肌梗死	1.1%	1.1%
术后 2 年靶血管心肌梗死	1.4%	1.1%
术后 3 年靶血管心肌梗死	2.2%	1.4%
术后 1 年支架血栓	0.4%	0%
术后 2 年支架血栓	0.7%	0.4%

术后3年支架血栓	1.1%	0.7%
----------	------	------

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，试验组与对照组间无统计学差异。

表5 随机对照研究术后3年累计不良事件总结

指标	试验组			对照组		
	例数	例次	发生率	例数	例次	发生率
不良事件	230	862	83.6%	236	968	84.9%
与试验器械相关不良事件	57	114	20.7%	59	113	21.2%
严重不良事件	94	133	34.2%	94	156	33.8%
与试验器械相关严重不良事件	21	26	7.6%	20	26	7.2%

试验结果表明，对于原发性冠状动脉狭窄病变，NeoVas™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

该前瞻性、多中心、单组目标值研究的主要终点为术后1年靶病变失败复合终点（TLF），次要终点为器械使用成功率（病变水平）、手术成功率（受试者水平），以及术后30天至5年的靶病变失败复合终点（TLF）、患者相关的心血管临床复合终点（POCE）、缺血所致的靶病变再次血运重建（iTLR）、缺血所致的靶血管再次血运重建（iTVR）、所有心血管重建（PCI或CABG）等。

主要安全性指标包括术后30天至5年的全因死亡、心源

性死亡、心肌梗死、靶血管心肌梗死、BRS_ARC定义的支架血栓事件等。

单组目标值研究共有45家研究中心参加，共入组1103例病例，部分患者来源于随机对照研究试验组，所有患者均纳入全分析集（FAS），共1068例纳入符合方案集（PPS），纳入符合方案集的病例占96.0%。1年临床随访率99.4%，2年临床随访率99.5%。

单组目标值研究有效性评价指标结果详见表6。

表6 单组目标值试验有效性评价指标结果

评价指标		FAS	PPS
主要评价指标	术后1年TLF	3.0%	2.8%
次要评价指标	器械使用成功率	97.2%	97.8%
	手术成功率	96.7%	96.9%
	术后2年TLF	5.0%	/
	术后1年POCE	5.4%	4.7%
	术后2年POCE	8.3%	/
	术后1年iTLR	1.7%	1.7%
	术后2年iTLR	3.3%	/
	术后1年iTVR	2.1%	2.0%
	术后2年iTVR	3.8%	/
	术后1年所有心血管重建	3.9%	3.7%
术后2年所有心血管重建	6.3%	/	

单组目标值研究安全性评价指标结果详见表7。

表7 单组目标值研究安全性评价指标结果

评价指标	FAS	PPS
术后1年全因死亡	0.5%	0.2%
术后2年全因死亡	1.0%	/
术后1年心源性死亡	0.2%	0.2%
术后2年心源性死亡	0.5%	/
术后1年心肌梗死	1.8%	1.7%
术后2年心肌梗死	2.5%	/
术后1年靶血管心肌梗死	1.5%	1.4%
术后2年靶血管心肌梗死	2.1%	/

术后 1 年支架血栓	0.5%	0.5%
术后 2 年支架血栓	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年累计不良事件总结

项目	例数	例次	发生率
不良事件	828	2371	75.4%
与试验器械相关不良事件	150	232	13.7%
严重不良事件	366	526	33.3%
与试验器械相关严重不良事件	69	79	6.3%

单组目标值研究结果表明，对于原发性冠状动脉狭窄病变，NeoVas™ 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值8.5%，符合临床研究假设。

3. 影像学亚组研究

影像学亚组研究将随机对照研究中来自两家牵头单位的全部166例病例纳入影像学和功能学分析，其中试验组和对照组各83例。

影像学亚组研究的终点指标包括：QCA指标：3年随访时硝酸甘油使用前后平均管腔直径变化率；OCT指标：术后即刻平均支架面积，术后3年平均支架面积、平均管腔面积、平均新生内膜面积、支架梁内皮覆盖百分比；心肌血流储备分数（FFR）指标：术后即刻及3年靶病变FFR，以及术后3年的FFR丢失/变化值。

本研究完成术后3年QCA随访的例数试验组为61例（73.49%），对照组为59例（71.08%）；完成术后3年OCT随访的例数试验组为60例（72.29%），对照组为58例（69.88%）；完成术后3年FFR随访的例数试验组为59例（71.08%），对照组为57例（68.67%）。

影像学亚组研究终点指标结果详见表9。

表9 影像学亚组终点指标结果

评价指标		试验组	对照组
QCA	术后3年平均管腔直径变化率	3.2 ± 3.0%	2.0 ± 2.6%
	术后即刻平均支架面积	8.49 ± 2.24 mm ²	7.81 ± 2.36 mm ²
OCT	术后3年平均支架面积	8.38 ± 2.71 mm ²	8.21 ± 2.90 mm ²
	术后3年平均管腔面积	5.68 ± 2.13 mm ²	6.96 ± 2.60 mm ²
	术后3年平均新生内膜面积	2.60 ± 0.87 mm ²	1.25 ± 0.64 mm ²
	术后3年支架梁内皮覆盖百分比	99.5%	99.9%
FFR	术后即刻FFR	0.92 ± 0.05	0.93 ± 0.05
	术后3年FFR	0.89 ± 0.07	0.90 ± 0.05
	FFR丢失/变化	0.04 ± 0.08	0.03 ± 0.05

可生物降解情况分析：试验组60例患者完成3年OCT随访，纳入分析患者为55例。结果表明，3年随访时截面内支架梁面积减少比例（亦即吸收比例）72.26% ± 13.21%，95%可信区间 [68.80%，75.38%]，说明生物可吸收冠状动脉雷帕霉素洗脱支架系统在植入人体3年时，支架基体大部分已被周围组织吸收并填充。

四、风险分析及说明书提示

该产品在临床应用中通过植入后对狭窄的冠状动脉血管的扩张，预期改善冠状动脉血管血流，但可能伴随损伤或撕裂血管、堵塞血管、再狭窄、支架内血栓、内皮化延

迟、无临床效果、感染等风险。参照《YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用》对该产品进行了风险分析，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/收益大于风险，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、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；

2、对左旋聚乳酸（ PLLA ）、外消旋聚乳酸（ PDLLA ）、雷帕霉素（ Rapamycin ）、铂金和脂肪族聚酯共聚物或共混物有过敏反应者；

3、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；靶病变跨过直径2.0mm以上分支血管的患者；

4、一周内发生过心肌梗死的患者；

5、肾功能损害，对造影剂严重反应或不能用药者；

6、其病变血管不能被血管成形术球囊完全扩张的病人；

7、心脏移植的患者。

(三) 警示与忠告

1、配合支架使用的最小指引导管的外径不小于 6Fr

(0.070"/1.8mm)；

2、不推荐病变近端过度迂曲或病变段过度迂曲的患者使用；

3、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；

4、植入过程中避免扭转导管；

5、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；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；

6、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；

7、患者应无冠状动脉搭桥禁忌症；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；

8、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。

（四）注意事项

1、核磁共振成像

非临床测试表明，在满足下列条件时，生物可吸收冠状动脉雷帕霉素洗脱支架植入后可进行磁共振成像检查：

(1) 静态磁场强度不大于3T；

(2) 磁场空间梯度不大于10T/m；

(3) 最大全身平均比吸收率（SAR）为2.0W/kg的条件下，持续扫描时间15分；

非临床测试中，在静态磁场强度为3T的环境下，当磁场空间梯度达到6.595T/m，支架偏转角度为0°，磁致位移力小于重力；变换支架轴向与主磁场的夹角，每间隔10°进行测量，将支架旋转一周（360°），支架受到的磁致扭矩均为0 μ Nm；

非临床测试中，在磁场强度为3T的环境中，在最大全身平均比吸收率（SAR）为2.0W/kg的条件下持续扫描15分钟，支架温升为0.13℃；

非临床测试中，在磁场强度为3T的环境中，支架直径方向产生的最大影像干扰为支架轴线垂直于主磁场时，使用梯度回波（GRE）序列，最大伪影宽度为2.04mm；在支架长度方向产生的最大影像干扰为支架轴线平行于主磁场时，使用自旋回波（SE）和梯度回波（GRE）序列，最大伪影宽度为1.91mm。（伪影宽度=(伪影尺寸-样品尺寸)/2）。因此，临床测试中，如需诊断的区域位于或者接近于支架植入区域，磁共振图像的质量可能受到影响；

2、本产品一次性使用，不得重复使用，再加工或重新

灭菌。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；

- 3、本品采用射线灭菌，无菌无热原；
- 4、本产品应在有效期内使用；
- 5、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，使用状态见包装盒；

6、应根据冠状动脉部位和特征，选择支架尺寸；

7、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；

8、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；

9、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 2016001101。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》（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。