

受理号: CQZ2400968

# 医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称: 雷帕霉素药物洗脱冠状动脉支架系统

产品管理类别: 第三类

申请人名称: 中科益安医疗科技(北京)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 .....	5
三、 临床评价概述.....	8
四、 产品受益风险判定.....	13
综合评价意见.....	20

## 基本信息

### 一、申请人名称

中科益安医疗科技（北京）股份有限公司

### 二、申请人住所

北京市顺义区空港开发区 B 区安祥大街 2 号

### 三、生产地址

北京市顺义区空港开发区 B 区安祥大街 2 号

# 技术审评概述

## 一、产品概述

### (一) 产品结构及组成

雷帕霉素药物洗脱冠状动脉支架系统为球囊扩张式药物支架系统，由预装的药物支架和输送系统组成。支架采用高氮无镍不锈钢作为金属支架平台，药物涂层由雷帕霉素(Rapamycin)和聚合物 PLGA 组成，喷涂在支架表面，雷帕霉素的药物剂量密度为  $100\mu\text{g}/\text{cm}$ 。输送系统为快速交换式的球囊扩张导管，导管涂有亲水性涂层，球囊的材料为聚酰胺。环氧乙烷灭菌，产品一次性使用。货架有效期 2 年。

### (二) 产品适用范围

适用于冠脉原发病变引致的缺血性心脏病患者，用以改善冠状动脉腔内直径，病变长度小于 30mm，参考血管直径为 2.5-4.0mm。

### (三) 型号/规格

表 1 产品型号规格表

YA-2508	YA-2512	YA-2515	YA-2518	YA-2523	YA-2526	YA-2529	YA-2532	—
YA-2708	YA-2712	YA-2715	YA-2718	YA-2723	YA-2726	YA-2729	YA-2732	—
YA-3008	YA-3012	YA-3015	YA-3018	YA-3023	YA-3026	YA-3029	YA-3032	YA-3034

YA-3508	YA-3512	YA-3515	YA-3518	YA-3523	YA-3526	YA-3529	YA-3532	YA-3534
YA-4008	YA-4012	YA-4015	YA-4018	YA-4023	YA-4026	YA-4029	YA-4032	—

#### (四) 工作原理

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，目的是抑制平滑肌细胞过度增殖。

## 二、临床前研究概述

### (一) 产品性能研究

#### 1. 产品技术要求研究

序号	项目	结果
支架		
1	外观	合格
2	尺寸	合格
3	支架径向收缩率	合格
4	支架扩张均匀性	合格
5	支架轴向短缩/伸长率	合格
6	支架的抗挤压性能	合格
7	支架与输送系统的移除力	合格
8	柔顺性	合格
9	狗骨头效应	合格
10	支架贴壁性	合格
11	空白表面积比率	合格
12	扭转	合格
13	推送性	合格
14	追踪性	合格
15	耐腐蚀性	合格
16	弯曲打折	合格
17	轮廓效应/喇叭口效应	合格
输送系统		

18	外观	合格
19	尖端构形（末端头端）	合格
20	侧孔	合格
21	尺寸	合格
22	导引导丝兼容性	合格
23	导引导管兼容性	合格
24	无泄漏	合格
25	球囊疲劳	合格
26	球囊额定爆破压	合格
27	球囊的卸压时间	合格
28	球囊直径与充盈压力关系	合格
29	圆锥接头（座）	合格
30	峰值拉力	合格
31	耐腐蚀性	合格
32	微粒	合格
33	扭转结合强度	合格
34	化学性能	合格
药物涂层		
35	聚合物分子量及分子量分布	合格
36	药物剂量密度	合格
37	药物释放率	合格
38	药物涂层牢固度	合格
39	药物涂层外观	合格
40	溶剂残留量	合格
药物支架系统		
41	环氧乙烷残留量	合格
42	无菌	合格
43	细菌内毒素	合格
44	支架系统的顺应性	合格

## 2. 产品性能评价

依据产品技术要求，申请人提供了产品技术要求性能指标的制定依据，并进行了相应的性能研究。产品性能评价还包括

应力应变分析、支架疲劳耐久性、涂层耐久性、血管内模拟使用研究、MRI 兼容性研究、支架体外降解性能研究、药物涂层完整性、药物纯度、药物涂层厚度、药物释放体内外相关性研究、支架主体和涂层关键材料的理化性能研究、灭菌对支架聚合物影响研究、支架主体关键工序工艺研究、药物涂层工艺研究、压握工艺研究等研究，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；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、细胞毒性、急性全身毒性、亚急性全身毒性、皮内刺激、迟发型超敏反应、植入、遗传毒性、亚慢性毒性；输送系统的生物学试验包括血液相容性、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。综上，产品的生物相容性风险可接受。

## （三）灭菌

产品采用环氧乙烷灭菌，无菌状态提供。申请人提供了灭菌确认报告，证明无菌保障水平为  $10^{-6}$ ，EO 残留量和 ECH 残留量满足 GB/T 16886.7 的要求。

#### **(四) 产品有效期和包装**

产品货架有效期为 2 年。申请人提供了货架有效期验证报告，验证试验为加速老化和实时老化验证，包括产品稳定性、包装完整性和模拟运输验证等。

#### **(五) 动物研究**

为考察支架体内植入后的安全性，使用猪为动物模型共进行了 2 项动物试验。

第一项动物试验为对照试验，通过冠状动脉造影、组织病理切片等分析支架植入后的安全性。

第二项动物试验为药代动力学及局部组织药物代谢研究。

### **三、临床评价概述**

申请人选择临床试验路径进行临床评价，临床试验的目的为评价雷帕霉素药物洗脱冠状动脉支架系统的安全性和有效性，提交了随机对照研究和单组目标值研究。

#### **(一) 随机对照研究**

临床试验目的是评价申报产品用于治疗原发、原位冠状动脉狭窄病变的有效性和安全性，选择国内已上市药物支架系统（国械注准 20163131174）为对照器械。临床试验采用随机、平行对照、非劣效设计。

##### **1. 试验方案**

临床试验在 23 家临床机构开展，计划入组 480 例受试者，实际入组 479 例受试者，其中，FAS 集试验组 234 例，对照组 235 例；造影随访（QCA）试验组 196 例，对照组 201 例；PPS 集试验组 184 例，对照组 192 例。SS 集试验组 234 例，对照组 235 例。

临床试验主要有效性评价指标的主要终点为 9 个月的支架节段内晚期管腔丢失。次要终点为 9 个月血管造影终点（节段内管腔丢失（LL）、直径狭窄程度（%DS）、再狭窄（ABR）、器械成功（支架植入后术后目测残余狭窄 < 30% 且 TIMI3 级血流）、手术成功、ARC 定义的支架血栓事件、其他终点（死亡、心肌梗死、冠脉血运重建、稳定性心绞痛事件、不稳定性心绞痛事件）；安全性评价指标为不良事件率。申请人提交了随访 1 年的报告，总随访时间为 5 年。

## 2. 试验结果

### （1）主要评价指标

主要终点分析（按病变）：FAS 集中，试验组的 9 个月支架节段内晚期管腔丢失均值（±标准差）为 0.19（±0.02）mm，对照组的 9 个月支架节段内晚期管腔丢失均值（±标准差）为 0.25（±0.02）mm，组间差值 95% 置信区间为 -0.05[-0.10, -0.01]mm（ $p < 0.0001$ ）；PPS 集中，试验组的主要终点为 0.20±0.02mm，

对照组的主要终点为  $0.25 \pm 0.02 \text{mm}$ ，组间差值 95% 置信区间为  $-0.05[-0.10, 0.00] \text{mm}$  ( $p < 0.0001$ )。非劣效假设成立。

主要终点分析（接受试者）：FAS 集中，试验组的 9 个月支架节段内晚期管腔丢失均值( $\pm$ 标准差)为  $0.21 (\pm 0.02) \text{mm}$ ，对照组的 9 个月支架节段内晚期管腔丢失均值( $\pm$ 标准差)为  $0.27(\pm 0.02) \text{mm}$ ，组间差值 95% 置信区间为  $-0.06[-0.10, -0.02] \text{mm}$  ( $p < 0.0001$ )；PPS 集中，试验组的主要终点为  $0.21 \pm 0.02 \text{mm}$ ，对照组的主要终点为  $0.28 \pm 0.02 \text{mm}$ ，组间差值 95% 置信区间为  $-0.06[-0.11, -0.01] \text{mm}$  ( $p < 0.0001$ )。非劣效假设成立。

## (2) 次要评价指标

9 个月血管造影终点：节段内管腔丢失 (LL) 试验组均值  $\pm$  标准差  $0.24 \pm 0.20$ ，对照组均值  $\pm$  标准差  $0.29 \pm 0.29$ ， $P=0.0320$ ，两组间有统计学差异。直径狭窄程度 (% DS) 试验组均值  $\pm$  标准差  $17.22 \pm 9.71$ ，对照组均值  $\pm$  标准差  $19.48 \pm 11.72$ ， $P=0.0242$ ，两组间有统计学差异。再狭窄发生率试验组 0.4%，对照组 3.0%， $P=0.0365$ ，两组间有统计学差异。最小血管直径(MLD)两组间无统计学差异。

12 个月的全因死亡、心肌梗死、血运重建、靶病变血运重建发生率、靶血管血运重建发生率，试验组和对照组分别为 2.1% 和 0%、1.3% 和 0%、6.0% 和 4.3%、1.3% 和 0.9%、3.4% 和 2.1%，

两组间均无统计学差异。

器械成功（支架植入后术后目测残余狭窄 < 30% 且 TIMI3 级血流）试验组和对照组分别为 100% 和 100%，两组间无统计学差异。

手术成功试验组和对照组分别为 99.6% 和 100%，两组间无统计学差异。

ARC 定义的支架血栓事件试验组和对照组均为 0%，两组间无统计学差异。

输送系统使用性能评价中（支架水平）覆盖病变能力性能优异的，试验组与对照组分别 91.1% 和 84.9%， $P=0.0249$ ，两组间有统计学差异。其他如推送力、通过病变性能、支撑力和回撤性能两组间无统计学差异。

### （3）安全性评价指标

术后 12 个月试验组不良事件发生率为 66.7%，对照组不良事件发生率为 54.0%，两组间有统计学差异。

与试验器械有关的不良事件术后 12 个月试验组不良事件发生率为 3.4%，对照组 1.7%，两组间无统计学差异。

## （二）单组研究

### 1. 试验方案

临床试验在 26 家临床机构开展，注册入组 818 例受试者（包

括随机对照研究的试验组)，其中，FAS 集 811 例，PPS 集 805 例。临床试验的主要评价指标为 12 个月的靶病变失败率，安全性评价指标为 12 个月的不良事件发生率；次要评价指标为即刻器械成功、手术成功、死亡率、心肌梗死发生率、靶病变血运重建发生率、靶血管血运重建发生率、任何冠脉血运重建发生率、ARC 定义支架血栓发生率、稳定心绞痛发生率、不稳定心绞痛发生率、支架输送系统临床性能的评价。

## 2. 试验结果

### (1) 主要有效性评价指标

主要终点：FAS 集 12 个月靶病变失败率为 0.5%，95% 置信区间为[0.2%，1.3%]，上限低于预设的目标值；PPS 集，靶病变失败率为 0.5%，95% 置信区间为[0.2%，1.3%]，上限低于预设的目标值。假设成立。

### (2) 次要评价指标

FAS 集即刻器械成功率 100%、手术成功率 99.9%。

FAS 集 12 个月内的死亡率 0.9%、心肌梗死发生率 0.4%、靶病变血运重建发生率 0.4%、靶血管血运重建发生率 1.8%、冠脉血运重建发生率 3.3%、心脏主要不良事件 3.5%、ARC 定义支架血栓发生率 0%。

支架输送系统临床性能分别为推送能力优异 94.2%、通过

病变性能优异 93.9%、支撑力优异 93.7%、回撤性能优异 93.9%、覆盖病变能力优异 94.6%。

### (3) 安全性评价指标

12 个月不良事件发生率为 56.5%，SAE 发生率为 13.9%，与器械有关严重不良事件发生率为 0.6%。

综上，申请人提供的临床评价资料符合目前的临床审评要求。

## 四、产品受益风险判定

该产品临床使用为适用人群带来的主要受益为改善有症状冠状动脉疾病患者的管腔直径，主要风险包括 PCI 术中常见的风险及术后支架内血栓、心肌梗死、死亡等事件。

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。为保证用械安全，基于对主要剩余风险的规避，需在说明书中提示以下信息。

### (一) 产品适用范围

适用于冠脉原发病变引致的缺血性心脏病患者，用以改善冠状动脉腔内直径，病变长度小于 30mm，参考血管直径为 2.5-4.0mm。

### (二) 警示及注意事项

1. 支架植入术在紧急情况下有条件能立即实施冠脉搭桥手术的医院中进行。

2. 支架部分的堵塞可能需要对该段冠脉进行重复扩张。但对已经内皮化的支架的重复扩张的长期结果还没有很好的定性。

3. 不要一前一后植入不同材料的支架，以避免出现支架重叠或接触部分发生异金属腐蚀。

4. 不建议使用乙碘或低碘类造影剂。

5. 产品不与有机溶剂、去污剂等接触。

6. 由于缺乏大规模临床验证数据支持，未将下列情况列为产品的适应证：急性心肌梗死（AMI）、无保护左主干病变、慢性完全阻塞病变、分叉病变、严重钙化病变严重迂曲病变患者。

7. 同一处靶病变不可植入多个支架；

8. 植入多个支架时不能重叠使用；

9. 多个支架的使用

植入多个支架时，发生支架内血栓的几率加大，有资质的医生可以根据患者及血管病变的情况决定植入的支架数量，并提出术后的药物治疗方案，因此患者术后应该根据医生的建议进行抗血小板治疗。

#### 10. 放射治疗

本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，在本支架中用放射治疗来治疗支架内再狭窄的安全性和有效性还没有建立。

11. 对于孕妇使用支架系统没有临床试验，在植入本支架之前和植入后 12 个星期内应采取有效的避孕措施。只有在受益大于风险的情况下，才可以对孕妇使用本支架。

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

13. 还没有临床试验证实本支架对低于 18 岁以下的未成年人的安全性和有效性。

14. 已知有几种药物对 Rapamycin 的代谢有影响，在决定对服用可能与 Rapamycin 相互作用的药物的病人植入本支架，或者对近期植入本支架的患者药物治疗时，应考虑药物相互的潜在影响。还没有实验证实药物相互作用对植入支架的安全性和有效性的影响。

15. 接受过肺移植的病人而口服 Rapamycin 进行治疗的鲜有报道。对血管而言，近期植入本支架的 Rapamycin 浓度可能比全身浓度高几倍，因此本支架的存在而危害冠脉吻合术疗效的可能性给予考虑，在现有的临床实验中尚未发现相关事件。

16. 在肾脏移植患者中，病人的血清中的胆固醇和甘油三酯会由于口服 Rapamycin 而升高，并且有一些病历需要治疗，这种效应存在浓度依存性。如果根据说明书进行使用，因植入本支架而产生的 Rapamycin 系统浓度远远低于口服 Rapamycin，但是这些浓度对血脂的长期影响还未知。

17. 非临床测试证明雷帕霉素药物洗脱冠状动脉支架系统是条件性磁共振兼容的医疗器械。在下列条件下可以安全地进行扫描：静磁场为 3T。

在非临床测试中，雷帕霉素药物洗脱冠状动脉支架系统于 3T 的磁共振系统进行扫描，扭矩不大于+2，支架温升不大于 2°C。

支架可以导致局部磁场不均匀和磁敏感性伪影，从而降低 MRI 影像的诊断质量，在 3.0 特斯拉时，最差情况下的最大伪影小于 2.5mm。支架造成的局部磁场伪影可能会降低磁共振血管造影对血管管腔评估的准确性。在支架区域或其附近区域的磁共振图像质量可能受损。因此，有必要优化磁共振成像参数以显示该金属植入物。

## 18. 支架操作注意事项

(1) 使用前检查打开包装前请检查包装是否破损，产品是否超过有效期，如破损或超过有效期请勿使用。

## (2) 支架输送注意事项

- 药物支架系统必须作为整体使用。输送操作过程中要小心，不要以任何方式将支架从球囊上脱离。
- 在输送过程中的任何时候如遇任何异常阻力，应将支架系统整体撤出。
- 未扩张的支架只允许一次撤出，不能通过导引导管的远端反复移进或移出。
- 使用的导引导管的内腔尺寸必须与支架输送系统匹配。
- 如果一支血管需要放置多个支架时，应按照由远而近的顺序从最远端开始依次植入支架，以避免植入远端支架时穿过近端支架造成近端支架移位。

## (3) 支架释放注意事项

- 扩张压力不要超过额定爆破压力。
- 支架没有到达正确的病变部位之前，不要扩张支架。
- 确保支架完全覆盖病变部位，保证支架与血管内壁间没有缝隙。
- 在球囊未完全排空时，不能使导管产生移动。
- 植入支架可能会引起支架远端和/或近端血管夹层，从而导致血管紧急闭塞，需要借助其他治疗（CABG，进一步扩张，再次植入支架及其他的介入治疗）。

• 不要尝试用导引导管来拉未完全扩张的支架，这可能会导致支架从球囊上脱载。如果需要，整个系统要作为整体回撤。

• 如果支架脱载，可采取适当方法，使用其他导丝、诱捕器和/或镊子取出支架，但此操作可能引起冠脉系统和/或血管穿刺部位额外损伤（包括出血、血肿或假性动脉瘤等并发症）。

#### （4）回撤球囊注意事项

• 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。

• 如果支架扩张不充分或支架贴壁不良，需要使用球囊进一步扩张支架。球囊穿越支架部分时应小心，避免支架移位。球囊在支架部分应居中，应不超出支架。

• 将导引导管和支架输送系统作为一个整体回撤。

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

#### （5）植入后注意事项

• 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。

• 患者在支架植入后到完全内皮化之前（一般需 8 周），请勿对患者行核磁共振成像（MRI），因磁场作用，可能导致支架的变形或移位。内皮化后，可降低支架移位的可能性。

### (三) 禁忌证

1. 对雷帕霉素药物及其衍生物过敏患者。
2. 对PLGA 过敏患者。
3. 对阿司匹林等抗血小板和（或）抗凝药物禁忌或过敏，无法进行抗凝治疗的患者。
4. 病变血管直径小于 2.5mm 或大于 4.0mm。
5. 开始应用时出现活动性的全身或局部严重感染病灶。
6. 近 6 月内有脑中风者。
7. 血管内大量血栓未经处理。
8. 远端血管病变或病变远端很少量血管床。
9. 冠脉心肌桥压迫。
10. 单纯冠状动脉痉挛。
11. 其他不利于支架输送系统或球囊扩张病变者。

## 综合评价意见

该产品属于创新医疗器械。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。

2025 年 7 月 8 日