

受理号：JQZ1800416

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：镍钛合金紫杉醇洗脱血管支架

产品英文(原文)名称：ELUVIATM OVER-THE-WIRE

Drug-Eluting Vascular Stent

System

产品管理类别：第三类

申请人名称：Boston Scientific Corporation

波士顿 科学公司

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
四、 代理人名称	3
五、 代理人住所	3
产品审评摘要.....	4
一、 产品概述.....	4
二、 临床前研究摘要	6
三、 临床评价摘要	9
四、 风险分析及说明书提示	12
综合评价意见.....	15

基本信息

一、申请人名称

Boston Scientific Corporation （波士顿科学公司）

二、申请人住所

300 Boston Scientific Way, Marlborough, MA 01752,
USA

三、生产地址

Ballybrit Business Park, Galway, Ireland

四、代理人名称

波科国际医疗贸易（上海）有限公司

五、代理人住所

中国（上海）自由贸易试验区日京路 68 号生产楼第二
层 A 部位

产品审评摘要

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由药物洗脱支架和输送系统组成。支架是由镍钛诺合金经激光切割而成，支架近端和远端带有不透射线钽标记；支架上涂层分为两层，底漆和药物基质层。底漆由聚（甲基丙烯酸正丁酯）（PBMA）组成，药物基质层中药物为紫杉醇，剂量密度 $0.167 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ，聚合物为偏二氟乙烯和六氟丙烯（PVDF-HFP）共聚物。产品环氧乙烷灭菌，一次性使用。

(二) 产品适用范围

该产品用于治疗原发股浅动脉（SFA）和/或腘动脉近端有症状的原位或再狭窄病变，以扩张血管直径，参考血管直径（RVD）范围为4.0-6.0 mm。

(三) 型号规格

表1镍钛合金紫杉醇洗脱血管支架型号规格

产品规格型号
H74939295600470
H74939295600670
H74939295600870
H74939295601070
H74939295601270
H74939295601570
H74939295600410
H74939295600610
H74939295600810
H74939295601010

产品规格型号
H74939295601210
H74939295601510
H74939295700470
H74939295700670
H74939295700870
H74939295701070
H74939295701270
H74939295701570
H74939295700410
H74939295700610
H74939295700810
H74939295701010
H74939295701210
H74939295701510

(四) 作用机理

镍钛合金紫杉醇洗脱血管支架是由支架系统和药物涂层（包含于聚合物基质中的紫杉醇配方）组成。支架是由镍钛合金（镍钛诺）组成的激光切割自扩张支架，支架近端和远端上的不透射线钽标记可提高支架的可视性，从而有助于支架准确放置。输送系统为三轴设计：外轴固定支架输送系统，中轴保护并约束支架，内轴提供导丝内腔。支架含有药物/聚合物涂层，内层为可提高外层粘附性的聚合物（PBMA）；外层为由紫杉醇和PVDF-HFP聚合物载体组成。当支架在血管内展开后，对血管内腔产生的径向力使支架植入区域内保持血管通畅；紫杉醇药物抑制内膜增生并预期降低支架内再狭窄的发生率。

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 2 所示。

表 2 技术要求研究摘要

序号	研究项目	验证结论
支架		
1	外观	合格
2	尺寸要求	合格
3	疲劳试验	合格
4	支架涂层完整性	合格
5	径向支撑力	合格
6	支架释放后长度变化	合格
7	表面覆盖率	合格
8	支架显微组织	合格
9	射线可探测性	合格
10	微粒脱落试验	合格
11	相变温度	合格
12	支架材料	合格
13	支架的耐腐蚀性	合格
14	药物释放率	合格
15	紫杉醇药物的定性分析	合格
16	紫杉醇药物的定量分析	合格
17	紫杉醇药物的残留溶剂	合格
18	重金属	合格
19	酸碱度	合格
输送系统		
20	外观	合格
21	尺寸要求	合格
22	输送系统水合性判定	合格
23	耐腐蚀性	合格
24	断裂力	合格
25	无泄漏	合格
26	射线可探测性	合格
27	座	合格
28	导丝相容性	合格
29	柔顺性	合格
30	推送性	合格

31	尖端构形	合格
32	追踪性	合格
33	扭转性	合格
34	还原物质	合格
35	紫外吸光度	合格
36	重金属	合格
37	酸碱度	合格
38	蒸发残渣	合格
支架系统		
39	环氧乙烷残留量	合格
40	无菌	合格
41	热原	合格

2. 产品性能评价

产品性能评价包括支架弯曲，轴向、轴向和扭曲、脉动等疲劳性能，涂层完整性，MRI 兼容性，支架展开精确度，输送系统抗拉强度，药物含量，药物含量均匀度，药物鉴别，药物释放，药物体内外释放相关性等。结果表明产品符合设计输入的要求。

（二）生物相容性

该产品由支架和输送系统组成，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/T16886 系列标准对支架和输送系统进行生物相容性评价。结果表明产品的生物相容性风险可接受。具体评价项目详见表 3。

表 3 生物相容性评价项目表

评价项目	支架	输送系统
细胞毒性	✓	✓
致敏试验	✓	✓
刺激性/皮内反应	✓	✓

急性全身毒性	✓	✓
遗传毒性	✓	/
植入	✓	/
亚慢性毒性	✓	/
溶血	✓	✓
血栓形成	✓	✓
凝血	✓	✓

(三) 灭菌

该产品采用环氧乙烷灭菌，无菌状态提供。申请人提供了灭菌确认报告，证明无菌保证水平为 10^{-6} 。

(四) 产品有效期和包装

该产品货架有效期为两年。申请人提供了货架有效期验证报告，器械验证实验为以 25°C 为基准的加速老化研究，药物相关验证为 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 和 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 长期稳定性研究，支持货架有效期 2 年。

(五) 动物研究

申请人开展了猪模型动物实验以验证药物释放，产品安全性和使用性能的研究，这些试验包括两项评估药代动力学的研究，在动物体内评估单个支架，重叠支架对血管的反应，及药物剂量选择三项研究；一项以验证支架及输送系统达到产品所有性能和使用需求的研究。动物实验结果表明，产品达到预期设计要求。

三、临床评价摘要

申请人按照《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》(2018年第13号)提交了如下主要的境外临床试验数据:

(一) IMPERIAL 临床研究

1、研究设计

IMPERIAL 临床试验是一项前瞻性、全球多中心、单盲、2:1 (ELUVIA vs Zilver PTX)、非劣效性随机对照临床试验 (RCT), 以评价 ELUVIA 支架在治疗患有股腘动脉病变患者中的有效性和安全性。在包括北美、欧洲、日本及新西兰在内的 65 家研究中心共入组了 465 例病人 (研究器械 ELUVIA 支架组 309 人, 对照器械 Zilver PTX 组 156 人)。随访节点分别为术后 1、6、12、24、36、48 和 60 个月。该项临床试验的主要安全性终点为评价包括术后 1 个月内的全因死亡、12 个月内靶肢体重症截肢和靶病变血运重建 (TLR) 的主要不良事件 (MAE), 旨在显示 ELUVIA 组无 MAE 的患者比率非劣于 Zilver PTX 组; 主要有效性终点则由血管多普勒超声 (DUS) 中心实验室判定的术后 12 个月时的初始血管通畅率, 旨在显示 ELUVIA 组术后 12 个月时的初始血管通畅率非劣于对照组。次要终点包括技术成功率、手术成功率、以及 6、12、24 及 60 个月时由 DUS 判定的初始血管通畅率等。

2、研究结果

术后 12 个月时,ELUVIA 组的初始血管通畅率为 86.8%,非劣效于 Zilver PTX 组的 81.5%,达到该临床试验的主要有效性终点;12 个月内无 MAE 发生的患者比率在 ELUVIA 组和 Zilver PTX 组分别为 94.9%和 91%,达到该临床试验的主要安全性终点。

此外,根据中心实验室评价,该试验中研究器械组和对照组技术成功率(定义为能够通过并扩张靶病变,达到血管造影下残余狭窄程度不超过 30%)和手术成功率(定义为技术成功并且在术后 24 小时内无 MAE)均为 100%。

24 个月时,ELUVIA 组和 Zilver PTX 组的初始通畅率分别为 74.7%和 72.1%,辅助初始通畅率分别为 88.5%和 91.1%,两组间均无统计学差异。临床症状驱动的 TLR 率在 ELUVIA 组和 Zilver PTX 组分别为 12.7%和 20.1%。支架 2 年长期随访的结果支持其有效性和安全性。

IMPERIAL 临床试验同时还包括了一项单组、非盲的针对长病变(LL)的临床试验亚组研究。研究共纳入了 50 名植入 ELUVIA 支架的患者,主要研究终点为术后 12 个月时的初始血管通畅率,以 Innova 长支架的既往数据作为目标值(60%)而进行比较的临床试验结果显示:12 个月时初始血管通畅率为 86.4%,高于 60%的目标值,该试验达到其设计有效性终点,且与 RCT 中 ELUVIA 组的安全性终点 12 个月无 MAE 发生

率（94.9%）相似，长病变患者临床试验亚组达到了 93.5%（43/46）的无 MAE 率。

（二）MAJESTIC 临床研究

1、研究设计

MAJESTIC 临床试验为一项前瞻性、单臂、多中心的临床研究，在欧洲、澳大利亚和新西兰的 14 个中心共入组了 57 例受试者。主要有效性终点为由血管多普勒超声（DUS）中心实验室判定的 9 个月初始血管通畅率；安全性终点为复合主要不良事件，包括由临床事件委员会裁定的术后 1 个月内的全死因死亡、12 个月内的靶肢体重症截肢和靶病变血运重建。

2、研究结果

9 个月时初始血管通畅率 94.4%，主要不良事件发生率为 3.6%。12 个月时复合主要不良事件发生率为 3.8%；未出现支架断裂，无重大截肢事件的发生，病人临床症状明显改善，平均踝肱指数（ABI）从基线时 0.73 ± 0.22 改善至 12 个月时的 1.02 ± 0.20 。

经 Kaplan-Meier 分析，24 个月时的初始血管通畅率为 83.5%，且 90.6% 的受试者仍保持临床上的改善；36 个月时免于靶病变血运重建的受试者达 85.3%，并且无支架断裂和重大截肢事件。

（三）

提供了该产品 IMPERIAL 临床研究日本人群亚组分析，以及台湾、新加坡的临床数据分析等资料作为境内外人群差异对产品安全有效性无影响的证据。

临床证据支持产品受益大于风险。

四、风险分析及说明书提示

参照《YY/T0316-2016 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，在目前认知水平下，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）警告及注意事项

1、警告

1) 所提供的产品已采用环氧乙烷(E0)灭菌处理。如无菌包装破损，请勿使用。如发现破损，请致电 Boston Scientific Corporation 客服代表。

2) 仅限一次性使用。切勿重复使用、重复加工或重复灭菌。重复使用、重复加工或重复灭菌可能会损坏产品的结构完整性和/或导致产品故障，从而使患者受伤、患病或死亡。重复使用、重复加工或重复灭菌还可能造成产品污染和/或引起患者感染或交叉感染（包括但不限于将传染性疾

从一名患者传染到另一名患者)。产品污染可能会导致患者受伤、患病或死亡。

3) 用完后, 请根据医院、行政和/或当地政府的相关规定弃置该产品和包装。

4) 在使用之前, 请仔细阅读全部说明。请遵守说明中提到的所有警告和注意事项。否则可能导致患者出现并发症。

2、注意事项

1) 只有接受过相应培训且熟悉通常与股浅动脉和/或腘动脉近端介入术相关的原理、临床应用、并发症、副作用和危险的医生方可使用本产品。

2) 请勿在包装上标明的失效日期后使用。使用前参阅“包装方式”部分。

3) 跨越血管分叉或分支的支架置入可影响以后的诊断或治疗性操作。

4) 支架的设计不支持重新定位。

5) 支架部分置入后, 不可使用支架输送系统“重新收拢”或“重新约束”。

6) 与任何类型的血管内植入物一样, 继发于支架污染的感染可能导致血栓、假性动脉瘤或破裂进邻近器官或腹膜后腔。

7) 支架可能导致植入部位至动脉管腔的栓塞。

8) 本产品不可用于有未经治疗的出血性疾病患者或无法接受抗凝治疗或抗血小板聚集治疗的患者。

9) 已知对紫杉醇(或结构类似的化合物)、聚合物或其单独成分(见以下部分的详细信息:“引物共聚物和药物基质共聚物载体”部分)、镍或钽过敏的人群可能会对本植入物产生过敏反应。

10) 如果包装袋标签上的温度接触指示点变为红色则请勿使用,这表明支架扩张性可能已受到破坏。

11) 如果包装袋标签上的温度接触指示点缺失,请勿使用。

12) 禁止暴露于有机溶剂(如乙醇)中。

3、禁忌症

该产品禁忌用于任何经皮腔内血管成形术(PTA)的禁忌情况。

综合评价意见

本申报产品属于医疗器械优先审批项目，编号 20180032。申请人的注册资料符合现行要求，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。

2020 年 7 月 14 日