

## 附件 1

# 主动脉覆膜支架系统临床试验指导原则

为了进一步规范主动脉覆膜支架系统产品上市前的临床试验，并指导该类产品申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备，制订本指导原则。

本指导原则系对主动脉覆膜支架系统临床试验的一般要求，申请人应依据具体产品的特性对临床试验方案的内容进行充实和细化。本指导原则虽然为该产品的临床试验及申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备提供了初步指导和建议，但不会限制医疗器械相关管理部门对该产品的技术审评、行政审批，以及申请人对该类产品临床试验资料的准备工作。

本指导原则是在现行法规以及当前认知水平下制订的，随着法规的不断完善，以及血管腔内修复技术的发展、提高，本指导原则相关内容也将进行适时地调整。

## 一、适用范围

本指导原则适用于《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）规定需在中国境内进行临床试验的主动脉覆膜支架系统。

本指导原则适用于直管型和腹主动脉分叉型主动脉覆膜支架，带主动脉弓分支、肾动脉分支的分支型主动脉覆膜支架除外。

## 二、基本原则

主动脉覆膜支架系统的临床试验应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》(国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第 25 号) 及其他相关法律、法规的规定。主动脉覆膜支架系统产品在开展临床试验研究前, 应完成必要的、科学的临床前研究(如性能验证、体外试验、生物学评价、动物实验研究等), 且研究结果可基本证明产品的安全性和初步可行性。

## 三、临床试验方案

对于在市场上尚未出现的全新设计的主动脉覆膜支架, 在开展确证性临床试验前应先进行可行性临床研究。可行性试验应有清晰和明确的研究目标, 建议为前瞻性的小样本研究(样本量不少于 10 例, 重点观察围手术期(30 天)的主要不良事件, 以对产品设计的安全性、有效性进行初步评估), 并根据其逐渐积累的结果对后期的确证性试验设计提供相应的信息。

申办者在开展确证性试验研究时, 在临床试验方案制定中建议考虑以下因素, 包括但不限于:

### (一) 临床适用范围

产品的临床适用范围建议从以下几个方面进行考虑。

**1. 适用疾病(必要时, 还应明确病程分期或分型):** 应明确该产品的具体临床适用疾病(如主动脉瘤、主动脉夹层等)。对于主动脉夹层疾病, 还应进一步明确其分型(如 DeBakey 分型的 I/II/IIIa/IIIb 型或 Stanford 分型的 A 型/B 型)。在考虑纳入多

个临床适用疾病时，应充分考虑主动脉覆膜支架植入对自然病程的影响及疗效评价是否一致，能否纳入一并分析。

**2.适用部位：**用于血管腔内修复的主动脉覆膜支架在进行临床试验时应考虑适用的主动脉部位，建议根据主动脉受累部位，对腹主动脉疾病和胸主动脉疾病分别开展临床试验验证。

**3.适用人群：**由于患者是否适合应用主动脉覆膜支架植入决定于多个临床和解剖因素。临床因素如合并症会影响早期和晚期的并发症和死亡率，解剖因素可直接影响主动脉覆膜支架的技术结局和长期耐久性，因此在开展临床试验时，对入组患者的选择应基于风险受益评估，建议对以下因素进行充分评估：

- (1) 是否有合适的血管入路；
- (2) 主动脉疾病的大小和形态学（例如评估动脉瘤颈的长度、角度、形状以及近端、远端锚定区等）；
- (3) 患者年龄、预期寿命、是否适合外科手术；
- (4) 患者的短期和长期受益和风险（包括动脉瘤相关死亡率及手术死亡率的风险）。

## (二) 临床试验中的研究终点

主动脉覆膜支架长期的安全性和有效性尚未完全明确，因此在进行临床试验设计的时候，研究假设要同时考虑主要安全性终点和主要有效性终点。

### 1.安全性终点

#### (1) 主要安全性终点

对于主动脉瘤或主动脉夹层疾病，主要安全性终点建议为术

后 30 天内的主要不良事件（Major Adverse Event, MAE）的发生情况。

## （2）次要安全性终点

对于主动脉瘤或主动脉夹层疾病，其他安全性终点还可以考虑全因死亡、主动脉瘤（或主动脉夹层）相关死亡、输送安全性（并发症）等。

## 2. 有效性终点

### （1）主要有效性终点

①主动脉瘤疾病：对于针对主动脉瘤疾病的临床试验，建议主要有效性终点选择复合终点，建议至少应考虑 12 个月的动脉瘤治疗成功率。动脉瘤的治疗成功率为复合终点，至少应当包括主动脉覆膜支架的输送和展开成功、动脉瘤的生长速度、内漏、支架移植物移位发生情况等方面。

②主动脉夹层疾病：主要有效性终点建议为 12 个月的复合终点，结合考虑临床结果（如即刻技术成功率、内漏、支架移植物移位、主动脉破裂等发生情况）和主动脉重塑结果（如完全/不完全/无假腔血栓形成，真腔大小、假腔大小以及环主动脉直径的变化等）。

### （2）次要有效性终点

对于主动脉瘤或主动脉夹层疾病，其他有效性终点还可以考虑术后即刻技术成功率以及内漏发生率、动脉瘤无继续生长（或主动脉夹层真腔、假腔大小变化）、动脉瘤破裂（或主动脉破裂）、转到手术组等情况。

如果主动脉夹层和主动脉瘤纳入同一研究中,应考虑两者有效性终点和安全性终点的差异,建议两组人群分别分析,均需符合统计学要求。

### (三) 随访

随访时间和随访方式:需进行长期的影像学随访来评估主动脉覆膜支架的有效性。建议在术后 30 天、6 个月、12 月进行随访,在 6 个月、12 个月时进行一次影像学评估;一年后应进行每年一次的随访,至少连续 5 年。完成主要终点评估后可申请上市前注册。

### (四) 试验设计

如条件许可,建议进行有良好设计的前瞻性、对照的多中心临床试验。对照组建议采用已在中国上市,且国际公认疗效较好的同类器械。申办者应科学地确定试验设计类型,合理地计算样本量并提供样本量计算过程中相关参数的确定依据。对于非劣效试验设计,一般建议  $\alpha$  取双侧 0.05,  $\beta$  不大于 0.20,按 1:1 的比例入组,在符合统计学的基础上可评价病例不少于 75 对(总样本量 150 例),申请人可根据实际情况合理考虑脱落率,计算出最终样本量。

如有合适的理由,也可采用单臂试验,但应进行合理设计,目标值的设定应依据当前充分、科学、合理的同类产品循证医学证据,同时需考虑该产品技术的发展,目标值的设定应有前瞻性。单臂试验的样本量在符合统计学原则的基础上应不少于 120 例可评价病例,申请人可根据实际情况合理考虑脱落率,计算出

最终样本量。

对于平行研究或单臂研究，建议连续入选所有符合入选/排除标准的病人，并采用基于互联网（IWRS）/电话（IVRS）/传真等计算机系统分配病例登记号，所有病例登记号不得二次使用。

#### 四、参考文献

1. 《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第六80号）

2. 《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第四号）

3. Endovascular stent-graft placement in thoracic aortic aneurysms and dissections. (Interventional Procedure Guidance 127, NHS)

4. Stent-graft placement in abdominal aortic aneurysm. (Interventional Procedure Guidance 163, NHS)

5. Endovascular stent-grafts for the treatment of abdominal aortic aneurysms. (NICE technology appraisal guidance 167, NHS)

6. Thoracic Endovascular Aortic Repair (TEVAR) for the treatment of aortic diseases: a position statement from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). (European Heart Journal (2012) 33, 1558–1563)

7. Expert Consensus Document on the Treatment of Descending Thoracic Aortic Disease Using Endovascular Stent-Grafts. (Ann Thorac Surg, 2008; 85: S1-41)

### 五、编写单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。



医课汇  
公众号  
专业医疗器械资讯平台  
WECHAT OF  
HLONGMED



hlongmed.com  
医疗器械咨询服务  
MEDICAL DEVICE  
CONSULTING  
SERVICES



医课培训平台  
医疗器械任职培训  
WEB TRAINING  
CENTER



医械宝  
医疗器械知识平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF  
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM  
医械云专业平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF MEDICAL  
DEVICE