

受理号：CQZ2101008

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：优美莫司涂层冠状动脉球囊扩张导管

产品管理类别：第三类

申请人名称：山东吉威医疗制品有限公司

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.....	7
四、 产品受益风险判定.....	10
综合评价意见.....	14

基本信息

一、申请人名称

山东吉威医疗制品有限公司

二、申请人住所

威海市高区大连路 68 号

三、生产地址

威海市大连路 68-2 号

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由球囊扩张导管及球囊上的药物涂层组成，球囊导管由球囊、远端管、过渡管和近端管等组成。药物涂层含有优美莫司和聚环氧乙烷载体，药物剂量为 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 。产品经环氧乙烷灭菌，一次性使用。货架有效期 2 年。

(二) 产品适用范围

用于血管直径 2.0mm-2.75mm 原发冠状动脉血管病变治疗。

(三) 型号/规格

产品的型号规格见表 1。

表 1 型号规格表

球囊直径 (mm)	球囊有效长度 (mm)				
	10	15	20	25	30
2.00	BA9B-2010	BA9B-2015	BA9B-2020	BA9B-2025	BA9B-2030
2.25	BA9B-2210	BA9B-2215	BA9B-2220	BA9B-2225	BA9B-2230
2.50	BA9B-2510	BA9B-2515	BA9B-2520	BA9B-2525	BA9B-2530
2.75	BA9B-2710	BA9B-2715	BA9B-2720	BA9B-2725	BA9B-2730

(四) 工作原理

将产品输送至小血管病变位置，通过球囊充压扩张血管狭窄部位。由于血管成形术后易因血管内膜过度增生等因素导致再狭窄，涂覆于球囊上的 BA9 在球囊扩张时转移至靶血管组织并起

到抑制血管内膜增生的效果。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

1. 产品技术要求研究

产品技术要求研究项目如表 2 所示：

表 2 产品技术要求研究摘要

序号	研究项目	验证结论
1.	外表面	合格
2.	球囊尺寸(外径及有效长度)	合格
3.	导管有效长度	合格
4.	导管外径	合格
5.	导引导丝兼容性	合格
6.	球囊充压、卸压时间	合格
7.	无泄漏	合格
8.	峰值拉力	合格
9.	末端头端	合格
10.	侧孔	合格
11.	座	合格
12.	球囊疲劳	合格
13.	球囊顺应性	合格
14.	耐腐蚀性	合格
15.	球囊爆破压	合格
16.	不溶性微粒	合格
17.	金属离子	合格
18.	酸碱度	合格
19.	蒸发残渣	合格
20.	浸提液紫外吸收	合格
21.	环氧乙烷残留量	合格
22.	BA9 鉴别	合格
23.	BA9 含量	合格
24.	BA9 释放度	合格
25.	药物杂质	合格
26.	无菌	合格

27.	细菌内毒素	合格
28.	导引导管兼容性	合格
29.	涂层牢固度	合格
30.	聚环氧乙烷鉴别	合格
31.	药物涂层外观	合格
32.	溶剂残留	合格

2. 产品性能评价

产品性能评价包括 YY0285.1-2017、YY0285.4-2017、《球囊扩张导管注册技术审查指导原则》中的研究项目，针对药物涂层，研究了药物涂层释放性能、涂层完整性、载体稳定性、模拟使用后微粒释放研究、涂层牢固度、涂层均匀性、球囊再折叠形态、溶剂残留、药物含量确定依据及测定方法、涂层剂量选择、杂质鉴别、模拟使用等项目。

（二）生物相容性

依据 GB/T 16886 系列标准，开展了生物相容性评价。进行了细胞毒性、皮肤致敏试验、皮内反应、急性全身毒性、溶血、凝血（PTT）、体内血栓形成、植入、遗传毒性、生殖毒性等项目的评价。针对药物及载体与人体长期接触的风险，提交了产品的可沥滤物分析报告和毒理学风险评价报告、药物的安全性资料、载体聚环氧乙烷代谢情况的支持性资料。申请人还提交了含有聚环氧乙烷和 BA9 药物的支架产品上市使用情况。产品生物相容性风险可接受。

(三) 灭菌

提交了产品的灭菌确认报告，产品采用环氧乙烷灭菌，无菌保证水平为 10^{-6} ，提供了灭菌微生物和物理性能鉴定报告。提交了环氧乙烷残留量和 2-氯乙醇残留量测试报告。

(四) 产品有效期和包装

该产品有效期为两年。申请人提供了货架有效期实时老化验证报告。包括产品稳定性、包装完整性和模拟运输验证。

(五) 动物研究

申请人采用猪模型分别开展了体内使用性能、安全性、体内药代动力学及组织分布的动物试验研究。

三、临床评价概述

申请人通过临床试验路径开展临床评价，临床试验采用前瞻性、多中心、随机、盲法、平行对照、优效性设计，临床试验共入组 206 例受试者，其中试验组 105 例，对照组 101 例。对照组受试者接受普通球囊扩张导管（Powerline）治疗。

临床试验的主要评价指标为 9 个月病变节段内晚期管腔丢失（病变水平以及受试者水平）。次要评价指标为介入治疗成功率（包括器械成功、病变成功及临床成功）；术后 9 个月的再狭窄率；术后、术后 30 天、6 个月、9 个月、12 个月时器械相关的心血管临床复合终点，即靶病变失败（TLF），包括心源性死亡、靶血管心肌梗死及临床症状驱动的靶病变血运重建

(CD-TLR)。安全性评价内容包括术后、术后 30 天、6 个月、9 个月、12 个月主要不良心血管事件发生率（受试者包括心源性死亡或全因死亡、所有心肌梗死、靶病变/靶血管血运重建、重复介入治疗或冠状动脉旁路植入的复合终点）、病变扩张处血栓发生率（受试者包括早期、晚期及极晚期时间范围内，确定的、可能的病变扩张处血栓）、不良事件、器械缺陷。

临床试验结果显示：在 FAS 集，主要评价指标 9 个月病变节段内晚期管腔丢失（病变水平）试验组为 $0.17 \pm 0.32\text{mm}$ ，对照组为 $0.29 \pm 0.35\text{mm}$ ，差异有统计学意义（ $P=0.0034$ ）；试验组与对照组的组间差值为 -0.11mm ，95%置信区间为 $(-0.2111, -0.0189)\text{mm}$ 。主要评价指标 9 个月病变节段内晚期管腔丢失（受试者水平）试验组为 $0.17 \pm 0.32\text{mm}$ ，对照组为 $0.29 \pm 0.35\text{mm}$ ，差异有统计学意义（ $P=0.0043$ ），试验组与对照组的组间差值为 -0.12mm ，95%置信区间为 $(-0.2141, -0.0165)\text{mm}$ 。在 PPS 集，主要评价指标 9 个月病变节段内晚期管腔丢失（病变水平）试验组为 $0.16 \pm 0.29\text{mm}$ ，对照组为 $0.30 \pm 0.35\text{mm}$ ，差异有统计学意义（ $P=0.0010$ ）。试验组与对照组的组间差值为 -0.14mm ，95%置信区间为 $(-0.2361, -0.0486)\text{mm}$ 。主要评价指标 9 个月病变节段内晚期管腔丢失（受试者水平）试验组为 $0.16 \pm 0.29\text{mm}$ ，对照组为 $0.30 \pm 0.35\text{mm}$ ，差异有统计学意义（ $P=0.0011$ ），试验组与对照组的组间差值为 -0.14mm ，95%置信区间为 $(-0.2389, -0.0472)\text{mm}$ 。

次要评价指标结果显示：1. 在 FAS 集，试验组介入成功率为 94.29%，对照组为 92.08%。在 PPS 集，试验组介入成功率结

果为 94.38%，对照组为 90.91%。组间比较结果均显示差异无统计意义。2. 在 FAS 集，试验组术后 9 个月再狭窄率为 7.45%，对照组为 12.50%。在 PPS 集，试验组术后 9 个月再狭窄率为 7.69%，对照组为 11.96%。组间比较结果均显示差异无统计意义。3. 在 FAS 集，试验组靶病变失败率在术后至出院前、术后 30 天、术后 6 个月、术后 9 个月及术后 12 个月分别为 0.95%、0.95%、0.95%、6.67%及 6.67%，对照组在术后至出院前、术后 30 天、术后 6 个月、术后 9 个月及术后 12 个月的靶病变失败率分别为 1.98%、2.97%、5.94%、12.87%及 13.86%，组间比较结果显示差异无统计意义。在 PPS 集，试验组术后至出院前、术后 30 天、术后 6 个月、术后 9 个月及术后 12 个月的靶病变失败率分别为 1.12%、1.12%、1.12%、7.87%及 7.87%，对照组术后至出院前、术后 30 天、术后 6 个月、术后 9 个月及术后 12 个月的靶病变失败率分别为 2.27%、3.41%、5.68%、13.64%及 14.77%，组间比较结果显示差异无统计意义。

安全性评价结果显示：试验组累计 15 例受试者发生主要不良心血管事件，其中所有心肌梗死 1 例，任何再次血运重建 14 例，术后至出院前、术后 30 天、术后 6 个月、术后 9 个月及术后 12 个月的主要不良心血管事件发生率分别为 0.95%、0.95%、1.90%、13.33%及 14.29%，无全因死亡事件发生。对照组累计 22 例受试发生者主要不良心血管事件，其中全因死亡 2 例，所有心肌梗死 4 例，任何再次血运重建 19 例，术后至出院前、术后 30 天、术后 6 个月、术后 9 个月及术后 12 个月的主要不良心血管事件发生率分别为 1.98%、3.96%、6.93%、18.81%及

21.78%。主要不良心血管事件组间无统计学差异。试验组无病变扩张处血栓形成，对照组发生率为 1.98%。不良事件发生率和严重不良事件发生率组间无统计学差异。试验器械发生 1 例器械缺陷，试验器械无法通过血管近端至远端靶病变处，予以更换器械后顺利至靶病变处，完成操作。

综上，临床资料符合技术审评要求。

四、产品受益风险判定

(一) 风险分析

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，认为该产品获益/受益大于风险。

(二) 警示及注意事项

为保证用械安全，需在说明书中提示以下信息

1. 警告

- 必须审慎地选择患者，因为使用此类器械可能会导致亚急性血栓形成、血管并发症和/或出血事件的相关风险。
- 对优美莫司和聚环氧乙烷过敏的患者若使用此器械可能会出现过敏反应。
- 应由接受过相关培训的专业人士来完成手术的操作。
- 球囊扩张压力不应超过最大推荐充盈压力。

- 请使用前认真核实，不要使用超过有效期的产品。
- 使用本产品的医院必须具备在发生潜在损伤或出现危及生命的并发症时能够快速、紧急处理的条件。
- 本产品出厂前已经过灭菌处理。仅供一次性使用，请勿自行灭菌重复使用。
- 在使用前，请仔细检查包装，不要使用包装破损的产品。
- 为减少球囊过度充盈的危险，建议采用带压力表(经过校准)的充盈压力泵。
- 在使用产品前，请仔细阅读产品说明书。

2. 注意事项

- 本品仅为一次性使用的医疗器械，不能将其重复消毒或使用。注意产品的“失效日期”，必须在标注的失效日期前使用。
- 不要摩擦或刮伤球囊上的涂层。
- 如因物理或化学损伤造成球囊涂层磨损者，请勿使用。
- 为了防止药物球囊穿过狭窄血管时球囊上的药物涂层脱落，建议使用 PTCA 球囊对病变进行预扩张。
- 在进行球囊扩张前必须确认选择合适型号规格的产品。
- 从包装取出球囊导管及通过止血阀时必须极度谨慎，以保证球囊系统完好无损或始终保持无菌状态。

- 请勿过早扩张球囊。不得超出建议的球囊最大推荐充盈压力。
- 如果您在导管插入期间明显感觉到任何阻力，不得再用力推动导管。此阻力能损害球囊导管。如果通过导引导管向前推动球囊导管时还存在阻力，请撤回整套传输系统。
- 如需要，同一球囊可以进行二次扩张。为避免药物过量，不要使用第二个球囊对同一病变进行重复扩张。
- 如果没有按照上述步骤操作和/或过度用力推送或回撤导管，则可能导致导管配件的脱落或损坏。
- 如为了处理下一个血管或病变而需要保留导丝目前的位置时，则将导丝留在原位上，只移动导管的所有其他所有配件。

（三）禁忌证

优美莫司涂层冠状动脉球囊扩张导管禁用于以下情形：

1. 存在抗血小板和/或抗凝治疗禁忌的患者
2. 不能进行经皮球囊血管成形术的患者
3. 对造影剂过敏者
4. 对优美莫司及其衍生物过敏者
5. 对聚环氧乙烷过敏者
6. 不适用介入技术治疗的病变

7. 其他不利于球囊输送或球囊扩张的病变（如严重钙化病变、靶病变扭曲等）
8. 肝肾脑等重要器官功能衰竭者
9. 孕期或者哺乳期妇女
10. 经处理后，冠状动脉靶血管仍然完全闭塞导致球囊无法通过
11. 心源性休克

综合评价意见

本申报产品属于创新医疗器械(创新编号: CQTS2100097)。
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 2021 年第 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。

2022 年 09 月 15 日

