

附件 2

生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架 临床试验指导原则

为了进一步规范生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架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。

本指导原则系对生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架产品临床试验的一般要求，申请人可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类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及该类产品的技术审评、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，以及生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架技术和介入、诊治技术的发展、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上市前临床试验的生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架。

本指导原则适用于平台为生物高分子材料的生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架的临床试验。对于其他产品，如支架中含有生物技术成分（如细胞或基因治疗、单克隆抗体等）以及其他生物材料支架平台（如可降解金属镁或铁等）制成的支架，可参考本指导原则中适用的内容开展临床试验。

二、基本原则

生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架的临床试验应符合《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。进行上市前临床试验的生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架应已完成必要的、科学的实验室研究和动物实验验证，需重点关注产品在体内外的吸收特征。临床前研究结果应可基本证明产品的安全性和初步可行性。

三、临床试验方案

（一）临床试验目的

生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架临床试验的目的是评价试验用可吸收药物支架是否具有预期的安全性和有效性。由于不同的产品，其临床治疗目的可能不同，临床试验中选择的安全性和有效性评价指标也可能不同，因此申请人应在临床试验方案中详细说明试验目的，并应有公认的医学文献资料支持。

（二）临床试验总体设计

生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架产品的临床试验分为可行性试验和确证性试验。

1.可行性试验

临床试验方案的设计应以保证受试者的安全为目的，强调以科学的严谨性为原则。生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架应首先进行可行性试验研究，以便根据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。

申请人在设计临床试验方案前应对是否需进行可行性试验做充分论证。

以下情况需要进行可行性试验：

(1) 申请人尚无生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架批准上市，申报产品为企业首次拟申请上市的生物可吸收药物支架产品。

(2) 申请人已有生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架批准上市，申报新的生物可吸收药物支架产品上市，但产品中药物（包括采用新的衍生物）、涂层（成分、比例等）、高分子聚合物支架平台（成分、比例等）与已批准产品相比发生改变时。

设计可行性试验方案时建议注意以下几点。

(1) 可行性试验可为单个或系列试验。

(2) 可在一或两个临床试验机构进行，可不设立对照组。

(3) 受试人群的选择应是适应证目标人群中临床症状轻微、耐受能力强、临床操作安全的人群。

(4) 首次应用于人体试验研究的可行性试验的样本量一般不应少于 30 例，初步观察产品的安全性和可行性。

(5) 可行性试验应以安全性评价为主要目的，建议特别关

注 30 天和 180 天靶病变失败率（Target Lesion Failure, TLF）、器械相关的复合终点（Device oriented Composite Endpoints, DoCE）和至少 6 个月的晚期管腔丢失（Late Loss）。

（6）可行性试验中建议对产品在内体内吸收特性以及内皮覆盖情况进行评价，如采用光学相干断层扫描（OCT）进行评估，产品注册时提供长期研究数据。

（7）可行性试验中出现的任何不良事件均应如实记录，对于严重不良事件应按照法规要求及时上报；同时研究者应当及时做出临床判断，采取措施，保护受试者利益；必要时中止临床试验。

可行性试验结束后，申请人决定是否开展确证性试验或重新开展可行性试验。

2. 确证性试验

经过可行性试验研究后，安全性和可行性得到初步证实的产品可继续进行确证性试验，以进一步证实其安全性和有效性。确证性试验是一种事先提出假设并对其进行检验的试验，应采用前瞻性的多中心试验。

确证性试验方案设计应以科学性和安全、有效为基本原则，主要研究终点应选择具有临床意义的主要评价指标，并根据对照用医疗器械的该指标循证医学资料做出检验假设并计算样本量。

目前建议确证性试验由两部分组成，其中一部分为随机对照试验，另一部分为单臂试验。

随机对照试验为与对照用医疗器械进行的以至少 12 个月晚

期管腔丢失为主要研究终点的 1:1 的不少于 200 对的试验，对照用医疗器械应选择公认疗效较好的对照用医疗器械。目前可采用平台为金属的冠状动脉药物洗脱支架作为对照用医疗器械。随着生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架技术的发展，建议选用与受试产品主要功能原理一致的生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架作为对照用医疗器械。

单臂试验以至少 12 个月靶病变失败率为主要研究终点，样本量应不少于 1000 例，其中部分病例可来源于随机对照试验的试验组。试验总样本量应在具有统计学意义基础上不少于 1200 例。两个临床试验的研究假设均需成立。

境内产品注册申报时，申请人应提交随机对照部分受试者 36 个月临床随访结果。

确证性临床试验设计中应考虑入选血管直径、操作技术（如预扩张、准确评估血管直径、后扩张）以及适当延长双联抗血小板治疗时间等因素。

境外产品已在原产国/生产国获准上市情况下申请进入中国市场，若在境外已完成了设计良好的、前瞻性的临床试验，且在同一试验方案下试验组样本量不少于 800 例，则提供产品在中国境内开展的随机对照试验研究资料，该研究为与对照用医疗器械进行的，以至少 12 个月晚期管腔丢失为主要研究终点的 1:1 的不少于 200 对的试验；境内、外的临床试验方案设计应基本一致（如入组/排除标准、随访时间及事件定义等）。产品注册时需提供境外临床试验 12 个月的靶病变失败率结果及境内临床试验 36

个月的临床随访结果（含至少 12 个月晚期管腔丢失）。若境外临床试验资料未能达到上述要求，应参照境内同类产品的临床试验要求开展研究。

除设定上述已提及的主要研究终点外，建议考虑设定以下次要研究终点，如即刻器械/手术成功率、死亡、心肌梗死、靶血管血运重建（Target Vessel Revascularization, TVR）、支架内血栓、心绞痛、血管舒缩功能等。不同的产品，其临床试验评价指标不同，因此临床试验评价指标的选择应具有医学文献资料支持，并有医学共识。

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 680 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 4 号）
3. 《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）

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。

