

## 附件 2

# 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，以及冠状动脉药物洗脱支架技术以及介入、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》规定需在中国境内进行临床试验的冠状动脉药物洗脱支架。

本指导原则适用于所含药物属化学药物，以金属支架为支架平台的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（如医用高分子材料、生物陶瓷材料和生物复合材料支架，或生物可降解和吸收材料支架）制成的支架

(或模架 Scaffold), 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

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》及其他相关法律、法规的规定。进行上市前临床试验的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, 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

### (一) 临床试验目的

冠状动脉药物洗脱支架临床试验的目的是评价试验用药物支架是否具有预期的安全性和有效性。由于不同的药物支架, 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, 因此申办者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

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。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。

可行性试验应有清晰和明确的研究目标。

申办者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。

可行性试验适用性示例：

(1) 申请人尚无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药物支架产品，应进行可行性试验。

(2) 申请人已有冠状动脉药物洗脱支架批准上市，申报新的药物支架产品上市时：

①产品中药物（包括采用新的衍生物）、涂层（成分、比例等）与已批准产品相比发生改变时，应进行可行性试验。

②支架金属平台材料在中国境内首次应用于冠状动脉药物洗脱支架产品，应进行可行性试验。

③支架金属平台材料在中国境内非首次应用于冠状动脉药物洗脱支架产品，申请人拟申请此类金属平台材料制成的药物支架产品上市时，若申请人对支架平台原材料的主要性能、支架加工工艺以及终产品主要性能等方面进行了评价（附录 I），证明了申报产品金属平台原材料的主要性能、加工工艺及终产品性能等方面等同或优于中国境内已批准的冠状动脉药物洗脱支架产品，可考虑不进行可行性试验。此种情况，建议申办者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，并将相关论证资料在申报产品注册或申报临床试验方案备案时一并提交。

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可不设立对照组；

③受试者的选择，建议选择适应证目标人群中临床症状简单、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 天主要心脏不良事件（Major Adverse Cardiac Event, MACE）和至少 4 个月的晚期管腔丢失（Late Loss）。

可行性试验结束后，应对数据进行统计分析后进一步设计临床试验方案（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随机对照试验，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，试验方案设计时建议注意以下几点：

（1）以申请医疗器械注册上市为目的的确证性试验应是前瞻性、多中心、随机对照临床试验。对照用医疗器械应选择中国已经批准上市的同种或同类产品，其主要功能原理必须与受试产品一致，不建议采用历史对照或非平行对照。该试验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。

（2）以扩大适应证为目的的确证性试验应是前瞻性、多中心、随机对照临床试验，对照用医疗器械应选择中国已经批准上市的同种或同类产品，其主要功能原理应与受试产品一致。该试验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。如没有相同适应证的产品作为对照用医疗器械，可以采用最

接近受试产品的治疗方法作为对照。

(3) 试验组一般应包含申报注册的所有规格产品。如产品的规格较多，则应选择具有代表性的规格产品进行临床试验，同时应说明选择的原因。特殊规格产品，如附录 II 表 1 中网格区域中高风险组的试验样本量各不应少于 30 例，灰色区域中高风险组的试验样本量各不应少于 20 例。

(4) 已上市产品拟增加规格或产品设计改变时，申请人应分别对变化情况引入的临床使用风险/受益进行分析，若临床使用受益大于风险，可考虑是否需要进行确证性试验以考察产品的安全性和有效性。临床试验要求示例见附录 II。如需开展确证性临床试验，申请人应对确证性临床试验数据进行分析，同已上市产品临床随访数据以及已上市同类产品同规格产品的临床随访数据进行对比分析，以对拟增加规格的安全性和有效性进行评价。

### (三) 临床试验评价指标及评价方法

临床试验评价指标是指能反映临床试验中冠状动脉药物洗脱支架安全性和有效性的观察项目。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。冠状动脉药物洗脱支架的评价指标一般包括手术成功指标、术后安全性指标、术后有效性指标及同时反映术后安全性和有效性的复合指标。

手术成功指标是用于评价手术完成后达到满意的即刻治疗结果的指标。由于支架及其输送系统的基本设计思想旨在保证手术成功，因此该指标是手术期间的一个主要观察指标，它可以作为一个总体目标来观察，也可以分解成具体的项目来观察。

术后安全性指标是用于评价现有医学水平共识下的产品安全性的指标。冠状动脉药物洗脱支架临床试验的安全性指标包括死亡、心肌梗死和支架内血栓形成等。安全性指标是临床试验中的强制性观察项目，也是冠状动脉药物洗脱支架批准上市与否决项。当主要不良心脏事件发生率和并发症明显高于现有指标，应按照相关法规要求及时上报报告；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。

术后有效性指标是植入物的主要观察指标，用于评价冠状动脉药物洗脱支架维持血管持续畅通的能力。影响有效性的主要因素有支架再狭窄、支架致血栓性和支架结构失效等。临床试验中有效性指标的选择应依据产品申报上市的理由，即临床意义而定。有效性评价指标包括靶病变血运重建（Target Lesion Revascularization, TLR）和靶血管血运重建（Target Vessel Revascularization, TVR）等，影像学评价指标中的支架内或节段内晚期管腔丢失(Late Loss)、直径狭窄百分比可作为有效性的替代评价指标。

复合指标是由反映产品安全性和有效性的指标组合而成的综合性指标，如靶病变失败率（Target Lesion Failure, TLF），包括心脏死亡、靶血管心肌梗死以及靶病变血运重建。

申请人应在临床试验方案中解释主要研究终点和次要研究终点确定的理由，并提供相关支持性资料。目前，建议以靶病变失败率这一复合指标作为上市前临床试验的主要研究终点，而不是仅仅采用晚期管腔丢失（Late Loss）作为主要研究终点。

临床试验中一般设定一个主要研究终点，当涉及多个主要研究终点时，应考虑到 I 类错误（ $\alpha$ ）消耗。

#### （四）临床试验样本量

样本量的确定与选择的假设检验类型（优效、非劣效、等效性检验）及 I、II 类错误和具有临床意义的界值（疗效差）有关，同时还应考虑预计排除及临床失访的病例数。临床试验样本量的确定应当符合临床试验的目的和统计学要求，并不少于本原则中规定的最低样本量。

目前，建议冠状动脉药物洗脱支架确证性试验由两个临床试验组成，其中一个临床试验为随机对照试验，另一个临床试验为单组目标值试验。其中随机对照试验为与对照产品进行的以晚期管腔丢失（Late Loss）为主要研究终点的 1:1 的不少于 200 对的试验；单组目标值试验以靶病变失败率（TLF）为主要研究终点，样本量应不少于 800 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 1000 例。两个临床试验的研究假设均需成立。

#### （五）临床试验随访时间

所有入选病例均应进行随访，取得主要终点指标。

不同产品的临床试验随访时间是不一样的，随访时间的确定应该具有医学文献资料支持，要有医学共识。

冠状动脉药物洗脱支架的临床试验持续时间应以植入物的主要研究终点事件达到稳态的时间为依据。

冠状动脉药物洗脱支架产品的临床试验随访时间一般为五年，注册申报时应提供至少 9 个月的临床影像学观察数据和至少 12 个月的临床随访数据。申请人可在技术审评过程中更新提交的产品临床随访数据资料。同时，申请人应特别关注患者停止抗栓治疗后的不良事件发生情况。申请人应在临床试验方案中说明

申请注册产品的临床试验持续时间的确定依据。

产品获准上市后，申请人应继续完成全部临床试验。

## （六）临床试验统计处理方法

### 1. 目标适应证

建议申请人在冠状动脉药物洗脱支架首次注册时首先选择相对简单的适应证。

建议临床试验方案设计的适应证应考虑以下内容：

- （1）病变类型；
- （2）目标人群；
- （3）临床使用的条件；
- （4）产品的应用部位、病变长度以及血管直径的范围；
- （5）预期的临床结果。

### 2. 入选/排除标准

临床试验方案设计中应有明确的入选/排除标准，并严格遵守临床试验方案的入选/排除标准。在试验开始后连续入选符合入选/排除标准的病例对于数据的科学完整性十分重要。

### 3. 数据集

数据分析时应考虑数据的完整性，所有签署知情同意并使用了受试产品的受试者必须纳入分析。数据的剔除或偏倚数据的处理必须有科学依据和详细说明。

由于冠状动脉药物洗脱支架临床试验的特殊性（含有两个主要终点：晚期管腔丢失和靶病变失败率），该产品临床试验的主要研究终点和次要终点指标的分析方法不同于其他产品临床试验的数据分析。

对于晚期管腔丢失结果的分析，应基于不同分析集中的病人



资料进行分析。通常包括全分析集（Full Analysis Set, FAS）和符合方案集（Per Protocol Set, PPS），临床试验方案中应明确各分析集的定义。全分析集中应包括所有进行了临床影像学随访检查的病人，不管其是否违背入选/排除标准。

对于靶病变失败率结果的分析，与晚期管腔丢失结果的分析类似，也应包括全分析集（FAS）和符合方案集（PPS），临床试验方案中应明确各分析集的定义。全分析集中应包括所有入选并使用了支架的病人，不管其是否违背入选/排除标准。

应在方案中说明主要研究终点缺失值的不同填补方法，并进行灵敏度分析，以评价缺失数据对研究结果稳定性的影响。

基线组间均衡性比较应在全分析集的基础上进行；安全性指标的分析应基于安全集（Safety Set, SS），安全集中应包括所有入选并至少有一次安全性评价的病人。

如在临床试验中，每个病人的病变数多于一个，对以晚期管腔丢失为主要研究终点进行分析时，需要分别提供以病例数和以病变数为基础的研究结果；在以病例数为基础进行分析时，对于病变数大于一个的受试者，可根据不同的策略（如取受试者所有病变的算术平均值、随机选取一个病变、取最大病变等），并进行灵敏度分析。

#### 4. 统计方法及结果评价

临床试验数据的分析应采用国内外公认的统计方法。临床试验方案应该明确统计检验的类型、检验假设、判定疗效有临床意义的界值（优效、非劣效、等效界值或目标值）等，界值的确定应有客观依据。

对于主要研究终点，统计结果需采用点估计及相应的 95%

可信区间进行评价。通过将组间疗效差的 95%可信区间与方案中预先指明的具有临床意义的界值进行比较,从而判断受试产品是否满足方案提出的假设。不能仅将  $p$  值作为对主要研究终点进行评价的依据。

试验组与对照组基线变量间应该是均衡可比的,如果基线变量存在组间差异,应该分析基线的不均衡可能对结果造成的影响;分析时还必须考虑中心效应,以及可能存在的中心和治疗组别间的交互效应对结果造成的影响。

#### 四、其他应注意的问题

(一) 建议申请人在临床试验前考虑以下问题:

- 1.所评价的治疗问题是否是当前临床上需解决的治疗问题;
- 2.问题的提出有无充分的实践基础和科学依据;
- 3.是否具有明确的临床意义;
- 4.拟进行的试验研究在原有的基础上是否有改进与创新;
- 5.试验设计是否明确、具体,能否反映试验的主要内容或方法。

(二)如冠状动脉药物洗脱支架中所含药物未有中国大陆人群的临床应用史,申请人应提供所含药物在中国大陆人群中的安全性和有效性研究资料和药代动力学研究资料。

(三)境外已上市产品如已经在境外完成设计良好的、前瞻性的临床试验,同一试验方案下试验组样本量不少于 600 例且符合我国对于该类产品的临床试验要求,除应按相关规定提供产品境外的临床资料外,还应提供产品在中国境内开展的随机对照试验研究资料;境外已上市产品在境外的临床试验资料如未达到上述要求,应参照境内产品的临床试验要求开展研究。

## 五、名词解释

裸支架：未被覆膜或无涂层的支架。

冠状动脉药物洗脱支架：用于支撑冠状动脉管腔的可植入管状结构，支架中包含了药理学活性物质（药物），用于降低植入支架后新生内膜增殖引起的再狭窄率。

同类产品：指药物、聚合物、药物释放动力学以及支架平台材料无实质性区别的产品。

## 六、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、国家卫生和计划生育委员会令 第 25 号）

4. 《Guidance for Industry: Coronary Drug-Eluting Stents-Nonclinical and Clinical Studies》（Draft, 美国 FDA）

5. 《Guidance for Industry: Coronary Drug-Eluting Stents-Nonclinical and Clinical Studies, Companion Document》（Draft, 美国 FDA）

6. 《Guideline On The Clinical And Nonclinical Evaluation During The Consultation Procedure On Medicinal Substances Contained In Drug-eluting (Medicinal Substance-eluting) Coronary Stents》（European Medicines Agency）

## 七、起草单位

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心。

## 附录 I

# 评价原则

申请人已有冠状动脉药物洗脱支架批准上市，申报新的药物支架产品上市时，若申请人拟不进行可行性试验，应对支架平台原材料的主要性能、支架加工工艺以及终产品主要性能等方面进行评价，以证明申报产品金属平台原材料的主要性能、加工工艺及终产品性能等方面等同或优于中国境内已批准的冠状动脉药物洗脱支架产品。

### 一、支架平台原材料主要性能

(一) 对于使用国家标准/行业标准或国际标准化组织(ISO)发布的标准如 ISO 5832-1、ISO 5832-7 中规定的金属材料，申请人应提交文件说明采用原材料与已批准产品是否符合相同标准、相同牌号，并且提供证明性资料(供应商资质证明性文件、采购合同及质检报告)；

(二) 对于使用非国家标准/行业标准或国际标准化组织(ISO)发布的标准中规定的金属材料，申请人应证明支架平台原材料等同或优于已批准产品中平台原材料。原材料主要性能评价项目一般包括化学成分、显微组织(微观组织和相组成、夹杂物含量、晶粒度等)、材料状态、耐腐蚀性能、力学性能等。申请人应同时提供原材料的供应商资质证明性文件、采购合同及质检报告。

### 二、支架加工工艺。

### 三、终产品的性能评价。

## 已上市产品拟增加规格或产品设计改变时 临床试验要求示例

### 一、拟增加产品规格临床试验要求

(一) 如新增产品直径和长度在原批准产品范围内，且新增产品为表 1 中白色区域产品，不需提供新的临床试验资料。

(二) 如新增产品直径和长度在原批准产品范围内，且新增产品为表 1 中非白色区域产品，应提供已批准产品中较新增规格产品风险更高产品的临床评价资料，如证明其安全性可接受，可不再提供临床试验资料。

(三) 如新增产品直径或长度在原批准产品范围外，且新增产品为表 1 中白色区域产品，应提供支持新增产品上市的临床试验资料。临床试验应在两或三个临床试验机构进行，每个临床试验机构的病例数不应少于 5 例，可不设立对照组，试验样本量不应少于 30 例。应提交至少 9 个月的晚期管腔丢失 (Late loss) 结果和至少 1 年的临床随访资料。

(四) 如新增产品直径或长度在原批准产品范围外，且新增产品为表 1 中网格区域产品，应提供支持新增产品上市的临床试验资料。临床试验应在两或三个临床试验机构进行，每个临床试验机构的病例数不应少于 5 例，可不设立对照组，新增产品中高风险组的试验样本量各不应少于 30 例。应提交至少 9 个月的晚期管腔丢失 (Late loss) 结果和至少 1 年的临床随访资料。

(五) 如新增产品直径或长度在原批准产品范围外，且新增

产品为表 1 中灰色区域产品，应提供支持新增产品上市的临床试验资料。临床试验应在两或三个临床试验机构进行，每个临床试验机构的病例数不应少于 5 例，可不设立对照组，新增产品中高风险组的试验样本量各不应少于 20 例。应提交至少 9 个月的晚期管腔丢失（Late loss）结果和至少 1 年的临床随访资料。

（六）如新增产品直径或长度在原批准产品范围外，且新增产品为表 1 中黑色区域产品，应提供支持新增产品上市的临床试验资料。临床试验应以临床终点作为主要观察指标，样本量应符合统计学要求。

表 1：冠状动脉药物洗脱支架规格矩阵示例

		长度 (mm)							
		8	15	24	≤30	≤33	≤38	≤40	>40
直径 (mm)	2.0								
	2.25								
	2.5								
	3.0								
	3.5								
	4.0								
	4.5								
	5.0								

## 二、产品设计改变时临床试验要求

### （一）支架平台花纹设计（包括厚度）发生改变

如支架平台花纹设计（包括厚度）发生改变，申请人应对设计改变引入的临床使用风险/受益进行分析，并提供相关研究资

料，包括实验室试验数据、动物试验数据（如适用）。如改变部分影响支架植入物的远期安全性及有效性，则应提供产品在中国境内进行的临床试验资料；临床试验方案设计应确保可充分验证变化部分对产品性能的影响，并对改变前后产品的相关数据进行科学分析；基于目前认识，建议上述临床试验的样本量不少于200例，以至少9个月的晚期管腔丢失（Late loss）为主要研究终点，可不设立对照组，同时应提供至少1年的临床随访资料。如改变部分不影响支架植入物的远期安全性及有效性，则应对此进行充分论证并提供与支架花纹设计（包括厚度）改变相适应的临床试验资料。

## （二）输送系统设计改变

如输送系统的设计改变，申请人应对输送系统设计改变引入的临床使用风险/受益进行分析，提供改变前后产品性能的对比验证资料（与输送系统设计改变相关的性能，改变后性能应优于变化前产品；对于与设计改变非相关的性能，改变前后应至少相当）、动物试验资料（如适用）和是否需要进一步临床试验的论证资料（可参照《医疗器械临床评价技术指导原则》提供），必要时，应提供临床试验资料。

## 三、境外产品临床试验要求

如申请人已有境外临床试验资料并符合中国对于上述(1、2)变化情况的临床试验要求，提供产品境外临床试验资料；否则，应参照中国对于该类变化情况的要求提供临床试验资料。