

受理号：JQZ2000307

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：自膨式动脉瘤瘤内栓塞系统

产品英文（原文）名称：WEB Aneurysm Embolization System

产品管理类别：第三类

申请人名称：Sequent Medical Inc.

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.....	6
三、 临床评价概述.....	10
四、 产品受益风险判定.....	12
综合评价意见.....	17

基本信息

一、申请人名称

Sequent Medical Inc. 思坤医疗有限公司

二、申请人住所

11A Columbia Aliso Viejo, CA 92656 USA

三、生产地址

35 Enterprise, Aliso Viejo, CA 92656, USA;

11A Columbia Aliso Viejo, CA 92656 USA

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

自膨式动脉瘤瘤内栓塞系统由植入物和输送导丝组成。植入物为由镍钛合金丝、铂丝/镍钛合金复合丝编织而成的自膨式网状结构，两端含有铂铱合金不透射线标记，通过连接件和输送导丝连接。输送导丝由芯丝、导线、热缩管、聚酰亚胺管、线圈、加热丝、连接器、连接件等组成。产品经辐照灭菌，一次性使用。货架有效期 4 年。

(二) 产品适用范围

适用于在大脑中动脉分叉部，颈内动脉末端，前交通动脉复合体或基底动脉顶端使用，对动脉瘤直径为 3mm 至 10mm，且瘤颈尺寸 $\geq 4\text{mm}$ 或者瘤颈比 > 1 且 < 2 的囊状宽颈颅内分叉部动脉瘤成年患者进行血管内治疗。

(三) 型号/规格

产品型号规格见表 1。

表 1 产品型号规格

W4-4-3	W4-6.5-4	W2-8-6	W2-11-8
W4-4.5-3	W4-6-5	W2-8-7	W2-11-9

W4-4-4	W4-6.5-5	W2-9-4	W4-4-S
W4-4.5-4	W4-6-6	W2-9-5	W4-4.5-S
W4-5-3	W4-6.5-6	W2-9-6	W4-5-S
W4-5.5-3	W4-7-3	W2-9-7	W4-5.5-S
W4-5-4	W4-7-4	W2-9-8	W4-6-S
W4-5.5-4	W4-7-5	W2-10-5	W4-6.5-S
W4-5-5	W4-7-6	W2-10-6	W4-7-S
W4-5.5-5	W4-7-7	W2-10-7	W2-8-S
W4-6-3	W2-8-3	W2-10-8	W2-9-S
W4-6.5-3	W2-8-4	W2-11-6	W2-10-S
W4-6-4	W2-8-5	W2-11-7	W2-11-S

(四) 工作原理

产品采用微创介入方式治疗批准适用范围的颅内动脉瘤。

医生根据颅内动脉瘤的大小和形状选择合适规格和/或形状的自膨式动脉瘤瘤内栓塞系统 (WEB) 装置, WEB 装置通过可兼容的神经血管微导管 (VIA 21, VIA27, VIA33) 进入动脉瘤, 然后通过专门设计的手持式电池供电的分离控制盒激发解脱 (分离控制盒单独提供)。一旦释放到动脉瘤, WEB 装置植入物自动膨胀, 以阻止血流进入动脉瘤口 (瘤颈) 并与动脉瘤壁贴合。

通过阻断动脉瘤内的血流，WEB 可促进装置内血栓的形成。由此充满血栓的装置产生机械阻塞，防止血液流入动脉瘤，从而使弱化的动脉瘤壁与血液循环系统隔离并降低破裂的风险。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

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	研究结论
1	外观	合格
2	尺寸	合格
3	射线可探测性	合格
4	植入物极限拉伸力	合格
5	植入物圆顶释放力	合格
6	植入物径向强度	合格
7	植入物耐腐蚀性	合格
8	反复释放疲劳	合格
9	解脱区域断裂力	合格
10	解脱性能	合格
11	解脱时间	合格
12	输送导丝耐腐蚀性	合格

13	输送导丝破裂试验	合格
14	输送导丝弯曲试验	合格
15	输送导丝拉伸力	合格
16	推送和回撤性能	合格
17	镍钛合金化学成分	合格
18	镍钛合金显微组织	合格
19	镍钛合金相变温度	合格
20	还原物质	合格
21	金属离子	合格
22	酸碱度	合格
23	紫外吸光度	合格
24	蒸发残渣	合格
25	无菌	合格
26	热原	合格
27	细菌内毒素	合格
28	微粒控制	合格

产品性能研究提交了产品技术要求中各项目指标及试验方法的确定依据及有关支持性资料，针对产品技术要求中相关物理机械性能指标进行了验证，并提供了 MRI 兼容性、流场模拟

研究（血流瘀滞模拟）等项目研究资料。该产品为无源医疗器械，产品在解脱过程中，需与 9V 的分离控制盒配合使用，将释放在动脉瘤内的植入物与输送导丝分离。申请人提供了分离控制盒和该产品配合使用的电气安全测试报告和电磁兼容测试报告。

性能研究资料表明产品符合设计输入要求。

（二）生物相容性

自膨式动脉瘤瘤内栓塞系统由植入物和输送导丝组成。植入物为持久血液接触，输送导丝为外部接入器械（循环血液，短期接触）。申请人依据GB/T 16886 系列标准，开展了生物相容性评价，提交了相关项目生物学试验报告。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	植入物	输送导丝
细胞毒性	✓	✓
迟发型超敏反应	✓	✓
刺激/皮内反应	✓	✓
急性全身毒性	✓	✓
热原	✓	✓
溶血	✓	✓

凝血		✓
血栓形成		✓
植入试验	✓	
遗传毒性	✓	
亚慢性毒性	✓	

另外，还提交了产品可提取物和可沥滤物研究，镍离子溶出研究，神经毒性风险分析说明。产品生物学风险可接受。

(三) 灭菌

该产品采用伽马射线辐照灭菌，无菌状态提供。申请人提供了灭菌过程确认报告，证明无菌保证水平可达 10^{-6} 。

(四) 产品有效期和包装

该产品货架有效期为四年。申请人提供了货架有效期验证报告，包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证资料。

(五) 动物研究

申请人开展了动物试验研究以验证产品使用可行性及安全性。试验采用新西兰白兔，经弹性蛋白酶诱导分叉动脉瘤建立病理模型。评价时间点包括植入后即时、1.5 个月、3 个月、12 个月。评价指标包括有效性指标（包括动脉瘤栓塞的即时性，栓塞的程度，栓塞的持久性等）和安全性指标（包括栓塞系统

的使用性能，可见性等)。实验结果表明产品可达到预期设计要求。

三、临床评价概述

该产品以临床试验方式进行临床评价，提供了境外临床试验资料。该临床试验为前瞻性、多中心、单臂研究设计，在 25 个美国中心和 6 个国际中心完成。临床试验的目的是评价自膨式动脉瘤内栓塞系统 (WEB) 治疗颅内分叉部宽颈动脉瘤的安全性和有效性。入组 150 名受试者，其中 148 名受试者接受 WEB 器械植入。所入组的 150 名受试者全部纳入意向治疗分析人群。

主要有效性终点为植入 12 个月后动脉瘤完全闭塞，无需再次医治，且没有出现蛛网膜下腔出血复发或显著载瘤动脉狭窄 (>50% 狭窄率) 复发的比例。主要安全性终点指包括前 30 天内发生的死亡、严重脑卒中事件 (是指出现缺血性或出血性脑卒中，根据美国国家卫生研究院卒中评分表 NIHSS 标准评分增加了 4 分或 4 分以上) 或在第 31 至 365 天之间发生的神经系统坏死或同侧严重脑卒中事件。同时达到上述主要终点，研究视为成功。次要有效性终点为在一年后血管造影中发生动脉瘤复发的患者比例，动脉瘤复发是指治疗后一年内动脉瘤增长或再通。其余评价指标：技术成功、其他时间点 (6 个月、2 年、5 年) 的颅内动脉瘤闭塞状态、mRS 的变化、动脉瘤闭塞百分比、

在所有血管造影随访时间点上，每个闭塞类别的颅内动脉瘤所占比例、闭塞的耐久性。本研究的成功标准是主要有效性终点成功率非劣效于客观性能标准（35%），并且主要安全性终点发生率非劣效于性能目标（20%）。

主要有效性终点结果：意向治疗分析人群的主要有效性成功率为 54.77%（90%置信区间下限为 47.97%），显著高于 35% 的客观性能标准（ $p < 0.0001$ ）。

主要安全性终点结果：在意向治疗分析人群中，只有一名受试者（0.67%）经历主要安全性终点事件（90%置信区间上限为 6.04%），且判定结果表明该事件与 WEB 器械无关。该主要安全性终点发生率显著低于 20% 的性能目标（ $p < 0.0001$ ）。

主要有效性终点和主要安全性终点分别满足客观性能标准和性能目标，因此该研究视为成功。

次要有效性终点结果：所研究的受试者中约有八分之一（12.6%）在 12 个月时的血管造影显示动脉瘤复发，其中大多数由于动脉瘤闭塞百分比仅下降了几个百分点而不需要再治疗。

在接受治疗后 12 个月内没有出现意外不良器械效果或死亡。与器械相关的不良事件很少发生，发生率为 6.7%，并且除一例事件外没有任何残留临床效应。共 93% 的受试者在 1 年内没

有出现任何严重程度的卒中，所有出现的轻度卒中事件均具有最低或无残留效应。

主要有效性终点和安全性终点分别满足客观性能标准和性能目标，因此该研究视为成功。次要终点结果和其他安全性和有效性结果表明，此类难以治疗的患者群体接受 WEB 治疗后取得了良好结果。对不良事件率的分析进一步支持对本患者群体的有利安全特性。这些数据和分析为 WEB 器械对颅内分叉部宽颈动脉瘤的治疗的安全性和有效性提供了有效的科学证据。

四、产品受益风险判定

申请人参照《YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用》对该产品进行了风险分析。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，认为该产品的上市为适用人群带来的受益大于风险。

颅内分叉部宽颈动脉瘤是所有脑动脉瘤中最难治疗的一类，不及时闭塞此类动脉瘤或闭塞效果不持久可能会伴随致命性的后果，比如动脉瘤破裂，因此申报产品对此类动脉瘤的闭塞效果的持久性对于患者的价值意义重大。

申报产品在治疗破裂和未破裂的宽颈分叉动脉瘤方面提供了新的治疗手段。WEB-IT 临床试验结果证实了自膨式动脉瘤瘤内栓塞系统具有和其他疗法（例如支架辅助弹簧圈治疗）相似

的临床有效性以及由于可以作为单一治疗器械使用和无需术后使用双重抗血小板治疗所带来的 WEB 器械植入术后的安全性提升。

该产品与现有治疗动脉瘤的器械如弹簧圈等风险相似，常见并发症有血管痉挛，癫痫发作，颅内出血，动脉血栓形成，短暂性脑缺血发作，蛛网膜下腔出血或缺血性脑卒中，以及由此可能导致的死亡。

但为保证用械安全，基于对主要剩余风险的规避，需在说明书中提示以下信息：

(一) 产品适用范围：

适用于在大脑中动脉分叉部，颈内动脉末端，前交通动脉复合体或基底动脉顶端使用，对动脉瘤直径为 3mm 至 10mm，且瘤颈尺寸 $\geq 4\text{mm}$ 或者瘤颈比 > 1 且 < 2 的囊状宽颈颅内分叉部动脉瘤成年患者进行血管内治疗。

(二) 警示及注意事项：

- 注意：本器械只能由经过经皮、血管内和神经血管技术和手术培训的医生，在具有透视检查设备的医疗机构中使用。
- 注意：WEB 栓塞装置应该由接受过该装置适当培训的医生使用。
- 注意：在非推荐或要求的导管中使用此装置可能会导致极

端摩擦并损坏装置。

- 除非单元包装已被打开或破损，否则自膨式动脉瘤瘤内栓塞系统是无菌且无致热性的。如果包装已有破损，请勿使用。请在产品包装注明的失效日期前使用。

- 自膨式动脉瘤瘤内栓塞系统仅供一次性使用。分离控制盒仅可用于一名患者。请勿重新灭菌和/或重复使用。重复使用和/或重新灭菌会增加感染风险，引起致热反应或其他危及生命的并发症。重复使用和/或重新灭菌会降低产品性能，导致器械故障。请按照医院、行政管理部门和/或当地政府的政策妥善处理所有器械。

- WEB 栓塞装置必须仅通过具有聚四氟乙烯（PTFE）内表面涂层的兼容微导管进行输送。如栓塞装置和输送装置出现可能的破损情况，则需从患者体内移除装置和微导管。

- 手术实施者应注意，在远端血管中使用大于或等于 0.021" 的微导管可能会增加血栓性栓塞的风险。

- 蒸汽塑形 0.021" 或更大的微导管可能导致 WEB 栓塞装置输送和展开不当，具体取决于 WEB 栓塞装置输送期间微导管的塑形角度和偏移程度。

- 必须使用高质量，具有正交视图的数字减影透视路线图技术，才能实现栓塞治疗器械的正确放置。

- 缓慢推进和收回装置。请勿过度用力推进输送装置。确定任何异常阻力的原因。如果发现摩擦过大，请移除装置并检查是否出现损坏。

- 如果需要重新定位，请特别注意必须在透视下进行装置的收回或推进，包括通过新的路图确认导管位置。

- 在进行栓塞装置输送期间或之后，请勿旋转输送装置。旋转该装置可能会导致其损坏或过早解脱。

- 如果在解脱之后必须从血管中取出栓塞装置，则应按照其制造商的说明使用取出装置（例如 Alligator 和 Snare）。

- WEB 栓塞装置在输送期间会短缩（约 60%）（例如：正常展开尺寸为宽 11 毫米×长 9 毫米的装置在 0.032" 微导管中测量的长度约 ~20 毫米）。

- 正确放置时，两个不透射线的标记应该被分开并且在透视下可见（例如：取决于工作投影位置和在动脉瘤中的放置位置，近端到远端标记之间的距离应该接近标签所列的 WEB 栓塞装置长度）。

- WEB 栓塞装置的可见性可随直径而变化；较大尺寸可能比较较小尺寸更为明显。

- WEB 栓塞装置的展开过程：最开始，远端植入标记带离开微导管。随着植入物的逐渐推进，它的直径开始扩大。当导管

标记带至植入物尖端的距离约为植入物标记~标记的总距离的1/3时，植入物直径通常约为其完全展开直径的1/2。当植入物远端标记带至导管远端标记带的距离约为植入物标记~标记总距离的2/3时，则植入物已达到其完全展开直径的约4/5，并且远端标记带开始移动到远端凹陷中。

- 如果不透射线的标记聚集（即标记之间的距离比预期的短），则将WEB栓塞装置收回到微导管中，并用多个透视角度评估微导管/动脉瘤位置。

- 除了美科微先公司设计的分离控制盒之外，WEB栓塞装置不能使用任何其他电源进行解脱。在开始进行栓塞过程之前，确保至少有两个分离控制盒可用。

- 电池已预先装入分离控制盒。请勿尝试拆卸或更换电池。
- 请勿与射频（RF）设备结合使用。
- 对镍过敏的患者可能对该装置产生过敏反应。

（三）禁忌症：

- 已知有活性细菌感染可能会对植入手术产生干扰或有负面影响的患者。

- 已知对镍过敏的患者。

综合评价意见

本申报产品属于创新医疗器械（创新编号：CQTS1900085）。申请人的注册申报资料符合现行要求。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》（原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。

2021 年 6 月 25 日