颅内取栓支架临床试验注册审查指导原则

(征求意见稿)

本指导原则旨在指导注册申请人对颅内取栓支架开展临床评价的资料准备，同时也为技术审评部门审评颅内取栓支架临床试验资料提供参考。

本指导原则是对颅内取栓支架临床评价的一般要求，申请人需依据产品的具体特性确定其中内容是否适用。若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供注册申请人和技术审评人员使用的指导性文件，但不包括审评审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则的相关内容也将进行适时的调整。

一、适用范围与基本信息

本指导原则适用于在症状发作8小时内移除颅内大血管（包括颈内动脉、大脑中动脉M1和M2段、基底动脉和椎动脉）中的血栓，从而恢复血流。

颅内取栓支架通常由支架、推送杆、导入鞘等组成。按现行《医疗器械分类目录》，颅内取栓支架分类编码为03-13-27，管理类别为三类。

二、临床试验

（一）临床试验目的

临床试验需设定明确、具体的试验目的。申请人可综合分析试验器械特征、非临床研究情况、已在中国境内上市同类产品的临床数据等因素，设定临床试验目的。颅内取栓支架产品的临床试验目的一般为评价申报产品是否具有预期的临床安全性和有效性，更关注试验器械的疗效是否可满足临床使用的需求。

（二）临床试验设计类型

临床试验类型一般为前瞻性、随机对照设计，对照组一般建议选择作用机理、结构设计相似的颅内取栓支架。基于颅内取栓支架该类产品在国内外上市多年，且评价指标较为客观，注册申请人还可考虑单组目标值设计。

（三）受试者选择

根据申报产品预期使用的目标人群，确定研究的总体。综合考虑对总体人群的代表性、临床试验的伦理学要求、受试者安全性等因素，制定受试者的选择标准，即入选和排除标准。入选标准主要考虑受试对象对总体人群的代表性，如适应证、疾病的分型、疾病的程度和阶段、使用具体部位、受试者年龄范围等因素。排除标准旨在尽可能规范受试者的同质性，将可能影响临床试验结果的混杂因素（如影响疗效评价的伴随治疗、伴随疾病等）予以排除，以达到评估试验器械效应的目的。

1.入选标准

建议结合产品预期用途、适用人群、适应证等选择合适的受试者入组。明确受试者年龄、急性脑卒中发生时间、闭塞的颅内血管、NIHSS评分、mRS评分等。

2.排除标准

建议排除标准考虑以下因素：NIHSS评分>30或昏迷、怀孕、已知对放射造影剂严重敏感、ASPECT评分＜6分、CT或MRI显示有颅内出血证据、CT扫描显示低密度病灶超过1/3的大脑中动脉供血区域、药物无法控制的顽固性高血压（收缩压持续≥185mmHg，或舒张压持续≥110mmHg）、颈动脉夹层、高度狭窄导致无法触及血凝块或血管炎、畸形出血体质（包括患有凝血因子缺陷病、国际标准化比值（INR）<3.0或血小板计数<40\*109/L）等。

（四）评价指标和随访时间

1.主要评价指标

注册申请人需结合产品设计、技术特征、预期用途等确定临床试验的主要评价指标，并提供充分合理的设计依据。如采用术后靶血管成功再通率（取栓术中通过脑血管DSA检查分析靶血管是否成功再通），其中靶血管成功再通的标准为mTICI分级为2b或3级；或采用术后90天mRS 0-2 分的比率作为主要评价指标。靶血管是否成功再通及mRS评分均由临床医师及独立于临床试验的中央读片室分别进行评价，当评价结果不一致时，以中央读片室评价结果为准。

若临床试验类型为单组目标值设计，注册申请人除设定主要评价指标（如术后靶血管成功再通率），还需考虑主要安全性评价指标，如90天全因死亡率和术后24（18-36）小时内的症状性颅内出血发生率的复合安全性评价指标。

2.次要评价指标

包括但不限于如下内容：手术开始至靶血管再通时间、术后24小时及7天NIHSS评分较于基线变化、术后90天mRS 0-2 分的比率、术中靶血管成功再通比率、颅内取栓支架的物理性能评价（推送性能、回撤性能等）等。

3.安全性指标

包括但不限于如下内容：24小时症状性颅内出血发生率、24小时内非症状性颅内出血率、24小时蛛网膜下腔出血发生率、24小时内死亡率、脑疝发生率、症状性和非症状性脑出血发生率、实质性出血I型及II 型发生率、7天内症状性颅内出血发生率、术后90天全因死亡率、器械缺陷发生率、不良事件及严重不良事件发生率等。

不良事件包括但不限于：出血转化，血管穿孔，血管破裂、穿支撕裂，新发部位栓塞，血管再闭塞，高灌注综合征，血管痉挛，动脉夹层，以及其他不良事件如应激性溃疡，心血管并发症，穿刺部位并发症等。

4.随访时间

临床试验方案中明确临床随访时间，一般建议术后即刻、术后24小时、术后7天、术后90天。

（五）临床试验样本量

根据试验目的确定检验假设并计算样本量。同时，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，同时还需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需符合临床试验的目的和统计学要求，并且完成所有访视的受试者不应少于临床试验方案中规定的最低样本量。注册申请人可参考《医疗器械临床试验设计指导原则》的相关内容进行样本量的计算。

如临床试验设计为随机对照、非劣效设计，主要评价指标为术后靶血管成功再通率，假设对照组的血管成功再通率为88%，α取0.025，1-β为80%，非劣效界值为12.5%，试验组与对照组样本量之比为1：1，各组样本量为107例，考虑10%脱落率，各组样本量为119例，样本量总量为238例。

如临床试验设计为单组目标值设计，主要评价指标包括主要有效性评价指标（术后靶血管成功再通率），以及主要安全性评价指标（90天全因死亡率和术后24（18-36）小时内的症状性颅内出血发生率复合性指标）。假设术后靶血管成功再通率为75%，α取0.025，1-β为80%，所需样本量为135例。对于主要安全性评价指标，假设主要安全性复合终点发生率为20%，α取0.025，1-β为80%，所需样本量为153例。考虑考虑10%脱落率，总样本量为169例。

（六）其他注意事项

1.说明书中需明确申报产品上市前临床试验信息。临床试验基本信息一般包括临床试验目的、临床试验设计、受试人群、样本量、评价指标、临床试验的结果概述及结论（包括不良事件的发生情况）等。

2.建议结合产品预期适用的血管部位考虑入组受试者分布，如前循环大血管包括颈内动脉、大脑中动脉M1和M2段，后循环大血管包括椎动脉和基底动脉。若在临床试验中同时包含前循环大血管和后循环大血管卒中的受试者，建议针对前后循环大血管进行分组分析，且每个血管部位数量至少不少于3例。

3.建议根据NIHSS评分（如NIHSS评分<15分，NIHSS评分15-20分，NIHSS评分21-42分）对足够数量的受试者进行分层随机化，以确保试验组和对照组中的分布相似。

4.针对急性脑卒中发生时间，若申报产品预期用于缺血性脑卒中患者发作8小时后，需明确产品使用的具体时间窗（如症状出现16小时内或24小时内），针对不同时间窗的适用人群需明确具体的样本量，并记录从症状出现到开始和完成使用取栓支架治疗的时间，且需排除指定时间窗之外接受治疗的受试者。

本指导原则现只适用于在症状发作8小时内移除急性缺血性脑卒中患者颅内大血管中的血栓，若申报产品预期用于缺血性脑卒中患者发作8小时后（如扩展到8-24h），建议在进行临床试验时，考虑以下因素：

（1）临床试验设计

临床试验设计为前瞻性、随机开放、平行对照、优效性设计，试验组为机械取栓+标准药物治疗，对照组为标准化药物治疗；或以已上市同类产品+标准药物治疗为对照组，临床试验设计类型为非劣效设计。

（2）入选标准

患者从发病或最后看起来正常至随机化时间为8-16h，入组标准包括：术前mRS评分≤2分，年龄18-90岁，脑梗死核心体积扩展至70mL，发病到开始血管内治疗时间为6-16h，缺血区/梗死区体积比≥1.8，缺血区与梗死区体积错配面积>15mL。

患者从发病或最后看起来正常至随机化时间为8-24h，筛选方案为临床神经功能缺损症状严重程度与梗死体积不匹配，即“临床-影像不匹配”（NIHSS评分与MRI DWI/CTP局部脑血流量显示的梗死体积不匹配），定义为：≥80岁，NIHSS≥10分，梗死体积<21mL；<80岁，NIHSS≥10分，梗死体积<31mL；<80岁，NIHSS≥20分，梗死体积<51mL（30-50mL）。

（3）评价指标

主要有效评价指标：治疗后90天mRS评分（包括治疗后90天效用加权mRS评分和神经功能独立性良好（mRS≤2分）的受试者比例进行分析（二分法分析））。

主要安全性指标：治疗后90天的卒中相关死亡率。

次要有效评价指标：术后90天mRS 0-2 分的比率，治疗后5-7天/出院时NIHSS评分较基线下降10分以上或NIHSS评分0-1分的受试者比例，治疗后90天全因死亡率，随机分组后24小时的最终梗死体积中位数，随机分组24小时的血运重建率，试验组治疗后血管再灌注率（TICI>2b）。

次要安全性指标：随机分组后24小时的症状性颅内出血发生率，治疗后5-7天/出院时较基线NIHSS评分发生神经功能恶化发生率，随机分组后24小时内的手术/器械相关严重不良事件发生率。

5.颅内取栓支架如有境外临床试验数据，其符合我国注册相关要求，遵循伦理、依法、科学原则，且数据科学、完整、充分时，可参照《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》作为临床试验资料提交，选择临床试验路径进行临床评价。

三、参考文献

[1]国家药品监督管理局.《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家药品监督管理局通告2021年第73号）[Z].

[2]国家药品监督管理局.《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》（国家药品监督管理局通告2021年第73号）[Z].

[3]国家药品监督管理局.《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》（国家药品监督管理局通告2021年第73号）[Z].

[4]国家药品监督管理局.《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（国家药品监督管理局通告2018年第13号）[Z].

[5]国家药品监督管理局.《医疗器械分类目录》（国家药品监督管理局通告2017年第104号）[Z].

[6]国家药品监督管理局.《医疗器械临床试验设计指导原则》（国家药品监督管理局通告2018年第6号）[Z].