外周药物涂层球囊扩张导管临床试验

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开展外周药物涂层球囊扩张导管临床评价的资料准备，同时为技术审评部门审评外周药物涂层球囊扩张导管临床评价资料提供参考。

本指导原则进一步明确外周药物涂层球囊扩张导管临床评价的要求和适用情形。申请人可依据产品的具体特征确定其中内容是否适用，若不适用，需阐述理由并提供相应的科学依据，并依据产品的具体特征对临床评价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合理性论述和验证确认资料。

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，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，相关内容也将适时进行调整。

## 一、适用范围

本指导原则适用于常规设计的外周药物涂层球囊扩张导管，采用经皮血管腔内成形术(PTA)，用于外周膝上股腘动脉阻塞性疾病、外周膝下动脉阻塞性疾病、外周自体动静脉瘘透析通路狭窄病变扩张。按现行《医疗器械分类目录》，该类产品分类编码为03-13-06，管理类别为III类。如有特殊设计及应用声称的药物涂层球囊导管应结合自身设计特点及临床声称另行制定临床试验。本指导原则给出此类产品的通用要求，并以外周膝上股腘动脉药物涂层球囊扩张导管、外周动静脉瘘药物涂层球囊扩张导管为例（详见附件），阐述对外周药物涂层球囊扩张导管常见类别产品的临床试验中具体要素的考虑建议，同类型产品可参考相关适用部分。

## 二、临床试验

注册申请人在开展临床试验时，外周膝上股腘动脉、外周膝下动脉、外周自体动静脉瘘透析通路均需分别单独开展临床试验。注册申请人应明确申报产品的使用部位。膝上动脉的股浅动脉和近端腘动脉疾病可在同一临床试验方案开展临床试验。膝下动脉的胫腓干、胫前动脉、腓动脉、胫后动脉可以根据临床试验目的在同一临床试验中开展。

外周药物涂层球囊扩张导管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。

在临床试验方案制定中建议考虑以下因素，包括但不限于：

## （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（下文简称已上市）同类产品的临床数据等因素，设定临床试验目的。外周药物涂层球囊扩张导管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要。

## （二）临床试验设计类型

此类药物球囊相较于现有临床治疗方式应能提供证据证明受益应大于风险，建议申请人进行有良好设计的前瞻性、随机、对照的多中心临床试验。对照组建议采用已在中国境内上市、适用范围相同，且临床疗效较好的同类器械。注册申请人应科学地确定试验设计类型，合理地计算样本量并提供样本量计算过程中相关参数的确定依据。

## （三）对照品的选择以及比较类型

当选择同类境内已上市的药物涂层球囊扩张导管作为对照，可采用优效、等效或非劣效检验，应注意关注界值确定依据，以确保申报产品临床受益大于风险。当选择不含药物涂层的裸球囊扩张导管作为对照组时，建议对有效性终点的评估，采用优效性检验。

## （四）入排标准

根据试验器械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，如适应症、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。对于外周膝上股腘动脉药物涂层球囊扩张导管、外周动静脉瘘药物涂层球囊扩张导管入排标准建议可参见附件。

## （五）评价指标

注册申请人在临床方案中均应对研究终点进行明确的定义，提供确定依据，并应符合临床常规诊疗认识。临床试验主要研究终点应选择具有临床意义的主要评价指标，并以此作为估算样本量的依据。

1.主要终点

应包括安全性和有效性终点。主要有效性终点建议考虑结合影像学与临床终点的靶病变通畅率，主要安全性终点建议考虑全因死亡、目标肢体截肢等，应结合不同适用部位的解剖学特征、病程及病变表现予以明确规定，例如明确规定具体观察时间点、靶病变通畅率定义、具体检测及判断方法等。

2.次要终点

2.1有效性终点

应结合产品适用部位，考虑器械成功，技术成功，临床成功，手术成功，术后 6 个月靶病变直径狭窄率，临床驱动的靶病变血运重建（CD-TLR），临床驱动的靶透析通路血运重建（CD-TSR），一期和二级通畅率，靶病变血运重建率（TLR），静息ABI（Ankle Brachial Index ）改善率，Rutherford分级改善率，6分钟步行改善率，溃疡愈合率，溃疡愈合时间、踝部以上的目标肢体截肢等。

2.2安全性终点

应结合产品适用部位，选择具有临床意义的安全性评价指标。如用于膝上动脉建议选择全因死亡和病变肢体相关死亡发生率，截肢发生率和临床驱动的靶血管重建率（TVR）等。用于膝下动脉建议选择复合终点，包括全因死亡（需包含靶病变肢体相关死亡）发生率、临床驱动的靶病变血运重建、踝部以上的目标肢体截肢等。用于自体动静脉瘘建议选择术后不同时间点主要不良事件发生率等。

## （六）样本量估算

临床试验应提供充分样本量以保证临床试验结果的外推性，样本量估算需综合考虑临床试验设计、主要评价指标和统计学要求，分别基于主要有效性、主要安全性评价指标进行估算。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。主要终点的相关参数应根据已有循证医学相关临床数据的科学分析确定。申请人需明确计算公式、相应参数及确定依据，以及所用的统计软件。同时考虑此类产品失访率，确保最终可供统计分析的样本量充分。外周膝上股腘动脉药物涂层球囊扩张导管、外周动静脉瘘药物涂层球囊扩张导管样本量要求详见附件。

##  (七) 临床随访时间

临床试验方案中应定义临床随访时间，一般建议术后即刻、出院前、术后30天、术后6个月、12个月等。根据临床试验设计不同，可以为收集额外的临床数据而增加临床随访时间点。为了评价产品长期安全性和有效性，上市后应继续完成随访至2年。

## （八）其他

临床评价资料应考虑能否支持申报产品的适用范围（包括病变血管节段、长度、直径等）。如果申报产品适用范围包括了特殊长病变等特殊情况，注册申请人在临床试验设计时应充分考虑其合理性。建议注册申请人/制造商在临床试验方案中对上述特殊情况预设亚组，并在临床试验报告中对亚组结果与总体结果进行对比分析。应明确手术过程中一般使用前均有预扩张操作，涉及的后扩、合并用药、配合使用的治疗器械等情况亦应明确。

四、参考文献

1. 中华人民共和国国务院.医疗器械监督管理条例：中华人民共和国国务院令第739号[Z].
2. 国家市场监督管理总局.医疗器械注册与备案管理办法：国家市场监督管理总局令第47号[Z].
3. 国家药品监督管理局.医疗器械临床评价技术指导原则：国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等5项技术指导原则的通告2021年第73号[Z].
4. 国家药品监督管理局.决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则：国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等5项技术指导原则的通告2021年第73号[Z].
5. 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: 国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等5项技术指导原则的通告2021年第73号[Z].
6. 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: 国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等5项技术指导原则的通告2021年第73号[Z].
7. 原国家食品药品监督管理总局.医疗器械临床试验设计指导原则：总局关于发布医疗器械临床试验设计指导原则的通告2018年第6号[Z].
8. [下肢动脉硬化闭塞症诊治指南，中华医学会外科学分会血管外科学组，2016。](file:///C%3A%5CUsers%5Clenovo%5CDesktop%5C%E9%99%84%E4%BB%B61%20%E4%B8%8B%E8%82%A2%E5%8A%A8%E8%84%89%E7%A1%AC%E5%8C%96%E9%97%AD%E5%A1%9E%E7%97%87%E8%AF%8A%E6%B2%BB%E6%8C%87%E5%8D%97_.pdf)
9. 国家药品监督管理局.药物涂层球囊扩张导管注册审查指导原则: 国家药监局器审中心关于发布药物涂层球囊扩张导管等6项医疗器械产品注册审查指导原则的通告（2023年第9号）[Z].

附件1 外周膝上股腘动脉药物涂层球囊

扩张导管临床试验考虑要素举例

# 一、主要终点

建议考虑同时考虑安全性和有效性。主要安全性终点建议选择复合终点，包括30天的全因死亡以及术后12个月的病变肢体的截肢发生率和临床驱动的靶血管重建率（TVR）。主要有效性终点建议选择12个月靶病变通畅率作为复合终点，包括术后12个月的临床驱动的靶病变血运重建并且无多普勒超声诊断的靶病变再狭窄。其中多普勒超声诊断的再狭窄是指靶病变收缩期峰值流速比（PSVR）≥2.4（靶病变管腔狭窄＞50%）。

二、次要终点

## (一)有效性终点

包括但不限于急性手术/器械成功率、一期和二级通畅率、靶病变血运重建率（TLR）、静息ABI（Ankle Brachial Index）改善率、Rutherford分级改善率、6分钟步行改善率等。

## (二)安全性终点

包括但不限于全因死亡和病变肢体相关死亡发生率、截肢发生率、靶血管重建率、靶血管血栓形成及其远端血管栓塞导致再介入、血管并发症、再住院的心血管事件等。

# 三、临床试验样本量

临床试验样本量的确定应当符合临床试验目的和统计学要求。申请人应提供相应的统计学论证，包括样本量计算的过程、参数及计算公式等，明确所用的统计软件。根据目前审评经验，建议在满足统计学要求的基础上，采用1:1分组，样本量不低于100对。同时考虑此类产品的失访率时，应在试验设计之初充分考虑球囊治疗失败时对样本量的影响。

# 四、入排标准

入选标准考虑因素包括但不限于：年龄、卢瑟福评级、目标部位病变等。排除标准考虑因素包括但不限于：6个月内发生出血性脑卒中患者，已知对试验中涉及药物过敏的患者，不能接受抗凝治疗等。根据一般性入选\排除标准对受试者进行初步筛选，在术中穿刺成功后，再由研究者根据影像学入选排除标准对受试者进行再次筛选。

附件2 外周动静脉瘘药物涂层球囊扩张

导管试验考虑要素举例

# 一、主要终点

建议考虑同时考虑安全性和有效性。主要安全性终点建议选择术后30天涉及AV通路的严重不良事件发生率(SAE)。主要有效性评价指标建议选择术后6个月靶病变一期通畅率。一期通畅率指经多普勒超声（DUS）测定收缩期峰值流速比（PSVR）≤ 2.0 证实不存在再狭窄，且不需进行临床驱动的靶病变血运重建（CD-TLR）。再狭窄是指经独立的DUS中心实验室评估 PSVR>2.0。临床驱动的靶病变血运重建（CD-TLR）定义：临床症状和透析指标显示透析不能成功进行，靶病变位置（经由多普勒超声确认）±5mm 近/远端需要进行再介入手术。

# 二、次要终点

（一）有效性终点

包括但不限于器械成功，技术成功，临床成功，手术成功，靶病变直径狭窄率，临床驱动的靶病变血运重建（CD-TLR），临床驱动的靶透析通路血运重建（ CD-TSR）等。

（二）安全性终点

包括但不限于术后 1、3、6、12个月内主要不良事件发生率（死亡或卒中），以及其他不良事件等。

# 三、临床试验样本量

临床试验样本量的确定应当符合临床试验目的和统计学要求。申请人应提供相应的统计学论证，包括样本量计算的过程、参数及计算公式等，明确所用的统计软件。根据目前审评经验通常在100对的基础上满足统计学要求。考虑产品失访率时，应分析考虑试验失败的具体补救措施及其影响。

# 四、入排标准

入选标准考虑因素包括但不限于：临床诊断提示存在由于狭窄病变导致血液透析通路功能障碍的患者，具备经皮腔内血管治疗的指征，靶病变特征、个数、长度、位置，之前进行血液透析的通路不能再成功使用等。排除标准考虑因素包括但不限于：AVG患者，不成熟的AVF，AVF植入过支架或病变之前一定时间内被DEB治疗过，靶病变位置，合并免疫性疾病的患者等。手术时应进行多普勒超声或血管造影用于确认所有的影响合格标准。