

可降解心血管支架

——可降解高分子 vs 可降解金属

智银资本专题研究报告

邮箱：zyzb@sz-zhiyin.com



智银资本
ZhiYin Capital

请阅读本文最后的免责声明

第 1 页

1

行业概述：市场前景好

2

高分子类：充分竞争，临床取胜

3

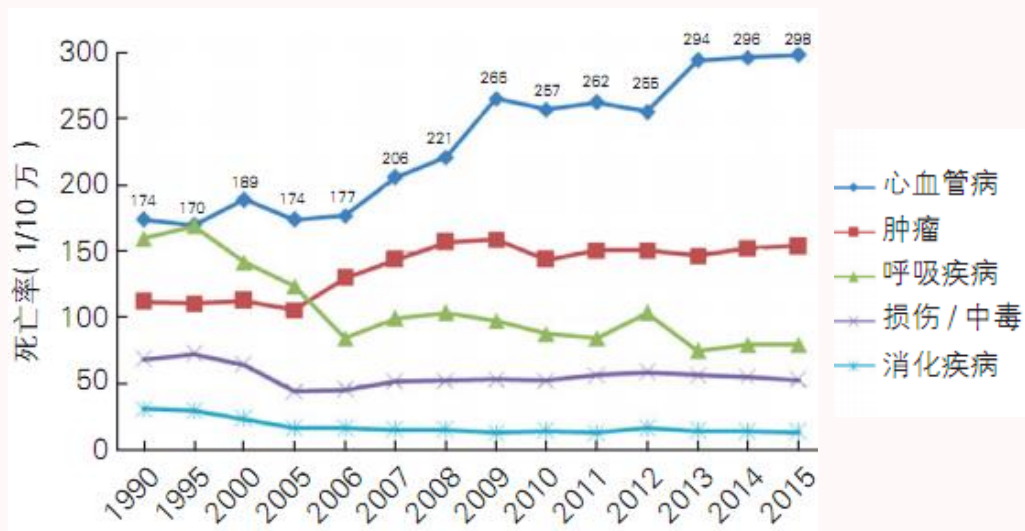
金属类：镁合金支架已过CE认证

1.1

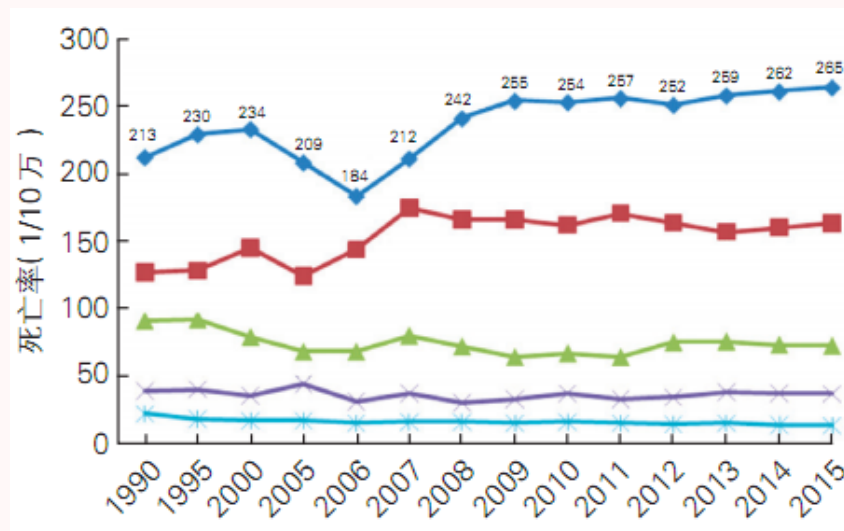
心血管病：死亡率居首位，现有患病人数2.9亿

- 2015年农村和城镇居民心血管病死亡率分别为**298.42/10万**、**264.84/10万**，其中心脏病死亡率为144.79/10万、136.61/10万，脑血管病死亡率为153.63/10万、128.23/10万；
- 心血管病现患人数为**2.9亿**，其中高血压2.7亿、脑卒中1300万、冠心病1100万。

图表1-1：1990-2015年中国农村居民死亡率情况



图表1-2：1990-2015年中国城镇居民死亡率情况



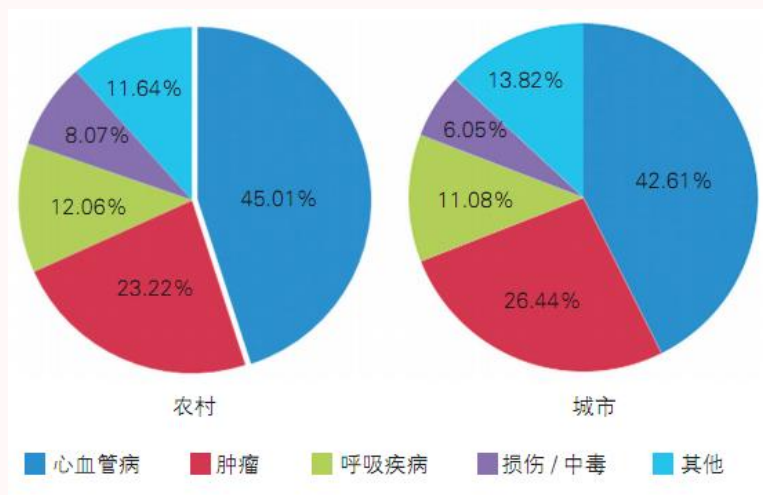
数据来源：中国心血管病报告2017，智银资本

1.2

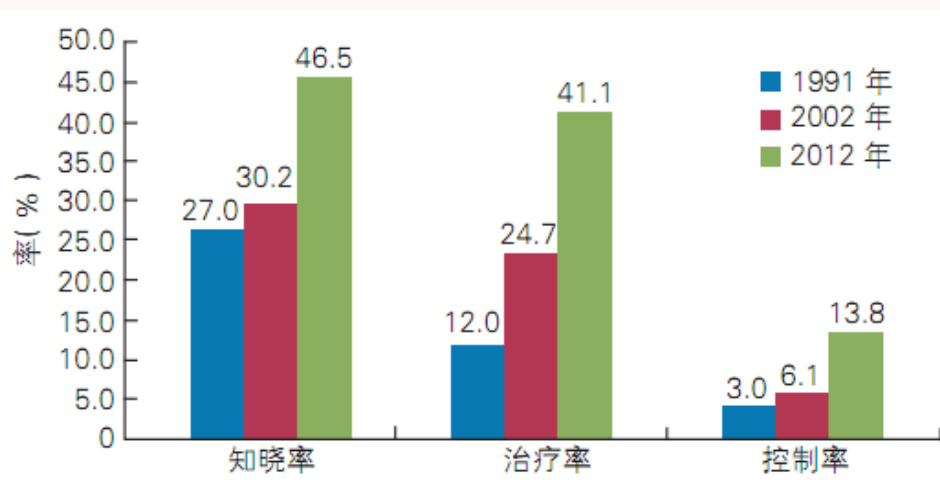
心血管病：疾病死因占比超四成，高血压仍是主要危险因素

- 2015年农村、城市居民心血管病死亡占全部疾病死因的比例分别为45.01%和42.61%，**每5例疾病死亡中就有2例死于心血管病**；
- 造成心血管病的危险因素主要有：**高血压、血脂异常、糖尿病和代谢综合征**，因高血压存在相当的不知晓、不治疗和无法控制，其依然是最主要的危险因素。

图表1-3：2015年中国农村和城镇居民主要疾病死因构成



图表1-4：1991-2012年中国高血压知晓率、治疗率和控制率



数据来源：中国心血管病报告2017，智银资本

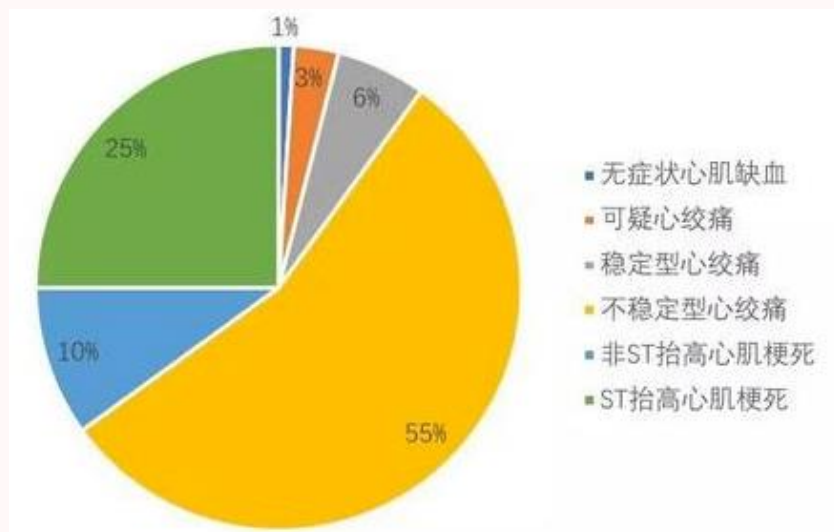
1.3

PCI手术：不稳定型心绞痛应用最多，STEMI应用比例逐年上升

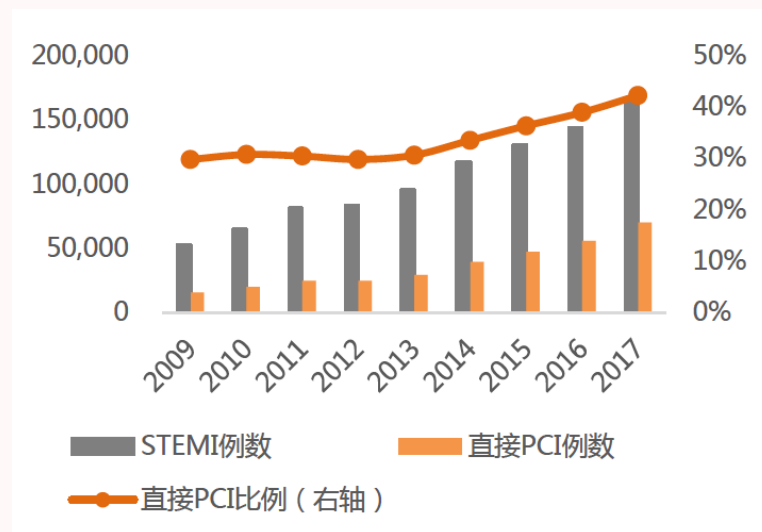
经皮冠状动脉介入治疗（Percutaneous Coronary Intervention，PCI），是指经心导管技术疏通狭窄甚至闭塞的冠状动脉管腔，从而改善心肌的血流灌注的治疗方法。

- 从临床诊断来看，主要应用于**不稳定型心绞痛（55%）**、**ST抬高心肌梗死/STEMI（25%）**和非ST抬高心肌梗死（10%），其中，**STEMI应用比例呈逐年增加趋势**。

图表1-5：2017年中国PCI病例临床诊断



图表1-6：2009-2017年STEMI例数和直接PCI例数与比例



数据来源：CCIF2018，智银资本

1.4

支架市场前景好：需求稳定、增速高，以药物洗脱支架为主

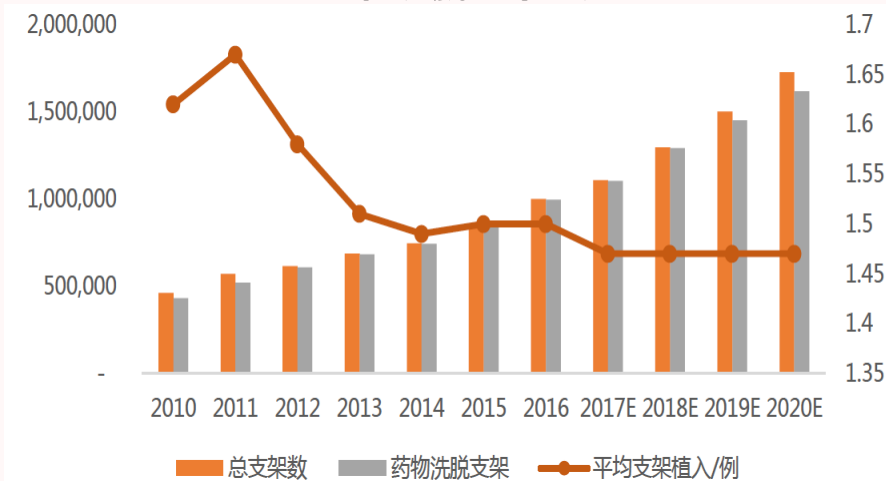
- 17年缺血性心脏病患者存量约为420万，PCI手术量达75万例，平均植入1.5个；
- 目前国内STEMI患者PCI手术率为37%，与欧美90%相比，**PCI手术国内至少还有一倍提升空间**；
- **2017年国内消耗血管支架110万个，其中药物洗脱支架占比超99%，未来3年增速有望保持在15%左右**

图表1-7：2010-2020年中国缺血性心脏病人数、PCI例数及增速



数据来源：CCIF2018，智银资本

图表1-8：2010-2020年中国血管支架总数和药物洗脱支架占比

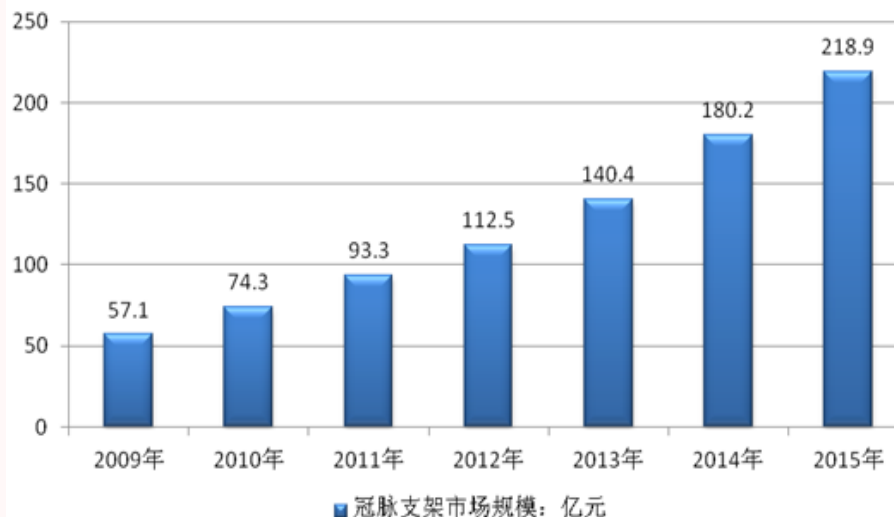


1.5

支架市场：市场规模超200亿，微创、乐普和吉威领跑

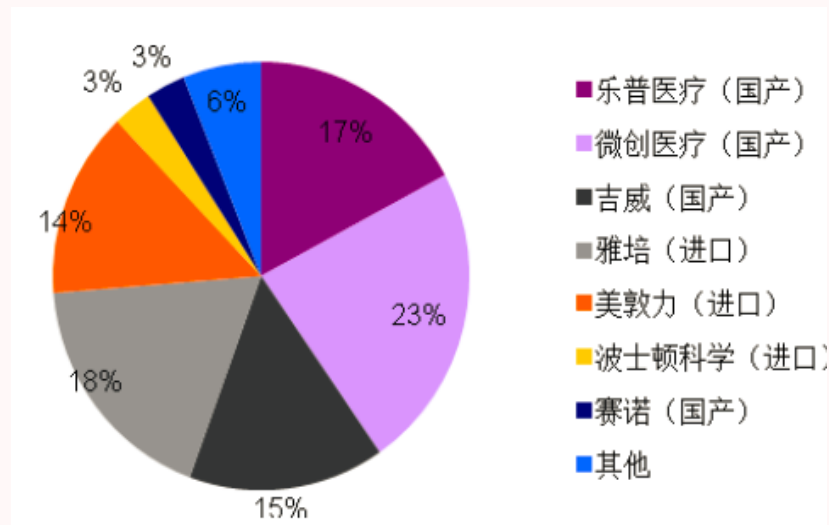
- 2015年中国冠脉支架**市场规模达218.9亿元**，2009-2015期间复合增长率达25%；未来3年增速拟维持在**15-20%左右**；
- 2016年国内冠脉支架市场份额Top3为国内的**微创（23%）、乐普（17%）和吉威（15%）**，三者市占率合计为55%；

图表1-9：2009-2015年中国冠脉支架市场规模



数据来源：前瞻网，智银资本

图表1-10：2016年中国冠脉支架市场份额（销售额）



数据来源：各公司年报，智银资本

- 可降解支架具有**良好的组织相容性和生物降解性**，既可以在前期有效扩张血管，又可被逐渐降解，降解产物可排除体外或被吸收利用而不影响远期血管功能；
- 现有的可降解支架主要包括**金属类可降解支架**（包括镁合金和铁合金可降解金属支架）和**高分子聚合物类可降解支架**（包括聚乳酸、聚酸酐、聚碳酸酯等，其中以左旋聚乳酸（PLLA）为主）；

心脏支架类别	裸金属支架（BMS，已淘汰）	药物洗脱支架（DES）	完全可降解支架（BVS）
面世时间	1990s	2000s	2010s
工作原理	单纯金属结构，于冠脉狭窄部位放置支架起支撑作用，防止血管急性回弹和再狭窄	由于支架植入造成血管局部炎症和增生，放置支架部位易发生再狭窄；故在 BMS 基础上，增加可释放抗增殖药物的涂层以抑制再狭窄	以 DES 为基础，在血管重塑完成后支架逐步降解，可以恢复血管弹性舒缩和生理功能，且利于再次支架植入
支架永久留存	√	√	×
血管生理功能恢复	×	×	√
再次植入支架	×	×	√
血管再狭窄（有效性指标）	严重	少见	较少见
支架内血栓等不良事件率（安全性指标）	很高	极低	较高

数据来源：FDA，中国心血管报告2017，智银资本

- PLA在人体内可逐步降解为可溶性的乳酸，经过半年到两年左右降解完毕。
- 虽然高分子材料支架发展较早，但其**机械强度、代谢产物、手术操作技术**等问题一直无法得到妥善解决。

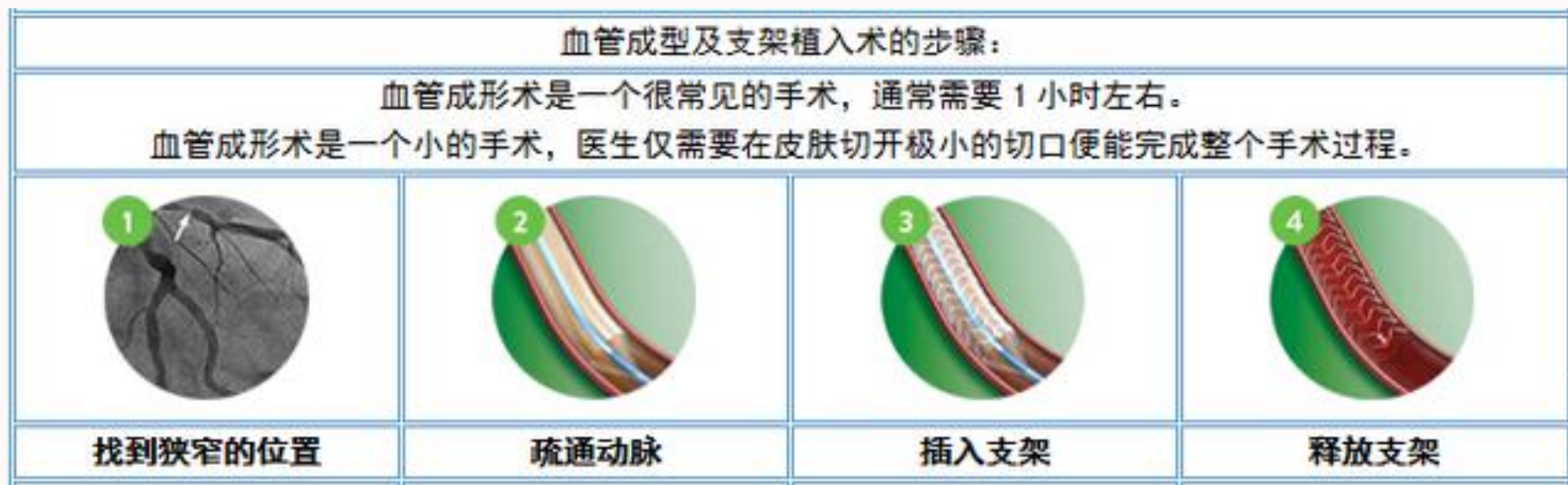
主要问题	问题原因	研发方向	后续困难
易断裂	整体和微观结构强度不足	控制3D打印打印条件，更改LD乳酸配比	D-乳酸代谢较慢有潜在神经影响
过硬	PLA自身性质导致机械强度不足	增大支架直径	较大的支架直径无法应用在狭窄血管，同时不利于医生操作
不易操作	弹性模量不足	更改支架表面结构	复杂工艺导致成本上升
易产生支架内血栓	降解产生寡聚PLA，引发炎症反应	优化药物释放速率，或研发非PLA的其他材质	受PLA材质影响，乳糖引发的炎症反应难以完全消除
再狭窄	PLA的代谢速率与现有洗脱药物不匹配，代谢时间控制不足	研发新的洗脱药物和缓释方式	对于扭曲、钙化等病变血管适应性仍差于DES
配套技术不成熟	无法应用于分支血管病变等情况	继续加强相关技术研发	由于PLA的一次性本质，球囊对吻扩张修复等二次处理技术无法使用

数据来源：智银资本

1.8

金属支架类：镁合金材料优势显著，但降解速率有待控制

- 镁合金支架具有**良好的延展性**，不会因为扩张而导致支架断裂；还具有**良好的组织相容性**，植入后支架血管内皮化迅速，降解过程可抑制血栓形成；其降解产物为无机盐，只会引起**微弱的炎症反应**，完全降解后，**可恢复原有血管功能**。
- 但镁合金的**降解速率有待进一步控制**，合金成分及支架构型需进一步优化来降低其降解速率（6个月内降解完成），以满足血管逐渐重建过程中所需要的径向支撑力。



数据来源：智银资本

1

行业概述：市场前景好

2

高分子类：充分竞争，临床取胜

3

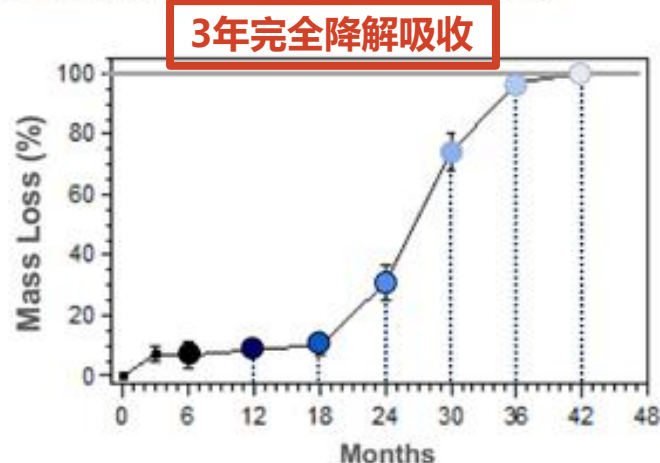
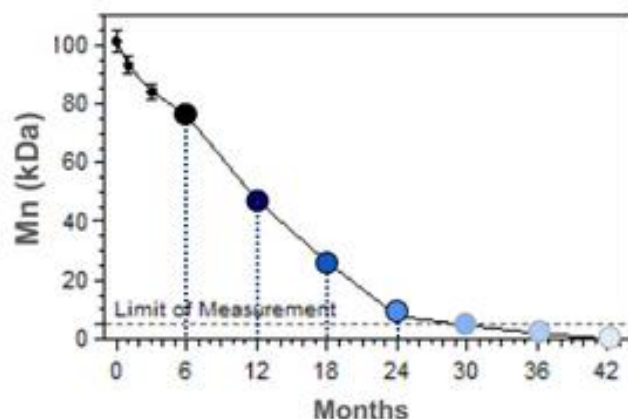
金属类：镁合金支架已过CE认证

2.1

高分子聚合物可降解支架

- 高分子可降解支架是目前全球支架研发的主要方向，其在体内被逐渐吸收（三年完全吸收），支架血栓和再狭窄显著减少；同时，高分子支架不会对MRI和CT扫描产生影响，便于后期再介入过程；
- 除雅培外，国内正在研发的有NeoVas（韩雅玲院士团队）、Firesorb（高润林院士团队）、Xinsorb（葛均波院士团队）等，目前处于不同阶段的临床研究中。

Molecular Weight (Mn) and Mass Loss: Resorption by 36 Months



数据来源：智银资本

2.2

雅培Absorb：全球首款可降解血管支架，突然“隐晦退市”

- 作为全球首款全吸收式生物血管支架，雅培的Absorb BVS于2011年获得CE批准，2016年获得FDA批准，2017年9月14日因“商业原因”全球停止销售。
- ABSORBChina三年的临床结果显示，Absorb BVS在靶病变失败率（TLF）和支架内血栓（ST）发生率这两项指标上与XIENCEV支架相似。

euro
PCR

Clinical Composite and Component Endpoints at 3 Years

	Absorb BVS (N=238)	XIENCE V (N=237)	P-Value
Composite Endpoints			
DoCE (TLF) 靶病变失败率	5.5% (13/236)	4.7% (11/235)	0.68
PoCE (DMR)	11.9% (28/236)	11.9% (28/235)	0.99
TVF	6.8% (16/236)	6.8% (16/235)	0.99
MACE	6.4% (15/236)	5.1% (12/235)	0.56
Individual Component Endpoints			
All-cause death	0.8% (2/236)	2.6% (6/235)	0.18
Cardiac death	0.4% (1/236)	1.3% (3/235)	0.37
All MI*	3.4% (8/236)	2.1% (5/235)	0.40
TV-MI*	2.5% (6/236)	0.9% (2/235)	0.28
All revascularization	10.2% (24/236)	8.9% (21/235)	0.65
ID-TLR	4.2% (10/236)	2.6% (6/235)	0.31

DoCE=device-oriented composite endpoint (cardiac death, TV-MI*, or ID-TLR); PoCE=patient-oriented composite endpoint (all-cause death, all MI*, or any revascularization); TVF (cardiac death, all MI*, or ID-TVR); MACE (cardiac death, all MI*, or ID-TLR); * CK-MB > 5x ULN for periprocedural PCI MI

euro
PCR

Scaffold/Stent Thrombosis at 3 Years

支架内血栓/ST

	Absorb BVS (N=238)	XIENCE V (N=237)	P-Value
All (0-1095 days)	0.9% (2/235)	0.0% (0/229)	0.50
Definite	0.4% (1/235)	0.0% (0/229)	1.00
Probable	0.4% (1/235)	0.0% (0/229)	1.00
Early (0-30 days)	0.4% (1/238)	0.0% (0/236)	1.00
Late (31-365 days)	0.0% (0/237)	0.0% (0/232)	1.00
Very Late (366-730 days)	0.4% (1/236)	0.0% (0/229)	1.00
Very Late (731-1095 days)	0.0% (0/234)	0.0% (0/229)	1.00

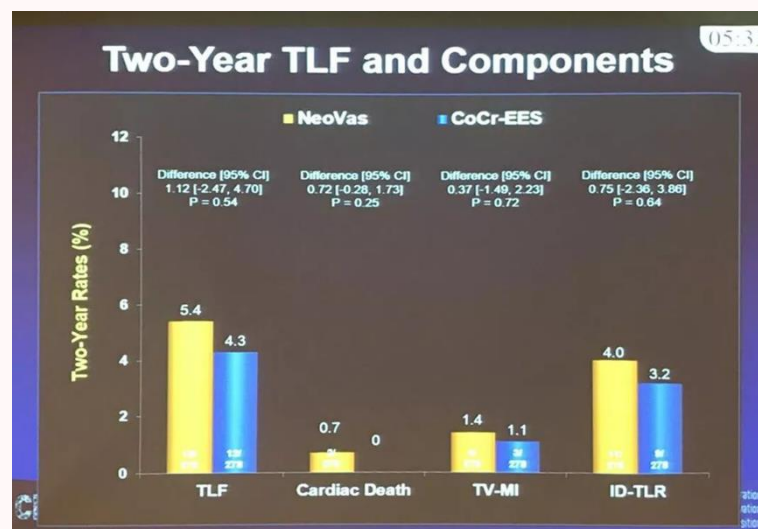
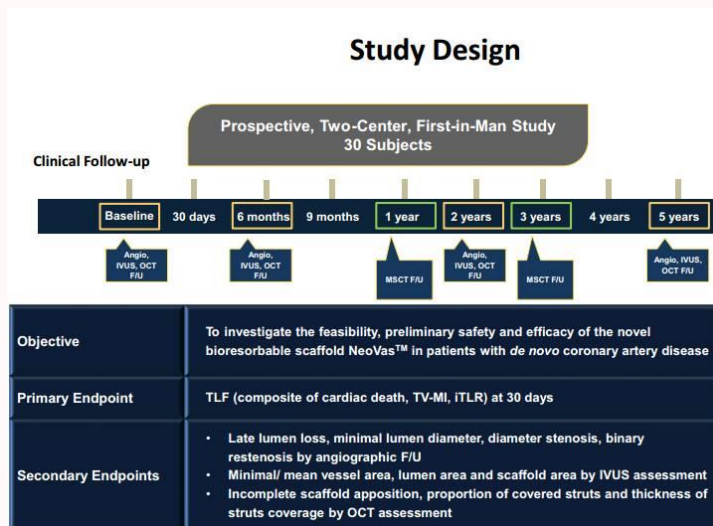
There were 1 probable, subacute ST on day 15 and 1 definite, very late ST on day 622 in the Absorb BVS arm. Post-dilatation was not performed during the index procedure in both cases, and post-procedural MLDs revealed substantial scaffold under-expansion.

数据来源：EuroPCR 2017，智银资本

2.3

乐普医疗NeoVas：国内进展最快，有望2018年内上市

- 2017年8月，CFDA受理了乐普医疗的“全降解聚合物基体药物（雷帕霉素）洗脱支架系统”（NeoVas）的医疗器械注册申请，并按照《创新医疗器械特别审批程序》进行注册审批，予以优先办理。
- NeoVas两年临床数据显示，其在**靶病变失败(TLF)**、**所有心肌梗死(All MI)**、**死亡(各类原因)**等因素上均优于对照组CoCr-EES。

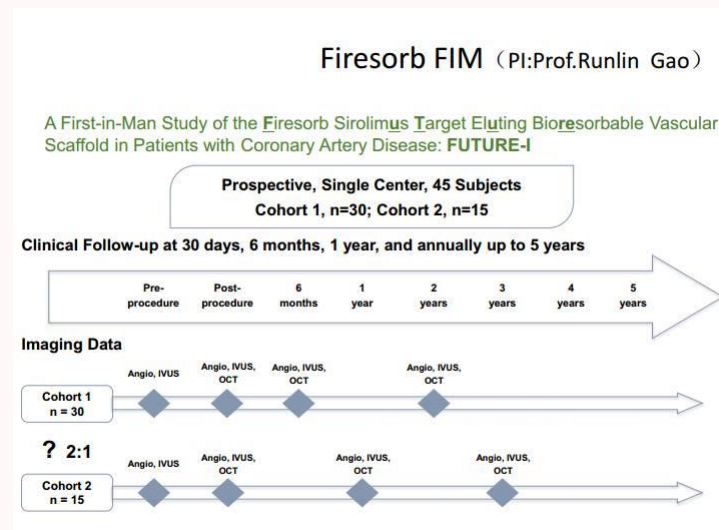


数据来源：CIT 2018，智银资本

2.4

微创医疗FireSorb：创新靶向支架，I期临床表现突出

- 微创医疗的“生物可吸收雷帕霉素靶向洗脱冠脉支架系统”（Firesorb）于2016年6月通过CFDA审查，进入创新医疗器械特别审批程序。
- Future-I临床研究显示，30天、6个月、1年和2年主要终点靶病变失败率（TLF）发生率均为0%，患者水平复合终点（包括死亡、心肌梗死及血运重建）发生率为2.2%，全因死亡、靶血管MI及支架内血栓发生率均为0%。



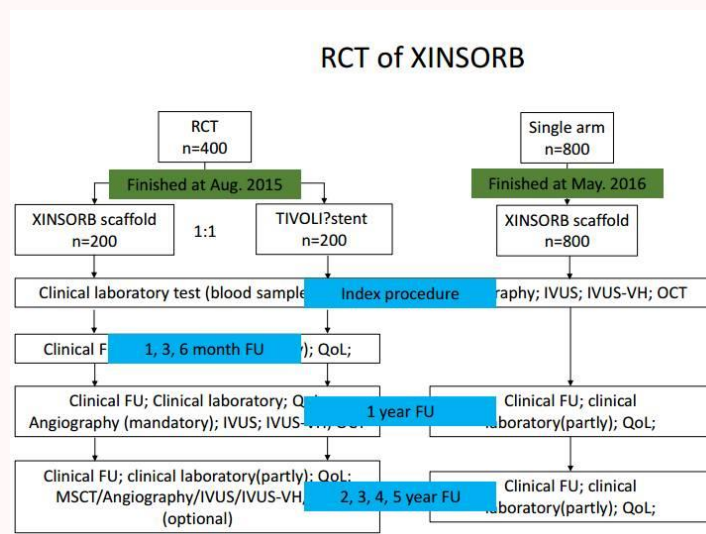
数据来源：CIT 2018，智银资本

2.5

华安生物Xinsorb：研发最早，国内首例BRS支架人体置入

- 山东华安与葛均波院士团队合作研发的全降解冠脉雷帕霉素洗脱支架（Xinsorb）也于2016年6月通过CFDA审查，进入创新医疗器械特别审批程序。
- 继2013年9月完成我国首例Xinsorb支架的人体置入后，随机对照研究（RCT）随访一年数据显示，Xinsorb支架用于治疗简单冠脉病变，能有效抑制内膜增生，维持植入部位管腔通畅，展示出与TIVOLI金属DES相似的安全有效性。

	XINSORB (N=39)	TIVOLI® (N=36)	P-Value
Lesion location (%)			
- LAD	21 (53.8%)	14 (38.9%)	0.45
- LCX	6 (15.4%)	6 (16.7%)	
- RCA	12 (30.8%)	15 (41.7%)	
- Other	0	1 (2.8%)	
Lesion length (mm)	19.7 ± 0.31	21.1 ± 0.41	0.61
RVD (mm)	3.00 ± 0.39	2.99 ± 0.60	0.93
MLD (mm)	0.66 ± 0.51	0.74 ± 0.72	0.62
%DS	77.9 ± 16.3	77.2 ± 20.0	0.88



数据来源：OCC 2017，智银资本

2.6

对比分析：微创Firesorb表现突出，乐普NeoVas有望获首证

- 微创Firesorb**临床表现较突出**，但受限于样本量和随访时间，**尚需长期观察研究**；
- 乐普NeoVas有望成为国内**第一个**获批的高分子可降解血管支架。

	NeoVas	Firesorb	Xinsorb	Absorb (已退市)	XIENCE
厂家	乐普	微创	华安	雅培	雅培
类型	高分子BRS	靶向高分子BRS	高分子BRS	高分子BRS	主流DES
样本量	276	45 (FIM)	400	1322	686
随访时间/年	2	1	1	3	3
靶病变失败率 (TLF)	5.4%	0	5.7%	13.4% (前3年为7.0%)	10.4% (前三年为6.0%)
靶病变重建率 (TLR)	4.3%	-	5.7%	-	-
支架内血栓 (ST)	0.7%	0	2.9%	2.3%	0.7%
所有心肌梗死 (All MI)	1.8%	0	-	10.2%	7.6%
其中：靶血管心肌梗死 (TV-MI)	1.4%	0	-	8.6%	5.9%
全因死亡	1.1%	0	0	3.1%	3.4%
其中：心源性死亡	0.7%	0	0	1.4%	1.2%

数据来源：CIT2018，J Am Coll Cardiol，智银资本

1

行业概述：市场前景好

2

高分子类：充分竞争，临床取胜

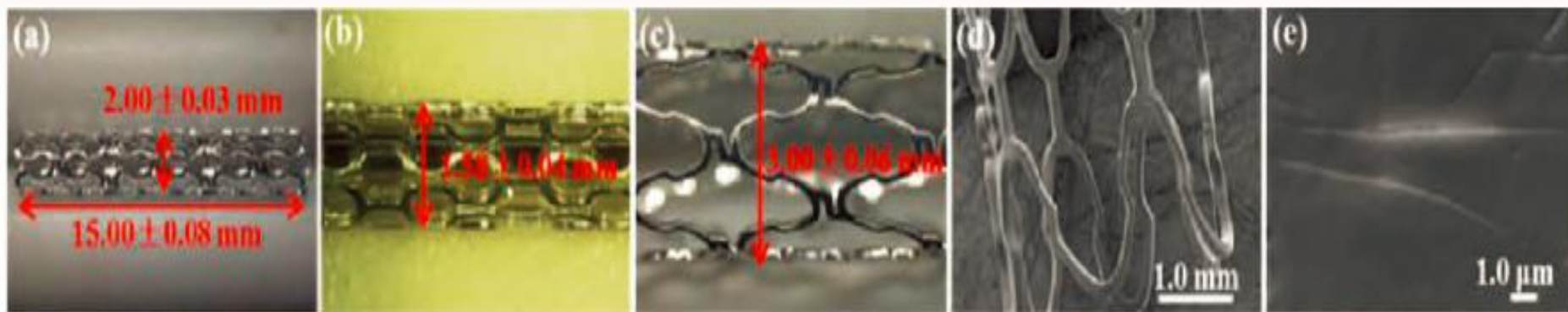
3

金属类：镁合金支架已过CE认证

3.1

金属可降解支架

- 鉴于高分子材料的机械强度、代谢产物和操作技术等问题，金属材料的可降解支架开始进入BRS的研究范围（部分学者将其定义为第五代可降解支架）；
- 基于不同金属材质，可分为：镁合金支架、铁合金支架和锌合金支架等，其普遍存在的问题是金属在体内的降解速度过快（相较于高分子材料）；对于不同材质的合金，其还存在该类金属特性的问题（例如：镁的降解速度最快、铁容易产生铁锈）；
- 综合来看，金属可降解支架的研发进度较慢，除Biotronik的产品已完成充分大量的临床试验外，国内的普遍处于临床前研究阶段。

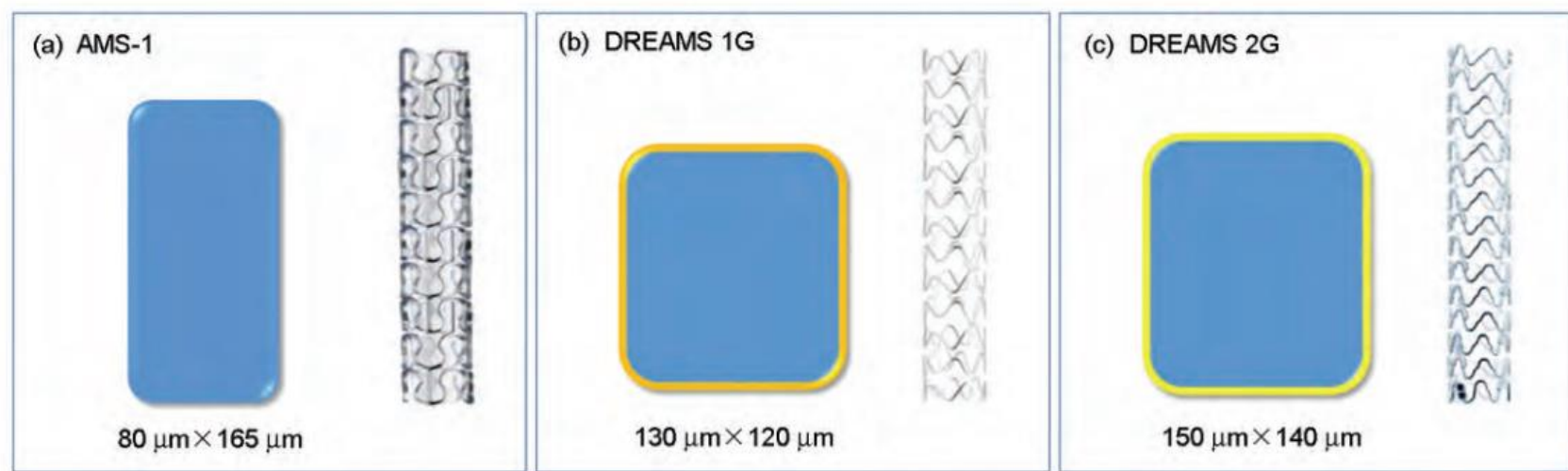


数据来源：智银资本

3.2.1

国际镁合金研发前沿：DREAMS 2G（德国Biotronik）

- 德国Biotronik公司的WE43镁合金全降解血管支架，开展工作最早，也最成熟；
- 其镁合金血管支架经历了裸支架(AMS-1)到紫杉醇药物洗脱支架(DREAMS 1G)再到雷帕霉素药物洗脱支架(DREAMS 2G)不同阶段的发展；
- 其DREAMS 2G支架已于**2016年获CE认证**，**2018年于中国香港上市**。



数据来源：Campos C M, Muramatsu T, Iqbal J, et al. Bioresorbable drug-eluting magnesium-alloy scaffold for treatment of coronary artery disease [J]. Int. J. Mol. Sci., 2013, 14: 24492；智银资本

3.2.2

Biotronik临床试验：生物相容性良好，但降解速率有待控制

- 从Biotronik临床实验结果可以看出，镁合金支架的降解产物具有**良好的生物相容性**，即在**体内不会产生慢性炎症**，且**血管内膜增生率低**；
- **但其降解速率有待进一步控制**，以满足血管逐渐重建过程中所需要的径向支撑力

时间	试验项目	样本量	样本特征	随访时间	主要结果
2007	PROGRESS-AMS	63	冠脉上有单一病变的患者	6-12月	4个月后局部缺血引起的血运重建率为23.8%，1年后靶病变部位血运重建率为45%，支架内晚期管腔丢失为 (1.08 ± 0.49) mm；无心肌梗死、亚急性和慢性血栓及死亡发生。
2013	DREAMS 1G BIOSOLVE-I	46	有症状的具有新生冠脉损伤的患者	第1、6、12月	与AMS相比，靶病变部位血运重建率显著降低(4.7% vs 26.7%)，晚期腔内损失 (0.65 ± 0.5) mm (6个月)、 (0.52 ± 0.39) mm(12个月)都比AMS的 (1.08 ± 0.49) mm要小。
				第24、36个月	24个月靶病变失效率为6.8%，12~24个月没有再发生靶病变失效，3年内没有发生任何死亡和支架血栓。
2016	DREAMS 2G BIOSOLVE-II	123	冠心病患者	6个月	支架段血管平均晚期管腔丢失为0.27mm，血管造影发现20/25位血管具有舒缩能力；术后支架面积为 6.24mm^2 ，6个月时支架面积为 6.21mm^2 ，内膜增生极少；
				12个月	12个月后与6个月结果一致，支架段血管晚期管腔丢失与支架内晚期管腔丢失略低，但无统计学差异。支架植入后6个月与12个月间没有更多病人出现靶病变部位血运重建，支架内也没有发现确定的和疑似的血栓。

数据来源：Biotronik官网，智银资本

3.2.3

国内镁合金研究现状：MgZnYNd有望成为最快&最好

- 从技术特点来看，江苏沔沅的镁合金支架在降解速度、力学强度、细胞亲和力等方面都具备明显优势；
- 从研发进度来看，三个产品均处于临床前，但MgZnYNd有望第一个申报临床；

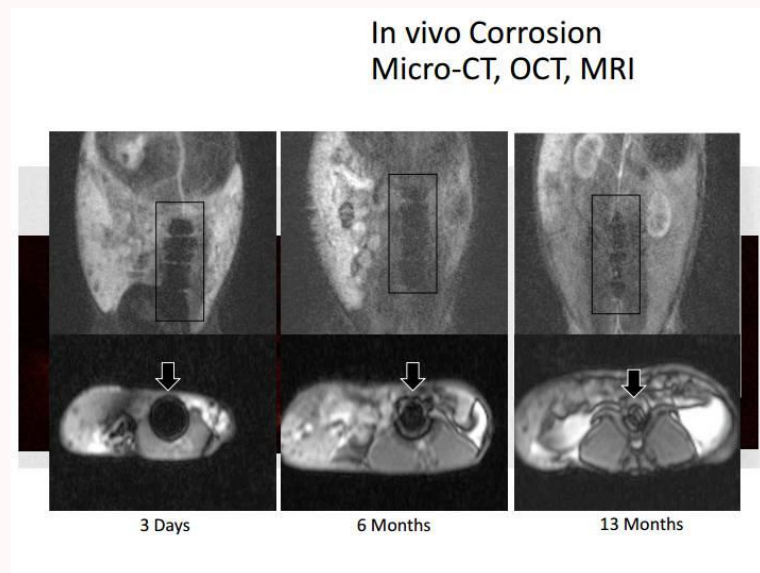
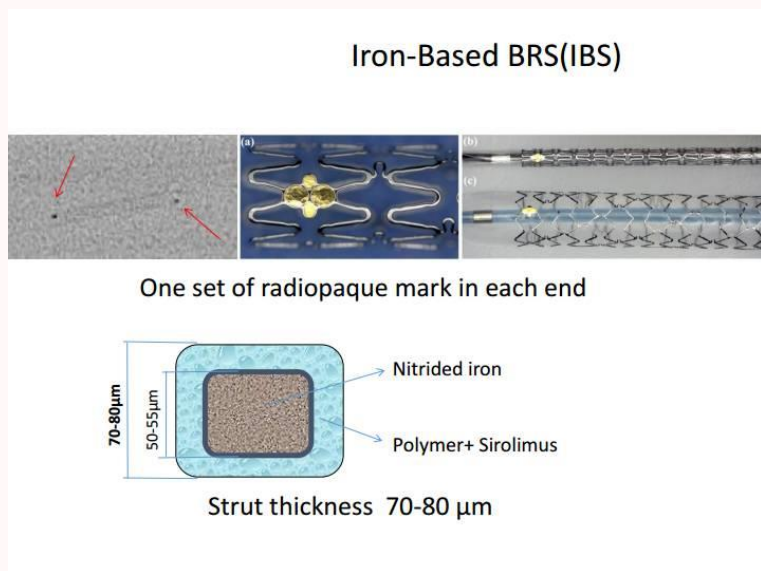
镁合金材料	研发主体	产品特点	研发进度
AZ31镁合金	中科院金属所杨柯研究员课题组	AZ31镁合金支架在兔主动脉中完全降解所需时间为104.5d，但在兔主动脉中2个月内便失去支撑作用。	动物实验
JDBM-2	上海交通大学	JDBM系列镁合金具有良好的生物相容性和耐腐蚀性能，同时可在含Cl介质中均匀腐蚀降解。	动物实验
MgZnYNd	北京大学、郑州大学、江苏沔沅	在猪冠状动脉植入预实验中，支架植入1、3、6个月后，血管通畅性良好，内皮化情况良好，血管平滑肌增生较少，炎症反应不明显。	注册申请

数据来源：镁合金全降解血管支架研究进展[J].金属学报,2017,53(10):1153-1167；智银资本

3.3

铁合金支架&锌合金支架：具备潜力，尚需更深入的研究

- 铁合金支架具有较好的机械性能，但其降解过程中可能会导致体内局部炎症反应，故降解速度应控制在1年左右，以避免铁锈等腐蚀引起问题。
- 除镁合金和铁合金支架外，**锌合金支架的降解速度更可控**；若将锌与铁结合制成特殊合金，或可成为更优的潜力选择。



数据来源：OCC 2017，智银资本

免责声明

1. 本报告仅供智银资本（以下简称“本公司”）的客户使用，本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户；
2. 本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请；
3. 客户应当认识到有关本报告的相关推荐等只是研究观点的简要沟通，需以本公司<http://www.sz-zhiyin.com>/网站刊载的完整报告为准；
4. 本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告；
5. 客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突，不应视本报告为作出投资决策的惟一因素。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问；
6. 在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任；
7. 若本报告的接收人非本公司的客户，应在基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前咨询独立投资顾问；
8. 本报告的版权归本公司所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。

Thank You



公司官网



微信公众号



智银资本
ZhiYin Capital

<http://www.sz-zhiyin.com>