

受理号：JQZ2100198

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：抗栓塞脑保护装置

产品英文（原文）名称：Sentinel Cerebral
Protection System

产品管理类别：第三类

申请人名称：波士顿科学公司

Boston Scientific Corporation

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.....	5
三、 临床评价概述.....	8
四、 产品受益风险判定.....	11
综合评价意见.....	16

基本信息

一、申请人名称

波士顿科学公司 Boston Scientific Corporation

二、申请人住所

300 Boston Scientific Way Marlborough, MA 01752 USA

三、生产地址

2546 First Street Propark El Coyol, Alajuela, COSTA RICA

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由一根带有可释放的近端滤器和远端滤器的 6F 导管、一个连接鞘管、以及一个手柄组件。电子束灭菌，一次性使用。

(二) 产品适用范围

该产品预期在经导管主动脉瓣膜置换术期间使用，用于捕获并移除血栓/组织碎片。产品滤器需放置于头臂动脉直径 9-15mm 处，左颈总动脉直径 6.5-10mm 处。

(三) 型号/规格

CMS15-10C-US

(四) 工作原理

脑保护器是一种经皮输送的双滤器保护器械，用于捕获并移除经导管主动脉瓣膜置换术中脱落的碎片。脑保护器系统利用输送到头臂动脉的一个滤器（近端滤器）和输送到左颈总动脉的另一个滤器（远端滤器）发挥作用。手术完成后，滤器和碎片被重新放入导管并从患者体内取出。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

申请人提供了产品性能研究资料以及产品技术要求的研究。

产品技术要求中各指标参考了相关的国家、行业标准，包括：

YY 0285.1-2017、GB/T 1962.1-2015 和 GB/T 1962.2-2001 等。产

品技术要求研究和性能研究分别见表 1 和表 2。

表1 产品技术要求研究列表

	研究项目	验证结论
	滤器性能	
01	尺寸	合格
02	无泄漏	合格
03	导丝兼容性	合格
04	尖端偏转角度	合格
05	扭转性	合格
06	模拟使用	合格
07	抗扭结	合格
08	头端柔韧性	合格
09	峰值拉力	合格
10	释放力/回收力	合格
11	滤器的外观	合格
12	滤膜强度	合格
	导管性能	
01	外表面	合格
02	座	合格
03	末端头端	合格

	研究项目	验证结论
04	尺寸	合格
05	耐腐蚀性	合格
	微粒污染	
01	微粒污染	合格

表2 产品性能研究列表

	研究项目	验证结论
	过滤器性能	
01	尺寸	符合要求
02	无泄漏	符合要求
03	导丝兼容性	符合要求
04	尖端偏转角度	符合要求
05	扭转性	符合要求
06	模拟使用	符合要求
07	抗扭结	符合要求
08	头端柔韧性	符合要求
09	峰值拉力	符合要求
10	释放力/回收力	符合要求
11	滤膜强度	符合要求
	导管性能	
01	尺寸	符合要求
02	耐腐蚀性	符合要求
	微粒污染	
01	微粒污染	符合要求

(二) 生物相容性

申请人依据 GB/T 16886.1-2011 对成品中与患者接触的材料进行了生物相容性评价，所评价材料为与循环血液短期接触 (<24 小时)，申请人提交了以下生物学试验报告，试验结果均满足要求。

试验名称	试验结果
细胞毒性	通过
致敏	通过
皮内反应	通过
急性全身毒性	通过
热原	通过
溶血	通过
凝血	通过
血栓形成	通过

(三) 灭菌工艺研究

产品为电子束灭菌，无菌保证水平为 10^{-6} ，申请人依据相关标准对产品进行了灭菌确认，提交了相应的灭菌验证报告。

(四) 产品有效期和包装

产品为一次性使用，货架有效期为二年。申请人提供了产品稳定性验证报告，以及包装稳定性验证报告，含运输条件下的稳定性验证。

(五) 动物研究

申请人提供了申报产品的前代产品基于猪体内模型开展的动物研究资料。申报产品与前代产品相比，改变控制手柄、近端滤器支撑管角度、外鞘管材料、释放丝涂层、凹槽连接管位置。经评估，申报产品无需重新开展动物研究。该研究对共计 4 只动物按照临床使用预期对器械展开研究，研究结果显示，全部动物均存活，研究过程中未出现任何并发症，器械可按预期释放和回收，所有动物均无可归因于研究程序或器械的不良事件，器械的滤器内含有微小血块等，产品符合预期使用要求。

三、临床评价概述

申请人通过境外临床试验路径开展临床评价。该项境外临床试验采用前瞻性、多中心、单盲、随机、对照的试验设计，在美国和德国的 19 家临床研究中心开展临床试验。

该境外临床试验入组受试者共 363 例，随机分为试验组（n=121 例）、对照组（n=119 例）和安全组（n=123 例），三个组之间在各项基线临床特征方面具备可比性。

该项研究为以术后 30 天内包含所有死亡、所有卒中和术后 72 小时或出院前（以先发生时间为准）3 期急性肾损伤在内的主要不良心脑血管事件（MACCE）发生率为主要安全性终点。基于意向性治疗集（ITT 集）分析，试验组患者和安全组患者中

术后 30 天 MACCE 发生率为 7.3%，其单侧 95% 置信区间上限为 10.7%，低于预先设定的目标值 18.3%，主要安全性终点假设达成 ($P < 0.0001$)；基于按最劣原则填补后的 ITT 人群分析得到的术后 30 天 MACCE 事件发生率为 7.4%，其单侧 95% 置信区间上限为 10.7%，显著低于目标值 18.3%，主要安全性终点假设达成 ($P < 0.0001$)。

该境外临床试验以相比对照组，治疗组术后 2-7 天通过磁共振弥散加权成像 (DW-MRI) 评估的脑部受保护区域内新病灶总体积中位数的减少为主要有效性终点。主要有效性终点同时评估了统计学上的优效性和观察到的临床治疗效果。基于 ITT 集和 PPS 集分析的试验组和对照组受试者在术后 2-7 天内通过 DW-MRI 评估的脑部受保护区域内新病灶总体积的中位数分别为 102.8mm^3 vs 178mm^3 (试验组相比对照组减少 42.2%) 和 118.7mm^3 vs 181.9mm^3 (试验组相比对照组减少了 34.8%)，该结果达到了预先设定的临床成功标准 (减少 $\geq 30\%$)。然而，组间比较未发现试验组和对照组在主要有效性终点上存在显著统计学差异。

除了上述主要安全性终点和主要有效性终点以外，该境外临床试验还对通过 SENTINEL 脑保护器捕获的碎片进行了组织病理学和组织形态学分析。结果显示：在 99% 的受试者体内均

能捕获到碎片；最常见的碎片类型为带有组织或异物的急性血栓（占 98%），其次为动脉壁组织（96%）、瓣膜或钙化组织（70%）、异物（35%）和心肌组织（17%）；在捕获碎片直径上，各种颗粒大小的碎片均能被捕获到，每 4 例受试者中就有 1 例可捕获到平均 25 块直径 $\geq 0.5\text{mm}$ 的碎片，在一半以上 ($>50\%$) 的受试者中均可捕获到直径 $\geq 1\text{mm}$ 的碎片。此外，基于 ITT 集分析发现：TAVR 术中使用和未使用 SENTINEL 脑保护器的受试者中住院期间卒中发生率分别为 4.9% 和 8.4%（使用 SENTINEL 脑保护器的受试者相比未使用者下降 41.7%），试验组和对照组受试者术后 30 天内卒中发生率分别为 4.3% 和 9.1%（试验组受试者相比对照组受试者下降 52.7%）。

术后 2-7 天通过磁共振弥散加权成像 (DW-MRI) 评估的脑部受保护区域内新病灶总体积中位数的减少在组间未发现显著优效性，试验组均值及中位数均低于对照组，且达成了观察到的新病灶总体积中位数相对降幅不低于 30% 的假设。术后 30 天内包含所有死亡、所有卒中和术后 72 小时或出院前（以先发生时间为准）3 期急性肾损伤在内的主要不良心脑血管事件 (MACCE) 发生率的单侧 95% 置信区间上限为 10.7%，低于预先设定的目标值 18.3%。组织病理学评估证实能够在 99% 的受试者中捕获到脱落的碎片。与对照组相比，试验组出现卒中的

受试者中具有更低的病灶体积、更少的病灶数量和更低的严重卒中发生率。使用 SENTINEL 器械行 TAVR 术后血管损伤并发症发生率为 0.4%，器械输送成功率为 99.6%。申请人对境外上市后临床文献的汇总分析也显示，申报产品临床应用中，在降低 TARV 术后 30 天死亡率、卒中发生率、大出血、严重肾损伤和严重血管并发症方面可能给患者带来获益。申报产品临床试验及境外上市后文献中均无证据显示在预期适用范围下的正常使用中申报产品可能产生额外的临床风险，且产品不宣称可降低卒中发生或卒中严重程度等相关的临床效果，故认为申报产品风险受益可接受。综上，临床评价资料符合技术审评要求。

四、产品受益风险判定

本产品预期在经导管主动脉瓣膜置换术期间使用，用于捕获并移除血栓/组织碎片。申请人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，认为该产品的上市为适用人群带来的受益大于风险。为保证用械安全，在说明书中提示以下信息：

（一）产品适用范围

该产品预期在经导管主动脉瓣膜置换术期间使用，用于捕获并移除血栓/组织碎片。产品滤器需放置于头臂动脉直径 9-15mm 处，左颈总动脉直径 6.5-10mm 处。

(二) 警告及注意事项

1. 警告信息

(1) 在使用之前, 请仔细阅读全部说明和标签。请遵守说明中提到的所有警告、注意和注意事项。否则可能导致患者出现并发症。

(2) 参见与 SENTINEL 脑保护器配套使用的任何介入装置的随附使用说明, 以了解其预期用途、规格、警告和注意事项。

(3) 须按照标准医疗规程进行相应的术前和术后抗血小板/抗凝治疗。

(4) 使用前, 应检查包装和产品是否有损坏迹象。请勿使用损坏的产品或包装已损坏的产品。

(5) 在没有正确的 X 光透视指导或在遇到阻力的情况下, 在确定原因之前, 不得推进或收回 SENTINEL 脑保护器。在存在此类阻力的情况下推进, 可能导致碎片栓塞、血管损伤和/或器械损坏。

(6) 建议在引入 SENTINEL 脑保护器之前评估右桡动脉或肱动脉的通畅性。

(7) 建议在使用器械前对患者进行桡动脉或肱动脉闭塞检查。

(8) 切勿在左桡动脉或左肱动脉通路中使用该器械。

(9) 切勿将 SENTINEL 脑保护器用于向患者输送任何类型的液体，例如造影剂、肝素化生理盐水等，否则存在空气栓塞的风险，以及损害器械性能。

(10) 在初始放置后，尽量减少 SENTINEL 脑保护器的移动，并将患者的右臂稳定在其身旁。过度移动滤器可能导致碎片栓塞、血管损伤和/或器械损坏。

(11) 切勿将滤器在先前修复过的动脉、用于透析的动脉或房室瘘内展开。

(12) 在 X 光透视下观察 SENTINEL 脑保护器，并监测患者，以确认滤器没有被碎片堵塞而导致血流缓慢或无血流的情形。如果滤器被堵塞或血流减小，则应收回滤器（参见术中使用-收回）。

(13) SENTINEL 脑保护器的留置时间不得超过 90 分钟，否则可能发生阻塞，导致血流缓慢或无血流。

(14) 若不能充分关闭冲洗孔（前手柄、后手柄），则可能导致空气栓塞。

(15) 切勿使用尺寸小于或大于所选血管直径的滤器，否则可能导致血管壁贴附不充分或滤器未完全展开（参见尺寸指南）。

(16) 切勿对 SENTINEL 脑保护器施加太大的力量，否则可能导致远端碎片栓塞，以及血管损伤和/或器械损坏。

2. 注意事项

(1) 切勿用力弯曲 SENTINEL 脑保护器的连接鞘管或改变其形状，否则可能导致器械损坏。

(2) 若使用 TAVR 输送系统，而非设计用于通过带鞘管或卷曲结构的瓣架跨过主动脉弓的系统，则可能会导致器械干扰或纠缠。

(3) 硬度过硬的导丝可能改变连接鞘管弯曲的形状，使左颈总动脉插管困难。

(4) 使用中段为弹簧圈的导丝可能会影响导丝移动。

(5) SENTINEL 脑保护器弯曲不当可能会损坏导管。

(6) 切勿重复灭菌或重复用于其他血管或患者。

(7) 其它信息详见产品使用说明书

(三) 禁忌证

(1) 切勿用于对抗凝治疗和抗血小板治疗禁忌的患者。

(2) 切勿用于已知对镍钛过敏的患者。

(3) 切勿用于过度弯曲的血管。

(4) 切勿用于未经治疗的出血性疾病患者。

(5) 切勿用于右上肢血流受损的患者。

(6) 切勿用于左颈总动脉或头臂动脉狭窄 $>70\%$ 的患者。

(7) 切勿用于头臂动脉或左颈动脉明显狭窄、扩张、有夹

层，或主动脉口或距离主动脉口 3cm 内有动脉瘤的患者。

综合评价意见

本申报产品属于同品种首个医疗器械。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 739 号）、《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）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。

2022 年 10 月 17 日

