受理号：JQZ2000564

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：经导管主动脉瓣膜系统

产品英文（原文）名称：Medtronic CoreValve Evolut PRO System

产品管理类别：第三类

申请人名称：MEDTRONIC INC. 美敦力公司

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 7
三、临床评价概述.....14
四、产品受益风险判定.....18
综合评价意见.....19

基本信息

一、申请人名称

MEDTRONIC INC. 美敦力公司

二、申请人住所

710 Medtronic Pkwy. Minneapolis, MN USA 55432

三、生产地址

1) Medtronic Mexico S. de R.L. de CV Av. Paseo Cucapah, 10510 El Lago, C.P. 22210 Tijuana, Baja California MEXICO

2) Medtronic Ireland Parkmore Business Park West Galway Ireland

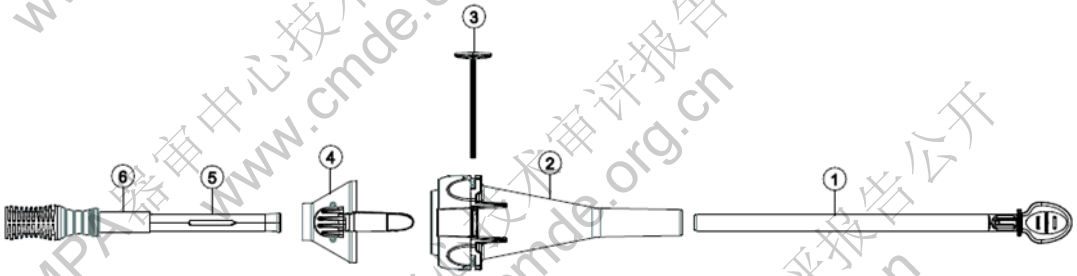
技术审评概述

一、产品概述

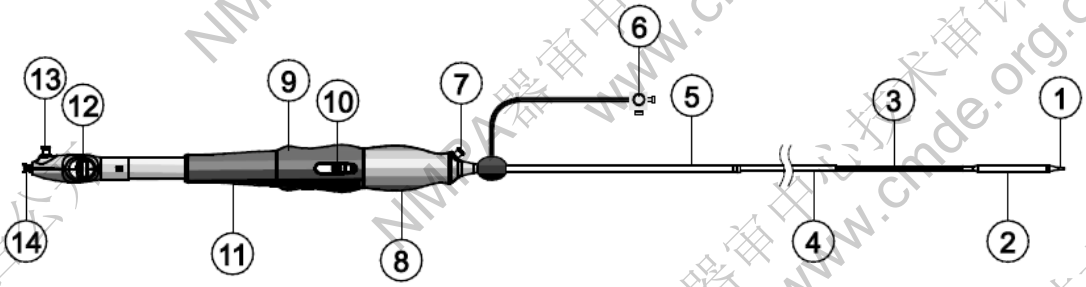
（一）产品结构及组成

经导管主动脉瓣膜系统是一种可回收式、经导管植入的主动脉瓣膜置换系统，由经导管植入的人工心脏瓣膜（主动脉瓣膜）、带有手柄的输送导管系统，及将人工生物瓣膜装入输送导管系统的压缩装载系统组成。人工心脏瓣膜的瓣叶和内裙边由单层猪心包膜制成，由缝线缝合固定在镍钛合金支架上，人工心脏瓣膜的外层还有一个有猪心包组织制成的外裙边。人工心脏瓣膜经化学液体灭菌，输送系统和装载系统经环氧乙烷灭菌。产品一次性使用，主动脉瓣膜货架有效期22个月，输送导管系统和压缩装载系统货架有效期2年。

a) 主动脉瓣膜



b) 压缩装载系统



c) 输送导管系统

（二）产品适用范围

经导管主动脉瓣膜系统适用于经心脏团队（包括心脏外科医生）评估为外科手术高危或更高危的（例如，胸外科医师协会手术风险评分≥8％或 30 天时死亡率风险≥15％）有症状的钙化性重度主动脉瓣狭窄患者。

（三）型号/规格

表 1 规格型号

部件	型号规格
主动脉瓣膜	EVOLUTPRO-23-US，EVOLUTPRO-26-US，EVOLUTPRO-29-US
输送导管系统	ENVPRO-16-US
压缩装载系统	L-ENVPRO-16-US，L-ENVPRO-1623-US

表 2 产品型号规格及各部件对应关系

产品名称	经导管主动脉瓣膜系统	
组件名称		
主动脉瓣膜	EVOLUTPRO-23-US	EVOLUTPRO-26-US EVOLUTPRO-29-US
输送导管系统	ENVPRO-16-US	
压缩装载系统	L-ENVPRO-1623-US	L-ENVPRO-16-US

（四）工作原理

经导管主动脉瓣膜采用介入治疗方法，用于自体心脏瓣膜的主动脉瓣置换。使用时在医学影像设备的监控下，通过建立好的血管通路将输送系统推送至预期位置，操作输送器手柄完成瓣膜的释放及回撤，释放后的主动脉瓣膜通过瓣架的径向支撑力将瓣膜固定在主动脉瓣环处，代替功能退化的自体瓣膜，构建正常的血流通道。主动脉瓣膜可重新捕获、重新定位和重新释放。

二、临床前研究概述

（一）产品性能研究

1.产品技术要求研究

序号	研究项目		验证结果
1	主动脉瓣膜	金属瓣架材料	通过
		显微结构	通过
		相变温度	通过
		腐蚀敏感度	通过
		外观	通过
		尺寸	通过
		流体动力学	通过
		瓣膜耐久性	通过
		瓣架疲劳	通过
		抗移位性能	通过
		植入短缩率	通过
		径向支撑力	通过
		慢性外向力	通过
		可视性/X 线可探测性	通过
		主动脉瓣膜瓣架外径损失-回收后	通过
		主动脉瓣膜组织检查-回收后	通过
		主动脉瓣膜瓣架检查-回收后	通过
		热皱缩温度	通过

		戊二醛残留	通过
		重金属	通过
		无菌	通过
		细菌内毒素	通过
2	压缩装载系统	外观	通过
		尺寸	通过
		兼容性	通过
		装载工具功能性	通过
		酸碱度	通过
		还原物质	通过
		重金属含量	通过
		蒸发残渣	通过
		紫外吸收度	通过
		环氧乙烷残留量	通过
		无菌	通过
		细菌内毒素	通过
3	输送导管系统	外观	通过
		尺寸	通过
		耐腐蚀性	通过

		拉伸强度	通过
		圆锥接头	通过
		射线可探测性	通过
		尖端构型	通过
		推送性	通过
		释放性能	通过
		止血性	通过
		扭转强度	通过
		回收力	通过
		跟踪力	通过
		抗压强度	通过
		微粒污染	通过
		酸碱度	通过
		还原物质	通过
		重金属含量	通过
		蒸发残渣	通过
		紫外吸收度	通过
		环氧乙烷残留量	通过
		无菌	通过

		细菌内毒素	通过
4	系统模拟试验	兼容性	通过
		冲洗能力	通过
		主动脉瓣膜可靠释放	通过
		重新定位能力	通过
		装载后输送导管系统外观检查	通过

2.产品性能研究

瓣膜性能包括瓣架材料分析，瓣架相变温度，瓣架耐腐蚀性，瓣架尺寸，瓣架径向抗力，慢性径向外向力，植入短缩率植，瓣膜移位，MRI 兼容性，瓣膜材料组织单轴抗拉强度，热皱缩温度，瓣架疲劳，回收后瓣架外径损失和瓣膜完整性，瓣叶动力学，流体动力学（脉动流、静态前向流，稳态泄漏），流体动力学可视化，伯努利验证，加速疲劳测试，动态失效模型，植入后扩张。输送导管系统和压缩装载系统性能包括外观，尺寸，导丝兼容性，导管鞘兼容性，跟踪力，释放力，回收力，装载工具功能性，冲洗能力，瓣膜可靠连接及释放，重新定位能力，装载后输送系统目视检查，释放准确性，拉伸强度，抗压强度，手柄功能性，射线可探测性，止血性，抗扭结性，抗扭强度，导管耐腐蚀性，微粒污染。

（二）生物相容性

该产品包括主动脉瓣膜，输送导管系统和压缩装载系统。其中，瓣膜为植入器械，与循环血液长期接触；输送导管系统与循环血液短期接触；压缩装载系统不直接接触人体。按照 GB/T 16886.1 标准对所有部件分别进行了生物相容性评价，其中瓣膜在试验前按照说明书进行了压缩装载系统和输送导管系统的预处理。具体评价项目见下表：

评价项目	主动脉瓣膜	输送导管系统	压缩装载系统
细胞毒性	✓	✓	✓
迟发性超敏反应	✓	✓	
皮内刺激	✓	✓	
急性全身毒性	✓	✓	
溶血	✓	✓	✓
补体激活	✓		
凝血	✓	✓	
血栓形成	✓	✓	
植入实验	✓		
遗传毒性	✓		
亚慢毒性	✓		

（三）灭菌

该产品包括经导管主动脉瓣膜、输送导管系统压缩及压缩装载系统。其中瓣膜部分采用了化学液体戊二醛溶液灭菌，其余两部件采用了环氧乙烷灭菌。无菌保证水平可达 10^{-6}。以上部件均无菌提供，一次性使用，不可二次灭菌。其中瓣膜植入前需按照说明书进行漂洗，已提供戊二醛残留的验证报告，证实漂洗后的残留在人体安全范围内。输送导管系统和压缩装载系统的环氧乙烷残留量符合放行要求。

（四）产品有效期和包装

该产品包括经导管主动脉瓣膜、输送导管系统压缩及压缩装载系统。主动脉瓣膜在室温条件下经过了实时老化验证，输送导管系统及压缩装载系统经过了加速老化验证。上述老化试验均包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟试验。瓣膜的效期为 22 个月，输送导管系统及压缩装载系统的效期为 2 年。

（五）动物研究

该产品通过尤卡坦猪的动物学试验及尸体研究确认了产品性能及安全性。评价指标包括有效性指标（瓣膜的急性功能、输送系统的急性性能以及瓣膜的短期、中期和长期血液动力学

性能）和安全性指标（瓣膜的长期生物学反应）。试验结果表明，产品达到预期设计要求。

三、临床评价概述

该产品采用接受医疗器械境外临床试验途径提交临床评价资料。Evolut PRO 瓣膜整体沿用了前代产品 Evolut R 的瓣架、瓣膜组织、缝线设计，在此基础上增加外裙边设计，针对二者差异，进行了 Evolut PRO 的输送系统及压缩系统配合功能性、流体动力学、瓣周漏试验等研究，并开展了 Evolut PRO 临床试验研究。申请人提供了 Evolut PRO 的美国上市前临床试验数据、境外 FORWARD PRO 研究数据、STS/ACC TVT 登记数据、前代产品的上市前临床试验及上市后数据等临床资料。

（一）Evolut PRO 上市前临床试验研究

该研究采用前瞻性、单臂、多中心试验设计，评价 Evolut PRO 系统在重度症状性主动脉瓣狭窄且主动脉瓣置换术高危或更高危患者中的安全性和性能，入组受试者 60 例。

主要临床有效性终点是术后 30 天超声心动图检查无或痕量人工瓣膜反流的受试者百分比。次要临床有效性终点为 24 小时

至 7 天的器械成功率，术后 30 天平均人工瓣膜压差、主动脉瓣口面积、人工瓣膜反流程度。

主要安全性终点为术后 30 天全因死亡率和致残性卒中发生率。次要安全性终点为术后 30 天 VARC-2 复合安全性终点及各组成事件发生率。

基于术后 30 天超声心动图的中心实验室评估，72.4%受试者完全主动脉瓣反流流分级为无或痕量。整体器械成功率 80.8%。受试者在术后 30 天时，平均跨瓣压差和主动脉瓣面积分别为 6.4±2.1 mmHg 和 2.0±0.5 cm^2，与基线相比，平均主动脉瓣跨瓣压差降低、主动脉瓣面积增大，且术后 1 年改善仍能维持。术后随访 30 天、6 个月和 1 年，100.0%的受试者均未发生轻度以上人工瓣膜反流。

受试者术后 30 天全因死亡率为 1.7%、致残性卒中发生率为 1.7%；术后 30 天重大血管并发症、致命性或致残性出血、急性肾损伤和新起搏器植入的发生率分别为 10%、11.7%、1.7%和 13.7%。术后 6 个月和 1 年全因死亡率分别为 5.0%和 11.8%；术后 6 个月和 1 年致命性或致残性出血发生率均为 13.3%；术后 6 个月和 1 年致残性卒中发生率、重大血管并发症、急性肾损伤发生率均与术后 30 天时结果一致。

（二）FORWARD PRO 研究

该研究为前瞻性、单组、多中心、干预性的上市后研究，共纳入了症状性主动脉瓣狭窄的患者 638 例，其中 611 例受试者植入了 Evolut PRO。

该研究的主要目标是术后 30 天全因死亡率低于预设目标 5.5%。次要目标包括：出院时被评定为无或痕量完全主动脉瓣反流的受试者百分比；术后 24 小时至 7 天（出院前）的器械成功率；术后 24 小时至 7 天（出院前）、1 年、3 年和 5 年血流动力学性能指标（包括平均跨瓣压差、有效瓣口面积和人工瓣膜反流）、NYHA 心功能状态和生活质量评分较基线的变化；从入组至研究结束的 5 年期间 VARC-2 复合安全性终点及各组成事件发生率；术后 30 天时新永久性起搏器的植入率。

该研究已完成 1 年随访，预期随访至植入后 5 年。现有结果显示，术后 30 天患者全因死亡 Kaplan-Meier(K-M)率为 3.2%，显著低于目标值 5.5%，安全性结局可接受；致残性卒中发生率为 2.9%，非致残性卒中率为 1.0%；危及生命或致残性出血率为 3.3%；重大血管通路并发症发生率为 3.0%；冠状动脉阻塞发生率为 0.2%；II/III 期急性肾损伤发生率为 0.8%；无瓣膜血栓形成、心内膜炎或需要再次手术的瓣膜相关功能障碍病例。术后 30 天新永久性起搏器植入 K-M 率为 20.4%。术后 1 年时，K-M

全因死亡率为 9.7%；致残性卒中发生率为 4.6%，非致残性卒中率为 1.3%；危及生命或致残性出血率为 4.0%；重大血管入路部位和入路相关并发症发生率为 3.2%。

59.2%的患者在出院时被评定为无或痕量完全主动脉瓣反流，整体器械成功率为 78.1%。患者平均跨瓣压差从基线的 42.9±16.1mmHg 降至出院时的 7.9±4.7mmHg 和术后 1 年时的 8.5±4.4mmHg，有效瓣口面积从基线的 0.8±0.3 cm^2 增至出院时的 2.1±0.6 cm^2，术后 1 年时为 1.94±0.54 cm^2。心功能 NYHA I 级或 II 级的患者比率基线时为 35.7%，术后 30 天和 1 年时分别为 91.9%和 89.7%，大多数受试者相对于基线至少改善 1 级，77.9%的受试者从基线至 30 天改善，76.2%的受试者从基线至 1 年改善。生活质量 EQ-5D 指数评分和 EQ-VAS 评分均较基线有所改善。

此外，申请人提交的 TVT 登记数据显示，亚洲患者与非亚洲患者具有相似的人口统计学资料和临床特征。

综上，Evolut PRO 系统的临床数据显示瓣周漏/主动脉瓣返流显著降低，且同时延续了前代产品血流动力学表现，包括较大的有效开口面积和较低的跨瓣压差。全因死亡率、卒中、严重 TAVR 相关并发症的发生率临床可接受。经技术审评，申请人提供的临床评价资料符合目前的审评要求。

四、产品受益风险判定

该器械可为外科手术高危或更高危的有症状的钙化性重度主动脉瓣狭窄患者提供治疗，改善患者的血流动力学、缓解症状、改善心功能，提高生活质量；患者的全因死亡率、卒中、严重 TAVR 相关并发症的发生率与同类产品相似，临床可接受。在目前认知水平上，认为该产品上市带来的受益大于风险。

综合评价意见

本申报产品属于创新医疗器械（创新编号：CQTS1800056）。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 276 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。同时产品上市后继续进行 FORWARD PRO 研究的随访和 TVT 登记研究，评估产品远期安全性和有效性。

2021 年 12 月 20 日

医课汇 公众号 专业医疗器械资讯平台 WECHAT OF HLONGMED
hlongmed.com 医疗器械咨询服务 MEDICAL DEVICE CONSULTING SERVICES
医课培训平台 医疗器械任职培训 WEB TRAINING CENTER
医械宝 医疗器械知识平台 KNOWLEDG ECENTEROF MEDICAL DEVICE
MDCPP.COM 医械云专业平台 KNOWLEDG ECENTEROF MEDICAL DEVICE