

受理号：CQZ2101043

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：经导管人工肺动脉瓣膜系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：杭州启明医疗器械股份有限公司

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.....	6
三、 临床评价概述.....	10
四、 产品受益风险判定.....	16
综合评价意见.....	17

基本信息

一、申请人名称

杭州启明医疗器械股份有限公司

二、申请人住所

浙江省杭州市滨江区江陵路88号2幢3楼311室

三、生产地址

浙江省杭州市滨江区江陵路88号2幢2楼B区、3楼311室

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由肺动脉瓣膜和输送系统组成，其中输送系统包括输送导管系统和压缩装载系统。肺动脉瓣膜由自扩张镍钛合金支架、猪心包材质的瓣叶和裙体及缝合线组成。肺动脉瓣膜经化学液体灭菌，输送系统经环氧乙烷灭菌，一次性使用。

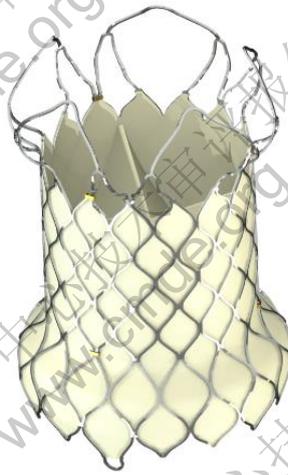


图1 肺动脉瓣膜

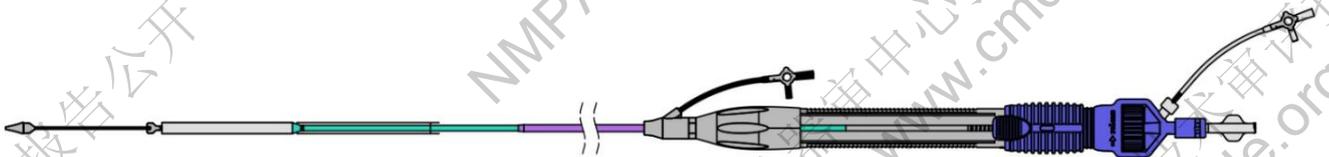


图2 输送导管系统

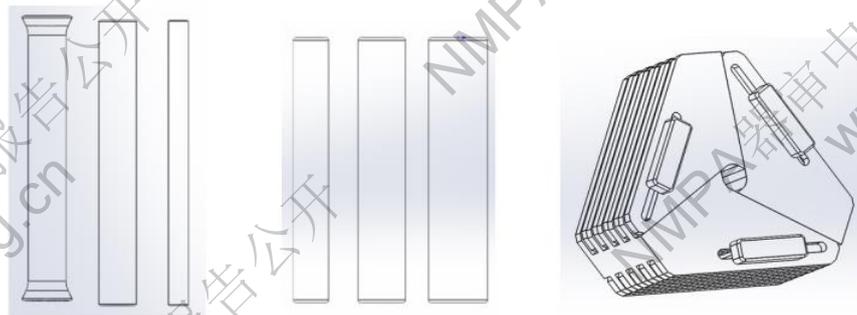


图3 压缩装载系统

(二) 产品适用范围

适用于严重肺动脉瓣反流 ($\geq 3+$) 的有自体右心室流出道的先心病术后患者 (年龄 ≥ 12 岁, 体重 $\geq 30\text{kg}$), 患者需经心内和心外科医生团队系统评估有肺动脉瓣置换手术指征, 但患者不能进行外科手术或为延迟患者下一次外科手术时间, 且患者病情适合采用本产品进行治疗, 患者解剖学结构能使用本产品 (如右心室流出道长度大于 20mm 、肺动脉主干长度大于 20mm 等, 详见说明书)。本治疗不能代替外科心脏直视手术。

(三) 型号/规格

表 1 型号规格

部件	型号	规格
肺动脉瓣膜	L24P	P24-20
		P24-25
		P24-30
	L26P	P26-20
		P26-25
		P26-30
	L28P	P28-25
		P28-30
	L30P	P30-25
		P30-30
	L32P	P32-25
		P32-30
L34P	P34-25	

部件	型号	规格
	L36P	P34-30
		P36-25
		P36-30
输送系统	17Fr	DS17-P70
	18Fr	DS18-P70
	19Fr	DS19-P77
	21Fr	DS21-P70
		DS21-P77
	22Fr	DS22-P70
		DS22-P77
		DS22-P84
	24Fr	DS24-P75
		DS24-P81
DS24-P87		

(四) 工作原理

经导管人工肺动脉瓣膜系统采用介入治疗方法，使用前通过压缩装载系统将肺动脉瓣膜装载至输送导管系统内；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导管系统推送至预期位置，操作输送导管系统手柄完成瓣膜的释放及输送导管系统的回撤。释放后的肺动脉瓣膜通过双喇叭口设计及瓣架的径向支撑力锚定至预期位置，代替功能退化的自体瓣膜，构建正常的血流通道。

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	外观	通过
	尺寸	通过
	流体力学	通过
	相变温度	通过
	径向力	通过

	瓣膜安装释放性能	通过
	重金属	通过
	耐腐蚀电位	通过
	酸碱度	通过
	戊二醛残留量	通过
	异丙醇残留量	通过
	无菌	通过
	细菌内毒素	通过
2 输送系统	外观	通过
	尺寸	通过
	导管峰值拉力	通过
	输送导管系统无泄漏	通过
	鲁尔座接头	通过
	导管尖端构形	通过
	耐腐蚀性	通过
	器械兼容性	通过
	抗弯曲/扭结	通过
	推送性	通过
	追踪性	通过
	扭转性能	通过
	回撤性能	通过
	释放力	通过
	还原物质	通过
	重金属	通过
	酸碱度	通过
	蒸发残渣	通过
	紫外吸光度	通过
	环氧乙烷残留量	通过
无菌	通过	
细菌内毒素	通过	

2. 产品性能研究

瓣膜性能包括外观和尺寸，植入短缩率，支架慢性外向力和径向支撑力，支架冶金结构（晶粒度和显微清洁度），支架相变温度

Af, 流体动力学（脉动流、稳态前向流, 稳态泄漏）, 可视性, 瓣膜材料心包拉伸强度（断裂力、伸长率）, 缝合强度, 瓣膜安装释放性能, 瓣膜耐久性, 支架疲劳, MRI兼容性, 心包膜热皱缩温度, 耐腐蚀性, 瓣叶厚度, 支架壁厚, 瓣膜抗移位性能, 化学性能研究（酸碱度、紫外吸光度、重金属、非挥发物、戊二醛残留量、异丙醇残留量）。

输送系统性能包括外观和尺寸, 水合性判定, 输送导管密合性（气体密合性和液体密合性）, 耐腐蚀性, 射线可探测性, 模拟使用, 压缩装载系统性能, 导丝通过性, 导管鞘兼容性, 追踪性、推送性、抗弯曲/扭结、释放准确性、释放时间, 回撤性能, 导管峰值拉力, 输送导管系统与瓣膜连接强度, 释放力, 化学性能研究（还原物质、重金属、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、EO和ECH残留量）。

（二）生物学特性

经导管人工肺动脉瓣膜系统由肺动脉瓣膜和输送系统组成, 其中输送系统包括输送导管系统和压缩装载系统。肺动脉瓣膜为植入器械, 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系列标准对所有部件分别进行了生物相容性评价, 具体评价项目见下表:

评价项目	肺动脉瓣膜	输送导管系统	压缩装载系统
迟发性超敏反应	✓	✓	✓
皮内反应	✓	✓	✓

热原	✓	✓	
溶血	✓	✓	
血栓形成	✓	✓	
凝血		✓	
细胞毒性	✓	✓	✓
遗传毒性	✓		
急性全身毒性	✓	✓	
亚慢性毒性	✓		
植入试验	✓		
补体激活	✓	✓	
化学表征	✓	✓	
毒理学	✓	✓	

(三) 生物安全性

该产品的瓣膜部分采用了猪心包。申请人从原材料选取和采集、原材料和供应商管控、生产过程管控、产品处理工艺方法控制、质量体系保证等方面进行了论述，并参照YY/T 0771系列标准、GB/T 16886.20标准和动物源性医疗器械注册技术审查指导原则等要求对瓣膜的抗钙化、免疫原和病毒灭活的性能进行了验证，结果符合要求，相关生物安全性风险可控。

(四) 灭菌

该产品由肺动脉瓣膜和输送系统组成，其中输送系统包括输送

导管系统和压缩装载系统。瓣膜部分采用了化学液体戊二醛溶液灭菌，输送系统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清洗，已提供戊二醛残留的验证报告，证实清洗后的残留在人体安全范围内。输送系统的环氧乙烷残留量符合放行要求。

(五) 货架有效期和包装

该产品由肺动脉瓣膜和输送系统组成，其中输送系统包括输送导管系统和压缩装载系统。肺动脉瓣膜在 $0-25^{\circ}\text{C}$ 条件下经过了实时老化验证。输送系统分别经过了加速老化验证和实时老化验证。上述老化试验均包括产品稳定性、包装完整性和模拟运输试验。瓣膜、输送系统的货架有效期均为2年。

(六) 动物研究

该产品通过选用猪的动物试验确认了产品性能及安全性。评价指标包括有效性指标（即刻手术成功率，各时间点肺动脉瓣血流动力学、瓣膜反流、跨瓣压差、瓣膜位置等影像评估）和安全性指标（支架结构完整性、钙化情况、血栓形成分析、病理切片）。动物试验结果表明，产品达到预期设计要求。

三、临床评价概述

申报产品采用临床试验路径进行临床评价，提交了1项境外临床试验和1项境内临床试验。

(一) 境外临床试验

境外临床试验在10家临床试验机构开展，为前瞻性、多中心、单组目标值临床试验设计，试验目的为评估申报产品用于治疗因先天性心脏病接受过外科手术修复右心室流出道后有严重的肺动脉瓣返流（伴或未伴RVOT狭窄），有自体右心室流出道的患者的安全性和性能。临床试验计划入组80例受试者，实际入组83例（SS集），实际植入79例（FAS集），完成1年随访69例。

1. 试验方案

主要安全性评价指标包括术后12个月瓣膜或手术相关的死亡、或再次（外科或植入）手术的发生率、术后1个月主要心脑血管不良事件（MACCE）。主要有效性评价指标包括瓣膜成功释放和植入、血流动力学表现（术后30天超声心动图（TTE）测量平均跨瓣压差）、随访期间（术后30天、6个月、12个月、2年、3年）肺动脉返流改善或消失、结构性瓣膜衰败情况（包括支架断裂、瓣叶活动降低、瓣叶增厚和钙化）。次要安全性评价指标：随访期间特定事件（器械移位/栓塞，瓣膜血栓形成、血栓栓塞、出血、瓣周漏、心内膜炎、非结构性功能障碍、取出、溶血、心律失常）的发生率及所有其他严重不良事件发生率，次要有效性评价指标：瓣膜功能改善情况（术后1个月经胸超声心动图TTE和术后6个月MRI测量肺动脉瓣返流减少至轻度或以下）。

2. 试验结果

主要安全性评价指标：植入后12个月评估的69名患者中，无死亡或再次手术情况。术后1个月主要心脑血管不良事件（MACCE）在

FAS集79名患者中，有1名发生MACCE，发生率为1.3%（95%置信区间[0.2%，8.7%]），低于假设的5.5%，95%置信区间上限低于设定的目标值16%。

主要有效性评价指标：瓣膜成功释放和植入的成功率为100%，血流动力学表现为71名受试者术后1个月平均跨瓣压差为 10.48 ± 9.06 mmHg，与基线平均跨瓣压差 13.32 ± 9.81 mmHg相比无统计学差异。随访期间肺动脉返流改善或消失：筛选期评估的77名受试者，13名（16.9%）有中度返流，64名（83.1%）有重度返流。植入12个月后评估的69名受试者，33名（47.8%）无返流，27名（39.1%）为轻微返流，9名（13.0%）为轻度返流，受试者均表现出返流改善。术后6个月出现13例器械退化，包括11例I型瓣膜支架断裂（定义为 ≥ 1 个菱形格筋条断裂，支架完整性保持），2例瓣膜支架折叠。

次要安全性评价指标：截止2019年底发生92例不良事件，35例与器械相关，发生14例严重不良事件，其中5例与器械相关，包括胸膜炎胸痛、瓣膜血栓形成（2例）、广泛复杂性心动过速、发热。

次要有效性评价指标瓣膜功能改善情况：植入1个月通过TEE测量所有79名受试者均未出现轻度以上肺动脉返流，其中47名（59.5%）无返流，29名（36.7%）为轻微返流，3名（3.8%）为轻度返流。

（二）境内临床试验

境内临床试验在6家临床试验机构开展，为前瞻性、多中心、单组目标值临床试验设计，研究目的为评价申报产品用于右室流出道

狭窄的先天性心脏病心脏外科纠治术后并发严重肺动脉瓣反流患者中的可行性、安全性和有效性。临床试验计划入组44例受试者，实际入组55例，FAS集55例，PPS集44例，SS集55例。

1. 试验方案

主要评价指标为术后6个月随访右心室反向重塑及右心室功能改善率，定义为6个月随访时通过CMR测量右心室舒张末期容积指数在正常范围内，即 $RVEDVI \leq 108 \text{ mL/m}^2$ 。可行性终点为急性手术取得成功（以血管造影术和创伤性血流动力学评估装置放置和功能稳定）。安全性终点为术后48小时内发生手术相关的临床事件（死亡、严重心律失常、心包填塞、紧急或急症变化以致手术右室流出道、肺动脉穿孔破裂、心源性休克、心内膜炎）或使用肝素/阿司匹林（出血事件），术后1年、2年、3年、4年和5年发生的所有死亡事件（心源性死亡、非心源性死亡和其他原因导致的死亡）和卒中发生率。次要研究终点为包括术前、术后1年和术后5年随访时的影像学和临床参数变化：CMR参数：校正右室容积、RV EF、PR严重程度，超声心动图测量参数：二维图像人工肺动脉瓣位置集Doppler血流动力学测定RVOT和PV血流速度V、跨瓣压差，MAX PG，Mean PG，PR严重程度，功能状态（NYHA心功能分级）。性能终点：将瓣膜装载至输送系统，经输送系统送至肺动脉瓣，准确释放肺动脉瓣，完整回撤输送系统。出院时手术成功率：出院时人工肺动脉瓣功能正常，且无主要不良事件（MAE），肺动脉瓣功能正常，定义为术后24小时或出院时（任何一个先到达的时间点）心电图、经胸超声心动图、X线胸片显示经

皮介入人工心脏瓣膜的位置以及功能正常。

2. 试验结果

主要评价指标：FAS集术后6个月随访右心室反向重塑及右心室功能改善率为98.0%，将终点事件缺失按最差法结转，改善率为89.1%（95%置信区间[77.8%，95.9%]）。PPS集术后6个月随访右心室反向重塑及右心室功能改善率为97.7%（95%置信区间[77.8%，95.9%]），均大于假设的60%，95%置信区间下限均大于设定目标值37%。

次要评价指标：受试者CMR参数校正右室容积舒张末期容积指数术后6个月相较术前平均下降 $53.56 \pm 17.00 \text{ mL/m}^2$ ，右室舒张末期容积指数平均下降 $39 \pm 11\%$ ，术后12个月受试者肺动脉平均跨瓣压差相较术前下降 $2.75 \pm 6.20 \text{ mmHg}$ ，术后12个月受试者肺动脉最大跨瓣压差相较竖线下下降 $4.60 \pm 16.01 \text{ mm}$ 。RVEF术后6个月相较术前平均下降 $3.86 \pm 14.87\%$ 。术后12个月随访时，受试者肺动脉瓣返流严重程度较术前的中到重度返流有不同程度改善，无中度以上返流，大部分（90.6%）受试者纽约心功能分级（NYHA）相较术前明显改善。可行性终点：急性手术取得成功率为92.7%。出院时手术成功率为87.3%。器械性能终点指标均为非常满意。

安全性终点：术后48小时1例（1.8%）受试者发生感染性心内膜炎。术后48小时无死亡，严重心律失常，心包填塞，紧急或急症变化以致手术右室流出道、肺动脉穿孔破裂、心源性休克、出血等事件发生。术后1年随访时受试者全因死亡为2例（3.6%），均为心血管源性死亡。1例与试验器械可能有关，与手术可能有关，1例与试

验器械可能无关、与手术可能无关。术后12个月内，5例（9.3%）受试者发生感染性心内膜炎，2例（3.6%）心律失常，1例（1.9%）受试者出现栓塞，1例（1.9%）受试者出现严重出血，1例（1.9%）受试者出现瓣膜移位，1例（1.9%）受试者出现严重血管并发症。46例受试者发生不良事件179例次，13例受试者发生严重不良事件18例次，8例受试者发生严重不良反应11例次，未出现瓣膜支架断裂。

（三）其他临床安全有效性证据

申请人提供了申报产品临床试验结果与外科治疗手段、Harmony、Melody等同类产品的对比，进一步论证申报产品的临床安全有效性和临床使用受益大于风险；境内临床试验未出现瓣膜支架断裂，境外临床试验出现11例瓣膜支架断裂，均为轻度（I型）支架，申请人分析断裂原因为境外临床试验肺动脉瓣膜选型偏大导致，断裂主要发生在支架近段特别是RVOT段（流入端的位置），RVOT位置肌肉发达，加之瓣膜选型偏大，反复不断的高强度肌肉收缩造成支架断裂。申请人针对产品支架断裂对患者的影响进行分析，结果显示对左室射血分数、右室流出道平均压差、平均肺动脉瓣跨瓣压差、肺动脉收缩压等瓣膜血流动力学未产生不良影响，并与同类产品Harmony、Melody的支架断裂发生率进行对比，同时申请人在说明书中根据境内外临床试验的研究情况明确产品术前选择尺寸方法等内容，并计划在上市后临床随访中进一步对支架断裂风险或结构缺陷进行亚组研究。

四、产品受益风险判定

该产品受益主要是用于严重肺动脉瓣反流（ $\geq 3+$ ）的有自体右心室流出道的先心病术后患者（年龄 ≥ 12 岁，体重 $\geq 30\text{kg}$ ）的治疗，目前境内尚无同类产品上市，该产品为患者提供了外科开胸手术之外的一种治疗选择。患者需经心内和心外科医生团队系统评估有肺动脉瓣置换手术指征，但患者不能进行外科手术或为延迟患者下一次外科手术时间，且患者病情适合采用本产品进行治疗提供治疗。

该产品潜在风险主要包括术后器械断裂、折叠或移位、因瓣膜问题导致的再手术情况、瓣膜失功、瓣膜血栓形成、瓣周漏、非结构性功能障碍、取出、冠状动脉受压迫、PA损伤/阻塞、RVOT通道破裂、三尖瓣腱索损伤/断裂、心内膜炎、溶血、心律失常、与瓣膜相关的死亡、出血及栓塞事件等。申请人开展上市后研究对上述情况进行长期随访。

经综合评价，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：CQTS1900048）。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7月4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