受理号：CQZ2500435

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：经导管肺动脉瓣膜系统

产品管理类别：第三类

申 请 人 名 称 ： 北京佰仁医疗科技股份有限公司

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 5
三、临床评价概述.....8
四、产品受益风险判定.....10

基本信息

一、申请人名称

北京佰仁医疗科技股份有限公司

二、申请人住所

北京市昌平区科技园东区华昌路 2 号

三、生产地址

北京市昌平区科技园东区华昌路 2 号

技术审评概述

一、产品概述

（一）产品结构及组成

该产品由肺动脉瓣和肺动脉瓣输送系统组成，肺动脉瓣由瓣叶、内包覆物、缝线、外包覆物、金属支架构成。瓣叶材料为牛心包，内、外包覆物为聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET），缝线材料包括聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）和聚四氟乙烯，支架材料为镍钛合金。肺动脉瓣输送系统包括输送器和装载器。肺动脉瓣采用化学液体灭菌，一次性使用，货架有效期 5 年。肺动脉瓣输送系统采用环氧乙烷灭菌，一次性使用，货架有效期 3 年。

（二）产品适用范围

该产品为经胸小切口入路产品，适用于重度肺动脉瓣反流的有自体右心室流出道的复杂先心病术后患者（年龄≥9岁，体重≥20kg），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，药物治疗无效，患者不耐受常规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（如主肺动脉内径⩾16mm、主肺动脉长度≥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

经导管肺动脉瓣膜系统中各部件规格型号见下表所示。

表 1 肺动脉瓣型号规格

型号规格	P-18	P-20	P-22	P-24	P-26	P-28	P-30	P-32

表 2 输送器型号规格

型号规格	22Fr	24Fr	26Fr

表 3 装载器型号规格

型号规格	S	M	L

（四）工作原理

产品采用经导管介入治疗方法，使用前通过装载工具将瓣膜装载进输送系统的导管内；使用时在医学影像设备的监护下，根据需要，依据患者解剖形态，选择经胸部位作小切口对患者主肺动脉瓣进行重塑后，经导管放置介入肺动脉瓣，以实现肺动脉瓣的重建。

该逗号格式错误

二、临床前研究概述

（一）产品性能研究

1.产品技术要求研究

产品技术要求研究项目如表 4 所示。

表 4 产品技术要求研究摘要

序号	研究项目		验证结论
1	肺动脉瓣物理性能	外观	合格
		尺寸	合格
		脉动流	合格
		静态前向流试验	合格
		稳态泄漏试验	合格

		相变温度	合格
		腐蚀敏感性	合格
		径向支撑力	合格
		连接强度	合格
		植入短缩率	合格
		慢性向外力	合格
		微粒污染	合格
2	肺动脉瓣输送系统物理性能	外观	合格
		尺寸	合格
		无泄漏	合格
		耐腐蚀性	合格
		峰值拉力	合格
		圆锥接头	合格
		末端头端	合格
		导丝兼容性	合格
		止血性	合格
		冲洗排气性能	合格
		微粒污染	合格
3	肺动脉瓣化学性能	重金属总含量	合格
		甲醛残留量还原物质	合格
3	肺动脉瓣输送系统化学性能	重金属总含量	合格
		还原物质	合格
		酸碱度	合格
		紫外吸光度	合格
		蒸发残渣	合格
		环氧乙烷残留量	合格
4	生物性能	无菌	合格
		细菌内毒素	合格

删除这四个字

2.产品性能评价

除产品技术要求研究项目外，产品性能评价还包括：肺动脉瓣：镍离子析出、抗移位性能、渗透量、孔隙率、瓣叶厚度、热皱缩温度、破裂强度、拉伸强度、射线可探测性、MRI 兼容性、支架疲劳性能、加速磨损、非理想条件耐久性

试验和动态失效模式试验、支架化学成分、支架显微结构、数字粒子图像测速（DPIV）；肺动脉瓣输送系统：水合性、射线可探测性、2-氯乙醇残留；瓣膜系统：瓣膜与输送系统的连接强度、配套使用器械的兼容性、抗弯曲/抗扭结、推送性能、回撤性能、追踪性能、压握装载性能、释放准确性、释放力、回收性能。结果表明产品符合设计输入要求。

（二）生物相容性

申报产品由肺动脉瓣和肺动脉瓣输送系统组成，肺动脉瓣输送系统包括输送器和装载器。

其中，肺动脉瓣属于与血液直接接触的持久植入器械，按照 GB/T 16886 系列标准进行生物学评价，包括细胞毒性、皮肤致敏、皮内反应、急性全身毒性、热原、溶血、遗传毒性、亚急性全身毒性、亚慢性全身毒性、植入后局部反应，体内血栓、亚急性毒性、慢性毒性和致癌性等。

输送器属于与血液直接、短期接触的外部接入器械，装载器不与患者接触。按照 GB/T 16886 系列标准进行细胞毒性、皮肤致敏、皮内反应、急性全身毒性、热原、溶血、凝血、血栓形成等。

经综合评价，申报产品生物学风险可接受。

（三）生物安全性

按照《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则》要求，申请人提交了生物安全性研究资料，包括原材料来源控制、

病毒灭活、免疫原性控制等报告。综上，申报产品生物安全性风险可接受。

（四）灭菌

申报产品由肺动脉瓣和肺动脉瓣输送系统组成，肺动脉瓣采用化学液体灭菌，肺动脉瓣输送系统采用环氧乙烷灭菌，无菌状态提供。申请人提供了灭菌确认报告，证明无菌保证水平可达到 10^{-6}。环氧乙烷残留量不大于 10μg/g，2-氯乙醇残留量不超过 9mg/套。

（五）产品有效期和包装

申报产品由肺动脉瓣和肺动脉瓣输送系统组成，肺动脉瓣货架有效期 5 年，肺动脉瓣输送系统货架有效期 3 年。申请人分别提供了各组件的货架有效期验证报告，包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证资料。

建议修改为模拟运输

（六）动物研究

申请人开展了猪模型的动物试验研究，以验证产品使用性能、安全性和有效性。通过血液学检查、TTE 检查、DSA 检查、造影检查、大体解剖及组织病理学检查等评价肺动脉瓣植入后的血流动力学性能及瓣膜的生物学反应。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

申请人选择临床试验路径进行临床评价，临床试验的目的为评价申报产品用于肺动脉瓣失功患者（自体肺动脉瓣病

变、先前植入的失功的带瓣器械或失功的人工生物瓣膜等）的安全性和有效性。

临床试验设计为前瞻性、多中心、单组目标值设计。临床试验在 11 家临床机构开展，入组 103 例受试者，其中 FAS 集 103 例，PPS 集 100 例。

临床试验的主要有效性评价指标为植入后 12 个月瓣膜功能有效率和即刻手术成功率；次要有效性评价指标为与术前相比，术后 1 年右心室舒张末期容积指数（RVEDVI）无增加、QRS 波宽度无增加或 QRS 波宽度变窄及术后 1 年内 NYHA 分级无继续恶化；安全性评价指标为植入后 12 个月内是否出现描述治疗前正常、治疗后安全性指标异常例数及所占比例。

临床试验结果如下：

主要评价指标 FAS 集，植入后 12 个月瓣膜功能有效率为 88.35%；PPS 集里，植入后 12 个月瓣膜功能有效率为 90.00%。在 FAS 集里，植入后 12 个月瓣膜功能有效率与方案中设定的目标值相比，95%置信区间下限高于目标值，满足试验设计。在 PPS 集里，植入后 12 个月瓣膜功能有效率与方案中设定的目标值相比， 95%置信区间下限高于目标值，满足试验设计。

在 FAS 集和 PPS 集里，即刻手术成功率均为 100%。在 FAS 集里，即刻手术成功率与方案中设定的目标值相比，95%

置信区间下限高于目标值，满足试验设计。在 PPS 集里，即刻手术成功率与方案中设定的目标值相比，95%置信区间下限高于目标值，满足试验设计。

次要评价指标： FAS 集术前右心室舒张末期容积指数为 151.04ml/m^2，术后 1 年右心室舒张末期容积指数为 109.32ml/m^2，术后 1 年右心室舒张末期容积指数无增加的比例为 92.55%；术前 QRS 波宽为 149.28ms，术后 1 年 QRS 波宽为 137.36ms，术后 1 年 QRS 波宽无增加或变窄的比例为 96.04%；术后 1 年心功能分级结果显示，心功能分级 I 级占 63.73%，II 级为 33.33%，III 级为 1.96%，IV 级为 0.98%；98.04%的受试者术后 1 年心功能分级无继续恶化。

安全性评价指标：SS 集里，植入申报产品即刻起至 12 个月，共发生不良事件 259 例次，与器械相关的不良事件 5 例；严重不良事件 12 例，未发生与试验器械相关的严重不良事件。

综上，申请人提供的临床评价资料符合目前的临床评价要求。

四、产品受益风险判定

申请人参照 YY/T 0316 -2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，对申报产品进行风险分析。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，在目前认知水平上，认为该产品上市带来的获益/受益大于风险，为保证

用械安全，需在说明书中提示以下信息。

（一）注意事项

1.务必于本产品使用说明书指导下进行操作;

2.本产品仅供技术熟练的心血管病专科医生使用;

3.术前需充分对患者肺动脉瓣进行影像学观察并进行充分评价;

4.本产品肺动脉瓣和输送系统分别采用化学灭菌及环氧乙烷灭菌，肺动脉瓣货架有效期5年，输送系统货架有效期3年，过期请勿使用;

5.使用前仔细检查包装是否完好，如有损坏或漏气，请勿使用;

6.本产品肺动脉瓣使用前必须严格遵守清洗程序;

7.使用时应符合无菌操作的要求；本产品从开包装到使用都应严格遵循无菌操作;

8.通过介入使用本品病人应在肝素状态下完成治疗操作，全部器械应用肝素盐水冲洗;

9.在瓣膜准备好装载之前，不要取下瓣膜上的标签;

10.必须小心冲洗输送系统，以避免引入气泡;

11.通过旋转手柄蓝色上端部分释放瓣膜时务必要保持下端白色部分的位置，以避免已完成定位的支架移位。

12.应按照推荐的瓣膜清洗次数和清洗时间进行清洗，减少生物学风险。

13.对镍、钴、铬、铌、钛和/或聚合物材料过敏的患者应谨慎。

（二）禁忌证

1.不能纠正重度肺动脉高压；

2.术前检查提示瓣膜支架有压迫冠状动脉可能；

3.活动性心内膜炎或其他系统性感染；

4.存在其他心导管手术禁忌。