

受理号：CQZ1800065

医疗器械产品注册 技术审评报告

产品中文名称：定量血流分数测量系统

产品管理类别：III类

申请人名称：博动医学影像科技（上海）有限公司

国家食品药品监督管理总局

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 |
| 产品审评摘要 | 4 |
| 一、 产品概述 | 4 |
| 二、 临床前研究摘要 | 5 |
| 三、 临床评价摘要 | 6 |
| 四、 说明书提示 | 9 |
| 五、 收益-风险评估 | 11 |
| 综合评价意见 | 16 |

基本信息

一、申请人名称

博动医学影像科技（上海）有限公司

二、申请人住所

上海市徐汇区桂平路 481 号 2 号楼 402 室

三、生产地址

上海市桂平路 481 号 2 号楼 402 室

产品审评摘要

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由主机和显示屏组成，其中，主机内安装定量血流分数测量软件（发布版本 1.0）。

(二) 产品适用范围

该产品可基于冠状动脉血管造影的影像定量计算获得定量血流分数(QFR, Quantitative Flow Ratio), 预期供培训合格的医技人员用于成人患者冠状动脉病变血管的功能学评价，临床中还应结合患者的临床病史、症状、其他诊断结果和临床医生的专业判断来综合评价冠状动脉血管。

(三) 型号/规格

AngioPlus

(四) 工作原理

主机通过数据通信接口获得两个冠状动脉血管造影的 DICOM 影像序列，使用定量血流分数测量软件进行冠状动脉血管三维重建及定量血流分数计算。

利用径线检测算法和自动轮廓检测算法，定量血流分数测量软件可提取出目标血管的管腔边界，基于该边界对目标血管进行三维重建，获得血管的三维尺寸信息。

血流储备分数 (FFR, Fractional Flow Reserve) 计算的本质是

求解冠状动脉最大充血状态下远端与近端的压力差。由于病变血管两端的压力差与病变的几何形状以及通过病变的血流密切相关，基于流体力学计算分析，利用冠状动脉造影三维重建的结果和平均血流速度，计算血管每个位置与最近端位置的压力差，求解出目标血管每一个位置的定量血流分数。

二、临床前研究摘要

(一) 产品安全性指标

该产品符合医用电气设备安全的通用要求和并列要求、医用电器环境要求，具体执行下述标准：

GB 9706.1-2007 医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求；

YY 0505-2012 医用电气设备 第 1-2 部分：安全通用要求
并列标准：电磁兼容 要求和试验；

GB/T 14710-2009 医用电器环境要求及试验方法。

(二) 产品性能研究

1. 血管三维重建性能研究

该研究选用体模数据为对照标准，性能指标包括准确性和重复性。

血管三维重建准确性要求包括病变长度重建精度、直径狭窄率重建精度、面积狭窄率重建精度、最小管腔直径重建精度、参考管腔直径重建精度，经检验，符合产品技术要求。

血管三维重建重复性要求包括差值的均值和标准差，经测

试，符合产品设计需求。

2.定量血流分数计算性能研究

该研究采用回顾性方法，将压力导丝有创测得的 FFR 临床数据作为标准，测定了 QFR 计算的准确性和重复性，符合产品设计需求。

3.造影剂性质差异对定量血流分数计算结果影响研究

该研究回顾了临床研究数据（使用的造影剂包括：碘帕醇 370、碘普罗胺 370、碘海醇 350、碘佛醇 350、碘佛醇 320、碘克沙醇 320），经分析认为 QFR 和 FFR 计算结果的差异与造影剂性质差异无明显关系，造影剂性质差异影响 QFR 计算结果的风险较低。

(三) 产品有效期和包装

根据各部件的平均故障间隔时间数据，产品有效期报告分析了产品的失效率，验证了 5 年的产品有效期。

包装研究报告验证了该产品的包装完整性。

(四) 软件研究

软件描述文档及相关技术资料表明该产品软件设计开发过程规范可控，剩余风险均可接受。

网络安全描述文档表明该产品的网络安全风险可控。

三、临床评价摘要

按照《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监

督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令
第 25 号), 注册申请人进行了临床试验研究。

(一) 临床试验目的

以 FFR 为金标准, 评价 QFR 评估冠状动脉狭窄功能学意义的可行性和诊断精度, 并进一步与冠状动脉造影定量分析(QCA, Quantitative Coronary Analysis)判定的结果进行对比。

(二) 临床试验设计

多中心、前瞻性、单组、自身对照的设计。

(三) 评价指标

1. 主要评价指标

QFR 在判断冠状动脉管腔狭窄功能学意义上与现阶段临床金标准 FFR 的一致性。

2. 关键次要终点

以 $FFR \leq 0.8$ 为金标准定义管腔狭窄存在功能学意义, 比较 $QFR \leq 0.8$ 和 QCA 管腔直径狭窄率 $\geq 50\%$ 在预测管腔狭窄功能学意义上的敏感性和特异性。

3. 次要评价指标

QFR 计算成功率;

QFR 计算结果与核心实验室离线计算结果的差异;

以 FFR 为金标准, QFR 判断冠状动脉狭窄的 ROC 曲线及曲线下面积;

QFR 与 FFR 测量结果的绝对和相对误差水平。

(四) 统计学设计

对于主要评价指标,比较 QFR 与 FFR 在判断冠状动脉管腔狭窄功能学意义,采用非劣效假设,一致性水平的 95%置信区间下限大于目标值。

对于关键次要指标,以 FFR 为金标准,比较 $QFR \leq 0.8$ 和 QCA 管腔直径狭窄率 $\geq 50\%$ 在预测管腔狭窄功能学意义上的敏感性和特异性, QFR 诊断性能优效于 QCA。

(五) 临床试验情况

该临床试验在 5 家临床机构开展,全分析集(FAS)、符合方案集(PPS)、安全集(SS)的受试者数量和病变血管样本量符合临床试验方案。

0.3%的受试者发生严重不良事件,无不良反应和严重不良反应发生。严重不良事件为在冠状动脉造影术中出现碘造影剂过敏,无后遗症,与试验组器械无关。

2.9%的受试者在使用对照组的压力导丝时出现了器械缺陷,但均未导致严重不良事件发生。试验组器械未出现器械缺陷。

(六) 统计分析结果

主要评价指标方面,病人水平 FAS 集、病人水平 PPS 集、病变血管水平 FAS 集、病变血管水平 PPS 集的一致性最差结果为 91.8%, 95%置信区间下限最低为 88.2%。与目标值比较时, p 值 <0.0001 , 有显著统计学差异。

关键次要评价指标方面,病变血管水平 FAS 集、病变血管

水平 PPS 集的敏感性和特异性最低分别为 94.6%和 91.6%，组间比较均有显著统计学差异，QFR 诊断性能优效于 QCA。

次要评价指标方面，QFR 计算成功率为 99.0%；离线 QFR 与在线 QFR 的数值具有轻微的系统偏差，敏感性、特异性、与 FFR 的一致率均无统计学差异；以 FFR 为金标准，QFR 诊断冠状动脉狭窄功能学意义的 ROC 曲线下面积为 0.96；QFR 与 FFR 的绝对误差平均值为 -0.01 ± 0.06 ，绝对误差的绝对值平均值为 0.04 ± 0.05 。

(七) 临床试验结论

临床数据统计结果显示统计假设成立，临床试验机构认为定量血流分数测量系统满足临床试验方案评价指标的要求。

四、说明书提示

(一) 产品适用范围

该产品可基于冠状动脉血管造影的影像定量计算获得定量血流分数(QFR, Quantitative Flow Ratio), 预期供培训合格的医技人员用于成人患者冠状动脉病变血管的功能学评价，临床中还应结合患者的临床病史、症状、其他诊断结果和临床医生的专业判断来综合评价冠状动脉血管。

(二) 适应症

该产品用于出现下述症状的患者：

1. 稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛、心肌梗死急性期后的患

者；

2.目测冠状动脉管腔直径狭窄程度 $\geq 30\%$ 且 $\leq 90\%$ ；

3.冠状动脉分叉病变：Medina 分型为 1,1,0、0,1,1、1,0,0、0,1,0、0,0,1 的主支、分支病变，以及 Medina 分型为 1,1,1、1,0,1 的主支病变。

(三) 禁忌症

该产品禁用于出现下述情况的患者：

- 1.临床医生判断不适于进行诊断性介入检查的患者；
- 2.对含碘造影剂过敏的患者。

(四) 慎用情况和警示

1.对于出现以下情况的患者，需慎用：

- a)靶病变涉及到心肌桥；
- b)Medina 分型为 1,1,1、1,0,1 分叉病变的分支血管。

2.以下情况尚未获得有效的临床验证，应慎用：

a)病变位于升主动脉搏冠状动脉开口处 3mm 内（不包含 3 mm）；

b)医生判断造影影像中狭窄段影像过度重叠或目标血管严重扭曲的病变。

3.定量血流分数测量系统不能在距离无菌区 0.5 米范围内使用。

(五) 注意事项

1.所有操作员在使用定量血流分数测量系统进行三维造影

重建和 QFR 计算之前必须接受培训并通过考核；

2.选择的两幅造影图像的成像夹角至少需要 25°的角度差；

3.优先选择造影剂充盈良好，血管显影清晰的造影图像进行分析。

4.当造影影像中血管显影不清晰时，所计算的 QFR 值可能不准确，已通过定量血流分数测量系统培训的医技人员应结合患者其他临床数据做出临床决策。

(六) 其他内容

注册申请人提供了《冠状动脉造影影像采集流程》，推荐临床使用。

五、收益-风险评估

(一) 收益评估

冠状动脉狭窄是否导致冠状动脉下游心肌供血的缺血，即是否具有功能学意义，是临床上是否对狭窄进行血运重建的主要依据。已有大量的临床研究证明冠状动脉功能学评估比冠状动脉解剖学评估（狭窄程度）提高了患者的临床收益。

综合回顾性临床研究和前瞻性临床试验研究，定量血流分数测量系统计算结果的准确性和重复性可控，分析结果的一致性非劣效于金标准 FFR，诊断性能优效于临床常规 QCA，为临床常规利用冠状动脉造影影像判断冠状动脉狭窄是否具有功能学意义提供了优效的评估方法。

相比于 FFR 检查，定量血流分数测量系统在临床常规冠状

动脉造影过程中即可完成血管三维重建和 QFR 分析，提高了血流储备分数分析的安全性，简化了现阶段临床中冠状动脉功能学评估的方法。该产品在临床操作中不需要使用压力导丝，对患者没有额外创伤，避免了将压力导丝输送到病变血管后可能在远端诱发斑块破裂、损伤血管的风险。该产品无需使用腺苷等微循环扩张药，避免使用腺苷诱发充血给病人带来的副作用（例如，患者检查时有不适感、测量时间也较长等）。该产品解除了无法在哮喘、严重高血压以及二级房室传导阻滞病人中测量 FFR 的限制。

使用定量血流分数测量系统可节省冠状动脉功能学评估的时间。临床试验研究数据表明，QFR 检查时间为 4.36 ± 2.55 分钟，而 FFR 检查时间为 14.54 ± 12.13 分钟。

（二）风险评估

1. 假阳性和假阴性分析结果导致的风险

临床试验研究表明，5.5%的目标血管 QFR 分析结果存在假阳性，即目标血管根据 FFR 分析结果判断为未缺血，而根据 QFR 分析结果判断为缺血。如果这种情况发生，患者可能接受不必要的血运重建治疗。由于冠状动脉微循环阻力升高与内皮功能不好均会影响到 FFR 分析的准确性，特别是对于 FFR 数值在 0.80 附近的患者，FFR 分析结果的阳性率偏高，导致 QFR 分析结果可能出现假阳性。考虑到临床医生还会根据患者的临床症状来综合判断目标血管是否需要进行治疗，如果患者没有

明显缺血的临床症状，即使 QFR 分析结果为阳性，临床医生可以综合判断和选择是否进行血运重建或采取强化药物治疗，进一步降低风险。

临床试验研究表明，1.8%的目标血管 QFR 存在假阴性，即目标血管根据 FFR 分析结果判断为缺血，而根据 QFR 分析结果判断为未缺血，如果这种情况发生，延迟介入治疗手术可能会增加心肌梗死的风险。如果患者存在明显缺血的临床症状或者冠状动脉造影显示血管狭窄，即使 QFR 分析为阴性，临床医生可以综合判断和选择是否进行血运重建治疗或者进行金标准 FFR 检查，进一步降低风险。

对于血管严重扭曲或者对腺苷不敏感的患者，FFR 同样存在上述的假阳性和假阴性风险。

考虑到上述假阳性和假阴性分析结果引起的风险，除了该产品提供的定量血流分数之外，临床中还应结合患者的临床病史、症状、其他诊断结果和临床医生的专业判断来综合评价冠状动脉血管功能。

2. 冠状动脉造影质量不佳和 QFR 分析不规范导致的风险

QFR 评估受到冠状动脉造影采集方法与分析人员分析技术的影响，采集造影质量不佳或者分析人员分析不规范均会增加 QFR 评估出现错误的风险。临床试验研究方案要求对冠状动脉造影医生进行造影采集规范化培训以及对 QFR 分析人员进行 QFR 分析规范化培训，临床试验结果显示该风险可控。

该产品上市后，注册人应进行冠状动脉造影规范化培训和 QFR 分析规范化培训，以控制该风险。

(三) 其他因素

1. 不确定性

临床试验研究结果表明，当评估冠状动脉狭窄是否具有功能学意义时，QFR 分析的一致性非劣效于金标准 FFR，但是该临床研究未验证 QFR 指导冠状动脉血运重建手术的长期临床效果，需要在产品上市后继续收集相关信息，设计临床终点或者患者终点为观察目标的临床研究来分析 QFR 指导冠状动脉血运重建手术的长期临床效果。

对于该产品的慎用情况，仍需要在产品上市后继续收集相关临床数据予以确认。

(四) 收益-风险的确定

患有稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛的患者，对 QFR 风险的容忍度较低，可以选择 QFR 检查或者 FFR 检查来获得功能学评估。虽然 QFR 评估存在前文所述的风险，但是由于患者病情稳定，评估结果导致即刻血运重建或者延迟血运重建所带来的风险较低，而且现有临床试验研究结果表明 QFR 分析一致性非劣效于 FFR，患者将受益于 QFR 的无创分析，避免了由于微循环扩张药物带来的不适，减少诊断时间和费用，综合考虑患者收益大于风险。

患有哮喘、严重高血压、二级房室传导阻滞或者其他无法

使用压力导丝的适应症患者，对 QFR 风险的容忍度较高，使用 QFR 会提供冠状动脉功能性评估信息，患者可明显获得收益。

对于急性心梗急性期患者，目前临床指南不建议采用 FFR 评估罪犯病变血管的功能学意义。如果临床上需要评估该类患者的非罪犯病变血管的功能学意义，一般需要在对罪犯病变血管进行血运重建几天后，再次进行冠状动脉造影与 FFR 检查。由于 QFR 不需要使用微循环扩张药，利用常规冠状动脉造影即可在对罪犯病变血管血运重建后即刻进行非罪犯病变血管的功能学评估，避免了进行再次冠状动脉造影手术，使得患者获得收益。然而，冠状动脉功能学评估对急性心梗患者急性期非靶病变血管的临床指导价值仍需要临床研究去探索。

临床试验研究显示，QFR 分析的一致性非劣效于 FFR，诊断性能优效于临床常规 QCA，用于成人患者冠状动脉病变血管功能学评价的收益明显。考虑到风险控制措施已明确而且 QFR 不是冠状动脉功能学评估的唯一依据，临床中还应结合患者的临床病史、症状、其他诊断结果和临床医生的专业判断来综合评价冠状动脉血管，在权衡获得的收益以及对临床风险的容忍度后，患者可能接受与 FFR 检查一致性相近、优效于临床常规方法、操作更便捷和快速、费用更低的新方法。

综上所述，定量血流分数测量系统的收益大于风险。

综合评价意见

注册申请人申请境内 III 类医疗器械注册，该申请项目适用于创新医疗器械特别审批程序（编号 201700030），提供的产品注册申请资料齐全。

依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 680 号）、《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令 2014 年第 4 号）等相关医疗器械法规和配套规章，经系统评价注册申请资料后，在目前认知水平上，该产品上市带来的收益大于风险，符合现行的技术审评要求。