

受理号：CQZ2000534

# 医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：腔静脉滤器

产品管理类别：第三类

申请人名称：科塞尔医疗科技（苏州）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..... | 11 |
| 综合评价意见.....      | 19 |

## 基本信息

### 一、申请人名称

科塞尔医疗科技（苏州）有限公司

### 二、申请人住所

苏州高新区锦峰路 8 号 6 号楼 3 层，2 层南侧

### 三、生产地址

苏州高新区锦峰路 8 号 6 号楼 3 层，2 层南侧

## 技术审评概述

### 一、产品概述

#### (一) 产品结构及组成

腔静脉滤器由滤器和输送系统组成。其中，滤器为伞状结构，由平衡臂及支撑杆组成，由镍钛合金管切割扩张而成；输送系统由输送鞘（内含鞘芯）、导入器和推杆组成；滤器预装在导入器内。该产品经 E0 灭菌，一次性使用，货架有效期 3 年。

#### (二) 产品适用范围

该产品通过经股静脉或经颈静脉入路经皮置入，用于预防下腔静脉系统栓子脱落而引起的肺动脉栓塞（PE）。包括：

1. 已经发生 PE 或下腔静脉及髂、股、腘静脉血栓形成的患者有下述情况之一者：

(1) 存在抗凝治疗禁忌证者；(2) 抗凝治疗过程中发生出血等并发症；(3) 充分的抗凝治疗后仍复发 PE 和各种原因不能达到充分抗凝者。

2. PE，同时存在下肢深静脉血栓形成者。

3. 髂、股静脉或下腔静脉内有游离漂浮血栓或大量血栓。

4. 诊断为易栓症且反复发生 PE 者。

5. 急性下肢深静脉血栓形成，欲行经导管溶栓和血栓清除

者。

### (三) 型号/规格

产品型号/规格见表 1。

表 1 滤器型号规格及尺寸表

| 产品规格型号 | 滤器 37℃ 时直径 De (mm) |
|--------|--------------------|
| KVF34  | 34 ± 3             |
| KVF40  | 40 ± 3             |

### (四) 工作原理

通过放置在下腔静脉处的滤器捕捉或拦截血液中游离漂浮的大块血栓，从而防止血栓到达肺动脉，引起肺栓塞（PE）的发生。

## 二、临床前研究概述

### (一) 产品性能研究

#### 1. 产品技术要求研究

技术要求研究项目如表 2 所示：

表 2 技术要求研究摘要

| 序号 | 研究项目   |     | 验证结论 |
|----|--------|-----|------|
| 1  | 滤器物理性能 | 外观  | 合格   |
| 2  |        | 尺寸  | 合格   |
| 3  |        | 显影性 | 合格   |
| 4  |        | 径向力 | 合格   |

| 序号 | 研究项目     | 验证结论   |
|----|----------|--------|
| 5  |          | 抗移位性能  |
| 6  |          | 疲劳性能   |
| 7  |          | 回收力    |
| 8  |          | 血块捕获   |
| 9  |          | 相变温度   |
| 10 |          | 显微组织结构 |
| 11 |          | 拉伸强度   |
| 12 | 输送系统物理性能 | 输送系统外观 |
| 13 |          | 尺寸     |
| 14 |          | 推送性能   |
| 15 |          | 显影性    |
| 16 |          | 释放力    |
| 17 |          | 峰值拉力   |
| 18 |          | 圆锥接头   |
| 19 |          | 无液体泄漏  |
| 20 |          | 无空气泄漏  |
| 21 |          | 末端头端   |
| 22 |          | 水合性    |
| 23 | 微粒       | 合格     |
| 24 | 滤器化学成分   | 合格     |
| 25 | 酸碱度      | 合格     |
| 26 | 蒸发残渣     | 合格     |
| 27 | 紫外吸光度    | 合格     |
| 28 | 还原物质     | 合格     |
| 29 | 重金属      | 合格     |

| 序号 | 研究项目    | 验证结论 |
|----|---------|------|
| 30 | 环氧乙烷残留量 | 合格   |
| 31 | 耐腐蚀性    | 合格   |
| 32 | 滤器腐蚀电位  | 合格   |
| 33 | 无菌      | 合格   |
| 34 | 细菌内毒素   | 合格   |

## 2. 产品性能评价

产品性能评价包括：滤器性能：外观、尺寸、不透射线、滤器腐蚀电位、径向力、拉伸强度、抗移位性能、疲劳性能、回收力、血块捕获、材质（相变温度、晶粒度）；输送系统性能：外观、尺寸、不透射线、耐腐蚀、峰值拉力、圆锥接头、无泄漏、末端头端、推送性能、释放力、非水合性；微粒、滤器化学成分、化学性能、EO 残留及细菌内毒素水平、不同入路（颈静脉及股静脉）的放置性能、应力应变研究报告等。

### （二）生物相容性

依据 GB/T 16886 系列标准，对该产品组成部分滤器和输送系统分别开展了生物相容性评价。输送系统涉及细胞毒性、急性全身毒性、皮内反应、迟发超敏反应、体内血栓形成、溶血、凝血、热原项目。滤器部分涉及细胞毒性、急性全身毒性、皮内反应、迟发超敏反应、体内血栓形成、溶血、凝血、热原、

遗传毒性（Ames 试验、小鼠淋巴瘤试验、染色体畸变试验）、植入试验、亚慢性毒性试验等项目的生物相容性评价。产品生物相容性风险可接受。

### （三）灭菌

提交了产品的灭菌确认报告，产品采用环氧乙烷灭菌，无菌保证水平为  $10^{-6}$ ，提交了环氧乙烷残留量和 2-氯乙醇残留量测试报告。

### （四）产品有效期和包装

该产品货架有效期为三年。开展了货架有效期验证并提供了相应的验证报告。验证实验包括加速老化实验和实时老化实验，包括产品稳定性、包装完整性和模拟运输验证。结果表明申报产品在货架有效期内能满足预期使用要求。

### （五）动物研究

申请人开展了以绵羊为模型的动物实验研究，对滤器及其输送系统的置入性能（含操作性、位移、倾斜、穿孔），滤器的可回收性（含回收力、可回收时间窗口、下腔静脉损伤情况），滤器的稳定性及安全性（含位移、倾斜、穿孔、血液通畅性、致血栓性等）进行了研究，为临床试验提供了有效证据。

## 三、临床评价概述

该临床试验设计为多中心、随机、阳性平行对照、非劣效



性临床试验，共纳入 188 例受试者验证申报产品的安全性和有效性。

临床试验主要评价指标为临床成功，包括滤器置入的临床成功和滤器取出的临床成功。次要评价指标为（1）输送鞘系统的手术成功率；（2）肺栓塞的发生率（6 个月）；（3）滤器出现断裂、迁移（ $> 20\text{mm}$ ）、置入/取出时倾斜（ $> 15^\circ$ ）的发生率；（4）下腔静脉血流状况（6 个月内）。

共在 10 家临床机构开展临床试验，全分析集（FAS）共有 188 例，其中试验组 94 例，对照组 94 例。符合方案集（PPS）共有 183 例，其中试验组有 90 例，对照组有 93 例；安全集（SS）共有 188 例，其中试验组 94 例，对照组 94 例。

主要评价指标：

#### （1）临床成功

FAS 结果：试验组临床成功率 97.87%，对照组临床成功率为 98.94%；组间临床成功率差 95%CI 为  $-1.06\%$ （ $-4.64\%$ ,  $2.52\%$ ），下限大于非劣效界值  $-10\%$ ，可以认为试验组临床成功率非劣于对照组。

PPS 结果：试验组临床成功率 100%，对照组临床成功为 100%；组间临床成功率差 95%CI 为  $0.00\%$ （ $-5.10\%$ ,  $4.94\%$ ），下限大于非劣效界值  $-10\%$ ，可以认为试验组临床成功率非劣于对

照组。

### (2) 永久置入腔静脉滤器受试者亚组分析

FAS 结果：试验组滤器置入的临床成功率 100%，对照组滤器置入的临床成功率为 100%；试验组临床成功率 71.43%，对照组临床成功率为 66.67%，两组相比较  $P>0.05$ ，差异无统计学意义。

PPS 结果：试验组滤器置入的临床成功率 100%，对照组滤器置入的临床成功率为 100%；试验组临床成功率 100%，对照组临床成功率为 100%，两组相比较  $P>0.05$ ，差异无统计学意义。

### (3) 滤器回收受试者亚组分析

FAS 结果：试验组滤器回收的临床成功率 100%，对照组滤器回收的临床成功率为 100%；试验组临床成功率 100%，对照组临床成功率为 100%，差异无统计学意义。

PPS 结果：试验组滤器回收的临床成功率 100%，对照组滤器回收的临床成功率为 100%；试验组临床成功率 100%，对照组临床成功率为 100%，差异无统计学意义。

次要评价指标：无统计学差异。

安全性评价：试验期间试验组有 78 例受试者发生不良事件，发生例次为 244；其中 16 例受试者为严重不良事件，发生例次为 18。

试验期间对照组有 74 例受试者发生不良事件，发生例次为 174；其中 12 例受试者为严重不良事件，发生例次为 12。

两组受试者不良事件发生情况对比  $P>0.05$ ，两组间差别无统计学意义。

#### 四、产品受益风险判定

该产品临床使用为适用人群带来的主要受益为：预防或减少下腔静脉系统深静脉血栓形成的栓子脱落引起的肺动脉栓塞。

该产品临床使用可能为适用人群带来的主要风险为：滤器倾斜、取出困难；滤器移位；滤器折断；下腔静脉穿孔；下腔静脉内膜损伤；下腔静脉阻塞；下腔静脉系统深静脉血栓形成的栓子脱落引起的肺动脉栓塞再发；其他少见或罕见并发症。

产品可降低下腔静脉系统深静脉血栓形成的栓子脱落引起的肺动脉栓塞，对存在绝对适应证患者推荐使用，对存在相对适应证患者建议谨慎选择使用。在临床实际应用中应严格遵循相应的共识与指南，且在静脉血栓治疗结束后尽量取出。

根据申请人提供的申报资料，经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品的上市为适用人群带来的受益大于风险。但为保证用械安全，基于对主要剩余风险的规避，需在说明书中提示以下信息：

## （一）警示及注意事项

### a) 警示

1. 滤器含有镍钛合金，一般被认作具有安全性。但对镍过敏的人置入后可能出现过敏，尤其是那些对金属有过敏史的患者。一些患者在置入后可能发展为对镍过敏。某些过敏反应可能很严重。释放镍的器械预期不会呼吸困难、面部发炎或喉咙发炎，如果出现这些症状，需告知患者立即就医。某些形式的镍在动物模型中也可能与致癌性（引发癌症的能力）相关。对置入物释放的镍是否会增加患者的癌变风险未知。

2. 该器械为一次性使用器械。该医疗器械的重复使用可能导致患者间交叉感染，对于医疗器械，尤其是带有长而小的管腔、接合点和/组件间存在裂隙的医疗器械，与带有潜在致热源或微生物污染的体液或组织发生一定时间接触后，清洁起来非常困难，或者几乎无法清洁。生物材料残留可加重器械上致热源或微生物污染，导致感染性并发症。

3. 由于该滤器不能被安全的重新装回导入器，因此在下腔静脉中实现正确定位之前，不得释放滤器。未正确测量下腔静脉尺寸时不得释放滤器。请勿再次置入一个已取出的滤器。

4. 请勿再次灭菌。重复灭菌后，由于潜在致热源或生物污染的污染程度无法确定，该产品的无菌性亦无法得到保证，

可能导致感染性并发症。由于热量和/或机械变化的影响可能产生不利作用，现有医疗器械的清洁、重复处理和/或重复灭菌将增加故障发生的可能性。

5. 沿着输送鞘输送滤器只有通过推进的方式进行。输送过程中推杆的回撤可能造成了滤器的移位。腿或臂的交叉，可能影响滤器在输送鞘内的进一步推进。

6. 滤器可从颈静脉或股静脉入路，入路确定后请正确连接导入器，以免造成滤器在下腔静脉中方向不当。

7. 如果腔静脉直径大于 30mm，请勿置入滤器。

8. 如果在首次输送位点发现大块血栓，则不得尝试经该位点输送滤器，因为血块和/或滤器可能发生偏移。尝试另取位点输送滤器。小血栓可采取搭桥术穿入导丝和输送器。

9. 未经透视引导，不得推进导丝、输送鞘/鞘芯，或释放滤器。

10. 滤器断裂是下腔静脉滤器的已知并发症之一。已经有一些报告指出下腔静脉滤器存在严重心肺并发症，需要采取血管内和/或外科手术方法取出碎片。

11. 滤器移位、偏斜或倾斜是下腔静脉滤器的已知并发症。已经有报告指出，滤器会发生偏移进入心脏或肺部。还有报告指出，滤器会发生尾部偏移。如果下腔静脉的直径超过该使用

说明书确定的相应尺寸，则在这种情况下置入将发生偏移。偏移还可能是因置入不正确和置入血块引起，并且大块负担可能导致发生脱位。

12. 使用之后，滤器及输送系统可能具有潜在的生物危害。应按照经认可的医疗惯例以及适用的当地法律法规对其进行处置。

13. 滤器置入后，可能阻碍经由滤器穿过器械的导管操作，或者滤器可能发生缠绕。

14. 如果滤器中收集了大量血栓，或回收钩被嵌入腔静脉壁，则不得尝试将滤器取出。

15. 仅使用血管内回收器取出滤器。详细情况参见“滤器取出的操作步骤”部分的内容。

- 在临床实际应用中应严格遵循相应的共识与指南，且在静脉血栓治疗结束后尽量取出。当患者不再需要腔静脉滤器时，可以经由颈静脉移除腔静脉滤器。

- 腔静脉滤器因无法取出而长期置入时，可能会造成滤器移位、支撑杆和回收钩穿通血管壁、滤器折断及构件脱落游走、下腔静脉阻塞。关于其它已知滤器的并发症的详细信息参见“潜在并发症”部分的内容。

- 考虑以下情况强行取出可能会导致下腔静脉严重损

伤，可考虑将滤器留在体内：当患者为晚期肿瘤伴静脉血栓栓塞症、难治性易栓症、高龄（80 岁以上）静脉血栓栓塞症时。但该器械缺乏 90 天以上持久置入的临床数据，作为永久性置入滤器慎用。

b) 注意事项

1. 该产品应当由经过培训，并有诊断和介入术方面经验的医生使用。

2. 对孕妇和肾上置入点，该器械的安全性和有效性尚未确定。

3. 对儿童患者，该器械的安全性和有效性尚未确定。

4. 对于病态肥胖患者，该器械的安全性和有效性尚未确定。如减肥手术的开腹手术可能会影响滤器的完整性和稳定性。

5. 解剖变异可能给滤器插入、置入和取出造成困难。仔细参照该说明书可缩短置入时间，使置入更为顺畅。

6. 导致腹内压改变的操作或活动可能会影响滤器的完整性和稳定性。

7. 将滤器回收钩置入最下段肾静脉以下 1 厘米处。必须进行腔静脉造影，以确定置入位置是否正确。如果不进行造影图像对比，则不会明确显示出下腔静脉壁的情况，从而可能产生误诊。

8. 测量腔静脉尺寸时，如果对腔静脉形态有疑问，则可考虑使用造影导管或进行血管内超声（IVUS）检查。

9. 如果发生错位、置入不理想或倾斜，则应当考虑立即取出。请勿尝试对滤器再次定位。

10. 脊柱畸形：如果考虑对严重脊柱后侧凸患者置入，则应当充分注意，因为下腔静脉路径可能受到此类解剖畸形影响。这可能需要高超的介入技巧取出滤器。

11. 对于存在慢性复发性肺栓塞持续风险的患者，则应当在认为安全时进行抗血栓治疗。

12. 如果在置入操作过程中遇到阻力，则应当退出导丝，通过少量注射造影剂透视检查血管的畅通性。如果发现存在大块血栓，则应当取出静脉穿刺针，并选择使用对侧血管。小血栓可采取搭桥手术穿入导丝和输送鞘。

13. 很重要的是使用盐水冲洗保持输送鞘通畅，避免输送鞘堵塞，堵塞可能会影响器械的推进。

14. 请勿尝试将注射器或高压注射线连接到输送鞘座的近端末端。

15. 应当注意确保输送鞘与导入器连接紧密。但是也应当避免过度用力，防止造成螺纹滑丝和/或组件断裂。

16. 输送滤器时请勿超过输送鞘末端。为实现准确置入，



通过回撤输送鞘管使滤器脱鞘。手术过程中不得扭转推杆手柄。

17. 如果撤出输送鞘时仍然保持导丝留置，则可能使系统中进入空气。

18. 如果发生意外置入，请勿尝试再次将滤器装入导入器中，因为会造成平衡臂和支撑杆的缠绕。

19. 推送导丝或造影导管经过置入滤器处，应当注意避免发生缠绕。

20. 使用该产品时，同时需注射使用肝素。建议 100U/kg/次，每日 1-2 次。

## **(二) 禁忌症**

### **● 置入术禁忌证**

#### **a) 绝对禁忌证**

1. 慢性下腔静脉血栓，下腔静脉重度狭窄者。
2. 下腔静脉直径超过所备用滤器的最大适用直径。

#### **b) 相对禁忌证**

1. 严重的大面积 PE，病情凶险，已生命垂危者。
2. 伴有菌血症或毒血症。
3. 未成年人。

### **● 取出术禁忌证**

1. 造影证实膈、股、髂静脉和下腔静脉内仍有游离漂浮的

血栓或较多新鲜血栓。

2. 滤器取出钩已穿通下腔静脉壁，CT 静脉血管造影（CTV）证实，强行取出可能会导致下腔静脉严重损伤者。

### （三）产品用途其他描述

● 相对适应证：主要为预防性滤器置入，选择须谨慎。

1. 严重创伤，伴有或可能发生急性下肢 DVT，包括：（1）闭合性颅脑损伤；（2）脊髓损伤；（3）下肢多发性长骨骨折或骨盆骨折等。

2. 临界性心肺功能储备伴有急性下肢 DVT。

3. 慢性肺动脉高压伴高凝血状态。

4. 血栓形成高危因素患者，如肢体长期制动、重症监护患者。

5. 老龄、长期卧床伴高凝血状态。

● 取出术适应证

1. 临时性滤器或可取出滤器。

2. 滤器置入时间未超过说明书所规定的期限（90 天内）。

3. 造影证实腘、股、髂静脉和下腔静脉内无游离漂浮的血栓和新鲜血栓或经治疗后上述血管内血栓消失。

4. 预防性滤器置入后，经过其他治疗已不需要滤器保护的患者。

## 综合评价意见

该产品为创新医疗器械（创新受理号：CQTS2000056）。依据《医疗器械监督管理条例》、《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第 4 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经对申请人提交的注册申报资料进行系统评价，申报产品符合安全性、有效性的要求，符合现有认知水平，建议准予注册。

2021 年 08 月 02 日