

受理号：CQZ2100525

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：一次性使用冷冻消融球囊导管

产品管理类别：第三类

申请人名称：宁波胜杰康生物科技有限公司

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.....	6
四、产品受益风险判定.....	10
综合评价意见.....	12

基本信息

一、申请人名称

宁波胜杰康生物科技有限公司

二、申请人住所

宁波杭州湾新区滨海四路 777 号 B 区 3 号楼

三、生产地址

宁波杭州湾新区滨海四路 777 号 B 区 3 号楼

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

产品由球囊、导管主体（真空外管、真空间内管、回气管、进气管、缓冲管、保护管）、手柄（手柄座、回路连接管、真空间连接管、接头）组成。产品经环氧乙烷灭菌，一次性使用。

(二) 产品适用范围

该产品与特定的冷冻消融设备配合使用，用于T1期非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）成人患者，在首次经尿道膀胱肿瘤电切术（TURBt）后进行冷冻消融的辅助治疗。

(三) 型号/规格

SS160-5004、SS160-5006、SS160-5008

(四) 工作原理

本产品与冷冻消融设备（以下简称“设备”）连接，在内镜视野下，球囊接触靶组织，设备启动冷冻模式，将液氮输送至导管前端的球囊，球囊内充盈液氮，利用液氮相变吸热，使靶组织迅速降温，从而损毁靶组织，冷冻完成后，设备启动复温模式，将常温氮气输送至导管前端的球囊，使靶组织温度升高解冻，进一步破坏靶组织细胞，循环两次，达到治疗目的。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

该产品性能指标包括外观、尺寸、导管的泄漏、导管断裂力、氮气循环回路的通畅性、导管的绝热性、球囊表面温度、导管冰球解冻时间、球囊的极限使用压力、导管通过性、还原物质、重金属、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、环氧乙烷残留量、无菌、细菌内毒素。

申请人提交了不同球囊直径导管通过性、进气压力与球囊内压关系、温度稳定性及消融时长、产品关键参数、冷冻温度对组织损伤程度、制冷剂流量控制功能、低温（液氮）使用条件下产品材料影响、进气回气管路耐受冷冻介质、球囊近端缓冲管路、球囊耐受冷冻介质、真空管路耐受负压等性能研究资料，并提交了产品技术要求与产品检测报告，检测结果与产品技术要求相符。

(二) 生物相容性

产品中所含球囊与导管主体的真空外管与患者直接接触，产品从内镜器械通道进入人体，与患者损伤表面短期接触，依据 GB/T 16886.1-2011《医疗器械生物学评价 第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验》标准进行了生物相容性评价，通过生物医学证明该产品生物相容性风险可接受。

(三) 灭菌

该产品以无菌状态提供，采用环氧乙烷灭菌。申请人提供了灭菌过程确认报告，证实产品无菌保证水平(SAL)满足要求，环氧乙烷残留量不大于 10 $\mu\text{g/g}$ 。

(四) 产品有效期和包装

申请人提供了有效期研究资料，通过加速老化试验和实时老化试验确定产品有效期。该产品货架有效期为三年。

申请人提供了无菌初包装的确认资料，并通过静荷堆码试验、抗压试验、垂直冲击跌落试验等方式，证实包装完整性符合设计要求。

(五) 动物研究

申请人选择 15 只比格犬作为受试动物，病理分析观察冷冻消融后急性(即刻)、亚急性(术后 2 周)和慢性(术后 3 个月)组织变化情况，术中测量冷冻中膀胱不同部位的温度，且随时间的变化情况。术中未发生动物死亡或膀胱穿孔，随访过程中也无感染等并发症发生。组织学证据表明冷冻治疗深度可以穿透肌层，术后冷冻中心坏死区域逐步被胶原纤维所取代。实验结果表明产品安全性、可行性满足设计要求。

三、临床评价概述

申请人采用临床试验路径进行临床评价。临床试验目的是观察、评价肿瘤冷冻消融系统的安全性和有效性。该临床试验为多中心、随机、平行对照、非劣效设计的临床试验，本次临床试验在 6 家临床机构开展，共入组 218 例病例验证产品的安全性和有效性，其中全分析集（FAS）共有 205 例，符合方案集（PPS）共有 163 例，安全集（SS）共有 205 例。

（一）临床试验方案：

1. 主要评价指标：（1）临床成功率，即首次 TURBT 后 4 - 6 周对切除部位进行 Re-TURBT 或膀胱镜检查，对原切除部位组织进行活检，分析观察无肿瘤残留；（2）1 年肿瘤进展率和复发率。

2. 次要评价指标：（1）首次手术后留置导尿管时间；（2）肿瘤进展情况；

3. 安全性评价指标：（1）不良事件发生情况；（2）常规安全性参数（包括生命体征、体格检查、实验室检查（血常规、血生化、尿常规、凝血功能））。

（二）临床试验结果：

1. 主要评价指标：FAS 中，试验组(N=101)受试者临床成功率为 85.1%，对照组(N=104)受试者临床成功率为 61.5%，试验组和对照组临床成功率的组间率差及其 95%CI 22.9%(11.6% ~

34.7%)，试验组优效于对照组。PPS 分析：试验组(N=82)受试者临床成功率为 91.5%，对照组(N=81)受试者临床成功率为 76.5%，试验组和对照组临床成功率组间率差及其 95%CI 为 22.5%(3.6% ~ 26.1%)，置信区间下限大于优效界值 0，优效结论成立。

对术后 1 年肿瘤观察指标分复发、进展和死亡进行收集和分析在统计分析中将死亡合并进展分析。FAS 集中，试验组 (N=95) 1 年肿瘤复发率为 12.6%，对照组 (N=89) 1 年肿瘤复发率为 16.9%，显示改善的趋势，但无统计学差异 (p=0.136)；PPS 集中，试验组 (N=82) 1 年肿瘤复发率为 13.4%，对照组 (N=81) 1 年肿瘤复发率为 18.5%，显示改善的趋势，但无统计学差异 (p=0.170)。FAS 集中，试验组 (N=95) 1 年肿瘤进展率为 1.1%，对照组 (N=89) 1 年肿瘤进展率为 7.9%，试验组显著优于对照组 (p=0.030)；PPS 集中，试验组 (N=82) 1 年肿瘤进展率为 1.2%，对照组 (N=81) 1 年肿瘤进展率为 8.6%，试验组显著优于对照组 (p=0.034)。

2.次要评价指标：试验组 (N=81) 和对照组 (N=76) 受试者首次手术后留置导尿管时间分别为 5.1 ± 2.30 天和 5.2 ± 2.83 天，试验组 (N=93) 和对照组 (N=83) 受试者分别有 1.1% 和 7.2%

的受试者发生了肿瘤进展，首次手术后留置导尿管时间及肿瘤进展发生率的组间差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

基于基线肿瘤临床分级（低、高危 NMIBC）分层对次要终点指标-首次手术后留置导尿管时间（天）和肿瘤进展情况的分析结果显示，首次手术后留置导尿管时间（天）和肿瘤进展的组间差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

基于基线肿瘤数量（单发、多发）分层对次要终点指标-首次手术后留置导尿管时间（天）和肿瘤进展情况的分析结果显示，首次手术后留置导尿管时间（天）组间差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），对于单发肿瘤，肿瘤进展在试验组显著低于对照组（ $P<0.05$ ）。

3.安全性评价：试验期间试验组有 50 例(49.5%)发生不良事件，其中 7 例(6.9%)与试验器械相关，20 例(19.8%)与手术相关；有 3 例(3.0)发生 严重不良事件，与试验器械和手术均不相关；无导致退出试验的 不良事件发生；无导致死亡的不良事件发生。试验期间对照组有 42 例(40.4%)发生不良事件，均与试验器械不相关，有 15 例(14.4%)与手术相关；有 4 例(3.8)发生严重不良事件，与试验器械均不相关，有 2 例(1.9%)与手术相关；无导致退出试验的不良事件发生；无导致死亡的不良事件发生。各类不良事件的组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

基于基线肿瘤分级（低危、高危 NMIBC）和数量（单发、多发）分层对安全性数据的分析结果显示，各类不良事件的组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。试验在入组和手术后分别进行了安全性实验室检查，包括血液学、血生化、尿常规和凝血功能等相关指标。未发现有临床意义的变化或趋势。

综上，临床试验资料符合目前临床评价要求。

四、产品受益风险判定

该产品临床主要受益为：该产品与特定的冷冻消融设备配合使用，用于T1期非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC）成人患者，在首次经尿道膀胱肿瘤电切术（TURBt）后进行冷冻消融的辅助治疗。

该产品临床主要风险包括：产品超预期用途使用；预期使用者使用操作不规范；产品与连接部分错误连接；有效冷冻深度不符合要求；使用中可能出现尿道狭窄、膀胱痉挛、尿路感染、发热、疼痛等不良事件。

风险控制措施包括设计、防护、信息提示等，说明书中已注明产品的适用范围以及禁忌证、产品的使用方法和注意事项、产品连接方法、产品冷冻参数等。

禁忌证如下：

- 1.患有菌血症、毒血症等严重感染性疾病。

- 2.严重凝血功能障碍者。
- 3.患有严重的心、脑、肺、肝、肾等疾病，无法耐受手术。
- 4.怀孕或哺乳期妇女。

经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品受益大于风险。

综合评价意见

注册申请人申请境内第三类医疗器械注册，该产品属于创新医疗器械(创新审查受理号：CQTS1600046)。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）、《医疗器械注册管理办法》（原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。

鉴于该产品远期安全性、有效性尚需进一步追踪，建议申请人在注册后进行以下工作：1.请申请人继续按原临床试验方案对患者开展随访，随访时间不少于 5 年，主要关注肿瘤远期复发率、进展率以及并发症等安全性、有效性评价指标。延续时提交随访报告。2.请申请人上市后在更广泛人群中开展 5 年上市后随访研究，论述方案的确定依据，包括样本量、评价指标等。

应主要关注肿瘤远期复发率、进展率以及并发症等安全性、有效性评价指标。延续注册时，按照要求提供上市后随访方案、报告以及不良事件相关信息。

2022 年 6 月 21 日