

受理号：CQZ1800004

# 医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：经导管主动脉瓣膜系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：上海微创心通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
产品审评摘要 .....	4
一、 产品概述 .....	4
二、 临床前研究摘要 .....	10
三、 临床评价摘要 .....	20
四、 风险分析及说明书提示 .....	26
综合评价意见 .....	32

## 基本信息

### 一、申请人名称

上海微创心通医疗科技有限公司

### 二、申请人住所

上海市浦东新区张东路 1601 号

### 三、生产地址

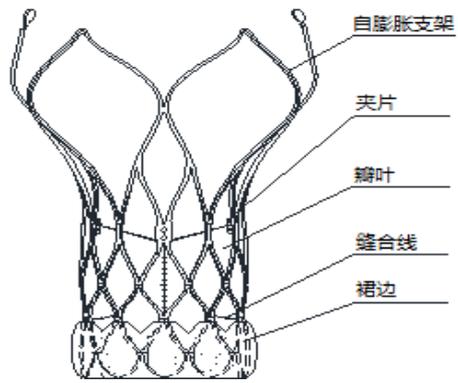
上海市浦东新区张东路 1601 号 G 层 A 区、B 区和二层 A 区

# 产品审评摘要

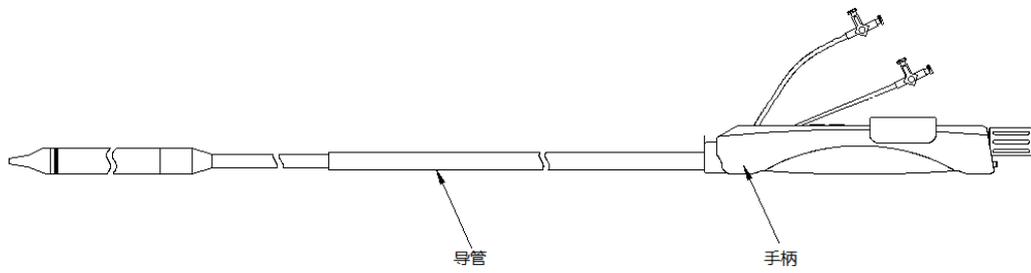
## 一、产品概述

### （一）产品结构及组成

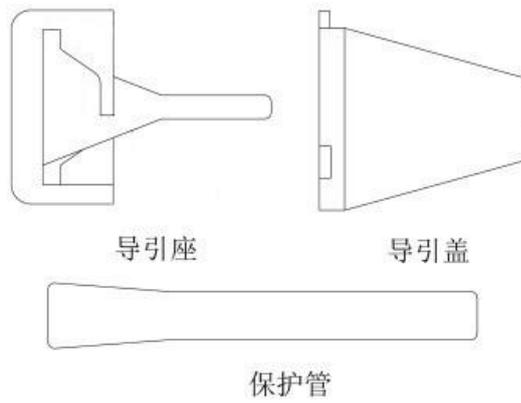
该产品由主动脉瓣膜、输送系统、装载工具、导管鞘套件以及瓣膜球囊扩张导管组成。使用时主动脉瓣膜瓣膜通过装载工具被装载进输送系统中，导管鞘套件和可用于瓣膜预扩张/后扩张的瓣膜球囊扩张导管作为配套的附件。主动脉瓣膜由三片瓣叶（牛心包）、裙边（PET）、夹片（镍钛合金）与自膨胀支架（镍钛合金）通过缝合线（PTFE）缝合而成。输送系统主要由导管和手柄组成，含电池。导管鞘套件主要由导管鞘和扩张器组成。装载工具包括导引座、导引盖、保护管。瓣膜球囊扩张导管由非顺应性球囊和导管以及连接件部件组成。主动脉瓣膜经化学液体灭菌，输送系统、装载工具、导管鞘套件以及瓣膜球囊扩张导管均经环氧乙烷灭菌。主动脉瓣膜货架有效期为12个月；输送系统（不含电池）、装载工具、导管鞘套件有效期为24个月；电池有效期为6个月；瓣膜球囊扩张导管有效期为36个月。主动脉瓣膜在10-25℃条件下储存和运输。



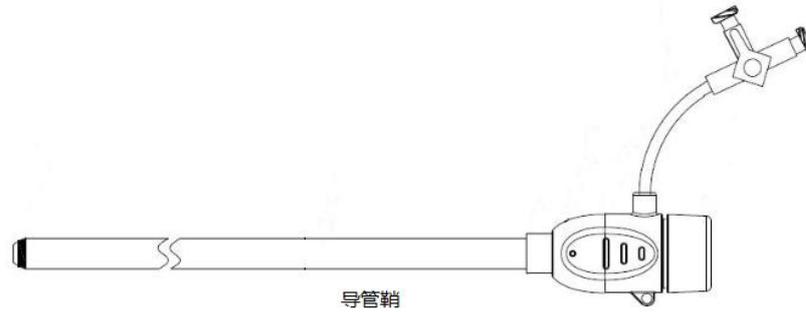
a) 瓣膜



b) 输送系统



c) 装载工具



导管鞘



扩张器

d) 导管鞘套件



e) 瓣膜球囊扩张导管

图 1 产品示意图

**(二) 产品适用范围**

该产品适用于经心脏团队结合评分系统评估后认为患有有症状的、钙化的、重度退行性自体主动脉瓣狭窄，不适合接受常规外科手术置换瓣膜、年龄 $\geq 70$ 岁的患者。

**(三) 型号/规格**

产品的型号规格参见表 1

表 1 规格型号表

部件	型号规格
瓣膜	TAV21; TAV24; TAV27; TAV30
输送系统	16FS; 16FL; 18FS-S; 18FL-S; 18FS; 18FL
导管鞘套件	ISS16FS; ISS16FL; ISS18FS; ISS18FL; ISS19FS; ISS19FL
装载工具	LT-16F; LT-18F-S; LT-18F
瓣膜球囊扩张导管	VP-8040; VP-10040; VP-12040; VP-14040; VP-16040; VP-18040; VP-20040; VP-22040; VP-24040; VP-26040; VP-28040

表 1-1 瓣膜规格和输送系统规格对应关系表

产品名称	型号规格对应关系			
瓣膜	TAV21	TAV24	TAV27	TAV30
输送系统	16FS, 16FL		18FS, 18FL	
	/	18FS-S, 18FL-S	/	

表 1-2 装载工具与输送系统规格对应关系表

产品名称	型号规格对应关系		
装载工具	LT-16F	LT-18F-S	LT-18F
输送系统	16FS, 16FL	18FS-S, 18FL-S	18FS, 18FL

表 1-3 导管鞘套件与输送系统规格对应关系

产品名称	型号规格对应关系		
输送系统	16FS, 16FL	18FL-S, 18FS-S	18FS, 18FL
导管鞘套件	ISS16FS; ISS16FL; ISS18FS; ISS18FL; ISS19FS; ISS19FL	ISS18FS; ISS18FL; ISS19FS; ISS19FL	ISS18FS; ISS18FL; ISS19FS; ISS19FL

表 1-4 瓣膜球囊扩张导管规格尺寸表

型号规格	球囊直径 (mm)	球囊长度 (mm)
VP-8040	φ 8.0	40
VP-10040	φ 10.0	
VP-12040	φ 12.0	
VP-14040	φ 14.0	
VP-16040	φ 16.0	
VP-18040	φ 18.0	

VP-20040	φ 20.0	
VP-22040	φ 22.0	
VP-24040	φ 24.0	
VP-26040	φ 26.0	
VP-28040	φ 28.0	

#### (四) 作用机理

本产品包括瓣膜、输送系统、装载工具、导管鞘套件和瓣膜球囊扩张导管五个部分。

##### a) 瓣膜、输送系统、装载工具

产品采用微创介入治疗方法，使用前通过装载工具将瓣膜装载进输送系统内；使用时在医学影像设备的监护下，通过建立好的血管通路将输送系统推送至主动脉根部位置，操作输送系统手柄完成瓣膜的释放，将瓣膜固定在主动脉瓣环处，代替功能退化的瓣膜，使病人主动脉瓣功能得到改善。

##### b) 瓣膜球囊扩张导管

瓣膜球囊扩张导管用于原生瓣膜预扩张以及经导管主动脉瓣膜植入后的后扩张。产品通过导丝推送至主动脉瓣环位置。注射器通过鲁尔接口向通液腔中打入液体，使球囊充盈，从而完成预扩张和后扩张。

### c) 导管鞘套件

导管鞘套件用于手术过程中创建进入血管的经皮穿刺通道。

## 二、临床前研究摘要

### (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	瓣膜	尺寸	合格
		材料要求	合格
		外观	合格
		裙边缝合力	合格
		瓣膜流体力学性能	合格
		局部抗挤压	合格
		抗移位性	合格
		植入短缩率	合格
		径向支撑力	合格
		慢性向外力	合格
		裙边瓣叶支架连接强度	合格

	瓣叶破裂强度	合格
	裙边破裂强度	合格
	金属支架腐蚀敏感性	合格
	金属支架相变温度 Af 点	合格
	可视性	合格
	耐久性	合格
	支架疲劳性	合格
	MRI 相容性	合格
	还原物质	合格
	重金属	合格
	酸碱度	合格
	蒸发残渣	合格
	紫外吸光度	合格
	戊二醛残留	合格
	无菌	合格
	细菌内毒素	合格
	热皱缩温度	合格
	瓣叶断裂力	合格
	瓣叶缝合力	合格

		渗漏量	合格
		孔隙率	合格
		扩张短缩率	合格
		长度变化率	合格
		甲醛残留	合格
		乙醇残留	合格
		异丙醇残留	合格
2	输 送 系 统	尺寸	合格
		外观	合格
		可视性	合格
		断裂力	合格
		扭转强度	合格
		无泄漏	合格
		耐腐蚀性	合格
		座	合格
		水合性	合格
		止血性	合格
		排空性	合格
		导丝通过性	合格

	瓣膜安装性	合格
	瓣膜系统的过鞘性能	合格
	瓣膜与输送系统连接强度	合格
	弯曲/扭结	合格
	推送性	合格
	追踪性	合格
	释放准确性	合格
	释放时间	合格
	撤回性能	合格
	扭转能力	合格
	扭转性	合格
	扭转结合强度	合格
	推送力	合格
	释放力	合格
	手柄扭矩	合格
	导管绝缘电阻	合格
	手柄绝缘电阻	合格
	电气安全要求	合格
	电磁兼容性要求	合格

		电气设备环境要求	合格
		还原物质	合格
		重金属	合格
		酸碱度	合格
		蒸发残渣	合格
		紫外吸光度	合格
		环氧乙烷残留	合格
		无菌	合格
		细菌内毒素	合格
3	导管鞘套件	尺寸	合格
		外观	合格
		可视性	合格
		座	合格
		断裂力	合格
		导丝通过性	合格
		导管鞘无泄漏	合格
		导管鞘止血阀无泄漏	合格
		耐腐蚀性	合格
		扭转强度	合格

		止血性	合格
		水合性	合格
		还原物质	合格
		重金属	合格
		酸碱度	合格
		蒸发残渣	合格
		紫外吸光度	合格
		环氧乙烷残留	合格
		无菌	合格
		细菌内毒素	合格
4	装 载	尺寸	合格
	工 具	2.3.2 外观	合格
		还原物质	合格
		重金属	合格
		酸碱度	合格
		蒸发残渣	合格
		紫外吸光度	合格
		环氧乙烷残留	合格
		无菌	合格

		细菌内毒素	合格
5	瓣膜 球囊 扩张 导管	尺寸	合格
		外表面	合格
		末端圆滑性（尖端构形）	合格
		连接件	合格
		导丝腔爽滑性	合格
		无泄漏	合格
		断裂力	合格
		射线可探测性	合格
		耐腐蚀性	合格
		球囊爆破压	合格
		疲劳性能	合格
		穿越性能	合格
		回抽时间	合格
		水合性	合格
		球囊顺应性	合格
		还原物质	合格
		重金属	合格
酸碱度	合格		

		蒸发残渣	合格
		紫外吸光度	合格
		环氧乙烷残留	合格
		无菌	合格
		细菌内毒素	合格

## 2. 产品性能评价

产品性能评价包括瓣膜的重量，连接强度，包装性能，支架尺寸保持性，瓣膜弯曲性，瓣膜与主动脉根部适应性，输送系统的器械标识，电池容量，防水性，包装性能，排空性，瓣膜系统排空性，推送力，释放准确性等性能验证，并对瓣膜的清洗过程，瓣叶裁剪过程，瓣膜缝合过程，溶液配制过程，瓣膜抗钙化过程，瓣膜灭菌过程，瓣膜封装过程等工艺进行了验证，结果表明产品符合设计输入要求。

### (二) 生物相容性

该产品包含瓣膜、输送系统、装载工具、导管鞘套件和瓣膜球囊扩张导管五个部分，其中瓣膜为植入器械，与循环血液长期接触；输送系统、导管鞘套件和瓣膜球囊扩张导管为外部接入器械，与循环血液短期接触。装载工具与人体间接接触。申请人按照 GB/T 16886 系列标准对所有部件分别进行了生物

相容性评价，产品的生物相容性风险可接受，具体评价项目详见表 3。

表 3 生物相容性评价项目表

评价项目	瓣膜	输送系统	装载工具	导管鞘套件	瓣膜球囊扩张导管
热原	✓	✓	✓	✓	✓
细胞毒性	✓	✓	✓	✓	✓
迟发型超敏反应	✓	✓	✓	✓	✓
皮内刺激	✓	✓	✓	✓	✓
急性全身毒性	✓	✓	✓	✓	✓
溶血	✓	✓	/	✓	✓
血栓形成	✓	✓	/	✓	✓
凝血	/	✓	/	✓	✓
植入试验	✓	/	/	/	/
遗传毒性	✓	/	/	/	/
亚慢性毒性	✓	/	/	/	/

### **(三) 生物安全性**

该产品的瓣膜部分采用了牛心包。申请人从原材料选取、原材料获取、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，并参照标准 GB/T 16886.20 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**

该产品包含瓣膜、输送系统、装载工具、导管鞘套件和瓣膜球囊扩张导管五个部分。其中瓣膜部分采用了化学灭菌方法，剩余的部件均采用环氧乙烷灭菌，无菌状态提供。申请人提供了灭菌过程确认报告，证明无菌保证水平为  $10^{-6}$ 。环氧乙烷残留量不应大于  $10\mu\text{g}/\text{cm}^2$ （其中输送系统不应大于  $4\text{mg}/\text{件}$ ）。

### **(五) 产品有效期和包装**

瓣膜有效期为 12 个月；输送系统（不含电池）、装载工具、导管鞘套件有效期为 24 个月；电池有效期为 6 个月；瓣膜球囊扩张导管有效期为 36 个月。申请人提供了货架有效期验证报告。其中瓣膜、电池验证实验为实时老化，包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证；输送系统、装载工具（不含电池）、导

管鞘套件以及瓣膜球囊扩张导管验证实验为加速老化和实时老化，包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证。

### **(六) 动物研究**

申请人开展了猪模型以及羊模型的动物实验研究以验证产品使用性能及安全性。评价指标包括有效性指标（瓣膜假体的急性功能、输送系统的急性性能以及瓣膜假体的短期、中期和长期血液动力学性能）和安全性指标（瓣膜假体的长期生物学反应）。动物实验结果表明，产品达到预期设计要求。

### **三、临床评价摘要**

该临床试验方式为前瞻性、多中心、单组目标值法试验设计，共分为两个阶段完成，第一阶段纳入 10 例受试者，第二阶段纳入 110 例受试者验证该产品的安全性及有效性。

临床试验第一阶段主要终点为术后即刻器械成功率，次要终点为术后手术成功率、术后 30 天的全因死亡率、主要不良事件发生率。第二阶段主要终点为术后 12 个月全因死亡率，次要终点为术后即刻器械成功率、术后即刻手术成功率、球囊预扩张成功率、球囊后扩张成功率、术后即刻/出院前/术后 30 天/6 个月/2<sup>-</sup>5 年全因死亡率、术后即刻/出院前/术后 30 天/6 个月/12 个月/2<sup>-</sup>5 年心肌梗死发生率、出院前/术后 30 天/6 个月/12 个月/2<sup>-</sup>5 年严重卒中发生率、出院前/术后 30 天/6 个月/12 个

月/2~5年严重出血、出院前/术后30天/6个月/12个月/2~5年急性肾损伤、术后即刻/出院前手术相关血管并发症、术后即刻/出院前/术后30天/6个月/12个月/2~5年主要不良心脑血管事件发生率、术后即刻/出院前/术后30天/6个月/12个月瓣膜功能、出院前/术后30天/6个月/12个月心功能改善、术后30天/6个月/12个月生活质量改善。

临床试验第一阶段共5家临床机构参与试验，入组受试者10例，试验期间术后即刻器械成功率为90%。详见表4。

表4 主要终点分析结果

主要终点	分析结果
术后即刻器械成功率	90%

次要有效终点指标结果如表5所示：术后手术成功率为90%、术后30天的全因死亡率20%、主要不良事件发生率60%。

表5 次要终点分析结果

次要终点	分析结果
术后手术成功率为	90%
术后30天的全因死亡率	20%
主要不良事件发生率	60%

临床试验第二阶段共 11 家临床机构参与试验，入组受试者 110 例，全分析集 (FAS) 人群为 110 例，符合方案分析集 (PPS) 人群为 109 例。FAS 分析集下试验期间术后 12 个月全因死亡率为 2.7%，PPS 分析集下术后 12 个月全因死亡率为 2.8%，结果表明，该临床试验术后 12 个月全因死亡率 95% 可信区间满足目标值的要求。详见表 6。

表 6 主要有效性评价指标统计分析结果

主要有效性评价指标	FAS	PPS
术后 12 个月全因死亡率	2.7%	2.8%

次要有效性评价指标结果：术后即刻器械成功率为 99.1%、术后即刻手术成功率为 88.2%、球囊预扩张成功率为 100%、球囊后扩张成功率为 100%，如表 7 所示，术后即刻/出院前/术后 30 天/6 个月/12 个月瓣膜功能结果如图 2 所示，出院前/术后 30 天/6 个月/12 个月心功能改善结果如图 3 所示、术后 30 天/6 个月/12 个月生活质量改善结果如图 4 所示。

表 7 次要有效性评价指标分析结果

次要有效性评价指标	分析结果
术后即刻器械成功率	99.1%
术后即刻手术成功率	88.2%

球囊预扩张成功率	100%
球囊后扩张成功率	100%

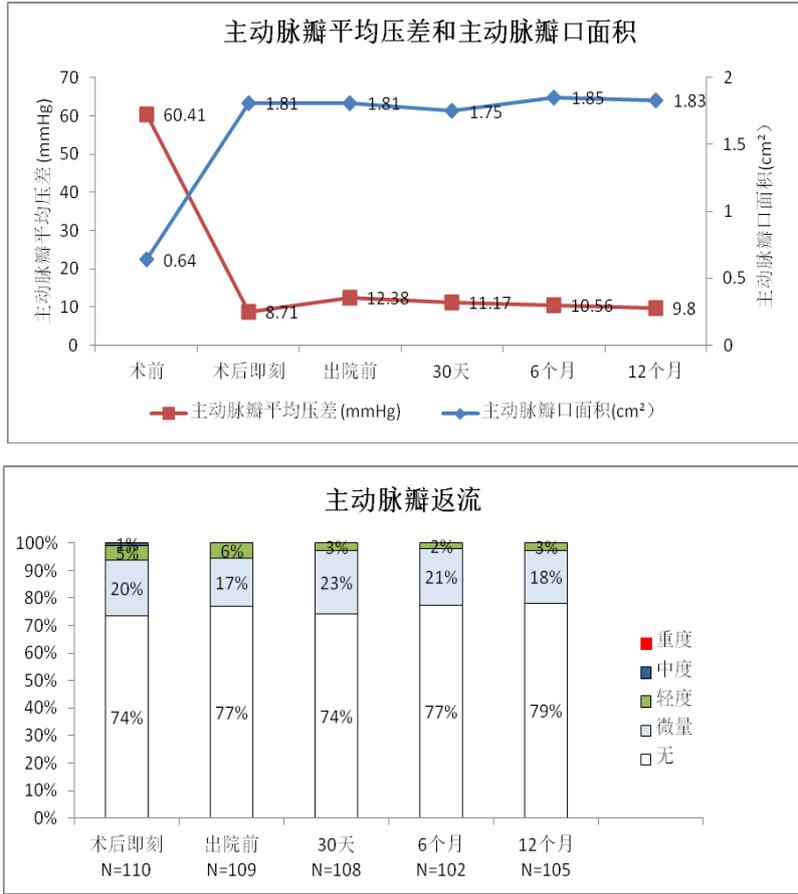


图2 术后即刻/出院前/术后30天/6个月/12个月瓣膜功能结果

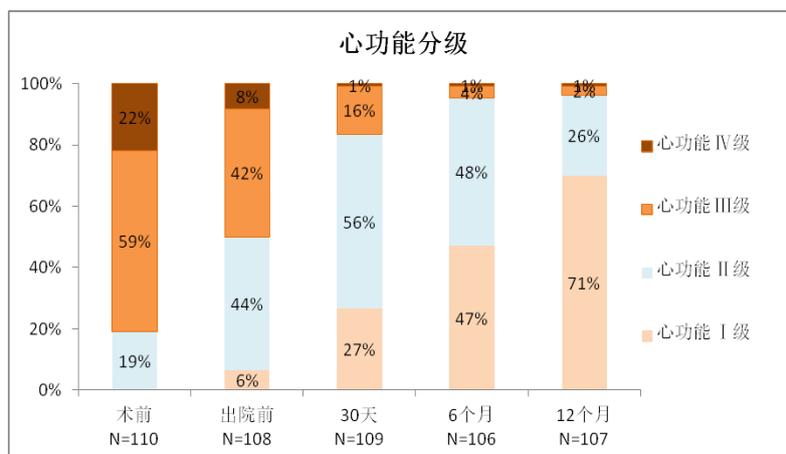


图 3 出院前/术后 30 天/6 个月/12 个月心功能改善结果

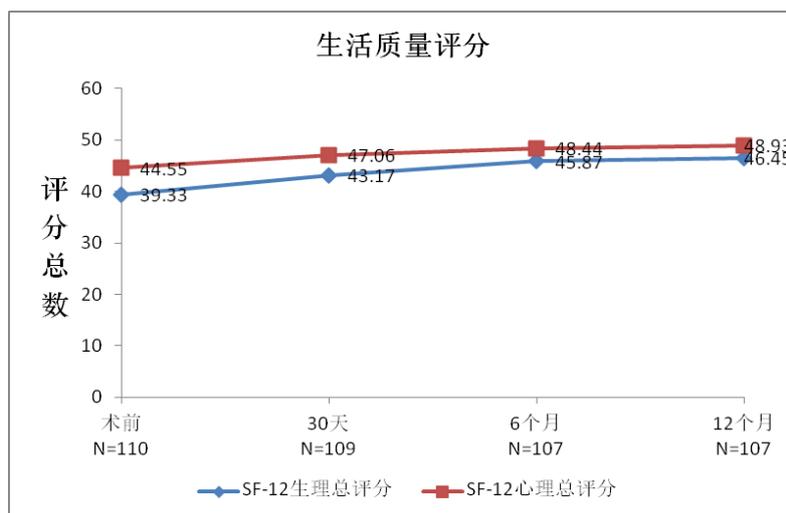


图 4 术后 30 天/6 个月/12 个月生活质量改善结果

主要安全性评价指标结果如表 8 所示：术后 30 天全因死亡率为 0.9%。

表 8 主要安全性评价指标分析结果

主要安全性评价指标	分析结果
-----------	------

术后 30 天全因死亡率	0.9%
--------------	------

次要安全性评价指标结果如表 9 所示：术后即刻和出院前全因死亡率均为 0.9%、6 个月全因死亡率为 2.8%；术后即刻心肌梗死发生率为 4.5%、出院前和术后 30 天心肌梗死发生率均为 8.3%、术后 6 个月心肌梗死发生率均为 9.4%、术后 12 个月心肌梗死发生率均为 9.3%；出院前、术后 30 天、6 个月和 12 个月的严重卒中发生率均为 0%；出院前严重出血发生率为 6.5%、术后 30 天严重出血发生率为 6.4%、术后 6 个月严重出血发生率为 6.6%、术后 12 个月严重出血发生率为 7.5%；出院前、术后 30 天、6 个月和 12 个月的急性肾损伤发生率均为 0%；术后即刻和出院前手术相关血管并发症发生率均为 1.8%；术后即刻主要不良心脑血管事件发生率为 20%、出院前主要不良心脑血管事件发生率为 46.8%、术后 30 天主要不良心脑血管事件发生率为 51.8%、术后 6 个月主要不良心脑血管事件发生率为 56.9%、术后 12 个月主要不良心脑血管事件发生率为 58.2%。

表 9 次要安全性评价指标结果

次要安全性评价指标	分析结果				
	术后即 刻	出院 前	30 天	6 个月	12 个 月

全因死亡率	0.9%	0.9%	/	2.8%	/
心肌梗死	4.5%	8.3%	8.3%	9.4%	9.3%
严重卒中	/	0%	0%	0%	0%
严重出血	/	6.5%	6.4%	6.6%	7.5%
急性肾损伤	/	0%	0%	0%	0%
手术相关血管并发症	1.8%	1.8%	/	/	/
主要不良心脑血管事件	20%	46.8%	51.8%	56.9%	58.2%

该产品在临床应用中通过经导管方式将人工心脏瓣膜置入于病变部位，代替原生病变瓣膜工作，解除病变部位狭窄，从而保证主动脉血流畅通，改善心功能，达到治疗重度主动脉瓣狭窄目的。但可能伴随卒中、冠脉闭塞、心律失常、血管并发症等风险。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，认为该产品为患者带来的受益大于风险。

#### 四、风险分析及说明书提示

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》，对该产品进行风险分析。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) 警示及注意事项**

#### **1. 警示**

1) 请谨慎选择瓣膜规格，瓣膜规格不适可能会导致主动脉瓣环破裂、瓣膜移位甚至脱落。

2) 经导管主动脉瓣膜和输送系统在出厂前已经过灭菌处理，仅供一次使用产品，请勿自行灭菌重复使用。

3) 在使用前，请仔细检查包装，不要使用包装开封或破损的产品。

4) 在使用前，请注意产品的有效期，不要使用过期的产品。

5) 经导管主动脉瓣膜仅能与配套的输送系统一起使用。

6) 球囊的尺寸选择至关重要，为降低瓣膜和组织损伤的可能性，球囊扩张后的名义直径应小于瓣膜直径。

7) 应由接受过心脏瓣膜植入培训的有资质的专业人士来完成手术操作。

8) 在使用产品前，请仔细阅读产品说明书，注意说明书上所有的敬告内容和注意事项，否则，可能发生意外。

#### **2. 注意事项**

##### **➤ 一般注意事项**

1) 经导管主动脉瓣膜置换术只能在紧急情况下有条件能立即进行主动脉瓣外科手术的医院中进行。

2) 禁止将经导管主动脉瓣膜和输送系统的任一部件接触有机溶剂，例如乙醇等。

3) 禁止导管中进入空气。

4) 禁止将瓣膜置于除存储和清洗溶液以外的溶液中。

5) 禁止在存储和清洗溶液中添加除肝素以外的其他物质（如抗生素），禁止在瓣膜上涂抹除肝素以外的其他物质（如抗生素）。

6) 禁止瓣膜干燥，通过冲洗或浸泡保证瓣膜湿润。

7) 禁止使用任何已经损坏的瓣膜，禁止试图修复受损的瓣膜。

#### ►植入前注意事项

1) 戊二醛会对皮肤、眼睛、鼻子和喉咙有刺激作用。避免长时间接触或吸入戊二醛气体，请在足够通风的环境下使用。若接触皮肤，立即用水冲洗至少 15min。若溅入眼睛，立即用水冲洗 15min 并就医。

2) 瓣膜和存储溶液均无菌，存储液容器外部不是无菌的，不能放入无菌区域内。

3) 在包装中取出输送系统时应轻拿轻放，在包装中取出

导管时应避免导管扭结。

4) 经导管主动脉瓣膜系统仅供一次性使用，禁止再次重复使用、再次加工处理或再次灭菌后使用。

5) 谨慎选择瓣膜规格，瓣膜规格选择不适合会导致不良事件。

### ▶2.3 植入过程中注意事项

1) 植入前，瓣膜需在生理盐水中充分浸润。

2) 清洗过程中，禁止使用任何物体接触瓣膜的生物组织。

3) 若在装载过程中远端外管损坏或无法关闭，需替换整个输送系统。禁止使用远端外管已损坏的输送系统。

4) 防止手套粉末对瓣膜、存储溶液、清洗溶液、装载工具和输送系统的污染。

5) 已植入病人体内的瓣膜，禁止尝试采用导管系统或其他形式回收瓣膜。

6) 植入或释放过程中，若电动控制部分因发生故障无法进行操作时，请在第一时间将电源开关拨至“OFF”档，并用手动旋钮代替操作。

7) 植入或释放过程中，若电动控制部分因发生故障无法停止时，请在第一时间将电源开关拨至“OFF”档，然后选用手动旋钮代替操作。

8) 当导管进入人体后，确保导引导丝伸出导管锥形头，请勿在无导丝牵引的情况下，推送输送系统。

9) 一旦释放开始，建议不要对瓣膜进行回收。使用导管系统回收部分释放的瓣膜可能会造成输送导管系统的机械损伤、主动脉根部损伤、冠状动脉损伤、心肌损伤、血管并发症、瓣膜功能障碍（包括器械位置不当）、栓塞、中风和/或外科手术。

10) 一旦释放完成，建议不要对瓣膜进行重新定位。已释放瓣膜的重新定位可能会造成主动脉根部损伤、冠状动脉损伤、心肌损伤、血管并发症、瓣膜功能障碍（包括器械位置不当）、栓塞、中风和/或外科手术。

11) 撤除导管至降主动脉前需确保瓣膜已全部释放。

12) 禁止在导管位于主动脉弓时关闭远端外管。若将导管从导管鞘中移除时遇到阻力，禁止强力撤除。若造成阻力的原因无法去除或修正，将导管和导管鞘作为一体沿导引导丝撤除，并检查各部件是否完整。

#### ▶2.4 植入手术后注意事项

1) 术后，根据医院规定提供抗凝和/或抗血小板治疗。

2) 当导管或导引导丝经过刚植入的瓣膜时，小心操作以防止损坏瓣叶。

3) 术后，病历中注明医生和患者联系的信息。

## **(二) 禁忌症**

1. 对镍钛合金、造影剂及相关成分过敏或抵抗者；
2. 无法接受抗凝或抗血小板治疗的患者；
3. 感染性心内膜炎活动期或其它活动性感染。

## 综合评价意见

本申报产品属于创新医疗器械特别审批项目，编号201600055。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680号）、《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品管理总局令2014年第4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。

