

受理号：JQZ1800437

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：经导管二尖瓣夹及可操控导引导管

产品英文（原文）名称：MitraClip System

产品管理类别：第三类

申请人名称：雅培心血管（Abbott Vascular）

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	5
三、 临床评价摘要.....	9
四、 风险分析及说明书提示.....	15
综合评价意见.....	21

基本信息

一、申请人名称：

雅培心血管（Abbott Vascular）

二、申请人住所：

3200 Lakeside Drive Santa Clara California 95054 USA

三、生产地址：

3885 Bohannon Drive Menlo Park California 94025 USA

产品审评摘要

一、产品概述

（一）产品结构及组成

该产品由两部分组成：1）二尖瓣夹及导管输送系统（CDS）和2）可操控导引导管（SGC）。

二尖瓣夹及导管输送系统由以下三个部分组成：

- 1) 输送导管
- 2) 可扭控套管
- 3) 二尖瓣夹

可操控导引导管由亲水性涂层多腔轴、不透射线远端头端环、无创式远端软头端和位于手柄近端的止血阀及扩张器组成。

（二）产品适用范围

该产品适用于经皮方式降低二尖瓣原发性异常[退行性二尖瓣返流]导致的显著症状性二尖瓣返流（ $MR \geq 3+$ ）病例，经心脏团队确诊，存在二尖瓣手术高风险的患者（这些患者的基础疾病不影响降低二尖瓣返流后带来的预期好处），此类心脏团队成员需要包括有二尖瓣手术经验的心脏外科医生和有二尖瓣疾病治疗经验的心脏疾病专家。

可操控导引导管用于将各种心血管导管通过房间隔导入左心部分。

（三）型号/规格

二尖瓣夹及导管输送系统的型号：CDS0601-NTR, CDS0601-XTR

可操控导引导管的型号：SGC0301

（四）作用机理

该产品由可操控导引导管（SGC）和二尖瓣夹及导管输送系统（CDS）组成，二尖瓣夹固定在 CDS 上。在输送 CDS 之前，经股静脉推进 SGC，直至 SGC 头端穿过房间隔并到达左心房。然后将 CDS 插入 SGC 并推进以将二尖瓣夹输送至左心房。在血管输送过程中，二尖瓣夹在 SGC 内，直到到达左心房才被推出，经正确定位并放置在二尖瓣瓣叶上，然后释放二尖瓣夹。

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1所示：

表 1 技术要求研究摘要

序号	研究项目	验证结论
1	二尖瓣夹钴铬合金材料	合格
2	二尖瓣夹镍钛合金材料	合格
3	抗腐蚀性能	合格
4	硬度	合格

5	表面粗糙度	合格
6	二尖瓣夹机械性能	合格
7	输送导管机械性能	合格
8	可扭控套管机械性能	合格
9	可操控导引导管的机械性能	合格
10	二尖瓣夹物理性能	合格
11	输送导管物理性能	合格
12	可扭控套管物理性能	合格
13	可操控导引导管物理性能	合格
14	扩张器物理性能	合格
15	二尖瓣夹可视性	合格
16	输送导管可视性	合格
17	可扭控套管可视性	合格
18	可操控导引导管可视性	合格
19	重金属含量	合格
20	酸碱度	合格
21	紫外吸光度	合格
22	热原	合格
23	无菌	合格
24	环氧乙烷残留量	合格

2. 产品性能评价

产品性能评价包括系统机械和物理性能、流体力学分析、二尖瓣夹磁共振成像（MRI）兼容性、二尖瓣夹耐久性、耐腐蚀性、

有限元分析、包装验证、尺寸稳定性、模拟使用、运输试验等研究资料；输送导管的性能验证、模拟使用、微粒污染研究资料；可扭控套管和可操控导引导管的性能研究资料等，结果表明产品符合设计输入要求。

(二) 生物相容性

该产品组成中，二尖瓣夹为植入物与循环血液长期接触，输送导管、可扭控套管、可操控导引导管与循环血液短期接触。申请人依据GB/T 16886系列标准进行了生物相容性评价，选择开展的生物学试验包括二尖瓣夹的遗传毒性、血液相容性、细胞毒性、亚慢性全身毒性、肌肉植入、皮内反应、致敏、急性全身毒性、热原；其余组件的生物学试验项目包括：细胞毒性、皮肤致敏、皮内反应、急性全身毒性、血液相容性、热原。生物学试验报告由国外GLP实验室出具，生物学风险可接受。

(三) 灭菌

该产品无菌状态提供，采用环氧乙烷灭菌。申请人提供了灭菌确认报告，证明无菌保证水平为 10^{-6} 。环氧乙烷残留量不大于 $10\mu\text{g/g}$ 。

(四) 产品有效期和包装

该产品货架有效期1年。申请人提供了有效期的验证报告，验证实验为加速老化验证，包括产品稳定性、包装完整性验证。

(五) 动物研究

在产品的开发过程中进行了多项临床前动物研究，在多项猪模型动物研究中评估了产品的安全性。

1: 进行了一项长期GLP动物研究，以证明该产品用于其预期用途时的安全性和性能特征。该研究的主要目的是评估二尖瓣夹系统在生理条件下的性能，并在4、12、24、29和52周时评价对二尖瓣夹产生的长期愈合反应。

结果显示当按照预期在猪模型中使用时，该产品是安全和可行的。

2: 两项短期GLP试验证明了二尖瓣夹的重复释放不会对二尖瓣和周围结构造成具有临床意义的损伤；而且二尖瓣夹的使用不会造成心内损伤或大血管损伤。

研究一的主要目的是评价二尖瓣夹重复释放和移除对二尖瓣和腱索的影响。研究结果显示二尖瓣夹系统在这种动物模型中能够按预期发挥作用，未对二尖瓣和周围结构造成具有临床意义的损伤。

研究二的主要目的是证明当通过经皮入路使用时，二尖瓣夹系统能够按预期发挥作用。研究结果显示二尖瓣夹系统在该动物模型中能够按预期发挥作用，未造成任何心内损伤或大血管损伤。未发生术中死亡或二尖瓣夹栓塞。

3: 另外, 在该产品开发过程中进行了几项短期血管内研究。在所有情况下, 二尖瓣夹系统均能按预期发挥作用。该器械未对二尖瓣装置、大血管和心脏造成具有临床意义的损伤。

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

该产品以临床试验方式进行临床评价, 采用海外临床数据联合人种差异分析判定的路径进行产品临床评价。即产品在美国获批上市时使用的EVEREST系列试验的临床数据作为此次申报产品的临床试验数据, 并提供包含人种差异分析报告。

(一) EVEREST I 可行性研究 - 55 例患者, 5 年随访

该研究为前瞻性、多中心的可行性研究, 在美国入选了55例患者, 并在完成了5年随访。研究确认了用经皮植入二尖瓣夹方法减少二尖瓣反流的可行性。大多数患者(89%)均已成功植入器械, 70.9%的患者出院时成功实现了二尖瓣反流降至2+ 以下。除此以外, 不良事件发生率低这一事实支持了器械的整体安全性。在随访至5年的患者中, 二尖瓣反流降至 $\leq 2+$ 具有持久性, 并伴有左心室重构逆转和具有临床意义的NYHA心功能分级改善。

(二) EVEREST II 随机对照试验 - 279 例患者, 5 年随访

该研究为前瞻性、多中心、随机(2:1, 二尖瓣夹系统与二尖瓣手术对照)、阳性对照、开放标签的临床试验, 对北美的279例患者进行随机分组(二尖瓣夹组184例, 手术对照组95例),

并完成5年随访。其研究目的旨在评价二尖瓣夹系统与二尖瓣手术相比的安全性的优效性和有效性的非劣效性。

EVEREST II RCT 主要安全性终点为 30 天或出院时（二者中以时间较长者为准）主要不良事件（MAE）复合终点。通过意向性治疗（ITT）和符合方案（PP）人群分别 2%和 6%的既定优越安全性界值，将二尖瓣夹组出现 MAE 复合终点的患者比例与手术对照组进行了比较。在 ITT 分析中，二尖瓣夹组的 30 天 MAE 率为 15.0%，手术对照组的 30 天 MAE 率为 47.9%，差异率为-32.9%（97.5% UCB=-20.7%， $p<0.0001$ ），低于 ITT 集的优效性界值-2%。在 PP 分析中，二尖瓣夹组的 30 天 MAE 率为 9.6%，手术对照组的 30 天 MAE 率为 57.0%，差异率为-47.4%（97.5% UCB=-34.4%， $p<0.0001$ ），低于 PP 集的优效性界值-6%，主要安全性终点的优效性假设成立。

EVEREST II RCT 主要有效性终点为临床成功，临床成功指 1 年时无手术、再手术、死亡和二尖瓣反流 $>2+$ 。临床成功率的非劣效性界值在 ITT 集和 PP 集分别规定为-25% 和-31%。在 ITT 分析中，二尖瓣夹组的临床成功率为 67.4%，手术对照组的临床成功率为 73.0%，器械组与对照组成功率差异为-5.6%，95%置信区间下限为-16.1%（ $P=0.0002$ ），高于 ITT 集的非劣效性界值-25%。在 PP 分析中，二尖瓣夹组的临床成功率为 72.4%，手术对照组的临床成功率为 87.8%，器械组与对照组成功率差异为-15.4%，95%置信区间下限为-25.4%（ $P<0.0012$ ），高于 PP 集的非劣效

性界值-31%。主要有效性终点的非劣效假设成立。

5年中，约80%-85%的器械组和约90%-95%的对照组出现了二尖瓣反流降至 $\leq 2+$ ，约40%的器械组和90%的对照组出现了二尖瓣反流降至 $\leq 1+$ 。两组出院时发现的二尖瓣反流降低在长期随访期间持续存在。出院时LVEDV 和LVIDd即刻降低，器械组和对照组在24个月时均保持稳定。对照组的LVEDV和LVIDd降低程度大于器械组，这与对照组的二尖瓣反流降低程度偏大一致；5年中一直维持这些结果。两组在5年中每年都观察到LVESV减小，对照组的减少程度略大于器械组。5年中两组的LVID保持稳定。这些结果表明左心室逆转重构与二尖瓣反流降低相关。

两组均显示，从基线到12个月，NYHA 心功能分级明显改善，在5年中持续改善。器械组 NYHA 心功能分级 III 级或 IV 级患者的比例从基线时的 50%降至12个月时的2%，5年时仍然较低（8.5%）。对照组同样显示 NYHA 心功能分级有所改善，NYHA 心功能分级 III 级或 IV 级患者的比例从基线时的 49%降至12个月时的12.1%，5年时降至2.4%。

总之，均达到主要安全性终点和主要有效性终点。

（三）EVEREST II 高风险注册研究（HRR）- 78 例患者，5 年随访

EVEREST II 高风险注册研究（EVEREST II HRR）为前瞻性、多中心、单臂研究，入选了78例高龄（平均年龄 = 77岁）外科

手术高危患者，基线共病率高，如既往心肌梗死、既往卒中和中重度肾病，完成了5年随访。

该研究的主要目标是评估外科手术高危患者的手术安全性。次要目标是评估主要有效性指标。

主要安全性终点是30天或出院时（二者中以时间较长者为准）的手术死亡率。高风险研究组的平均预计手术死亡率为18.2%（STS或外科医生评估），预计使用二尖瓣夹系统的死亡率为4%。主要有效性终点是12个月无死亡；12个月无死亡和二尖瓣返流 $>2+$ ；12个月受益的临床指标（NYHA心功能分级、SF36测量的QOL、左心室功能和CHF再住院）。

结果：共入组78人，56人完成12个月随访，44人完成2年随访，39人完成3年随访，34人完成4年随访，30人完成5年随访。

主要安全性终点即30天或出院时（二者中以时间较长者为准）的手术死亡率为7.7%，95.472%的置信区间上限为14.8%，低于预计死亡率18.2%，因此研究假设成立。同时同期对照组的30天死亡率为8.3%，EVEREST II HRR组与同期对照组之间的30天死亡率差异不具有统计学显著性。

主要有效性终点结果：12个月无死亡75.6%，与同期对照组（55.6%）相比较，P值为0.047，说明接受二尖瓣夹系统患者的12个月存活率较同期对照组有显著改善。12个月时无死亡及二尖

瓣返流 > 2+ 为 56.4%，95% 置信区间为（44.7%，67.6%），最差情况分析为 53.8%，95% 置信区间为（42.2%，65.2%）。12 个月受益的临床指标（NYHA 心功能分级、SF36 测量的 QOL、左心室功能和 CHF 再住院）结果显示，左心室容积和尺寸明显改善，心力衰竭住院率下降，NYHA 心功能分级改善且生活质量提高。

5 年中随访，75% 的 HRR 患者二尖瓣返流降至 $\leq 2+$ ，约 50% 的 HRR 患者二尖瓣返流降至 $\leq 1+$ 。出院时发现的二尖瓣返流降低在长期随访期间持续存在。

在这些外科手术高危患者中，二尖瓣夹术后 1 年发现的左心室测量值改善在 5 年时持续存在，特别是 LVEDV 及 LVESV。这些数据与持续改善的 NYHA 心功能分级状态一致，并显示手术选择不良的患者使用二尖瓣夹器械微创二尖瓣返流降低后实现了临床状态改善。

HRR 患者均显示，从基线到 12 个月，NYHA 心功能分级明显改善，这些改善持续到第 5 年。NYHA 心功能分级 III 级或 IV 级患者的比例从基线时的 88.9% 降至 12 个月时的 25.9%，5 年时仍然较低（16.7%）。

总之，EVEREST II HRR 证实了二尖瓣夹器械在显著性二尖瓣返流和手术死亡率高危患者中的安全性和有效性。

（四）外科手术高危综合队列 - 351 例患者，1 年随访

对随访一年的315例重度DMR（30%）或FMR（70%）（n=78 EVEREST II HRR, n=273 REALISM HR）患者进行的外科手术高危综合队列（HSR队列）分析证实了二尖瓣夹在开放式二尖瓣手术外科手术风险过高患者中的安全性和有效性。4.8%的手术死亡率显著低于预期的18.2%的STS预期手术死亡率。整体30天MAE率为18.8%。若将去除 ≥ 2 个输血单位作为组件，则30天MAE率为9.1%。

试验结果表明，在中重度和重度二尖瓣反流受试者治疗中安全有效，此类患者被认定行开放式二尖瓣反流手术的手术风险过高。

（五）境外临床数据可接受性论证和人种差异分析

根据《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》，对经导管二尖瓣夹及可操控导引导管的境外临床数据的可接受性进行了论证，结果提示符合法规要求。

同时，考虑到种族差异可对医疗器械性能产生影响，进行了人种差异分析。提供了中国、美国和欧洲人群相关研究文献所述的二尖瓣返流患病率和病理的总结，结果表明中国人群的二尖瓣疾病患病率及随年龄增长趋势与美国和其他发达地区的二尖瓣返流（MR）患病率类似。一项中国大型人群研究（n=134874）表明，50%重度二尖瓣返流（3+/4+）受试者的主要二尖瓣返流病因为退行性疾病，其次为乳头肌功能障碍。这些正是EVEREST临床研究

的典型病理表现即目前美国和欧洲使用二尖瓣夹系统进行治疗的指征。在二尖瓣夹系统的中国早期经验中，中国二尖瓣疾病受试者的解剖结构尺寸与EVEREST II临床试验治疗的美国受试者类似。并对不同患者人群中使用二尖瓣夹系统的临床数据进行了分析，分别对中国人群与美国人群、亚太人群和美国人群的数据进行了对比，以证明是否存在任何可识别的种族差异。结果提示在在中国人群及亚太人群中使用二尖瓣夹系统与在美国人群中使用一样安全有效。

因此，可以合理得出结论，在美国人群和中国人群中使用经导管二尖瓣夹及可操控导引导管的性能方面不存在可能阻碍二尖瓣夹系统在中国人群中使用的种族差异。使用该产品用于治疗二尖瓣原发性异常[退行性二尖瓣返流]导致的症状性、中度至重度或重度二尖瓣返流以及具有高手术死亡风险的中国患者的受益大于风险。

四、风险分析及说明书提示

参照《YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用》对该产品进行了风险分析，对目前已知及可预测风险采取了风险控制措施，为保证用械安全，需在说明书中提示以下信息：

（一）产品适用范围

该产品适用于经皮方式降低二尖瓣原发性异常[退行性二尖瓣返流]导致的显著症状性二尖瓣返流（MR $\geq$ 3+）病例，经心脏

团队确诊，存在二尖瓣手术高风险的患者（这些患者的基础疾病不影响降低二尖瓣返流后带来的预期好处）此类心脏团队成员需要包括有二尖瓣手术经验的心脏外科医生和有二尖瓣疾病治疗经验的心脏疾病专家。

可操控导引导管用于将各种心血管导管通过房间隔导入左心部分。

（二）警告及注意事项

- 请勿在标示的适应症之外使用二尖瓣夹。应根据外科修复术和置换术标准指南进行适应症内 DMR 患者的治疗。
- 二尖瓣夹用于减少二尖瓣返流。建议在有经验的心脏团队确认了在植入二尖瓣夹后预期 MR 减少至 $\leq 2+$ 时，才进行二尖瓣夹手术。如果未实现 MR 减少至 $\leq 2+$ ，则可能不会发生植入二尖瓣夹所带来的症状减轻、住院时间缩短、生活质量改善以及逆转左室重构等预期的受益。
- 应使用 X 线透视和超声心动图（例如经食管超声 [TEE] 和经胸超声 [TTE]），在配备心脏手术团队及可立即转入心脏手术室的医院内，以无菌技术植入二尖瓣夹植入物。
- 仔细阅读所有说明。未遵循这些指导、警告和预防措施可能导致器械损坏、用户损伤或患者损伤。在处理二尖瓣夹系统时，亦使用生物危害与锐器的通用预防措施，以避免对用户造成伤害。

- 二尖瓣夹系统仅限接受过微创血管内手术以及房间隔穿刺技术培训的医生或者参加过本系统正确使用相关培训的医生使用。

- 二尖瓣夹导管输送系统为无菌器械且设计仅供单次使用。清洁、重复消毒和 / 或重复使用可能会导致感染、器械故障以及其他严重伤害或死亡。

- 仔细阅读所有说明。未遵循这些指导、警告和预防措施可能导致器械损坏、用户损伤或患者损伤。使用生物危害器械和锐器的通用预防措施以避免用户受伤。

- X 线透视和超声心动图（例如经食管超声 [TEE] 和经胸超声 [TTE]）指导，心外科医生在场及配备立即转入心脏手术室通道的医院内，以无菌技术使用可操控导引导管。

- 可操控导引导管仅供一次性使用。清洁、重复消毒和 / 或重复使用可能会导致感染、器械失效或其他严重伤害甚至患者死亡。

- 使用可操控导引导管的患者如果存在以下情况，其发生严重不良事件的风险可能会增加，这可通过术前评估和合理的器械使用避免。

- 之前的房间隔补片或房间隔缺损（ASD）封堵器可能导致在房间隔穿刺和 / 或将可操控导引导管送入左心房期间影响可视化或造成技术挑战。

- 由于继发于全身麻醉的血液动力学应激增加，过去 12

周内出现已知或疑似不稳定心绞痛或心肌梗死会增加手术的伤残率和死亡率。

- 活动性感染患者发生术中和 / 或术后感染（如脓毒症或软组织脓肿）的风险增加。

- 已知或疑似左心房粘液瘤患者，可能因为器械定位困难而导致血栓栓塞和组织损伤。

- 近期脑血管事件（CVA）可能增加与导管介入术有关的手术发病率，例如复发性卒中。

注意事项

- 患者选择：

由于存在一种或多种下述的手术风险因素，根据心脏团队（包括二尖瓣手术经验的心脏外科医生以及具有二尖瓣疾病经验的心脏病专家）的临床判断确定禁止手术带来的风险：

- 患者 30 天 STS 预测的手术死亡率风险评分

- $\geq 8\%$ 视为可能接受二尖瓣置换术或

- $\geq 6\%$ 视为可能接受二尖瓣修复术

- 主动脉钙化或升主动脉的广泛钙化。

- 身体虚弱（通过心脏外科医生咨询亲自评估）

- 挑战性胸腔

- 严重肝脏疾病 / 肝硬化（MELD 评分 > 12 ）

- 重度肺动脉高压（收缩期肺动脉压 $> 2/3$ 系统血压）

- 异常减轻情况，如右心室功能不全伴严重三尖瓣返流、恶性肿瘤化疗、大出血体质、无法移动、艾滋病、严重痴呆、高误吸风险、内乳动脉（IMA）受损高风险患者等。

- 对于 LVEF <20%或 LVESD> 60 mm 的禁忌症高风险 DMR 患者，没有与安全性或有效性相关的供评价数据。只有满足 DMR 二尖瓣夹适应症时，才能使用二尖瓣夹。

- 二尖瓣夹植入物的主要临床获益是 MR 减少至 2+以下、住院时间缩短、生活质量改善、左室重构被逆转以及在无其他治疗选择的患者症状得到缓解。已经证实了二尖瓣夹治疗后并无降低死亡率获益。

- 心脏团队应包括一名二尖瓣手术经验丰富的心脏外科医生以及一名具有二尖瓣疾病经验的心脏病学专家，可能还要包括评估心力衰竭治疗情况与了解瓣膜解剖结构的相关医生。

- 心脏团队可以确定是否需要亲自进行外科手术咨询以完善禁忌症风险的评定。在最终评定患者风险时，经验丰富的二尖瓣外科医生与心脏团队应考虑外科手术咨询的结果。

- 为了确保器械的有效性，需要进行二尖瓣与潜在病理解剖结构的术前评价并在术中利用超声心动图评估。

- 注意包装上规定了产品使用有效期。

- 使用前检查所有产品。如果包装已打开或破损或若产品损坏，请勿使用。

- 注意包装上规定的产品使用有效期。

- 使用前检查所有产品。如果包装已打开或破损或产品本身损坏，请勿使用。

(三) 禁忌症

产品禁忌用于下列退行性二尖瓣返流（DMR）患者：

- 无法耐受术中抗凝或术后抗血小板药物的患者
- 二尖瓣存在心内膜炎症状的患者
- 风湿性二尖瓣疾病
- 心腔内、下腔静脉（IVC）或股静脉血栓的患者

综合评价意见

该申报产品属创新医疗器械特别审批项目，编号2015078。

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》（国家食品药品监督管理总局令2014年第4号）等相关医疗器械法规与配套规章，经系统评价和专家会集体审评后，建议准予注册，同时建议申请人应开展上市后临床研究以进一步观察在中国人群真实世界中的安全性和有效性。

2020年06月09日