

受理号：CQZ2000676

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：经导管主动脉瓣系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：沛嘉医疗科技（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	6
三、 临床评价概述	14
四、 产品受益风险判定	24
综合评价意见	28

基本信息

一、申请人名称

沛嘉医疗科技（苏州）有限公司

二、申请人住所

中国（江苏）自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区中田巷

8 号

三、生产地址

江苏省苏州市苏州工业园区中田巷 8 号 3 楼、1 楼 A 区

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

经导管主动脉瓣系统由主动脉瓣、配套的输送器及安装使用的压握装载系统组成。主动脉瓣由自扩张镍钛合金支架、裙布、瓣叶及缝合线组成。瓣膜采用化学液体灭菌，输送器和压握装载系统采用环氧乙烷灭菌。一次性使用。货架有效期2年。

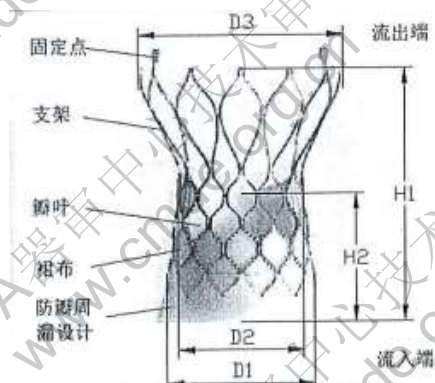


图 1 主动脉瓣

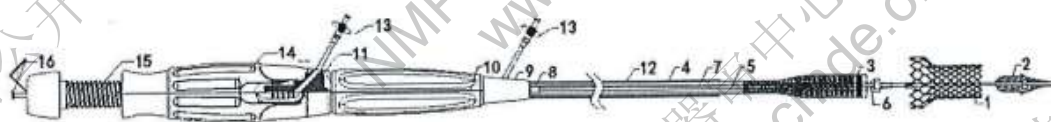


图 2 输送器

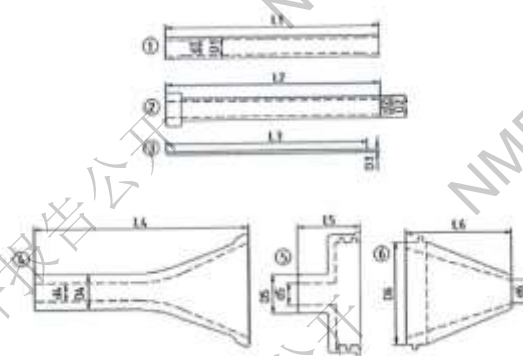


图 3 压握装载系统

(二) 产品适用范围

该产品适用于经心脏团队评估认为患需要接受主动脉瓣置换但不适合接受常规外科手术置换瓣膜的重度主动脉瓣钙化性狭窄患者。

(三) 型号规格

表 1 主动脉瓣系统型号规格及各部件对应关系

部件	型号规格
主动脉瓣	FG12000-AV23、FG12000-AV26、 FG12000-AV29、FG12000-AV31
输送器	FG12000-DS18
压握装载系统	FG12000-CS01

(四) 作用机理

产品采用微创介入治疗方法，使用前通过压缩装载系统将主动脉瓣装载进输送器内；使用时在医学影像设备的监控下，通过建立好的血管通路将输送器推送至预期位置，操作输送器手柄完成瓣膜的释放，通过人工主动脉瓣支架的径向支撑力将患者自身的主动脉瓣膜植入并贴附在主动脉壁上，人工主动脉瓣替代患者的自身主动脉瓣，构建正常的血流通道。

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	主动脉瓣	支架材料及要求	合格
		裙布材料及要求	合格
		裙布破裂力	合格
		缝合线材料及要求	合格
		瓣叶拉伸强度	合格
		瓣叶破裂力	合格
		外观	合格
		主动脉瓣基本尺寸	合格

序号	研究项目	验证结论
	主动脉瓣支架厚度	合格
	主动脉瓣瓣叶厚度	合格
	径向支撑力	合格
	慢性向外力	合格
	支架相变点 Af	合格
	主动脉瓣轴向短缩率	合格
	主动脉瓣抗挤压性	合格
	支架腐蚀敏感性	合格
	支架和瓣叶连接强度	合格
	支架和裙布连接强度	合格
	瓣叶和裙布连接强度	合格
	主动脉瓣脉动流性能	合格
	主动脉瓣开合状态	合格
	植入物抗位移性能	合格
	主动脉瓣静态前向流性	合格
	主动脉瓣稳态泄露性能	合格
	主动脉瓣耐久性能	合格
	支架疲劳性能	合格

序号	研究项目		验证结论
		主动脉瓣局部抗挤压性	合格
		热皱缩温度	合格
		孔隙率	合格
		渗漏量	合格
		长度变化率	合格
		微粒	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
		戊二醛残留量	合格
		无菌	合格
		细菌内毒素	合格
2	输送器	外观及尖端构型	合格
		尺寸	合格
		断裂力	合格
		导引导丝畅通性	合格

序号	研究项目		验证结论
		连接件（座）	合格
		无泄漏	合格
		耐腐蚀性	合格
		止血性能	合格
		水合性	合格
		微粒	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
		环氧乙烷残留量	合格
		无菌	合格
		细菌内毒素	合格
3	压握装载系统	外观	合格
		尺寸	合格
		还原物质	合格
		重金属	合格

序号	研究项目		验证结论
		酸碱度	合格
		蒸发残渣	合格
		紫外吸光度	合格
		环氧乙烷残留量	合格
		无菌	合格
		细菌内毒素	合格
4	经导管主动 脉瓣系统	压握装载性能	合格
		系统排空性	合格
		系统柔顺性	合格
		系统推送力	合格
		系统追踪性	合格
		系统释放准确性	合格
		系统释放时间	合格
		输送器回撤性能	合格
		射线可探测性	合格
		系统释放扭矩	合格
		扭转性能	合格
		主动脉瓣与输送器连接强度	合格

2. 产品性能评价

产品性能评价包括：主动脉瓣的裙布破裂力、瓣叶拉伸强度、瓣叶破裂力、外观、主动脉瓣基本尺寸、主动脉瓣支架厚度、主动脉瓣瓣叶厚度、径向支撑力、慢性向外力、支架相变点 A_f 、主动脉瓣轴向短缩率、主动脉瓣抗挤压性、支架腐蚀敏感性、支架和瓣叶连接强度、支架和裙布连接强度、瓣叶和裙布连接强度、主动脉瓣脉动流性能、主动脉瓣开合状态、植入物抗位移性能、主动脉瓣静态前向流性、主动脉瓣稳态泄露性能、主动脉瓣耐久性能、支架疲劳性能、主动脉瓣局部抗挤压性、热皱缩温度、孔隙率、渗漏量和长度变化率。输送器的外观、尺寸、断裂力、导引导丝畅通性、连接件（座）、无泄漏、耐腐蚀性、止血性能和水合性。压握装载系统的外观和尺寸。主动脉瓣系统的压握装载性能、系统排空性、系统柔顺性、系统推送力、系统追踪性、系统释放准确性、系统释放时间、输送器回撤性能、产品磁共振兼容性、射线可探测性、系统释放扭矩、扭转性能和主动脉瓣与输送器连接强度等性能进行了验证。

（二）生物相容性

该产品包括主动脉瓣、输送器和压握装载系统三个部分。其中瓣膜为植入器械，与循环血液长期接触；输送器为外部介入器械，与循环血液短期接触；压握装载系统与人体间接接触。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	主动脉瓣	输送器	压握装载系统
细胞毒性	✓	✓	✓
迟发型超敏反应	✓	✓	✓
刺激/皮内反应	✓	✓	✓
急性全身毒性	✓	✓	
热原	✓	✓	✓
溶血	✓	✓	
补体激活试验	✓		
凝血		✓	
血栓形成	✓	✓	
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

该产品包括主动脉瓣、输送器和压握装载系统三个部分。其中主动脉瓣部分采用化学灭菌方法，其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，保证 10^{-6} 无菌水平。输送器环氧乙烷残留量不应大于 10ug/g，压握装载系统环氧乙烷残留量不应大于 4mg/套。

(五) 产品有效期和包装

该产品包括主动脉瓣、输送器和压握装载系统三个部分。产品有效期均为 2 年。申请人提供了货架有效期验证报告，包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证。

(六) 动物研究

申请人开展了大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（瓣膜及输送系统的急性性能，瓣膜的短期、中期和长期血液动力学性能等）和安全性指标（包括瓣膜的生物学反应等）。动物实验结果表明，产品达到预期设计要求。

三、临床评价概述

该临床试验方式共分为两个阶段，第一阶段为单组单中心可行性研究，纳入 10 例受试者；第二阶段为前瞻性、多中心、单组目标值法试验设计，纳入 120 例受试者进行统计分析，验证该产品的安全性及有效性。

第一阶段临床数据：

第一阶段共一家临床机构参与试验，入组受试者 10 例，试验期间术后 30 天的全因死亡率为 0%，详见下表 4：

表 4 第一阶段主要终点结果

主要终点	分析结果
术后 30 天的全因死亡率	0%

次要有效终点指标结果如下表所示：术后即刻器械成功率为 90%、术后手术成功率为 90%、心功能改善 III&IV 级占比从 100%降为 0%、术后生活质量增加 14。如下表 5 所示：

表 5 第一阶段次要终点结果

次要有效性终点	结果
术后即刻器械成功率	90%
术后手术成功率	90%

心功能改善（NYHA 心功能分级）：

心功能改善（III&IV占比）

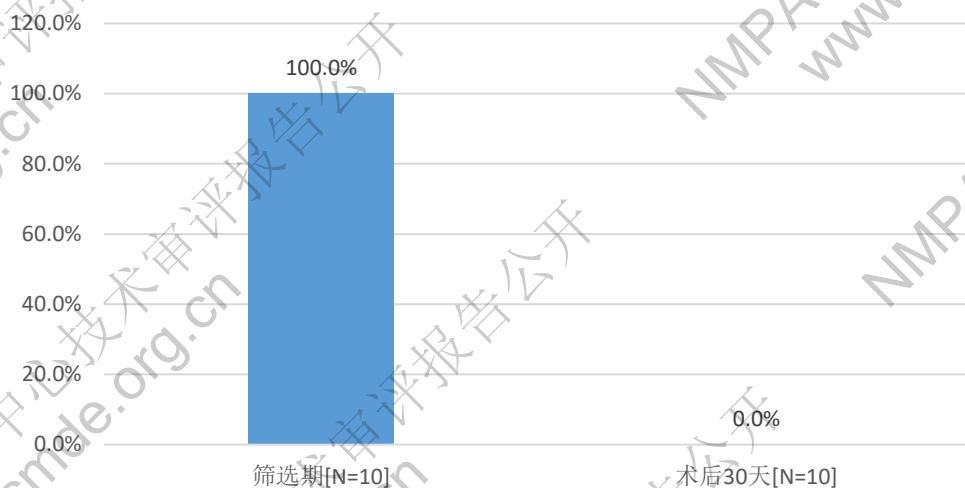


图 4 第一阶段心功能改善情况（NYHA 心功能分级）

患者术后生活质量：相对于筛选期，术后 30 天的 EQ-5D 评分增加 14。

EQ-5D 评分

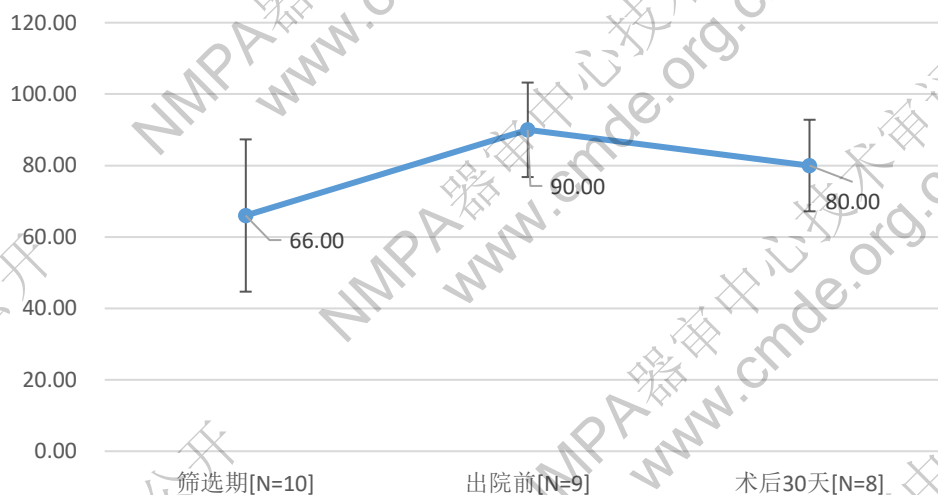


图 5 第一阶段患者生活质量（EQ-5D 评分）

次要安全性终点：试验期间主要不良心脑血管事件发生率

20%。详见下图 6

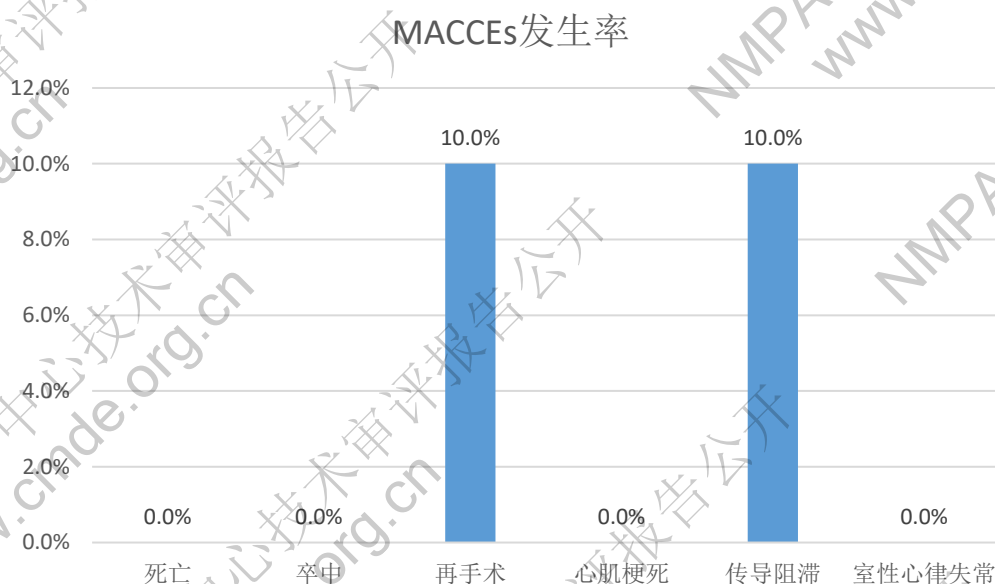


图 6 第一阶段主要不良心脑血管事件发生率

第二阶段临床结果

本阶段共 5 家临床机构参与试验，纳入统计全分析集受试者 120 例。在 120 例受试者中，术前平均 STS 评分为 $9.95\% \pm 3.09\%$ 。

120 例受试者均使用了球囊预扩张，有 60 例受试者植入瓣膜后使用了球囊后扩张。

主要终点为术后 12 个月累积全因死亡率(术后 395 天窗口)为：7.5% (9/120)；365 天窗口死亡率为 6.7% (8/120)。

次要有效性终点为：如下表 6 所示：

表 6 次要终点结果

器械成功率（术后即刻）	97.5%
手术成功率（术后 72 小时或出院前）	98.3%
心功能改善（NYHA 心功能分级）III&IV 比率	
术前	89.2%
术后 30 天	7%
术后 6 个月	2.8%
术后 12 个月	4.4%

心功能改善（III&IV级占比）

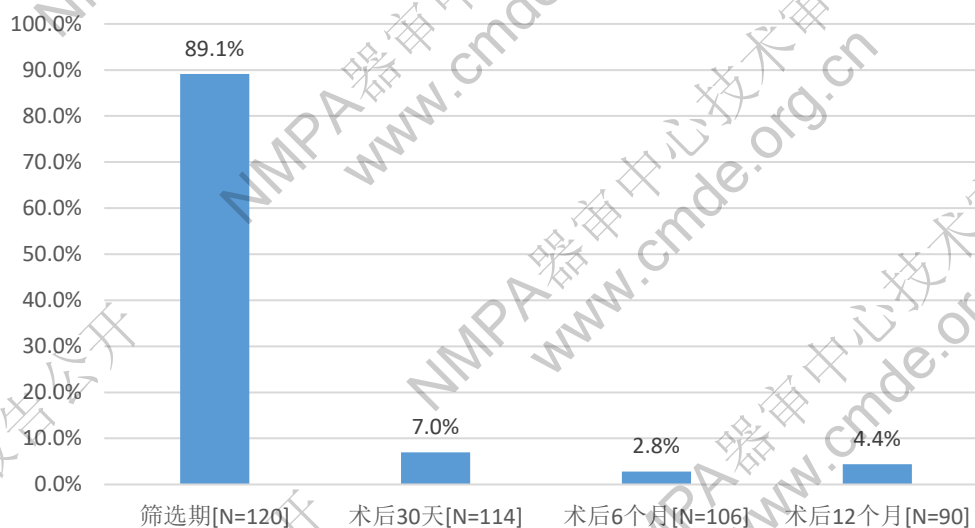


图 7 第二阶段心功能改善情况（NYHA 心功能分级）

患者术后生活质量（EQ-5D）

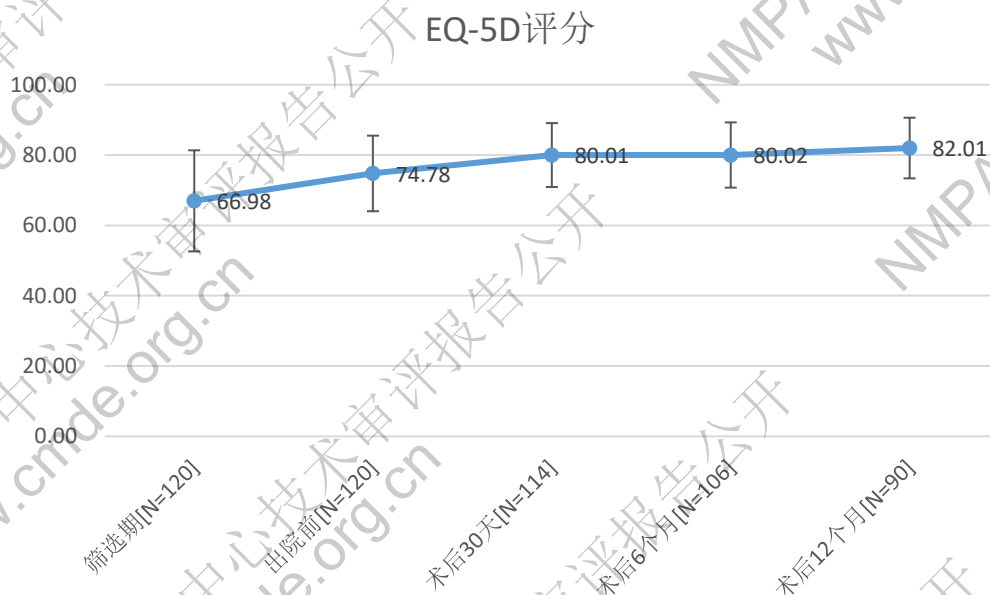


图 8 第二阶段患者生活质量（EQ-5D 评分）

120 例受试者有 119 例植入瓣膜后开展了超声检查，各观察点的主动脉瓣反流和瓣周漏的结果如下图 9 和图 10 所示：

主动脉瓣反流

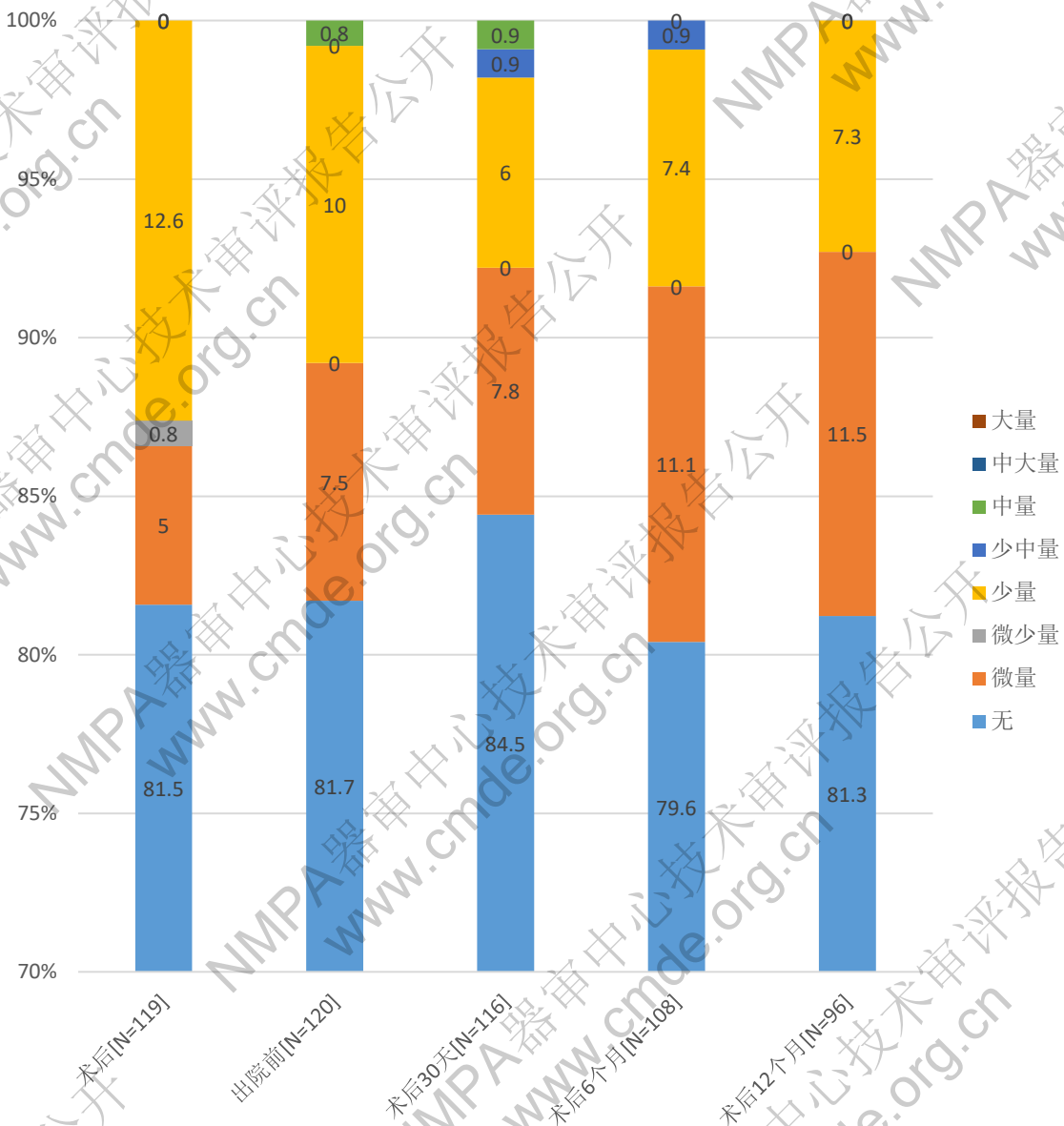


图9 第二阶段术后/出院前/术后30天/术后6个月/术后12个月
主动脉瓣反流

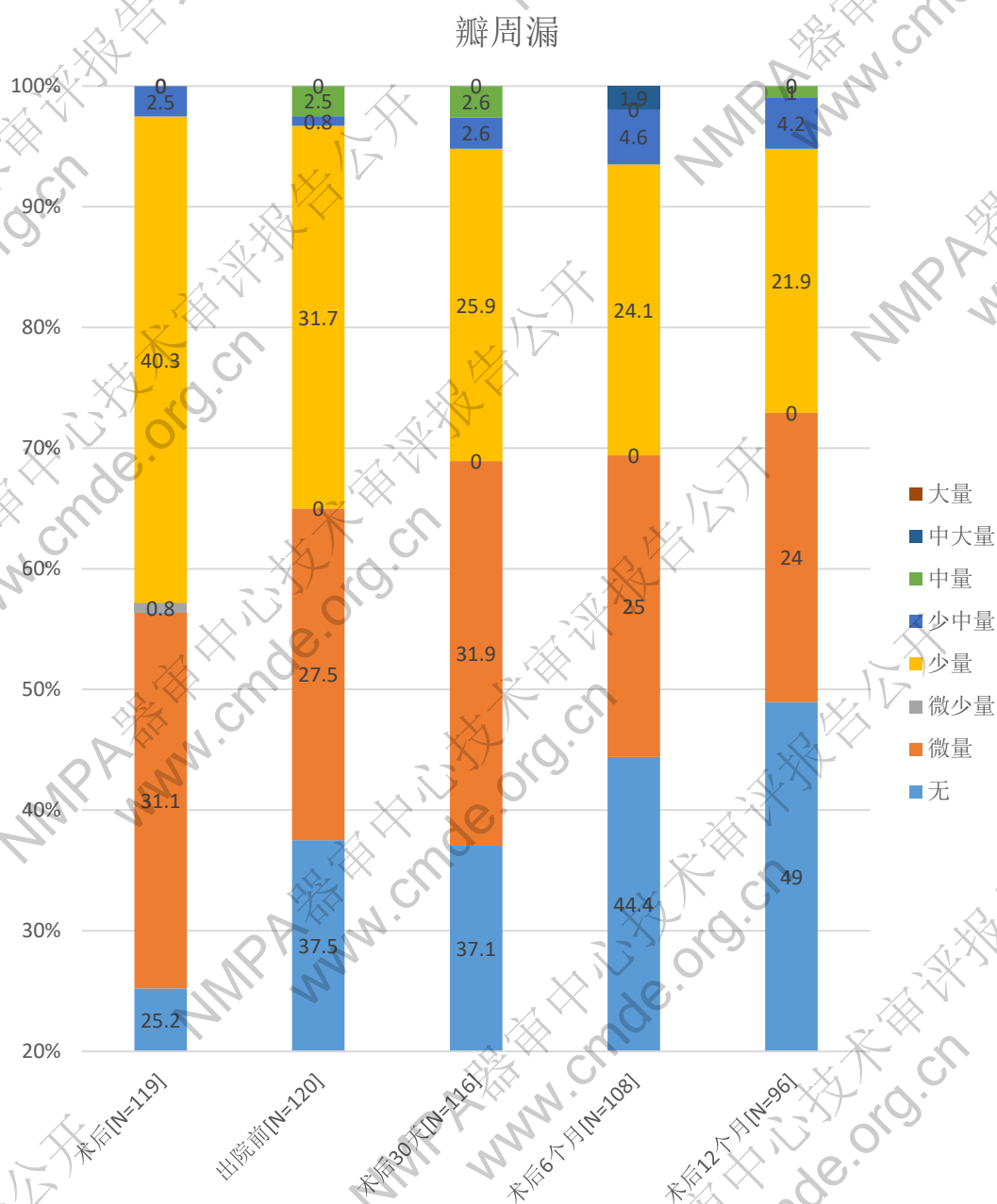


图 10 第二阶段术后/出院前/术后 30 天/术后 6 个月/术后 12 个月瓣周漏

术前/术后/出院前/术后 30 天/术后 6 个月/术后 12 个月的瓣膜功能结果入下图 11 所示:

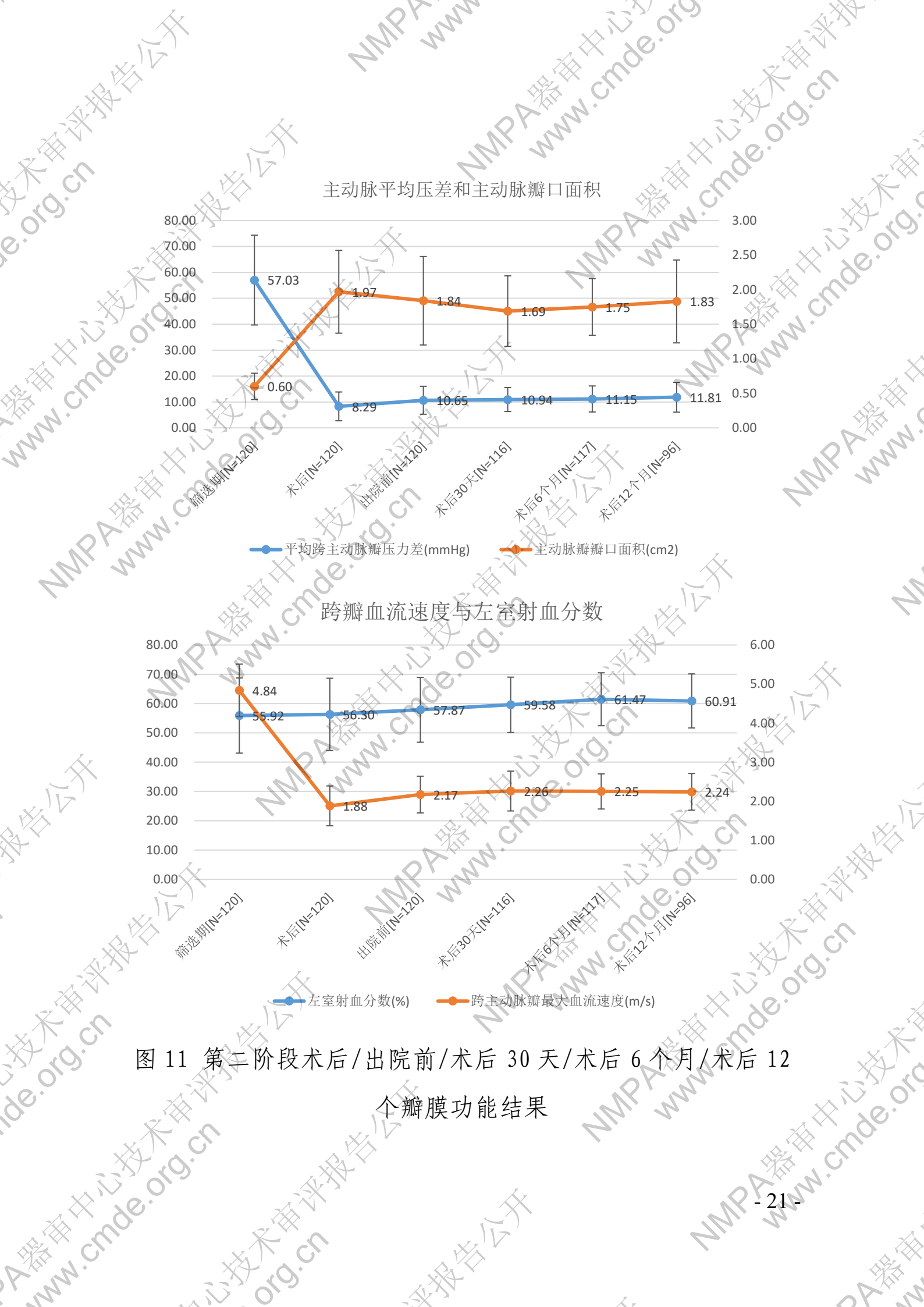


图 11 第二阶段术后/出院前/术后 30 天/术后 6 个月/术后 12 个月瓣膜功能结果

次要安全性终点为：

120 例受试者术后 12 个月累计 MACCEs 发生率为 41.7%，包括死亡 9 例（心源性死亡 4 例，非心源性死亡 5 例）、卒中 5 例（均为缺血性卒中，4 例为致残性卒中）、外科再手术 1 例、心肌梗死 2 例、传导阻滞 44 例（5 例植入人工永久心脏起搏器）、室性心律失常 4 例。

120 例受试者术后 12 个月累计 MAVREs 发生率为 25.0%。

手术即刻并发症	13.3%
试验期间(术后 12 个月)的主要不良心脑血管事件 (MACCEs) 的发生率 (包括死亡, 卒中, 心肌梗死, 再手术, 心律失常, 传导阻滞)	41.7%
死亡	7.5%
卒中	4.4%
心肌梗死	1.8%
再手术	0.9%
心律失常	3.5%
传导阻滞	37.3%
试验期间主要不良瓣膜相关事件 (MAVREs) 的发生率	25%

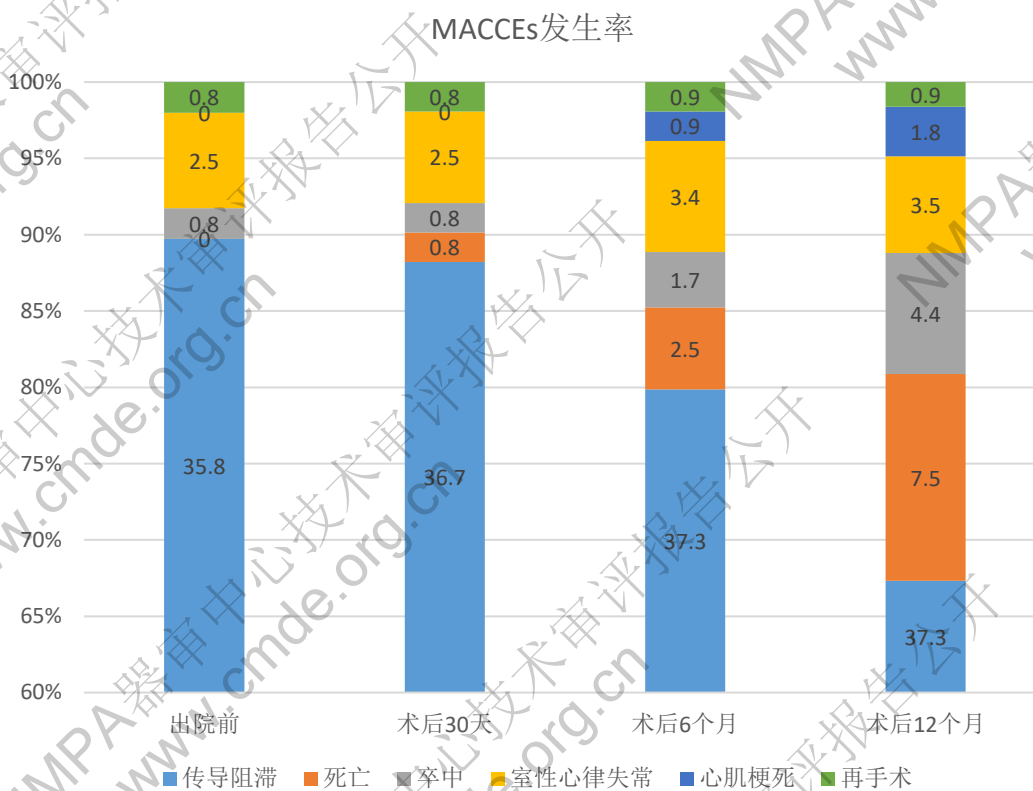


图 12 第二阶段出院前/术后 30 天/术后 6 个月/术后 12 个月主要不良心脑血管事件（MACCEs）发生率

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、产品受益风险判定

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. 通用注意事项：

- 手术必须在具备主动脉瓣急诊手术能力的环境实施。
- 瓣膜植入的手术只有经培训合格的、有资质的医师才能进行。
- 瓣膜只能与配套的输送器、压握装载系统配合使用。
- 出现以下任何情况，产品都不能继续使用：
 - i 产品过期；
 - ii 掉落、损伤或任何的不当处理；
 - iii 任何会导致患者出现并发症的输送器或附件的机械故障。
- 产品注意事项：
 - 本产品为一次性使用，禁止重复使用、处理及任何形式的灭菌。对产品的重复使用、处理、灭菌可能破坏产品结构的完整性，使产品污染的风险，这可能导致患者的伤害、疾病或死亡。

- 使用有效期内的产品，并在干燥阴凉处储存。
- 切勿将产品与任何棉制品接触。
- 切勿将产品与任何有机溶剂接触，如酒精。
- 切勿将瓣膜与保存液和漂洗液（无菌生理盐水）之外的溶液接触。
- 切勿应用抗生素或任何其他物质于瓣膜、瓣膜的保存液或漂洗液中。
- 出现以下任何情况，切勿继续使用瓣膜： i 保存液未完全浸没瓣膜； ii 温度指示标签已激活/变色； iii 产品包装标签不一致； iv 任何包装损伤。
- 瓣膜及保存液为无菌状态。
- 接触瓣膜保存液会引起皮肤、眼睛、鼻子和喉咙的刺激。
- 防止瓣膜干燥，通过冲洗或浸泡保持瓣膜瓣叶湿润。
- 切勿尝试以任何形式修复已损伤的瓣膜的瓣叶。
- 切勿对瓣膜的瓣叶施加超过压握、装载和植入限度所需的压力和形变。切勿使用镊子碰触瓣膜的瓣叶。
- 压握装载瓣膜前，需按照漂洗步骤对其进行漂洗。
- 确保瓣膜在装载完成后至进入病人体内前，装载瓣膜的输送器导管远端浸没在无菌盐水中。

- 产品不建议多次装载过程，且装载后的压缩时间不建议超过 20min。

- 切勿向输送器的导管中引入空气。
- 输送器导管的损坏可能由于强力操作。从包装中取出输送器时应避免导管打折。

2. 使用过程注意事项:

- 植入瓣膜的尺寸必须与患者的解剖尺寸相匹配。
- 如在放置瓣膜过程中遇到明显异常阻力，或无法放置，则撤出，重新更换另一套系统。

- 在植入过程中确保在导丝牵引的情况下推送输送器；禁止从输送器中取出导引导丝。系统使用过程中不推荐扭转。

- 释放期间，只要瓣膜未接触自体瓣环，则可以通过继续手柄前推或后撤，用于调整其释放位置；一旦接触到自体瓣环，则禁止逆方向推进瓣膜；如必要，可在其释放 $\leq 2/3$ 长度前，通过小心后撤来调整其释放位置。

- 一旦瓣膜释放完成，不建议调整其位置（如使用一个圈套器和/或镊子）。

- 撤出输送器前应确认外管远端（瓣膜装载部位）已通过锥形头（Tip）闭合。如果在撤出输送器过程中遇到阻力，禁止强行撤出。

3. 磁共振兼容性 (MRI):

MRI 只有在特定条件下可以使用。非临床的测试表明瓣膜可以在下列条件下安全的进行 MRI 扫描: 静态磁场强度为 1.5T 或 3T, 测试位置空间磁场梯度不大于 601 Gauss/cm (6.010T/m), 最大全身平均比吸收率约 (SAR) 为 3.6W/kg 或更低, 在正常工作模式下, 持续 20 分钟的扫描。

根据非临床测试, 在磁场强度为 3T, 以及最大全身平均比吸收率约 (SAR) 为 3.6W/kg 的条件下, 进行 20 分钟的核磁共振扫描 (MRI) 时, 瓣膜产生的局部升温不超过 4.0℃, 瓣膜在 3T 磁场环境下扫描时, 当所要观察区域接近或在瓣膜植入部位时, 伪影可能产生影响。尚未对产品进行磁场强度大于 3T 的非临床测试, 产品情况未知。

(二) 禁忌症

产品禁止用于有任何以下情况的患者:

- 对镍钛合金、牛制品过敏
- 左心室内血栓
- 左心室流出道梗阻
- 纠治 AS 后的预期寿命小于 12 个月
- 入径或主动脉根部解剖形态上不适合 TAVR (如冠状动脉堵塞风险高)

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201600128。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。

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. 对上市前临床试验入组的患者继续进行随访，评估产品远期安全性和有效性。2. 为进一步观察产品在真实世界中远期安全性和有效性，上市后开展注册研究，对植入产品的患者进行长期跟踪随访。随访内容应包括但不限于：瓣膜失功情况，因瓣膜问题导致的再手术情况，与瓣膜相关的死亡、出血及栓塞事件发生情况。定期形成临床随访报告和随访数据统计分析报告。3. 如果出现重大的安全性问题，应按照有关不良事件监测规定及时上报相关部门。

2021年4月15日