

受理号：CQZ2301878

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：经导管瓣中瓣系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：北京佰仁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
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	10
四、 产品受益风险判定	12
综合评价意见.....	16

基本信息

一、申请人名称

北京佰仁医疗科技股份有限公司

二、申请人住所

北京市昌平区科技园东区华昌路 2 号

三、生产地址

北京市昌平区科技园东区华昌路 2 号

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由生物瓣膜、输送器、球囊扩张导管、导管鞘套件、压握器、充压泵组成。生物瓣膜由牛心包瓣叶、钴铬合金瓣架、PET 包覆物、缝线（PET、PTFE）组成。生物瓣膜经液体化学灭菌，货架有效期五年。其他组件经环氧乙烷灭菌，货架有效期两年。

(二) 产品适用范围

该产品适用于因先前置入的外科生物二尖瓣瓣膜衰败（狭窄、反流或二者均存在）导致的症状性心脏病，且经心脏团队结合评分系统评估为外科手术高风险或不适合接受常规外科手术（例如根据美国胸外科医师学会（STS）评分系统评估和其它 STS 未涵盖的临床并发症，预测 30 天死亡率 $\geq 8\%$ ）的患者，进行经心尖的二尖瓣瓣膜置换。

(三) 型号/规格

经导管瓣中瓣系统中各部件规格型号见下表1:

表1 经导管瓣中瓣系统各部件规格型号

生物瓣膜规格型号表:

部件	规格型号					
生物瓣膜	VIV-19	VIV-21	VIV-23	VIV-25	VIV-27	VIV-29

输送器规格型号表:

部件	规格型号					
输送器	DSS-19	DSS-21	DSS-23	DSS-25	DSS-27	DSS-29

球囊扩张导管规格型号表:

部件	规格型号						
球囊扩张导管	PBS-17	PBS-19	PBS-21	PBS-23	PBS-25	PBS-27	PBS-29
	PBS-17A	PBS-19A	PBS-21A	PBS-23A	PBS-25A	PBS-27A	PBS-29A

导管鞘套件规格型号表:

部件	规格型号				
导管鞘套件	ASS-18F	ASS-20F	ASS-22F	ASS-24F	ASS-26F

压握器规格型号表:

部件	规格型号
压握器	CT-6

充压泵规格型号表:

部件	规格型号
充压泵	PP-40

(四) 工作原理

经导管瓣中瓣系统生物瓣膜可在体外通过压握器装载至输送器球囊上,通过导管输送至毁损的人工二尖瓣生物瓣膜内,经球囊扩张后实现定位锚定,以替代毁损瓣膜。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

1.产品技术要求研究项目如下表 2 所示。

表 2 产品技术要求研究摘要

序号	测试项目			验证结果
1	物理性能	生物瓣膜	外观	合格
			尺寸	合格
			连接强度	合格
			径向支撑力	合格
			植入短缩率	合格
			回缩性能	合格
			支架抗挤压	合格
			脉动流	合格
			稳态前向流试验	合格
			稳态泄漏试验	合格
			腐蚀敏感性	合格
			微粒污染	合格
2		输送器	外观	合格
			尺寸	合格
			峰值拉力	合格
			无泄漏	合格
			导丝兼容性	合格
			与导引鞘管的兼容性	合格
			末端头端	合格
			球囊疲劳；充起时无泄漏和损坏	合格
			球囊直径与充盈压力的关系	合格
			球囊额定爆破压	合格
			球囊卸压时间	合格
			管座	合格
			排空性	合格
3		球囊扩张导管	止血性	合格
			外观	合格
			尺寸	合格
			峰值拉力	合格
			无泄漏	合格
			导丝兼容性	合格
			与导引鞘管的兼容性	合格
			末端头端	合格
			球囊疲劳；充起时无泄漏和损坏	合格
			球囊直径与充盈压力的关系	合格
			球囊额定爆破压	合格
			球囊卸压时间	合格
			管座	合格
4		导管鞘套件	外观	合格
			尺寸	合格

			峰值拉力	合格
			导引鞘管无泄漏	合格
			止血阀无泄漏	合格
			圆锥接头	合格
			微粒污染	合格
5	压握器		外观	合格
			尺寸	合格
			量程/预装孔径	合格
			重复使用性能	合格
6	充压泵		外观	合格
			计量单位	合格
			零点	合格
			分度	合格
			负压指示	合格
			压力表的基本误差	合格
			回差	合格
			指针偏转的平稳性	合格
			轻敲位移	合格
			正压密封性	合格
			压力释放	合格
			负压保持性	合格
			压力衰减	合格
			释放装置的工作可靠性	合格
			旋转方向	合格
			接头	合格
			气泡观察与排除	合格
			延长管尺寸	合格
			容量刻度	合格
			容量允差	合格
7	化学性能		酸碱度	合格
			重金属总含量	合格
			紫外吸光度	合格
			还原物质	合格
			蒸发残渣	合格
			环氧乙烷残留量	合格
			甲醛残留量	合格
8	生物性能		无菌	合格
			细菌内毒素	合格

2. 产品性能评价

产品性能评价还包括：生物瓣膜：渗透量、支架疲劳性

能、瓣叶厚度、热皱缩温度、瓣叶断裂力、断裂伸长率、瓣膜抗移位、射线可探测性、孔隙率、MRI 兼容性、耐久性、破裂强度、拉伸强度、镍离子析出、瓣架化学成分、瓣架显微结构、戊二醛残留等；瓣膜系统：配套使用器械的兼容性、瓣膜与输送系统连接强度、瓣膜系统模拟使用等；输送器：释放力与释放时间、压握直径及均匀度、支架约束后球囊爆破压、支架约束后球囊疲劳、射线可探测性、耐腐蚀性、水合性、球囊再折叠形态、可调弯角度等；球囊扩张导管：耐腐蚀性、球囊再折叠形态、射线可探测性、水合性、模拟使用等；导管鞘套件：射线可探测性；压握器：预装相关力值、开合一致性、模拟使用等；充压泵：尺寸等。其结果表明产品符合设计输入要求。

（二）生物相容性

申报产品包含生物瓣膜、输送器、球囊扩张导管、导管鞘套件、压握器、充压泵。

其中生物瓣膜属于植入器械，与人体循环血液持久接触，按照 GB/T 16886 进行了生物学评价，对细胞毒性、皮肤致敏、皮内反应、急性全身毒性、热原、溶血、体内血栓形成、遗传毒性、局部植入反应、亚急性全身毒性、亚慢性全身毒性、慢性全身毒性、致癌性，通过动物试验观察了体内血栓形成。针对亚急性、慢性毒性和致癌性评价终点进行了评价。经导管瓣中瓣系统组件（输送器、球囊扩张导管、

导管鞘套件）与人体循环血液短期接触，按照 GB/T 16886 进行生物学评价，对细胞毒性、致敏反应、皮内反应、热原、急性全身毒性、血液相容性（血栓形成、溶血、凝血）进行评价。压握器和充压泵属于不与患者接触，与使用者完好皮肤接触，接触时间 $\leq 24\text{h}$ 的表面接触医疗器械，申请人对细胞毒性、致敏反应、皮内反应等终点进行评价。经综合评价，申报产品的生物学风险可接受。

（三）生物源材料的安全性研究

按照《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则》要求，提交了生物安全性研究资料，包括原材料来源控制、病毒灭活、免疫原性控制等报告。该产品中生物瓣膜与同企业已上市经导管主动脉瓣系统和外科瓣瓣膜病毒去除/灭活及免疫原性控制工艺完全相同。经综合评价，申报产品的生物安全性风险可接受。

（四）灭菌

申报产品包含生物瓣膜、输送器、球囊扩张导管、导管鞘套件、压握器、充压泵。其中，生物瓣膜采用化学溶液灭菌，其余部件均采用环氧乙烷灭菌。申请人提供了灭菌确认报告，证明无菌保证水平可达到 10^{-6} 。提交了瓣膜清洗验证、相关化学物质残留的验证资料。

（五）产品有效期和包装

该产品包括生物瓣膜、输送器、球囊扩张导管、导管鞘

套件、压握器、充压泵六部分。其中，生物瓣膜部分货架有效期为 5 年，其余部件货架有效期为 2 年。申请人分别提供了各组件的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资料。

（六）动物试验研究

申请人开展绵羊模型的动物试验研究以确认产品使用性能、体内应用初步的安全性和有效性。评价指标包括有效性指标（产品可操作性、血液动力学性能等）和安全性指标（血栓、炎症和钙化反应、心脏病理观察、主要器官组织病理等）。试验结果表明，产品符合设计输入要求。

三、临床评价概述

申请人选择临床试验路径进行临床评价。临床试验的设计采用前瞻性、多中心、单组目标值法设计，目标值、预期值假设检验及统计学样本量估算等针对二尖瓣位的临床应用进行设计，经统计学，考虑 10%脱落率样本量需 120 例受试者。实际入组 121 例受试者。

重要的入选标准为此前植入的人工生物二尖瓣瓣膜已经发生损毁需要接受治疗，且面临常规外科手术换瓣高风险的患者，重要的排除标准为小尺寸瓣膜、评估术后存在严重左室流出道梗阻高风险患者、其它瓣膜同时需要外科干预的情形、瓣周漏、心腔内血栓等多种情况。临床试验的主要有效性评价指标为术后 1 年全因死亡率。次要评价指标为术后

30 天和 12 个月的跨瓣压差、瓣口反流程度、瓣周漏程度、NYHA 心功能分级、生活质量评分；安全性评价指标为术后 30 天的全因死亡率和术后 1 年的主要心血管不良事件发生率（包括心梗、脑卒中、永久性起搏器植入、因心衰再入院）、器械成功率。总随访时间为 1 年。临床试验结果：主要评价指标：术后 1 年全因死亡率。FAS 集和 PPS 集中，术后 1 年全因死亡受试者共 5 例，死亡率为 4.2%，Kaplan-Meier 生存分析方法计算术后 12 个月全因死亡率双侧 95% 置信区间为 [1.8%;9.7%]，置信区间上限为 9.7%，小于预设目标值，满足临床试验设计。剔除 6 例 STS 评分小于 8 的患者，统计 115 例二尖瓣患者，FAS 集和 PPS 集中，术后 1 年全因死亡受试者共 5 例，死亡率为 4.4%，Kaplan-Meier 生存分析方法计算术后 12 个月全因死亡率双侧 95% 置信区间为 [1.9%;10.2%]，置信区间上限为 10.2%，小于预设目标值，满足临床试验设计。次要评价指标：跨瓣压差：二尖瓣位术后 30 天和 12 月跨瓣压差平均值分别为 $6.07 \pm 2.78 \text{ mmHg}$ 、 $6.63 \pm 3.21 \text{ mmHg}$ ；瓣口反流程度：二尖瓣位术后 30 天和 12 月反流情况较术前明显改善；术后 12 个月轻微反流 14.8%、轻度反流 3.5%和中度反流 0.9%，无重度以上反流；瓣周漏程度：二尖瓣位术后 30 天和 12 月轻度反流 1 例，无中度以上反流；NYHA 心功能分级：术前 67.5% 和 22.7% 的受试者分别为 III 级和 IV 级，术后 12 月时，40.8% 的受试者心功能恢复到 I 级，52.1%

为 II 级，无 IV 级受试者。生活质量评分：术前 EQ-VAS 得分平均值为 69.91 ± 18.10 ，术后 12 月平均升高为 83.25 ± 11.53 。安全性评价全因死亡率：术后 30 天全因死亡共 1 例，全因死亡率 0.8%。主要心血管不良事件发生率：（包括心梗、脑卒中、永久性起搏器植入、因心衰再入院）：术后 1 年主要心血管不良事件发生共 8 例，占比 6.6%；器械成功率：器械成功率 100%。

综上，申请人提供的临床评价资料符合目前的临床审评要求。

四、产品受益风险判定

申请人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）注意事项

1.生物瓣膜的长期耐久性尚未确定。建议定期进行医学随访以评估瓣膜性能。

2.为保持瓣叶的正常对合，手术中请勿过度充盈输送器球囊。

3.生物瓣膜的保存液不是灭菌剂，不能实现对生物瓣膜的再灭菌。

4.应按照推荐的瓣膜清洗次数和清洗时间进行清洗，以

减少生物学风险。

5.本产品仅供经过专业培训具备相关手术操作能力的血管医生使用。

6.严格按照本产品的使用说明进行操作。

7.在介入手术中，本产品全程在肝素状态下进行操作。

8.对于存在人工瓣膜感染和感染性心内膜炎等风险的患者，建议术后使用适当的抗生素进行预防。对于具有以下情形或合并症的患者，手术安全性和有效性尚未确定：

- 射血分数<20%的严重心室功能障碍；
- 严重血液病：白细胞减少症（WBC 计数<3,000/mL）、急性贫血（Hb<9g/dL）、血小板减少症（血小板计数<50,000/mL）或出血或凝血障碍史；
- 肥厚型心肌病存在或不存在梗阻；
- 超声心动图证实心脏内存在肿块、血栓或赘生物；
- 已知对阿司匹林、肝素、噻氯匹定、氯吡格雷过敏或存在禁忌证，或对造影剂过敏；
- 存在妨碍输送系统通过的状况，如通路血管严重钙化、严重弯曲、或直径过小。

9.对于已植入的生物瓣膜，其制造商、型号和尺寸信息的确认非常重要，以确保植入尺寸适当的瓣膜，避免发生瓣膜和患者不匹配的情况。此外，必须在术前应用影像学方法，尽可能准确地测得内径。

10.该产品目前在我国尚无相关诊疗指南，建议临床医生参考国外相关治疗指南和国内专家共识，如美国 AHA/ACC 心脏瓣膜病指南、欧洲 ESC 心脏瓣膜病指南等开展术前评估，在适宜的人群中使用。建议临床医生根据患者年龄、手术风险、临床指征等综合判断产品的适用性。

11.考虑产品风险受益，建议 70 岁以下人群谨慎使用。

(二) 警告

1.本器械的设计、使用和分发仅限于一次性使用，请勿重新消毒或重复使用器械。

2.有临床意义的冠状动脉疾病患者植入生物瓣膜时应经评估后谨慎使用。

3.钙代谢异常的患者可能导致生物瓣膜的过早衰败。

4.生物瓣膜选择直径应满足前置瓣膜的要求，生物瓣膜尺寸选择不正确可能导致瓣周漏、移位、栓塞、瓣环破裂。

5.在植入前，生物瓣膜必须始终保持湿润状态，不能暴露于除运输储存溶液和无菌生理盐水以外的溶液中，在手术过程中，生物瓣膜任何部分处理不当或损坏，都需要更换生物瓣膜。

6.出现下述情况，请勿使用该介入生物瓣膜：

7.防撕毁标签破损、储存溶液未完全覆盖生物瓣膜、温度指示器报警、生物物瓣膜损坏或过期。

8.如果产品的包装有破损或怀疑有污染的情形、已打开

或损坏（如扭结或拉伸）、部件过期，请勿使用。

9.对钴、镍、铬、钼、钛、锰、硅和/或聚合物材料过敏的患者应谨慎。

10.使用前仔细检查包装是否完好，如有损坏或漏气，请勿使用，使用时应符合无菌操作的要求；本产品从开包装到使用都应严格遵循无菌操作。

11.本产品生物瓣膜使用前必须严格遵守清洗程序，必须小心冲洗输送系统，以避免引入气泡。

12.请勿提早装载生物瓣膜，要在即将植入前装载。

13.术中过量使用造影剂可能导致肾功能衰竭。在手术前测量患者的肌酐水平，并关注造影剂的使用量。

（三）禁忌证

1.不能耐受抗凝/抗血小板治疗的患者。

2.患有活动性细菌性心内膜炎或其他活动性感染的患者。

综合评价意见

该产品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）、《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第 47 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。

2025 年 4 月 30 日