

受理号：CQZ2401033

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：经导管二尖瓣夹系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：杭州端佑医疗科技有限公司

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	8
四、产品受益风险判定	10
综合评价意见	18

基本信息

一、申请人名称

杭州端佑医疗科技有限公司

二、申请人住所

浙江省杭州市萧山区新街街道建设四路 4083 号新街科
创园 C 座 306~309 室

三、生产地址

浙江省杭州市萧山区新街街道建设四路 4083 号新街科
创园 C 座 306~309 室

技术审评概述

一、产品概述

（一）产品结构及组成

经导管二尖瓣夹系统包括夹合器、输送系统和稳定器三个部分。输送系统由递送系统和可调弯指引鞘组组成。该产品经环氧乙烷灭菌，一次性使用，货架有效期 3 年。

（二）产品适用范围

该产品采用经皮方式，适用于经心脏团队评估后认为存在外科手术高风险，且二尖瓣瓣膜解剖结构适合的退行性二尖瓣反流（MR $\geq 3+$ ）患者。这些患者的基础疾病不应影响降低二尖瓣反流后带来的临床受益。该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。该产品由接受过心脏介入导管技术（包括经房间隔穿刺术）培训并经过准确使用本器械系统相关培训的临床医生使用，还需要具备一名心脏超声专科医生。

（三）型号/规格

表 1 型号规格列表

部件名称		型号规格
夹合器		TMrCLAMP、TMrCLAMP-M、 TMrCLAMP-S
输送系统	递送系统	TMrDCS
	可调弯指引鞘组	TMrSGS

部件名称	型号规格
稳定器	TMrFIX

(四) 工作原理

该产品包括夹合器、输送系统和稳定器三个部分，其中，输送系统由递送系统和可调弯指引鞘组组成，夹合器预装配在递送系统上。本产品借鉴外科缘对缘的术式，采用介入方式，利用输送系统将植入器械-夹合器，经股静脉入路、房间隔穿刺的方式送入左心房，通过输送系统的手柄控制夹合器对脱垂的瓣叶进行夹合，消除瓣叶脱垂，从而实现瓣膜反流的减轻或消除。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

1. 产品技术要求研究

产品技术要求研究项目见表 2。

表 2 产品技术要求研究项目摘要

序号	部件	性能要求	结论
1	夹合器要求	2.1.1 尺寸	合格
2		2.1.2 外观	
3		2.1.3 夹合器各部件之间的连接强度	
4		2.1.4 弹性恢复能力	
5		2.1.5 器械展开力	
6		2.1.6 夹子开闭力	
7		2.1.7 瓣叶夹闭性能	
8		2.1.8 瓣叶拉脱力	

9	递送系统要求 (物理性能)	2.1.9 夹合器夹持性能及抗脱落力	合格
10		2.1.10 夹合器相变温度 Af 点	
11		2.1.11 夹合器腐蚀敏感性	
12		2.1.12 夹合器表面粗糙度	
13		2.1.13 重复夹合性能	
14		2.1.14 化学性能	
15		2.1.15 微生物	
16		2.1.16 不溶性微粒	
17		2.2.1 尺寸	
18		2.2.2 外观	
19		2.2.3 无泄漏	
20		2.2.4 止血性	
21		2.2.5 连接强度/断裂力	
22		2.2.6 扭转结合强度	
23		2.2.7 耐腐蚀性	
24		2.2.8 座	
25		2.2.9 排空性	
26		2.2.10 器械兼容性	
27		2.2.11 夹合器和递送系统的性能	
28		2.2.12 化学性能	
29		2.2.13 微生物	
30		2.2.14 不溶性微粒	
31	可调弯指引鞘组 要求 (物理性 能)	2.3.1 尺寸	合格
32		2.3.2 外观	
33		2.3.3 表面润滑性	
34		2.3.4 无泄漏	
35		2.3.5 止血性	
36		2.3.6 连接强度/断裂力	
37		2.3.7 扭转结合强度	
38		2.3.8 耐腐蚀性	
39		2.3.9 座	
40		2.3.10 排空性	
41		2.3.11 器械兼容性	
42		2.3.12 可调弯指引鞘组的模拟使用性能	
43		2.3.13 化学性能	

44		2.3.14 微生物	合格
45		2.3.15 不溶性微粒	
46	稳定器	2.4.1 外观	
47		2.4.2 尺寸	
48		2.4.3 扭矩	
49		2.4.4 固定座与手柄固定力	
50		2.4.5 固定座与导轨固定力	
51		2.4.6 产品的模拟使用性能	
52		2.4.7 环氧乙烷残留	
53		2.4.8 微生物	

2. 产品性能评价

产品性能评价包括模拟使用、疲劳性能、疲劳耐久、有限元分析、稳态泄露、流体力学、CFD、MRI 兼容性研究、镍离子析出、电偶腐蚀等。针对输送系统、二尖瓣夹系统，亦开展了相应的性能验证。

（二）生物相容性

该产品组成中，夹合器为植入物，属于与循环血液持久接触器械；输送系统（包括递送系统和可调弯指引鞘组）为外部介入器械，与人体循环血液短期接触，稳定器不与人体接触。

申报人按照 GB/T 16886 系列标准进行了生物相容性评价，产品的生物相容性风险可接受。其中，夹合器选择开展的生物学试验项目包括：细胞毒性、皮肤致敏、刺激/皮内反应、热原、全身毒性（急性）、亚慢性毒性（亚急性毒性）、遗传毒性、植入反应、血液相容性。输送系统的生物学试验

项目包括：细胞毒性、皮肤致敏、刺激/皮内反应、热原、全身毒性（急性）、血液相容性。

（三）灭菌

申报产品无菌状态提供，采用环氧乙烷灭菌。

申请人提供了灭菌确认报告，证明无菌保障水平为 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

该产品货架有效期为 3 年，申请人采用加速老化的研究方式，进行了有效期验证，验证内容包括产品稳定性、包装完整性和模拟运输验证等。

（五）动物研究

申报人开展了两次猪模型动物试验研究，第一次为单组试验，观察期为 90 天，第二次为对照试验，观察期为 180 天。

通过动物试验对产品的安全性、有效性和可操作性进行了验证，通过大体解剖观察、超声检查、造影检查、组织病理切片观察等对器械进行相应的评价，证实了产品达到预期设计要求。

三、临床评价概述

该产品采用临床试验路径进行临床评价，采用前瞻性、多中心、单组目标值试验设计，以验证该产品的安全性及有效性。试验共入组 123 例受试者。

主要有效性评价指标为：术后 1 年治疗成功率（术后 1 年随访时无死亡、无因二尖瓣功能障碍导致的外科二尖瓣相关手术、二尖瓣反流 $\leq 2+$ ）。

次要有效性评价指标为：即刻手术成功率、术后因二尖瓣功能障碍导致的外科手术的发生率(出院前、术后 30 天、术后 6 个月、术后 1 年)、术后 NYHA 心功能 I 级或 II 级的比率(术后 30 天、术后 6 个月、术后 1 年)、心血管病再住院发生率(术后 30 天、术后 6 个月、术后 1 年)。

安全性评价指标包括主要不良事件 (MAE) 发生率 (出院前、术后 30 天、术后 6 个月、术后 1 年)、全因死亡率 (出院前、术后 30 天、术后 6 个月、术后 1 年) 和心源性死亡率 (出院前、术后 30 天、术后 6 个月、术后 1 年)。

该临床试验共在 23 家临床机构开展，纳入统计全分析集 (FAS) 共 123 例，符合方案集 (PPS) 共 112 例。

试验结果显示：

1. 主要有效性评价指标

FAS 集中，采用 Kaplan-Meier 生存分析法估计术后 1 年治疗成功率为 92.68%，95% 置信区间[88.08%，97.29%]的下限大于预先设定的目标值，研究达到主要终点。

PPS 集中,采用 Kaplan-Meier 生存分析法估计术后 12 个月治疗成功率为 96.43%, 95%置信区间[92.99%, 99.87%]的下限大于预先设定的目标值, 研究达到主要终点。

2.次要有效性评价指标

试验产品术后即刻手术成功率为 99.11%。

术后 30 天、6 个月、1 年因二尖瓣功能障碍导致的外科手术的比率分别为 0.89%、0.89%、0.89%。

术后 30 天、6 个月、1 年 NYHA 纽约心功能 I 级或 II 级的比率分别为 84.68%、87.39%、96.36%。

术后 30 天、6 个月、1 年心血管病再住院发生率分别为 1.79%、4.46%、9.82%。

3.安全性评价指标

术后 30 天、6 个月、1 年主要不良事件 (MAE) 率分别为 1.63%、8.13%、9.76%。

术后 30 天、6 个月、1 年全因死亡率分别为 0、0.81%、2.44%。术后 30 天、6 个月、1 年心源性死亡率分别为 0、0.81%、0.81%。

综上, 临床评价资料符合目前临床审评要求。

四、产品受益风险判定

该产品临床使用为适用人群带来的主要受益为: 适用于经心脏团队评估后认为存在外科手术高风险, 且二尖瓣瓣膜

解剖结构适合的退行性二尖瓣反流（ $MR \geq 3+$ ）患者，实现其二尖瓣反流程度的降低。

该产品临床使用可能为适用人群带来的主要风险为：不恰当的超声引导或夹合操作以及适应证选择可能会导致二尖瓣瓣叶损伤、二尖瓣单边脱落、二尖瓣狭窄、转外科二尖瓣手术等不良事件。

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，认为该产品的上市为适用人群带来的受益大于风险。但为保证用械安全，基于对主要剩余风险的规避，需在说明书中提示以下信息。

（一）产品适用范围

该产品采用经皮方式，适用于经心脏团队评估后认为存在外科手术高风险，且二尖瓣瓣膜解剖结构适合的退行性二尖瓣反流（ $MR \geq 3+$ ）患者。这些患者的基础疾病不应影响降低二尖瓣反流后带来的临床受益。该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。

该产品由接受过心脏介入导管技术（包括经房间隔穿刺术，培训并经过准确使用本器械系统相关培训的临床医生使用，还需要具备一名心脏超声专科医生。

（二）警示及注意事项

1.解剖结构考虑

为了获得最佳治疗效果，应考虑以下患者解剖结构特征。

尚未确立超出这些情况范围的经导管二尖瓣夹使用安全性和有效性。超出这些情况范围的使用可能会干扰经导管二尖瓣夹植入物的植入或二尖瓣瓣叶的捕获。

- 主要反流束是非连合的反流束。如果存在二次反流，则必须将其视为无临床意义；
- 二尖瓣面积 $\geq 4.0\text{cm}^2$ ；
- 夹持区域确保钙化最少；
- 在夹持区域没有明显的瓣叶裂隙或瓣叶穿孔；
- 连枷间隙 $< 10\text{mm}$ ；
- 瓣叶厚度 $\leq 5\text{mm}$ ；
- 后叶活动没有严重受限；
- 后叶长度 $> 7\text{mm}$ 。

2.注意事项

在使用产品前，请仔细阅读所有使用说明，注意说明书中的所有的警示和注意事项。

（1）患者选择

外科手术高风险原发性（退行性）二尖瓣反流由于存在一种或多种下述手术风险因素，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)的临床判断确定外科手术带来的高风险。

1) 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 (通过心脏医生咨询亲自评估);
- 复杂性胸腔;
- 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);
- 手术相关障碍 (如: 胸廓畸形, 心包粘连, 开胸手术史等);
- 其它异常情况, 如右心室功能不全伴严重三尖瓣反流、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。

2) 对于 LVEF $< 20\%$ 或 LVESD $>60\text{mm}$ 的禁忌证高风险退行性二尖瓣反流 (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 二尖瓣夹适应证时, 才能使用本产品。

(2) 一般注意事项

- 1) 经导管二尖瓣修复术只能在紧急情况下有条件能立即进行二尖瓣外科手术的医院中进行。
 - 2) 应由接受过经导管二尖瓣夹系统植入培训的专业人士来完成手术操作。
 - 3) 应由心脏团队成员及麻醉团队成员共同评估患者的麻醉策略及术中麻醉监控及调整, 根据手术过程实时调整患者血压及潮气量等对植入有影响的指标。
 - 4) 禁止将经导管二尖瓣夹系统的任一部件接触有机溶剂, 例如乙醇等。
 - 5) 禁止导管中进入空气。
 - 6) 禁止使用任何已经损坏的夹合器或输送系统, 禁止试图修复受损的夹合器或输送系统。
- (3) 植入前注意事项
- 1) 使用前仔细检查包装, 为确保产品无菌, 产品外包装、内包装已打开或破损的不可使用; 使用前仔细检查产品有效期, 超过使用有效期或未标记有效期的产品禁止使用。
 - 2) 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, 避免夹合器受压或刮蹭, 导致夹合器变形或缝线、覆膜损坏。
 - 3) 经导管二尖瓣夹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。

(4) 植入过程中注意事项

1) 防止手套粉末对夹合器和输送系统的污染。

2) 防止气体进入输送系统。

3) 多次捕获及释放的操作注意事项

瓣叶捕获阶段：瓣叶夹持长度不够、或夹持的两片瓣叶扭曲错位，可能会导致瓣叶脱出-造成 SLDA 或瓣叶闭合后产生非预期返流，需提起两个夹子释放瓣叶，重新捕获，直至瓣叶捕获最优。多次捕获可能会造成器械或瓣叶损伤，如需重新捕获，请实时根据术中影像评估器械及瓣叶发生损伤的风险，尤其当重复捕获超出 10 次时。

夹合器闭合阶段：如通过医学影像判断，发现仍有部分瓣叶脱垂或返流程度减轻不理想，可以根据残余脱垂范围或返流束形态选择植入第二枚夹合器或重新夹合瓣叶。当重新夹合瓣叶时，需首先将控制线滑块拉至底部，释放瓣叶，打开捕捉臂（注意：需先释放瓣叶再打开捕捉臂，否则有可能损伤瓣叶），并重新定位，再次进行瓣叶捕获及瓣叶闭合步骤。多次捕获可能会造成器械或瓣叶损伤，如需重新夹闭，请实时根据术中影像评估器械及瓣叶发生损伤的风险，尤其当重复捕获超出 10 次时。

4) 一旦释放开始，建议不要对夹合器进行回收。使用输送系统回收夹合器可能会造成导管的机械损伤、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。

5) 撤除导管前需确保夹合器已完全解脱。

（5）植入手术后注意事项

1) 术后，根据需要为患者提供适当抗生素用于预防心脏瓣膜感染和心内膜炎。

2) 术后，主管医生根据相关指南、共识或中心指导原则提供抗凝和/或抗血小板治疗。

3) 大量造影剂可能造成肾功能衰竭。术前，测量患者肌酐水平；术中，控制造影剂用量。

4) 手术在 X 射线透射中进行。X 射线透射对皮肤存在辐射损伤的风险。

5) 术后，病历中注明医生和患者联系的信息。

3. 出院药物治疗及住院指导

必要时，通过经导管二尖瓣夹系统实施二尖瓣修复术后，可以短期进行抗凝治疗。根据医院的指导，给以抗凝剂和其他药物进行治疗。如有必要，至少在手术后第一个月或更长时间，建议患者限制自己进行重体力活动。

（三）禁忌证

本产品对以下情况的患者禁用：

1. 对镍钛合金、造影剂及相关成分过敏或抵抗者；

- 2.瓣叶解剖不利于二尖瓣夹的置入，包括但不限于严重二尖瓣及瓣环钙化、二尖瓣瓣口面积不足、既往有二尖瓣手术史、二尖瓣风湿性病变等；
- 3.心腔内、下腔静脉（IVC）或股静脉存在血栓的患者；
- 4.存在下腔静脉滤器、腔静脉系统迂曲梗阻等入路障碍的患者；
- 5.存在抗栓治疗禁忌；
- 6.不宜进行手术的情况，如存在感染、未纠正的心源性克、急性肺水肿、活动性感染性心内膜炎等；
- 7.存在心内占位、赘生物或肿块的患者；
- 8.存在经房间隔穿刺禁忌证的患者；
- 9.存在经食道超声心动图检查禁忌证的患者；
- 10.存在麻醉禁忌证的患者。

综合评价意见

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。

2025 年 1 月 27 日