

受理号：CQZ2301813

# 医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：经导管人工主动脉瓣膜系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：宁波健世科技股份有限公司

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.....	9
四、产品受益风险判定.....	12
综合评价意见.....	18

## 基本信息

### 一、 申请人名称

宁波健世科技股份有限公司

### 二、 申请人住所

浙江省宁波杭州湾新区滨海四路 777 号 B 区 5 号楼

### 三、 生产地址

浙江省宁波杭州湾新区滨海四路 777 号 B 区 5 号楼

# 技术审评概述

## 一、产品概述

### （一）产品结构及组成

该产品由瓣膜和经心尖瓣膜输送系统组成。瓣膜由支架、瓣叶、支架覆膜、防漏环、缝合线组成。经心尖瓣膜输送系统包括 1 件瓣膜输送导管和 1 件支架装载器。瓣膜经化学液体灭菌，经心尖瓣膜输送系统经环氧乙烷灭菌，一次性使用。货架有效期两年。

### （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、重度主动脉瓣膜关闭不全（重度主动脉瓣反流）、或同时合并主动脉瓣狭窄，不适合进行常规外科手术置换瓣膜、年龄大于等于 70 岁的患者。

### （三）型号/规格

经导管人工主动脉瓣膜系统中各组成部分的型号规格如下表所示。

表1 经导管人工主动脉瓣膜系统各组成部分型号规格及对应关系

瓣膜型号规格	经心尖瓣膜输送系统型号规格
JS/TAVI-23	JS/TAPSS-25
JS/TAVI-25、JS/TAVI-27、 JS/TAVI-29、JS/TAVI-31、JS/TAVI-33	JS/TAPSS-27

#### (四) 工作原理

经导管人工主动脉瓣膜系统采用微创介入治疗方法，使用前在体外通过支架装载器将瓣膜压握、装载至瓣膜输送导管的鞘管内，在 DSA 或超声的引导下通过患者心尖入路，将瓣膜输送导管推送至主动脉瓣区。操作瓣膜输送导管的手柄，先释放瓣叶夹持件，确认瓣叶夹持件入窦且位置理想后，再释放瓣膜缝制段，使瓣膜固定于主动脉瓣环处，以替代功能退化的自体主动脉瓣达到治疗的目的。

## 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如表 2 所示。

表 2 产品技术要求研究摘要

序号	测试项目		验证结论
1	瓣膜	外观	合格
		尺寸	合格
		静态前向流性能	合格
		稳态回流泄漏性能	合格
		脉动流性能	合格
		瓣叶与支架的分离力	合格
		防漏环与支架的分离力	合格
		支架上下部分的连接牢固性	合格
		瓣叶与支架覆膜的连接强度	合格
		支架与支架覆膜的连接强度	合格
		夹持力	合格
		径向支撑力	合格
		慢性外向力	合格
		抗挤压性能	合格

		局部挤压性能	合格
		植入短缩率	合格
		瓣膜压握/装载和连接到输送系统的性能	合格
		瓣膜和输送系统之间的连接强度	合格
		瓣膜装载到瓣膜输送导管后不会对瓣膜造成损伤	合格
		瓣膜压握状态	合格
		相变温度	合格
		不溶性微粒	合格
		酸碱度	合格
		重金属	合格
		戊二醛残留	合格
		异丙醇残留	合格
		还原物质	合格
		蒸发残渣	合格
		紫外吸光度	合格
		瓣膜支架耐腐蚀性	合格
		无菌	合格
		细菌内毒素	合格
2	经心尖瓣膜输送系统	外观	合格
		尺寸	合格
		止血性	合格
		排气性能	合格
		调弯性能	合格
		鲁尔接头	合格
		末端头端	合格
		导丝兼容性	合格
		峰值拉力	合格
		不溶性微粒	合格
		无漏液	合格
		无漏气	合格
		酸碱度	合格
		蒸发残渣	合格
		还原物质	合格
		重金属	合格
		紫外吸光度	合格

		环氧乙烷残留量	合格
		输送系统耐腐蚀性	合格
		无菌	合格
		细菌内毒素	合格

## 2. 产品性能评价

除产品技术要求性能外，产品性能评价还包括瓣膜的材质、射线可探测性、瓣叶热皱缩温度、瓣膜稳固性、拉伸强度、破裂强度、渗透量、孔隙率、耐久性、DPIV、MRI 兼容性、结构性组件疲劳评估性能、有限元分析、镍离子释放、化学物质残留，清洗验证等。经心尖瓣膜输送系统的射线可探测性、水合性、扭转结合强度、释放扭矩、模拟使用（包括：装载性能、追踪性能、推送性能、扭转性能、瓣叶夹持件在目标植入部位重新定位的功能、排气性能、抗扭结性能、释放性能、回撤性能、瓣膜和输送系统的相互作用）。

### （二）生物相容性

产品由瓣膜和经心尖瓣膜输送系统（包括瓣膜输送导管和支架装载器）2 个部分组成。瓣膜为植入器械，与循环血液长期直接接触；经心尖瓣膜输送系统为外部接入器械，其中瓣膜输送导管与循环血液短期直接接触，支架装载器与血路短期间接接触。产品各部件按照 GB/T 16886 系列标准分别进行了生物相容性评价，具体生物学试验项目详见表 3。

表 3 生物相容性试验项目表

评价项目	瓣膜	瓣膜输送导管
细胞毒性	✓	✓

皮肤致敏	✓	✓
皮内反应	✓	✓
热原试验	✓	✓
急性全身毒性	✓	✓
亚慢性毒性	✓	/
植入反应	✓	/
血液相容性-凝血	/	✓
血液相容性-体外溶血	✓	✓
血液相容性-血栓形成	✓	✓
遗传毒性	✓	/

结合材料安全性数据、同类产品应用史、已开展的动物试验、临床试验，对瓣膜的亚急性全身毒性、慢性全身毒性和致癌性进行了评价。结合产品临床接触方式、材料安全性数据、临床使用史、动物试验数据，并交叉参考公司同类产品的生物学试验信息对支架装载器进行了评价。经综合评价，产品生物相容性风险可接受。

### （三）生物安全性

该产品的瓣膜部分采用了牛心包，申请人参照 YY/T 0771.1-2020 对相关生物安全性风险进行了识别，并从原材料选取和获取、原材料和供应商管控、生产过程管控、产品处理工艺控制、质量体系保证等方面论述了风险控制手段，同时参照标准 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、免疫原性和病毒灭活等性能进行了验证，结果符合要求，相关生物安全性风险可控。

#### **(四) 灭菌**

该产品由瓣膜和经心尖瓣膜输送系统组成。其中瓣膜采用了化学液体戊二醛溶液灭菌，输送系统采用了环氧乙烷灭菌。申请人提供了灭菌过程确认报告，证明无菌保证水平可达到  $10^{-6}$ 。申请人提供了瓣膜清洗验证、相关化学物质残留验证资料。

#### **(五) 产品有效期和包装**

瓣膜和经心尖瓣膜输送系统的货架有效期均为 2 年。申请人分别提供了瓣膜和输送系统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。其中瓣膜采用的是实时老化验证，输送系统采用的是加速老化验证。

#### **(六) 动物研究**

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、安全性和有效性。评价指标包括有效性指标（瓣膜的急性功能、输送系统的急性性能以及瓣膜各时间点血流动力学、瓣膜反流、跨瓣压差、瓣膜位置等影像评估）和安全性指标（瓣膜的长期生物学反应）。试验结果表明，产品达到预期设计要求。

### **三、临床评价概述**

申请人选择临床试验路径进行临床评价。临床试验的目的为评价评价申报产品的安全有效性。

临床试验的设计为前瞻性、多中心、单组目标值研究设

计，临床试验在 15 家临床机构开展，入组 142 例受试者，其中 FAS 集 142 例，PPS 集 137 例，SS 集 142 例。

临床试验的主要评价指标为术后 12 个月的累积全因死亡发生率以及术后 30 天主要不良事件发生率；次要评价指标为手术成功率、植入瓣膜的性能评价、术后心脏功能评价、术后生活质量评价；安全性评价指标为器械成功率、器械操作性能评价、主要不良事件发生率。总随访时间为 12 个月。

临床试验结果：FAS 分析集下临床试验期间术后 12 个月累积全因死亡发生率为 5.63% (8/142)，双侧 95% 置信区间为 (1.84%，9.43%)；PPS 分析集下临床试验期间术后 12 个月累积全因死亡发生率为 5.84% (8/137)，双侧 95% 置信区间为 (1.91%，9.77%)，置信区间上限均小于预设目标值。

FAS 中，术后 30 天主要不良事件发生率为 22.54% (32/142)，双侧 95% 置信区间为 (15.66%，29.41%)；PPS 中，术后 30 天主要不良事件发生率为 21.17% (29/137)，双侧 95% 置信区间为 (14.33%，28.01%)，置信区间上限均小于预设目标值。

次要评价指标：

(1) 手术成功率：FAS 中，手术成功率为 96.48%；PPS 中，手术成功率为 97.83%。

(2) 植入瓣膜性能评价：FAS 和 PPS 中，术后即刻、术后 5 天、30 天、6 个月、12 个月，受试者均无中度及以上

反流。人工主动脉瓣有效瓣口面积均值  $\geq 1.90\text{cm}^2$ ，主动脉瓣平均跨瓣压差均值  $\leq 9.42\text{mmHg}$ ，主动脉瓣跨瓣峰值流速均值  $\leq 2.05\text{m/s}$ 。表明经导管人工主动脉瓣膜功能正常，达到预期性能。

(3) 术后心功能评价：FAS 中，术后 30 天、3 个月、6 个月、12 个月，受试者 NYHA 心功能分级 I/II 级比例分别为 91.05%、98.51%、96.18%、96.21%，较术前有明显改善。

(4) 术后生活质量评价：本试验术后生活质量采用欧洲五维健康量表（EQ-5D）评估。FAS 中，术前生活质量评分为  $63.21 \pm 12.32$ ，术后 30 天、6 个月、12 个月，术后生活质量评分分别为  $76.58 \pm 12.94$ 、 $80.07 \pm 15.03$ 、 $81.83 \pm 13.80$ ，较术前有明显改善。

安全性评价：

(1) 器械成功率：本试验器械成功率为 97.18%。

(2) 器械操作性能评价：本试验器械操作性能优良率为 99% 以上，输送系统性能均能满足手术要求。

(3) 主要不良事件发生率：本试验共发生 33 人次、36 例次主要不良事件，主要不良事件发生率为 23.24%。未发生心肌梗死、冠脉闭塞、心包填塞、瓣膜血栓、严重血管并发症。

亚组分析：符合外科手术禁忌且年龄  $\geq 65$  岁受试者，FAS 集：术后 30 天主要不良事件发生率为 28.77%，95% 置信区

间上限为 39.15%，满足目标值的要求；术后 12 个月全因死亡率为 8.22%，95%置信区间上限为 14.52%，满足目标值的要求。PPS 集：术后 30 天主要不良事件发生率为 27.14%，95%置信区间上限为 37.56%，满足目标值的要求；术后 12 个月全因死亡率为 8.57%，95%置信区间上限为 15.13%，满足目标值的要求。

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. 一般注意事项

产品安全性和有效性未被验证于具有以下特征的患者，医生应慎重考虑对以下情况患者进行该手术：

（1）未经治疗的严重冠状动脉狭窄，需血运重建；或 1 个月内发生急性心肌梗死、1 个月内置入冠状动脉支架。

（2）已植入人工心脏瓣膜、人工瓣环。

（3）合并重度的二尖瓣关闭不全或重度二尖瓣狭窄，

且需手术治疗。

- (4) 主动脉瓣环直径 $<20\text{mm}$ 或 $>33\text{mm}$ 。
- (5) 先天性单叶瓣。
- (6) 心尖入路无法建立。
- (7) 严重左心功能低下，射血分数 $<20\%$ 。
- (8) 严重肺动脉高压（肺动脉收缩压 $\geq 60\text{mmHg}$ ）。
- (9) 升主动脉直径 $\geq 5\text{cm}$ 或主动脉根部直径 $\geq 4.5\text{cm}$ 。
- (10) 大块钙化的主动脉瓣叶接近冠脉开口。
- (11) 冠状动脉开口位置过低或冠脉开口位置畸形。
- (12) 最近3个月内有脑血管意外（CVA）。
- (13) 严重肾功能衰竭需要长期透析治疗。
- (14) 严重肝功能损害。
- (15) 有活动性上消化道溃疡或出血。
- (16) 严重凝血功能障碍。
- (17) 肥厚性梗阻型心肌病主动脉瓣下狭窄（IHSS）。

## 2. 临床选用注意事项

(1) 应避免使用不合适的瓣膜：瓣膜过大，瓣膜支架过度变形导致瓣膜功能不全；瓣膜过小，不利于瓣膜支架固定。

(2) 使用本产品的医务人员须经过我公司的专业培训。

(3) 瓣膜只能进行一次装载，在瓣膜装载过程中若出

现不良情况，应更换瓣膜。

(4) 瓣膜及输送系统仅供一次性使用，不得二次使用。

(5) 对瓣膜中的镍钛合金、钽、聚四氟乙烯、牛心包材料过敏的患者，请谨慎使用本产品；对输送系统中的不锈钢、嵌段聚醚酰胺、聚四氟乙烯、镍钛合金等材料过敏的患者，请谨慎使用本产品。

### 3.临床使用-瓣膜及输送系统准备注意事项

(1) 取瓣膜时，镊子不可触及瓣叶组织。

(2) 取出瓣膜后及时密封好包装瓶，避免意外接触戊二醛。

(3) 产品的内包装密封一旦破损或拆封未使用，应退回厂家统一处理。

### 4.临床使用-瓣膜清洗注意事项

(1) 清洗瓣膜时，清洗盆内不得放入其他物体，以免损坏瓣叶。

(2) 以上工作应在尽量接近手术时进行，以减少污染。

### 5.临床使用-瓣膜装载注意事项

(1) 瓣膜与输送系统的装载必须由经过我司专业培训的人员操作。

(2) 瓣膜的压握、装载过程中应保持瓣叶湿润，瓣叶变干会影响其性能。

(3) 装载过程中，要时刻观察瓣膜的压缩状态，防止

损伤瓣膜，及输送导管破损。

(4) 若装载过程中出现鞘管损坏或其他影响后续操作的情况，应更换输送系统。

(5) 不应过早将瓣膜装载至输送器外鞘管中，以免长时间压握瓣膜。

(6) 瓣膜装载过程在无菌冰生理盐水中进行。

## 6. 临床使用-瓣膜植入注意事项

(1) 本输送系统适用于 0.038" 及 0.035" 标准导丝。

(2) 在释放瓣叶夹持件前确认瓣叶夹持件底部位于患者窦管交界和自体瓣叶之间，避免在升主动脉内释放瓣叶夹持件。

(3) 瓣叶夹持件上的标记点指向右冠窦。

(4) 如遇瓣叶夹持件入窦困难，可根据需求使用临时起搏器。

(5) 调整瓣叶夹持件位置时动作应该轻柔，避免造成血管、瓣叶等组织损伤，器械旋转角度不宜过大。

(6) 若瓣叶夹持件未进入主动脉瓣窦内，请重新调整瓣叶夹持件的位置，确保瓣叶夹持件完全入窦后方可继续释放瓣膜。

(7) 旋转旋钮 2 前，确保外鞘管末端完全退至瓣膜支架外。

(8) 操作过程在影像指导下进行，避免损伤人工瓣叶。

或蹭刮瓣膜支架。

(9) 撤离瓣膜输送导管前，请确认瓣膜与瓣膜输送导管完全脱离。

(10) 撤离瓣膜输送导管应在影像指导下进行，应注意避免损伤人工瓣膜、瓣膜移位。

## 7. 临床使用-术后工作注意事项

(1) 患者应按医生的要求定期到医院复查，并遵守医嘱。如瓣膜出现退化或功能不全，应由医生根据患者实际情况采取措施。

(2) 建议医生参照现行 TAVI 术后抗栓诊疗规范，根据患者实际情况（出血风险及血栓风险）制定个体化术后抗栓策略。

(3) 用于诊断和治疗的心导管、介入治疗导管，伴有损伤瓣膜的危险。

(4) 钙磷代谢紊乱导致全身钙化水平高的患者可导致瓣膜的早期钙化，术后患者应积极治疗保持血钙维持在正常范围内。

## 8. 核磁共振（MR）安全性

非临床状态下的测试显示，瓣膜在特定条件下可进行核磁共振。植入本产品的患者可以在以下情况下进行安全的扫描：

(1) 静态核磁共振磁场 3T 以下。

(2) 最大梯度场强 42mT/m 及以下。

(3) 最大全身平均吸收率 (WB-SAR) 为 2.42W/kg,  
15 分钟扫描。

## (二) 临床使用前检查警告

1. 若瓣膜或输送系统已过期, 请勿使用。
2. 若瓣膜温度指示卡颜色异常, 请勿使用。
3. 若输送系统的灭菌指示标签出现异常, 请勿使用。
4. 若瓣膜内包装瓶损坏或泄露, 请勿使用。
5. 若瓣膜内包装瓶上防开启标签异常, 请勿使用。
6. 若输送系统纸塑袋损坏, 请勿使用。
7. 瓣膜内包装瓶外部为非无菌, 请勿直接将内包装瓶放置在无菌区域。
8. 输送系统纸塑袋外层为非无菌, 请勿直接将外层纸塑袋直接放置在无菌区域。

## (三) 禁忌证

本产品对以下情况的患者禁忌使用:

1. 无法耐受抗凝或抗血小板治疗。
2. 感染性心内膜炎或其他活动性感染未控制。
3. 左心室血栓或瓣膜赘生物。
4. 未经介入或外科手术的升主动脉夹层。
5. 对造影剂及相关成分过敏。

## 综合评价意见

注册申请人申请境内第三类医疗器械注册，该申报产品属按照《医疗器械优先审批程序》审批项目。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 24 日