

受理号：CQZ2000829

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：经导管主动脉瓣膜及可回收输送系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：上海微创心通医疗科技有限公司

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.....	6
三、临床评价概述.....	16
四、产品受益风险判定.....	18
综合评价意见.....	24

基本信息

一、申请人名称

上海微创心通医疗科技有限公司

二、申请人住所

中国（上海）自由贸易试验区张东路 1601 号 1 幢 1002 室，
G 层（名义楼层 G 层，实际楼层 1 层）A 区、B 区，二层（名义
楼层 2 层，实际楼层 3 层）A 区

三、生产地址

上海市浦东新区张东路 1601 号 G 层 A 区和二层 A 区；上海
市浦东新区周浦镇天雄路 588 弄 1-28 号 26 幢

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

经导管主动脉瓣膜及可回收输送系统由瓣膜、输送系统、装载工具和导丝组成。瓣膜由三片瓣叶（牛心包）、裙边（PET）、夹片（镍钛）与自膨胀支架（镍钛）通过缝合线（PTFE）缝合而成。输送系统主要由导管和手柄组成，包含电池。装载工具包括导引座、导引盖、保护管、镊子。导丝由绕丝和芯丝组成。瓣膜采用化学液体灭菌，一次性使用，货架有效期 1 年。输送系统、装载工具和导丝采用环氧乙烷灭菌，一次性使用。货架有效期 2 年。

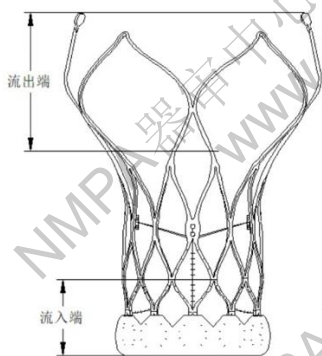


图 1 瓣膜

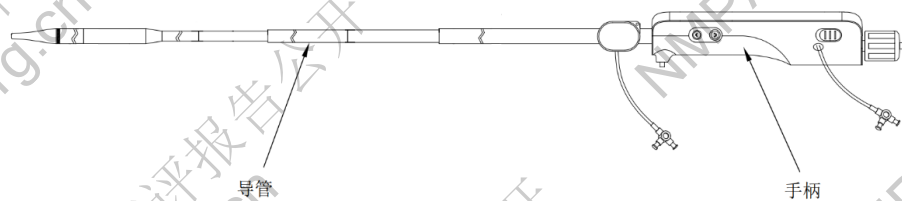


图 2 输送系统

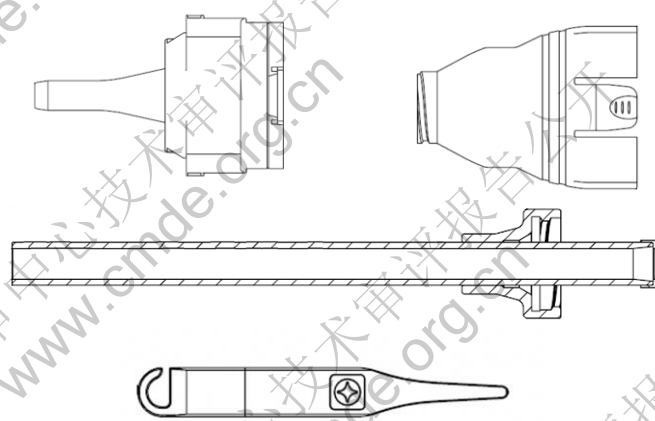


图 3 装载工具



图 4 导丝

(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、钙化的、重度退行性自体主动脉瓣狭窄，不适合接

受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

产品部件名称	产品型号规格及各自对应关系			
瓣膜	TAV21	TAV24	TAV27	TAV30
输送系统	DSR21	DSR24	DSR27	DSR30
装载工具	LT-21	LT-24	LT-27	LT-30
导丝	PS-35-275S/PS-35-275XS; 导丝规格根据病人心脏尺寸选配使用			

(四) 工作原理

产品采用微创介入治疗方法,使用前通过装载工具将瓣膜装载进输送系统内;使用时在医学影像设备的监护下,通过建立好的血管通路将输送系统推送至主动脉根部位置,操作输送系统手柄完成瓣膜的释放,将瓣膜固定在主动脉瓣环处,代替功能退化的瓣膜,使病人主动脉瓣功能得到改善。

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 1 所示:

表 1 技术要求研究摘要

序号	研究项目		验证结论
1	瓣膜	瓣膜基本尺寸	合格
		瓣叶厚度	合格
		支架厚度	合格
		支架高度	合格
		瓣叶高度	合格
		支架材料及要求	合格
		瓣叶材料及要求	合格
		裙边材料及要求	合格
		缝合线材料及要求	合格
		外观	合格
		裙边缝合力	合格
		静态前向流	合格
		稳态泄露	合格
		脉动流	合格
		局部抗挤压	合格
		抗移位性	合格
		植入短缩率	合格
		径向支撑力	合格

	慢性向外力	合格
	裙边与支架的连接强度	合格
	瓣叶与支架的连接强度	合格
	裙边与瓣叶的连接强度	合格
	瓣叶破裂强度	合格
	裙边破裂强度	合格
	金属支架腐蚀敏感性	合格
	金属支架相变温度 Af 点	合格
	可视性	合格
	耐久性	合格
	支架疲劳性	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	合格
	无菌	合格
	细菌内毒素	合格

		热皱缩温度	合格
		瓣叶断裂力	合格
		瓣叶缝合力	合格
		渗漏量	合格
		孔隙率	合格
		扩张短缩率	合格
		长度变化率	合格
		甲醛残留	合格
		乙醇残留	合格
		异丙醇残留	合格
2	输 送 系 统	尺寸	合格
		外观	合格
		可视性	合格
		断裂力	合格
		水合性	合格
		止血性	合格
		排空性	合格
		导丝通过性	合格
		瓣膜安装性	合格

		无泄漏	合格
		耐腐蚀性	合格
		座	合格
		电学性能要求	合格
		电气安全要求	合格
		电磁兼容性要求	合格
		电气设备环境要求	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	合格
		无菌	合格
		细菌内毒素	合格
		不溶性微粒	合格
3	装 载 工 具	尺寸	合格
		外观	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	合格
		无菌	合格
		细菌内毒素	合格
		不溶性微粒	合格
4	导丝	尺寸	合格
		表面	合格
		连接强度	合格
		破裂试验	合格
		弯曲试验	合格
		耐腐蚀性	合格
		射线可探测性	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	合格
		无菌	合格
		细菌内毒素	合格
		不溶性微粒	合格
5	瓣膜系统	导管鞘兼容性	合格
		瓣膜与输送系统连接强度	合格
		弯曲/扭结	合格
		跟踪性	合格
		释放准确性	合格
		释放时间	合格
		回收时间	合格
		可回收性能	合格
		撤回性能	合格
		扭控性	合格
		扭转结合强度	合格
		推送力	合格
		释放力	合格
		回收力	合格

		手柄扭矩	合格
--	--	------	----

2. 产品性能评价

产品性能评价包括：瓣膜的尺寸、金属材料、瓣叶材料、裙边材料、缝合线材料、外观、裙边缝合力、瓣膜流体力学性能、局部抗挤压、抗移位性、植入短缩率、径向支撑力、慢性向外力、裙边与支架的连接强度、瓣叶与支架的连接强度、裙边与瓣叶的连接强度、瓣叶破裂强度、裙边破裂强度、金属支架腐蚀敏感性、瓣膜部分要求、金属支架相变温度 A_f 点、可视性、耐久性、支架疲劳性、MRI 相容性、瓣叶断裂力、瓣叶缝合力、渗漏量、孔隙率、扩张短缩率、长度变化率。输送系统的外观、可视性、断裂力、水合性、止血性、排空性、导丝通过性、瓣膜安装性。装载工具的尺寸、外观。导丝的尺寸、表面、连接强度、破裂试验、弯曲试验、耐腐蚀性、射线可探测性。瓣膜系统的导管鞘兼容性、瓣膜与输送系统连接强度、弯曲/扭结、跟踪性、释放准确性、释放时间、回收时间、可回收性能、撤除性能、扭控性、扭转结合强度、推送力、释放力、回收力、手柄扭矩等性能进行了验证。

(二) 生物相容性

该产品包括瓣膜、输送系统（含电池）、装载工具和导丝四

个部分。其中，瓣膜为植入器械，与循环血液长期接触；输送系统、导丝为外部接入器械，与循环血液短期接触；装载工具与人体间接接触。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 2。

表 2 生物相容性评价项目表

评价项目	瓣膜	输送系统	装载工具	导丝
热原	✓	✓	✓	✓
细胞毒性	✓	✓	✓	✓
迟发型超敏反应	✓	✓	✓	✓
皮内刺激	✓	✓	✓	✓
急性全身毒性	✓	✓	✓	✓
溶血	✓	✓		✓
血栓形成	✓	✓		✓
凝血	✓	✓		✓
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/T16886.20 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

该产品由瓣膜、输送系统、装载工具和导丝四部分组成。其中瓣膜部分采用戊二醛液体化学灭菌方法，其余的部分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，保证了 10^{-6} 无菌水平。输送系统环氧乙烷残留量不应大于 4mg/件，装载工具和导丝环氧乙烷残留量不应大于 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。输送系统、装载工具、电池和导丝的 ECH 残留量不应大于 9mg/件。

(五) 产品有效期和包装

该产品由瓣膜、输送系统、装载工具和导丝四部分组成。其中，瓣膜的产品有效期为 1 年，输送系统（含配套电池）、装载工具和导丝的产品有效期为 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试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，瓣膜短期和长期血流动力学性能等）和安全性指标（包括瓣膜的生物学反应、产品对解剖结构损伤评估等）。动物试验结果表明，产品达到预期设计要求。

（七）有源设备安全性指标

产品符合医用电气设备的通用和并列安全要求，依据 GB9706.1-2007、YY0505-2012 标准进行了产品检验，提供了医疗器械检验机构出具的符合标准要求的检验报告。

三、临床评价概述

注册申请人采用同品种对比合并临床试验路径开展临床评价，选取同一厂家已上市产品（型号：VitaFlow II，注册证号：国械注准 20193130494）作为同品种产品。申报产品与同品种产品的主要差异为输送系统变更为可回收输送系统。申请人提交了申报产品自身非临床数据、临床数据和同品种产品临床数据作为证明申报产品安全有效性的支持性资料。

临床试验资料情况为，该研究是一个前瞻性、多中心、单组目标值法临床试验研究，计划纳入 145 例受试者验证该产品的安全性及有效性。方案设计中于术后 30 天进行一次期中分析。期中分析共完成 60 例。

临床试验主要终点指标为受试者术后 12 个月全因死亡率；次要终点指标包括：术后即刻器械成功率、术后即刻手术成功率、导丝成功率、输送系统回收成功率、术后 30 天/6 个月/12 个月瓣膜功能、术后 30 天/6 个月/12 个月生活质量改善、出院前/术后 30 天/6 个月/12 个月心功能改善；安全性评价指标为：术后即刻/术后 30 天/6 个月全因死亡率、术后即刻/术后 30 天/6 个月/12 个月主要不良心脑血管事件发生率、术后 30 天/6 个月/12 个月心肌梗死发生率、术后 30 天/6 个月/12 个月致残性与非致残性卒中发生率、术后 30 天/6 个月/12 个月危及生命或致残的出血和严重出血发生率、术后 30 天/6 个月/12 个月急性肾损伤、术后 30 天/6 个月/12 个月永久起搏器植入发生率、术后 30 天/6 个月/12 个月严重血管并发症发生率、术后 30 天/6 个月/12 个月传导阻滞和心律失常发生率、术后即刻/术后 30 天/6 个月/12 个月其他 TAVI 相关并发症发生率。

临床试验结果为：主要有效性终点术后 12 个月全因死亡率为 10.0%。次要有效终点术后即刻器械成功率为 100%，导丝成功率为 100%，输送系统回收成功率 100%，术后即刻手术成功率为 95%。安全性评价指标：术后 30 天及 1 年随访显示，死亡率为 5.0%和 10.0%；主要不良心脑血管事件 (MACCE) 发生率 56.7%和 63.3%；心律失常和传导阻滞发生率 52.6%和 58.9%；心肌梗

死发生率 5.2%，12 个月无新增事件；致死性卒中率为 0%和 3.6%；危及生命或致死性出血发生率 6.8%和 10.3%；严重出血发生率 1.7%，12 个月无新增事件；急性肾损伤发生率 1.8%，12 个月无新增事件；永久起搏器植入率为 17.5%和 24.1%；严重血管并发症发生率为 1.8%，12 个月无新增事件。在其他 TAVI 相关并发症上，转变为外科手术发生率 3.3%，12 个月无新增事件；瓣中瓣植入发生率 3.3%和 5.3%；冠脉闭塞发生率 1.7%，12 个月无新增事件；心包填塞发生率 5.0%，12 个月无新增事件。

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：改善患者心功能，提高患者生活质量，并通过回收操作可调整瓣膜释放位置。该产品临床使用可能为适用人群带来的主要风险为：与不可回收的输送系统相比，可回收功能带来的潜在临床风险。除经导管主动脉瓣膜已知的不良事件外，可回收输送系统部分带来的潜在风险包括：损伤主动脉根部；血管壁钙化斑块脱落；增加钙化斑块栓塞或脑血管时间发生率等。申请人参照《YY/T0316-2016 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:

• 一般注意事项

1) 经导管主动脉瓣膜置换术只能在紧急情况下有条件能立即进行主动脉瓣外科手术的医院中进行。

2) 禁止将经导管主动脉瓣膜和输送系统的任一部件接触有机溶剂, 例如乙醇等。

3) 禁止导管中进入空气。

4) 禁止将瓣膜置于除存储和清洗溶液以外的溶液中。

5) 禁止在存储和清洗溶液中添加除肝素以外的其他物质(如抗生素)。

6) 禁止瓣膜干燥, 通过冲洗或浸泡保证瓣膜湿润。

7) 禁止用手、镊子或其他工具接触瓣膜的瓣叶组织。

8) 禁止使用任何已经损坏的瓣膜, 禁止试图修复受损的瓣膜。

9) 本产品的操作需要在 x 光透视下进行。

10) 在同一台介入手术中, 将导丝从患者血管中取出, 要重新插回到同一患者体内之前, 应将导丝放入一个盛满肝素化生理盐水的容器中漂洗。导丝上的血液残留物可以用蘸有肝素化生理盐水的医用纱布擦去。不可使用酒精、防腐溶液或其他

溶剂，因为它们可能对导丝表面产生不利影响。

11) 禁止将导丝穿过任何金属针内腔，否则有可能毁坏涂层。

12) 禁止试图使用尖端形态改变、扭折或损坏的导丝。使用已损坏的导丝可能会造成血管损伤。

13) 仔细检查所有器械是否有缺陷。请勿使用任何有缺陷的器械。

•植入前注意事项

1) 戊二醛会对皮肤、眼睛、鼻子和喉咙有刺激作用。避免长时间接触或吸入戊二醛气体，请在足够通风的环境下使用。若接触皮肤，立即用水冲洗至少 15min。若溅入眼睛，立即用水冲洗 15min 并就医。

2) 瓣膜和存储溶液均无菌，存储液容器外部非无菌，不能放入无菌区域内。

3) 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。

4) 经导管主动脉瓣膜及可回收输送系统仅供一次性使用，禁止重复使用，再次加工处理或再次灭菌后使用。

5) 谨慎选择瓣膜规格，瓣膜规格选择不适，会导致不良事件。

- 6) 植入前，瓣膜需在生理盐水中充分浸润。
- 7) 植入前，确保所有三通旋塞处于关闭状态。
- 8) 清洗过程中，禁止使用任何物体接触瓣膜的生物组织。
- 9) 若在装载过程中远端鞘管损坏或无法关闭，需替换整个输送系统。禁止使用远端鞘管已损坏的输送系统。

•植入过程中注意事项

- 1) 在将导丝穿过导管时要始终对导丝保持控制，请勿在无导丝牵引的情况下，推送输送系统。
- 2) 植入或释放过程中，若电动控制部分因发生故障无法进行操作时，请在第一时间将电源开关拨至“OFF”档，并用手动旋钮代替操作。
- 3) 在使用手动操作时确保电源开关已拨至“OFF”档，建议在转动手动旋钮的同时按住所对应的“DEPLOY”或“RETRIEVE”按键以提升远端鞘管的开合速度。
- 4) 一旦瓣膜和输送系统完全脱离（完全释放），建议不要对瓣膜进行重新定位。已释放瓣膜的重新定位可能会造成主动脉根部损伤、冠状动脉损伤、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) 回撤导管至降主动脉前需确保瓣膜已完全释放。
- 6) 禁止在导管位于主动脉弓或升主动脉时关闭远端鞘管。

7) 当导管和导丝经过刚植入的瓣膜时,小心操作防止损坏瓣叶。

•植入手术后注意事项

1) 术后,根据需要为病人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,根据医院规定提供抗凝和/或抗血小板治疗。

3) 术后,病历中注明医生和患者联系的信息。

•核磁共振成像(MRI)

根据非临床测试,在磁场强度为 1.5T 和 3T,以及最大全身平均比吸收率(SAR)为 2.9W/Kg 的条件下,进行 15 分钟的核磁共振扫描(MRI)时,瓣膜支架产生的温度升高不超过 4℃,瓣膜支架在 1.5T 和 3T 静态磁场中扫描时,当 MRI 所要观察的区域与植入物所在区域相同或接近时,MRI 成像质量会受到影响。尚未进行磁场强度大于 3T 时评估支架位移及致热的非临床试验。

•电磁辐射和抗扰度注意事项(略)

•警示

除设备或系统的制造商作为内部元器件的备件出售的换能器和电缆外,使用规定外的附件、换能器和电缆能导致设备或系统发射的增加或抗扰度的降低。

设备或系统不应与其他设备接近或叠放使用，如果必须接近或叠放使用，则应观察验证在其使用的配置下能正常运行。

有源医疗器械服从于特殊的 EMC 方面的防范措施，并因此必须按照这些指导方针安装和使用。

便携式和移动式通信射频设备可能影响医用电气设备的使用。

基本性能说明：测试前、测试过程中及测试后，在规定负载下，设置的工作模式不能发生变化；被测手柄控制按键不能有误操作；所有器件不能损坏。

即使其它设备符合相应的国家标准的发射要求，设备或系统仍可能被其它设备干扰。

（二）禁忌症：

本产品对以下情况的病人禁忌使用：

- 对镍钛合金、造影剂及相关成分过敏或抵抗者；
- 无法接受抗凝或抗血小板治疗的患者；
- 感染性心内膜炎活动期或其它活动性感染。

综合评价意见

本申报产品属于创新医疗器械（创新编号：CQTS1800228）。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仅限于：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，并在延续注册时一并提交。

2021 年 8 月 26 日