

受理号：CQZ2301893

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：经导管主动脉瓣膜系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：上海纽脉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.....	7
三、临床评价概述.....	13
四、产品受益风险判定.....	17
综合评价意见.....	22

基本信息

一、申请人名称

上海纽脉医疗科技股份有限公司

二、申请人住所

上海市浦东新区周浦镇紫萍路 908 弄 23 号 301 室

三、生产地址

上海市浦东新区紫萍路 908 弄 23 号楼 301 室、402 室，
16 号楼 101 室；芙蓉花路 500 弄 6 号楼 5 层 A 区

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由经导管主动脉瓣膜、经导管主动脉瓣膜输送系统（包括输送器和瓣膜载入器）、主动脉瓣球囊扩张导管、压握装置及球囊充压装置组成。经导管主动脉瓣膜由牛心包瓣叶、钴镍铬钼合金瓣架、PET 瓣裙和缝合线组成。瓣膜经液体化学灭菌，货架有效期两年。其他组件经环氧乙烷灭菌，货架有效期三年。

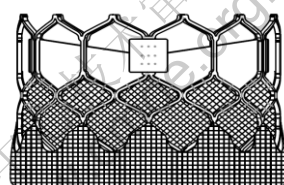


图 1 经导管主动脉瓣膜

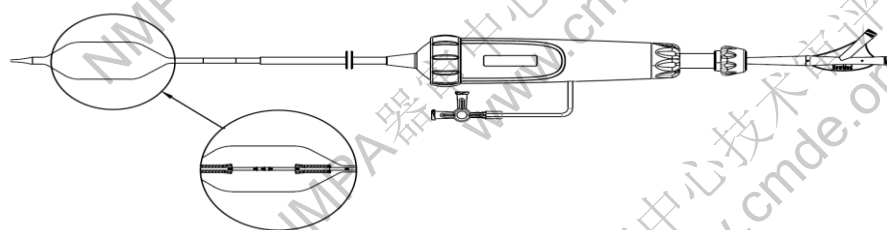


图 2-1 经导管主动脉瓣膜输送器



图 2-2 瓣膜载入器

图 2 经导管主动脉瓣膜输送系统



图3 主动脉瓣球囊扩张导管

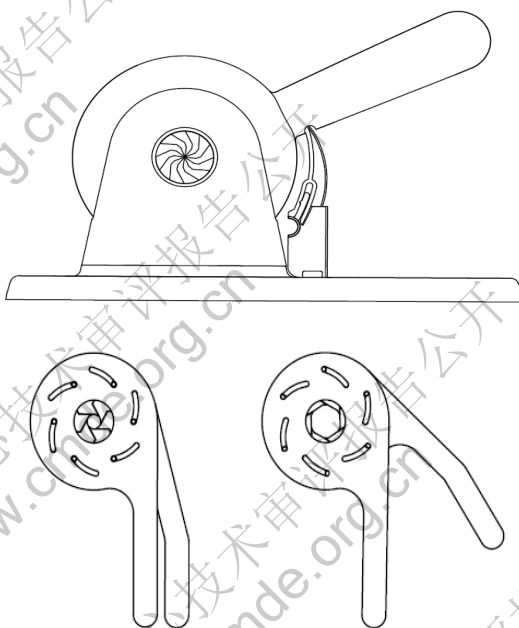


图4 压握装置

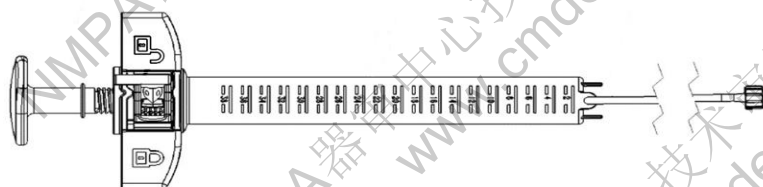


图5 球囊充压装置

(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

表 1 经导管主动脉瓣膜系统型号规格及各部件对应关系

部件		型号规格
经导管主动脉瓣膜		TAV20, TAV23, TAV26, TAV29
经导管主动脉瓣膜输送系统	经导管主动脉瓣膜输送器	TADS20, TADS23, TADS26, TADS29
	瓣膜载入器	TAVLR
主动脉瓣球囊扩张导管		BAV16, BAV18, BAV20, BAV22, BAV23, BAV24, BAV25, BAV26, BAV28
压握装置		CR-03
球囊充压装置		BID-38

(四) 工作原理

该产品包括经导管主动脉瓣膜、经导管主动脉瓣膜输送系统、主动脉瓣球囊扩张导管、压握装置和球囊充压装置五个部分。

该产品采用微创介入治疗方法。使用前通过压握装置将瓣膜预置到输送器尖端的瓣膜装载部分，并装入到瓣膜载入器中；带有瓣膜的输送系统插入建立好的血管通路，并通过血管系统进行跟踪；输送系统上的弯曲旋钮在追踪期间控制输送系统的弯曲；输送系统上微调旋钮和球囊管锁定旋钮在瓣膜定位期间控制输送系统的前进后退；瓣膜定位后，充盈球囊，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。主动脉瓣球囊扩张导管用于预扩张钙化主动脉原生瓣膜。产品通过导丝推送至主动脉瓣环位置。通过鲁尔接头向通液腔中充入液体，使球囊充盈，从而完成预扩张。球囊充压装置用于扩张和回缩球囊。将球囊充压装置延长管前段的锁定接头与球囊扩张导管座后的

鲁尔接头连接，通过按拉手柄，对球囊进行充盈和回抽，从而实现球囊扩张和回缩。

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	研究项目		验证结论
1	经导管主动 脉瓣膜	型号规格尺寸	合格
		外观	合格
		瓣膜脉动流性能	合格
		静态前向流试验	合格
		稳态泄漏试验	合格
		回缩性能	合格
		植入短缩率	合格
		抗挤压性能（平板）	合格
		径向支撑力	合格
		瓣架耐腐蚀性能	合格
		瓣架瓣裙瓣叶连接强度	合格
		不溶性微粒	合格
		酸碱度	合格
		蒸发残渣	合格
		重金属	合格
		还原物质	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
		型号规格尺寸	合格
		外观	合格
		尖端构型	合格
		峰值拉力	合格

2	经导管主动 脉输送系统 (输送器)	无泄漏	合格
		耐腐蚀性	合格
		座	合格
		止血性	合格
		排空性	合格
		导丝通过性	合格
		球囊卸压时间	合格
		球囊额定疲劳	合格
		球囊充盈压力	合格
		弯曲/扭结	合格
		模拟使用	合格
		释放准确性	合格
		扭转强度	合格
		球囊额定爆破压	合格
		球囊直径与充盈体积的关系	合格
		导管鞘兼容性	合格
		不溶性微粒	合格
	经导管主动 脉输送系统 (瓣膜载入 器)	型号规格尺寸	合格
		外观	合格
		峰值拉力	合格
		配合性能	合格
	经导管主动 脉输送系统	酸碱度	合格
		蒸发残渣	合格
		重金属	合格
		还原物质	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
3	主动脉瓣球 囊扩张导管	型号规格尺寸	合格
		外观	合格
		尖端构型	合格
		耐腐蚀性	合格
		峰值拉力	合格
		球囊额定爆破压	合格
		球囊疲劳	合格

		球囊卸压时间	合格
		球囊直径与充盈压力的关系	合格
		无泄漏	合格
		导管畅通性	合格
		三通尾座	合格
		导引导管兼容性	合格
		不溶性微粒	合格
		酸碱度	合格
		蒸发残渣	合格
		重金属含量	合格
		还原物质	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
4	压握装置	型号规格尺寸	合格
		外观	合格
		压握孔径	合格
		重复使用性能	合格
		酸碱度	合格
		蒸发残渣	合格
		重金属	合格
		还原物质	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
5	球囊充压装置	外观	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
	酸碱度	合格
	可萃取金属含量	合格
	易氧化物	合格
	环氧乙烷残留	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经导管主动脉瓣膜的材质、射线可探测性、拉伸强度、破裂强度、渗透量、耐久性、瓣叶热皱缩温度、抗移位性能、MRI 兼容性、结构性组件疲劳评估性能、植入物血栓形成和溶血潜力评估、牛心包力学性能、有限元分析、镍离子释放、化学物质残留、清洗验证等。经导管主动脉瓣膜输送系统的可视性、水合性、瓣膜与输送系统连接强度、压握装载性能、释放时间、释放力、配合性能、手柄功能性等；主动脉瓣球囊扩张导管的射线可探测、峰值拉力、水合性、打折外径、再折叠形态、扭转结合强度、模拟使用等性能；压握装置的压握力等。上述研究结果表明产品性能符合设计输入要求。

（二）生物相容性

该产品包括经导管主动脉瓣膜、经导管主动脉瓣膜输送系统（包括输送器和瓣膜载入器）、主动脉瓣球囊扩张导管、压握装置和球囊充压装置等 5 个部分。其中经导管主动脉瓣膜为植入器械，与循环血液长期接触；经导管主动脉瓣膜输

送器和主动脉瓣球囊扩张导管为外部接入器械，与循环血液短期接触；压握装置与瓣膜载入器不与人体接触；球囊充压装置在正常使用条件下不与人体接触，只有当球囊扩张导管的球囊发生意外破裂的故障状态下，球囊充压装置才会与人体血液发生间接性接触。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，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	经导管 主动脉 瓣膜	经导管主动脉瓣膜输 送系统		主动脉瓣 球囊扩张 导管	压握装置	球囊充压 装置
		经导管主动脉 瓣膜输送机	瓣膜载 入器			
热原	√	√		√		√
细胞毒性	√	√	√	√	√	√
皮肤致敏	√	√		√		√
刺激/皮内 反应	√	√	√	√	√	√
溶血	√	√	√	√	√	√
凝血		√		√		
急性全身毒 性	√	√		√		√
亚慢性全身 毒性	√					
遗传毒性	√					
植入试验	√					
体内血栓	√	√				

结合材料安全性数据、临床使用史情况、已开展的动物试验、生物学试验，申请人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。由于球囊扩张导管与已上市

产品完全一致，豁免体内血栓形成试验。经综合评价，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、免疫原性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

该产品包括经导管主动脉瓣膜、经导管主动脉瓣膜输送系统、主动脉瓣球囊扩张导管、压握装置和球囊充压装置等 5 个部分。其中瓣膜部分采用了化学灭菌方法，剩下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。环氧乙烷残留量均不应大于 $10\mu\text{g/g}$ 。申请人提供了瓣膜清洗验证、各相关化学物质残留验证资料。

(五) 产品有效期和包装

经导管主动脉瓣膜货架有效期为 24 个月，经导管主动脉瓣膜输送系统、主动脉瓣球囊扩张导管、压握装置、球囊充压装置货架有效期均为 36 个月。申请人提供了有效期研究资料。其中经导管主动脉瓣膜采用的是实时老化验证，包

括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证；经导管主动脉瓣膜输送系统、主动脉瓣球囊扩张导管、压握装置、球囊充压装置均采用加速老化验证，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 2 项动物试验研究

1.猪模型研究

实验动物为 17 只健康猪，随访时间点为术后即刻、4 周、10 周、20 周。该试验未设置对照组。通过操控性评价、影像学检查、实验室检查、组织病理学评估等评价申报产品的安全性和可操作性。

2.羊模型研究

实验动物为 8 只羊，随访时间点为术后即刻、10 周、20 周。对照品为爱德华兹生命科学有限责任公司的心包生物瓣膜（注册证编号：国械注进 20173465078）。通过影像学检查、组织病理学评估等评价申报产品的抗钙化性能和安全性。

动物试验结果表明，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，共分为两个阶段，第一阶段入组 11 例受试者（可行性研究），第二阶段入组 120 例（确证性研究）受试者验证试验产品的安全性和有效性。确证性试验的目标值为 25%，预期值为 14%。重要的入选标准为不适合行常规外科手术的人群，年龄 ≥ 65 岁。

可行性研究：在 1 家临床机构参与，入组 11 例受试者。试验期间术后即刻器械成功率为 100%。次要终点指标术后即刻手术成功率为 100%，术后 30 天全因死亡率为 0%。术后 30 天内无死亡，无卒中、无心肌梗死及再次主动脉瓣膜手术发生。

确证性临床试验：在 9 家临床机构开展，计划入组 120 例，实际入组 120 例受试者，其中 FAS 集 120 例，PPS 集 115 例，SS 集 120 例受试者。

临床试验的主要评价指标为 12 个月的全因死亡率；次要评价指标为瓣膜置换术后即刻器械成功率，瓣膜置换术后即刻手术成功率，瓣膜功能、心功能改善及生活质量改善，跨瓣压差，瓣膜反流占比，瓣周漏占比，术后 12 个月心功能改善情况和生活质量提升情况；安全性评价指标为术后即刻、出院前、术后 30 天全因死亡率，术后 6 个月的全因死亡发生率，术后 12 个月内心肌梗死发生率，出院前、术后 30 天、术后 6 个月、术后 12 个月卒中发生率、严重出血发生率、急性肾损伤发生率、主要不良心脑血管事件发生率，

永久性起搏器植入发生率、传导阻滞和心律失常发生率、其他 TAVI 相关并发症发生率，术后即刻、出院前手术相关血管并发症。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 个月全因死亡率为 2.5%，双侧 95%CI(Kaplan-Meier 法) [0.8%,7.6%]。PPS 分析集下临床试验期间术后 12 个月全因死亡率为 2.6%，双侧 95%CI(Kaplan-Meier 法) (0.9%,7.9%)。均满足目标值的要求。

次要评价指标：瓣膜置换术后即刻器械成功率 99.2%；瓣膜置换术后即刻手术成功率 98.3%。瓣膜功能、心功能改善及生活质量改善对比基线均有所改善和提升。术后 12 个月瓣膜功能改善情况：瓣口面积从 $0.68 \pm 0.22 \text{ cm}^2$ 扩大至 $1.89 \pm 0.44 \text{ cm}^2$ ，跨瓣压差从 $54.01 \pm 20.72 \text{ mmHg}$ 降至 $10.17 \pm 4.25 \text{ mmHg}$ 。瓣膜反流轻度及以下占比 100%，瓣周漏轻度及以下占比 97.2%、中度占比 2.8%、重度占比 0.0%。术后 12 个月心功能改善情况：心功能 I/II 级从术前的 11.7% 增加至 93.9%，III/IV 级从术前的 88.3% 降至 6.1%。术后 12 个月生活质量提升情况：从术前 270.91 ± 15.73 分升高至 448.15 ± 145.37 分。

安全性评价：术后即刻、出院前、术后 30 天全因死亡率均为 0.8%、术后 6 个月的全因死亡发生率为 2.5%；术后 12 个月内心肌梗死发生率各随访点均为 0%；出院前、术后

30 天、术后 6 个月、术后 12 个月卒中发生率分别为 5.9%、5.9%、6.0%、6.1%；出院前、术后 30 天、术后 6 个月、术后 12 个月严重出血发生率均为 2.5%、2.5%、2.6%、2.6%；出院前、术后 30 天、术后 6 个月、术后 12 个月急性肾损伤发生率 0.8%、0.8%、0.9%、0.9%；术后即刻、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 (MACCE 定义为死亡、致残性卒中、心肌梗死、心律失常、传导阻滞、永久起搏器植入、再次主动脉瓣手术 (介入或外科治疗)) 发生率分别为 30.0%、47.5%、49.2%、51.7%、54.2%；出院前、术后 30 天、6 个月、12 个月永久性起搏器植入发生率分别为 13.4%、13.4%、14.5%、14.8%；出院前、术后 30 天、6 个月、12 个月传导阻滞和心律失常发生率分别为 46.2%、47.1%、50.0%、52.6%；术后即刻、出院前、术后 30 天、6 个月、12 个月其他 TAVI 相关并发症发生率分别为 1.7%、1.7%、2.5%、3.4%、3.4%；术后即刻、出院前手术相关血管并发症分别为 4.2%、5.0%。

对年龄 ≥ 70 岁且不适合开展外科手术受试者临床试验结果进一步分析显示，FAS 分析集下临床试验期间术后 12 个月全因死亡率为 2.33%，双侧 95%CI(精确概率法) [0.28%,8.15%]。PPS 分析集下临床试验期间术后 12 个月全因死亡率为 2.41%，双侧 95%CI(精确概率法) [0.29%,8.43%]。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

受益：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。

风险：瓣膜植入的已知不良事件，如死亡、致残性卒中、心肌梗死、心律失常、传导阻滞、永久起搏器植入、再次主动脉瓣手术等。

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）注意事项

1.一般注意事项

（1）经导管主动脉瓣膜置换术只能在具备紧急情况下有条件能立即进行主动脉瓣外科手术及体外循环的医院中进行。

（2）禁止将经导管主动脉瓣膜系统的任一部件接触有机溶剂，例如乙醇等。

(3) 禁止导管未进行排气处理便使用。

(4) 禁止将瓣膜置于除存储和清洗溶液以外的其它溶液中。

(5) 禁止在存储和清洗溶液中添加任何抗生素或其它物质，禁止在瓣膜上涂抹任何抗生素或其它物质。

(6) 禁止瓣膜干燥，通过冲洗或浸泡保证瓣膜保持湿润状态。

(7) 禁止使用任何已经损坏的瓣膜，禁止试图修复受损的瓣膜。

2.磁共振成像 (MRI)



MR 特定条

经导管主动脉瓣膜被标记为 MR 特定条件安全，符合以下条件的患者可以在 MR 系统中安全的进行扫描：

(1) 静磁场强度为 3T。

(2) 最大空间梯度场为 2500 gauss/cm (25 T/m) 或以下。

(3) 全身平均比吸收率 (SAR) 为 2 W/kg (正常工作模式)。

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 (SAR) 为 2.9W/Kg 的条件下，进行 15 分钟的磁共振扫描 (MRI) 时，瓣膜支架产生的温度升高不超过 4℃，瓣膜支架在 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。

尚未进行磁场强度除 3T 以外评估支架位移、扭矩、致热和图像伪影的非临床试验。

3.植入前注意事项

(1) 戊二醛会对皮肤、眼睛、鼻子和粘膜组织有刺激作用。避免长时间接触或吸入戊二醛气体。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，存储液容器外部不是无菌的，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) 经导管主动脉瓣瓣膜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。

(5) 谨慎选择瓣膜规格，瓣膜规格选择不合适会导致不良事件。

4.植入过程中注意事项

(1) 植入前，瓣膜需在生理盐水中充分浸润。

(2) 清洗过程中，禁止使用任何物体接触瓣膜的生物组织。

(3) 若在装载过程中外管损坏或无法关闭，需替换整

个输送系统。禁止使用外管已损坏的输送系统。

(4) 防止手套粉末对瓣膜、存储溶液、清洗溶液、装载工具和输送系统的污染。

(5) 已植入病人体内的瓣膜，禁止尝试采用输送器回收瓣膜。

(6) 当装载有瓣膜的输送器进入人体后，确保导引导丝伸出锥形头，请勿在无导丝牵引的情况下，推送输送器。

(7) 一旦释放开始，建议不要对瓣膜进行回收。否则可能会造成主动脉瓣根部损伤、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。

(8) 一旦释放完成，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瓣根部损伤、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。

(9) 撤除输送器前需确保瓣膜已全部释放，输送器上球囊已恢复到释放前位置，撤除输送器后须检查输送器各部件是否完整。

(10) 若输送器移除时遇到阻力，禁止强力撤除。须明确阻力原因，做针对性处理。

5. 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

感染。

(2) 术后，根据医生意见提供抗凝和/或抗血小板治疗。

(3) 大量造影剂可能造成肾功能衰竭。术前，测量病人肌酸酐水平；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) 输送器或导引导丝应避免二次经过刚植入的瓣膜，如必须，则应小心操作以防止损坏瓣叶。

(6) 术后，病历中注明医生和患者联系的信息。

(二) 禁忌证

本产品对以下情况的病人禁忌使用：

- 1.对钴镍铬钼合金、造影剂及相关成分过敏或抵抗者。
- 2.无法接受抗凝或抗血小板治疗的患者。
- 3.感染性心内膜炎活动期或其它活动性感染。
- 4.先天单叶瓣。
- 5.左心室内血栓、左心室流出道梗阻。

综合评价意见

该产品属于创新医疗器械（创新审查受理号：CQTS2100036）。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。

2024年8月9日