

受理号：CQZ2302082

# 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

经导管主动脉瓣系统由生物瓣膜、输送器、球囊扩张导管、导管鞘套件、压握器、充压泵组成。产品为一次性使用。生物瓣膜经化学液体灭菌，货架有效期为 5 年；其余部件经环氧乙烷灭菌，货架有效期为 2 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、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

经导管主动脉瓣系统中各部件规格型号见下表所示。

表1 生物瓣膜规格型号表

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

表2 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	DSS-31
	DSL-19	DSL-21	DSL-23	DSL-25	DSL-27	DSL-29	DSL-31

表3 球囊扩张导管规格型号表

部件	规格型号							
球囊	PBS-17	PBS-19	PBS-21	PBS-23	PBS-25	PBS-27	PBS-29	PBS-31
	PBS-17A	PBS-19A	PBS-21A	PBS-23A	PBS-25A	PBS-27A	PBS-29A	PBS-31A

扩张导管	PBL-17	PBL-19	PBL-21	PBL-23	PBL-25	PBL-27	PBL-29	PBL-31
	PBL-17A	PBL-19A	PBL-21A	PBL-23A	PBL-25A	PBL-27A	PBL-29A	PBL-31A

表4 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
	ASL-18F	ASL-20F	ASL-22F	ASL-24F	ASL-26F

表5 压握器规格型号表

部件	规格型号
压握器	CT-6

表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

经导管主动脉瓣膜可在体外通过压握器安装在输送器的球囊上，在 DSA 下通过导引鞘管由股动脉输送至主动脉瓣区，或经心尖穿刺鞘输送至主动脉瓣区，然后用充压泵充盈球囊，使经导管主动脉瓣膜展开并锚定于瓣环部位，以实现替代自体病变失功的主动脉瓣达到治疗目的。

## 二、临床前研究概述

### (一) 产品性能研究

1.产品技术要求研究项目如下表 7 所示。

表 7 产品技术要求研究摘要

序号	测试项目		验证结果
1	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
		微粒污染	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
		微粒污染	合格
4	导管鞘套件	外观	合格
		尺寸	合格
		峰值拉力	合格
		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
		导丝兼容性	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

除产品技术要求研究项目外，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、瓣架化学成分、瓣架显微结构、拉伸强度、戊二醛残留；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；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、止血性；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；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；充压泵：尺寸等。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、导管鞘套件等。

其中，生物瓣膜属于持久植入器械，与人体主动脉瓣环



组织及循环血液持久接触，按照 GB/T 16886 进行了生物学评价，在中国食品药品检定研究院进行了细胞毒性、致敏反应、皮内反应、热原、急性全身毒性、溶血、亚慢性毒性、植入反应和遗传毒性试验，通过动物试验观察了体内血栓性。针对亚急性、慢性毒性和致癌性评价终点进行了综合评价。生物瓣膜的生物学风险可接受。

经导管主动脉瓣系统组件（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，进行了生物学测试项目包括：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）。

经导管主动脉瓣系统组件（压握器和充压泵）属于与完好皮肤接触，接触时间 $\leq 24\text{h}$ 的表面接触医疗器械，测试项目为细胞毒性、致敏反应、皮内反应，检验结果符合要求。

经综合评价，申报产品生物学风险可接受。

### **（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，申请人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。申报产品中瓣膜与申请人已上市外科瓣膜的病毒去除/灭活及免疫原性控制工艺完全相同，针对病毒灭活，提交了原材料的病毒灭活有效性验证报告。申请人提供了申报产品进行免疫相关的质量控制指标和验证资料，提供了产品的临床应用历史，未发生生物安

全性相关的不良事件。

综上，生物安全性风险可接受。

#### **(四) 灭菌**

申报产品包括生物瓣膜、输送器、球囊扩张导管、导管鞘套件、压握器、充压泵等 6 部分。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，无菌状态提供。申请人提供了灭菌确认报告，证明无菌保证水平可达到  $10^{-6}$ 。申请人提交了瓣膜清洗验证、相关化学物质残留验证资料。

#### **(五) 产品有效期和包装**

申报产品包括生物瓣膜、输送器、球囊扩张导管、导管鞘套件、压握器、充压泵等 6 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及安全性和有效性，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的短期、中期和长期血液动力学性能）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

的为评价申报产品的安全有效性。临床试验设计为前瞻性、多中心、单组目标值设计。临床试验在 14 家临床机构开展，入组 157 例受试者，其中 FAS 集 157 例，PPS 集 152 例。

临床试验结果：主要评价指标：12 个月的累积全因死亡率 FAS 为 3.9%，95% CI 为（1.8%，8.4%），PPS 为 4.0%，95% CI 为（1.8%，8.6%），FAS 和 PPS 的 95%CI 上限均低于目标值 25%。次要评价指标：术后 30 天所有受试者平均跨瓣压差为  $9.34 \pm 4.51 \text{ mmHg}$ ，与术前相比明显下降，未发生中度以上瓣口反流，未发生中度以上瓣周漏；术后 12 个月所有受试者跨瓣压差为  $10.61 \pm 4.26 \text{ mmHg}$ ，未发生中度以上瓣口反流，未发生中度以上瓣周漏；所有受试者术后 30 天 NYHA 心功能分级 I 级占 50.4%，II 级为 44.7%，III 级为 5.0%，IV 级为 0；所有受试者术后 12 个月 NYHA 心功能分级 I 级占 71.4%，II 级为 27.9%，III 级为 0.7%，IV 级为 0；所有受试者术后 30 天生活质量问卷平均得分  $0.78 \pm 0.13$ ，EQ-VAS 平均为  $80.18 \pm 11.81$ ；所有受试者 12 个月生活质量问卷平均得分  $0.81 \pm 0.06$ ，EQ-VAS 平均为  $83.55 \pm 10.15$ 。安全性评价指标：术后 30 天全因死亡率为 2.6%；术后 12 个月主要心血管不良事件发生率为 9.6%；即刻器械成功率为 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

申请人参照 YY/T 0316 -2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，对申报产品进行风险分析。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，不能实现对产生物瓣膜的再灭菌。

4.应按照推荐的瓣膜清洗次数和清洗时间进行清洗，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心血管医生使用。

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.患者下肢（股动脉）有病变如严重钙化，或股动脉内径先天过于窄小，或股动脉过度迂曲，或主动脉弓多平面迂曲等，经股入路有导致血管破裂或损伤风险的患者；横位心，

瓣环或瓣膜重度钙化，术中可能发生经股入路导丝或介入瓣跨瓣困难的患者，可以根据术者经验和患者情况选择是否经心尖入路。

9.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：

（1）射血分数<20%的严重心室功能障碍。

（2）严重血液病：白细胞减少症（WBC 计数<3,000 /mL）、急性贫血（Hb<9 g/dL）、血小板减少症（血小板计数<50,000 /mL）或出血或凝血障碍史。

（3）肥厚型心肌病存在或不存在梗阻。

（4）超声心动图证实心脏内存在肿块、血栓或赘生物。

（5）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。

（6）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。

## （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主动脉瓣要求，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：

(1) 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。

(2) 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。

(3) 对钴、镍、铬、钼、钛、锰、硅和/或聚合物材料过敏的患者应谨慎。

7.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。

8.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。

9.请勿提早装载生物瓣膜，要在即将植入前装载。

10.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。

11.必须在整个手术过程中保持对起搏电极导线的观察，

以避免起搏电极导线造成穿孔的潜在风险。

### **(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

该产品属于创新医疗器械（创新审查受理号：CQTS2200220）。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。

2024年8月15日