

受理号：CQZ2200977

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：二尖瓣夹系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：上海捍宇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.....	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

上海捍宇医疗科技股份有限公司

二、申请人住所

上海市闵行区春常路 18 号 1 幢 3 层 X4 室

三、生产地址

上海市闵行区中春路 1288 号 14 幢

技术审评概述

一、产品概述

（一）产品结构及组成

二尖瓣夹系统由二尖瓣夹、输送系统和跨瓣器组成。其中，输送系统由输送器、推送器、装载器、导管鞘和扩张器组成。二尖瓣夹由镍钛合金、S31793 不锈钢、聚醚醚酮、PET 材料制成。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

该产品采用经心尖手术方式，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。此类心脏团队成员需要包括有二尖瓣手术经验的的心脏外科医生和有二尖瓣疾病治疗经验的的心脏疾病专家。

该产品由接受过二尖瓣修复手术和准确使用 ValveClamp[®]系统相关知识培训的医生使用，还需要具备一名心脏超声专科医生。

（三）型号/规格

二尖瓣夹系统产品型号规格为 MVC-Is 型、MVC-IIIs 型、MVC-IIIIs 型、MVC-If 型、MVC-IIIf 型、MVC-IIIIf 型。

(四) 工作原理

二尖瓣夹系统采用经导管二尖瓣缘对缘修复 (Transcatheter Edge-to-Edge Repair, TEER) 技术, 通过微创小切口经心尖介入治疗方式将二尖瓣夹植入人体。二尖瓣夹固定在输送系统上, 通过装载机将二尖瓣夹装载进入导管鞘, 输送至二尖瓣瓣叶处, 经超声引导准确定位并夹持住二尖瓣的前叶和后叶, 使瓣叶紧密对接, 然后操作输送系统释放二尖瓣夹, 从而达到降低二尖瓣反流的目的。

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 1 所示。

表 1 产品技术要求研究摘要

序号	项目名称	验证结论
1	二尖瓣夹外观	合格
2	二尖瓣夹连接牢固度、夹合力、闭合力、解离力、机械脱离性能、回撤力	合格
3	二尖瓣夹重复夹合性能	合格
4	二尖瓣夹耐腐蚀性	合格
5	二尖瓣夹弹性恢复	合格
6	二尖瓣夹尺寸	合格
7	二尖瓣夹夹持宽度	合格
8	二尖瓣夹表面粗糙度	合格
9	导管鞘外观、尺寸、无泄漏、峰值拉力、圆锥接头	合格
10	扩张器外观、尺寸、扩张器座、峰值拉力、导丝通过性	合格

序号	项目名称	验证结论
11	装载器外观、尺寸、无泄漏、峰值拉力、圆锥接头	合格
12	输送机外观、尺寸、连接牢固度、耐腐蚀性、圆锥接头	合格
13	推送器外观、尺寸、连接牢固度、耐腐蚀性	合格
14	防旋转性能	合格
15	配合使用性能	合格
16	扭转结合强度	合格
17	跨瓣器外观	合格
18	跨瓣器尺寸	合格
19	跨瓣器连接牢固度	合格
20	跨瓣器耐腐蚀性	合格
21	还原物质	合格
22	酸碱度	合格
23	蒸发残渣	合格
24	重金属	合格
25	紫外吸光度	合格
26	环氧乙烷残留量	合格
27	细菌内毒素	合格
28	无菌	合格
29	不溶性微粒	合格

2. 产品性能评价

除产品技术要求研究项目外，产品性能评价包括二尖瓣夹耐久性、有限元分析、流体力学分析、模拟使用、镍离子释放、二尖瓣夹磁共振成像（MRI）兼容性、射线可探测性等研究资料，结果表明产品符合设计输入要求。

（二）生物相容性

二尖瓣夹系统由二尖瓣夹、输送系统和跨瓣器三部分组成，其中二尖瓣夹为持久植入器械，与人体循环血液接触；

输送系统和跨瓣器为外部接入器械，与人体循环血液短期接触。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。选择开展的生物学试验项目详见表 2。

表 2 生物相容性评价项目表

序号	评价/试验项目	二尖瓣夹	输送系统和跨瓣器
1	细胞毒性	√	√
2	致敏/迟发型超敏反应	√	√
3	刺激/皮内反应	√	√
4	急性全身毒性	√	√
5	亚慢性毒性	√	
6	遗传毒性	√	
7	植入试验	√	
8	溶血	√	√
9	凝血		√
10	血栓形成	√	√
11	热原	√	√

备注：“√”表示适用。

(三) 灭菌

该产品以无菌状态提供，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。申请人提供了货架有效期验证报告，验证试验为加速老化验证，包括产品稳定性、包装完整性和模拟运输验证。

(五) 动物研究

申请人开展了猪模型的动物试验研究以验证产品短期和长期的安全性、有效性及可行性，对二尖瓣夹系统的植入成功率、手术时间、血流动力学、血栓形成、炎症反应等结果进行评价。

试验结果显示二尖瓣夹系统在猪模型中能够按照预期发挥作用，未对二尖瓣及周围结构造成具有临床意义的损伤，未发生术中死亡或二尖瓣夹栓塞，未见肝肾功能、凝血功能异常，解剖后重要器官未见异常，脏器未见大体病理改变。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

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、单组目标值对照试验设计，以验证该产品的安全性及有效性。试验共入组 102 例受试者。

主要有效性评价指标为：术后 360 天时产品有效率（无死亡、无二尖瓣瓣膜再次手术发生率，二尖瓣反流（MR） ≤ 2 级）。

次要有效性评价指标为：术后即刻、术后 30 天、术后 180 天产品有效率（无死亡、无二尖瓣瓣膜再次手术发生率，MR ≤ 2 级）。

安全性评价指标包括术后即刻、出院前及 30 天、180 天和 360 天收集并评价以下指标：通过超声等记录的夹合部位发生的不良事件、患者 NYHA 心功能分级、实验室检查异常

及判断说明等。

该临床试验共在 11 家临床机构开展,纳入统计全分析集 (FAS) 共 102 例,符合方案集 (PPS) 共 99 例。临床试验结果显示:

(1) 主要有效性评价指标

FAS 集中,试验产品术后 360 天的有效率为 87.2%, 95% 置信区间[79.0%; 92.4%]的下限大于预先设定的目标值,研究达到主要终点。

PPS 集中,试验产品术后 360 天的有效率为 86.9%, 95% 置信区间 [78.5%; 92.2%]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、术后 30 天、术后 180 天的有效率分别为 94.1%、90.2%、88.0%。

(3) 安全性评价指标

术后即刻、出院前、术后 30 天、术后 180 天、术后 360 天超声评估显示,二尖瓣反流 > 2+ 的受试者占比分别为 3%、2.1%、3.2%、2.2%、2.2%。术前、出院前、术后 30 天、术后 180 天、术后 360 天受试者 NYHA 心功能分级 III 或 IV 级分别为 82 例、44 例、10 例、2 例、0 例。

实验室检查方面,术后实验室检查结果逐步趋于稳定和正常。

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、二尖瓣夹单边脱落、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。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

该产品采用经心尖手术方式，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。此类心脏团队成员需要包括有二尖瓣手术经验的体外心脏外科医生和有二尖瓣疾病治疗经验的体外心脏疾病专家。

该产品由接受过二尖瓣修复手术和准确使用

ValveClamp®系统相关知识培训的医生使用,还需要具备一名心脏超声专科医生。

(二) 警示及注意事项

1. 注意事项

(1) 在使用产品前,请仔细阅读所有使用说明,注意说明书中所有的警示和注意事项。

(2) 产品的植入过程和条件应符合国家卫生健康委员会相关要求。

(3) 产品的使用对象为需要进行手术治疗的二尖瓣反流患者,术前应由具有临床经验的心脏医生团队进行风险评估,根据患者存在的一种或多种外科手术高风险的因素、精神状态、活动强度、过敏史等情况判定是否适合 ValveClamp 植入手术。

(4) 本产品不适用于下述人群:预期临床风险/受益不明确目标人群如非外科手术高风险等人群。

(5) 外科手术高风险退行性二尖瓣反流患者(MR≥3+)指需要经临床评估确定为手术高风险,且传统内科治疗无法逆转的心脏器质性病变患者。

(6) 患者选择

- 由于存在一种或多种下述的手术风险因素,根据心脏团队(包括二尖瓣手术经验的 cardiac 外科医生以及具有二尖瓣疾病治疗经验的 cardiac 疾病专家)的临床判断确定存

在手术高风险:

- 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）
- 异常减轻情况，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。
- 对于 LVEF $< 20\%$ 或 LVESD > 60 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 ValveClamp。

（7）医生在术前应使患者全面了解产品和手术的风险和局限性，以及遵医嘱的重要性。

（8）本产品经环氧乙烷灭菌，一次性使用。使用之前应检查包装完好性和产品使用期限，若内包装破损或灭菌指

示标签为红色严禁使用。若超出使用期限严禁使用。

(9) 请勿将非无菌的包装带入无菌区域。

(10) 请勿使用内包装标签与彩盒标签不相符的产品。

(11) 请谨慎选择二尖瓣夹型号规格，尺寸不适可能会导致夹合效果较差。

(12) 请勿使用变形、损坏或断裂的二尖瓣夹。对于手术过程中出现损坏的产品，不可继续使用。

(13) 一旦二尖瓣夹解离，请勿试图重新调整二尖瓣夹的位置或回收。

(14) 不得以任何方式加工或改变产品，避免对产品外形进行修正、弯曲或划伤，以防产品失效。

(15) 患者应在医生指导下进行术后限制性活动，防止术后过度活动或负重可能造成产品失效带来的并发症。

(16) 本产品在使用过程中出现意外时，对操作者和使用者的保护措施及应采取的应急和纠正措施如下：

- 过敏：如患者出现镍钛合金过敏（罕见），根据程度进行治疗。
- 栓塞：术中应充分抗凝，避免引起血栓栓塞；术中应该充分排气，避免引起气体栓塞。
- 感染：操作时间长，或消毒不严格，可能引起感染，应严格遵守无菌操作，术后预防性应用抗生素。
- 瓣膜损伤或腱索缠结/断裂：根据严重程度，可能需要

外科手术修复受损位置。

- 二尖瓣夹脱落：若单边二尖瓣夹脱落，可能造成手术失效，根据脱落造成后果可采取保守治疗，再次植入二尖瓣夹或者外科瓣膜手术进行处理。若出现两边脱落，引起栓塞时，需要介入方法或外科手术取出。

(17) 使用本产品后，应按照法规和医院规定进行医疗废物销毁处理。

2. 警示

- 请勿将本产品用于标示的适应证以外的用途。应根据外科修复术和置换术标准指南进行适应证内退行性二尖瓣反流（DMR）患者的治疗。

- **ValveClamp** 用于减少二尖瓣反流。建议在经有经验的团队确认了植入 **ValveClamp** 后预期 MR 能够降至 $\leq 2+$ 时，才进行 **ValveClamp** 手术。如果不能实现 MR 降至 $\leq 2+$ ，则可能不会发生植入 **ValveClamp** 所带来的症状减轻、住院时间缩短、生活质量改善以及逆转左室重构等预期的受益。

- **ValveClamp**[®] 系统仅限接受过经导管二尖瓣修复手术和准确使用 **ValveClamp**[®] 系统相关知识培训的医生使用，需要具备超声专科医生和熟练掌握经心尖外科手术操作的医生。

- 仔细阅读所有说明。未遵循这些指导、警示和预防措施

施可能导致器械损坏、用户损伤或患者损伤。在处理 ValveClamp®系统时,亦使用生物危害与锐器的通用预防措施,以避免对用户造成伤害。

- 产品为无菌器械且仅供一次性使用。使用前应检查产品无菌包装,如有破损,请勿使用。清洁、重复消毒和/或重复使用可能会导致感染、器械故障以及其他严重伤害或死亡。

- 应使用超声心动图(例如经食道超声 TEE 和经胸超声 TTE),在配备心脏手术团队及可立即转入心脏手术室的医院内,以无菌技术植入 ValveClamp 二尖瓣夹。

- 本产品的整个手术过程需要在超声指导下进行。为确保器械的有效性,需要进行二尖瓣与潜在病理解剖结构的术前评价并在术中利用超声心动图评估,且由经过本产品专业培训的医生进行操作。不恰当的超声引导或夹合操作,可能会导致二尖瓣夹单边脱落或完全脱落、瓣叶撕裂、术后二尖瓣中重度及以上反流等不良事件。

- 解剖结构考虑:

为获得最佳结果,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 ValveClamp®系统使用安全性和有效性。超出这些情况范围的使用可能会具有一定的挑战性或不适合,应由专业的心脏团队进行评估。

- 二尖瓣瓣口面积 $\geq 3.0 \text{ cm}^2$

- 夹持区域确保钙化最少
- 在夹持区域没有瓣叶裂缺
- 可活动瓣叶长度 ≥ 7 mm

- 本手术在全麻条件下进行，术前应进行麻醉评估，结合患者的心功能、其它合并疾病确定麻醉前用药情况及剂量，术中应加强麻醉管理。

- 对镍、钛和/或高分子材料过敏的患者可能对这些材料产生过敏反应。

- 本产品应与本公司配套的输送系统和跨瓣器一起使用。二尖瓣夹释放前禁止逆时针旋转推送器。

- 使用后按照法规和医院规定进行医疗废物销毁处理。

- 术后药物治疗建议：对于无抗凝指征患者，目前尚无大型临床研究证据指导抗血小板药物的选择，根据既往研究，建议使用阿司匹林 100 mg（每日 1 次）和氯吡格雷 75 mg（每日 1 次），抗栓治疗 3 个月，然后继续单一使用上述抗栓药物治疗 3 个月；对于有抗凝指征的患者，至少抗栓治疗 6 个月。具体用药谨遵医嘱。

（三）禁忌证

1. 不宜进行手术的情况，如存在感染、未纠正的心源性休克、急性肺水肿、心内膜炎等。

2. 二尖瓣狭窄、严重二尖瓣钙化、拟夹合处瓣叶存在裂隙或穿孔、赘生物或其他肿块等异常形态。

3.有出血性疾病，或存在凝血功能异常，无法耐受术中抗凝或术后抗血小板药物的患者。

4.风湿性二尖瓣疾病。

5.心尖处或心腔内存在血栓的患者。

综合评价意见

该产品属于创新医疗器械（创新审查受理号：CQTS2000111）。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。

2023 年 8 月 31 日