

受理号：CQZ2300388

# 医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：经导管二尖瓣夹系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：杭州德晋医疗科技有限公司

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.....	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.....	19

## 基本信息

### 一、申请人名称

杭州德晋医疗科技有限公司

### 二、申请人住所

浙江省杭州市滨江区长河街道秋溢路 58 号 C 幢一层  
101-108 室

### 三、生产地址

浙江省杭州市滨江区长河街道秋溢路 58 号 C 幢一层  
101-108 室、二层

## 技术审评概述

### 一、产品概述

#### (一) 产品结构及组成

经导管二尖瓣夹系统由导引鞘、二尖瓣夹系统两个部件组成。其中导引鞘包含 24F 调弯鞘和扩张器两个组件。二尖瓣夹系统包含二尖瓣夹和输送系统两个组成部分，输送系统包含装载机组件、11F 调弯鞘、夹子输送导管三个组成部分，其中装载机组件包含套筒和装载机两个组成部分。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

该产品采用经皮方式，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。该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。该产品由接受过心脏介入导管技术（包括经房间隔穿刺术）培训并经过准确使用本器械系统相关培训的临床医生使用，还需要具备一名心脏超声专科医生。

#### (三) 型号/规格

导引鞘的型号规格为 GS24800；二尖瓣夹系统的型号规格为 SN0409、XN0412、SW0609、XW0612。

#### (四) 工作原理

经导管二尖瓣夹系统由导引鞘和二尖瓣夹系统组成，二尖瓣夹系统包含二尖瓣夹和输送系统，二尖瓣夹固定在输送系统上。在输送二尖瓣夹系统之前，经股静脉推进导引鞘，直至导引鞘头端穿过房间隔并到达左心房，将扩张器撤出体外。然后将二尖瓣夹系统插入 24F 调弯鞘并推进以将二尖瓣夹输送至左心房。在血管输送过程中，二尖瓣夹在 24F 调弯鞘内，直至到达左心房才被推出。通过操控 24F 调弯鞘和输送系统手柄的调弯和旋转功能来调整二尖瓣夹的位置，二尖瓣夹经正确定位在二尖瓣瓣叶上，再通过操作夹子手柄的各功能键，对二尖瓣前叶和后叶进行抓捕，结合超声影像及 X 射线引导下确定抓捕成功后，将二尖瓣夹关闭然后释放二尖瓣夹，最后将 24F 调弯鞘和输送系统撤出体外。二尖瓣的前叶和后叶被二尖瓣夹夹持，形成“双孔化”结构，实现“缘对缘”修复。

## 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 产品技术要求研究项目摘要

序号	部件	研究项目	验证结论
1	二尖瓣夹	外观	合格
2		尺寸	合格

序号	部件	研究项目	验证结论	
3		瓣叶的夹闭性能与瓣叶的拉脱力	合格	
4		组件连接强度	合格	
5		二尖瓣夹解锁、打开、翻转、关闭和锁定的疲劳性能	合格	
6		二尖瓣夹与输送系统的兼容性	合格	
7		二尖瓣夹的定位、夹持性能	合格	
8		相变温度	合格	
9		硬度	合格	
10		粗糙度	合格	
11		细菌内毒素	合格	
12		环氧乙烷残留量	合格	
13		2-氯乙醇残留量	合格	
14		还原物质	合格	
15		酸碱度	合格	
16		蒸发残渣	合格	
17		重金属含量	合格	
18		紫外吸光度	合格	
19		耐腐蚀性	合格	
20		输送系统	输送系统物理性能	合格
21			金属部件的耐腐蚀性	合格
22	模拟使用		合格	
23	推送性		合格	
24	扭控性		合格	
25	旋钮稳定性		合格	
26	排空性		合格	
27	止血性		合格	
28	二尖瓣夹解锁丝的抽丝力		合格	
29	倒刺弹片控制丝的抽丝力		合格	
30	环氧乙烷残留量		合格	
31	2-氯乙醇残留量		合格	
32	还原物质		合格	
33	酸碱度		合格	
34	蒸发残渣		合格	
35	重金属含量		合格	
36	紫外吸光度		合格	
37	细菌内毒素		合格	



序号	部件	研究项目	验证结论
38	二尖瓣夹系统	二尖瓣夹系统与导引鞘的兼容性	合格
39		二尖瓣夹系统与装载器的兼容性	合格
40		装载器与导引鞘的兼容性	合格
41		二尖瓣夹系统无菌	合格
42		微粒	合格
43	导引鞘	导引鞘物理性能	合格
44		模拟使用	合格
45		推送性	合格
46		扭转性	合格
47		旋钮稳定性	合格
48		导丝通过性	合格
49		排空性	合格
50		微粒	合格
51		环氧乙烷残留量	合格
52		2-氯乙醇残留量	合格
53		还原物质	合格
54		酸碱度	合格
55		蒸发残渣	合格
56		重金属含量	合格
57		紫外吸光度	合格
58		无菌	合格
59		细菌内毒素	合格

## 2. 产品性能评价

产品性能评价包括模拟使用、疲劳性能、MRI 兼容性研究、有限元分析研究、原材料成分研究、红外鉴别、电偶腐蚀研究、镍离子释放研究、流体力学研究等。针对导引鞘、二尖瓣夹系统亦开展了相应的性能验证。

### (二) 生物相容性

该产品组成中，二尖瓣夹为植入物属于与循环血液持久接触器械；输送系统和导引鞘为外部介入器械，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。其中，二尖瓣夹选择开展的生物学试验项目包括：细胞毒性、皮肤致敏、刺激/皮内反应、热原、全身毒性（急性）、亚慢性毒性（亚急性毒性）、遗传毒性、植入反应、血液相容性。其余组件的生物学试验项目包括：细胞毒性、皮肤致敏、刺激/皮内反应、热原、全身毒性（急性）、血液相容性。

### **(三) 灭菌**

该产品无菌状态提供，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等。

### **(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急性、短期和长期的操作可行性、安全性及有效性。通过大体解剖观察、超声检查、造影检查、组织病理切片观察等对器械进行相应的评价，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、单组目标值试验设计，以验证该产品的安全性及有效性。试验共入组 120 例受试者。

主要有效性评价指标为：术后 12 个月治疗成功率（术后 12 个月时无死亡、无因二尖瓣功能障碍所导致的外科二尖瓣相关手术、无中重度或重度二尖瓣反流（MR > 2+））。

次要有效性评价指标为：术后即刻手术成功率、术后即刻器械植入成功率、术后因二尖瓣功能障碍导致的外科手术的比率（术后 30 天、6 个月、12 个月）、术后 NYHA 纽约心功能 I 级或 II 级的比率（术后 30 天、6 个月、12 个月）、术后 12 个月堪萨斯城心肌病问卷（KCCQ）评分评估的与基线相比的生活质量变化改善值（术后 12 个月）。

安全性评价指标包括主要不良事件（MAE）率、全因死亡率（术后 30 天、6 个月和 12 个月）和心源性死亡率（术后 30 天、6 个月和 12 个月）。

该临床试验共在 28 家临床机构开展，纳入统计全分析集（FAS）共 120 例，符合方案集（PPS）共 117 例。试验结果显示：

#### 1. 主要有效性评价指标

FAS 集中，采用 Kaplan-Meier 生存分析法估计术后 12 个月治疗成功率为 87.5%，95% 置信区间 [80.1%，92.2%] 的下限大于预先设定的目标值，研究达到主要终点。

PPS 集中，采用 Kaplan-Meier 生存分析法估计术后 12

个月治疗成功率为 87.2%，95% 置信区间[79.6%，92.1%]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

试验产品术后即刻手术成功率、器械植入成功率均为 99.2%。

术后 30 天、6 个月、12 个月因二尖瓣功能障碍导致的外科手术的比率分别为 0.8%、0.8%、0.9%。

术后 30 天、6 个月、12 个月 NYHA 纽约心功能 I 级或 II 级的比率分别为 87.1%、94.8%、93.8%。

术后 12 个月 KCCQ 评分评估的与基线相比的生活质量变化改善值为  $30.64 \pm 18.35$  分。

## 3. 安全性评价指标

术后 30 天、6 个月、12 个月主要不良事件（MAE）率分别为 5.0%、8.3%、9.2%。

30 天、6 个月、12 个月全因死亡率分别为 1.7%、5.0%、5.0%。

30 天、6 个月、12 个月心源性死亡率分别为 1.7%、4.2%、4.2%。

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。但为保证用械安全，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**

该产品采用经皮方式，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。该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心脏疾病专家。

该产品由接受过心脏介入导管技术（包括经房间隔穿刺术）培训并经过准确使用本器械系统相关培训的临床医生使用，还需要具备一名心脏超声专科医生。

### **（二）警示及注意事项**

#### **1. 警告信息**

## (1) 解剖结构

在以下解剖范围内使用经导管二尖瓣夹系统的安全性和有效性尚未建立，可能会导致二尖瓣夹植入效果不佳。为获得最佳效果，应由专业的心脏团队评估患者的解剖合适性

- 巴洛病 (Barlow's disease)，或存在三个及三个以上多节段脱垂；
- 存在多束反流；
- 来源于交界区的明显反流；
- 二尖瓣瓣口面积  $< 4.0\text{cm}^2$ ；
- 脱垂间隙  $\geq 10\text{mm}$ ；
- 二尖瓣风湿样病变；
- 瓣环或瓣下器官严重钙化；
- 存在明显的瓣叶裂隙或瓣叶穿孔；
- 夹持区严重钙化；
- 后叶活动严重受限；
- 后叶长度  $< 8\text{mm}$ 。

## (2) 器械处理

### 1) 产品使用警告

- 使用经导管二尖瓣夹系统产品仅限于经过该产品培训并具有执业资格的医生；
- 使用本产品需要至少一名训练有素的心脏科医生，一名心超医生和一名训练有素的手术工作人员；

- 二尖瓣修复手术应在具有良好的临床设备，有转送加护病房的快速通道，可应对紧急情况的心外科手术团队和相关设备的医疗中心进行\*；
- 经导管二尖瓣夹系统由环氧乙烷灭菌且一次性使用。不可二次使用或二次灭菌（若二次灭菌重复使用，则该产品可能不能达到预期性能，对操作者和（或）患者的风险未知）；
- 除无菌生理和/或肝素化盐水溶液外，不要将任何组件和配件暴露于任何溶液、化学品等中。可能会对产品造成肉眼无法察觉且无法修复的损坏；
- 器械应使用标准的无菌技术处理，以防止感染；
- 禁止在有可燃气体、麻醉剂、清洁剂或消毒剂的环境中使用任何产品；
- 在准备过程和整个过程中应使用标准的冲洗和排气技术，以防止空气栓塞；
- 经导管二尖瓣夹系统未设计，也未尝试与任何内窥镜设备连接使用。

2) 仔细阅读所有说明。在使用经导管二尖瓣夹系统时，应采用生物危害和锐器的通用预防措施，以避免用户受伤。未能遵循这些说明、警告和预防措施则可能导致器械损坏、用户受伤或患者受伤，包括：

- 二尖瓣夹植入物发生腐蚀、移位或错位；

- 未能将二尖瓣夹植入物输送到预定部位；
- 二尖瓣夹系统和导引鞘配合使用失效；
- 未按照说明书中要求准备器械和使用器械可能导致严重的不良事件；
- 在使用前应向每位潜在患者充分解释其可能的获益和风险。

### (3) 临床警告

#### 1) 麻醉相关警告

- 对可疑麻醉过敏的患者应慎重考虑；
- 存在已知或疑似不稳定心绞痛或心肌梗塞的患者由于术中全身麻醉引起的血流动力学改变，有导致手术的并发症和死亡率增加的风险。

2) 有以下情况的患者，使用导引鞘可能增加手术入路相关的严重不良事件的风险。通过术前评估和正确使用器械，可以避免这种情况

- 存在房间隔补片或房间隔缺损( **Atrial Septal Defect, ASD** ) 人工闭合装置的患者，可能在行房间隔穿刺时遇到可操纵导引鞘进入左房时存在明显的影像学获取困难或操作上挑战；
- 患有活动性感染的患者发生术中和/或术后感染的风险增加，如败血症或软组织脓肿；
- 存在已知或疑似左心房黏液瘤可能造成器械定位困



难进而导致血栓栓塞和组织损伤。

### 3) 其他警告

- 若近期发生过脑血管事件，经导管介入手术可能会增加神经系统相关的发病率，如再次中风；
- 对于需要正性肌力药物或机械心脏辅助装置支持的血流动力学不稳定患者，在治疗时要格外谨慎，因为这类患者的死亡风险较高。本产品尚未在这类患者中的安全性和有效性进行评估；
- 对于既往心脏手术导致心脏转位的患者，在使用该系统时可能存在潜在的不良事件风险，如房间隔穿孔、心包填塞、组织损伤和栓塞，通过术前评估和正确使用设备可以避免这些风险；
- 抗凝或抗血小板或抗心力衰竭药物治疗必须由主管医生根据相关指南、共识或中心指导原则确定；
- 经导管二尖瓣夹系统尚未在孕妇中进行测试。目前尚不清楚对发育中胎儿的影响；
- 经导管二尖瓣夹系统在儿科患者的安全性和有效性尚未确定；
- 在使用前应向每位潜在患者充分解释其益处和风险。建议进行仔细和持续的医疗随访，以便诊断和妥善处理与植入物有关的并发症。

### 2. 注意事项

(1) 使用前仔细检查包装。为确保产品无菌，产品外包装、内包装已打开或破损的不可使用；

(2) 使用前仔细检查所有组件和配件，如有任何组件和配件损坏、过期、未灭菌的不可使用；

(3) 使用前仔细检查产品有效期，超过使用有效期或未标记有效期产品禁止使用；

#### (4) 患者选择

外科手术高风险原发性（退行性）二尖瓣反流由于存在一种或多种下述手术风险因素，根据心脏团队（包括二尖瓣手术经验的的心脏外科医生以及具有二尖瓣疾病经验的心脏病专家）的临床判断确定外科手术带来的高风险：

- 患者 30 天 STS 预测的手术死亡率风险评分
- STS 评分 $\geq 8\%$ 视为可能接受二尖瓣置换术或
- STS 评分 $\geq 6\%$ 视为可能接受二尖瓣修复术
- 严重钙化升主动脉
- 身体虚弱（通过心脏外科医生咨询亲自评估）
- 重度肺动脉高压（收缩期肺动脉压 $>2/3$ 系统血压）
- 严重肝脏疾病/肝硬化(MELD 评分 $>12$ )
- 肾功能障碍（慢性肾脏病，3 期或以上）
- 手术相关障碍包括：
  - 已有气管切开；
  - 胸廓畸形；

- 心包粘连;
- 辐射损伤;
- 冠脉搭桥术后桥血管粘附在后胸壁;
- 开胸手术史等。

- 其他异常情况：如右心功能不全伴严重的三尖瓣反流，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、内乳动脉受损高风险患者等。

(5)对于 LVEF < 20% 或 LVESD > 60mm 的禁忌性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，才能使用本产品。

### (三) 禁忌证

- 1.二尖瓣狭窄、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;
- 2.出血性疾病或凝血障碍性疾病，或不能耐受术中抗凝治疗或术后抗血小板药物治疗;
- 3.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、活动性感染性心内膜炎等;
- 4.二尖瓣风湿性疾病;
- 5.心腔内、下腔静脉 (Inferior Vena Cava, IVC) 股静脉或下肢深静脉血栓的患者;
- 6.存在下腔静脉滤器，或存在股静脉畸形影响导管输送

的风险；

7.已知对二尖瓣夹成分(镍/钛、钴、铬、聚酯)过敏的患者；

8.存在心内占位或赘生物的证据；

9.存在经房间隔穿刺禁忌证的患者；

10.存在经食道超声心动图检查禁忌证；

11.存在麻醉禁忌证的患者。

## 综合评价意见

该产品属于创新医疗器械（创新审查受理号：CQTS2100020）。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 11 月 28 日