

受理号：CQZ2400218

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：经导管三尖瓣环成形系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：上海汇禾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.....	9
四、产品受益风险判定.....	14
综合评价意见.....	18

基本信息

一、申请人名称

上海汇禾医疗科技股份有限公司

二、申请人住所

上海市松江区九亭镇九亭中心路 1158 号 5 幢 303 室。

三、生产地址

上海市松江区九亭镇九亭中心路 1158 号 5 幢 301、302、303 室。

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

经导管三尖瓣环成形系统包括三尖瓣环夹系统和输送鞘套件，其中三尖瓣环夹系统包括三尖瓣环夹和输送系统，输送鞘套件包括输送鞘和扩张器。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

该产品适用于无需同期行左侧瓣膜手术(二尖瓣修复或置换、主动脉瓣置换)的孤立性重度三尖瓣反流($TR \geq 4+$)伴有非严重的瓣环扩张或右心室扩大，有右心衰的临床症状(患者具有乏力、腹胀、水肿、心悸、呼吸困难、厌食等症状，且 NYHA 心功能 III-IV 级)；无严重肺动脉高压(肺动脉收缩压 $>55\text{mmHg}$)，无严重右心室(TAPSE 10mm 和/或 RV FAC $<25\%$) /左心室收缩功能障碍(LVEF $<50\%$)，且经过指南指导药物治疗 30 天以上药物治疗疗效不佳，经心脏团队评估为不适合外科手术的 65 岁以上的高危禁忌患者。用于缓解患者的三尖瓣反流和心衰的临床症状。

(三) 型号/规格

经导管三尖瓣环成形系统：KCEI012、KCEI014、KCEI016、

KCEI018;

三尖瓣环夹系统：KCI012T、KCI014T、KCI016T、KCI018T;

三尖瓣环夹：KCT012T、KCT014T、KCT016T、KCT018T;

(四) 工作原理

产品输送系统经血管入路将三尖瓣环夹准确送达三尖瓣指定区域；锚定部件精准定位目标位置并实施锚定；再使夹合部件夹合住扩大的三尖瓣环组织，缩小三尖瓣环周长，进而使原本不能对合的三尖瓣口面积减小，起到治疗三尖瓣反流的目的。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

1. 产品技术要求研究项目如下表 1 所示。

表 1 产品技术要求研究摘要

序号	部件	项目名称	验证结论
1	夹合部件及锚定部件	尺寸	合格
		外观	合格
		硬度	合格
		覆膜厚度	合格
		覆膜强度	合格
		覆膜孔隙率	合格
		缝合线线径	合格
		缝合线强度	合格

序号	部件	项目名称	验证结论
		连接强度	合格
		植入固定性能	合格
		解脱性能	合格
		开闭性能	合格
		攻入性	合格
		闭合角度	合格
		耐腐蚀性	合格
		可视性	合格
		还原物质	合格
		酸碱度	合格
		蒸发残渣	合格
		重金属	合格
		紫外吸光度	合格
		微粒	合格
		表面粗糙度	合格
2	输送鞘套件	尺寸	合格
		外观	合格
		可视性	合格
		座	合格
		峰值拉力	合格
		导丝通过性	合格
		无泄漏	合格
		控弯效果	合格

序号	部件	项目名称	验证结论
		耐腐蚀性	合格
		酸碱度	合格
		蒸发残渣	合格
		重金属	合格
		紫外吸光度	合格
		微粒	合格
3	输送系统	尺寸	合格
		外观	合格
		可视性	合格
		座	合格
		峰值拉力	合格
		无泄漏	合格
		耐腐蚀性	合格
		控弯效果	合格
		前伸性能	合格
		扭控性能	合格
		酸碱度	合格
		蒸发残渣	合格
		重金属	合格
		紫外吸光度	合格
		微粒	合格
4	经导管三尖瓣环成形系统	模拟使用	合格
		环氧乙烷残留量	合格

序号	部件	项目名称	验证结论
		细菌内毒素	合格
		无菌	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 MRI 兼容性、流体力学性能、疲劳性能、血液动力学模拟等。结果表明产品符合设计输入要求。

(二) 生物相容性

三尖瓣环夹为植入物，属于与组织持久接触器械；输送系统和输送鞘套件为外部接入器械，与循环血液短期接触。申请人按照 GB/T 16886 系列标准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，三尖瓣环夹开展的生物学试验项目包括：细胞毒性、致敏、刺激/皮内反应、热原、急性全身毒性、亚慢性全身毒性、遗传毒性、植入反应、血液相容性。输送系统和输送鞘套件开展的生物学试验项目包括：细胞毒性、致敏、刺激/皮内反应、热原、急性全身毒性、血液相容性。

(三) 灭菌

产品采用环氧乙烷灭菌，无菌状态提供。申请人提供了灭菌过程确认报告，证明无菌保证水平可达到 10^{-6} 。

(四) 产品有效期和包装

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，包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证资料。

(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使用性能、急性及长期安全性、有效性。评估项目包含器械可操作性、动物健康、实验室检查、超声心动图评估、大体病理、组织病理。动物实验结果表明，产品达到预期设计要求。

三、临床评价概述

申报产品基于 Kay's 手术，在保留三尖瓣的前瓣和隔瓣的同时将后瓣环进行褥式缝合，造成三尖瓣二叶化，从而减少瓣环周径，增加瓣叶对合缘。

申请人选择临床试验路径进行临床评价。在完成可行性临床研究的基础上，进一步开展了随机对照试验和单组试验。

(一) 随机对照试验

临床试验的设计为前瞻性、多中心、随机对照，试验组为申报产品+标准药物治疗，对照组为标准药物治疗。重要的入选标准为经心脏团队医生评估无法开展外科手术的重度及以上三尖瓣反流患者，且产生三尖瓣反流的症状。重要的排除标准为单纯器质性三尖瓣反流患者、肺动脉高压患者、三尖瓣位置有人工瓣膜或成形环，或既往进行三尖瓣相关手术的患者、三尖

瓣后瓣环钙化的患者、合并超过中度的主动脉瓣狭窄、二尖瓣狭窄、主动脉瓣反流或二尖瓣反流的患者、三尖瓣狭窄患者、三尖瓣瓣环解剖情况无法经食管超声及经胸壁超声评估、血流动力学不稳定等。临床试验入选 81 例受试者，其中试验组 55 例，对照组 26 例。最终 FAS 集中试验组 55 例，对照组 26 例；PPS 中集试验组 52 例，对照组 22 例。

临床试验的主要有效性评价指标为治疗后 12 个月终点事件发生率（定义：治疗后 12 个月内无全因死亡，无心衰再入院、NYHA 提高一个等级及以上，且三尖瓣反流下降 $\geq 1+$ 的受试者比率）。次要评价指标为 1. 术后 6 个月和 12 个月的治疗成功率（受试者三尖瓣反流严重程度 $TR \leq 2+$ 级，且无死亡或接受三尖瓣再次手术）；2. 器械植入成功率；3. 心衰再入院率；4. 三尖瓣再介入手术率；5. 治疗后 6 个月和 12 个月三尖瓣反流程度改善率（与治疗前相比，受试者治疗后三尖瓣反流程度降低至少 1 级）；6. 治疗后 6 个月和 12 个月 NYHA 心功能分级改善率（与治疗前相比，受试者治疗后 NYHA 心功能分级降低至少 1 级）；7. 治疗后 6 个月和 12 个月 6 分钟步行距离（6-MWD）变化率（与治疗前相比，受试者治疗后 6-MWD 提高 30 米）；8. 治疗后 6 个月和 12 个月堪萨斯城心肌病调查问卷评分变化（KCCQ）。安全性评价指标为不良事件、严重不良事件、主要心脑血管不良事

件发生情况。总随访时间为 12 个月。

主要评价指标：在 FAS 集中治疗后 12 个月终点事件发生率试验组为 71.15%，对照组为 4.55%，组间有效率差及 95%CI 为 66.61% (51.53%，81.69%)；在 PPS 集中试验组为 72.00%，对照组为 4.76%，组间有效率差及 95%CI 为 66.61% (51.53%，81.69%)。

次要评价指标：1. 治疗后 6 个月治疗成功试验组为 74.51%，对照组为 9.52%；2. 治疗后 12 个月治疗成功率试验组为 69.23%，对照组为 0.00%；3. 器械植入成功率为 100%；4. 试验组治疗后 6 个月和 12 个月心衰再入院率试验组均为 5.45%，对照组均为 26.92%；5. 治疗后 12 个月三尖瓣介入/再介入/外科手术率试验组与对照组均为 0%；6. 治疗后 6 个月三尖瓣反流程度改善率试验组为 95.92%，对照组为 30%；7. 治疗后 12 个月三尖瓣反流程度改善率试验组为 95.83%，对照组为 11.76%；8. 试验组治疗后 6 个月、12 个月 NYHA 心功能分级改善率分别为 85.71% 和 83.33%，对照组分别为 50% 和 47.06%；9. 试验组治疗后 6 个月和 12 个月 6-MWD 分别为 325.83 米和 341.96 米，对照组分别为 252.95 米和 245.95 米；10. 试验组治疗后 6 个月和 12 个月 KCCQ 分别为 81.24 分和 84.31 分，对照组分别为 71.47 和 68.28 分。

安全性评价指标：治疗后 12 个月不良事件发生率试验组为 83.64%，对照组为 65.38%；严重不良事件发生率试验组为

27.27%，对照组为 42.31%；无与器械相关不良事件。治疗后 12 个月内主要心脑血管不良事件发生率试验组为 7.27%，对照组为 11.54%。全因死亡试验组为 7.27%，对照组为 11.54%。无与器械相关的不良事件。器械缺陷均为 0。

（二）单组目标值临床试验

临床试验的设计为多中心、单组目标值的设计，设置的主要安全性评价指标的目标值为 34%，主要有效性评价指标的目标值为 35%。重要的入选标准为重度及以上继发性三尖瓣反流 ($TR \geq 4+$)；由心血管内科和心血管外科医生、影像学医生、麻醉医生等组成的多学科心脏团队(至少 2 名医生)认为受试者进行外科手术具有高风险，且 EuroScore II $>3.0\%$ ，预期可从三尖瓣环修复术治疗中获益；产生三尖瓣反流的症状，如胸闷、气喘、气急、下肢水肿、腹水。重要的排除标准为单纯器质性（即原发性）三尖瓣反流患者；肺动脉高压患者；三尖瓣位置有人工瓣膜或成形环，或既往进行三尖瓣相关手术的患者；三尖瓣后瓣环钙化的患者；合并中度及以上主动脉瓣狭窄、二尖瓣狭窄、主动脉瓣反流或二尖瓣反流的患者等。临床试验入组 96 例受试者，其中 FAS 集 96 例，PPS 集 89 例，SS 集 96 例受试者。

临床试验的主要有效性评价指标为术后 12 个月三尖瓣反流降低至少 2 个等级的发生率，主要安全性评价指标为术后 12 个

月全因死亡率。次要评价指标为术后 12 个月手术成功率（手术当天成功植入试验器械，术后 12 个月随访时受试者三尖瓣反流严重程度 $TR \leq 2+$ ，且无死亡或接受三尖瓣再次手术）、器械植入成功率、术后 6 个月和术后 12 个月三尖瓣反流程度改善率（与治疗前相比，受试者术后三尖瓣反流程度降低至少 1 级）、术后 6 个月和术后 12 个月 NYHA 心功能分级改善率（与治疗前相比，受试者术后 NYHA 心功能分级降低至少 1 级）、6 分钟步行距离（6-MWD）、堪萨斯城心肌病调查问卷评分（KCCQ），以及治疗后 12 个月内无全因死亡、无心衰再入院、NYHA 提高一个等级及以上，且三尖瓣反流下降 $\geq 1+$ 的受试者比率。安全性评价指标为不良事件、严重不良事件、主要心脑血管不良事件发生情况。

主要评价指标：1. 主要安全性评价指标术后 12 个月全因死亡率在 FAS 集为 5.21%，95%CI 为（1.71%，11.74%），95%CI 的上限小于目标值 34%；在 PPS 集为 4.49%，95%CI 为（1.24%，11.11%），95%CI 的上限小于目标值 34%。2. 主要有效性评价指标术后 12 个月三尖瓣反流降低至少 2 个等级发生率在 FAS 集为 82.29%，95%CI 为（73.17%，89.33%），95%CI 的上限大于目标值 35%；PPS 集结果为 86.52%，95%CI 为（77.63%，92.83%），95%CI 的上限大于目标值 35%。

次要评价指标：在 FAS 集、PPS 集中术后 12 个月手术成功

率分别为 73.91%和 76.40%；器械植入成功率分别为 97.92%和 100%；术后 6 个月三尖瓣反流程度改善率分别为 92.41%和 94.67%；术后 12 个月三尖瓣反流程度改善率分别为 95.35%和 95.29%；术后 6 个月 NYHA 心功能分级改善率（术后 6 个月降低至少 1 个等级）分别为 65%和 65.79%；术后 12 个月 NYHA 心功能分级改善率（术后 12 个月降低至少 1 个等级）分别为 67.07%和 67.9%；术后 6 个月 6-MWD 平均增加值分别为 30.29 ± 74.53 和 32.26 ± 73.07 ；术后 12 个月 6-MWD 平均增加值分别为 26.94 ± 76.83 和 27.55 ± 77.14 ；术后 6 个月 KCCQ 总评分分别为 74.40 ± 12.98 和 75.09 ± 12.54 ；术后 12 个月 KCCQ 总评分分别为 74.38 ± 13.55 和 74.35 ± 13.63 。

安全性评价指标：术后 1 年严重不良事件发生率为 22.92%，无与器械相关的不良事件。主要心脑血管不良事件 9.38%，全因死亡率为 5.21%。

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) 适用范围

申报产品对于无需同期行左侧瓣膜手术(二尖瓣修复或置换、主动脉瓣置换)的孤立性重度三尖瓣反流($TR \geq 4+$)伴有非严重的瓣环扩张或右心室扩大，有右心衰的临床症状(患者具有乏力、腹胀、水肿、心悸、呼吸困难、厌食等症状，且 NYHA 心功能 III-IV 级)；无严重肺动脉高压(肺动脉收缩压 $>55\text{mmHg}$)，无严重右心室(TAPSE 10mm 和/或 RV FAC $<25\%$) /左心室收缩功能障碍(LVEF $<50\%$)，且经过指南指导药物治疗 30 天以上药物治疗疗效不佳，经心脏团队评估为不适合外科手术的 65 岁以上的高危患者；可以缓解患者的三尖瓣反流和心衰的临床症状。

(二) 警告及注意事项

1) 适应证外请勿使用本产品；

2) 仅限于接受过本产品的操作培训且有执业资格的医生使用；

3) 本产品使用过程中需要至少一名专业医生和一名训练有素的手术工作人员；

4) 本产品的整个手术过程需要在超声等影像学仪器监控之下才能进行；

5) 本产品为由环氧乙烷灭菌且一次性使用的产品, 请勿重复灭菌或二次使用 (若重复灭菌二次使用, 则该产品可能无法达到预期性能, 对操作者和患者的风险未知);

6) 使用之前需要检查包装, 若包装已被打开或破损, 严禁使用;

7) 使用之前若发现产品失效 (如鞘管断裂、夹臂夹合失效、锚定部件失效) 或扩张器头端有裂痕, 应及时更换合格产品;

8) 本产品输送鞘和输送系统远端涂覆有聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 涂层, 属于亲水涂层, 在使用时禁止使用酒精接触涂层部分以免造成涂层脱落;

9) 本产品在出厂前已灭菌, 在符合规定的运输、储存条件下, 产品有效期见标签。使用前应查看产品有效期, 禁止使用超过有效期的产品;

10) 在使用本产品前, 应仔细阅读产品使用说明书。注意说明书上所有的警告内容和注意事项;

11) 本产品被使用之后, 废弃部分应按照医院的相关规定及时进行处理;

12) 心脏团队需要进行手术会诊, 对该次手术进行风险评估。经验丰富的三尖瓣外科医生和心脏团队在最终确定患者的风险状态时, 应考虑本次手术会诊的结果;

13) 为了保证产品使用的有效性, 在进行手术前需要对三尖瓣瓣环和病人的基本信息进行了解, 进行超声诊断或使用其他方式评估病人是否可以使用本产品;

14) 经导管三尖瓣环成形系统尚未在孕妇身上进行测试, 对发育中的胎儿的影响尚未被研究, 对生殖系统的影响尚不清楚。

(三) 禁忌证

有以下情况的患者不应使用经导管三尖瓣环成形系统:

- 1) 平均肺动脉压 ≥ 60 mmHg 患者;
- 2) 对本产品任何组成原材料过敏的患者;
- 3) 有严重感染患者;
- 4) 有心内血栓或心内膜炎的患者;
- 5) 三尖瓣位置有人工瓣膜或成形环的患者。

综合评价意见

该产品属于创新医疗器械。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。

2025 年 2 月 28 日