

受理号：COZ2400881

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：经导管二尖瓣修复系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：科凯(南通)生命科学有限公司

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.....	11
综合评价意见.....	16

基本信息

一、 申请人名称

科凯（南通）生命科学有限公司

二、 申请人住所

南通市崇川区市北科技城永福路 10 号

三、 生产地址

南通市崇川区市北科技城永福路 10 号 6 号楼 4 层及 5 层南侧；南通市崇川区新安路 28 号 1 栋

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由两部分组成：夹合器及输送系统和导管鞘组件。夹合器及输送系统由夹合器、植入导管和可操控套管组成。导管鞘组件由导管鞘和扩张器组成，导管鞘包括可调弯鞘和手柄。产品经环氧乙烷灭菌，一次性使用，货架有效期 2 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。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

夹合器及输送系统的规格型号为 CDS-G9、CDS-G9S、CDS-G9P、CDS-G12、CDS-G12S、CDS-G12P；导管鞘组

件的规格型号为 GSS-22F。

(四) 工作原理

经导管二尖瓣修复系统由夹合器及输送系统和导管鞘组件两部分构成，夹合器固定在输送系统上。在植入夹合器前，用导管鞘组件创建经股入路通道，于超声引导下，使导管鞘跨越房间隔到达左心房，然后将头端装有夹合器的输送系统导入导管鞘并推进，使夹合器输送至二尖瓣。夹合器通过夹片和夹臂的相互作用夹住反流区域的前叶和后叶，操作输送系统手柄完成夹合器的闭合和释放，将夹合器固定于二尖瓣，使二尖瓣在收缩期由大的单孔变成小的双孔，从而减少二尖瓣反流。

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	性能要求	结论
1	夹合器要求	夹合器外观	合格
2		夹合器尺寸	
3		夹合器夹持性能	
4		腐蚀电位	
5		连接强度	
6		相变温度 Af 点	
7		粗糙度	
8		夹合器抗位移性能	
9		硬度	

10		夹片倒刺	
11		还原物质	
12		金属离子	
13		酸碱度	
14		蒸发残渣	
15		紫外吸光度	
16		外观	
17		尺寸	
18		耐腐蚀性	
19		无泄漏	
20		排空性	
21		止血性	
22		峰值拉力	
23		座	
24		输送机操控夹合器性能	
25		推送性	
26		调弯性能	
27		定位性能	
28		捕获性能	
29		重复捕获使用性能	
30	输送系统	牵引线释放力	合格
31		端旋钮释放夹合器释放力	
32		夹合器解离稳定性	
33		输送系统回撤性能	
34		扭结性能	
35		还原物质	
36		金属离子	
37		酸碱度	
38		蒸发残渣	
39		紫外吸光度	
40		环氧乙烷残留量	
41		无菌	
42		细菌内毒素	
43		微粒	
44		外观	
45	导管鞘组件	尺寸	合格
46		耐腐蚀性	

47	峰值拉力
48	无泄漏
49	导管鞘座
50	止血性
51	扩张器座
52	座与扩张器的连接强度
53	扩张器可通过性
54	推送性
55	追踪性
56	导管鞘组件回撤性能
57	扭结性能
58	还原物质
59	金属离子
60	酸碱度
61	蒸发残渣
62	紫外吸光度
63	环氧乙烷残留量
64	无菌
65	细菌内毒素
66	微粒

2. 产品性能评价

产品技术要求中制定的性能指标提供了制定依据，开展了性能研究。另外产品性能研究还包括模拟使用、疲劳性能、疲劳耐久、MRI 兼容性研究、有限元分析研究、电偶腐蚀研究、镍离子释放研究、可视性研究、流体力学研究等。针对输送系统、导管鞘组件亦开展了相应的性能验证，包括导管鞘水合性、导管鞘抗弯性、导管鞘调弯疲劳、使用性能、释放性能等。

(二) 生物相容性

该产品组成中，夹合器为植入物，属于与循环血液持久

接触器械;输送系统和导管鞘组件为外部介入器械,与人体循环血液短期接触。

申报人按照 GB/T 16886 系列标准进行了生物相容性评价。进行了生物相容性测试、化学表征和毒理学分析等。其中,夹合器选择开展的相容性评价终点包括:细胞毒性、皮肤致敏、皮内反应、热原、急性全身毒性、亚慢性毒性、亚急性毒性、遗传毒性、植入反应、血液相容性、致癌性及慢性毒性。其余组件的生物相容性评价终点包括:细胞毒性、皮肤致敏、皮内反应、热原、急性全身毒性、血液相容性。

(三) 灭菌

申报产品无菌状态提供,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 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

(四) 产品有效期和包装

该产品货架有效期为 2 年,申请人采用加速老化的研究方式,进行了有效期验证,验证内容包括产品稳定性、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。通过急性、短期及中长期的分组研究,验证了产品的可行性、可操作性及安全性、有效性。通过大体解剖观察、超声血流动力学检查、组织病理切片观察、植入物病理学检测等对器械进行评价。

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

申请人选择临床试验路径进行临床评价，试验的目的为评价申报产品的有效性和安全性。临床试验采用前瞻性、多中心、单组目标值的设计，设置的目标值为 60%，预期值为 73%。

主要有效性评价指标为：术后 12 个月手术成功率（术后 12 个月内受试者无死亡、无二尖瓣瓣膜相关手术、超声心动图检查显示无中重度（3+）、重度（4+）及以上的二尖瓣反流发生）。

次要有效性评价指标为：即刻技术成功率（试验器械成功植入且输送系统顺利回撤，无手术死亡，无需任何紧急手术或二次干预）、即刻器械成功率（在技术成功的基础上，超声心动图二尖瓣反流分级 ≤ 2 级、手术成功率（术后 1 个月、3 个月、6 个月）、NYHA 心功能分级（术后 1 个月、3 个月、6 个月、12 个月）、器械性能评价。

安全性评价指标包括夹合器并发症、主要不良事件（MAE）、不良事件和严重不良事件、器械缺陷，安全性随访时间为 12 个月。

临床试验在境内开展，共入组 118 例受试者，其中 FAS 集 118 例，PPS 集 115 例，SS 集 118 例。

试验结果显示：

1.主要有效性评价指标:

FAS 集中, 经导管二尖瓣修复系统术后 12 个月手术成功率为 89%, 95%置信区间[82.9%~95.1%]的下限大于预先设定的目标值, $P < 0.0001$, 研究达到主要终点。

PPS 集中, 经导管二尖瓣修复系统术后 12 个月手术成功率为 91.3%, 95%置信区间[85.7%~96.9%]下限大于预先设定的目标值, $P < 0.0001$, 研究达到主要终点。

2.次要评价指标

该试验产品术后即刻技术和器械成功率为 99.2%。

术后 1 个月、3 个月、6 个月手术成功率分别为 94.7%、93.5%和 92.2%。

术后 1 个月、3 个月、6 个月、12 个月天 NYHA 心功能分级改善明显。

关于夹合器及输送系统性能评价: 196 套夹合器及输送系统中器械性能评价优异 173 套 (88.3%), 器械性能评价优良 21 套 (10.7%), 器械性能评价一般 2 套 (1.0%)。没有器械性能为差的评价。关于导管鞘性能评价: 120 套导管鞘中器械性能评价优异 102 套 (85%), 器械性能评价优良 16 套 (13.3%), 器械性能评价一般 1 套 (0.8%), 器械性能评价 NA 1 例 (0.8%, 拆开未使用), 没有器械性能为差的评价。

3.安全性评价指标

试验过程中未报告夹合并发症。试验随访期间累计 21 例

受试者发生 25 例次 MAE 事件，其中 1 例事件（07-015，心力衰竭）研究者判定与研究器械“可能有关”，但该事件经 CEC 评审判定与研究器械“可能无关”。试验随访期间累计 106 例受试者报告 400 例次不良事件，其中 5 例次判定为与试验器械“可能有关”，5 例次与试验器械可能有关的事件与手术操作的关系分别为：肯定有关 1 例，与手术操作可能有关 3 例，与手术操作可能无关 1 例（07-009，二尖瓣中度狭窄，经事件分析不能完全排除与手术操作的关系）。随访期间累计 27 例受试者报告 39 例次严重不良事件，所有严重不良事件经 CEC 评审判定均与试验器械无关，其中肯定无关 23 例次，可能无关 16 例次。

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

该产品为临床适用人群带来的主要收益为：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。但为保证器械安全，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。此类心脏团队成员需要包括有二尖瓣手术经验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. 解剖结构警告

在以下解剖范围内使用经导管二尖修复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；
- 二尖瓣瓣口面积 $< 4.0\text{cm}^2$ ；
- 脱垂瓣叶呈连枷样改变且连枷宽度 $\geq 15\text{mm}$ ，连枷间隙 $\geq 10\text{mm}$ ；

- 二尖瓣风湿样病变；
- 二尖瓣存在钙化；
- 二尖瓣瓣叶存在瓣叶穿孔或瓣叶裂隙；
- 瓣叶长度 < 9mm；
- 瓣叶活动严重受限。

2. 注意事项

(1) 注意包装上规定的产品使用有效期。

(2) 使用前检查所有产品，如果包装已打开或破损或产品本身损坏，请勿使用。

(3) 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。

(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：
≥8%视为可能接受二尖瓣置换术或
≥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（通过心脏外科医生咨询亲自评估）；
- 挑战性胸腔；

- 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返流、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 $>60\text{ mm}$ 的禁忌证高风险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 二尖瓣夹合器适应证时, 才能使用二尖瓣夹合器;
- 二尖瓣夹合器的主要临床获益是MR 减少至2+以下、住院时间缩短、生活质量改善、左室重构被逆转以及在无其他治疗选择的患者症状得到缓解。

(5) 请谨慎选择二尖瓣夹型号规格, 尺寸不合适可能会导致夹合效果较差。

(6) 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。

(7) 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。

(三) 禁忌证

1. 二尖瓣狭窄、严重二尖瓣钙化、夹合区域瓣叶存在赘

生物或其他肿块等异常形态。

2.存在未纠正的心源性休克、急性肺水肿、活动性心内膜炎等。

3.下腔静脉或股静脉血栓的患者。

4.存在出血性疾病或凝血功能障碍，或不能够进行术中抗凝或术后抗血小板药物治疗的患者。

5.对镍钛合金或高分子材料过敏的患者。

6.存在经房间隔穿刺禁忌证的患者。

7.存在经食道超声心动图检查禁忌证的患者。

8.存在麻醉禁忌症的患者。

9.存在下腔静脉滤器的患者。

综合评价意见

申请人的注册申报材料齐全，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及配套规章，经系统评价后，建议准予注册。

2025 年 5 月 16 日