

受理号: JQZ1900166

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称: 经导管主动脉瓣膜系统

产品英文(原文)名称: Transcatheter Aortic Valve System

产品管理类别: 第三类

申请人名称: Edwards Lifesciences LLC

爱德华兹生命科学有限责任公司

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
四、代理人名称	3
五、代理人住所	3
产品审评摘要	4
一、产品概述	4
二、临床前研究摘要	8
三、临床评价摘要	16
四、风险分析及说明书提示	34
综合评价意见	40

基本信息

一、申请人名称

Edwards Lifesciences LLC 爱德华兹生命科学有限责任公司

二、申请人住所

One Edwards Way, Irvine, CA 92614 United States of America

三、生产地址

One Edwards Way, Irvine, CA 92614 United States of America; 12050 LonePeak Parkway, Draper, UT 84020 USA; 35 Changi North Crescent, Singapore 499641 Singapore

四、代理人名称

爱德华（上海）医疗用品有限公司

五、代理人住所

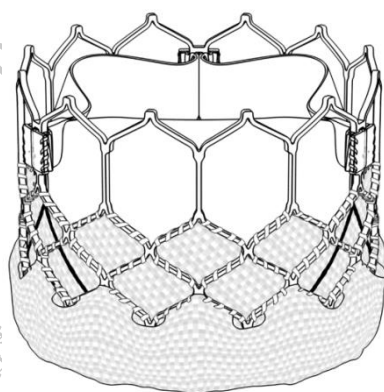
中国（上海）自由贸易试验区英伦路 999 号 14 幢楼一层 101 室

产品审评摘要

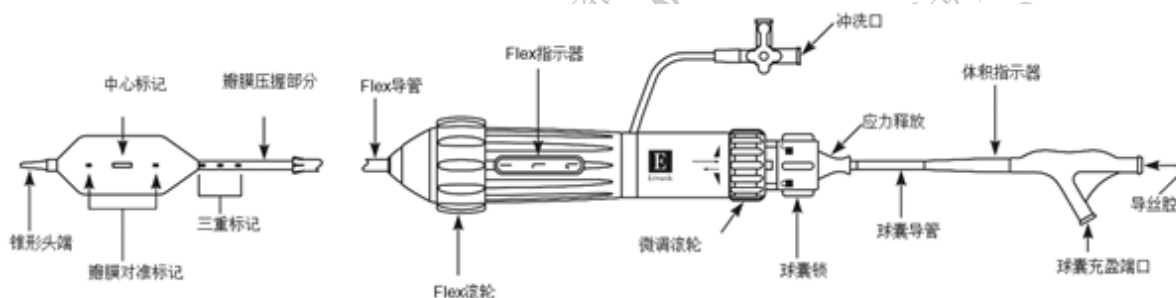
一、产品概述

(一) 产品结构及组成

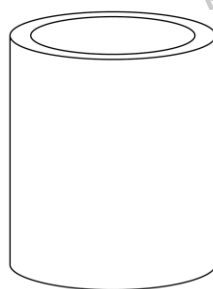
产品包括经导管主动脉瓣膜，经导管主动脉瓣膜输送系统，导管鞘套件，经股动脉球囊导管，瓣膜预置装置。瓣膜由牛心包瓣叶，钴铬合金瓣架，PET 内外裙缘组成。瓣膜经化学液体灭菌，其余部件经环氧乙烷灭菌。一次性使用。



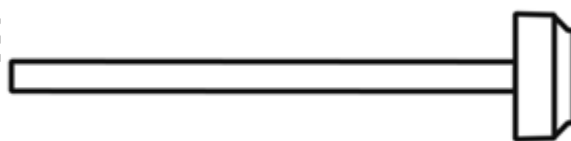
a) 经导管主动脉瓣膜



b) 经导管主动脉瓣膜输送系统



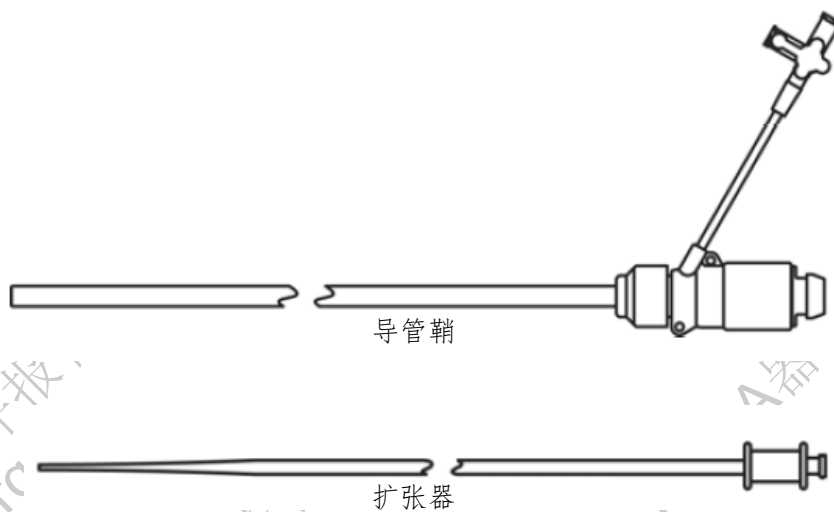
c) 压握保护套



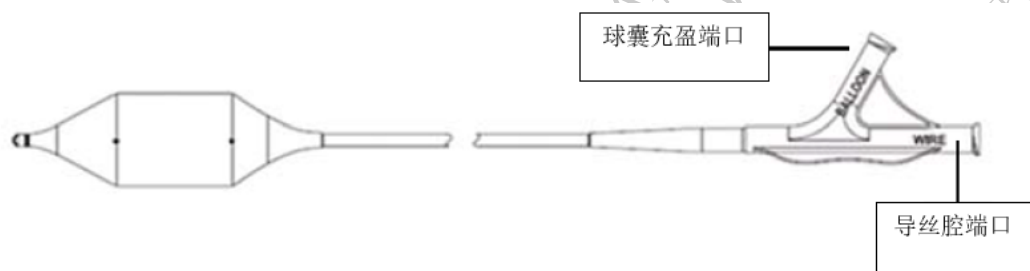
d) 载入器



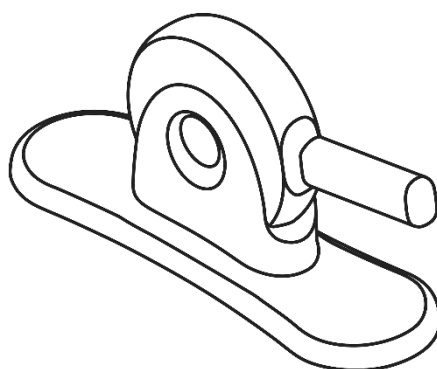
e) 2 件式预置止位器



f) 导管鞘套件



g) 经股动脉球囊导管



h) 瓣膜预置装置

图 1 产品示意图

(二) 产品适用范围

该产品适用于治疗由心脏团队（包括心血管外科医师）决定的外科手术高危或禁忌的（例如：根据美国胸外科医师学会（STS）评分系统评估外科手术风险 $\geq 8\%$ 或手术 30 天死亡率 $\geq 15\%$ ）症状性的重度钙化性自体主动脉瓣狭窄的患者。

(三) 型号/规格

产品的型号规格参见表 1

表 1 规格型号表

产品名称	型号/规格
经导管主动脉瓣膜系统	S3CTF120, S3CTF123, S3CTF126, S3CTF129

表 1-1 产品型号规格及各部件编号对应关系表

产品名称	经导管主动脉瓣膜系统			
组件名称	型号/规格			
	S3CTF120	S3CTF123	S3CTF126	S3CTF129
	部件编号/REF			
经导管主动脉瓣膜	9600TFX20	9600TFX23	9600TFX26	9600TFX29
经导管主动脉瓣膜输送系统 ^[1]	9610TF20	9610TF23	9610TF26	9610TF29
导管鞘套件	9610ES14			9610ES16
经股动脉球囊导管	9350BC16	9350BC20	9350BC23	9350BC25
瓣膜预置装置	9600CR			
^[1] 包括载入器、压握保护套和2件式预置止位器				

(四) 作用机理

该产品与自体主动脉瓣膜工作原理类似，在心脏舒张期间防止主动脉血液回流进入左心室。在正常瓣膜运行期间，当左心室中的压力超过主动脉压力时，主动脉瓣叶由于心室收缩而打开。在心脏收缩期间，血液通过开放的主动脉瓣从左心室流到主动脉。排空左心室后，扩张的主动脉中升高的压力将血液推回至左心室，导致瓣叶闭合，从而防止血液在心脏舒张期间流回心室。

经导管主动脉瓣膜输送系统用于输送和展开瓣膜。使用瓣膜预置装置、压握保护套和预置止位器将瓣膜预置到输送系统的瓣

膜压握部分。使用球囊锁调节将预置的瓣膜/输送系统固定到默认位置，并插入载入器以便进入 Edwards 导管鞘套件。带有瓣膜的输送系统通过导管鞘插入，导管鞘设计有折叠缝以暂时扩张并容纳插入的器械，并通过血管系统进行跟踪。载入器管路有穿孔，并且可以剥离以允许完全插入输送系统。输送系统上的 flex 滚轮用于在追踪期间控制输送系统的弯曲。当瓣膜定位在降主动脉中时，球囊锁调节用于将输送系统从默认位置移至瓣膜对准位置，从而使收到能够被放置在输送球囊上。微调滚轮用于精细调节球囊内的瓣膜对准标记之间的收到位置。组件推进到狭窄主动脉瓣部位。充盈球囊，在瓣环内扩张并展开收到回缩 Commander 输送系统，返回至默认位置，然后通过 eSheath 取出。

二、临床前研究摘要

（一）产品性能研究

1. 产品技术要求研究

技术要求研究项目如表 2 所示：

表 2 技术要求研究摘要

序号	研究项目		验证结论
1	经导管主动脉瓣膜	外观	合格
		尺寸	合格
		脉动流试验	合格
		静态前向流试验	合格
		稳态泄漏试验	合格
		耐腐蚀性	合格

		抗挤压性能（平板）	合格
		植入缩短率	合格
		回缩性能	合格
		径向支撑力	合格
		射线可探测性	合格
		缝线标记	合格
		缝线褪色试验	合格
		缝线抗张强度	合格
		化学成分和晶粒度	合格
		瓣膜疲劳试验	合格
		瓣架疲劳试验	合格
		瓣架厚度	合格
		热皱缩温度	合格
		瓣膜抗位移性能	合格
		酸碱度	合格
		重金属	合格
		戊二醛残留	合格
		无菌	合格
		热原	合格

2	经导管主动脉瓣膜输送系统	外观	合格
		规格尺寸	合格
		导丝兼容性	合格
		水合性判定	合格
		无泄漏	合格
		峰值拉力	合格
		冲洗管的连接牢固度	合格
		射线可探测性	合格
		Y形接头和三通阀的圆锥接头	合格
		球囊充压和卸压时间	合格
		球囊爆破压力	合格
		球囊额定疲劳	合格
		载入器外观	合格
		载入器规格尺寸	合格
		载入器连接牢固度	合格
		载入器配合性能	合格
		压握保护套外观	合格
		压握保护套尺寸	合格
		压握保护套配合性能	合格
		止位器外观	合格
		止位器配合性能	合格
		尖端构型	合格
		追踪性	合格
		压握直径	合格
		推送力	合格
		扭转性	合格
		释放力	合格
		释放时间	合格
		输送系统球囊直径与充盈体积的关系	合格

		植入物与球囊充盈体积的关系	合格
		抗弯曲/扭折能力	合格
		止血阀密封无泄漏	合格
		模拟使用	合格
		分离力	合格
		色泽	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
		还原物质	合格
		环氧乙烷残留	合格
		无菌	合格
		热原	合格
3	导管鞘套件	导管鞘外观	合格
		导管鞘尺寸	合格
		导管鞘无泄漏	合格
		止血阀无泄漏	合格
		导管鞘断裂力	合格
		导管鞘三通接头连接牢固度	合格
		导管鞘三通接头的圆锥接头	合格
		导管鞘射线可探测性	合格
		扩张器外观	合格
		扩张器尺寸	合格
		扩张器断裂力	合格
		扩张器座	合格
		扩张器射线可探测性	合格
		色泽	合格
		酸碱度	合格

		重金属	合格
		紫外吸光度	合格
		环氧乙烷残留	合格
		无菌	合格
		热原	合格
4	经股动脉球囊导管	外观	合格
		规格尺寸	合格
		水合性判定	合格
		无泄漏	合格
		峰值拉力	合格
		射线可探测性	合格
		圆锥接头	合格
		色泽	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
		还原物质	合格
		环氧乙烷残留	合格
		无菌	合格
		热原	合格
5	瓣膜预置装置	外观	合格
		压握保护套与瓣膜和瓣膜预置装置配套使用时，压握保护套应无破损	合格
		压缩力	合格
		压缩孔径	合格
		重复使用性能	合格
		环氧乙烷残留	合格
		无菌	合格
		热原	合格

2. 产品性能评价

瓣膜性能包括 MRI 兼容性、瓣膜耐久性研究、瓣架疲劳、动态失效模式研究、瓣膜抗位移、植入物短缩率、回缩性能、瓣架抗断裂性、径向抗挤压性能、平板抗挤压性能、可视性、流体力学性能（脉动流、静态前项流、稳态泄漏）、电化学腐蚀、尺寸验证、模拟使用等。输送系统性能包括外观、尺寸、尖端构形、不透射线、导管偏转角、导丝兼容性、输送力、瓣膜对准回拉力、定位、回撤后瓣膜移动情况、扭矩及球囊推出力、球囊充盈回缩时间、充盈期间瓣膜定位、充盈压力、回撤力、展开瓣膜尺寸、无泄漏、球囊疲劳及爆破、输送系统扭结半径、连接强度、拉伸强度、不溶性微粒、器械间兼容性等。导管鞘性能包括外观、尺寸、不透涉嫌、导丝兼容性、扩张验证、止血、鞘管扭结试验、装载器剥离、粘合强度等。经股动脉球囊导管性能包括外观、尺寸、导丝兼容性、球囊导管推进力、可追踪性、尺寸、球囊充盈回缩时间、回撤力、射线不透性、球囊疲劳性、扭结抗力、抗拉强度、耐腐蚀性、球囊爆破、充盈体积直径与压力关系、管身管座连接强度等。预装装置性能包括外观、手柄锁定、闭合孔径、预置力、开启孔径、周期试验等。上述研究结果表明产品符合设计输入要求。

（二）生物相容性

该产品包括经导管主动脉瓣膜、经导管主动脉瓣膜输送系统、导管鞘套件、经股动脉球囊导管和瓣膜预置装置五个部分，其中

瓣膜为植入器械，与循环血液长期接触；输送系统、导管鞘套件和经股动脉球囊导管为外部接入器械，与循环血液短期接触。瓣膜预置装置不与人体接触。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，具体评价项目详见表 3。

表 3 生物相容性评价项目表

评价项目	经导管主动 动脉瓣膜	经导管主动 脉瓣膜输送 系统	导管鞘套 件	经股动脉 球囊导管	瓣膜预 置装置
细胞毒性	✓	✓	✓	✓	✓
迟发型超敏 反应	✓	✓	✓	✓	/
皮内刺激	✓	✓	✓	✓	✓
急性全身毒 性	✓	✓	✓	✓	/
热原	✓	✓	✓	✓	/
溶血	✓	✓	✓	✓	/
补体激活试 验	✓	✓	✓	✓	/
凝血	✓	✓	✓	✓	/
血栓形成	✓	✓	✓	✓	/
植入试验	✓	/	/	/	/
遗传毒性	✓	✓	✓	/	/
亚慢性毒性	✓	/	/	/	/

(三) 生物安全性

该产品的瓣膜采用了牛心包。申请人从原材料选取、原材料

获取、原材料和供应商管控、生产过程管控、产品处理工艺方法控制、质量体系保证等方面进行了论述，并参照动物源性医疗器械注册技术审查指导原则等要求对瓣膜的抗钙化性能，以及瓣膜的免疫原及病毒灭活性能进行了验证，结果符合要求，相关生物安全性风险可控。

(四) 灭菌

该产品包括经导管主动脉瓣膜、经导管主动脉瓣膜输送系统、导管鞘套件、经股动脉球囊导管和瓣膜预置装置五个部分。其中瓣膜部分采用了化学液体灭菌方法，剩余的部件均采用环氧乙烷灭菌，无菌状态提供。申请人分别提交了各部件的灭菌过程确认报告，无菌保证水平可达 10^{-6} 。提供了瓣膜清洗验证、各相关化学物质残留验证资料。

(五) 产品有效期和包装

经导管主动脉瓣膜系统标称有效期为 19 个月。申请人提供了货架有效期验证报告。其中经导管主动脉瓣膜、经导管主动脉瓣膜输送系统、导管鞘套件、经股动脉球囊导管验证实验为实时老化，包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证；瓣膜预置装置验证实验为加速老化，包括产品稳定性、包装完整性和运输模拟验证。

(六) 动物研究

申请人开展了绵羊等模型的动物实验研究以确认产品使用性

能及安全性。评价指标包括有效性指标（瓣膜假体的急性功能、输送系统的急性性能以及瓣膜假体的短期、中期和长期血液动力学性能）和安全性指标（瓣膜假体的长期生物学反应）。动物实验结果表明，产品达到预期设计要求。

三、临床评价摘要

该产品以接受医疗器械境外临床试验数据方式进行临床评价。申请人提供了境外 PIIS3HR 队列临床试验数据，提供了境内申报产品和同类产品临床试验资料、文献分析等作为境内外人群差异对产品安全有效性无影响的证据。

（一）境外临床试验数据—PARTNER II 试验的 PIIS3HR 队列

该试验为在高风险和无法手术（不可手术）的患者中对比第三代 Edwards SAPIEN 3 THV 系统与第一代 Edwards SAPIEN THV 系统的单臂、非随机、历史对照研究。PIIS3HR 试验中使用的瓣膜尺寸包括 23、26 和 29 mm 瓣膜，3 种尺寸完成入组后将 20 mm 瓣膜尺寸引入到试验中，20mm 瓣膜队列简称 NR7，此组合队列简称为“PIIS3HR”，共计入组 664 例患者。

该临床试验主要评价指标为 30 天时死亡（全因）、所有卒中和中度及以上主动脉瓣关闭不全（AI）的非分层复合终点，次要评价指标为 30 天时中度及以上主动脉瓣关闭不全和 30 天时的严重血管并发症、重大血管并发症、所有神经系统事件（所有卒中和 TIA）、心肌梗死、急性肾脏损伤、穿刺部位感染、新植入永久

性起搏器、每次访视时房颤情况、与手术相关的并发症复合终点、出院后生存总时间（从初次手术日期开始）、按照 NYHA 心功能分级的临床改善（与基线相比）、按照生活质量量表的临床改善、按照 6 分钟步行试验的临床改善（与基线相比）、平均 ICU 和初次手术住院总时长、主动脉瓣严重瓣周漏、有效瓣口面积、平均跨瓣压差、无结构性瓣膜退化、完全主动脉瓣返流等。

30 天全因死亡率 [95% CI] 为 2.2% [0.0, 3.4]。30 天心血管死亡率为 1.4% (HR) [0.0, 2.3]。30 天时所有卒中率为 1.4%。大卒中/致残性卒中 (30 天时改良 Rankin 评分 ≥ 2) 发生率为 0.9%。

30 天时, 14.0% 的患者发生了严重出血, 5.1% 的患者发生了严重血管并发症。新植入永久起搏器的比率为 13.3%。30 天时发生中度及以上瓣周漏 (PVL) 的患者比例为 2.9%。基线和 30 天时发生中度及以上总体主动脉瓣返流 (AR) 的患者比例分别为 7.2% 和 3.0%。30 天时没有发生严重瓣周漏和严重总体主动脉瓣返流。

初始主要终点分析后, 总计获得了 664 名高风险且无法手术患者的 S3HR (n=572) 和 NR7 (n=92) 随访数据。

临床试验机构报告的 4 年期间安全性和有效性结局的 Kaplan-Meier (K-M) 比率见表 4。全因死亡的 4 年 K-M 比率为 50.7%, 所有卒中的 K-M 比率为 11.6%, 主动脉瓣狭窄 (AS) 症状和/或瓣膜手术并发症导致的再次住院率为 8.1%, 结构性瓣膜退化率 (SVD) 为 0.8%。

表 4 临床试验机构报告的安全性和有效性结局 (n=664)

结局	1年	2年	3年	4年
全因死亡	14.6% (96, 96)	27.3% (177, 177)	38.3% (242, 242)	50.7% (296, 296)
所有神经系统事件 (所有卒中和短暂性 脑缺血发作 (TIA))	6.3% (41, 39)	10.3% (68, 60)	13.4% (93, 73)	16.0% (99, 79)
所有卒中	4.2% (27, 26)	7.4% (48, 43)	10.0% (63, 54)	11.6% (67, 58)
短暂性脑缺血发作	2.3% (14, 14)	3.3% (20, 19)	4.3% (30, 23)	5.5% (32, 25)
出血	34.9% (296, 228)	38.3% (335, 246)	42.0% (369, 262)	47.1% (395, 276)
血管并发症	11.3% (81, 75)	11.3% (81, 75)	11.6% (82, 76)	11.9% (83, 77)
心肌梗死	2.7% (19, 17)	4.5% (31, 26)	6.2% (38, 33)	8.4% (45, 39)
植入新的永久性起搏 器	16.2% (106, 106)	17.2% (111, 111)	18.2% (115, 115)	20.9% (123, 122)
新发房颤	7.3% (52, 47)	8.4% (60, 53)	9.4% (64, 57)	10.2% (66, 59)
因主动脉瓣狭窄症状 和 / 或瓣膜手术并发 症而再次住院治疗	4.9% (34, 31)	6.0% (41, 37)	6.8% (44, 40)	8.1% (47, 43)
结构性瓣膜退化	0.3% (2, 2)	0.5% (3, 3)	0.8% (4, 4)	0.8% (4, 4)

患者 NYHA 心功能分级见图 1。

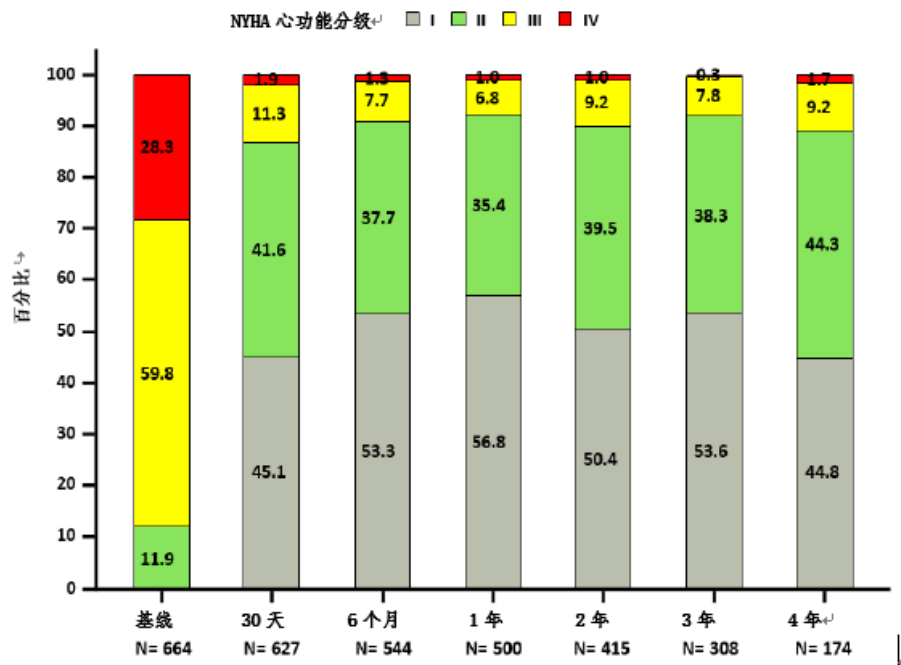


图 1 NYHA 心功能分级

在第 30 天时观察到堪萨斯城心肌病调查问卷 (KCCQ) 评分的临床显著增加, 并在 4 年随访期间得以维持。

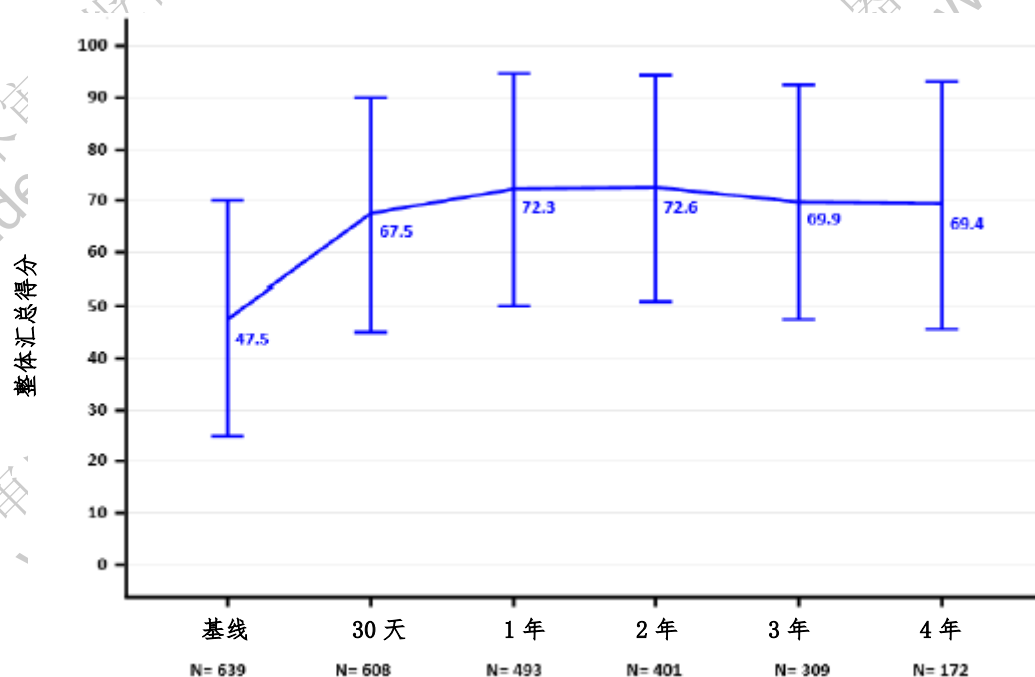


图 2 KCCQ 整体汇总得分

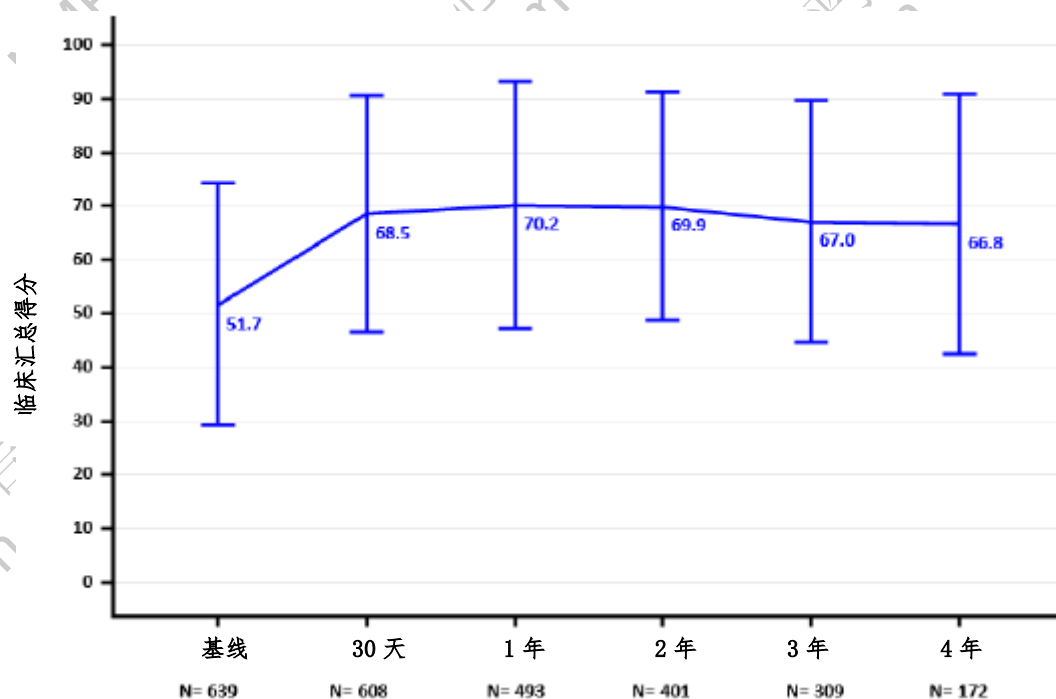


图 3 KCCQ 临床汇总得分

患者使用 EQ-5D 视觉模拟量表 (VAS) 对其健康状况进行评分,

评分范围为从 0 分（您能想象的最差健康状况）至 100 分（您能想象的最佳健康状况）。EQ-5 D VAS 得分见图 4。第 30 天时平均 EQ-5D VAS 得分改善，并在 4 年随访期间维持该改善。

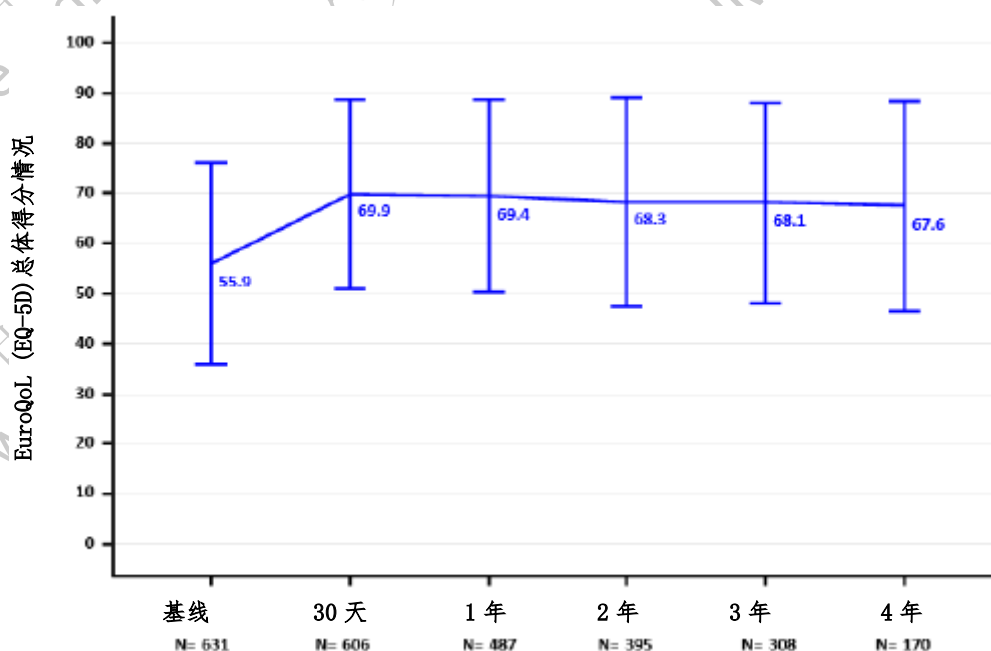


图 4 EQ-5D-5L VAS 得分

30天随访时观察到平均有效瓣口面积改善，且这一改善持续至术后4年。与预期一致，有效瓣口面积的改善随瓣膜尺寸的增大而增加，具体见图5和图6。

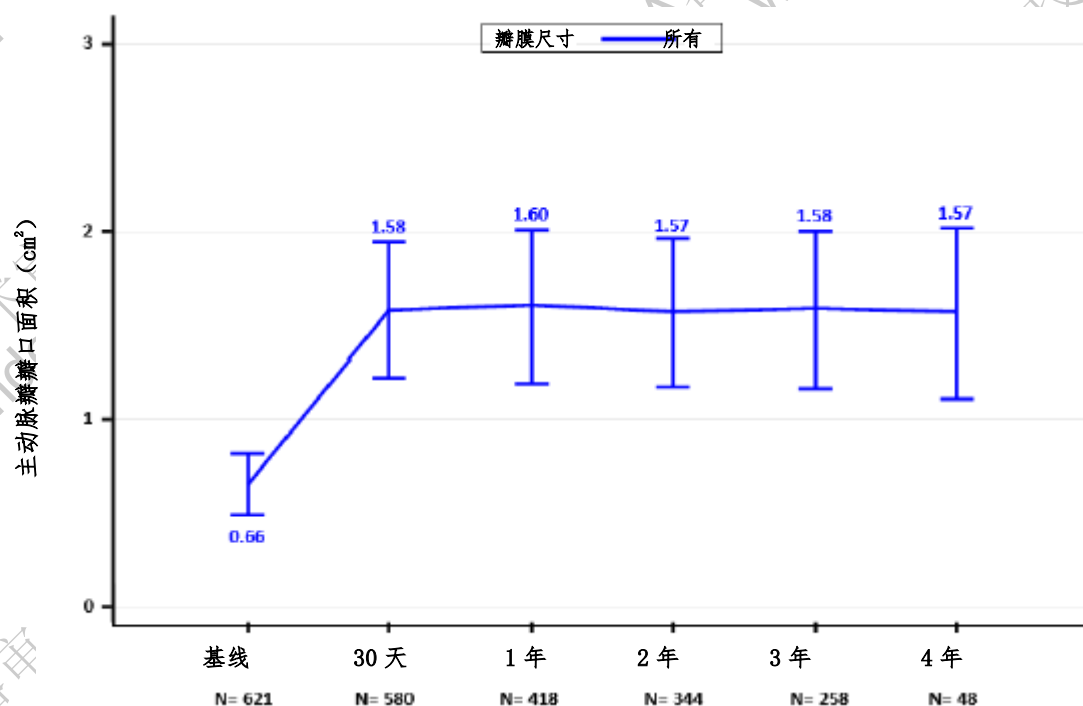


图5 总体有效瓣口面积（合并所有瓣膜尺寸）

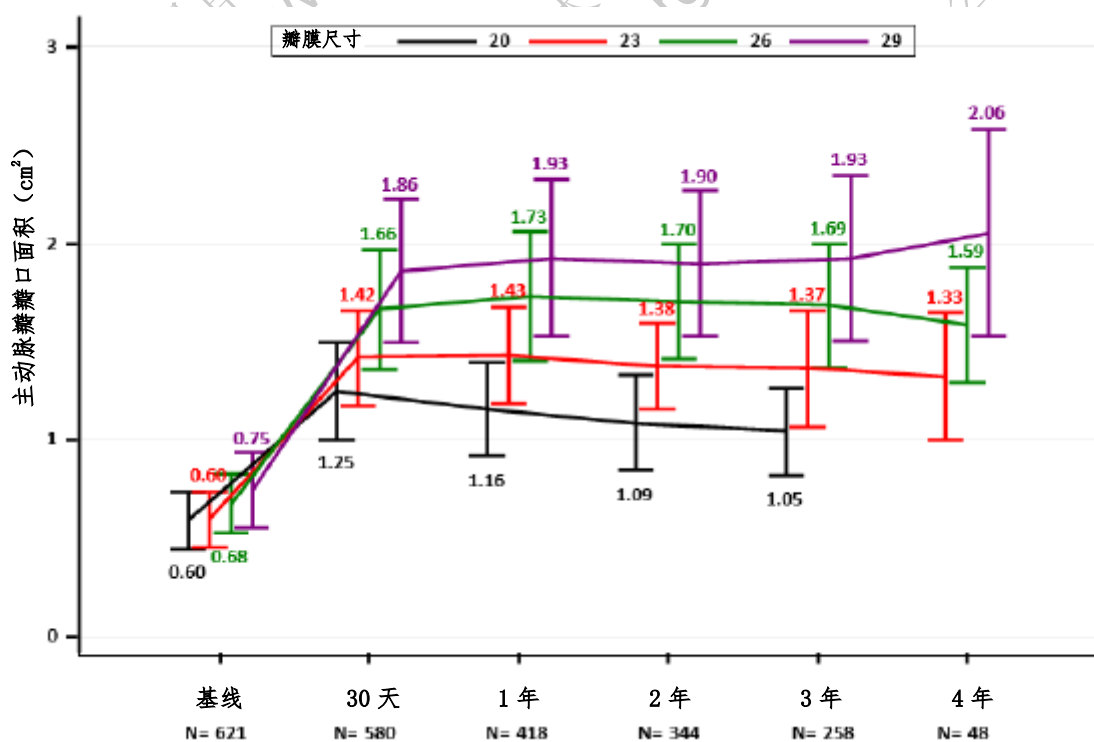


图6 不同瓣膜尺寸的有效瓣口面积

30 天时的平均跨瓣压差大幅下降，且 4 年期间保持下降，具

体见图 7 和图 8。

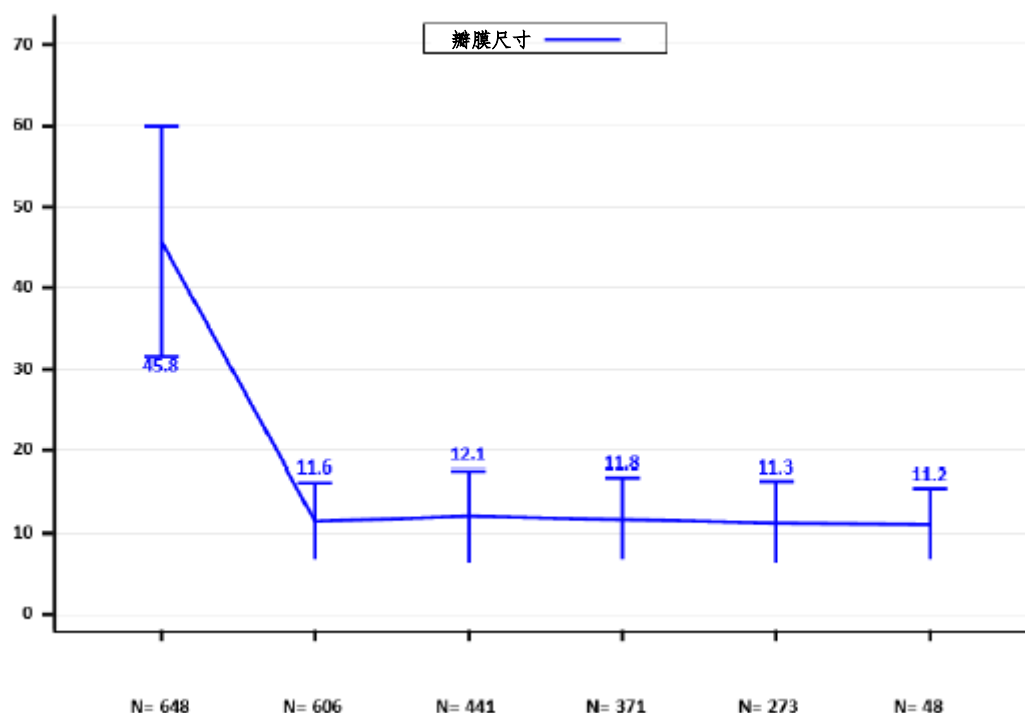


图 7 总体平均跨瓣压差

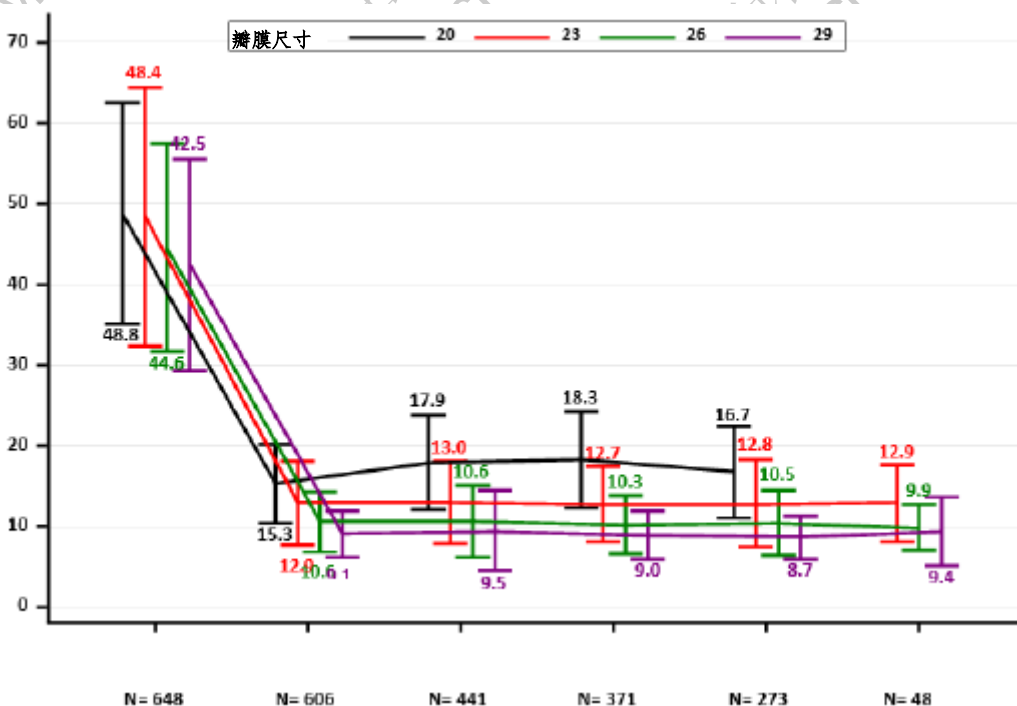


图 8 不同瓣膜尺寸的平均跨瓣压差

30 天时的峰值跨瓣压差大幅下降，且 4 年期间保持下降，具体见图 9 和图 10。

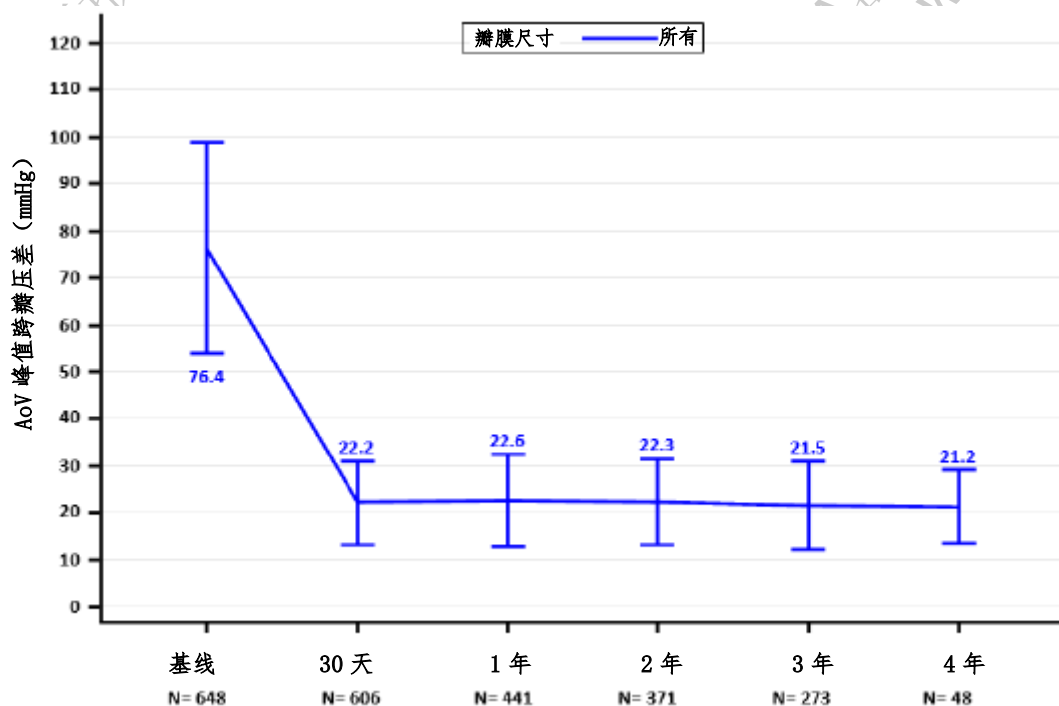


图9 总体峰值跨瓣压差

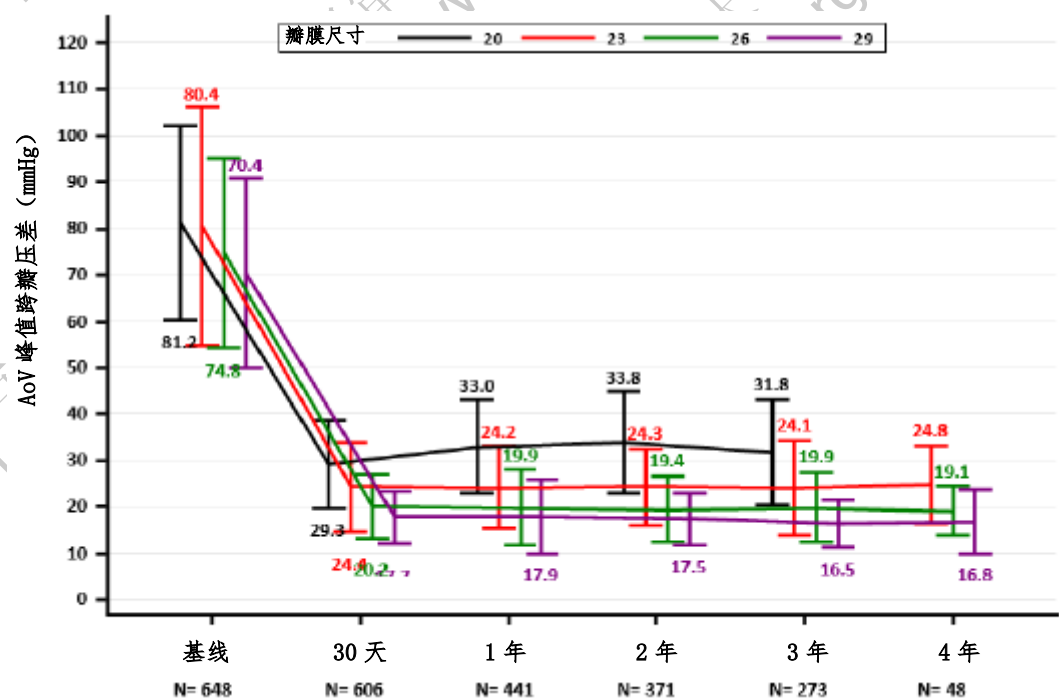


图 10 不同瓣膜尺寸峰值跨瓣压差

回访时总体主动脉瓣返流和主动脉瓣瓣周返流如图 11 所示。

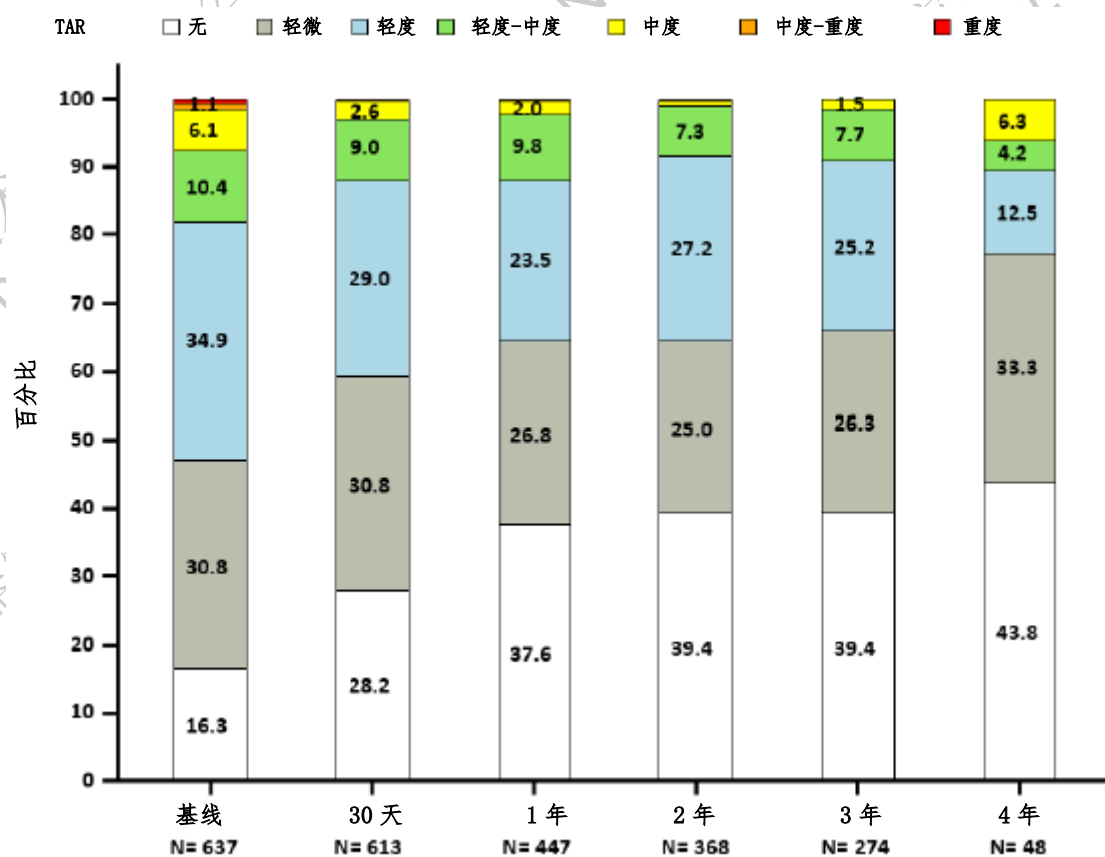


图 11 回访时总体主动脉瓣返流和主动脉瓣瓣周返流

对于不同回访时的主动脉瓣瓣周返流，每次回访时，少于5%的患者出现中度或重度瓣周返流，如图 12 所示。

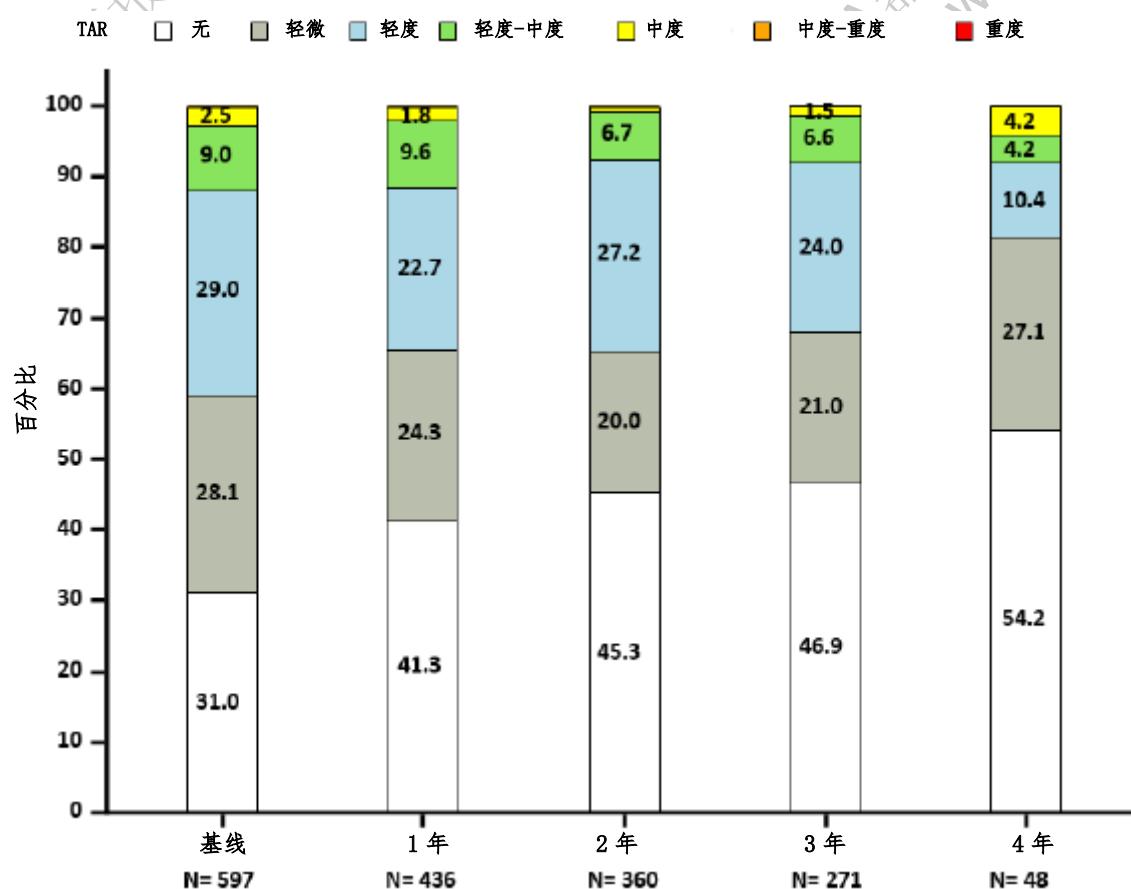


图 12 主动脉瓣瓣周返流

主动脉瓣关闭不全 $\geq$ 中度发生率如表 5 所示。

表 5 主动脉瓣关闭不全 $\geq$ 中度

结局	1年	2年	3年	4年
主动脉瓣关闭不全 $\geq$ 中度	10/447 (2.2%)	4/368 (1.1%)	4/274 (1.5%)	3/48 (6.3%)

临床试验机构报告的全因死亡的4年K-M比率为50.7%，所有卒中的4年K-M比率为11.6%，因主动脉瓣狭窄症状和/或瓣膜手术并发症导致的再次住院治疗率为8.1%，血管并发症率为11.9%，心肌梗死率为8.4%，新永久性起搏器植入率为20.9%，新发房颤率为10.2%，出血率为47.1%，SVD率为0.8%。

患者显示出与基线相比的持续改善：

1) NYHA心功能分级（4年时86.2%的患者）。

2) KCCQ（与基线相比，4年时整体汇总得分改善了 19.5 ± 29.5 ，临床汇总得分改善了 12.7 ± 28.1 ）。

3) EQ-5D VAS得分（4年时与基线相比的改善： 10.5 ± 24.9 ）。

通过有效瓣口面积、平均跨瓣压差和峰值跨瓣压差相对于基线的改善，每次随访回访时均证实THV血流动力学瓣膜性能良好。中度或重度总体主动脉瓣返流和瓣周返流的发生率较低。

提供的全部数据可证明第4年时的临床、功能和血流动力学结局可接受，并且可持续证明SAPIEN 3 THV用于治疗高风险的有症状的重度主动脉瓣狭窄患者的安全性、有效性和耐久性。

（二）Edwards SAPIEN 3 经导管主动脉瓣膜系统在中国患者人群中的安全性和有效性

该试验在具有外科主动脉瓣置换术（SAVR）高风险的症状性严重钙化主动脉瓣狭窄（AS）中国患者中开展的一项前瞻性、单臂、多中心研究。共入组了58例受试者并已开始施行手术；8例

受试者为导入期病例，50 例受试者纳入“经治疗（AT）人群”，以证实该产品的安全性和有效性。

本临床试验的主要评价指标为 TAVI 术后 30 天时的全因死亡率，次要评价指标包括器械成功（未发生术中死亡，单个 SAPIEN 3 THV 植入到适当的解剖位置，30 天时的 SAPIEN 3 THV 性能符合预期）、30 天时的有效性（纽约心脏协会（NYHA）心功能分级、超声心动图中心实验室通过超声心动图确定的瓣膜的血流动力学性能）、30 天时由独立医学审查委员会裁定的安全性终点、30 天时的生活质量：堪萨斯城心肌病调查问卷（KCCQ）。

共有 4 家临床试验机构参与了本临床试验，50 例受试者纳入经治疗人群。试验期间，TAVI 术后 30 天时的全因死亡率为 0%。次要评价指标的结果如表 6-7 和图 13-所示：

经治疗人群中，第 30 天时符合器械成功定义的受试者比例为 89.6%（43/48 例受试者）。单个人工心脏瓣膜正确定位到适当解剖部位的受试者比例为 98.0%（49/50 例受试者）。

表 6: 30 天时的器械成功

参数 数量 (%)	所有经治疗人群 N = 50
器械成功	43 (89.6) [48]
手术结束时仍存活	50 (100)
1 个 SAPIEN 3 THV 植入适当部位	49 (98.0)
SAPIEN 3 的性能符合预期	44 (91.7) [48]
无人工心脏瓣膜-患者不匹配*	19 (41.3) [46]
主动脉瓣平均跨瓣压差 < 20 mmHg	46 (95.8) [48]
峰值速度 < 3 m/s	44 (91.7) [48]
无中度或重度人工心脏瓣膜返流	49 (100) [49]

*VARC-2 定义

从基线至 30 天随访时，平均跨瓣压差从 49.2 mmHg 降至 12.4 mmHg，主动脉瓣面积从 0.6 cm² 增加至 1.3 cm²。在各种瓣膜尺寸中均观察到血流动力学参数改善。

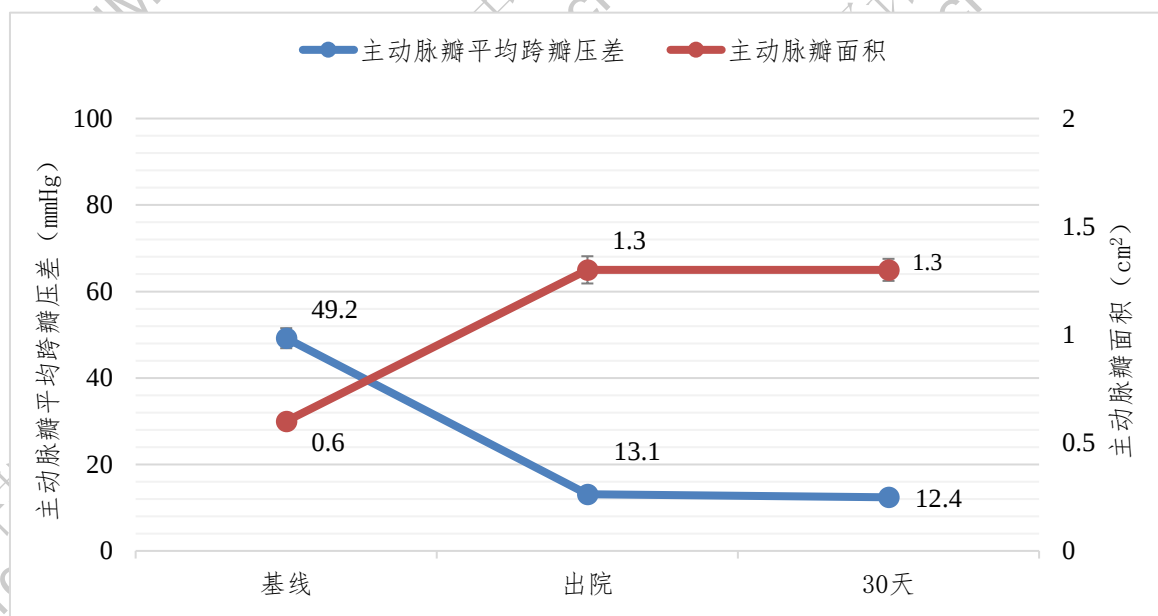


图 13 主动脉瓣平均跨瓣压差和面积

30 天时，心血管死亡的 KM 率为 0.0%，危及生命的出血、致残性出血和严重出血的 KM 比率为 10.0%（5 例受试者中发生 5 例事件）。

心肌梗死的 KM 比率为 6.0%（3 例受试者中发生 3 例事件）。

虽然 30 天时的心律失常与传导阻滞的 KM 比率为 44.0%（22 例受试者中发生 31 例事件），永久性起搏器的植入率较为 2.0%（1 例事件）。

未发生短暂性脑缺血发作、心包填塞、心内膜炎、瓣膜血栓形成、瓣膜错位、室间隔穿孔、二尖瓣结构损伤或功能障碍以及因瓣膜相关功能障碍导致的主动脉瓣再介入等事件。

表 7 经调整的安全性终点

30 天时经调整的终点* KM%（发生事件的受试者人数）	所有经治疗人群 N = 50
死亡率	0
卒中	2.0 (1)
致残性卒中	2.0 (1)
短暂性脑缺血发作	0
心肌梗死	6.0 (3)
出血（危及生命或致残，严重）	10.0 (5)
急性肾损伤（II 期和 III 期）	2.0 (1)
血管通路相关并发症	16.0 (10)
严重血管并发症	2.0 (3)
永久性起搏器植入	2.0 (1)
需介入的冠状动脉阻塞	2.0 (1)
心律失常与传导阻滞	44.0 (31)
心内膜炎	0
瓣膜血栓形成	0

30 天时的总体主动脉瓣返流、主动脉瓣瓣周返流和主动脉瓣跨瓣返流请参见图 14-16。第 30 天时，大多数受试者为轻度或程度更小的总体主动脉瓣返流（98.0%，48/49）和主动脉瓣瓣周返流（97.9%，47/48）。30 天时没有受试者出现重度总体主动脉瓣返流或主动脉瓣瓣周返流。

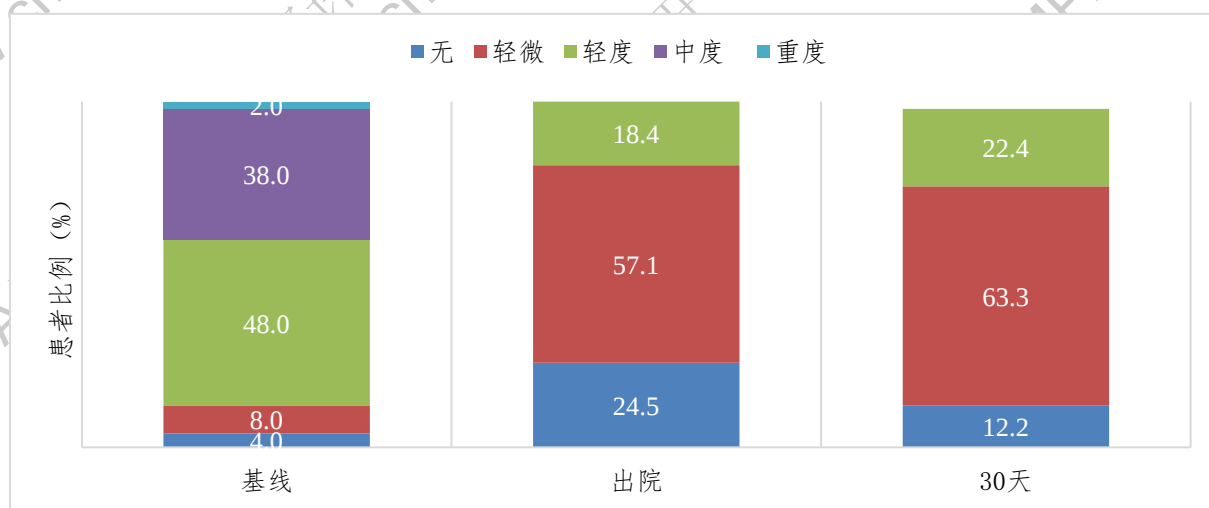


图 14：总体主动脉瓣返流

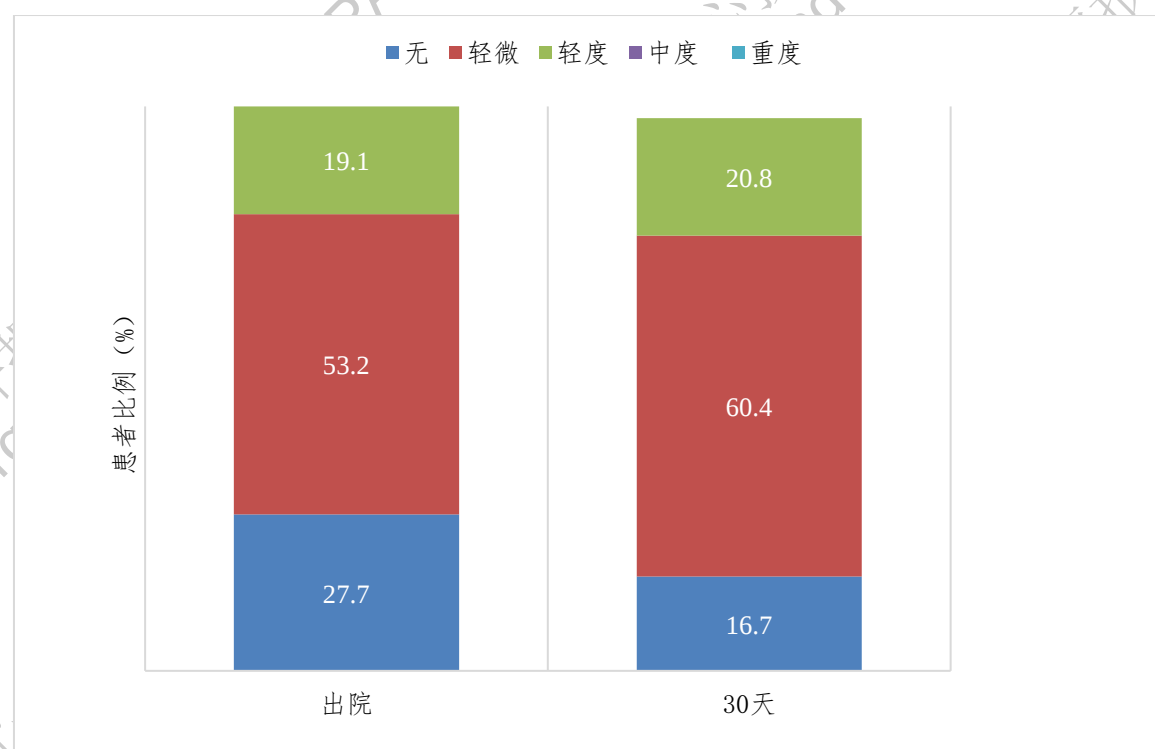


图 15 主动脉瓣瓣周返流

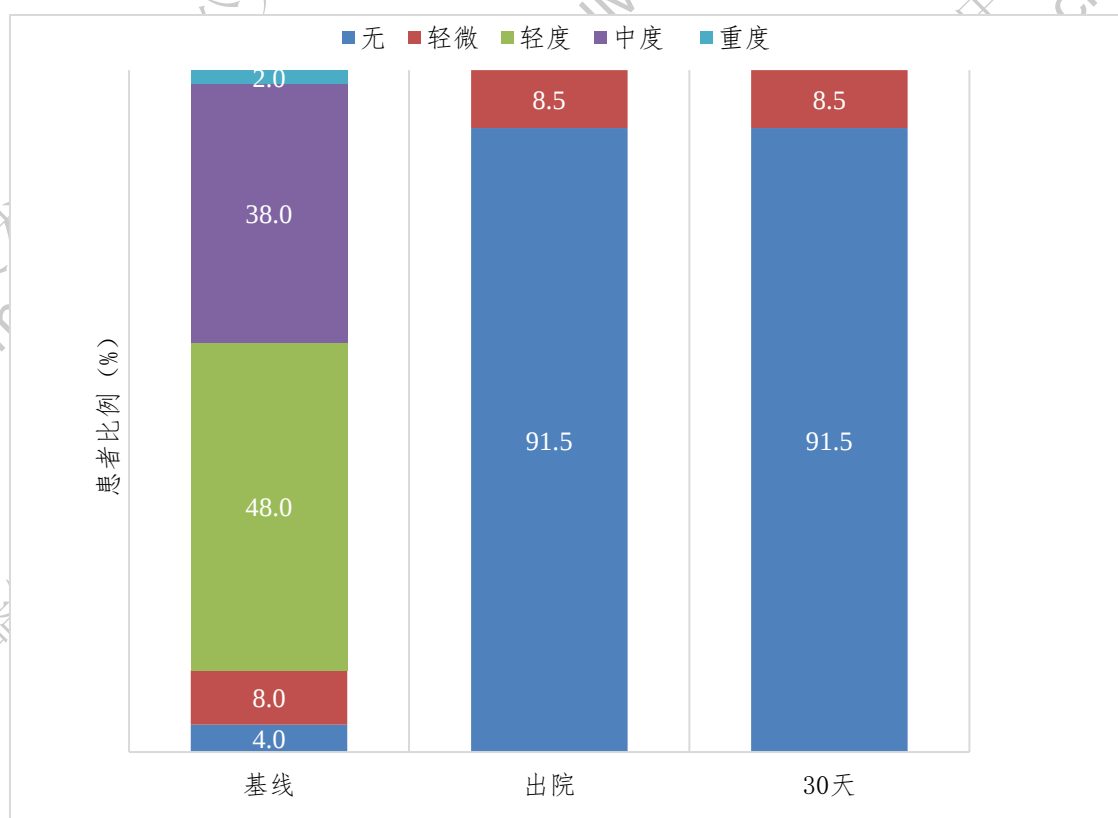


图 16 主动脉瓣跨瓣返流

基于不同回访的 NYHA 心功能分级如图 17 所示。30 天时, 83.7% (41/49) 的受试者 NYHA 心功能分级较基线有所改善, 14.3% (7/49) 的受试者 NYHA 心功能分级保持不变。30 天时, 85.7% (42/49) 的受试者为 NYHA I 级或 II 级。

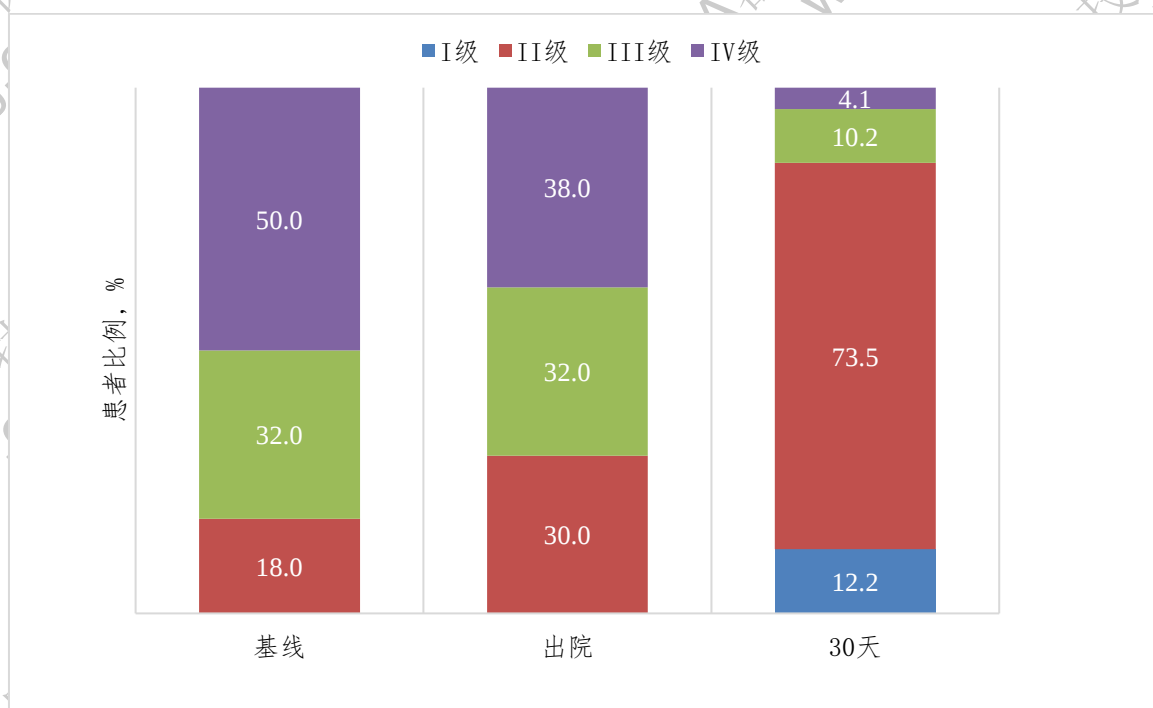


图 17 NYHA 心功能分级

按不同回访列出的 KCCQ 整体汇总得分见图 18。基线到第 30 天的平均变化为 11.7。

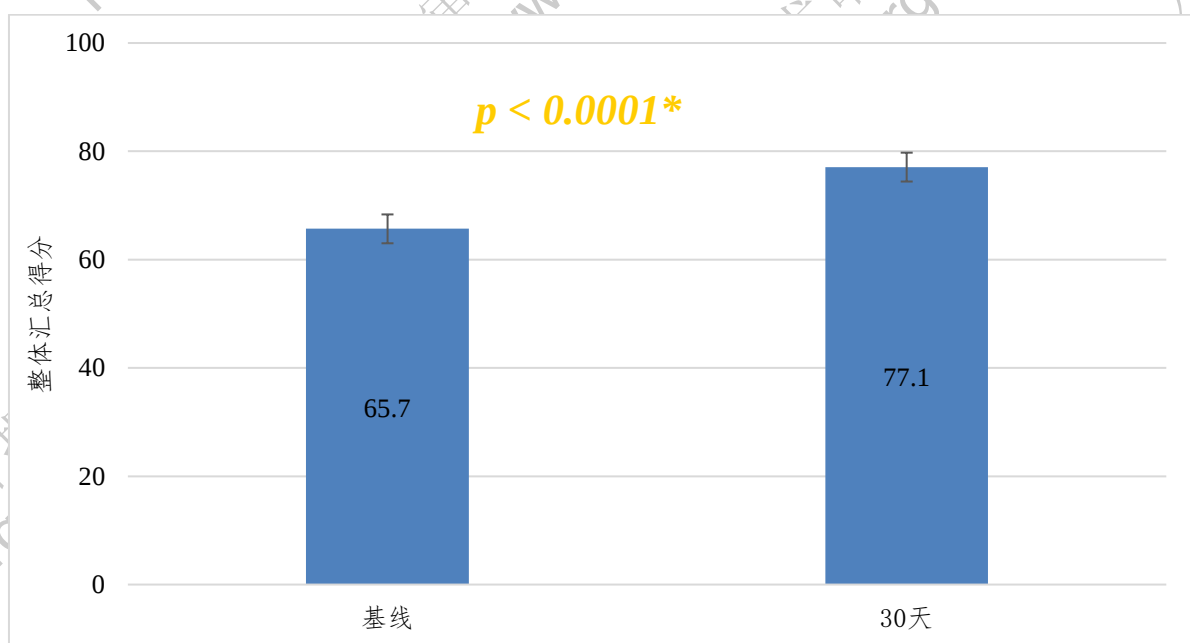


图 18 生活质量：KQCC 总分

中国 SAPIEN 3 研究的结果证明 SAPIEN 3 THV 在 SAVR 高风险且患有症状性、钙化的、重度主动脉瓣狭窄的中国受试者中未出现异常安全性和有效性结果。

临床证据支持产品受益大于风险。

四、风险分析及说明书提示

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》，对该产品进行风险分析。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获益/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) 警告及注意事项

1 警告

1.1 经导管主动脉瓣膜系统

- 该器械是仅供一次性使用的无菌器械。不得重新灭菌或重复使用该器械。尚无数据证明，器械在再处理后仍能保证无菌性、无热原性和功能性。
- 正确选择瓣膜尺寸对于尽可能降低瓣周漏、移位和/或瓣环破裂的风险至关重要。
- 植入前，医生必须确认瓣膜方向正确；瓣膜流入道端（外裙缘端）应朝向远端锥形头端，以防止严重患者损害的风险。

- 钙代谢功能改变患者可能会发生瓣膜加速退化。
- 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。
- 瓣膜必须始终保持湿润状态，并且不得暴露于除运输贮存液和无菌生理盐水之外的其他溶液、抗生素、化学品等，以防止发生可能影响瓣膜功能性的瓣叶损坏。如果在手术中的任何时间发生瓣膜瓣叶误操作或损坏，均需要更换瓣膜。
- 对钴、镍、铬、钼、钛、锰、硅和/或聚合物材料过敏的患者可能对这些材料产生过敏反应。
- 如果防揭包装密封损坏，切勿使用该瓣膜，因为无菌性可能已受损。
- 如果温度指示器被激活，切勿使用该瓣膜，因为瓣膜功能可能已受损。
- 如果超过失效日期，切勿使用该瓣膜，因为无菌性或瓣膜功能可能已受损。
- 不得误操作输送系统，也不得在以下情况下使用输送系统和附件：包装无菌屏障和任何组件已开封或已损坏、无法冲洗或已过有效期。

1.2 导管鞘套件

- 该器械的设计、预期用途和销售遵循一次性使用原则。

- 不得重新灭菌或重复使用该器械。尚无数据证明，器械在再处理后仍能保证无菌性、无热原性和功能性。
- 导管鞘套件必须与兼容的 0.89 mm (0.035") 导丝联用，以防损伤血管。
- 请勿错误操作器械。如果包装或任何组件非无菌、已经打开、损坏（即扭结或拉伸等）或已经过了有效期，请勿使用。

1.3 经股动脉球囊导管

- 该器械的设计、预期用途和销售遵循一次性使用原则。不得重新灭菌或重复使用该器械。尚无数据证明，器械在再处理后仍能保证无菌性、无热原性和功能性。
- 为避免发生起搏电极导线穿孔的潜在风险，整个手术过程中必须注意观察起搏电极导线。
- 仅可使用适当的球囊充盈介质。切勿使用空气或气体介质充盈球囊。
- 球囊充盈直径不得显著大于待预扩张的瓣环直径。
- 该器械不用于已展开的经导管主动脉瓣膜的后扩张。
- 进入体内后，器械的推进与回撤均应在 X 线透视下进行。在球囊未在真空下完全回缩时，不得推进或回撤器械。
- 请勿错误操作球囊导管。如果包装或任何组件非无菌、已

经打开、损坏（即扭结或拉伸）或已经过了有效期，请勿使用。

2. 注意事项

2.1 经导管主动脉瓣膜系统

- 1) 经导管主动脉瓣膜的临床安全性和有效性没有在 70 岁及以下患者植入时得以验证。
- 2) 戊二醛可能会引起皮肤、眼、鼻、喉刺激反应。避免长期或反复暴露于或吸入该溶液。仅可在有充分通风的环境中使用。发生皮肤接触时，应立即用水冲洗接触部位；发生眼部接触时，请立即就医。关于戊二醛暴露的更多信息，参考 Edwards Lifesciences 提供的材料安全数据表。
- 3) 尚未确定 THV 植入下列患者中的安全性和有效性：
 - 先天性单叶主动脉瓣或先天性双叶主动脉瓣
 - 主动脉瓣位置有既往植入的人工心脏瓣膜
 - 严重心室功能障碍，射血分数 $< 20\%$
 - 梗阻性或非梗阻性肥厚型心肌病
 - 主动脉瓣狭窄的特征是主动脉瓣低血流合并低压差
- 4) 对于有人工瓣膜感染和心内膜炎患病风险的患者，建议术后采用适当的抗生素预防。

- 5) 植入瓣膜的患者应维持抗凝/抗血小板治疗，以最大限度地降低瓣膜血栓形成或血栓栓塞事件的风险，具体治疗由医生确定。
- 6) 尚未确定瓣膜的长期耐用性。建议进行定期医疗随访，评价瓣膜性能。
- 7) 请勿在展开球囊时过度充盈，否则可能会妨碍瓣叶正确对合，进而影响瓣膜功能。
- 8) 既往植入二尖瓣器械的患者在植入瓣膜之前应接受仔细评估，以确保瓣膜能正确定位和展开。

2.2 导管鞘套件

- 导管鞘用于一次性扩张血管以使器械通过；确保血管能容纳扩张后导管鞘的最大直径。
- 通过导管鞘插入、操作或撤回器械时，通常保持鞘的位置不变。
- 穿刺、缝合或切割导管鞘周围的组织时，应小心操作，以免损坏鞘。

2.3 经股动脉球囊导管

尚未确定球囊导管在先天性单叶主动脉瓣或先天性二叶主动脉瓣患者中的安全性和有效性。

(二) 禁忌症

1. 禁止使用经导管主动脉瓣膜和经导管主动脉瓣膜输送系统及附件的患者包括：

- 有心腔内占位、血栓、赘生物、活动性感染或心内膜炎证据。
- 不能耐受抗凝 / 抗血小板治疗。

2. 导管鞘套件禁忌用于迂曲或钙化血管，否则会妨碍扩张器和导管鞘安全进入血管。

3. 经股动脉球囊导管该器械禁忌用于存在以下情况的患者：

- 有心腔内占位、血栓、赘生物、活动性感染或心内膜炎证据；
- 不能耐受抗凝 / 抗血小板治疗。

综合评价意见

该申报产品属于创新医疗器械特别审批项目，编号 201700205。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 680 号）、《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品管理总局令 2014 年第 4 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。

2020 年 06 月 04 日