

推荐性国家标准项目建议书

中文名称	心血管植入器械 人工心脏瓣膜 第 3 部分：经导管植入式人工心脏瓣膜		
英文名称	Cardiovascular implants - Cardiac valve prostheses- Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques		
制定/修订	<input checked="" type="checkbox"/> 制定 <input type="checkbox"/> 修订	被修订标准号	
采用国际标准	<input type="checkbox"/> 无 <input checked="" type="checkbox"/> ISO <input type="checkbox"/> ITU <input type="checkbox"/> IEC <input type="checkbox"/> ISO/IEC <input type="checkbox"/> 其他	采用程度	<input type="checkbox"/> 等同 <input checked="" type="checkbox"/> 修改 <input type="checkbox"/> 非等效
采标号	ISO 5840-3: 2021	采标名称	Cardiovascular implants —Cardiac valve prostheses—Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques
标准类别	<input type="checkbox"/> 安全 <input type="checkbox"/> 卫生 <input type="checkbox"/> 环保 <input type="checkbox"/> 基础 <input type="checkbox"/> 方法 <input type="checkbox"/> 管理 <input checked="" type="checkbox"/> 产品 <input type="checkbox"/> 其他		
ICS	11.040.40		
上报单位	天津市医疗器械质量监督检验中心		
技术归口单位 (或技术委员会)	全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会心血管植入物分技术委员会		
主管部门	国家药品监督管理局		
起草单位	中国食品药品检定研究院		
项目周期	<input type="checkbox"/> 6 个月 <input checked="" type="checkbox"/> 12 个月 <input type="checkbox"/> 16 个月 <input type="checkbox"/> 18 个月 <input type="checkbox"/> 22 个月		
是否采用快速程序	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否	快速程序代码	<input type="checkbox"/> B1 <input type="checkbox"/> B2 <input type="checkbox"/> B3 <input type="checkbox"/> B4 <input type="checkbox"/> C3
经费预算说明	26.8 万元		
目的、意义	人工心脏瓣膜是一种长期植入体内的高风险性医疗器械。近年来，人工心脏瓣膜的发展十分迅速，国际上标准也快速发展。目前，我国现行标准为 GB 12279-2008《人工心脏瓣膜》，该标准于 2008 年发布实施，已使用了 14 年，期间，人工心脏瓣膜经历了从机械瓣膜到生物瓣膜，再到经导管植入式瓣膜的发展，该标准已经不能适用于现有产品。中检院于 2016 年制定行业标准 YY/T 1449.3-2016《心血管植入物 人工心脏瓣膜 第 3 部分 经导管介入式人工心脏瓣膜》，2020 年将 ISO 5840-1: 2015，ISO 5840-2:2015 转化为国家标准 GB/T 12279.1-XXXX，与 GB/T 12279.2-XXXX，已上报。2021 年 ISO 组		

	<p>织对现行人工心脏瓣膜标准进行了修订，将现行版本 ISO 5840-2015 修订为 ISO 5840-1:2021。为了跟上国际技术发展的潮流，提高我国对人工心脏瓣膜产品进行质量管理的水平，保证患者安全使用人工心脏瓣膜，中检院准备将 ISO 5840-3: 2021 《Cardiovascular implants -Cardiac valve prostheses -Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques》转化为 GB/T 12279.3-XXXX，替代 YY/T 1449.3-2016，同时，与 GB/T 12279.1-XXXX，与 GB/T 12279.2-XXXX 共同替代现行标准 GB12279-2008，特申请立项。</p>
<p>范围和主要技术内容</p>	<p>本技术标准适用于经导管植入式人工心脏瓣膜。标准中规定了经导管植入式人工心脏瓣膜的临床前体外评价、临床前体内评价和临床评价的参数和方法；列明了经导管植入式人工心脏瓣膜加工、植入和使用过程可能的风险来源、失效模式，并规定了风险分析、风险评估和风险控制的原则。标准使用者可以根据标准的内容客观有效的评价经导管植入式人工心脏瓣膜的安全有效性。</p>
<p>国内外情况简要说明</p>	<p>作为一种高风险性的医疗器械，国际上对人工心脏瓣膜产品的标准化工作十分重视，在 2021 年对人工心脏瓣膜标准 ISO5840-2015 升级修订为 ISO5840-2021 系列标准，已于 2021 年正式发布。目前，我国现行标准为 GB 12279-2008 《人工心脏瓣膜》，该标准于 2008 年发布实施，已使用了 14 年，期间，人工心脏瓣膜经历了从机械瓣膜到生物瓣膜，再到经导管植入式瓣膜的发展，该标准已经不能适用于现有产品，中检院于 2016 年制定行业标准 YY/T 1449.3-2016 《心血管植入物 人工心脏瓣膜 第 3 部分 经导管介入式人工心脏瓣膜》，2020 年将 ISO 5840-1: 2015，ISO 5840-2:2015 转化为国家标准 GB/T 12279.1-XXXX，与 GB/T 12279.2-XXXX，已上报。现准备将 ISO 5840-3: 2021 《Cardiovascular implants -Cardiac valve prostheses -Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques》转化为 GB/T 12279.3-XXXX，替代 YY/T 1449.3-2016，同时，与 GB/T 12279.1-XXXX，与 GB/T 12279.2-XXXX 共同替代现行标准 GB12279-2008。</p>
<p>有关法律法规和强制性标准的关系</p>	<p>与有关法律法规和强制性标准无冲突。</p>
<p>标准涉及的产品清单</p>	<p>见附件</p>

是否有国家级科研项目支撑	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否	科研项目编号及名称	
是否涉及专利	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否	专利号及名称	
是否由行标或地标转化	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否	行地标标准号及名称	YY/T 1449.3-2016 《心血管植入物 人工心脏瓣膜 第3部分：经导管介入式人工心脏瓣膜》
备注	分委会秘书处于2022年8月30日将该标准立项提案的项目名称、标准性质、适用范围、第一起草单位、主要技术内容发送给分技委会全体委员函审并投票，截止到2022年9月12日，分技委会共26名委员，有26人参与了投票，其中赞成票：26，弃权：0，不赞成0，未投票人数：0。表决结果为通过。		

填写说明：

1. 非必填项说明

- 1) 采用国际标准为“无”时，“采用程度”、“采标号”、“采标名称”无需填写；
- 2) 不采用快速程序，“快速程序代码”无需填写；
- 3) 无国家级科研项目支撑时，“科研项目编号及名称”无需填写；
- 4) 不涉及专利时，“专利号及名称”无需填写；
- 5) 不由行地标转化时，“行地标标准号及名称”无需填写。

2. 其它项均为必填。其中经费预算应包括经费总额、国拨经费、自筹经费的情况，并需说明当国家补助经费达不到预算要求时，能否确保项目按时完成。

3. ICS 代号可从委网站公布的“ICS 分类号”文件中获得，下载地址为：

<http://www.sac.gov.cn/bsdt/xz/201011/P020130408501048214251.pdf>。

4. 备注中必须注明项目投票情况，格式为“技术委员会委员总数/参与投票人数/赞成票数”。

省级质监局申报的项目还应注明与归口技术委员会或归口单位的协调情况。

**心血管植入器械 人工心脏瓣膜 第3部分：
经导管植入式人工心脏瓣膜**

Cardiovascular implants -Cardiac valve prostheses -Part 3: Heart valve substitutes

implanted by transcatheter techniques

(草案)

202×-××-××发布

202×-××-××实施

国家药品监督管理局 发布

目 次

前 言	I
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 缩略语	3
5 基本要求	3
6 器械描述	3
7 设计验证测试和分析/设计确认	5
附录 A	20
附录 B	21
附录 C	23
附录 D	28
附录 E	30
附录 F	31
附录 G	33
附录 H	37

前 言

本标准按照GB/T 1.1—2009给出的规则起草。

本标准的某些内容可能涉及专利，本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

本标准由

本标准起草单位：

本标准主要起草人：

心血管植入器械 人工心脏瓣膜

第3部分：经导管植入式人工心瓣膜

1 范围

本标准适用于作为经导管瓣膜植入的所有器械。

本标准适用于经导管瓣膜及其植入所需的辅助器械的包装和标签要求，以及确定要植入的心脏瓣膜的适当尺寸要求。

本标准建立了通过风险管理验证/确认经导管瓣膜设计和制造的方法。从风险评估中选择适当的验证/确认试验和方法。这些测试包括评估心脏瓣膜及其材料和部件的物理、化学、生物和机械性能。这些测试也可以包括临床前体内评估和成品心脏瓣膜的临床评估。

本标准规定了经导管瓣膜的操作条件和性能要求，有足够的科学和/或临床证据证明其合理性。本标准包括了对预先已存在的人工器械再次植入经导管瓣膜的考虑。（如，瓣中瓣和环中瓣的配置）

2 规范性引用文件

本标准对以下文件的整体或部分进行规范引用，这些引用文件对于本标准的应用是必不可少的。下列文件的整体或部分，对于本标准的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅所注日期的版本适用于本标准。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本标准。

GB/T 12279.1-XXXX 心血管植入物 人工心脏瓣膜 第3部分 经导管植入式人工心脏瓣膜（GB/T 12279.1-XXXX，ISO 5840-1:2015，MOD）

GB/T 16886.2 医疗器械生物评价 第2部分：动物福利要求（GB/T 16886.2-2011，ISO 10993-2:2006）

YY/T 0297 医疗器械临床调查（YY/T 0297-1997，ISO 14155:96，IDT）

YY/T 0640 无源外科植入物 通用要求（YY/T 0640-2008，ISO 14630:2005，IDT）

YY/T 0316 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用（YY/T 0316-2008，ISO 14971:2007，IDT）

IEC 62366(全系列)，医疗器械-易用性工程在医疗器械上的应用

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

在本文件中，适用于 GB/T 12279.1-XXXX 和以下的术语和定义。

ISO 和 IEC 组织在以下网址维护标准化使用的术语数据库：

——ISO 在线浏览平台：<https://www.iso.org/obp>

——IEC 电子百科：<http://www.electropedia.org/>

3.1 急性评估 acute assessment

用于评估手术中和手术后体内安全和性能的即刻结果

注1：在研究期间，进行急性短期评估的所有动物将保持全身麻醉。

3.2 慢性评估 chronic assessment

用于评估动物从麻醉中恢复后的术后体内安全和性能的长期结果

注1：这些研究的终点和持续时间应通过风险分析确定。

3.3 输送路径 delivery approach

用于将植入物输送至植入部位的解剖路径（如，经股动脉、经心尖、经心脏间隔）。

3.4 输送系统 delivery system

用于将植入物输送至植入部位的导管或其他器械系统。

3.5 器械移位 device migration

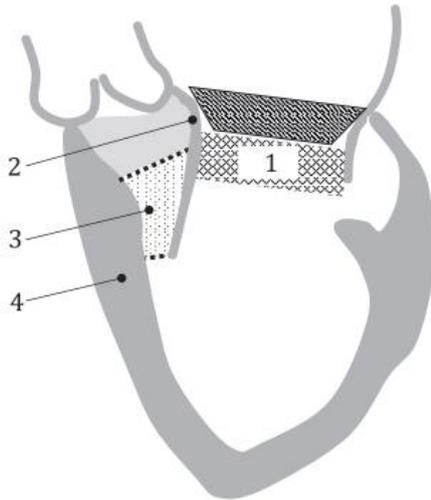
瓣膜从植入部位的最初位置发生的可探测的移动或位移，该移动或位移尚未达到脱落的程度。

3.6 加载/压握 Loading/Crimping

将经导管瓣膜粘接或连接到输送器械上，并折叠瓣膜(即缩小其直径)，以便通过输送系统(3.4) (如导管) 进行插入操作，可在生产过程中或在临床中实施该步骤。

3.7 新左室流出道 Neo-LVOT

原生二尖瓣前叶/经导管二尖瓣植入术 (TMVI) 与室间隔之间的区域，靠近主动脉瓣膜的位置 (见图 1)。



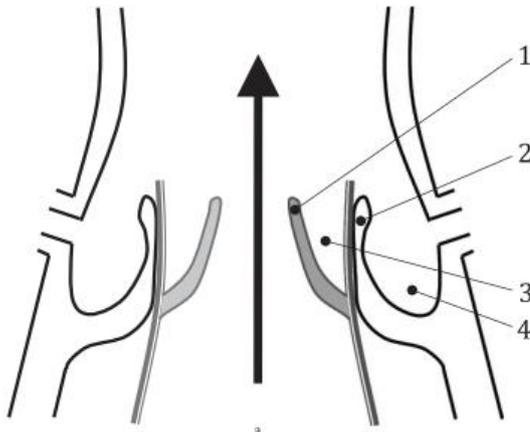
关键

- 1 经导管二尖瓣植入瓣膜
- 2 原生二尖瓣前叶
- 3 新左室流出道
- 4 室间隔

图 1 二尖瓣瓣叶后的新左室流出道形成

3.8 新窦 neo-sinus

植入经导管主动脉瓣瓣叶与原生主动脉瓣瓣/现有生物假体瓣瓣之间的区域(见图 2)。



关键

- 1 经导管主动脉瓣植入瓣叶
- 2 原生主动脉瓣叶

3 新窦

4 原生窦

a 箭头方式指示血流方向

图 2 主动脉瓣叶后的新窦形成

3.9 重新定位 repositioning

通过经导管技术改变部分或完全展开的经导管瓣膜的植入位置,可能需要完全或部分重新回收器械。

3.10 撤除 retrieval

通过经导管技术移除部分或完全展开的经导管瓣膜。

3.11 经导管瓣膜系统 transcatheter heart valve system

植入式经导管器械, 输送系统 (3.4), 附件, 包装, 标签和使用说明书。

3.12 环中瓣

在已存在的成形环中植入经导管瓣膜。

3.13 瓣中瓣

在已有的心脏瓣膜中植入经导管瓣膜。

4 缩略语

下列缩略语适用于本标准。

AE:不良事件

AWT:加速磨损试验

CIP:临床研究计划

COF:径向支撑力

CT:计算机断层扫描

ECG:心电图

EOA:有效瓣口面积

IFU:使用说明书

LA:左心房

LAA:左心耳

LV:左心室

LVOT:左室流出道

MRI:磁共振成像

MR:二尖瓣返流

PMCF:上市后临床随访

PVL:瓣周漏

RMS:均方根

SAE:严重不良事件

TAVI:经导管主动脉瓣植入术

TEE:经食道超声检查

TMVI:经导管二尖瓣植入术

TTE:经胸超声检查

ViV:瓣中瓣

ViR:环中瓣

5 基本要求

见 GB/T 12279.1-XXXX, 条款 5。

6 器械描述

6.1 一般要求

见 GB/T 12279.1-XXXX, 6.1

6.2 预期用途

见 GB/T 12279.1-XXXX, 6.2

6.3 设计输入

6.3.1 操作规范

见 GB/T 12279.1-XXXX, 6.3.1

6.3.2 性能规范

6.3.2.1 一般要求

一般要求见 GB/T 12279.1-XXXX, 6.3.2。经导管系统的具体要求见 6.3.2.2 至 6.3.2.4。经导管二尖瓣植入术的相关信息, 见文献[18]。

6.3.2.2 经导管瓣膜系统

满足经导管瓣膜系统预期性能的设计属性至少应考虑以下因素:

- a) 在透视或其他成像方式下经导管瓣膜系统的可见性;
- b) 在目标人群中的可输送性和可植入性。

6.3.2.3 植入器械

经导管瓣膜的预期性能应包括但不限于:

- a) 一致、准确和安全地装载到输送系统的能力;
- b) 一致、准确和安全地释放的能力;
- c) 安全撤除和/或重新定位的能力(如适用)
- d) 确保有效固定或锚定在植入部位的能力;
- e) 在器械的预期寿命内保持结构和功能完整性的能力;
- f) 与植入部位与解剖结构保持一致或相互作用的能力(如, 在主动脉位置, 可能与冠状动脉开口、二尖瓣前叶和传导系统相互作用; 在二尖瓣位置, 可能与主动脉根部、左心房、左心耳、左室流出道和瓣下结构相互作用的器械);
- g) 与预先植入的器械(如手术瓣膜、环成形环、经导管瓣膜、瓣膜连接的器械)保持一致或相互作用的能力(如适用);
- h) 允许血液前向流动, 可伴有可接受的较小平均压差;
- i) 防止血液反向流动, 可伴有可接受的少量返流(包括瓣周漏);
- j) 抗位移和抗栓塞的能力;
- k) 尽可能减少其所导致的溶血;
- l) 尽可能减少其所导致血栓形成;
- m) 生物相容性;
- n) 植入前在合理的货架期内保持其功能和无菌的能力;
- o) 功能的再现性。

6.3.2.4 输送系统

除附录 D 的要求外, 满足输送系统预期性能的设计属性应包括但不限于以下内容:

- a) 允许经导管瓣膜准确和安全地进入、输送、放置和释放至预定植入部位的能力;
- b) 允许持续安全撤离的能力;
- c) 尽可能减少其所导致的溶血;
- d) 尽可能减少其所导致血栓形成;
- e) 尽可能减少其所导致失血(止血);
- f) 重新回收、重新回撤、重新定位和/或移除经导管瓣膜的能力(如适用);
- g) 抵抗微粒产生的能力。

6.3.3 植入过程

见 GB/T 12279.1-XXXX, 6.3.3。

6.3.4 包装，标签和灭菌

见 GB/T 12279.1-XXXX, 6.3.4。

制造商应在标签方面提供足够的信息和指导，包括植入部位的准备（如球囊瓣膜成形术），经导管瓣膜替代物植入尺寸的选择。制造商还应在标签中提供 MRI 兼容性信息。

附录 A 包含了描述经导管瓣膜系统组件时可能使用的术语列表。

6.4 设计输出

见 GB/T 12279.1-XXXX, 6.4。经导管二尖瓣植入术的相关信息，见文献[18]。

6.5 设计转换（制造、验证、确认）

见 GB/T 12279.1-XXXX, 6.5。

6.6 风险管理

见 GB/T 12279.1-XXXX, 6.6。

附录 B 包含一个经导管瓣膜的风险分析实例，可作为风险分析的基础。

7 设计验证测试和分析/设计确认

7.1 一般要求

应使用体外评估来减少风险分析中所识别的风险。ISO 5840-1:2021, 7.1 提供了适用于所有心脏瓣膜系统的一般要求。本文提供了经导管人工心脏瓣膜的具体注意事项。有关 TMVI 的信息，见文献[18]。

7.2 体外评估

7.2.1 一般要求

应符合 GB/T 12279.1-XXXX, 7.2 的规定。

7.2.2 测试条件，样品选择和报告要求

应符合 GB/T 12279.1-XXXX, 7.2.2 的规定。

对于经导管瓣膜，应按照使用说明书将植入物压握或装载至输送导管内/上并且穿过模拟输送路径进行操作。植入物应保持持续压缩状态一定时间，以模拟预期临床手术中的最恶劣情况。如使用说明书中指明了植入物具有可回收和再定位功能，则应模拟规定的最大允许再入鞘/回收和释放的次数。应证明测试样品与成品器械之间的任何差异的合理性。所选的测试样品应能完全代表植入物、输送系统和附件的所有规格。

7.2.3 材料性能评估

7.2.3.1 一般要求

应符合 GB/T 12279.1-XXXX, 7.2.3 的规定。

7.2.3.2 生物安全性

应符合 GB/T 12279.1-XXXX, 7.2.3.2 的规定。

7.2.3.3 材料和机械性能测试

应符合 GB/T 12279.1-XXXX, 7.2.3.3 的规定。

对于瓣中瓣和环中瓣适应症，应考虑现有假体的材料特性，包括生物瓣瓣叶钙化及其与经导管瓣膜系统材料的相互作用。

7.2.4 流体动力学性能评估

应进行流体动力学测试，以提供经导管瓣膜流体动力学性能的信息。植入物应使用与产品说明书一致的装载和释放步骤展开，然后以适当的方式放置在测试腔中，以模拟器械放置在预期的植入位置。器械应在装载、回收和/或释放之后，夹持固定和测试之前对其进行检查。GB/T 12279.1-XXXX 附录 I 中提供了稳态流测试实施和报告的指导原则，附录 C 中提供了脉动流测试实施和报告的指导原则。对于脉动流测试，应表征脉动测试台的性能，有关脉动测试台表征的指导原则见 C.2.3.2。应对测试系统的测量精度和可重复性进行评价并文件

化。脉动测试台产生的流体动力学波形应合理模拟生理条件。用于产生流体动力学测试结果的典型波形应记录在试验报告中。见文献[27]提供了主动脉和二尖瓣的合理波形特征。

对于经导管主动脉瓣替代物,应进行器械的流体动力学性能测试并与表 1 中提供的最低性能要求进行对比。附录 C 和 C. 2. 4 提供了固定夹具的设计和测试参数的指导原则。对于在表 C. 2 中定义要求的每种结构,每个规格经导管瓣膜替代物应至少测试 3 枚。表 1 提供了主动脉瓣在植入部位释放后不同直径 (mm) 时的最低性能要求。另外,应考虑在挑战情况下的测试,以评估超出一系列预期植入结构时的器械性能(有关经导管主动脉瓣替代物挑战条件的示例可见附录 C 和 C. 2. 4. 4)。

对于经导管二尖瓣替代物,应进行器械的流体动力学性能测试并与表 2 中提供的最低性能要求进行对比。附录 C 和 C. 2. 5 提供了固定夹具的设计和测试参数的指导原则。对于在表 C. 3 中定义要求的每种结构,每个规格经导管瓣膜替代物应至少测试 3 枚。表 2 提供了根据瓣膜不同直径的开口面积 (mm) 对应的最低性能要求。

对于瓣中瓣和环中瓣适应症,应在预先已存在的假体器械典型配置中进行流体动力学测试,以期将器械的流体动力学性能与表 1 和 2 中提供的最低性能要求进行对比。

表 1 和表 2 中所包含的最低性能指标反映了人工心脏瓣膜替代物在测试时应被评估的要求。如某一器械不满足这些最低性能要求,制造商应说明其体外测试结果可接受的合理性。

表 1 和表 2 中的最低体外性能要求,对应于 GB/T 12279. 1-XXXX 中表 3 或表 4 规定的如下标称脉动流条件: 心率= 70 次/min, 模拟心输出量= 5. 0 L/min, 在正常血压条件下的心脏收缩期百分比=35%。这些脉动流条件是基于健康正常成人而得出的,可能并不适用于儿科器械评估(儿科参数见 ISO 5840-1:2021 附录 E)。

表 1 器械最低体外流体动力学性能要求, 主动脉瓣

参数	瓣膜在植入部位的展开直径 mm							
	17	19	21	23	25	27	29	31
EOA/cm ² ≥	0. 7	0. 85	1. 05	1. 25	1. 45	1. 7	1. 95	2. 25
返流百分比 (占前向流量) /% ≤ ^a	20							
^a 在体外测试中, 返流百分比包括关闭量、瓣口泄漏量和瓣周泄漏量。								

表 2 器械最低体外流体动力学性能要求, 二尖瓣

参数	由锚定区域瓣膜直径决定的开口面积					
	mm					
	23	25	27	29	31	≥33
EOA/cm ² ≥ ^a	1. 05	1. 25	1. 45	1. 65	1. 90	2. 15
返流百分比 (占前向流量) /% ≤ ^b	20					
^a 对于测试平均压差≤2 mmHg, 不需计算 EOA。						
^b 在体外测试中, 总返流百分比包括关闭量、瓣口泄漏量和瓣周泄漏量。						

对于经导管的肺动脉瓣和三尖瓣替代物及儿科器械,本文件未提供最低性能要求。但是,制造商应证明器械流体动力学性能的可接受性,测试腔应代表目标患者群体的目标植入部位的关键特征(如顺应性,几何形状,自身瓣膜或预先已存在的假体器械)。

对于所有经导管瓣膜替代物,应按附录 C 和 C. 2. 6 中所述的一系列测试条件进行额外的流体动力学特性测试。

7. 2. 5 结构性能评估

7.2.5.1 一般要求

应符合 GB/T 12279.1-XXXX, 7.2.5 的规定。

7.2.5.2 植入物耐久性评估

应符合 GB/T 12279.1-XXXX, 7.2.5.2 的规定。

对于瓣中瓣和环中瓣适应症, 应在典型的预期配置范围的器械中进行试验。

7.2.5.3 器械结构性组件疲劳评估

见 GB/T 12279.1-XXXX, 7.2.5.3。

7.2.5.4 组件腐蚀评估

见 GB/T 12279.1-XXXX, 7.2.5.4。

对于瓣中瓣和环中瓣适应症, 制造商应从潜在腐蚀角度(如电偶腐蚀、摩擦腐蚀)考虑与预先已存在的器械的所有相互作用。

7.2.6 设计或特定过程测试

7.2.6.1 一般要求

以下设计评估要求应视情况而定。对于认为不适用于特定设计的要求, 应提供理由。根据 YY/T 0663.1, 额外的设计评估要求可能适用。制造商应根据特定器械设计的风险评估结果确定所有适用要求。具体设计评估要求的示例见附录 E。

7.2.6.2 器械抗移位性能

应在模拟操作条件下评估可植入器械保持在目标植入部位(如自身瓣膜或预先已存在的假体)的能力。应考虑释放后形态、在产品规范中规定的释放后尺寸、植入深度、植入部位特征(如自身瓣膜, 钙化程度及分布)和机械性能(如顺应性)的多样性, 并同时考虑周围的解剖结构(如自体瓣叶, 左室流出道)。对于瓣中瓣和环中瓣的适应症, 制造商应考虑在已存在器械下的模拟工作条件以及与已存在器械间潜在移位相关的所有相互作用。适当时, 应考虑 GB/T 12279.1-XXXX 表 3 和 4 中规定的压力条件和其他负载条件。儿童人群建议测试条件见 GB/T 12279.1-XXXX 附录 E 指导原则。

7.2.6.3 植入短缩率(长度相对直径的变化)

制造商应确定植入物在导管装载条件和其释放后达到最大标称直径条件下, 植入物长度的短缩程度。结果应按照占装载长度的百分比记录, 如下所示:

$$P_f = 100 \times (l_c/l_1)$$

其中,

P_f 指短缩率

l_c 指长度变化

l_1 指装载长度

7.2.6.4 抗挤压性能

制造商应确定在产品说明书规定的直径范围内, 由于在预期植入部位施加挤压负载, 支撑结构抵抗永久形变的能力。对于非圆形器械, 应考虑器械的特殊使用情况, 因为器械结构涉及到相适用瓣环的几何结构(如, 与二尖瓣环结构相关的前端与后端的范围或接合处之间的范围)。可通过以下评价完成:

一通过径向载荷抗挤压测试来测量当支撑结构受到均匀的径向压力时抗永久形变的能力;

一通过平板抗挤压测试来测量当支撑结构受到在器械长度上的载荷时沿整个器械的抗永久变形的能力。

7.2.6.5 回缩性能

制造商应确定植入物膨胀后器械直径弹性回缩的程度(器械直径减少的百分比)。选择产品说明书上推荐尺寸时应评估回缩性能。指导原则见 ASTM F2079。

7.2.6.6 径向支撑力

制造商应表征以下过程中的向外力：支撑结构从最大直径压缩至器械说明书中规定的最小压握直径的过程中，抵抗径向压缩的向外力。指导原则见 ASTM F3067。适当时，应考虑多次压握或恢复步骤对器械的影响。对于非对称器械，应考虑周长变化或其他尺寸。

7.2.6.7 慢性外向力

制造商应表征以下过程中的向外力：支撑结构在被径向压缩至器械说明书中规定的最小压握直径后，向最大非约束直径扩张过程中的向外力。指导原则见 ASTM F3067。根据支撑结构设计不同，不同支撑结构区域的慢性外向力有可能不同，应分别评估。适当时，应考虑多次压握或恢复步骤对器械的影响。对于非对称器械，应考虑周长变化或其他尺寸。

7.2.6.8 输送系统设计评估要求

制造商应根据特定输送系统设计和输送方法（如经股、经心尖）的风险评估结果，确定并证明所有适用要求。有关输送系统设计评估要求的信息，见附录 D。

7.2.6.9 可视性

应对使用制造商推荐的成像方式（如荧光透视、MRI、CT、超声心动图），在输送、释放展开和输送系统退出期间/之后对植入器械和输送系统可视性进行评价。有关 TMVI 的信息，见参考文献[18]。对于瓣中瓣和环中瓣适应症，应对现有已存在假体的情况下的植入物和输送系统的可视性进行评价。

7.2.7 器械 MRI 兼容性

应符合 GB/T 12279.1-XXXX 中 7.2.7 的规定。

7.2.8 模拟使用

应符合 GB/T 12279.1-XXXX 中 7.2.8 的规定。

应使用模拟预期使用条件的模型来评估经导管人工心脏瓣膜在预期植入部位的安全、一致和准确释放的能力。该评估包括辅助可植入器械的输送和植入所需的经导管瓣膜系统及所有相关程序步骤的全部要素（见附录 D）。

模型应考虑预期患者的解剖结构的变化对输送路径、预期植入部位以及生理和机械等的影响因素（如温度影响、脉动流、摩擦影响等）。如器械的锚定依赖于与自体解剖结构（如自体瓣叶、瓣环）特定的相互作用，则进行模拟使用评估时应该包含次项测试。此外，如在已有假体器械内再安装经导管人工心脏瓣膜，则模型应考虑已有假体器械的尺寸和生理条件（如钙化）。模拟使用测试还应评估由于瓣膜位置和释放不准确造成的对瓣膜功能的影响以及非预期解剖结构的相互作用（如冠状动脉堵塞、二尖瓣前瓣受阻、左室流出道阻塞、收缩期前向运动、腱索缠绕、瓣中瓣或环中瓣的瓣膜栓塞）。

7.2.9 人为因素与易用性评估

应符合 GB/T 12279.1-XXXX 中 7.2.9 的规定。

7.2.10 植入物血栓形成和溶血可能性评估

应符合 GB/T 12279.1-XXXX 中 7.2.10 的规定。对于经导管瓣膜，应评估人工心脏瓣膜邻近区域（如新窦、新左室流出道、流入及流出端）以及在瓣膜、瓣叶连接处及瓣叶瓣尖的紧邻区域。

7.3 临床前体内评价

7.3.1 总则

应考虑 YY/T 0640 的通用要求。

7.3.2 总体要求

对新的或改进的经导管瓣膜系统应进行系统的临床前体内测试来证明人工心脏瓣膜的安全性和有效性。对已建立临床病史的人工心脏瓣膜系统进行设计变更，应充分证明临床前体内评估的可被免除或缩减。

临床前体内试验的设计方案应基于风险评估和适当的指导文件。该程序可能涉及不同的动物和植入时间以说明风险评估中识别的关键问题。

临床前体内评价：

- a) 评价经导管人工心脏瓣膜的血流动力学性能；
 - b) 评价经导管瓣膜系统的输送、释放和植入过程以及成像特征。
- 评价的所有易用性特征应与 IEC 62366（所有章节）的要求完全一致。应考虑但不限于以下项目：
- 1) 易用性，包括输送系统的操作特性（如推送性、追踪性）；
 - 2) 相对于血流方向的瓣膜取向（注意器械成角、弯曲、扭结）；
 - 3) 植入后经导管瓣膜的形态和结构组件的改变；
 - 4) 成像特征；
 - 5) 人工心脏瓣膜移位或脱落；
 - 6) 与周围解剖组织（如瓣叶、瓣环、瓣膜下结构等）的相互作用；
 - 7) 如适用，人工心脏瓣膜释放、回收、回撤、再释放和/或移除的能力；
- c) 评估人工心脏瓣膜的体内反应。应考虑但不限于以下项目：
 - 1) 愈合特征（如血管翳形成、组织增生）；
 - 2) 植入后形状和结构组件的变化（如器械成角、弯曲、扭结）对血流动力学的影响；
 - 3) 溶血；
 - 4) 血栓形成；
 - 5) 来自植入部位、输送器械或人工心脏瓣膜材料的脱落；
 - 6) 人工心脏瓣膜移位或脱落；
 - 7) 生物学反应（如发炎、钙化、血栓形成、排异以及其它未预期的与组织的相互作用）；
 - 8) 与周围解剖组织（如瓣叶、瓣环、瓣膜下结构等）的相互作用；
 - 9) 瓣膜结构退化或非结构性功能障碍；
 - d) 应使用最终设计成品的经导管瓣膜系统。适当时，系统应按照和预期临床使用相同的程序进行器械准备、释放、回收、回撤、重新定位和/或移除以及成像。也应考虑最大许可准备步骤的影响（如最长的灭菌周期、最长的压握时间、最多的压握次数、植入物维持在压握状态的最长时间、器械规范中显示的最多回收和重新定位次数）：
 - 1) 如需要，可进行辅助性研究以评价独特的器械设计和输送特性；
 - 2) 制造商应说明对需要植入动物模型中的器械或系统进行任何修改的合理性，并说明修改对结果的影响；
 - e) 对经导管人工心脏瓣膜系统在预期使用位置（如主动脉瓣、二尖瓣、肺动脉瓣）进行研究；如因动物物种特殊的解剖特性或非疾病动物模型的使用使得经导管人工心脏瓣膜无法在预期使用部位进行评价，需提供使用替代植入部位或替代植入操作手段的合理说明。
 - f) 对照组应与试验组应具有同等的人工瓣膜尺寸，并在完全相同的解剖和生理条件下进行试验；如使用的瓣膜尺寸不相同，制造商应提供充分的理由。
 - g) 由有相关经验和知识的试验机构按照适当的质量标准来执行（如良好的实验室规范）；
 - h) 动物福利应符合 ISO 10993-2 要求。

7.3.3 方法

附录 F 提供了临床前体内评估的实施指南和一系列可用于解释相关问题的测试。这些研究的目的在于尽可能相似地模仿经导管瓣膜系统的临床使用和血流动力学性能（输送、释放、成像和测试人工瓣膜）。一般认为瓣膜植入后出现的不良事件（AE）可能归因于植入的瓣膜、手术过程、和/或瓣膜植入的环境，包括它们之间的相互影响。因此，应仔细分析并解释瓣膜植入过程中或植入后发生的严重不良事件（SAE），以识别不良事件的原因。

研究者宜尽可能控制实验变量(如:动物物种、性别及年龄)。应在拟用于临床试验的解剖位置上评估测试介入瓣。发生与瓣膜系统无关的围手术期并发症(如心内膜炎)的动物可被剔除出实验动物组,但应报告。

用于植入实验的动物数量和参照人工心脏瓣膜应基于风险管理评估说明每项测试的合理性。

对于长期动物实验。应根据实验研究的参数说明具体的动物观察期限的合理性。新器械(如新的结构设计或新的血液接触材料)则需要设计更长的观察期限(不少于140天)。小于140天的最短观察时间可适用于评价现有经导管主动脉瓣膜系统的微小变更,如愈合研究。任何少于140天的临床前研究都需要有足够的理由来解释为何没有尝试更长的生存率观察。

对于存活率研究,应进行尸检(如大体检查、放射学检查、组织学检查),重点关注检查器械完整性和输送系统/器械相关病理学。报告应包括所有进入研究实验的动物的信息。

报告应至少包括以下方面:

- a) 对最终器械和系统设计的在体内评估;
- b) 任何可检测到的病理学影响,包括但不限于:移位或栓塞;瓣周漏;与流向相关的瓣膜定位,记录成角,弯曲或扭结的出现;植入后结构组件的形态变化;血栓栓塞现象;血管翳形成;与经导管瓣膜相关和/或主要器官的组织破坏和/或炎症反应;
- c) 所有大体(宏观、微观或射线图像)可检测的经导管瓣膜结构性改变,以及输送系统的大体检查(如损伤、支撑结构断裂、材料降解、形态或尺寸变化);
- d) 在术前、在观察期间选取适当间隔点及在终点时进行多次血液分析,以评价溶血、血常规和临床血生化参数;
- e) 输送和释放特征,包括但不限于易用性、操作特征、成像、尺寸测量技术、释放、可回收性、回撤性、重新定位性和/或再释放(如适用);
- f) 评价相同动物在某个心脏输出范围内(如 $2.5\text{ L/min}\sim 6.0\text{ L/min}$)的血流动力学性能;
- g) 不良事件(如心肌梗死、严重心律失常、感染、栓塞、严重瓣周漏);
- h) 任何其他系统或手术相关的并发症或事件。

7.3.4 测试报告

执行临床前体内试验的实验室应根据原始研究方案出具测试报告,该报告应包括:

- a) 在手术中使用的每个系统组件(输送系统,经导管瓣膜和其他辅助器械)的识别(产品描述、序列号和其他适当标识);
- b) 详细描述使用的动物模型、使用该模型的理由。每只动物的术前评价记录应包括动物的性别、体重、年龄及健康状况;
- c) 描述成像技术、植入过程,包括输送、释放和尺寸测量技术、瓣膜位置和其他术中困难;
- d) 描述每只动物术前术后的临床过程,包括临床观察,用药及处理不良事件的干预措施;描述使用的抗凝或抗血小板药物、治疗方案以及治疗性的监护方法(如适用);
- e) 任何与方案的偏离或修正及其意义;
- f) 研究者的姓名及其单位,以及植入操作人员的信息和该实验室进行人工心脏瓣膜植入和动物护理经验的信息;
- g) 数据的解释说明,包括实验动物和对照动物之间结果的比较,以及和经导管瓣膜系统的预期临床安全性和使用性能相关的建议;
- h) 对于存活率研究,研究病理报告应包括每个植入的人工心脏瓣膜的大体和放射学检查以及组织病理学发现,包括器械和周围组织的大体解剖照片;
- i) 对于存活率研究,研究中每只动物的详细完整尸检报告,包括全身评估,包括血栓

栓塞或任何其他预期的由心脏瓣膜替代物引起的不良反应等；

j) 调查过程中所有动物产生的所有数据摘要。特别是，附件 E 所述评估发生的严重不良事件，以及与方案的偏差及其重要性，应予以处理。

7.4 临床调查

7.4.1 概述

临床调查应根据 YY/T 0640 和 YY/T 0297 来进行。应对新的经导管瓣膜系统开展开展临床调查，扩大现有系统的使用适应症（如低风险人群、瓣中瓣、环中瓣）。对于现有经导管瓣膜系统的改进，如根据风险分析确定不需要进行临床研究，则应提供安全性和有效性的科学依据。对于临床证明良好的心脏瓣膜替代品的微小设计修改，制造商应证明临床研究的免除或缩减是合理的。

对于可能影响安全性和有效性的已上市器械的设计变更，建议进行临床研究（如，新型血液接触材料、改变流动特性的变化或血流动力学，影响瓣膜机械负荷的变化）。临床研究设计，应根据设计变更/器械的风险分析，确定样本量和端点评估中的修改。

临床研究应旨在评估经导管瓣膜系统的预期用途。研究应包括对与使用经导管瓣膜系统和手术风险相关的不良事件的评估。临床研究应包括特定数量受试者的术前、围手术期和随访数据，每个受试者都有适合器械及其预期用途的随访数据。临床研究计划的设计应提供可接受的安全性和有效性的实质性证据，以支持器械的预期标签宣称。

临床计划的阶段通常包括预研阶段（如，首次人体或可行性研究）、确证阶段（支持市场批准的研究）和上市后阶段。人道主义使用（如同情性使用、紧急使用、特殊用途）是一个单独的过程，不被视为临床方案的一部分。接受人道主义用途的新型器械的一系列患者不得用作任何临床研究的替代。在开始确证性的临床研究之前，应考虑进行试验阶段研究，以提供有关临床安全性和器械性能的初始信息。如不进行试验阶段的研究，应提供科学的理由。从试验阶段获得的信息可用于优化经导管瓣膜系统和患者选择，然后在进一步临床前试验后开始更大规模的临床研究。

确证性临床研究的设计应确保：

- a) 存在明确的临床相关问题；
- b) 考虑到可用的替代方案和护理标准，患者可接受的风险收益水平；
- c) 回答临床问题的适当研究设计，包括明确的患者群体、研究终点和持续时间。

关键试验的随机研究设计应考虑以下原因：

- a) 伦理考虑可能需要与科学合理的替代治疗或护理标准进行头对头比较；
- b) 随机试验提供最高质量的科学证据，并尽量减少偏见；
- c) 随机试验结果可能促进有效治疗的采用。

临床研究作为市场认可的基础，应该有足够的数据来支持安全性和有效性。这些研究应包括统计方法、具体的纳入/排除标准、使用公认的终点定义、严格的病例报告表信息收集方法、严格的数据收集监控系统、明确的随访问隔以及研究人群的完整随访。

瓣中瓣/环中瓣的临床研究可以是对特定适应症的单独评估，也可以作为更大规模临床研究的一部分。对于评估瓣中瓣/环中瓣适应症的临床调查，方案应具体说明失败假体的位置和尺寸。方案中还应明确指出哪些类型的预先植入的假体应排除在调查之外。

7.4.2 研究注意事项

在特定临床手术中使用医疗器械的决定要求将剩余风险与手术的预期疗效或替代手术的风险和预期疗效相平衡（应符合 YY/T 0316 的规定）。

对于经导管瓣膜系统，应测量血流动力学性能和与器械或手术直接相关的不良事件，以评估风险（如冠状动脉阻塞、左室流出道阻塞）。血流动力学和临床性能（包括不良事件）也可能取决于器械本身以外的因素，包括：

- a) 患者的合并症；
- b) 潜在的病理过程及其是否继续发展；
- c) 功能改善程度是否足以防止心功能的进行性恶化；
- d) 输送技术因素，血管通路选择和植入；
- e) 对可用尺寸和/或形状配置的适当选择；
- f) 对血流动力学的不良影响。

有关不良事件的更多信息，见附录 G。

影像学评估是临床研究的一个重要方面，用于患者选择、器械放置、避免手术并发症和患者随访。为确保最佳的解剖评估、器械位置和功能评估，多种成像模式（如 TEE、TTE、CT、MRI、荧光透视、正电子发射断层扫描（PET））可加强评估，并应在适用时使用（另见附录 H）。在执行这些成像手术时，应遵循专业协会的最新成像指南，以确保图像质量。临床现场培训和认证应在注册前与独立核心实验室合作进行（见参考文献[23]）。应规定并证实成像随访时间点，且应按照临床研究计划的规定完成随访。

临床研究计划应明确规定研究目标，并规定安全性和有效性终点（见附录 G 和 GB/T 12279.1-XXXX，附录 L）。临床研究计划应根据附录 G 和已公布的定义规定预期研究的相关不良事件，包括器械和/或手术相关不良事件。结果测量的定义应与本文件中描述一致，以允许心脏瓣膜系统的可比性。研究设计应包括预先规定的统计分析计划和成功标准（如，新器械应不低于护理标准）。

研究应采取措施尽量减少偏倚。研究设计可能会因评估目的和/或技术（新技术与完善器械的改进）而有所不同。研究人群应代表预期上市后患者人群，包括病因和病理学。此外，研究应设计确保收集所有参与研究的受试者的所有临床研究计划规定的随访信息，除非受试者明确撤回知情同意书。对于撤回知情同意书的患者，在撤回时随访结束。但是，根据当地法律要求，可能会要求获得额外的后续行动。

制造商负责确保收集适当的信息。研究设计应符合临床研究计划的目标。对于既定研究，临床研究计划和数据收集表格应在各机构和研究人员之间进行标准化。

研究监督应按照 YY/T 0297 进行。为确保患者安全，应制定安全监督计划。研究监督应由独立的数据安全监督委员会（DSMB）提供，用于评估患者安全性和临床研究计划的依从性。监督委员会有权提出支持或反对继续研究的建议。应使用独立的临床事件裁决委员会根据预先制定的标准对事件进行分类。对于试验阶段（多中心实施）研究中可能存在实验室间差异的结果，建议使用核心实验室，确证研究需要核心实验室。

取出植入物分析是器械评估的重要组成部分。在尸检时移植或获得的器械应由独立的心血管病理学家进行评估。应根据临床研究计划报告分析结果，包括器械原位和取出植入物后的手术或尸检照片。临床试验报告应包括取出植入物病理学方案，包括由独立心脏病理学家进行评估的详细说明（包括手术或尸检照片）以及将取出植入器械返还制造商的说明（如适用）。在可行的情况下，应进行适当的功能、成像和组织病理学检查。在受试者死亡的情况下，可通过尸检获得有关植入器械的有价值信息，应尽可能鼓励进行尸检。

以下注意事项适用于试验阶段研究：

- a) 试验阶段的研究本质上是探索性的，可能不需要预先规定的统计假设。由于受试者和参与临床研究的人数较少，对研究结果及其普遍性的有力解释通常受到限制；
- b) 患者选择应由包括至少一名非冲突医生的心脏团队实施（根据相关伦理委员会的标准）；
- c) 同意过程应告知受试者研究的试验阶段性质和替代方案，包括其他批准上市的器械；
- d) 入组率限制（如，在每名患者治疗后和下一名患者治疗前评估急性结果）；
- e) 临床事件委员会（CEC）应用于判定不良事件；

- f) 研究安全性监督应由数据安全监督委员会 (DSMB) 或独立医学评审员执行;
- g) 根据研究结果重新评估风险/受益。

7.4.3 研究终点

主要和次要研究终点的选择和时间应取决于研究目标、疾病、患者群体、技术、术后医疗治疗 (如心力衰竭治疗、抗血栓药物) 和预期风险。终点应包括安全性和有效性, 如与时间相关的瓣膜安全性、生活质量、症状和功能状态、器械和手术成功效。其他三级或描述性终点应考虑与技术的相关性。标准 GB/T 12279.1-XXXX, 附录 L 提供了经导管瓣膜系统临床研究终点选择和时间安排的进一步建议。

7.4.4 伦理考虑

尽管新型经导管瓣膜系统可能已经在体外、计算机模拟和动物植入中进行了广泛的测试, 但人体研究是必不可少的, 对患者来说, 尤其是在首次人体研究中, 风险很大。患病的人类心脏在结构和功能上与健康或患病的动物心脏不同。此外, 植入该器械的研究人员将受到学习曲线的影响。即使类似的器械先前已经成功植入, 但进入路径、释放和/或锚定技术的差异可能会带来不可预见的危险。

选择病人接受新技术的第一次植入物, 制造商和研究人员都要承担责任, 并提出重要的伦理问题。对即将植入新器械的客观且熟练的研究者的选择同样重要。监管机构或其他组织已就利益冲突提供了相关指导 (见参考文献[20])。制造商不得向机构或调查人员提供植入器械的经济奖励。根据 YY/T 0297, 对患者参与临床研究的费用的补偿应限制在适当的数额内, 不得过大, 以鼓励患者参与。

注: 适用国家法规。

关于机构和研究者选择考虑的更多细节, 另见 7.4.5。试验阶段和确证研究都应获得伦理委员会/机构审查委员会的批准。

7.4.5 确证研究: 受试者和研究者的分布

临床试验应当在有适当设施条件、病例数量和病例组合的机构进行, 并由具有适当经验、技能和培训的试验人员进行。重点应放在多学科心脏团队方法上 (见参考文献[24]和[26])。临床研究的设计应包括足够的受试者、研究者和机构, 以代表预期的患者和使用者群体。设计应考虑包括疾病病因、疾病严重程度、性别、年龄 (如成人、儿科) 和其他特殊患者群体 (视情况而定) 等方面, 并说明理由。应选择上述机构, 以确保足够的患者注册人数以利于临床经验和器械接触的传播, 同时允许合理的学习曲线。此外, 还应考虑并说明基于预期患者或使用人群的地理分布的护理标准或患者结果的任何预期差异。临床研究计划应说明并证明计划的机构数量 (包括地理分布)、每个中心受试者的最大数量、每个机构研究者的最大数量以及目标患者群体。

与选择机构和临床研究者相关的标准应包括:

一 机构:

- a) 机构分布合理;
- b) 访问特定的患者群体;
- c) 具有本地或中央机构审查委员会 (IRB) /伦理委员会 (EC);
- d) 合格的中心, 遵循专业协会联合发布的关于运营商和机构要求的指南 (见参考文献 [26]);
- e) 多学科心脏团队参与患者选择, 包括至少一名非冲突医生;
- f) 专家级成像及认可的运营商和设施 (另见附录 H);
- g) 与数据收集或研究协调相关的合适研究协调员和其他行政人员;
- h) 充足的资源 (如设施和设备、安保和储存、监控器和附加器械的工作空间);

i) 符合良好临床实践 (GCP), 包括但不限于: 研究开始前的监管机构和 IRB/EC 批准; 所有研究对象的适当同意; 临床研究方案的依从性, 任何偏差得到适当批准或记录; 适当的不良事件报告; 以及适当的器械问责;

j) 临床研究经验;

k) 以往监管检查的可接受结果。

一 临床研究人员:

a) 学历、培训 (制造商或医学专家)、相关经验;

注: 可满足监管要求。

b) 继续招募患者并进行长期准确随访的动机;

c) 有临床研究经验;

d) 避免竞争性研究 (如, 避免选择、引导偏见);

e) 尽量减少潜在的利益冲突; 如与制造商存在实质性的利益冲突, 则应对此类冲突进行管理, 这应包括 (但不仅限于) 考虑使用无冲突的医生进行患者招募、知情同意和报告 (见参考文献[10]和[20])。

7.4.6 统计因素, 包括样本量和持续时间

制造商负责选择和证明使用的具体统计方法。临床研究的规模、范围和设计应基于:

a) 器械的预期用途;

b) 风险分析结果;

c) 待评估的措施;

d) 预期临床结果。

一个前瞻性随机对照试验, 评估优势或非劣势, 视情况而定, 可以考虑尽量减少偏差。根据临床研究的范围和目标, 其他设计可能是合适的。

在特定临床手术中使用医疗器械的决定要求将剩余风险与手术的预期疗效相平衡, 并与替代手术的风险和预期疗效相比较 (见 YY/T 0316)。如市场上有可比较器械, 研究对照组可以是可比较器械或另一个有效的对照物, 如手术或药物治疗。如市场上没有可比较器械, 则应使用随机对照的方法, 与具有确定临床病史的适当的阴性对照物进行比较。如研究采用非劣效性设计, 则非劣效性界限应合理, 并在可行的范围内, 基于可比较器械的历史数据。

对于确证研究 (单臂或同期对照), 样本量应合理, 并应足以评估预期人群中经导管瓣膜系统的安全性和性能或有效性终点。应使用标准统计方法计算最小样本量, 并事先规定适当的 1 类错误和功效。样本量的考虑还应考虑到护理标准和可用的安全性和性能或有效性数据 (包括上市后或已公布的数据), 以及类似预期用途的相关疗法。

对于新的经导管瓣膜系统, 在具有可接受手术风险的人群中, 样本量应包括每个指定瓣膜位置至少 150 名患者, 每个患者计划至少研究 1 年 (需了解, 在 1 年之前发生的死亡被纳入 1 年随访分析)。此外, 上市前评估晚期不良事件 (如血栓栓塞、瓣膜血栓、出血和感染性心内膜炎) 至少需要 400 个患者年的数据。通过对 150 名患者进行 1 年以上的进一步上市前随访或登记更多患者, 可以达到 400 患者-年的标准。对于预期事件率较低的临床研究, 相关的患者年随访可能来自表 3 (如, 1%/年事件发生率至少 972 个随访年), 这与外科心脏瓣膜置换器械的样本量要求一致 (见 GB/T 12279.1-XXXX, 7.4.6.2)。

如要研究的人群是罕见疾病人群或不具有可接受的风险, 无法进行适当的治疗 (如医疗、外科、介入), 则可以根据考虑到预期风险-受益情况的稳健统计分析, 证明较小的样本量是合理的。批准的使用适应症应与从研究患者获得的证据一致。偏离建议的 400 患者年样本量应充分证明。下表 3 提供了一系列样本量, 排除了预期不良事件率的两倍。

表 3 排除线性化事件率所需的患者年数, 线性化事件率是 80%功效下预期事件率的两倍

预期不良事件发生率 (%每年)	不良事件排除率 (H0) (无效假设, H0), %每年	病人年数
1.0	2.0	972
2.0	4.0	486
2,4	4.8	400
3.0	6.0	324
4.0	8.0	243
5.0	10.0	194
6.0	12.0	162
7.0	14.0	139
8.0	16.0	122
9.0	18.0	108
10.0	20.0	97

注：收集 400 患者年数据的建议基于以下考虑：使用无效假设，即实际不良事件发生率是目前类似器械可接受的事件发生率的两倍（见参考文献[14]），单侧一类错误的概率为 5%，二类错误的概率为 20%（功效=80%），样本量（以病人年为单位）确定为 $9.72/CR$ ，其中 CR 是目前认为类似器械可接受的并发症发生率。如，要检测 2.4%/年或更高的 CR，需要 $9.72/0.024=400$ 个患者年（见参考文献[15]和[12]）。

当在特殊适应症、罕见疾病或不太常见的患者群体（如儿童、成人先天性）中使用器械时，可采用较小的样本量和较短的上市前随访时间，但应根据疾病流行率、未满足的临床需求和风险/受益考虑来确定和证明。然而，这一理由不适用于上述器械的任何上市后临床随访活动。

除上述要求外，临床研究方案还应规定研究的总持续时间，包括上市后可能继续进行的长期患者随访（另见 7.4.9.6）。研究持续时间应根据风险评估确定的特定研究目的、预期应用、测量结果以及（如相关）器械改进类型。预期应用包括该器械预期用于的疾病和人群，包括在没有该器械的情况下该人群的预期生存率和使用可用的比较物治疗的患者的生存率。

7.4.7 患者选择标准

应明确确定患者选择的纳入和排除标准。应指定预期患者人群，并证明预期人群与研究人群之间的任何显著差异是合理的。这项研究应只包括那些愿意且有能力参与随访要求的患者。建议将每位患者提交给中央资格委员会，以评估其是否适合入组。

在制定纳入和排除标准时，应考虑以下方面，以确保治疗的预期益处大于受试者的风险：

- a) 患者人口统计（如年龄、性别）；
- b) 疾病病因（如狭窄、原发性或继发性返流）；
- c) 瓣膜疾病的严重程度；
- d) 有症状与无症状患者；
- e) 手术发病率或死亡率的预测风险（如 STS 评分、EuroSCORE II）；
- f) 合并症（如心肌梗死、其他瓣膜疾病、冠状动脉或外周动脉疾病、房间隔缺损、卵圆孔未闭、既往感染性心内膜炎、风湿性心脏病、退行性神经系统疾病、虚弱、既往心脏干预、既往中风或全身性栓塞、慢性肾病、血液病和慢性肺病）；
- g) 心室功能和心室大小（如射血分数、收缩/舒张尺寸或容积）；
- h) 血流动力学稳定性（如机械循环辅助器械、肌力支持）；
- i) 手术状态（如选择性、紧急、紧急、抢救）；
- j) 对术中/术后抗凝或抗血小板方案的耐受性；
- k) 预期寿命；

1) 器械/手术的特定解剖学考虑 (如瓣膜大小、钙化、先天性异常、进入部位条件、器械放置位置、耐受 TEE 的能力);

m) 潜在患者假体错配;

n) 获得足够的后续治疗 (所有类型的物理和药物治疗)。

7.4.8 预防瓣膜血栓形成

预防瓣膜血栓形成和血栓栓塞并发症的方法应记录在临床研究计划中,并记录在 CRF 中。除了抗血栓和/或抗血小板药物治疗的细节 (如适用,包括 INR 范围),该方法还应包括为检测亚临床瓣膜血栓而进行的任何研究细节和结果,作为选择适当药物治疗的基础。

7.4.9 临床数据要求

7.4.9.1 概述

应按照 YY/T 0297 的要求记录研究中所有受试者的临床数据,包括不良事件。应考虑收集和分析现场报告数据与核心实验室裁决数据,并提供适当的理由。

7.4.9.2 基线

应收集以下数据:

a) 患者人口统计 (如年龄、性别);

b) 基线信息 (如体重、身高、血压);

c) 合并症 (如肝脏、肾脏和肺部疾病、药物滥用、吸烟史、糖尿病、高血压和高胆固醇血症);

d) 心血管诊断 (如瓣膜病变和病因) 和并发的心血管疾病 (如心力衰竭、心肌病、动脉瘤、脑血管疾病、外周血管疾病、冠状动脉疾病、心内膜炎史、血栓栓塞史、既往心肌梗死) 和心律;

e) 纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级和相关胸外科医师学会预测死亡率风险 (STS-PROM) 评分或欧洲心脏手术风险评估逻辑系统 (EuroSCORE II), 或两者兼有 (建议所有受试者使用 STS 评分)。虚弱和生活质量指标和/或运动耐力测试也应考虑在内;

f) 既往相关干预措施 [如冠状动脉搭桥术、冠状动脉血管成形术、经皮瓣膜成形术 (部位)、手术瓣膜成形术 (部位)、瓣膜修复术 (部位)、既往心脏瓣膜植入术 (类型、大小和部位)、根部重建、外周血管干预措施];

g) 超声心动图和其他相关成像数据, 以提供心脏血流动力学、几何和功能信息 (如心室功能), 描述病变瓣膜或失败假体/修复的特征, 并评估植入部位和环腔大小 (见附录 H 和 ISO 5840-1:2021, 附录 G);

h) 相关影像资料用于评估入路和输送方式;

i) 血液测试以评估肝脏、心脏和肾脏状况以及血液学/凝血状况。如认为上述任何数据不适用, 应提供理由。

7.4.9.3 围手术期数据

应收集以下数据:

a) 研究者姓名;

b) 操作时间 (如手术室进出时间、进入现场进出时间、住院时间);

c) 手术日期/时间;

d) 手术室类型 (如手术室、混合室、心导管实验室);

e) 麻醉方法 (如全身、局部、清醒镇静);

f) 药物, 包括开始/停止日期、剂量、变化、变化理由 (如抗血栓方案、肌力、抗生素预防);

g) 手术器械清单 (如导丝、导管、导管/扩张器、栓塞保护器械);

h) 使用的监测器械清单 (如动脉导管、肺动脉导管、脉搏血氧测定仪);

- i) 机械循环辅助器械（如术前、术中、术后）和相关参数（如 ACT、核心体温、体外循环时间、肌力支持、心脏停搏时间）；
- j) 成像方式（如荧光透视、TEE、TTE、CT），包括荧光透视时间和总辐射剂量（见 IAEA RS-g-1.5）；
- k) 原诊断的任何变化；
- l) 经导管瓣膜系统（如类型、型号、尺寸和序列号）；
- m) 任何伴随的干预或手术（如经皮冠状动脉介入治疗（PCI））；
- n) 手术要素，包括任何辅助手术（如预扩张、后扩张、造影剂容量、栓塞保护、快速起搏）；
- o) 进入部位和技术（如胸骨切开术、开胸术、经股动脉、经心尖）；
- p) 植入部位和环腔大小的评估，或患者的其他相关尺寸测量；
- q) 植入位置（如主动脉、二尖瓣、肺动脉、三尖瓣）以及与周围心脏结构（如瓣叶、组织环）相关的精确解剖植入位置；
- r) 尺寸、类型、植入日期、患者假体不匹配（PPM）的存在，以及先前植入的瓣膜-瓣膜/环程序假体的失效模式；
- s) 评估操作、可视化、展开、定向、植入位置和输送系统的插入/退出（如适用）；
- t) 重新回收以期准确定位的次数；
- u) 手术并发症，包括急性干预（如外周血管介入、冠状动脉阻塞、急性瓣膜置换、转外科手术）；
- v) 通过超声心动图和/或临床研究方案中定义的其他相关成像和血流动力学模式评估经导管瓣膜功能和瓣膜几何结构。至少应记录压力梯度和返流程度；
- w) 术后进行的血液检查（如全血计数、肾脏状况、心肌酶）。如认为上述任何数据不适用，应提供理由。

7.4.9.4 随访资料

根据临床研究方案所定义，随访数据应在大约 30 天内收集，应在 3 个月至 6 个月之间至少某一特定时间点、一年、其后每年一次收集随访数据，直到研究完成。建议对病人进行体格检查。以下评价应在所有的随访评估中进行，除非通过充分的风险分析能证明减少随访次数的合理性。根据试验的设计可适当增加数据收集次数。

注：增加随访间隔，对于记录早期或长期瓣膜结构性或非结构性功能障碍是适宜的。

应收集以下数据：

- a) 进行随访的日期、方法（亲自、电话）、地点和专业医护人员类型（如研究者、初级保健医生、护士）；
- b) 体检结果，包括需要报告的具体参数；
- c) 纽约心脏病协会心功能分级和健康相关生活质量指标；
- d) 功能评估（如 6 分钟步行试验， VO_2 峰值）；
- e) 器械评估（如结构完整性、血栓沉积）；见附录 H；所有患者的选择标准应记录在临床研究计划中；
 - 1) 对于经导管主动脉瓣的预研究和关键性研究，应在前 3 个月内对所有患者或定义明确且科学合理的子集进行假体增强 CT 成像研究；
 - 2) 对于经导管二尖瓣的预研究和关键性研究，应在前 3 个月内对所有患者进行 TEE 研究；
- f) 多普勒超声心动图或其他相关方法评估血流动力学（所选方法应与连续研究一致，见 ISO 5840-1:2021，附录 G）；
- g) 心率、节律及传导异常；

- h) 溶血试验（如血浆游离血红蛋白）；可能需要其他血液试验；溶血性贫血应报告为非结构性瓣膜功能障碍；
- i) 抗凝和/或抗血小板治疗状态和持续时间（如 INR 史）；
- j) 心血管药物（如心力衰竭药物、抗血栓方案和抗心律失常药物），包括开始/停止日期、剂量、变化和变化理由；建议在其他药物上也收集这些信息；
- k) 附录 G 中规定的不良事件；
- l) 伴随治疗，可以包括心脏辅助和需要起搏；
- m) 再干预的日期和原因（如手术、经皮、ViV）；
- n) 死亡日期和原因；
- o) 取出植入物分析和尸检报告（如进行）；取出植入物分析应包括组织学评估，以记录血栓和/或纤维组织的程度（如瓣叶上存在）；见参考文献[25]；尸检报告应包括血栓栓塞造成的器官损害的任何证据。

如认为上述任何数据不适用，应提供理由。

7.4.9.5 临床调查分析和报告

临床研究报告应符合 YY/T 0297。临床研究报告应包括所有计划手术患者的信息（意向性治疗人群）。对于随机研究，研究组应包括所有参与随机化的患者，即使未接受植入手术的患者也应包括在内。应对实际接受植入手术的患者进行额外分析（另见附录 H 和 ISO 5840-1:2021，附录 L）。应为随机接受植入但实际未植入的患者提供理由。

在开始时，临床研究应在适用的临床试验网站上注册，并报告后续结果，包括披露阳性和阴性结果。对于上市前和上市后的研究，应遵循以下原则：

- a) 报告应说明随访完成的百分比、患者随访丢失的原因，并提供患者随访的总年数，以便对不良事件进行线性化率计算；
- b) 如在随访期间进行了检查（如超声），则应说明接受调查的患者百分比及如何选择的理由；
- c) 应尽力查明死因，包括如患者在别处死亡，应与当地医生联系，获取死亡前不久进行的任何调查的细节，以及尸检数据和取出植入物数据（如有）；仅依靠国家医疗保健数据库来记录已经发生的死亡是不够的；高比例的不明死因可能会引起与器械相关死亡的质疑。

7.4.9.6 上市后临床随访

为了获取不常见或未预料到的不良事件、与时间有关的不良事件（如结构恶化、对心脏解剖结构的不良影响）和长期表现的数据，延长上市后的随访时间至关重要。

上市前临床研究中包括的初始患者队列应在上市后继续跟踪。这些患者是长期有效数据的最佳来源，因为他们在术前和围手术期进行了广泛的研究，并有完整的记录，而且可以计算总死亡率和不良事件率。将个别病人从长期随访中剔除的原因应是合理的，并记录在案。为便于延长随访时间并避免患者再次签署知情同意书，应在初始临床研究同意时获得知情同意书，其中应包括上市后阶段计划随访时间的详细信息。

对于确证研究队列，应在植入后至少 10 年进行进一步随访，终点设计基于风险评估和器械声明。10 年的植入后研究应收集安全性、性能和有效性数据（如死亡、死亡原因、中风、血栓栓塞、生活质量、瓣膜再干预）。在某些情况下，10 年随访可能不可行（如高危患者、老年人），则随访时间应合理。

除了最初的确证研究患者队列，从其他患者和代表真实世界临床环境患者那处获得临床数据可能也是合适的。如进行了这项研究，那么这项研究将与市场后临床随访（PMCF）研究中前瞻性登记的患者一起进行，并采用一种方法来最小化患者选择时的偏差。

随访应尽可能完整，避免回顾性自我报告，报告应包括随访年份，以便计算不良事件发生率，以便为知情的临床和监管决策提供所需的证据。如在上市后的随访中依赖于来自各个

登记处的数据，则应对所有连续患者进行独立验证，并确保所有患者接受相同类型的随访。应定期审查登记数据，还应建立预警机制，根据预先规定的标准触发额外的安全审查。

上市前和上市后的队列应分别和汇总分析并报告。

以下长期上市后随访原则适用于上市前患者队列，任何 PMCF 研究以下长期上市后随访原则适用于上市前患者队列、PMCF 研究纳入的任何额外患者以及登记在册患者：

- a) 应实施共同的临床研究方案，以确保准确和完整的长期跟踪对识别所有不良事件和器械的有效性至关重要；
- b) 应提供跟踪完整性百分比说明；
- c) 若可能，应按照预先规定的定期间隔进行面对面的前瞻性随访，最好是由独立的医生进行，而不是电话联系或邮寄或电子邮件问卷；
- d) 随访应包括尽可能对患者进行内科检查和任何相关的临床评估。应实施结构化成像协议。每种跟踪方法的百分比应记录在最终的上市后跟踪报告中；
- e) 如 7.4.9.5 所强调的，有关死因的信息尤其重要。

附录 A
[资料性附录]
经导管瓣膜系统描述

A.1 总则

本附录列出了器械文档中(如标签,说明书)描述经导管瓣膜系统组件时可能用到的术语。

A.2 经导管瓣膜替代物的描述

经导管瓣膜替代物的描述宜至少包括以下信息。适当时,描述宜附有图片或插图。

- 组件(如瓣叶,支撑结构,瓣叶连接处,瓣环连接处);
- 封堵器/瓣叶材料(如心包,静脉瓣膜);
- 结构材料(如不锈钢,镍钛合金);
- 部件连接材料/方法(如缝合材料);
- 展开方式(如自膨胀,球囊扩张,机械扩张);
- 植入位置(如主动脉瓣,二尖瓣,三尖瓣,肺动脉瓣,血管腔);
- 瓣膜植入直径或直径范围;
- 器械与预期植入部位的连接或相互作用;
- 可回收性;
- 能够被放置在一个特定的方向;

A.3 输送系统描述

输送系统的描述宜至少包括以下信息。适当时,描述宜附有图片或插图:

- 输送路径(如经股动脉,经心尖,经房间隔穿刺);
- 输送工具/导管;
- 导丝;
- 穿刺鞘;
- 球囊扩张导管;
- 压握/装载工具;
- 穿刺口;
- 附件;

A.4 化学处理、表面改性或涂层

描述宜包括任何使用的化学处理、表面修饰或涂层,包括组织的初步固定和任何抗钙化、抗感染或抗血栓处理。

A.5 组件描述

宜罗列经导管瓣膜替代物包括着色剂在内的每种组件,并且结构材料宜文件化。组件列表宜包括包装储存媒介(如组织材料)。包括所有组件(包括连接材料,如缝线)组装草图宜文件化。

A.6 植入过程

应提供植入过程的详细描述,包括瓣膜大小的确定过程。

附录 B

[资料性附录]

经导管瓣膜危害分析示例

B.1 危害、潜在失效模式、危害情形及相关损害

制造商有义务为经导管瓣膜系统建立全面的危害及相关损害列表。制造商应同时考虑其器械的指定用途和预期用途（如植入到已存在假体的器械内）。根据 YY/T 0316，表 B.1 列出了经导管瓣膜系统的潜在危害，潜在失效模式，危害情形以及损害之间的关系。该表并未包含所有情况。经导管二尖瓣置换术器械的危害分析示例见参考文献[18]。

表 B.1 经导管瓣膜的危害，潜在失效模式，危害情形以及相关危害

危害	潜在失效模式	危害情形	损害
瓣膜支架径向力	瓣膜径向力不足导致位移至非预期的植入位置	瓣膜最终植入位置与传导系统接触	心律失常
	植入瓣膜尺寸过大	径向力过大导致瓣膜与传导系统接触	
	瓣膜支架与植入瓣环匹配性不足	瓣周漏过大 跨瓣压差过大	a) 心力衰竭 b) 溶血
植入错误	瓣膜植入位置不正确	瓣膜最终植入位置与传导系统接触	心律失常
		瓣膜最终植入位置会产生新窦，导致血栓形成，可能无法有效冲洗掉	血栓栓塞
		瓣膜周围的密封不足会导致瓣周漏和跨瓣压差过大	a) 心力衰竭 b) 溶血
	选择比需要的瓣膜尺寸大的瓣膜/扩展不完全	多余的瓣叶材料导致瓣叶活动性受损，瓣膜耐久性下降，导致瓣膜结构恶化	a) 心力衰竭 b) 血栓栓塞
	选择比需要的瓣膜尺寸小的瓣膜/扩展不完全	瓣膜对解剖结构施加的径向力不足，导致瓣周漏和跨瓣压差过大	a) 心力衰竭 b) 溶血
植入错误	过度扩展	瓣叶过度拉伸导致闭合不全和瓣膜返流过度	心力衰竭
		瓣环承受过大的径向力	a) 瓣环破裂 b) 瓣环组织损伤
输送系统轮廓尺寸	相比患者血管解剖，输送系统轮廓尺寸过大	输送系统过度扩张血管	a) 血管分离 b) 血管穿孔 c) 血管腔内损伤 d) 出血并发症
输送系统硬度	输送系统过于坚硬，无法穿过弯曲的解剖结构	输送系统在过弯区域导致血管穿孔	a) 血管分离 b) 血管腔内损伤 c) 出血并发症
支架边缘凸	瓣膜支架外漏边缘接	推送过程中支架边缘会损伤血	a) 血管穿孔

起	触血管壁	管	b) 血管腔内损伤 c) 出血并发症
	植入后支架断裂，边缘 锋利	锋利的支架边缘与瓣环接触	a) 瓣环破裂 b) 瓣环组织破裂 c) 出血并发症

附录 C

[资料性附录]

流体动力学性能验证指导原则——脉动流测试

C.1 总则

本附录提供了经导管瓣膜流体动力学性能关于测试设备、测试设备验证、测试方案制定、测试方法和测试报告的指南。设备和测试过程宜适合瓣膜的预期适应症，如：成人/儿童，左心/右心，原生瓣膜/预先已存在的人工瓣膜。

C.2 脉动流测试

C.2.1 总则

脉动流测试旨在表征经导管瓣膜在生理和病理流体动力学条件下的性能。脉动测试主要包含两个的指标——与表1和表2提供的最低性能标准的比较和对一系列心脏疾病的特性比较。有关脉动流测试的定义，见 ISO 5840-1:2021。

C.2.2 测试设备精度

C.2.2.1 压力测量系统的频率上限宜不小于 30Hz (-3db 截止频率)，测量精度宜至少在 ± 0.26 kPa (± 2 mmHg)。流量计的频率上限宜不小于 30Hz (-3db 截止频率)。

C.2.2.2 返流量的测量精度宜至少在 ± 2 ml 范围内。

C.2.2.3 所有其它测量设备的最小测量精度宜为满刻度读数的 $\pm 5\%$ 范围内。

C.2.3 测试仪器要求

C.2.3.1 脉动流测试宜在脉动流试验台产生近似生理条件下的脉动压力和流量波形，该生理条件应符合 ISO 5840-1:2021，表3和表4预期器械应用的所需生理范围。见 ISO 5840-1:2021，附录E，关于儿科人群的建议测试条件的指导原则。

主动脉和二尖瓣生理波形的适合特征见文献[27]。

C.2.3.2 建议制造商在开始设计验证测试之前完成脉动测试台的系统性能表征。

使用圣犹达 Masters 系列机械瓣，该瓣膜已在多个行业和学术测试实验室进行了一轮研究。

表 C.1 总结了这项研究的结果，可以作为脉动测试台性能表征的参考。

表 C.1 一机械瓣表征脉动测试台性能表征

瓣膜尺寸 mm	位置	模拟心输出量 L/min	心率 beats/min	有效开口面积 cm^2 (平均值 \pm 标准差)	总返流百分比 (平均值 \pm 标准差)
19	主动脉	5.0	70	1.3 ± 0.1	6.1 ± 1.3
25	主动脉	5.0	70	2.4 ± 0.2	8.9 ± 0.9
25	二尖瓣	5.0	70	2.3 ± 0.2	6.1 ± 2.0

注1:使用浓度为 1.005、粘度为 1.0 厘泊的生理盐水时的结果。所有测试都在 100 mmHg 的平均动脉压下进行的。

注2:夹具会影响测量的流体动力学性能。制造商应确保将与夹具相关的影响因素降至最低。

注3:以下是圣犹达 Masters 系列的不同缝制环机械瓣型号。然而，对于给定尺寸的所有型号，热解碳组成是相同的，并且提供相同的流体动力学性能。

19 mm 主动脉:19AJ-501; 19AECJ-502; 19ATJ-503

25 mm 主动脉:25AJ-501; 25AECJ-502; 25ATJ-503

25 mm 二尖瓣:25MJ-501; 25MECJ-502; 25MTJ-503; 25METJ-504

C.2.3.3 脉动测试台宜允许测量随时间变化的压力和体积流量。

C. 2. 3. 4 宜评估测试系统的可重复性并文件化。

C. 2. 3. 5 宜模拟预植入部位的相应尺寸。

C. 2. 3. 6 管道形状和机械性能宜能代表预期的植入部位。对于瓣中瓣 (ViV) 和环中瓣 (ViR) 适应症, 通过心脏瓣膜替代物的植入, 模拟原有的工作性能, 以代替预先已存在的人工瓣膜。

C. 2. 3. 7 腔室宜能让观察对测试用的人工心脏瓣膜在循环周期内所有阶段的流出方向进行观察和拍照。

C. 2. 4 测试夹具参数—最低性能测试(仅适用于经导管主动脉瓣)

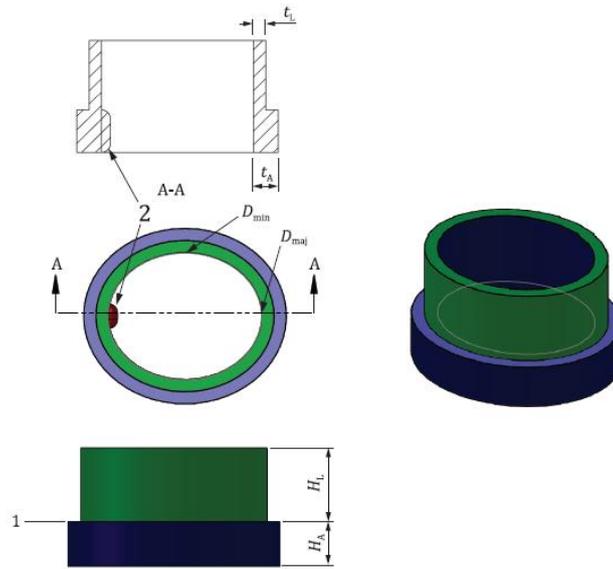
C. 2. 4. 1 表 C. 2 提供了用于评估经导管主动脉瓣流体动力学性能所需主动脉夹具的推荐参数。表 C. 2 中描述的夹具是为了简化三叶瓣膜钙化狭窄的典型植入方案, 用于最低性能要求进行比较。图 C. 1 是有典型的流体动力学测试夹具的示意图。对于其他适应症, 如二叶式主动脉瓣疾病, 制造商应制定并证明所使用的夹具参数的合理性。

C. 2. 4. 2 预计该测试夹具不会用于加速老化测试期间进行的定期流体动力学性能测试。

表 C. 2 —主动脉瓣夹具参数

属性	夹具参数
瓣膜规格	所有适用的瓣膜规格
圆环直径, D	每种规格, 按产品规格推荐的最小、最大直径
环 形 椭 圆 比, Re (长直径/短直径)	1. 0 (圆形), 1. 2 (椭圆)。椭圆形应和圆形周长相同 (见图 C. 1)
圆形结构特征	最小厚度 4mm, 邵氏硬度不小于 10A, 旨在模拟植入部位的结构特征
瓣环截面高度	目标区间为 5-7mm [瓣环平面定义为主动脉瓣环截面的底部 (与窦底一致)]. 见图 C. 1
瓣环钙化 (仅用于治疗主动脉瓣狭窄的器械)	一个“钙结节”, 至少有 1.5 毫米径向突出进入腔室, 最小圆周长度增量为 4 毫米。结节高度应与瓣环面高度匹配。结节可作圆角以避免尖角 (最大半径为 1.5mm)。钙结节应采用硬质材料 (钙化结节示意图见图 C. 2)
瓣叶高度	从瓣环平面起 0. 5*D (D 是圆的直径)。厚度为 1-2 毫米, 来模拟原生的瓣叶 (最硬度小值为 10A)。瓣叶的形状应代表临床影像学的观察结果 (如: 圆柱形瓣叶区、锥形瓣叶区)
结构	测试应在以下列出的所有结构中进行, 除非确定并证明一个最坏情况: — 带结节的圆形; — 长直径有结节的, 椭圆比为 1. 2; — 短直径有结节的, 椭圆比为 1. 2。 注: 对于单纯主动脉功能不全的适应症, 可以用一个没有结节的圆环结构
TAVI 植入注意事项	— 在制造商推荐的范围内调整深度。调整深度从圆截面开始测量 — 器械在夹具内的圆周方向, 会产生最大的泄漏量

C. 2. 4. 3 夹具属性和推荐的参数范围见表 C. 2 所示, 基于已出版的文献和对目前上市的 TAVI 器械的临床结果的回顾性研究而制定, 体外测试由目前市场上的器械制造商进行, 这些器械代表着球囊扩张、自扩张和机械扩张器械。对于选择的与表 C. 2 中不同的参数, 制造商应进行适当的论证, 并明确定义表中未规定但满足制造商特定要求的参数。对商市场上可获得的类似设计和结构的参照瓣进行测试, 在夹具开发过程中可提供有用的数据。



说明:

1 瓣环面 annular plane

2 结节 nodule

t_L 瓣叶区厚度 leaflet thickness

t_A 瓣环厚度 annulus thickness

D_{min} 小直径 minor diameter

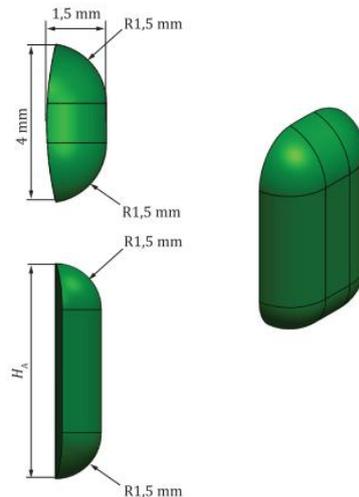
D_{maj} 大直径 major diameter

H_L 瓣叶高度 leaflet height

H_A 瓣环高度 annulus height

图 C.1 一经导管主动脉瓣流体动力学测试夹具的典型示意图

注：该夹具描述的是原瓣叶区的圆柱形。



说明

H_A 瓣环高度

图 c.2 —TAVI 流体动力学测试夹具的模拟钙化结节示意图

C2.4.4 除了在正常条件夹具中进行测试之外，还宜在挑战条件下进行表征，该条件代表正

常条件脉动流条件下最坏的植入情况。挑战条件下的测试没有提供最低性能标准；然而，制造商应证明这些结果相对于预期临床方案的可接受性。挑战条件的可能的参数示如下：

- a) 环椭圆比率：基于瓣膜预期临床释放的最坏情况；
- b) 环切面：非顺应性环切面(严重环状钙化)；
- c) 钙化：边缘半径为 0.2mm 的 2.5mm 放射状钙化突起；
- d) TAVI 植入物应考虑：最坏情况下的释放深度和最坏情况下的圆周方向；
- e) 患者特定的解剖模型。

对于除原三叶瓣钙化性主动脉狭窄外的适应症应进行额外的测试(如：二叶瓣，环中瓣，瓣中瓣的形态学)。

C2.5 测试夹具参数-最小性能测试（仅限于经导管二尖瓣）

C2.5.1 表 C.3 提供了评估经导管二尖瓣流体动力学性能的推荐的测试夹具参数。C.3 中描述的夹具旨在代表与最低性能要求相比较的典型植入环境。表 C.3 中包含的夹具属性基于对流体动力学性能的潜在影响而选择，且通过已出版文献的回顾而确定。至本标准发布时，没有足够的临床数据来详细说明表 C.3 中所列属性的参数范围。制造商应根据具体要求进行定义和调整相关参数。制造商证需考虑表中未列出的属性并进行说明。

表 c.3——二尖瓣夹具参数

属性	夹具参数
瓣膜尺寸	所有可用瓣膜规格
瓣环直径, D	产品说明书建议的每个规格产品的最小和最大释放直径
瓣环比率 对合缘-对合缘(C-C) 隔膜-侧面(S-L)	由制造商说明
瓣环顺应性	瓣环顺应性以预期的植入部位为目标，或由制造商说明
瓣环截面高度	由制造商说明
环状钙化(用于治疗二尖瓣返流的器械)	夹具参数应根据分析预期的治疗人群而确定
瓣叶长度	由制造商说明
结构	应在下列所有结构中进行测试，除非确定并证明了最坏的情况： 使用范围的低端； 使用范围的高端； 患者治疗人群考虑因素(如：二尖瓣环钙化、主动脉器械)
经导管二尖瓣置换术植入注意事项	正常条件条件下的释放深度在制造商建议的范围内。释放深度从瓣环平面计算 对最差情况(如 C-C、S-L)的圆周方向进行评估

除了在正常条件夹具中进行测试之外，还应在代表最坏植入情况的挑战条件下进行表征。挑战条件下的测试没有提供最低性能标准；然而，制造商宜证明结果相对于预期临床情景的可接受性。

C2.6 测试参数—多范围流体动力学性能测试(所有经导管瓣膜)

C2.6.1 宜在预期使用的所有位置对每个瓣膜进行测试。宜进行定性和定量评估。瓣膜宜在表 C.2 和/或表 C.3 中定义的所有结构中进行测试。

C2.6.2 宜在 2 L/min~7L/min 之间(如：2 L/min、3.5 L/min、5 L/min 和 7 L/min)的 4 种模拟心输出量、单个模拟的正常心率下(如，每分钟 70 循环，收缩期为 35%)、或符合 ISO 5840-1:2021 表 3 和表 4 预期器械应用的情况下测量压差。关于儿科人群建议测试条件指导原则，见 ISO 5840-1:2021，附录 E。

C2.6.3 宜在表 C.4 中所列的测试条件下,或符合 ISO 5840-1:2021 表 3 和表 4 预期器械应用的情况下测量返流量。关于儿科人群建议测试条件的指南,见 ISO 5840-1:2021,附录 E。

表 c.4——返流量测试条件

心率/分钟	收缩期%	心输出量 L/min	压力条件
45	30	5	低血压, 血压正常, 重度高血压
70	35	5	低血压, 血压正常, 重度高血压
120	50	5	低血压, 血压正常, 重度高血压

C2.7 测试步骤

宜从连续的或随机选择的循环周期获得以下每个变量至少十个测量值:

通过测试瓣膜的平均跨瓣压差;

通过测试瓣膜的平均流速和均方根(RMS)流速;

前向流量;

循环率;

整个循环周期的平均脉动压;

收缩期,为循环周期的百分数;

返流量,包括关闭量和泄漏量(见 ISO 5840-1:2021,图 2),以毫升和前向流量的百分比表示;和通过关闭瓣膜的相应平均反向压差。

C2.8 测试报告

脉动流测试报告宜包括:

- 测试用流体的描述,包括生物来源或化学成分、温度及在测试条件下的粘度和密度;
- 如 N.2.3 脉动流试验台的描述,及其主要组件和相关仪器,包括给出相关腔室尺寸的系统示意图,腔室顺应性(如使用顺应腔室),相对于人工心脏瓣膜瓣叶底部的压力测量位置定位的详细信息,压力测量仪表的频率响应,在正常条件下的典型压力和流量波形;
- 测试用人工心脏瓣膜开闭动作的评估,包括适当的文件,如适用,在所示条件下的邻近流场;

d) 永久记录至少 10 次连续或随机循环中人工心脏瓣膜远端和近端压力(随时间变化),和通过人工心脏瓣膜的流量。每个模拟心输出量条件下的每个人工心脏瓣膜和参照瓣膜性能测试变量的平均值、范围和标准差的详细信息宜用表格和图表的形式表示;

- 模拟心输出量;
 - 循环率;
 - 收缩期,表示为循环周期时间的百分数;
 - 前向流量
 - 平均流速和均方根(RMS)流速;
 - 平均压差;
 - 有效瓣口面积(提供使用公式);
 - 返流量、关闭量和泄漏量,以毫升表示和作为心搏出量的百分数;以及通过关闭瓣膜的相应平均压差;
 - 整个循环周期的平均脉动压;
- e) 人工心脏瓣膜开闭表征的图片和/或影像文件。
- e) 心脏瓣膜替代物开启和关闭特性的摄影和/或录像记录和分析;
- f) 参考瓣膜测试结果,来证明脉动流试验系统功能的适宜性。

附录 D

[资料性附录]

输送系统设计评估要求

D.1 总则

根据 ISO 25539-1 和 ISO 10555-1, 定义此附录中输送系统设计评估的要求。IEC 62366-1 的相关条款可能亦适用。对于有源输送系统, 可能适用 IEC 60601-1 系列的要求。制造商应依据输送系统的设计和输送方式(如经股动脉, 经心尖, 经房间隔, 经肋间)的风险评估结果, 以明确所有适用的要求。

D.2 植入物与输送系统的相互作用

制造商应评估依照产品说明书的使用过程中植入物与输送系统的相互作用, 以证实使用过程中不会对植入物或输送系统造成伤害。除目视评价是否有严重破损外, 还应依据 7.2.5.2 评价输送系统相互作用对瓣膜疲劳的影响。如适用, 应评价以下方面:

- 将器械压握/装载至输送系统
- 将器械装载至输送鞘管
- 器械在目标植入部位的定位/释放
- 重新定位/回收器械(如适用), 包括再次使用瓣膜的损坏
- 撤回输送系统
- 辅助器械的兼容性

D.3 器械装载至输送系统

制造商应定义所有需要评估的特定性能参数来确认器械能够稳定, 安全和有效地装载至输送系统。制造商应证明参照产品说明书, 器械能够可靠的连接在输送系统上并满足连接强度要求, 如下:

- 器械与输送系统的连接强度;
- 不会对器械和输送系统造成损伤;
- 装载/压握直径;
- 装载/压握形状(均匀或非均匀);
- 器械装载到输送系统的正确方向;
- 分离力;
- 器械无菌;
- 器械冲洗;
- 输送系统冲洗(排气);

D.4 进入和释放能力

制造商应证明参照产品说明书, 器械和输送系统的连接能够安全, 可重复及可靠地将器械输送至预期植入部位(如原生瓣膜或预先已存在的植入假体器械), 且能够从输送系统中释放器械并从患者体内安全撤出输送系统。制造商应明确所有需要评估的特定性能参数, 来证明在预期植入部位可以安全可靠的释放器械, 如:

- 释放力(操作端);
- 输送方式和输送力(对解剖学的影响);
- 所有与器械重新定位相关的力(如适用);
- 抗弯曲/扭转性能;
- 连接强度(拉伸和扭转);
- 扭转力;
- 推送性;

- 追踪性；
- 经心尖输送方式的输送系统和瓣环平面的进入角度；
- 输送方法与解剖学注意事项的兼容性；
- 止血性；
- 释放时间，包括限制或阻止血流时间和血流恢复时间以及压握器械的影响；
- 重塑周围的解剖学结构（如经房间隔的刺穿部位）；
- 球囊特性（如适用）；
- 充盈和收缩时间；
- 球囊充盈压力和植入器械直径的关系，并对过度充盈和充盈不完全可能造成的影响进行评估；
- 植入部位的顺应性和球囊充盈压力之间的关系，尤其要考虑预先已存在的植入假体对瓣中瓣和环中瓣适应症的影响；
- 平均爆破压；
- 额定爆破压；
- 额定疲劳。

附录 E
[资料性附录]
特定设计测试举例

E.1 支架蠕变

应评估经导管瓣膜替代物及其结构部件的潜在结构蠕变（如聚合物支架），以评估与潜在危害相关的风险，这些潜在危害可能全部或部分与支架的循环蠕变有关。

E.2 环境降解

应在生理环境中测定所有材料的抗降解性，包括潜在的微粒生成（在适当的压力下）。如存在循环载荷，则应在相同类型载荷条件下进行试验，该试验所用的频率条件应能不对任何可能的局部侵蚀形式造成干扰。应考虑最终成形方法，如焊接。

E.3 静压；“爆破”试验

应测量导致交接点脱垂或撕裂的静水压力。

E.4 钙化

应考虑使用体内或体外模型测量经导管瓣膜替代物的钙化率和钙化程度。

E.5 微粒生成

应在模拟使用模型中对器械输送、植入、回收（如适用）和撤回过程中产生的微粒数量和大小进行评估。

E.6 器械后扩张影响

如植入后对瓣膜预期进行后扩张，应评估植入后球囊后扩张对瓣叶和支架的影响。

E.7 膨胀不均匀性

应评估模拟使用模型中的非预期支架膨胀的不均匀性及其对流体动力学性能的潜在影响。

E.8 补救方案评估

应对可能的补救方案进行评估，以减轻任何因放置，植入或释放所导致的意外结果（如栓塞、过度瓣周漏）。

E.9 预先存在瓣膜的故意破坏

如适用，应评估在经导管瓣膜展开之前、期间或之后因对预先已存在假体的故意破坏操作对新植入器械的安全性和性能的影响。

附录 F
[资料性附录]
临床前体内评价

F.1 总则

基于风险管理评估和为了预测临床使用的安全性和功能性，研究宜设计足够的动物数量，用于植入受试的经导管的人工心脏瓣膜和参照的人工心脏瓣膜（宜提供动物模型原理以及使用替代解剖部位和植入方法的合理说明）。

本附录（表 F.1）所列出的评价不要求强制执行或包括所有情况。每种描述的评价包括用于评估一个特定问题的最少参数。然而，根据研究的目的和/或制造商的产品要求可能会有其他相关的参数。经导管瓣膜的急性试验可以在非无菌条件下进行。

表 F.1 评价示例

评价	急性	慢性
血液动力学性能	X	X
易用性	X	X
器械移动/脱落	X	X
邻近解剖结构干扰	X	X
溶血		X
血栓栓塞并发症	X	X
钙化/矿化		X
血管翳形成/组织生长/异物		X
结构性瓣膜功能障碍和非结构性功能障碍		X
瓣膜和非瓣膜相关病理学评估		X

F.2 评价的部署**F.2.1 总则**

表 F.1 中所列的评价说明如下。

F.2.2 血液动力学性能

宜进行平均跨瓣压差和跨瓣返流测试，时间至少在选择安乐死手术当天，且心输出量范围为每分钟 2.5 L~6 L。跨瓣返流测量应采用持续流量测量技术或其他不需要导管穿过瓣膜的方法，宜多次测量压力和流量。

宜描述用于评估血液动力学性能的测量设备，并且其性能特征宜文件化。

F.2.2 易用性

对比参照的瓣膜系统（如适用），易用性宜包括经导管瓣膜的操纵特性的急性评估和慢性评估（如，可操纵性，追踪性，推送性，可视性，人体工程学特性，释放可靠性，回收和重新释放的能力，手术持续时间）和该系统特性的描述评估。及系统独一无二的特征。宜描述如快节奏或球囊瓣膜成形术等辅助过程。术中或术后宜使用适合的成像模式观察瓣膜的功能和位置。所选用设备的性能特征宜文件化。

F.2.3 器械移动或脱落

使用成像或其他适当的技术进行描述和记录，以评估器械的移动或脱落。

F.2.4 邻近解剖结构的干扰或伤害

宜适当地评估和记录冠状动脉口、心传导系统、原生瓣结构，主动脉，心肌等的干扰。

F.2.5 溶血

宜至少进行以下实验分析：红细胞计数、红细胞比容、网织红细胞计数、乳酸脱氢酶、

触珠蛋白和血浆游离血红蛋白。还应宜进行额外的血液学和临床化学分析以评估炎症反应、血小板消耗、肝功能和肾功能。

F. 2. 6 血栓栓子事件

宜通过肉眼观察的描述、图像文件和血栓性材料的组织学描述对血栓栓子进行评价。宜通过肉眼和显微镜进行全面的尸检以观察外围的血栓栓子。血栓栓子可能来源于穿刺点、植入部位、邻近的心腔、输送系统或人工心脏瓣膜。

F. 2. 7 钙化/矿化

宜通过肉眼观察的描述、图像和射线照相术文件以及任何矿床的组织学描述对钙化/矿化进行评价。结果应与参照瓣膜的相关资料进行对比。

F. 2. 8 血管翳形成/组织生长

宜至少通过肉眼和显微镜观察方法以及图像文件来描述血管翳形成/组织生长的分布和厚度。组织学描述也宜包括炎症反应的描述。

F. 2. 9 结构性瓣膜功能障碍和非结构性功能障碍

结构性和非结构性瓣膜功能障碍宜有肉眼或显微镜观察所得的文件记录和描述。如得到项目和/或研究主管的许可，移植出来的经导管瓣膜的任何未经使用部分宜保存在合适的固定剂中以备其他研究（如需要）。

F. 2. 10 瓣膜和非瓣膜相关病理学评估

瓣膜结构退化和非瓣膜结构功能紊乱应进行肉眼观察的描述、组织学评价（如适用）和图像文件记录，如项目和/或研究主管认为合适，任何未使用的目标位置组织都宜保留在合适的固定液中，以便在进一步研究中需要。

附录 G (资料性附录) 临床研究过程中的不良事件分类

G.1 一般要求

对于所有的研究课题，从课题入组（在签署知情同意后）到随访期结束，制造商应确保研究者评价和报告所有相关的不良事件。在报告不良事件时，制造商应明确说明事件的分类和报告方式。

G.2 评估

根据 YY/T 0297 和其他适用法规，制造商应开发系统确保所有不良事件和器械缺陷准确地接收和评估，并及时传达给相关方。

G.3 数据收集要求

对于所有观察到的不良事件（AEs），制造商应该确保以病例报告表的形式对以下信息进行文件化：

- 发病日期或首次观察日期；
- 事件的描述；
- 事件的严重性；
- 事件与研究器械、植入手术或患者身体条件的因果关系；
- 所需的治疗；
- 事件的结果或状态。

G.4 不良事件

根据 YY/T 0297 中的定义，每个不良事件应分为严重不良事件（SAE）或非严重不良事件。

根据 YY/T 0297 的 SAE 定义，“危及生命”表示除非进行医疗或外科干预，否则事件极有可能导致近期死亡。在这种情况下，“干预”包括药物和经皮介入干预。

G.5 不良器械影响

根据 YY/T 0297 的定义，每个不良器械影响应定义为严重不良器械影响（SADE）或非严重不良器械影响。严重的器械不良器械影响被进一步分类为预期的或非预期的。

根据 YY/T 0297 的定义，不良器械影响是指与使用试验医疗器械有关的不良事件。因此，不良器械影响是不良事件的一个子集。

G.6 器械缺陷

应按照 YY/T 0297 的要求报告器械缺陷。根据 YY/T 0297 的定义，器械缺陷一词应用于未导致不良事件但有可能导致不良事件的事件。潜在器械缺陷的示例包括但不限于支柱断裂。

G.7 因果关系的分类

宜至少根据以下分类建立 AE 与研究器械、植入手术或患者身体条件之间的确定因果关系。有些事件可能涉及多个类别，应在每个类别中报告。在某些情况下，AE 可能由研究器械、植入手术或患者身体条件以外的原因引起。

- 器械相关：任何涉及心脏瓣膜置换系统功能或器械在体内存在的 AE。此类别中包括直接归因于器械的事件。
- 手术相关：植入手术引起的任何不良事件。该分类下的不良事件与一般的手术后遗症直接相关，而不是由经导管瓣膜系统本身引起的。
- 患者身体条件相关：任何因原有条件恶化或无法分到器械或手术相关的类别而导致的不

良事件。

- 一 其他：不归属于上述三种原因中任何一种的不良事件。重要的是要尽力调查，以确定原因（包括使用图像和其他适当的调查）。

除了建立因果关系外，还应通过将每个不良事件分类为明确、可能或与研究器械、植入手术或患者身体条件无关来确定这种关系的可能性。如心房颤动患者发生血栓栓塞事件，通常无法确定因果关系，则应根据报告指南（见参考文献[9]）的要求将事件应归因于器械。

应对因果关系做独立判定，以便确定每个事件的特定原因。因果关系判断过程宜由独立的、多位有资质的专家参与执行。旨在确定不良事件的具体原因。对不良事件的正式裁决旨在管理因果关系认定时的模糊性和偏见。

在可行的情况下，建议进行尸检和取出植入物分析，以获得与器械相关的死亡，并确保不良事件的正确分类。在对新器械的任何调查中，“死因不明”的比例很高，这是一个令人严重关切的问题。

G.8 不良事件分类

G.8.1 一般要求

针对特定技术，宜基于风险分析建立不良事件预测。YY/T 0316 中定义的风险分析方法是一种系统的方法，即利用可获得的信息来预测器械相关的危害从而对风险进行评估。YY/T 0297 要求风险分析应包括或涉及对已出版和可获得的未出版的医学和科学数据的客观评估，和风险分析中识别出的剩余风险，以及方案中要求的与临床手术相关的风险与预期收益相平衡的评估。风险分析识别出的预期不良事件应在临床研究启动前在临床试验方案中进行明确规定。应记录临床试验过程中发生的而未在风险分析中识别出的非预期不良事件，并对其因果关系进行适当判定。

注：风险被定义为危害的严重性（或不良事件）及其发生概率的结合。

为了在随机试验中比较心脏瓣膜置换系统之间的不良事件发生率，两组采用相同的定义和数据收集方法是十分重要的。同样重要的是，避免使用单一的复合临床安全性和有效性终点，特别是当各个组成部分可能会产生相反安全性和有效性的作用时。

特定不良事件的最新定义（如 MVARC、VARC）应用于与植入手术和围手术期的相关事件的数据收集，不良事件应以前 30 天的百分比报告。

对于超过 30 天的长期随访，应使用线性化率（每 100 名患者/年的事件数）和 Kaplan-Meier 精算分析（见参考文献[9]）报告不良事件。

通过风险分析确定的潜在不良事件（未包括在已发布的指南中）应根据相关/当前的见文献进行定义。

应报告的不良事件示如下。该列表并不包含所有内容，但代表与经导管瓣膜相关的典型不良事件。有些事件可能有不止一种因果关系。

G.8.2 不良事件举例

a) 与血管通路相关的事件：

- 1) 局部永久性血管损伤导致狭窄、动脉瘤、栓塞或肢体缺血，或需要手术修复；
- 2) 血管穿孔；
- 3) 血管解剖；
- 4) 大出血；
- 5) 肺栓塞；
- 6) 静脉血栓性静脉炎；
- 7) 伤口感染。

b) 与左心室心尖通路相关的事件：

- 1) 心尖动脉瘤和假性动脉瘤；

- 2) 心尖破裂;
 - 3) 心尖内壁运动异常;
 - 4) 大出血;
 - 5) 肺损伤 (如撕裂伤);
 - 6) 气胸、胸腔和/或心包积液);
 - 7) 血胸;
 - 8) 残余胸膜收集或脓胸需要治疗;
 - 9) 伤口感染。
- C) 与心脏损害相关的事件:
- 1) 心脏穿孔, 包括意外的间隔穿孔, 伴或不伴填塞;
 - 2) 心包积液含积液并发的心包填塞, 包括晚期心包填塞;
 - 3) 对非靶瓣膜结构或功能的损害, 如 TAVI 期间对二尖瓣、或 TMVI 期间对主动脉瓣的损害;
 - 4) 临床相关的房间隔缺损;
 - 5) 新发心律失常, 非暂时性心律失常;
 - 6) 新的或恶化的传导阻滞;
 - 7) 心脏骤停;
 - 8) 心肌梗死;
 - 9) 需要机械支持的低心排血量;
 - 10) 转手术;
- d) 植入手术相关事件:
- 1) 冠状动脉口梗阻或冠状动脉压迫;
 - 2) 跨瓣血流受阻;
 - 3) 瓣膜错位;
 - 4) 瓣膜移位或栓塞;
 - 5) 在手术过程中或 24 小时内发生中风或其他栓塞, 包括冠状动脉栓塞;
 - 6) 在手术初期进行再干预的必要性, 如瓣中瓣。
- e) 与器官损伤相关的事件:
- 1) 肾损伤;
 - 2) 呼吸衰竭;
 - 3) 肝衰竭;
 - 4) 败血症;
 - 5) 血液学疾病, 如弥散性血管内凝血 (DIC)、肝素诱导的血小板减少症 (HIT);
 - 6) 肺栓塞;
 - 7) 心力衰竭恶化。
- f) 潜在器械相关事件:
- 1) 溶血;
 - 2) 感染性心内膜炎;
 - 3) 中风或其他栓塞, 包括冠状动脉栓塞, 与瓣膜植入无关;
 - 4) 与入路无关大出血;
 - 5) 瓣膜血栓形成 (即使只有一个小叶的小叶血栓形成也应记录为瓣膜血栓形成);
 - 6) 瓣周漏;
 - 7) 血管翳;
 - 8) 瓣膜返流;

- 9) 狭窄;
- 10) 再干预修复、选择、调整、重新定位、扩张、移除或替换先前植入的假体;
- 11) 不明原因死亡(报告指南,见参考文献[9],要求将这些死亡纳入器械相关死亡率)。

G.9 与外科瓣置换的对比

在经导管瓣膜置换术与外科瓣膜置换术进行比较的随机试验中,对试验的两个环节应使用相同的不良事件定义。然而,经导管瓣膜置换术和外科瓣膜手术发生的并发症类型可能不同,尽管它们对发病率和死亡率的影响可能同样重要。对于与操作相关的不良事件,有必要比较一组与访问相关的事件。在外科置换瓣膜的情况下,以下是要报告的与进入相关事件的示例。此列表并不包含所有内容,但代表与外科瓣膜置换相关的不良事件:

- a) 插管或交叉夹闭引起的主动脉夹层;
- b) 体外循环并发症;
- c) 开胸术后出血;
- d) 填塞物,包括晚期填塞物;
- e) 胸骨不连或胸骨裂开;
- f) 浅表伤口感染;
- g) 纵隔炎/心包炎。

在外科相关出血的情况下,体外循环中的失血量是不可能准确量化的,因为所有的心内和心包内的血液都会返回体外循环回路。术后通过引流管的失血量是可测量的,但为得到一致的报告,应仅限于前24小时内测量的失血量,因为在此段时间内留在原位的引流管通常继续排出血液和液体的混合物,液体成分随时间逐渐增加,即非真正的失血。几乎所有患者术后均立即出现的血红蛋白下降,且在不输血的情况下消失,该状况不应被解释为失血,在大多数情况下,这是由于在体外循环回路中加入透明液体后血液稀释所致。

为避免随机试验中事件报告的偏差,应将首次经导管瓣膜置换术与首次外科瓣膜置换术进行比较,无需同时进行冠脉搭桥或其他部位的瓣膜修复或置换术。

G.10 严重不良事件的随访

任何SAE应进行随访,直至该事件得到解决或研究者认为其不再具有临床意义性。应报告长期结果,包括永久性器械相关损伤(见参考文献[9])

G.11 器械相关的死亡率

根据报告指南(见参考文献[9]),应报告所有与器械相关的死亡率。它包括由结构性瓣膜恶化、非结构性瓣膜功能障碍(如瓣周漏、血管翳、瓣膜大小或位置不当、溶血)、瓣膜血栓栓塞、出血事件(如与抗血栓药物相关)、人工心内膜炎、与再干预相关的死亡或突然的、原因不明的死亡。心力衰竭导致的死亡需要特别详细的死亡前调查记录,以便区分与器械相关的死亡和与器械无关的心肌功能恶化导致的死亡。如不能确定心力衰竭的原因,死亡应归因于该器械。

附录 H (资料性附录)

经导管主动脉瓣置换及经导管二尖瓣置换术前、术中及术后的多模态影像学评估——示例

H.1 总体

本附录提供了通过 CT、TTE、TEE 和透视等多种影像学方法来评估关于人体自身瓣膜（主动脉瓣和二尖瓣器械）和随后植入的 TAVI、TMVI 瓣膜情况的一般信息。本附录的目的不是为了详尽展示如何去做 TAVI 或 TMVI 的评估，而是对制造商如何使用多模态影像手段提供深入的理解。最相关的示例见文献 {[11], [13], [16], [17], [18], [19], [21], [22], [28], [29]}。MRI 是另一种可能需要制造商考虑的影像模式，但是在本附录中未涉及。其他自身瓣膜（包括肺动脉瓣和三尖瓣）和相关的经导管产品还没有较全面的出版，但是制造商应该进行同样的多模态影像技术的综合考量。

本附录中包含的信息将供制造商参考用于评估其特定器械与解剖结构的关系，因为与解剖的和术前计划、术中植入和术后评估均紧密关联。每个制造商都有责任确定本附录中所包含信息的重要性，因为每个器械的设计与解剖结构的关联均不相同（比如瓣环尺寸，锚定机制以及与周围解剖结构的关联），而且利用各种类型的影像技术均会具有相应的成像限制。

H.2 多模态影像功能

表 H.1 和 H.2 提供了利用多模态影像方法对于 TAVI 和 TMVI 手术评估作用和优势的详细概述。虽然超声心动图检查是诊断疾病，定量分析主动脉瓣返流（AR），二尖瓣返流（MR），射血分数（EF）和其他解剖功能测量的基本影像学方法，但这些表格里更关注的是：术前解剖结构的测量，术中影像（术中导引）和 TAVI、TMVI 植入后评价。

H.3 超声心动图（TTE 和 TEE）数据的采集

超声心动图可以对目标瓣膜及其相关结构提供实时测量。目标瓣叶应通过调整超声仪器的增益、焦点和景深等各项参数在声窗中获得最佳的图像质量。当大多数人都采用实时的 2D 和 3D 超声心动图进行评估的时候，额外的 3D 定量数据资料可以同时多个心动周期后采集获取。对于这些资料的采集，由于心跳和呼吸的不规则，应注意避免减少人为伪影的影

响。

H.4 CT 数据采集与重建

一般来说，CT 检查会在心动周期覆盖率和射线暴露之间做一个权衡。设备、手术设计和随后所需的解剖信息综合决定了是需要整个心动周期（即包括收缩期和舒张期）的 CT 数据，还是只需要部分心动周期的。如需要更广泛的心动周期覆盖范围（如明确最大的主动脉环尺寸），解剖评估应采取心电图同步、对比增强 CT 的检查方法。通常，完整心动周期的 CT 数据都被采集（“多相采集”）。ECG 辅助采集技术的使用取决于所使用的 CT 系统，具体指南如下。

扫描范围应至少包括整个目标结构。对于输送系统入路的评估，则需要更大的扫描范围（扩展垂直轴线的范围）。另一种可以采取的方法是将 ECG 同步采集与非 ECG 辅助的胸部 CT（经心尖入路）或与胸部、腹部和骨盆 CT（经股动脉入路）结合，形成一个综合的扫描方案。

H.5 TAVI & TMVR 影像

制造商应该使用超声和 CT 影像来进行其器械植入前、植入过程中和植入后的评估。在患者选择过程和产品使用说明中应具备使用多模态影像方法的细致评估方法的明确标准。特定的影像方法应在植入前和患者选择阶段明确和使用，这些方法用来明确比如主动脉瓣返流或二尖瓣返流，射血分数（EF）及解剖结构尺寸。植入前应完成的多种影像检查方法，手术室内通常有这些设备，比如心脏超声和透视，可以帮助器械定位。同样的，植入后的评估宜包括类似于可以明确血流动力学变化或瓣膜结构异常（如瓣膜血栓）的项目。制造商宜随时间收集的相关的数据，以评估设备、评估频率和患者暴露于可能有害的事件中的情况。

表 H.1 多模态影像能力：TAVI

	CT	超声			透视
		多普勒	2D	3D	
植入前计划					
瓣环面积	X	NA	NA	X	NA
瓣环直径	X	NA	X	X	NA
左室流出道面积	X	NA	NA	X	NA
左室流出道直径	X	NA	X	X	NA
瓦氏窦（SoV）	X	NA	X	X	NA
窦管交界（STJ）	X	NA	X	X	NA

	冠脉高度	X	NA	NA	X	NA
	预测投照角度	X	NA	NA	X	X
	瓣叶钙化	X	NA	X	X	NA
	输送器入路通道	X	NA	NA	NA	NA
术前影像						
	风险评估	NA	NA	X	X	X
	定位	NA	NA	X	X	X
	瓣周漏评估	NA	X	X	X	X
TAVI 植入后						
	有效开口面积	NA	X	X	NA	NA
	瓣叶功能	X	X	X	X	NA
	瓣周漏评价	NA	X	X	X	X
	瓣叶活动度	X	NA	X	X	NA
	瓣叶增厚/血栓可能	X	NA	X	X	NA
	瓣叶衰败	X	NA	NA	NA	NA
	支架断裂	X	NA	NA	NA	X
	器械稳定性	X	NA	X	X	X

表 H. 2 多模态影像能力：TMVI

	CT	超声			透视
		多普勒	2D	3D	
术前计划					
二尖瓣返流定量	NA	X	X	X	X
瓣环大小	X	NA	X	X	NA
瓣环和主动脉植入物 存在及大小	X	NA	X	X	X
瓣叶形态学	X	NA	X	X	NA
瓣环和瓣叶钙化	X	NA	X	X	X
腱索	X	NA	X	X	NA
乳头肌解剖	X	NA	X	X	NA

左室大小和功能	X	X	X	X	X
左室流出道解剖	X	NA	X	X	NA
输送器入路通道	NA	NA	NA	NA	NA
术前影像					
心室穿刺点定位	NA	NA	X	X	X
导丝前进和定位	NA	NA	X	X	X
输送系统前进和定位	NA	NA	X	X	X
器械释放	NA	X	X	X	X
旋转对线	NA	NA	X	X	X
器械锚定	NA	NA	X	X	X
TMVI 植入后					
瓣膜状态/瓣周返流	X	X	X	X	X
跨二尖瓣压差	NA	X	X	NA	NA
左室流出道解剖	X	NA	X	X	NA
左室流出道压差	NA	NA	X	NA	X
器械定位	X	X	X	X	X
瓣叶活动度	X	NA	X	X	NA
瓣叶增厚/血栓可能	X	NA	X	X	NA
瓣叶衰败	X	NA	NA	NA	NA
支架断裂	X	NA	NA	NA	NA

参考文献

- [1] ISO 5840-2:2021, Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses — Part 2: Surgically implanted heart valve substitutes
- [2] ISO 10555-1, Intravascular catheters — Sterile and single-use catheters — Part 1: General requirements
- [3] ISO 25539-1, Cardiovascular implants — Endovascular devices — Part 1: Endovascular prostheses
- [4] IEC 60601-1 (all parts), Medical electrical equipment
- [5] ASTM F2079, Standard Test Method for Measuring Intrinsic Elastic Recoil of Balloon-Expandable Stents
- [6] ASTM F2081, Standard Guide for Characterization and Presentation of the Dimensional Attributes of Vascular Stents
- [7] ASTM F3067, Guide for radial loading of balloon expandable and self-expanding vascular stents.
- [8] IAEA Safety Standards Series No. RS-G-1.5, Radiological protection for medical exposure to ionizing radiation
- [9] Akins C.W., Miller D.C., Turina M.I. et al., Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008, 135 (4) pp. 732-738
- [10] Baim D.S. et al., Medical device development: managing conflicts of interest encountered by physicians. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007, 69 (5) pp.655-664
- [11] Blanke P., Naoum C., Webb J. et al., Multimodality Imaging in the Context of Transcatheter Mitral Valve Replacement: Establishing Consensus Among Modalities and Disciplines. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015, 8 (10), pp. 1191-1208
- [12] Butchart E.G., Borer J.S., Wang M. et al. Sample size requirements for clinical trials of transcatheter valve replacement and valve repair devices. *Structural Heart.* 2018, doi.org/10.1080/24748706.2018.1516914, print version in press.
- [13] Doherty J.U.,Kort S.,Mehran R.et al.,ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Multimodality Imaging in Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017, 70 (13) pp. 1647-1672
- [14] Gersh B.J., Fisher L.D., Schaff H.V. et al., Issues concerning the clinical evaluation of new prosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986, 91 (3) pp. 460-466
- [15] Grunkemeier G.L., Johnson D.M., Naftel D.C., Sample size requirements for evaluating heart valves with constant risk events. *J Heart Valve Dis.* 1994, 3 (1) pp. 53-58

- [16] Hahn R.T., Nicoara A., Kapadia S. et al., Echocardiographic Imaging for Transcatheter Aortic Replacement. *Journal of The American Society of Echocardiography* 2018, 31 (4) pp. 405-433
- [17] Hahn RT, Little SH, Monaghan MJ, Kodali SK, Williams M, Leon MB, Gillam LD, Recommendations for comprehensive intraprocedural echocardiographic imaging during TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar; 8(3):261-87
- [18] Iyer R. et al., Transcatheter Mitral Valve Replacement: Functional Requirements for Device Design, Bench-Top, and Pre-Clinical Evaluation. *Cardiovasc Eng Technol*. 2018, 9 (3) pp. 301-338
- [19] Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, Pepi M, Cosyns B, Dweck M, Garbi M, Magne J, Nieman K, Rosenhek R, Zamorano J-L, Zhou X, Zhang Y, Habib G, Recommendations for the Imaging Assessment of Prosthetic Heart Valves. A report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 2016; 17: 589– 590. doi:10.1093/ehjci/jew025 doi:10.1093/ehjci/jew025
- [20] Lo B., Field M.J., (Editors) Conflicts of interest in biomedical research. In *Conflict of Interest in Medical Research, Education and Practice*. Washington DC, The National Academies Press, 2009; 97-121
- [21] Mackensen G.B., Lee J.C., Wang D.D. et al., Role of Echocardiography in Transcatheter Mitral Valve Replacement in Native Mitral Valves and Mitral Rings. *Journal of The American Society of Echocardiography*. 2018, 31 (4) pp. 475-490
- [22] Makkar R.R., Fontana G., Jilaihawi H. et al., Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *New England Journal of Medicine*. 2015, 373 (21) pp. 2015-2024
- [23] Nihoyannopoulos P., Fox K., Fraser A. et al., EAE laboratory standards and accreditation. *European Journal of Echocardiography*. 2007, 8 (1) pp. 80-87
- [24] Nishimura R.A. et al., 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014, 129 (23) pp. e521-643
- [25] Sellers S.L., Turner C.T., Sathananthan J. et al., Transcatheter aortic heart valves: Histological analysis providing insight to leaflet thickening and structural valve degeneration. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019, 12 pp. 135-145.
- [26] Tommaso C.L., Fullerton D.A., Feldman T. et al., SCAI/AATS/ACC/STS operator and institutional requirements for transcatheter valve repair and replacement. Part II. Mitral valve. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014, 84 (4), pp. 567-580
- [27] Wu C. et al. In-Vitro Pulsatile Flow Testing of Prosthetic Heart Valves: A Round-Robin Study by the ISO Cardiac Valves Working Group (in press). *Cardiovascular Engineering and Technology* 2019; 10: 397-422
- [28] Zoghbi WA, Asch FM et al. Guidelines for the Evaluation of Valvular Regurgitation After Percutaneous Valve Repair or Replacement. *J Am Soc Echo* April 2019
- [29] Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, Khandheria BK, Levine RA, Marx GR, Miller FA, Nakatani S, Quinones MA, Rakowski H, Rodriguez LL, Swaminathan M, Waggoner AD, Weissman NJ, Zabalgoitia M, American Society of Echocardiography recommendations for evaluation of prosthetic valves with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echo* 2009; 22: 975-1014

