

经导管植入式人工主动脉瓣膜 临床试验指导原则

为了进一步规范经导管植入式人工主动脉瓣膜（Trans-catheter Aortic Valve Implantation, TAVI）产品上市前的临床试验，并指导该类产品申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备，制订本指导原则。

本指导原则系对经导管植入式人工主动脉瓣膜临床试验的一般要求，申请人应依据具体产品的特性对临床试验方案的内容进行充实和细化。本指导原则虽然为该类产品的临床试验及申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备提供了初步指导和建议，但不会限制医疗器械相关管理部门对该类产品的技术审评、行政审批，以及申请人对该类产品临床试验资料的准备工作。

本指导原则是在现行法规以及当前认知水平下制订的，随着法规的不断完善，以及 TAVI 技术的发展、提高，本指导原则相关内容也将进行适时地调整。

一、适用范围

本指导原则适用于《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）规定需在中国境内进行临床试验的经导管植入式人工主动脉瓣膜。

本指导原则适用于治疗有症状的重度主动脉瓣狭窄的经导

管植入式人工主动脉瓣膜的上市前境内临床试验研究。

二、基本原则

经导管植入式人工主动脉瓣膜的临床试验应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》(国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号) 及其他相关法律、法规的规定。经导管植入式人工主动脉瓣膜产品在开展临床试验研究前, 应完成必要的、科学的临床前研究(如性能验证、体外试验、生物学评价、动物实验研究等), 且研究结果可基本证明产品的安全性和初步可行性。

三、临床试验方案

经导管植入式人工主动脉瓣膜产品的临床试验分为可行性试验和确证性试验。

(一) 可行性试验

对于首次临床应用的新产品, 在开展确证性临床试验前应首先开展可行性试验研究, 该研究建议是前瞻性的小样本研究, 对产品设计的安全性和性能进行初步评估, 然后根据逐渐积累的结果对后期的确证性试验设计提供相应的信息。

可行性试验应有清晰和明确的研究目标。可行性试验可为系列试验。单个可行性试验研究时病例数应不少于10例, 观察时间应不短于30天。观察指标为即刻器械成功率及手术成功率, 以及30天的全因死亡。在可行性研究过程中, 出现失败病例时应即时进行分析, 以确认是否可继续研究; 可行性试验结束后, 应对数据进行分析评估, 为进一步设计临床试验方案(确证性试验或重

新开展可行性试验)提供依据。可行性试验中如出现不良事件时需按相关规定处理。

(二) 确认性试验

申办者在开展确证性试验研究时,在临床试验方案制定中建议考虑以下因素,包括但不限于:

1. 患者人群的选择

在开展TAVI产品临床试验时,对入组患者的选择应特别注重风险评估,建议建立由心血管内科和心血管外科专家、影像学专家、麻醉专家等组成的多学科心脏团队(心血管外科专家至少两名),对入组患者的风险进行充分评估。应确保有足够数量且符合试验方案中入选标准的受试者进入临床试验。

(1) 不适合常规外科手术有症状的重度主动脉瓣狭窄患者

对于经心脏团队评估后认为患有有症状的重度主动脉瓣狭窄,不适合接受常规外科手术置换瓣膜,TAVI术后预期能够提高生活质量的患者,使用TAVI技术的预期风险/受益是可接受的,建议优先选择该类患者作为受试者开展临床试验研究。

开展临床试验时建议采用与已上市同类产品进行对照的前瞻性、多中心、随机临床试验设计。如有充分的、科学合理证据,采用单臂研究也是合理的;目标值的设定应依据当前充分、科学、合理的同类产品循证医学证据,同时需考虑该产品技术的发展,目标值的设定应有前瞻性,现阶段可接受的12个月的累积全因死亡率为30%。临床试验样本应符合统计学原则。如采用单臂研究,建议连续入选所有符合入选/排除标准的病人,并采用基

于互联网（IWRS）/电话（IVRS）/传真等计算机系统分配病例登记号，所有病例登记号不得二次使用。

（2）手术高风险但可进行常规外科手术有症状的重度主动脉瓣狭窄患者

建议开展与有相同适用范围的已上市同类产品作为对照的前瞻性、多中心、随机对照临床试验。如尚无相同适用范围的已上市同类产品，可开展与标准手术治疗方法（外科主动脉瓣置换手术）的平行对照临床试验。临床试验样本应符合统计学原则。

（3）其他

患者入组前应由心脏团队进行严谨地评估，选择合适的人群开展临床试验研究，同时建议注意以下问题：

① 确定主动脉瓣膜狭窄程度

可采用超声心动技术如经食道/胸超声，结合瓣口面积及血流依赖指数（flow-dependent indices）对瓣膜狭窄程度进行评估。

② 对于临床症状进行评估

目前建议用于明确的症状性严重主动脉瓣膜狭窄患者。

③ 分析外科手术风险并评估患者的生存期

心脏团队应对入组患者的外科手术风险进行评估，可结合不同的评分系统，如EuroScore、STS score或Ambler score、虚弱指数等，但由于评分系统具有局限性，因此心脏团队也应结合临床判断对于外科手术风险进行评估，如30天死亡率。

由于共患疾病严重影响生存期，因此应对患者生存期进行严谨、仔细评估，对预期生存期小于1年的患者需谨慎选择。考虑

经导管生物瓣膜的长期使用寿命，建议患者年龄应不低于70岁，如降低年龄下限需非常慎重。

2. 临床试验中的研究终点

无论采用何种临床设计，在临床方案中均应对研究终点进行明确的定义，提供确定依据。建议对发生的主要心脑血管不良事件（MACCE，包括死亡率、卒中、心肌梗死、再手术、心律失常、传导阻滞）及预期的和非预期的不良事件均进行记录，并详细分析原因。

临床试验主要研究终点应选择具有临床意义的主要评价指标，目前建议以12个月的累积全因死亡率作为主要研究终点并估计样本量，同时应对以下次要终点进行评估，包括但不限于：

（1）器械成功率和手术成功率

（2）死亡率

① 即刻死亡率，用于评估导致即刻或术后72h内死亡的术中事件；

② 术后30天及以后随访中的死亡事件；

③ 对于所有的死亡原因应进行分析并记录，非心源性死亡和心源性死亡的原因都应进行分析，并判定同器械相关性。

（3）心肌梗死

（4）卒中

分级包括缺血性卒中（包括短暂性缺血发作，TIA）和出血性卒中；定义包括致残性卒中和非致残性卒中。应对发生的卒中事件进行记录，并详细分析原因。

- (5) 出血
- (6) 急性肾损伤
- (7) 永久起搏器植入
- (8) 血管并发症
- (9) 传导阻滞和心律失常
- (10) 其他TAVI相关并发症

包括转变为外科手术、意外的心肺机械性辅助、冠脉闭塞、室间隔穿孔、二尖瓣损坏或失功、心包填塞、心内膜炎、瓣膜血栓、瓣膜异位（移位、栓塞、错误释放）等。

(11) 瓣膜功能

包括瓣膜狭窄、瓣膜返流、瓣膜功能（如开口面积、压力梯度）、瓣周漏等。

(12) 患者术后生活质量

3.临床随访时间

临床试验方案中应定义临床随访时间，一般建议术后即刻、出院前、术后30天、术后6个月和12个月。为了评价长期安全性和有效性，建议长期随访。建议随访时间至少持续五年。

根据临床试验设计不同，为了收集额外的临床数据而增加临床随访时间点也是合适的，如评估瓣膜结构性或非结构性功能障碍。

4.境外已上市产品临床资料要求

境外已上市产品如已经在境外完成设计良好的、前瞻性的临床试验，且符合我国对于该类产品的临床试验要求，除应按相关

规定提供产品境外的临床资料外，还应提供产品在中国境内开展的前瞻性临床试验资料；对于不适合常规外科手术、有症状的重度主动脉瓣狭窄患者和手术高风险但可进行常规外科手术、有症状的重度主动脉瓣狭窄患者人群，应分别进行临床试验，临床样本量各不应少于50例。

境外已上市产品在境外的临床试验资料如未符合我国临床试验要求，应参照境内产品的临床试验要求开展研究。

已在中国境内进行的临床手术病例的回顾性临床数据可作为参考资料提供。

四、其他

本指导原则中涉及的临床研究终点，其定义建议采用VARC（Valve Academic Research Consortium）的定义。

五、参考文献

1. 《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令 第680号）

2. 《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令 第4号）

3. 《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令 第25号）

4. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. Leon M. B., et al. European Heart

Journal, 2011, 32 (2) : 205–217

5. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. Kappetein A. P., et al. EuroIntervention, 2012, 8 (7) : 782-795

6. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European association of cardio-thoracic surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) . Vahanian A., et al. European Heart Journal (2008) 29, 1463-1470

7. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. (NICE interventional procedure guidance 586)

六、编写单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

