



西南证券  
SOUTHWEST SECURITIES

创新器械专题——结构性心脏病介入器械

创新升级主旋律，十年十倍正起航

西南证券研究发展中心

2020年12月

分析师：杜向阳  
执业证号：S1250520030002  
电话：021-68416017  
邮箱：duxy@swsc.com.cn

联系人：周章庆  
电话：021-68416017  
邮箱：zzq@swsc.com.cn

# 核心观点

- **结构性心脏病介入器械有望成为心血管器械中的创新主旋律领域。**结构性心脏病主要包括先天性心脏病、瓣膜性疾病、心肌病等，伴随着介入手术的发展，该领域器械逐渐成为一个高增长、大体量、高价值的成长行业。2018年全球结构性心脏病器械市场规模90.4亿美元（其中2/3是介入器械），预计2023年行业有望达到150.4亿美元，复合增速10.8%。根据Frost&Sullivan数据，2018年国内心血管器械出厂市场规模约412亿元（+13%），我们预计其中结构性心脏病介入耗材5~10亿元左右，伴随相关创新产品上市和放量，对标全球市场结构，预计2030年国内结构性心脏病介入器械有望达168亿元，具有10年10倍以上空间。基于行业空间大、增速快、创新潜力大、政策控费影响小、竞争格局好等5大特征，未来10年是瓣膜修复与置换以及左心耳封堵器将是极具投资潜力的创新器械赛道。
  
- **瓣膜修复与置换，从中精选好赛道、好产品、好估值。好赛道：**基于1)患者基数大、2)发达国家老龄化刚需疾病、3)美国市场获批术式、4)赛道发展周期阶段这四个因素，接下来5年的投资机会顺序为：a)经皮主动脉瓣置换（TAVR）、b)经皮二尖瓣修复（TMVr）、c)经皮二尖瓣置换（TMVR）、d)经皮肺动脉瓣置换（TPVR）、e)经皮三尖瓣修复与置换（TTVR/r）；**好产品：**商业化潜力主要根据“临床数据优势+长期随访数据支撑+产品易操作性+学术推广能力（是否有领域专家背书、科室协同）+定价及医保报销情况”等因素综合分析，这其中临床有效性和安全性是基础。**好估值：**潜在空间=患者基数\*重症比例\*风险比例\*渗透率\*出厂价格，处于成长期的龙头可以享受20~40倍PS的估值（按净利率40%，对应PE 50~100倍），如预期A公司明年收入10亿元，则可以给200~400亿市值。
- a) **TAVR：导入完成，腾飞在即。**主动脉瓣疾病高发，2019年国内主动脉瓣狭窄和主动脉瓣反流患者分别为430万和390万，其中症状性重度AS患者（约18%）是目前TAVR的主要适应人群，随着Sapien 3和CoreValve系列瓣膜的临床证据，目前海外TAVR已获批用于重度AS患者高中低危全人群，国内TAVR产品的中低危适应症还需进一步临床证据。目前国内已上市TAVR产品已形成1家进口3家国产的“1+3”格局，临床研究和市场导入阶段基本完成，随着需求端的拉动，未来行业有望爆发式增长，预计2025年国内市场超过50亿元。
- b) **TMVr：MitraClip是最成熟的介入产品。**2019年全球二尖瓣反流患者人数为9670万人，中国为1060万人，重度MR患者如不进行治疗1年内死亡率20%，治疗需求迫切。目前最成熟介入治疗术式为经皮二尖瓣缘对缘修复术，标杆产品MitraClip系统2019年收入6.65亿美元，未来有望持续增长；其余经皮二尖瓣环成形术、经皮二尖瓣人工腱索植入术相关产品仍以研发为主。

# 核心观点

- c) **TMVR：终极潜力比肩TAVR。** 在经皮二尖瓣置换领域，自体瓣中瓣产品Tendyne于2020年1月在欧洲上市，需要在美国获批上市才能意味着真正的成熟。预计TMVR市场10年后的潜力可以媲美TAVR。
  - d) **TPVR：经皮肺动脉瓣置换产品即将放量。** TPVR治疗需求主要来自TOF术后的RVOT功能衰退，Melody是全球首款获批的TPVR瓣膜，启明VneusP处于上市申请，凭创新设计和优异临床数据，有望在欧洲、美国开展国际临床。预计2025年国内TPVR市场7亿元。
  - e) **TTVr/R：经皮三尖瓣修复与置换领域进展较慢。** TR患者基数较大，研发布局具有较大吸引力。修复领域，TriClip是目前首个获得上市的三尖瓣介入产品。置换领域，真正意义上的TTVR产品还处于临床阶段，国产宁波健世的LUX-Valve产品处于临床阶段。
- **封堵器花开两朵，其中先心病领域介入治疗较为成熟，左心耳封堵潜力巨大。** 简单先心病和左心耳是介入封堵器运用的两个重要领域。
- a) **简单先心病：**2019年全国先心病手术量11.6万，较为成熟稳定，其中外科手术占比70%，介入手术占比30%，未来先心病的介入治疗占比有望缓慢提升，预计2018年先心病封堵器市场规模约4~5亿元。
  - b) **左心耳封堵器：**用于非瓣膜病房颤患者卒中预防已经不断得到循证医学证实，伴随老龄化加剧，房颤患病率增加，医保政策支持，技术进步与市场推广，全球LAAC市场有望从2019年约5亿美元增长到2026年的26亿美元，复合增速23%。假设未来左心耳封堵器在国内房颤患者中峰值渗透率为5%，预计出厂价约2万元，则国内峰值空间有望超过50亿元。
- **投资建议。** 根据结构性心脏病流行病学的共性和差异，基于1) 患者基数大、2) 发达国家老龄化刚需疾病、3) 美国市场获批术式、4) 赛道发展周期阶段这等因素，精选TAVR、TMVr/R、TPVR、TTVr/R、LACC几个潜力赛道。从标的层面，**1) TAVR领域**建议关注微创心通（即将上市）、启明医疗（2500.HK）、沛嘉医疗（9996.HK）、佰仁医疗（688198）、乐普医疗（300003）；**2) TMVr/R领域**建议关注未上市公司悍宇医疗、德晋医疗、纽脉科技以及上市公司沛嘉医疗（9996.HK）、微创心通（即将上市）；**3) TPVR：**启明医疗（2500.HK）、佰仁医疗（688198）；**4) TTVr/R领域**建议关注未上市公司宁波健世、微创心通（即将上市）；**5) LACC领域**建议关注乐普医疗（300003）、先健科技（1302.HK）。
- **风险提示：TAVR放量不及预期、研发失败、安全性事件、政策控费、海外拓展不及预期。**

# 目 录

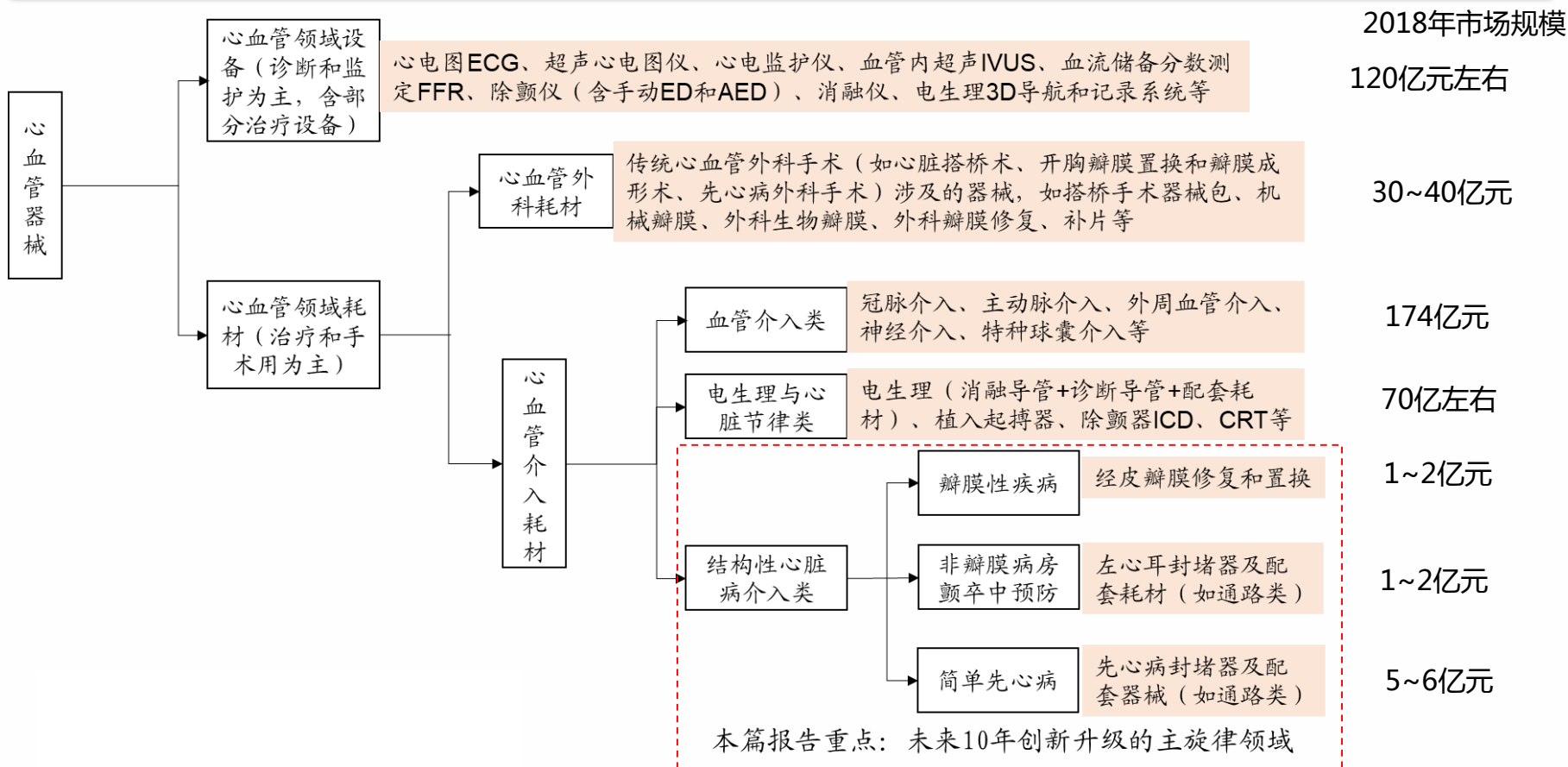
---

- ◆ 1、结构性心脏病介入器械10年10倍
- ◆ 2、瓣膜修复与置换，创新升级主旋律
- ◆ 3、封堵器花开两朵，先心病和左心耳
- ◆ 4、心肌病治疗以药物为主，器械为辅
- ◆ 5、投资建议

# 1.1 结构性心脏病器械未来10年是器械创新升级的主旋律领域

- 根据Frost&Sullivan数据，2018年心血管器械出厂市场规模约412亿（+13%）。
- 我们预计其中以耗材为主（约290亿），介入耗材耗材约为250~260亿元，结构性心脏病介入耗材不足10亿。

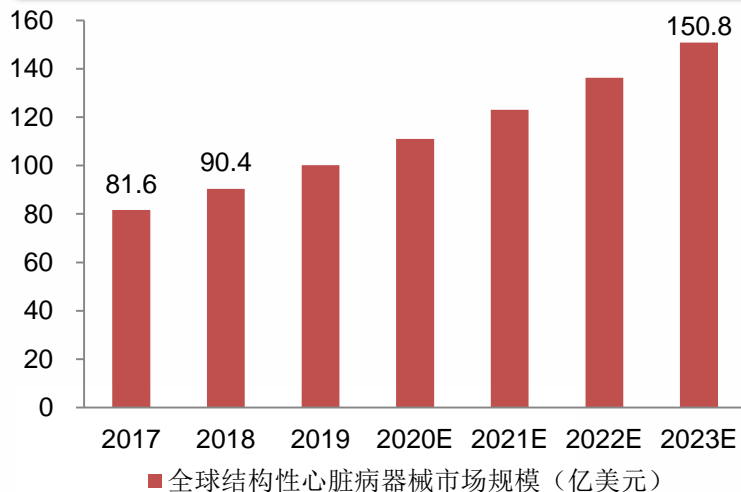
## 结构性心脏病器械市场在心血管器械领域所处位置



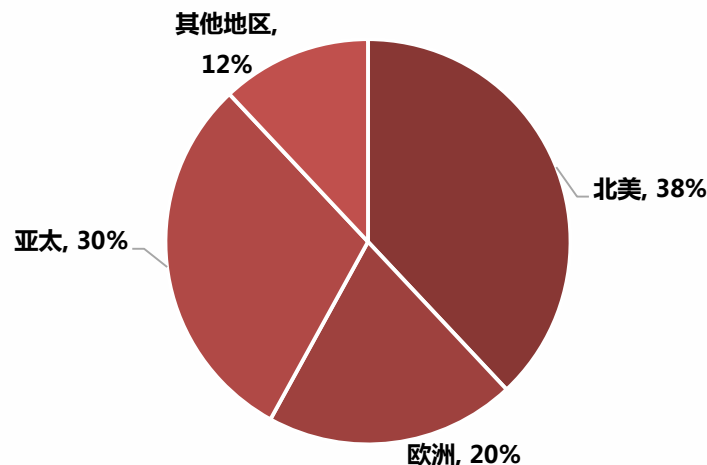
## 1.2 全球看：结构性心脏病器械有望持续增长

- 结构性心脏病（Structural heart disease, SHD）泛指一大类先天性或获得性的以心脏和大血管结构异常为主要表现的心脏疾病，如传统定义的**先天性心脏病、心脏瓣膜病和心肌病**等。
- 从全球市场来看，结构性心脏病是近十余年心血管疾病领域一个新型的亚专业。伴随着介入手术的发展，结构性心脏病器械逐渐成为一个高增长、大体量、高价值的成长行业，预计2023年全球结构性心脏病植介入器械行业规模有望达到150.8亿美元，2017~2023复合增速10.8%。结构性心脏病介入器械主要包括经皮瓣膜修复与置换和介入封堵术，其中TAVR产品、MitraClip、LAAC、先心病封堵器等比较成熟的领域和产品在2018年收入合计超过55亿美元，包括这些手术的配套器械（如通道产品）预计行业空间超过60亿美元，占2018年行业规模90.4亿美元的66%。
- 从区域分布看，北美（38%）、欧洲（20%）、亚太（30%）为主要的市场，预计发达国家占比约80%。

### 全球结构性心脏病器械市场规模



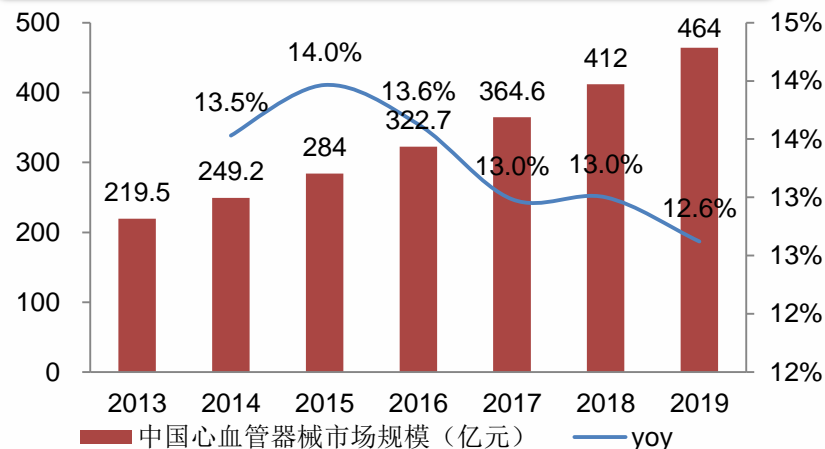
### 2017年全球结构性心脏病器械市场分布



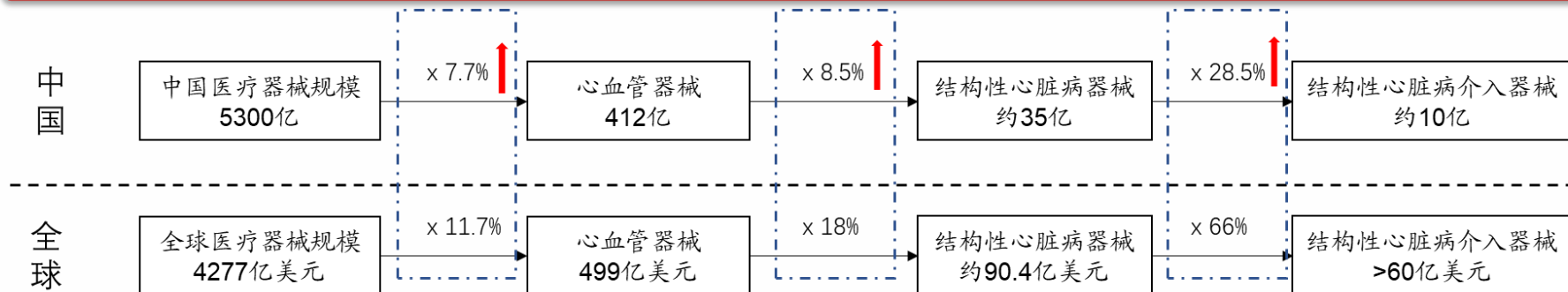
## 1.2 中国看：结构性心脏病介入器械有望10年10倍空间

- 从国内市场看，2018年国内心血管器械收入412亿元，其中SHD器械约35亿元（其中介入不足10亿元，外科约25亿元），占比约8.5%；而全球2018年结构性心脏病器械占全球心血管器械比重约18%，预计未来10年在介入手术带动下结构性心脏病器械有望持续跑赢器械板块，预计2030年国内结构性心脏病器械市场规模有望超过255亿元。
- 结构性心脏病介入器械在TAVR、TMVr/R、TPVR、LAAC、TTVr/R等领域带动下有望爆发增长。假设2030年占SHD器械的66%，则**2030年SHD介入器械有望168亿元**，具有10年10倍以上空间。

中国心血管器械市场规模及增速



2018年中国结构性心脏病领域器械和全球的对比



全球器械市场80%是由美国、欧盟、日本等发达经济体贡献，这些国家人口合计约10亿人，人均在结构性心脏病器械上的花费为10美元，中国拥有14亿人口，人均在结构性心脏病器械的花费为0.36美元，**人均相差30倍，未来提升空间巨大**。总量看，随着器械领域控费政策进行，假设2020~2030年国内器械总规模复合增速5%，则2030年到12122亿元，总量增速大幅放缓，需求侧改革促进刚需创新产品放量，假设到2030年中国器械结构与2018年全球类似，则2030年国内**结构性心脏病器械市场规模为12122 x 11.7% x 18% = 255亿元**，复合增速18%。

## 1.2 结构性心脏病介入器械赛道好在哪里？

- **行业空间大**：对标全球市场，中国心血管器械中冠脉介入类占比偏大，而结构性心脏病介入器械体量很小，假如2030年中国结构性心脏病介入器械的占比达到发达国家全球2018年的水平，那么届时市场规模将达到168亿元。未来10年具有10倍空间。
- **行业增速快**：随着老龄化加剧、支付能力提升、创新产品上市、专业医生增加等多方面因素，未来瓣膜介入手术量和左心耳封堵手术量将有望迅速提升，驱动行业高速增长。
- **创新潜力大**：目前结构性心脏病领域的创新风起云涌，主要因为该领域相比PCI手术，成熟度较低，有很多疗效、安全性、操作性等方面可以进一步创新优化，未来产品的创新升级空间较大，即便在比较成熟的经皮主动脉瓣置换（TAVR）领域，仍有降低全因死亡率、瓣周漏、主要血管并发症、起搏器植入等指标的潜力，同时提升手术的操作性和扩大适应症范围也是重要的方向。此外二尖瓣、三尖瓣的介入治疗还不成熟，但未来创新潜力大，众多研发资金会往该领域布局。
- **政策影响小**：高值耗材带量采购常态化，国采和省级试点持续推进，一些临床成熟、手术量大的耗材产品将大概率面临带量采购的影响，从政策层面、企业层面、资本层面都会更加注重创新器械的扶持和投入，结构性心脏病介入器械是器械创新升级的重要领域，有望作为一种产业趋势像创新药一样得到价值凸显。
- **格局好**：短期在结构性心脏病领域的竞争玩家并不多，在瓣膜病领域，TAVR主要包括进口企业爱德华和国产企业启明医疗、微创心通、杰成医疗、沛嘉医疗，三年内较难出现新的进入者，TMVr领域主要是雅培的MitraClip较为成熟，其余的大部分瓣膜介入产品，国产企业基本和全球研发前沿处于同一梯队。



# 1.3 2025年中国结构性心脏病介入器械空间约95亿元

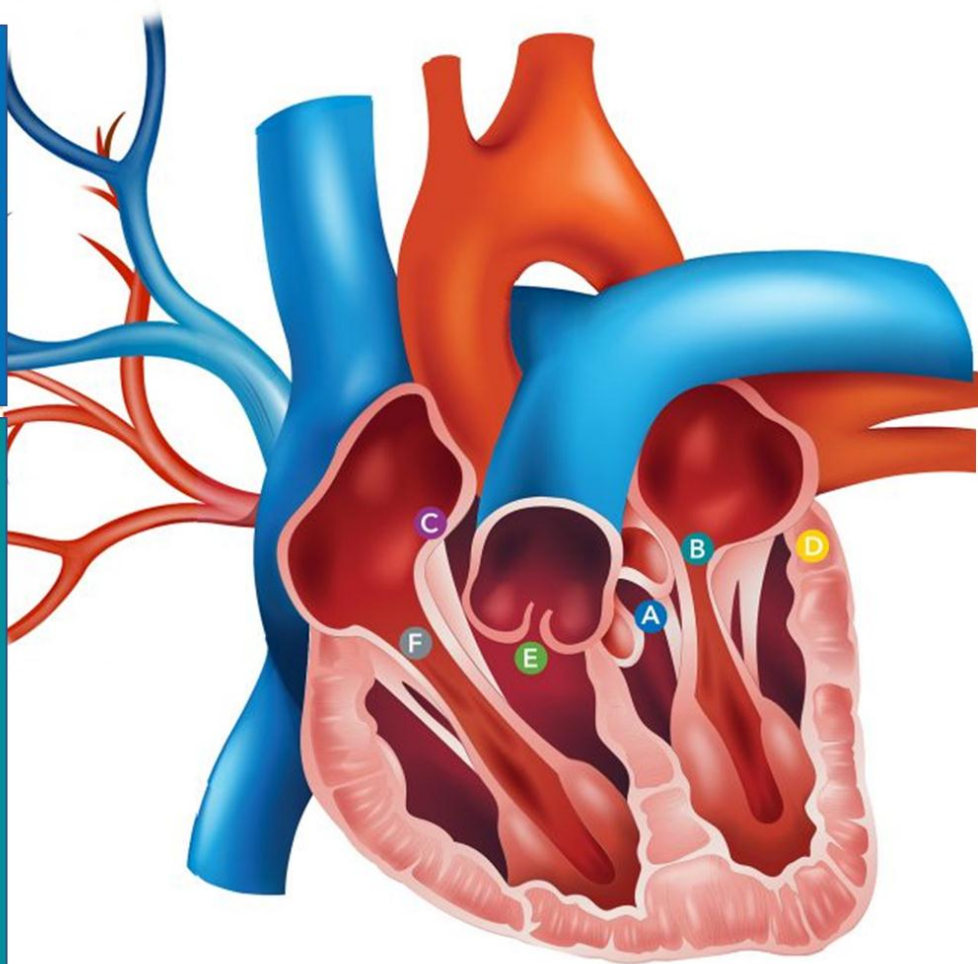
## 结构性心脏病主要介入治疗相关器械与2025年空间展望

### A: 主动脉瓣

- **TAVR**: Sapien /CoreValve /VenusA /J-Valve / VitaFlow 等
- **适应症**: 重度AS (低中高危全覆盖)
- **患者基数 (符合资格)**: 全球375万, 中国76.7万
- **2025年规模预期**: 全球约100亿美元, 中国约**50.5亿元** (出厂)

### B: 二尖瓣

- **PBMV**: 治疗中重度MS且外科禁忌者, 发展中国家多发, 中国患者数量预计有30万合适的患者, 按峰值渗透率30%, 预计空间5亿以内 (出厂)。
- **TMVr (修复)**: MitraClip /PASCAL/ValveClamp/Carillon / Cardioband / Mitralign /NeoChord/Harpoon/MitralStitch等; **适应症**为高危重度MR, 预计符合患者基数全球有450万, 中国有45万; 假设渗透率3%, 2025E市场规模全球约40亿美元, 中国出厂约**6-7亿元**。
- **TMVR (置换)**: Tendyne / Intrepid/Mi-thos; **适应症**为高危重度MR, 人群基数为同TMVr; 假设渗透率1%, 2025E市场规模全球约14亿美元, 中国约**3亿元** (出厂)



### C: 先心病

- **封堵介入**: ASD /PFO /VSD/PDA 封堵术等
- **适应症**: 简单先心病
- **患者基数 (符合资格)**: 中国存量约160万, 新增约12万
- **2025年规模预期**: 约**6亿元**

### D: 左心耳

- **LACC**: Watchman /Amplatzer /Lambre/LACbes/MemoLefort
- **适应症**: 非瓣膜病房颤患者卒中预防
- **患者基数**: 中国510万, 美国230万
- **2025年规模预期**: 全球约21亿美元, 中国约**20亿元**。

### E: 肺动脉瓣

- **TPVR**: Melody /Sapien /VenusP
- **适应症**: TOF术后RVOT功能衰退
- **患者基数 (符合资格)**: 2025年全球12.8万, 中国4.1万
- **2025年规模预期**: 全球约5.6亿美元, 中国约**7亿元**

### F: 三尖瓣

- **TTVr (修复)**: TriClip /Forma /Trialign/Cardioband/TriCinch; **适应症**为高危重度TR, 假设重度占MR10%, 其中高危以上占比30%, 则全球患者基数为165万, 中国30万, 假设渗透率0.5%, 2025E市场规模全球2.4亿美元, 中国出厂约**1亿元**。
- **TTVR (置换)**: Sapien/Melody/EVOQUE/Intrepid/LUX-Valve; **适应症**为高危重度TR, 患者基数同TTVr; 假设渗透率0.5%, 2025E市场规模全球约2.4亿美元, 中国出厂约**1亿元**。

## 2 瓣膜修复与置换，创新升级主旋律

- **如何在瓣膜病介入治疗领域挑选好的赛道？**——关注1) 患者基数大、2) 发达国家老龄化刚需疾病、3) 美国市场获批术式、4) 赛道发展周期阶段这四个因素，接下来5年（至2025年）的投资机会顺序为：1) TAVR、2) TMVr、3) TMVR、4) TPVR、5) TTVr/R；关注Tendyne、TriClip、Intrepid等前沿产品在美国临床试验的情况。
- **如何在赛道中挑选好产品？**——商业化潜力主要根据“临床数据优势+长期随访数据支撑+产品易操作性+学术推广能力（是否有领域专家背书、科室协同）+定价及医保报销情况”等因素综合分析，这其中临床有效性和安全性是基础。
- **如何对SHD介入器械进行估值？**——基于一些共性，潜在空间=患者基数\*重症比例\*风险比例\*渗透率\*出厂价格，例如后文我们预计2030年TAVR国内市场约100亿空间，处于成长期的龙头可以享受20~40倍PS的估值（按净利率40%，对应PE 50~100倍），如预期A公司明年收入10亿元，则可以给200~400亿市值。

主要瓣膜疾病及其治疗领域的产品和空间

疾病	主要治疗领域	治疗方式	主要产品	企业	2019患者数量（万人）		市场规模（2019）		预计市场规模（2025E）	
					全球	中国	全球	中国	全球	中国
主动脉瓣疾病	主动脉瓣狭窄（AS）	外科主动脉瓣置换（SAVR）	外科生物瓣	美敦力、爱德华、佰仁医疗、普惠生物	1970	430	约11亿美元	约5亿元	约11亿美元	约8-9亿元
		经皮主动脉瓣置换（TAVR）	Sapien、CoreValve、VenusA、J-Valve、VitaFlow、TaurusOne	爱德华、美敦力、启明医疗、杰成、微创心通、沛嘉医疗			48亿美元	约4亿元	约100亿美元	约50亿元
二尖瓣疾病	二尖瓣反流（MR）	外科二尖瓣修复（SMVr）	瓣膜成形环	爱德华、美敦力、圣犹达、索林、佰仁医疗	9670	1060	约1~2亿美元	约2-3亿元	约2亿美元	约4~5亿元
		外科二尖瓣置换（SMVR）	外科生物瓣	美敦力、爱德华、佰仁医疗、普惠生物			约2~3亿美元	约5亿元	约2-3亿美元	约8-9亿元
		经皮二尖瓣修复（TMVr）	MitraClip、PASCAL、ValveClamp、Cardioband、MPAS、MitralStitch	雅培、爱德华、捍宇医疗、Mitralign、德晋医疗			约7亿美元	0	约40亿美元	约6~7亿元
		经皮二尖瓣置换（TMVR）	Tendyne、Intrepid、Mithos	雅培、美敦力、纽脉科技			0	0	约14亿美元	约3亿元
三尖瓣疾病	三尖瓣反流（TR）	经皮三尖瓣修复（TTVr）	TriClip、Forma、Trialign、Cardioband等	雅培、爱德华、Mitralign等	4960	910	0	0	约2.4亿美元	约1亿元
		经皮三尖瓣置换（TTVR）	EVOQUE、Intrepid、LUX-Valve	爱德华、美敦力、宁波健世			0	0	约2.4亿美元	约1亿元
肺动脉瓣疾病	先心病外科矫正后右室流出道功能衰退	经皮肺动脉瓣置换（TPVR）	Melody、Sapien、VenusP	美敦力、爱德华、启明医疗、佰仁医疗	55	8.4	约2.6亿美元	0	约5.6亿美元	约7亿元

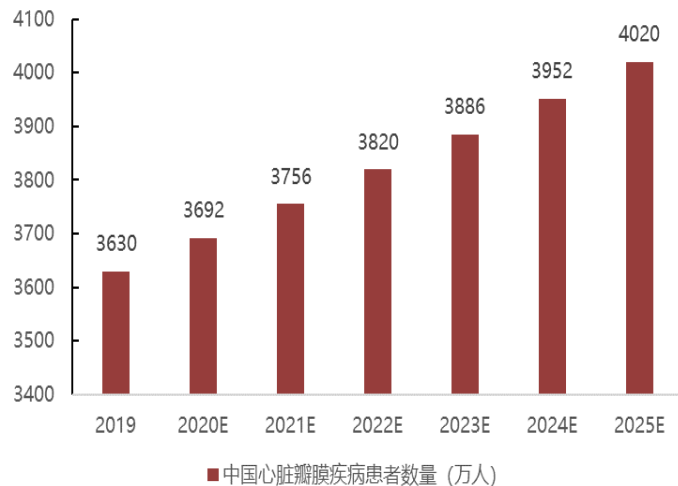
www.swsc.com.cn

数据来源：Frost&Sullivan，西南证券预测及整理

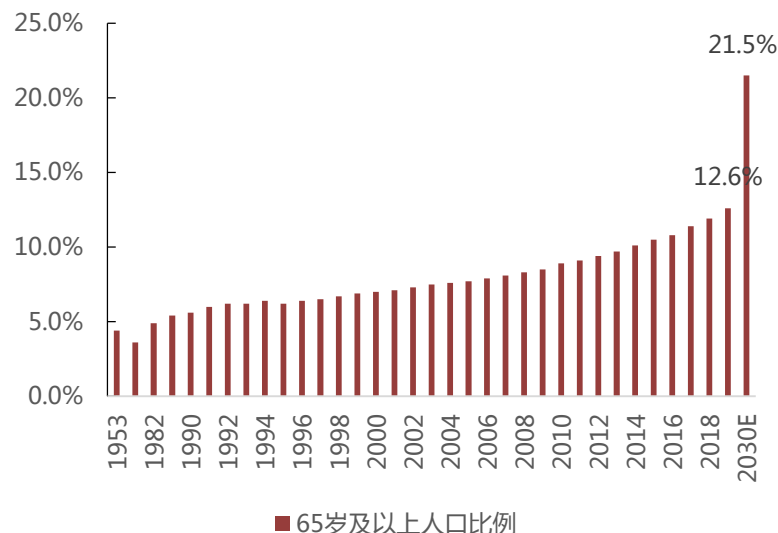
## 2.1 老龄化加剧，瓣膜性心脏病高发

- ❑ 瓣膜性心脏病 (Valvular Heart Disease, VHD) 是由于四个心脏瓣膜 (即主动脉瓣、肺动脉瓣、二尖瓣及三尖瓣) 中其中一个或多个瓣膜出现损伤或缺陷引起的疾病, 是一种常见的结构性心脏病。正常的瓣膜可促进适当的血液流动, 倘瓣膜变得太窄及硬化 (狭窄) 或无法完全闭合 (返流) 时, 则会扰乱正常的血液流动。
- ❑ 2019年, 全球约2.1亿名患者患有瓣膜性心脏病, 造成约260万人死亡。
- ❑ 2019年全国预计有患者3630万人, 预计2025年将增至4020万人, 每年存量净增加约60多万左右。
- ❑ 由于风湿热及退行性病变盛行和老龄化加剧, 中国65岁以上的瓣膜病患者越来越普遍。随着生活水平提升、健康意识的增强和患者负担能力的提升以及医保报销范围的扩大, 未来国内心脏瓣膜疾病就诊率有望不断提升。

### 中国心脏瓣膜疾病患者人数



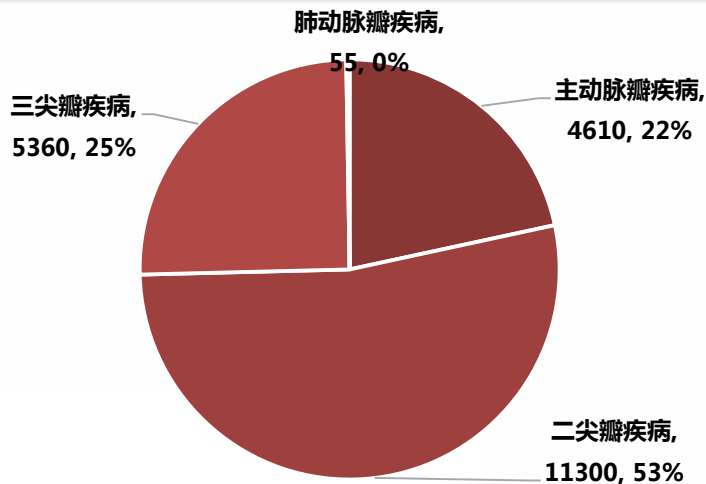
### 中国老龄化人口比例



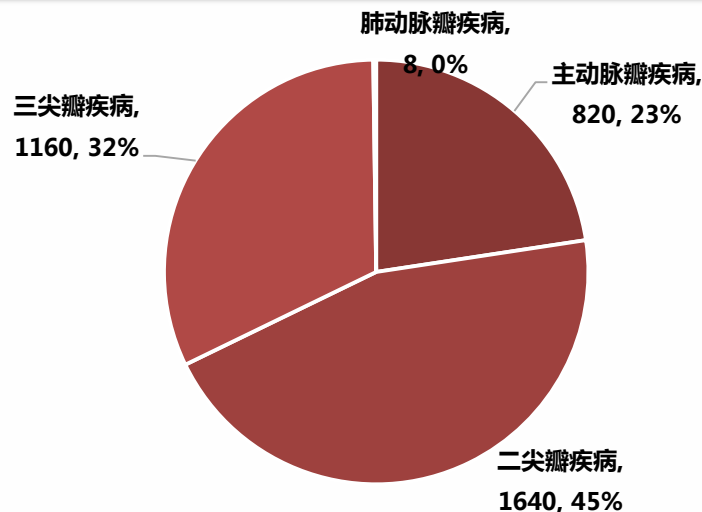
## 2.1 瓣膜性疾病构成：二尖瓣疾病人群基数最大

- ❑ 心脏瓣膜疾病以主动脉瓣疾病、二尖瓣疾病、三尖瓣疾病为主，中国各瓣膜病发病率和全球虽略有不同，但总体结构较为类似，二尖瓣疾病占比最大，约为主动脉瓣疾病发病人数的两倍。
- ❑ 主动脉瓣疾病：2019年全球患者4610万人，中国患者820万，主要包括主动脉狭窄（AS）和主动脉反流（AS）。当前主动脉瓣领域是介入治疗较为成熟的领域。
- ❑ 二尖瓣疾病：2019年全球患者1.13亿人，中国患者1640万人。
- ❑ 三尖瓣瓣膜疾病：2019年全球患者5360万人，中国患者1160万人。
- ❑ 肺动脉瓣疾病：在瓣膜性疾病中占比很低，主要由TOF和先心病手术治疗引起的右室流出道（RVOT）功能衰退引起，根据TOF发病人数估肺动脉瓣疾病，2019年全球TOF患者约55万人，中国患者8万人。

2019年全球心脏瓣膜疾病构成（万人）



2019年中国心脏瓣膜疾病构成（万人）



## 2.2 瓣膜性疾病治疗的发展历程：从外科到介入

从外科到介入，从修复到置换

1912年，Tuffier 尝试利用手指按压升主动脉壁，触及狭窄主动脉瓣以进行扩张。

### 1913年，首例心脏瓣膜手术

- 此乃首例心脏瓣膜手术试验，手术顺利完成。

### 1950s~1970s年代，心脏瓣置换术及修复手术的发展

- 配合体外循环(CPB)的利用，已发展出心脏瓣置换及修复手术。
- 1970s年代，Carpentier 报告二尖瓣成形术的方法，引领人心脏瓣膜手术走向成功。

1958年，Dwight E.Harken成功利用硅笼球半进行主动脉瓣置换，此乃人工半膜置换术的里程碑。

1996年，Carpentier及Cosgrove 报告成功进行微创心脏瓣膜手术。自此，心脏瓣膜治疗已进入微创心脏瓣膜手术的时代。

### 1990s年代，微创心脏瓣膜手术

- 微创手术的概念自法国医生于1987年开始练习腹腔镜检查时已形成。
- 与传统手术相比，微创心脏瓣膜手术有许多优点，例如痛楚轻微、切口较细、复原过程较快及顺利且出血少。

2000年，Bonhoeffer首次成功完成经皮肺动脉瓣置入术(PPVI)，成为经导管心脏瓣置换术的先驱。

### 2000年至今，经导管瓣膜治疗(TVT)的时代

- 虽然TVT起源于Kan等人于1982年报告患有先天性肺动脉狭窄的患者成功以单气囊扩大进行治疗。然而，该技术仅适用于数种心脏疾病。
- 于2002及2003年成功应用 TAVR 及 MitraClip治疗主动脉狭窄及二尖瓣返流，标志着TVT的成功。

## 2.2 主要瓣膜性疾病治疗方案汇总：介入术式不断开发

瓣膜性疾病	分类	手术治疗（修复or置换）	现状
主动脉瓣疾病	主动脉狭窄（AS）	经皮球囊主动脉瓣成形术（PBAV）	球囊扩张，为姑息手术，并发症和再狭窄率高，国内较少使用，TAVR手术有时需要球囊预扩
		外科主动脉瓣置换术（SAVR）	SAVR适合较为年轻的患者，对于高危患者首选TAVR，未来TAVR适应症有望扩大
		经导管主动脉瓣置换术（TAVR）	
	主动脉反流（AR）	外科主动脉瓣置换术（SAVR） 经导管主动脉瓣置换术（TAVR）	TAVR在主动脉反流领域未被列入指南推荐，还处于探索阶段
二尖瓣疾病	二尖瓣狭窄（MS）	外科二尖瓣闭式分离术	逐渐被PBMV取代
		外科直视瓣膜成形术	
		经皮球囊二尖瓣狭窄成形术（PBMV）	安全、有效，逐渐取代闭式分离术和直视瓣膜成形术
		外科二尖瓣置换术（SMVR）	与PBMV远期疗效相当，死亡率无差异，瓣口面积改善好于PBMV，再手术率低，用途逐渐多于PBMV
	二尖瓣反流（MR）	外科二尖瓣反流修复术	一般分为二尖瓣瓣叶修补和瓣环成形，不用长期使用抗凝治疗，但难度大，死亡率较高，易复发
		经皮二尖瓣缘对缘修复术	Mitraclip临床运用较为成熟
		经皮二尖瓣环成形术	大多处于临床研发阶段，未来几年有望成为不断丰富二尖瓣介入产品线
		经皮二尖瓣人工腱索植入术	
		心室瓣环重构术	
		外科二尖瓣置换术（SMVR）	
经皮二尖瓣置换术（TMVR）	当前标准疗法，但局限性较多		
外科三尖瓣置换术（STVR）	外科高危患者做临床，Tendyne在欧洲获批		
三尖瓣疾病	三尖瓣狭窄（TS）	外科三尖瓣闭式分离术	容易造成严重关闭不全，基本不怎么使用
		外科三尖瓣置换术（STVR）	当前TS主要疗法
	二尖瓣反流（TR）	外科三尖瓣反流修复术	一般分为三尖瓣瓣叶修复术和瓣环成形术（TVP），可在做二尖瓣外科手术时同时修复三尖瓣，是目前TR的主要治疗方式
		外科三尖瓣置换术（STVR）	不常用，STVR合计占当前外科瓣膜置换手术的2%
		经皮三尖瓣修复术（TTVr）	包括瓣叶缘对缘对合产品：TriClip已CE获批，Forma在研；也包括瓣环成形产品如Trialign、TriCinch、Cardioband等
经皮三尖瓣置换术（TTVR）	Sapien和Melody可用于三尖瓣二次换瓣的“瓣中瓣”治疗，治疗单纯未干预过的三尖瓣置换产品主要处于研究，如EVOQUE、美敦力的Intrepid，宁波健世的LUX-Valve		
肺动脉瓣疾病	复杂先心、RVOT狭窄、肺动脉瓣反流等	外科矫正手术（如流出道重建、修复等）	手术难度极大，姑息手术为主
		经皮肺动脉瓣置换术（TPVR）	逐渐成熟并被接受，一般用于外先心病科矫正手术之后的再次介入治疗，主要包括Melody、Sapien、Venus-P等产品

www.swsc.com.cn

数据来源：《结构性心脏病规范化介入治疗——从指南到实践》，西南证券整理

介入手术

## 2.2 瓣膜置换：人工瓣膜按材料分为机械瓣和生物瓣

- 人工心脏瓣膜按材料不同可分为**机械瓣**和**生物瓣**两大类。机械瓣目前主要以热解碳为瓣叶材料；生物瓣瓣叶主要使用猪主动脉瓣或牛心包等生物组织制作，牛心包组织较猪主动脉瓣材质具有更致密、面积宽大、具备可选择性和可测量性等优势，目前在海外是主流的生物瓣叶材料，其中美国使用的生物瓣膜中，牛心包瓣占比超过70%。
- 生物瓣替代机械瓣是主流趋势。**机械瓣的主要优点是使用寿命长，适合年轻患者，但由于血液相容性较差，容易导致血栓、栓塞、卡瓣等并发症，需要终生使用抗凝，甚至伴随噪音，影响患者生活质量，而生物瓣随着抗钙化和耐久性能的提升，叠加大量循证医学数据的支持和瓣中瓣技术的发展，在海外市场逐渐取代机械瓣成为主流。2010年左右，发达国家生物瓣已经占人工瓣膜使用量的70%以上。

### 人工心脏瓣膜的分类



### 机械瓣和生物瓣的比较

项目对比	机械瓣	生物瓣
使用寿命	按ISO5840标准和国标GB12279标准，估计机械寿命可达50年以上，理论上不出现并发症的情况下终生可用；但术后抗凝并发症会降低实际生存率。	按ISO5840标准和国标GB12279标准，在大于65岁的患者体内，预期平均使用寿命一般为15年左右；年轻患者因更易发生钙化而缩短使用寿命。
年龄及条件	2014年美国指南建议60岁以下患者选择机械瓣，2017年美国指南修改为建议50岁以下患者选择机械瓣，50-70岁可以选择生物瓣或机械瓣；所有使用机械瓣的患者都应是愿意接受终生抗凝治疗且不存在抗凝禁忌的患者。	美国指南建议70岁以上患者选择生物瓣；2014年美国指南认为60岁以上患者可以选择生物瓣或机械瓣，2017年美国指南修改为50岁以上患者可以选择生物瓣或机械瓣；任何有抗凝禁忌或不希望终生抗凝建议选择生物瓣。
优劣势	术后需要终身抗凝，并监测凝血功能，因抗凝不足或过量容易出现血栓或出血等抗凝并发症。	术后3-6月使用抗凝即可。但面临瓣膜损坏或钙化而二次开胸更换瓣膜的风险。
治疗方式	外科手术	外科手术；介入瓣导管介入。

## 2.2 瓣膜置换：按术式分为外科开胸和微创介入

- 从手术方式看，外科手术换瓣仍是主流，经导管介入治疗是趋势。
- 主动脉瓣位是介入替代外科的先行者：外科手术换瓣仍是治疗严重瓣膜狭窄的“金标准”，但在高危患者（STS≥8）中介入瓣已经逐渐成为主流方式，随着临床证据推动TAVR适应症往中危、低危患者拓展，未来预计有望实现“全人群TAVR理念（TAVR for All Comers）”。
- 二尖瓣、三尖瓣瓣位：由于结构的特殊性，目前尚没有成熟的介入瓣置换方法（有一些介入修复术），预期较长时期内仍外科手术治疗为主，其中TMVR预计较早取得突破（Tendyne已获批CE注册）。
- 肺动脉瓣位：较为复杂，一般发病于出生缺陷和外科治疗后的狭窄和反流，首次或再次治疗目前仍以外科手术为主，后续再治疗可以介入方式进行（Melody、Sapien和VenusP较为成熟）。

外科瓣与介入瓣的比较

项目对比	介入瓣	外科瓣
手术风险及预后	微创手术，手术风险低，预后恢复快	开胸手术，一般需要体外循环，手术风险相对较大，预后恢复相对较慢
适用症及适用人群	一般用于70岁以上，无法进行外科手术换瓣的患者；主要用于主动脉病变；此外，介入瓣中瓣可以用于外科瓣治疗后，外科瓣出现毁损或钙化需要再次换瓣的患者	50岁以上，可以接受外科手术换瓣的患者；可用于各瓣位病变
使用寿命	由于介入瓣在临床应用时间相对较短，目前仅有术后5至8年的随访结果，部分随访结果显示术后5年瓣膜开始出现钙化或蜕变，术后8年约有50%的患者瓣膜发生钙化或毁损；同时由于使用介入瓣患者一般较外科瓣患者群体年龄大，介入瓣与外科瓣寿命对比目前仍缺乏一致的看法；此外，未来随着介入瓣适应症的不断拓展，其使用寿命还需要进一步的临床研究支持	在大于65岁的患者体内，预期平均使用寿命一般为15年左右，在年轻患者体内，因更易发生钙化而使用寿命缩短，且因个体差异原因，部分实际使用寿命可能与预期使用寿命有较大差异
治疗方式	经导管输送，分自扩张和球囊辅助扩张两种方式	外科开胸直视手术
后遗症及其他对比	相比外科瓣，易发瓣周漏（与瓣周组织匹配度不好）、冠脉遮挡（位移）、脑卒中（栓塞）、传导阻滞（需要植放起搏器）	一次手术可同时解决伴有的其它病变

www.swsc.com.cn

数据来源：佰仁医疗招股书，西南证券整理



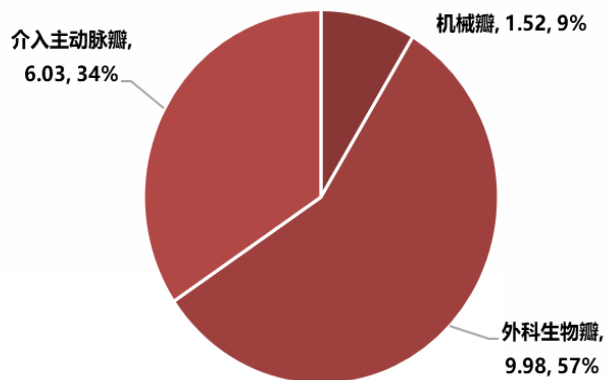
## 2.2 瓣膜置换：介入瓣有很大的提升空间

- 目前国内瓣膜置换手术主流选择为机械瓣，未来生物瓣渗透率有望逐渐提升。根据中国心血管病报告2016年数据，国内心脏瓣膜手术患者约95%为70岁以下患者，约80%选择使用机械瓣。主要因1) 国内患者年轻、2) 老年退行性病变患者诊疗率低；3) 推广不足。
- 对标美国，国内介入瓣有较大前景。2018年美国介入瓣以生物瓣为主(90%)，介入主动脉瓣(TAVR)临床应用占比34%，约占外科生物瓣的2/3，而2018年中国生物瓣使用比例约为20~25%，约为1.8~2万枚，其中大部分是外科生物瓣(以爱德华、美敦力、佰仁、普惠为主)，介入主动脉瓣的临床应用约为1000例，占比很低，未来有较大的提升空间。

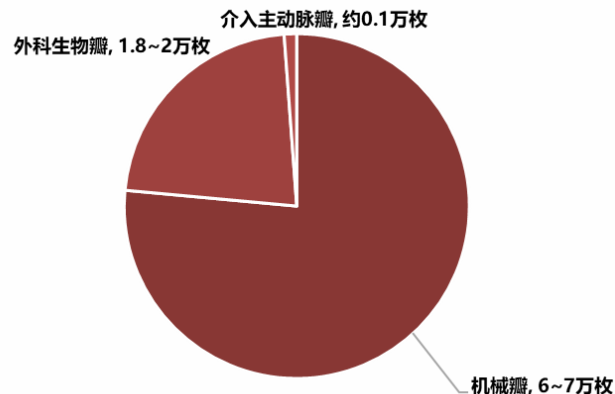
国内目前心脏瓣膜手术患者年龄构成及瓣膜选择情况

年龄构成		占手术患者的比例	选择机械瓣的比例	选择生物瓣的比例
50岁以下		45%	90%	10%
50-70岁	50-59岁	30%左右	85%	15%
	60-70岁	20%左右	50%	50%
70岁以上		5%	35%	65%

2018年美国人工心脏瓣膜置换构成

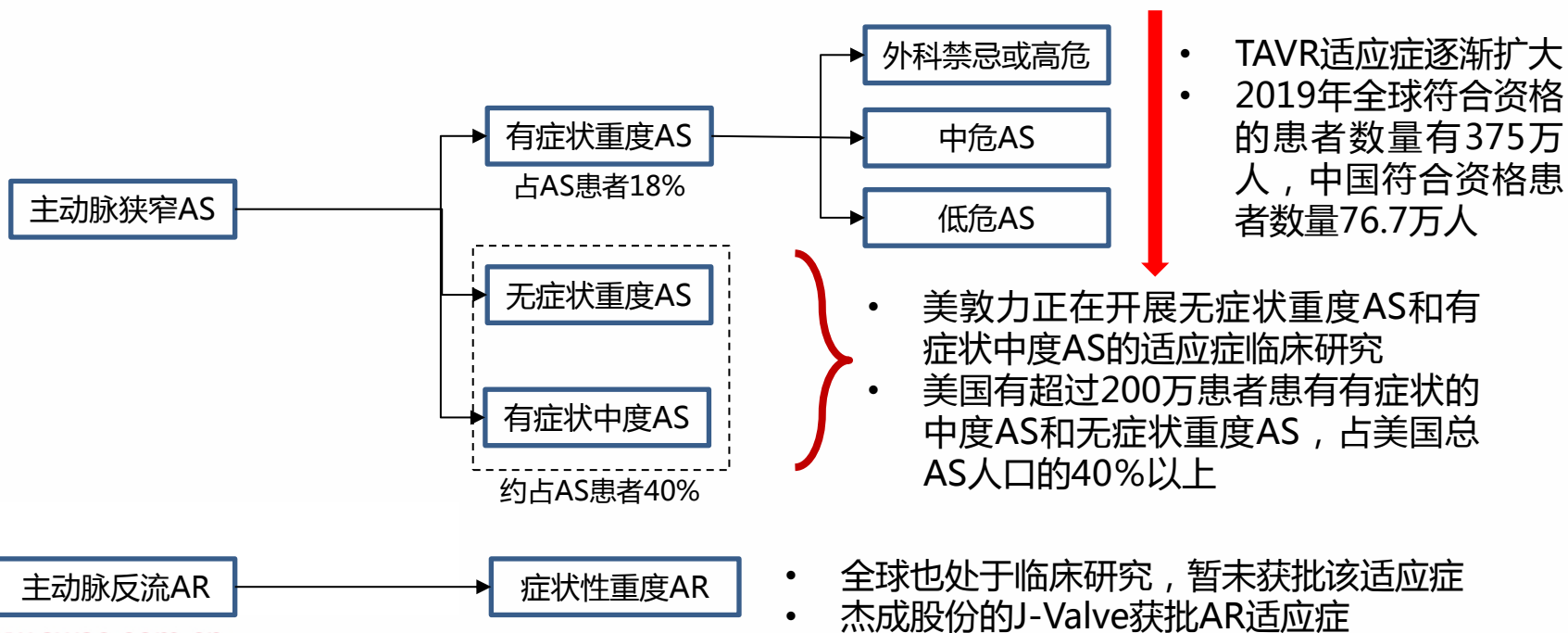


2018年中国人工心脏瓣膜置换构成



## 2.3 主动脉瓣疾病：TAVR适应症逐渐扩张，国内市场腾飞在即

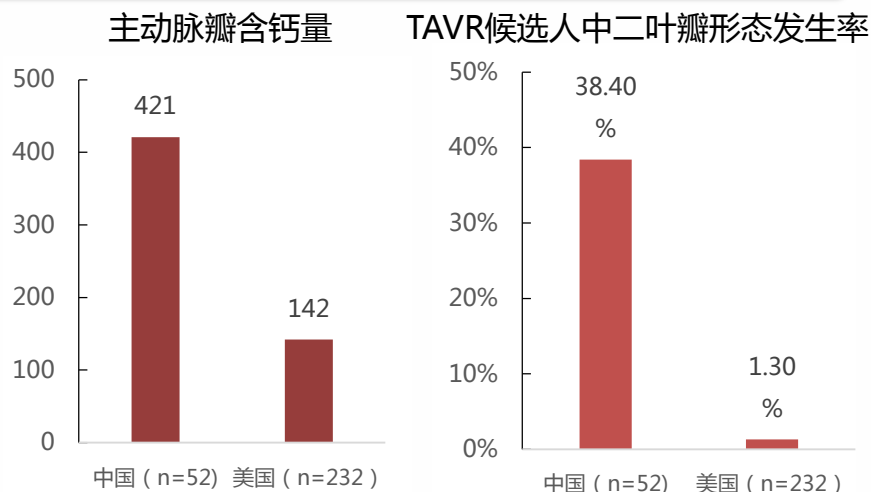
- TAVR适应症逐渐扩大。** 主动脉瓣疾病高发，2019年国内主动脉瓣狭窄和主动脉瓣反流患者分别为430万和390万，其中有症状重度患者（约15~20%）是目前需要治疗进行的主要人群。而重度患者中又根据外科手术风险大小分为禁忌、高危、中危、低危等人群，随着Sapien 3和CoreValve系列瓣膜的临床证据，目前海外TAVR已获批用于重度AS患者高中低危全人群，国内TAVR产品的中低危适应症还需进一步临床证据。
- 国内导入完成，腾飞在即。** 目前国内已上市TAVR产品已形成1家进口3家国产的“1+3”格局，临床研究和市场导入阶段基本完成，随着需求端的拉动，未来行业有望爆发式增长，预计2025年国内市场超过50亿元。判断商业化潜力主要根据“临床数据优势+长期随访数据支撑+产品易操作性+学术推广能力（是否有领域专家背书、科室协同）+定价及医保报销情况”等因素综合分析。



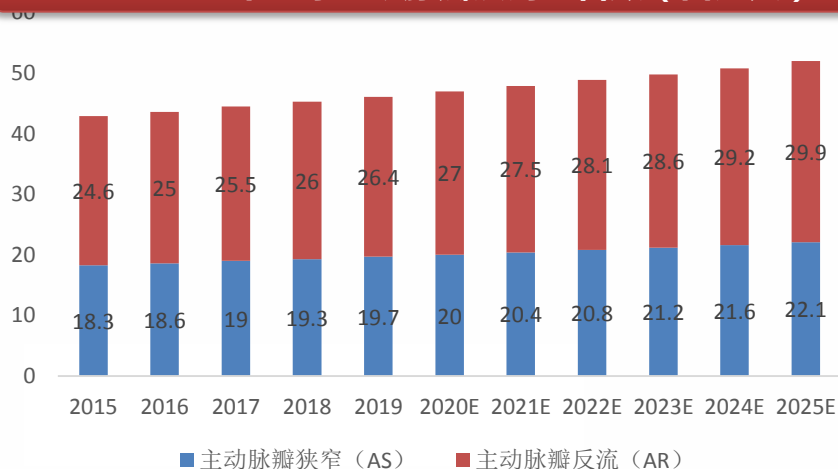
## 2.3 主动脉瓣疾病：国内AS和AR各约400万患者

- 主动脉瓣狭窄 (AS)**：指主动脉瓣收窄阻塞了血液在心脏收缩期从左心室流入升主动脉。AS的致因主要包括先天性二叶式主动脉瓣、年老退行性病变、风湿热。除非迅速实施主动脉瓣置换手术，否则在确诊两年内进展至AS症状期患者的死亡率高于50%。
- 主动脉瓣反流 (AR)**：指主动脉瓣关闭不全，造成心室舒张时血液从主动脉逆流至左心室。AR的病因包括瓣膜退化、风湿病、心内膜炎和主动脉根部扩张。许多AS患者通常伴随AR症状，纯AR患者较少。
- 国内患者二叶瓣比例和主动脉瓣含钙量都比美国高。

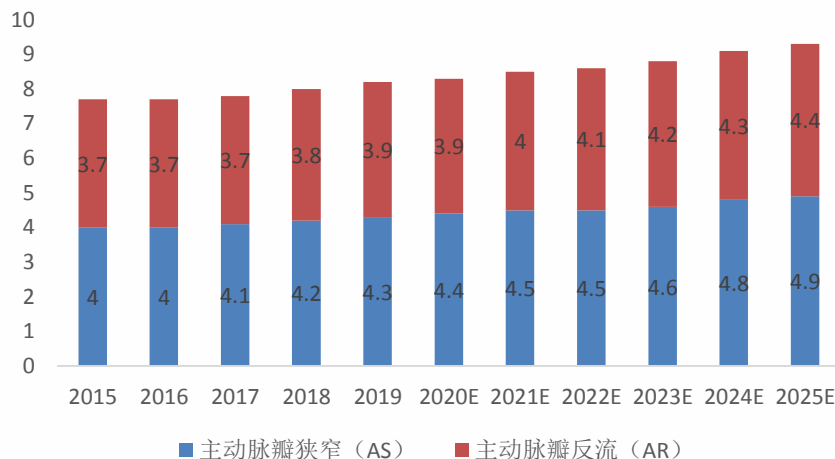
### 中美主动脉瓣膜疾病特征的差异



### 2015~2025年全球主动脉瓣疾病患者数 (百万人)

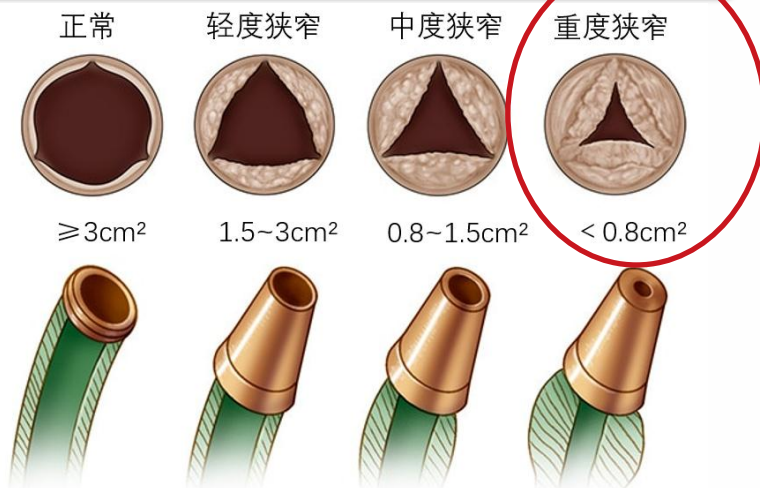
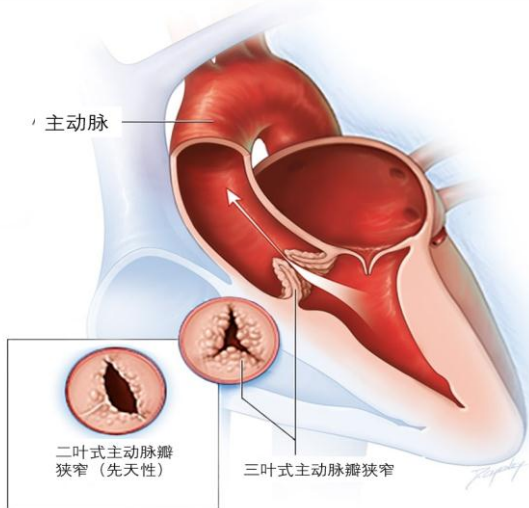


### 2015~2025年中国主动脉瓣疾病患者数 (百万人)



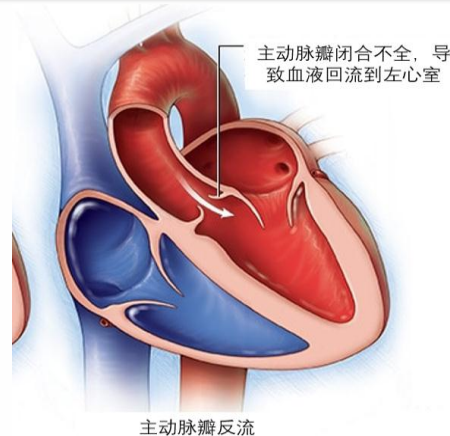
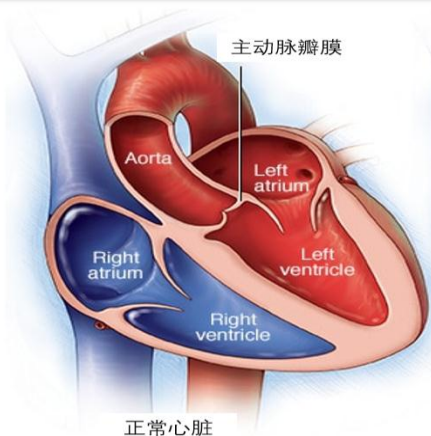
## 2.3 主动脉瓣疾病：重度AS和AR目前需要治疗的主要人群

### 主动脉狭窄图示



重度狭窄（或反流）：是进行手术治疗的主要人群

### 主动脉反流图示



并发症：不及时治疗有可能引发心脏衰竭、中风、血块、心律失常、死亡等严重并发症

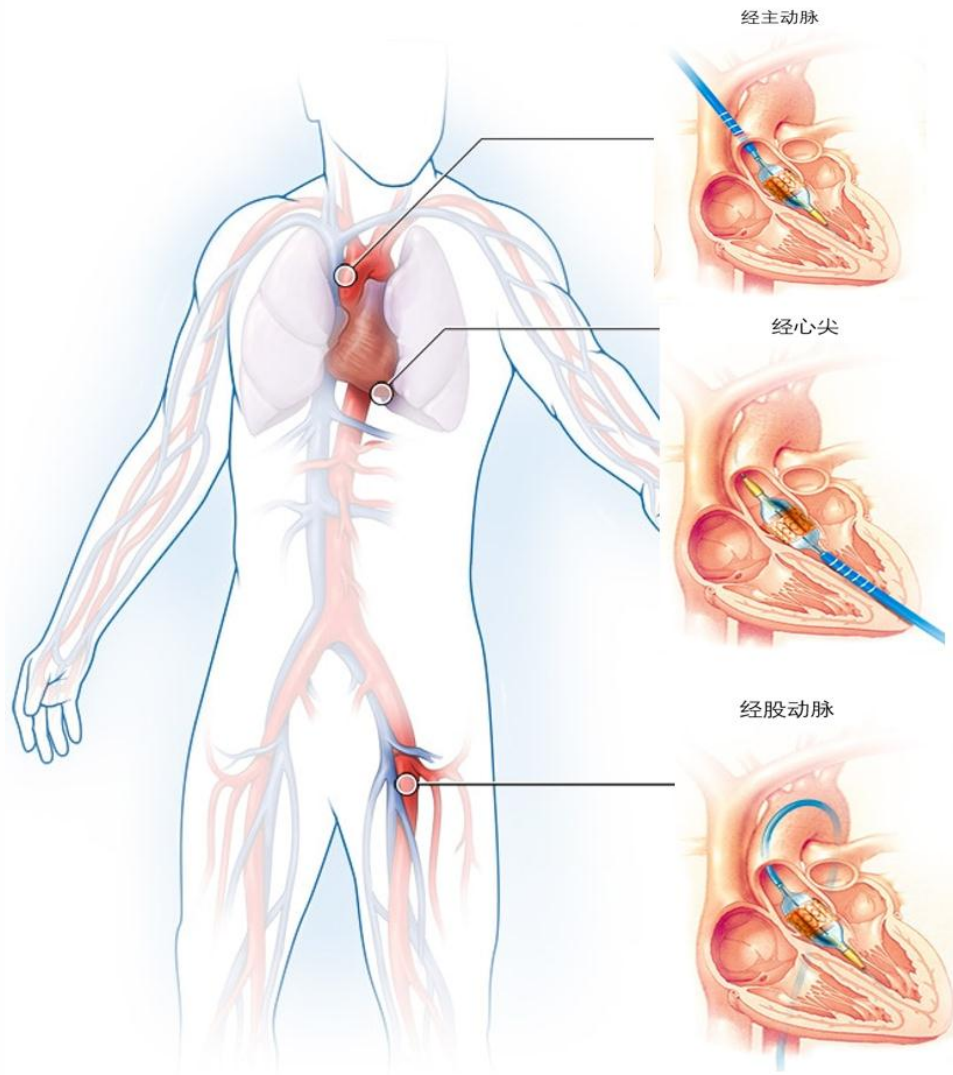
## 2.3 TAVR的绝对适应症和相对适应症

- **药物VS手术**：药物只能缓解心力衰竭、心绞痛等症状，无法源头上解决结构性问题。
- **置换VS修复**：大多数情况，修复（如球囊扩张、瓣膜成形环等）无法解决问题，换瓣手术是治疗主动脉瓣疾病的主流方法。
- **外科VS介入**：经皮主动脉瓣置换术（TAVR）具有很好的安全性和有效性，适应症范围逐渐扩大。【从重度高危——重度中低危（已获批）——中度无症状（美敦力在临床）】
- 《经导管主动脉瓣置换术中国专家共识2015》推荐TAVR的适应症范围：

**绝对适应症**：同时满足1) 老年重度主动脉瓣钙化性狭窄；2) 患者有主动脉狭窄症状及NYHA分级II级以上；3) 外科手术高危或禁忌；4) 解剖学结构合适；5) 三叶式主动脉瓣（TAV）；6) 预期寿命1年以上；此外外科生物瓣退化也作为TAVR的绝对适应症；

**相对适应症**：二叶式主动脉瓣（BAV）伴重度钙化性狭窄，外科手术禁忌、存在主动脉瓣狭窄相关症状、预期术后寿命超过1年，解剖上适合TAVR，可在有经验的中心尝试TAVR。

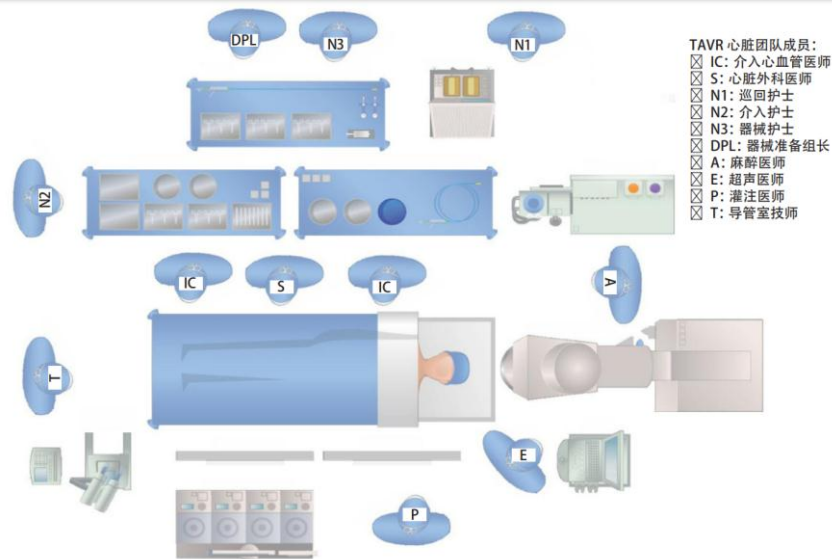
[www.swsc.com.cn](http://www.swsc.com.cn)



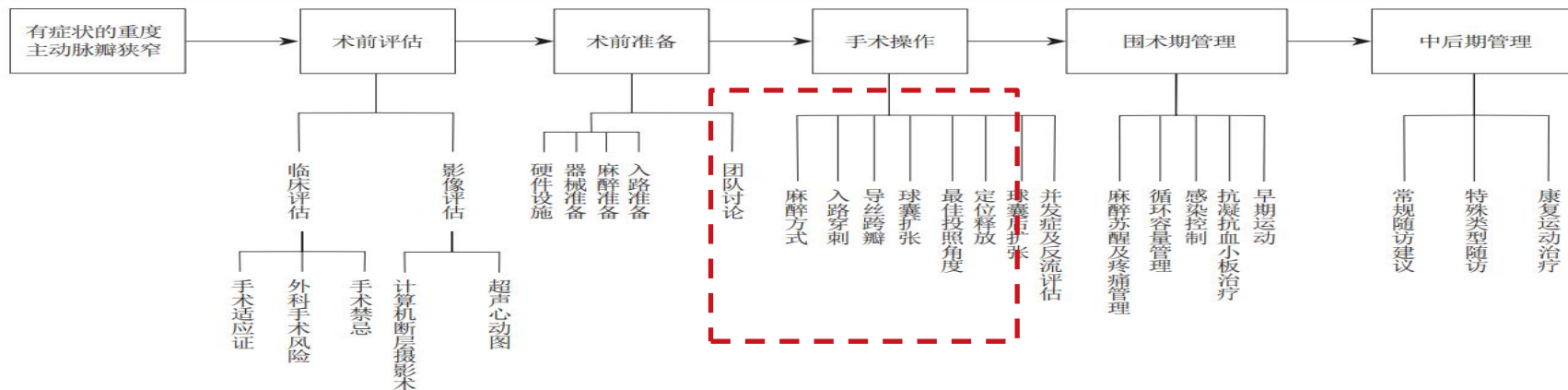
## 2.3 TAVR操作程序：难度大、需跨科室的心脏团队配合

- ❑ TAVR临床路径主要分为术前评估、术前准备、手术操作、围术期管理、中后期管理几个部分。
- ❑ 临床评估：最重要的是建立心脏团队（心内科、外科、超声、影像、麻醉、康复、护理等医师）。
- ❑ 手术操作：心脏团队一般需要10~20人各司其职。主要操作包括麻醉——入路穿刺——导丝跨瓣——球囊扩张——定位释放——并发症评估等。

TAVR手术人员站位示意图



TAVR手术临床路径流程



## 2.3 TAVR渗透率提升的难度以及核心专家

### 国内TAVR渗透率提升的挑战和难点：

- 流行病学因素：1) 国内风湿病引起的AS高发；2) 国内患者钙化严重；3) 二叶式主动脉瓣比较高——这些因素导致国内市场需要开发特定的TAVR产品、进行特定的临床以适合国内的患者特征。
  - 解剖特征：主动脉较小、血管较细——需要开发较小的输送系统；
  - 卫生经济情况：1) 审批监管政策，上市晚；2) 报销政策未纳入；3) 定价水平较高——监管需要鼓励创新以及厂商需要考虑降价进医保，并且鼓励国产化；
  - 专家和医疗资源：1) 手术难度大，学习曲线长，有能力开展TAVR手术的医生和医院较少；2) 需要多科室、多医生配合的心脏团队要求很高——优化操作降低难度，提升学术培训能力
- VenusA、VitaFlow、J-Valve、TaurusOne都与核心专家建立学术联系

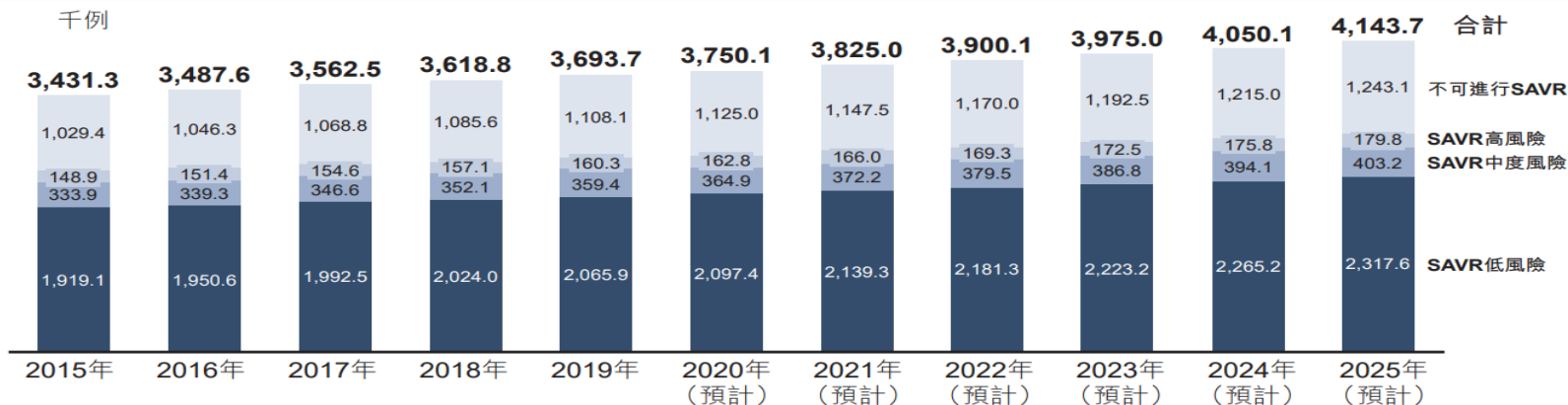
### TAVR核心专家组成员：

高润霖（中国医学科学院阜外医院），葛均波（复旦大学附属中山医院），韩雅玲（北部战区总医院），杨跃进（中国医学科学院阜外医院），王建安（浙江大学医学院附属第二医院），于波（哈尔滨医科大学附属第二医院），孔祥清（江苏省人民医院），吴永健（中国医学科学院阜外医院），周达新（复旦大学附属中山医院），王巍（中国医学科学院阜外医院），陈茂（四川大学华西医院），冯沅（四川大学华西医院），郭应强（四川大学华西医院），罗建方（广东省人民医院），范瑞新（广东省人民医院），王浩（中国医学科学院阜外医院），吕滨（中国医学科学院阜外医院），周玉杰（首都医科大学附属北京安贞医院），孟旭（首都医科大学附属北京安贞医院），董念国（华中科技大学同济医学院附属协和医院），周胜华（中南大学湘雅二医院），陶凌（空军军医大学西京医院），杨剑（空军军医大学西京医院），张瑞岩（上海交通大学医学院附属瑞金医院），苏晞（武汉亚洲心脏病医院），傅国胜（浙江大学附属邵逸夫医院），贾绍斌（宁夏医科大学附属医院），马翔（新疆医科大学第一附属医院），陆方林（上海长海医院），王焱（厦门心脏中心医院），姜楠（天津胸科医院），晋军（重庆新桥医院），袁祖贻（西安交通大学第一附属医院）

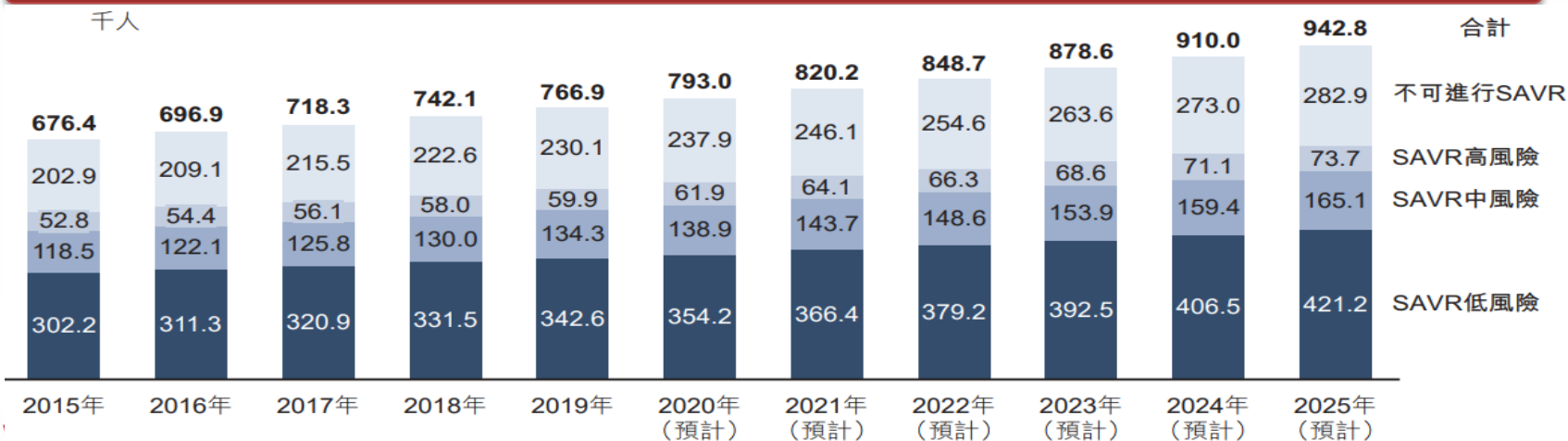
## 2.3 全球及中国TAVR符合资格的患者基数：2019年国内有77万人

□ 2019年全球符合资格TAVR手术患者数量为375万例，中国符合资格患者数量76.7万人。

### 全球符合资格接受TAVR的患者人数（千例）



### 中国符合资格接受TAVR的患者人数（千例）



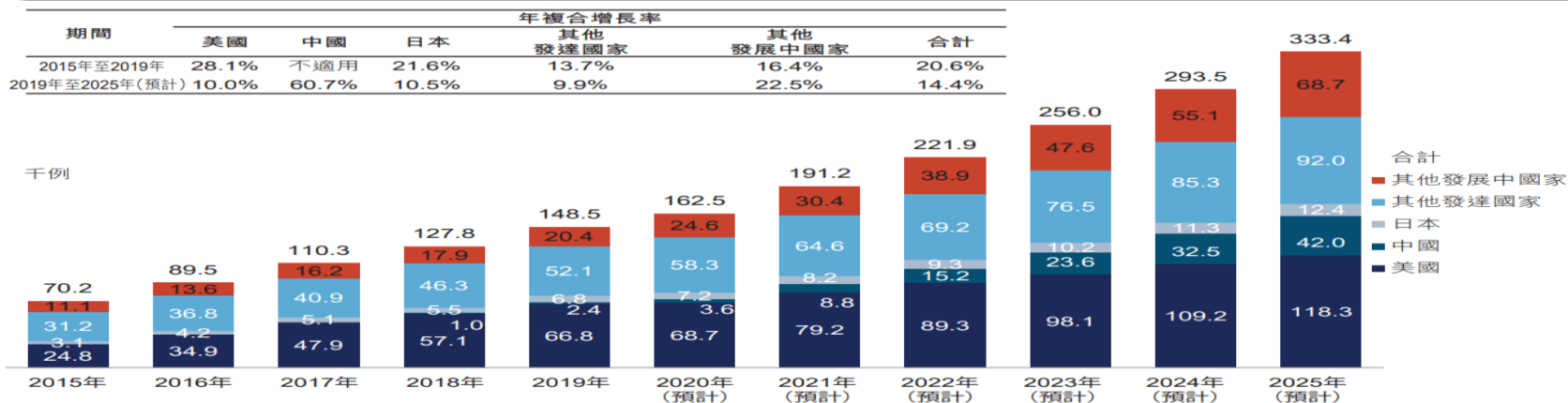
数据来源: Frost Sullivan, 西南证券整理



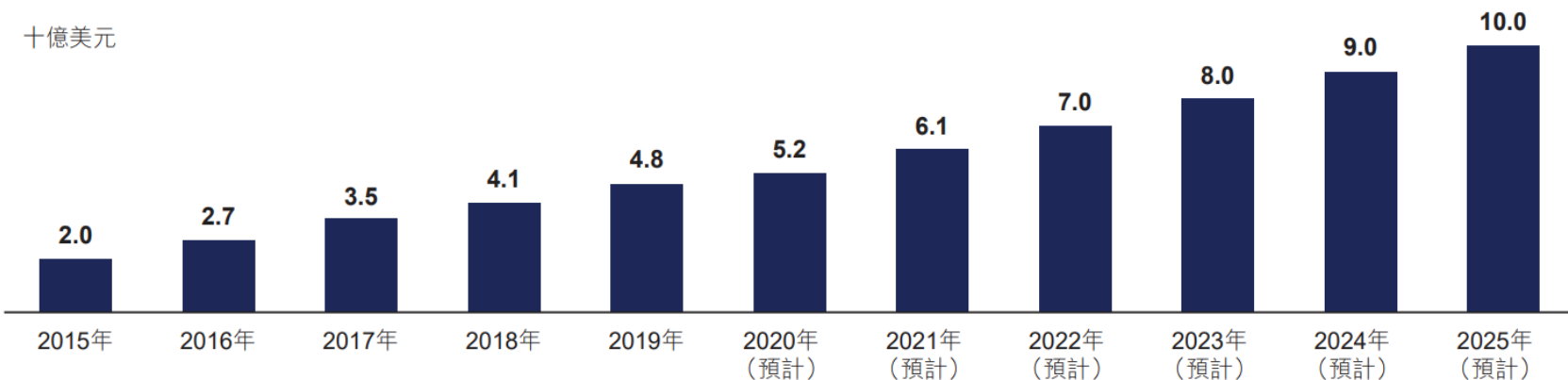
## 2.3 全球TAVR市场空间：2025年有望达到100亿美元

- 2019年全球TAVR手术数量14.85万例，欧美日等发达国家占比80%。对应市场规模为48亿美元，预计2019~2025年将以12.9%的复合增速快速增长，到2025年达100亿美元。

全球TAVR手术数量情况及预测（千例）



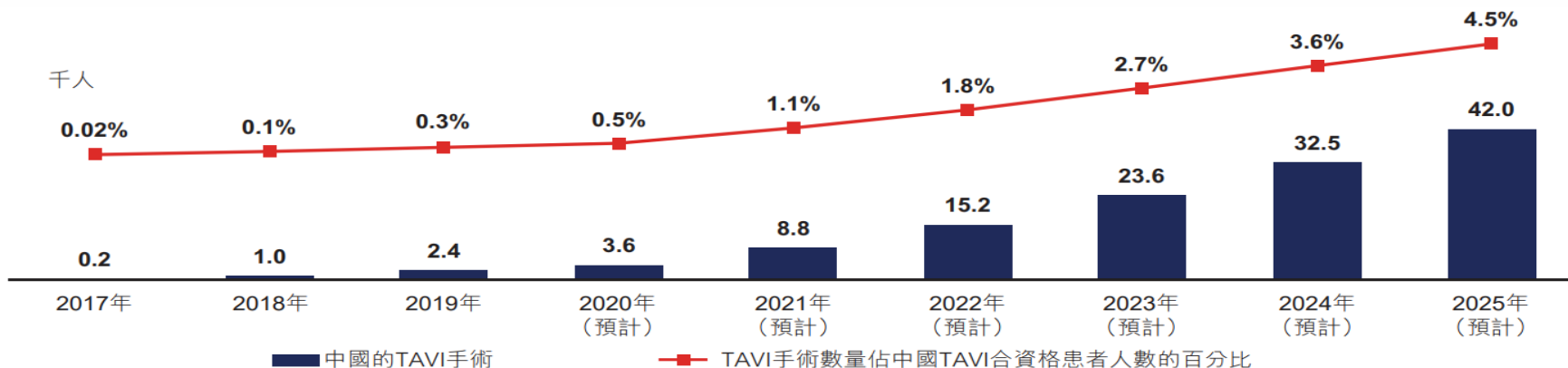
全球TAVR的市场规模（亿美元）



## 2.3 中国TAVR市场空间：2025年有望到达50亿元

- 2019年中国TAVR手术数量2400例，渗透率约0.3%，对比发达国家20%的渗透率，未来有望快速提升。2019对应市场规模为3.9亿元，2025年行业有望达到50.5亿元，复合增速53%。

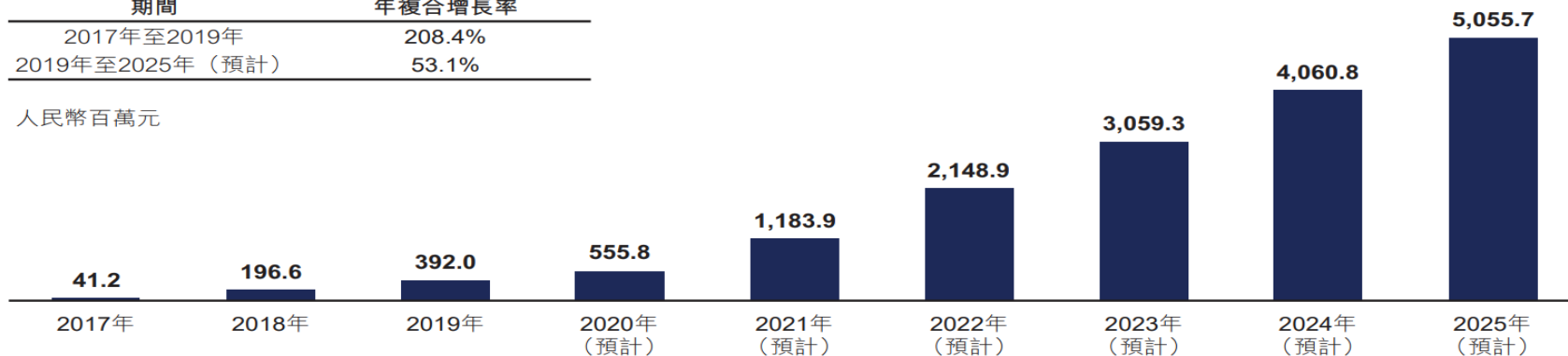
中国TAVR手术数量及渗透率（千例）



中国TAVR的市场规模（百万元）

期間	年複合增長率
2017年至2019年	208.4%
2019年至2025年 (預計)	53.1%

人民幣百萬元



## 2.3 TAVR参与者：目前1家进口3家国产的“1+3”格局

- **海外**：自2002年法国Alain Cribier医生开展首例TAVR以来，经导管主动脉瓣置换术在全球广泛开展。目前海外主要使用的支架为爱德华公司的Sapien系列、美敦力的CoreValve系列和波士顿科学的Lotus系列。
- **国内市场目前1+3格局**：自2010年葛均波院士在国内首次开展TAVR手术以来，国内主要处于临床研究和市场导入阶段，截止2019年全国有604家医院具备开展TAVR手术的资格，随着众多TAVR产品的获批上市以及需求端的拉动，未来国内市场有望迎来爆发式增长。当前中国获批上市的TAVR产品有五款，包括启明医疗的VenusA-Valve和VenusA-Plus、杰成医疗的J-Valve、微创心通的VitaFlow-Valve、爱德华的Sapien 3，已上市产品形成1家进口3家国产的“1+3”格局。沛嘉医疗、佰仁医疗、蓝帆医疗、乐普医疗也都有布局TAVR的研发。

国内主要TAVR产品上市及在研情况

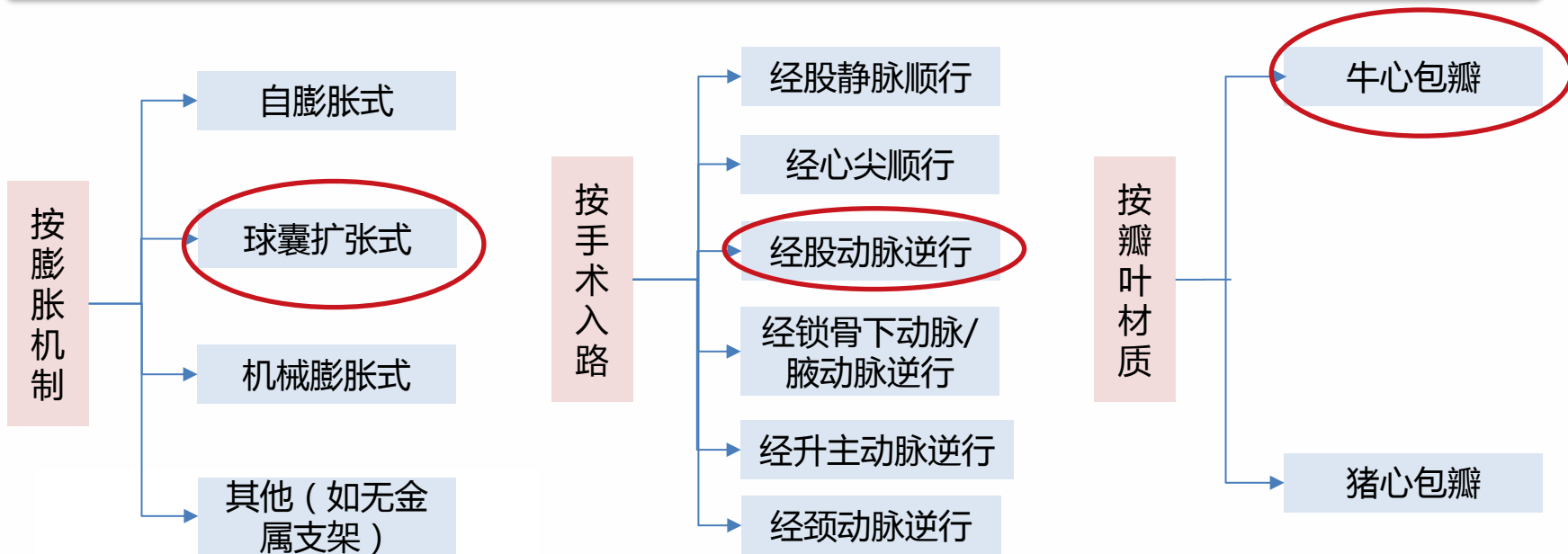
公司	产品	进展	血管入路	膨胀机制	瓣叶	输送管鞘直径	可回收性	外部密封裙	电动手柄	价格（元）
启明医疗	VenusA-Valve	2017.4上市	TF	SE	PP	16F、18F、19F、20F	否	否	否	248000
	VenusA-Plus	2020.11上市	TF	SE	PP	-	是	否	否	-
杰成医疗	J-Valve	2017.4上市	TA	SE	PP	27F	否	否	否	260000
微创心通	VitaFlow	2019.7上市	TF	SE	BP	16F、18F	否	是	是	196000
	VitaFlow II	注册申请	TF	SE	BP	-	是	是	是	-
爱德华	SAPIEN 3	2020.6上市	TF	BE	BP	14F、16F	否	是	否	380000
沛嘉医疗	TaurusOne	注册申请	TF	SE	BP	18F	否	是	否	-
	TaurusElite	临床试验	TF	SE	BP	-	是	是	否	-
佰仁医疗	介入主动脉瓣、介入瓣中瓣	动物实验	TF	BE	BP	-	否	是	否	-
蓝帆医疗	Allegra	临床试验（海外）	TF	SE	BP	-	-	-	-	-
乐普医疗	介入主动脉瓣	动物实验	TF	SE	BP	-	是	-	-	-

数据来源：微创心通招股书，西南证券整理；TF为经股动脉、TA为经心尖；SE为自膨胀式，BE为球扩式；PP为猪心包，BP为牛心包

## 2.3 TAVR产品特征的主要分类

- **按膨胀机制分类**：目前主要分为自膨胀式、球囊扩张式、机械膨胀式和其他无金属支架等。**其中球囊扩张式与自膨胀式是目前的主流。**
- **按手术入路**：根据人工瓣膜植入时输送系统的前进方向分为顺行路径和逆行路径。顺行分为经股静脉和经心尖，逆行包括经股动脉、锁骨下动脉/腋动脉、升主动脉、颈动脉以及下腔静脉穿刺到腹主动脉等，主流的方式为经股动脉。
- **按瓣叶材质**：分为牛心包瓣和猪心包瓣，牛心包瓣由于爱德华的市占率，为目前的主流材质。
- **其他分类**：还能依据是否有裙边、是否可回收、是否电动手柄等特性进一步分类。

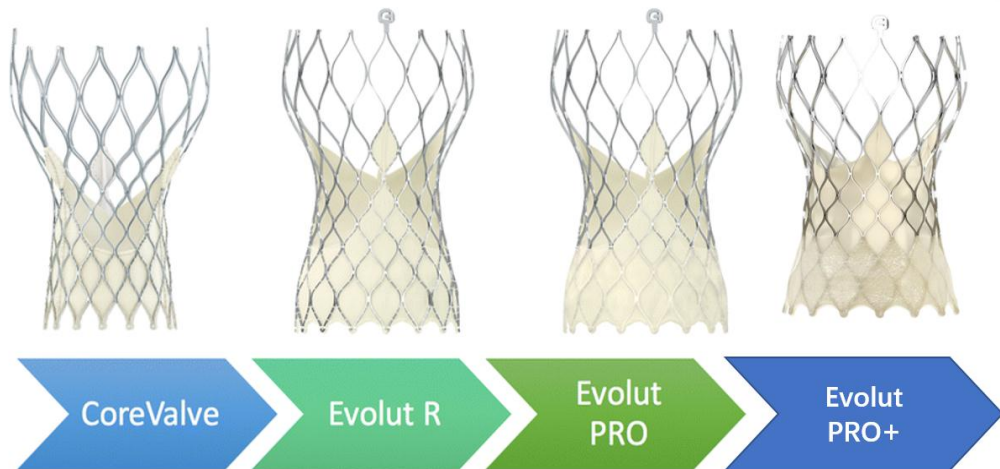
### 主要TAVR产品特征分类方式



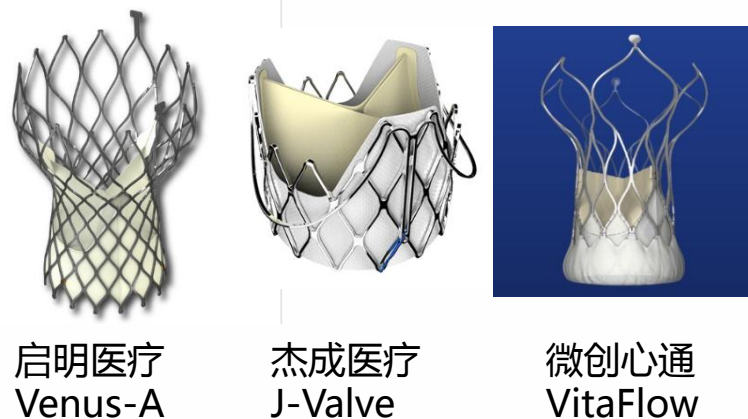
## 2.3 自膨胀式瓣膜以美敦力CoreValve系列为代表，也是国产主力方向

- 自膨胀式瓣膜的代表产品是美敦力的CoreValve系列，目前以经历四代产品。采用支架材料为镍钛合金，瓣叶材料为猪心包，周围及下部支架结构有裙边密封，和球扩瓣膜相比结构较长。从Evolut升级产品开始都具有可回收重新定位的功能。爱德华的自膨瓣膜Centera已获CE认证，目前在美国开展关键临床。
- 从**CoreValve看自膨瓣膜的升级趋势**：可回收、下流出道长度缩短、构型改进径向支撑力增强、扩大直径范围、封闭性能、递送系统操控性升级、降低最低输送管鞘直径。
- 国产自膨瓣膜：1) 启明医疗的Venus-A为国产首个TAVR产品，属于自膨猪心包瓣，特点为增强径向支撑力，底部有3个marker点，上缘有3个锁扣；2) 杰成医疗的J-Valve为国产第二家上市TAVR产品，为经心尖入路的自膨猪心包瓣；3) 微创心通的VitaFlow为自膨牛心包瓣，强径向支撑，双层裙边涉及，支架与输送系统同轴性，电动手柄设计降低操作难度。

### 美敦力CoreValve系列经历四代更新



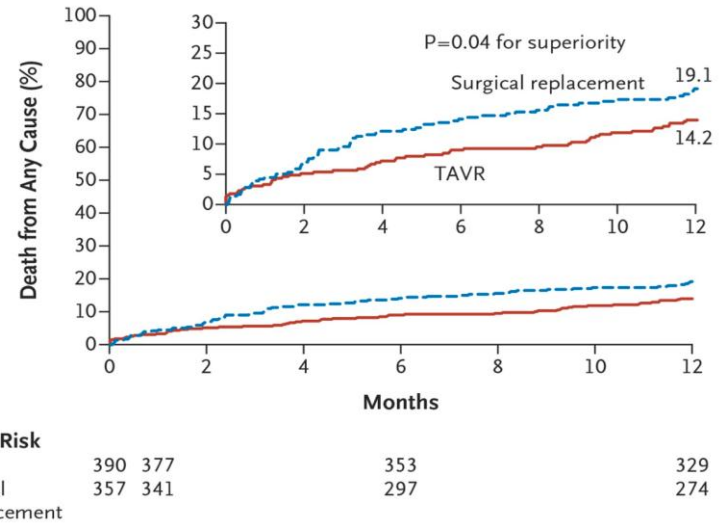
### 国产启明、杰成、微创的自膨瓣膜



## 2.3 首个自膨瓣膜的高危重度AS患者大型随机对照临床支撑CoreValve上市

- CoreValve US Pivotal Trial随机对照研究研究High Risk ( AS高危 ) 和Extreme Risk ( AS外科禁忌 ) 两组。
- 高危组入组795例 ( 平均年龄83.2 ) , 随机分配至TAVR ( n=394 ) 和SAVR ( n=401 ) 组, 以一年全因死亡率作为主要终点。结果显示TAVR组与SAVR组1年全因死亡率分别为14.2%和19.1% ( 非劣效性 $P < 0.001$ , 优效性 $P < 0.04$  ) , 这是自膨瓣膜首个高危患者TAVR手术优于SAVR的大型随机对照临床试验证据。
- 与外科手术组相比, TAVR组的NYHA分级有非劣效性 (  $P < 0.01$  ) , 但大血管并发症、永久性起搏器植入、瓣周漏并发症发生率更高。

### CoreValve和SAVR在高危患者的全因死亡率比较

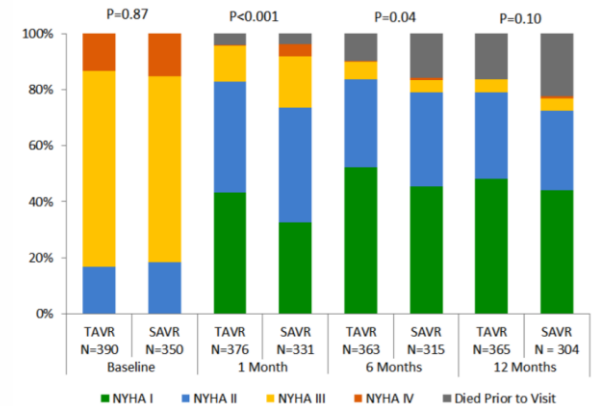


### CoreValve与SAVR在高危AS患者组临床的并发症比较

Outcome	30 Days			1 Year		
	TAVR Group (N=390)	Surgical Group (N=357)	P Value	TAVR Group (N=390)	Surgical Group (N=357)	P Value
	number (percent)	number (percent)		number (percent)	number (percent)	
Major vascular complication	23 (5.9)	6 (1.7)	0.003	24 (6.2)	7 (2.0)	0.004
Bleeding event†						
Life-threatening or disabling bleeding	53 (13.6)	125 (35.0)	<0.001	64 (16.6)	136 (38.4)	<0.001
Major bleeding	109 (28.1)	123 (34.5)	0.05	114 (29.5)	130 (36.7)	0.03
Acute kidney injury	23 (6.0)	54 (15.1)	<0.001	23 (6.0)	54 (15.1)	<0.001
Cardiogenic shock	9 (2.3)	11 (3.1)	0.51	9 (2.3)	11 (3.1)	0.51
Cardiac perforation	5 (1.3)	0	0.03	5 (1.3)	0	0.03
Permanent pacemaker implantation	76 (19.8)	25 (7.1)	<0.001	85 (22.3)	38 (11.3)	<0.001
New-onset or worsening atrial fibrillation	45 (11.7)	108 (30.5)	<0.001	60 (15.9)	115 (32.7)	<0.001

www.swsc.com.cn

### NYHA分级改善情况



数据来源: Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. [J]. New England Journal of Medicine, 2014., 西南证券整理

## 2.3 CoreValve 系列升级后有效性和安全性提升，适应症已拓展至低危

- ❑ CoreValve US Pivotal Trial (外科禁忌组) 单臂研究表明，1年期全因死亡率TAVR组为36%，心衰症状改善明显，可为重度AS+外科禁忌的患者提供代替疗法。
- ❑ SURTAVI (中危) 方案TAVR组增加Evolut R产品，多中心大样本对照试验表明，TAVR组和SAVR组1年期全因死亡率分别为6.7%和6.8%，2年期为全因死亡率为11.4%和11.6%，具有非劣效性。
- ❑ 低危临床方案TAVR组增加Evolut PRO产品，并以Evolut R为主，结果表明TAVR组和SAVR组1年期全因死亡率分别为2.4%和3%，2年期为全因死亡率为4.5%和4.5%，具有非劣效性。
- ❑ CoreValve系列产品升级的同时，适应症也在不断拓展至低危患者，循证医学奠定其在自膨瓣膜的龙头地位。

### 美敦力CoreValve系列产品升级伴随适应症扩张的临床研究

TAVR产品	CoreValve				Evolut R			Evolut Pro			
试验名称	CoreValve US Pivotal Trial (高危)		CoreValve US Pivotal Trial (禁忌)		SURTAVI (中危)			Low-Risk Patients (低危)			
论文发布期刊	NEJM		JTCVS		NEJM			NEJM			
发布时间	2014/5/8		2014/12/1		2017/4/6			2019/5/2			
ClinicalTrials编号	NCT01240902		NCT01240902		NCT01586910			NCT02701283			
地点	美国45个中心		美国41个中心		多国87个中心			澳大利亚、加拿大、法国、日本、荷兰、新西兰、美国86个中心			
试验时间	2011.2~2012.9		2011.2~2012.8		2012.6.19-2016.6.30			2016.3.28-2018.11.27			
患者	重度AS+高危		重度AS+禁忌		重度AS+中危			重度AS+低危			
入组人数	795		489 (单臂)		1746			1468			
STS PROM	7.80%		10.1%&10.5%		4.4/4.5%			1.90%			
分组	TAVR组	SAVR组	Pivotal组	可随访组	CoreValve	Evolut R	SAVR	CoreValve	Evolut R	Evolut PRO	SAVR组
实验者分配	390	357	150	339	724	139	796	768 (占比为3.6%、74.1%、22.3%)			678
平均年龄	83.1	83.2	81.3	81.8	79.9	79.8	79.8	74.1			73.6
全因死亡率 (12月)	14.2%	19.1%	36.0%		6.7%	6.8%	6.8%	2.4%			3.0%
NYHA分级	TAVR组非劣效性 (P<0.01)		心衰症状显著改善，大多数为I级		症状大幅改善，与SAVR无差异			症状显著降低，TAVR与SAVR无差异			
30天期中中风发生率	4.9%	6.2%	7.5%		1.10%	2.20%	2.20%	0.5%			1.7%
1年期起搏器植入	22.3%	11.3%	21.5%		25.90%	6.60%	6.60%	19.40%			6.70%
1年期中重度瓣周漏发生率	6.1%	0.5%	2.4%		5.3%	0.6%	0.6%	3.60%			0.60%
1年期主要血管并发症	6.2%	2.0%	9.5%		6%	1%	1%	3.80%			3.50%
1年期大出血事件	29.5%	36.7%	65.1%		12.10%	9.30%	9.30%	3.20%			8.90%

www.swsc.com.cn

数据来源: NEJM, JTCVS, 西南证券整理

## 2.3 国产自膨胀式瓣膜的临床研究结果

- ❑ 启明医疗VenusA：针对中国老年退行性主动脉瓣狭窄101例患者多年随访结果（4年），全因死亡率为30天5%，1年5.9%，2年8.9%，3年12.9%及4年14.9%，证实产品安全有效。Venus A和CoreValve小范围对照研究初步显示Venus A的非劣性，且起搏器植入率明显较低CoreValve。
- ❑ 微创心通VitaFlow：临床针对110例重度AS（STS 8.84%），全因死亡率为30天0.5%，1年2.7%，2年4.5%，3年10.9%，大中风、瓣周漏、血管并发症发生率很低。
- ❑ 杰成医疗J-Valve：107例重度AS+AR患者研究证实安全性和有效性，起搏器植入率很低。

### 国产自膨胀式瓣膜的的临床研究

TAVR产品	启明医疗		杰成医疗		微创心通		沛嘉医疗
	VenusA	VenusA-Plus	J-Valve		VitaFlow	VitaFlow II	TaurusOne
地点	中国4中心	中国4中心	中国三个中心		中国11中心	中国13个中心	中国6中心
试验时间	2012.9~2015.1	2018.4~2019.10	2014.3~2015.7		2015.10~2016.9	2018.1~2019.3	2017.9-2019.4
患者	老年退行性重度AS		重度AS（或AR）+禁忌		重度AS	重度AS	重度AS+禁忌
入组人数	101	62	107		110	60	125
STS PROM	5.50%	≥4%	EuroSCORE I为11.2%		8.84	-	9.94%
分组	VenusA组	VenusA-Plus组	AS	AR	VitaFlow	VitaFlow II	TaurusOne
实验者分配	101	62	64	43	110	60	125
平均年龄	75.4	-	74.8	73.8	77.73	-	77.9
全因死亡率（12月）	5.90%	4.80%	6.70%	2.50%	2.70%	>5%	8.00%
1年NYHA分级	III/IV级从79.2%下降到8.6%	30天III/IV级从80.7%下降到20.7%	III/IV级从97.2%下降到1.1%		均小于II级	II级以内从18.3%提升到87.7%	III/IV级从89.3%下降到4.8%
30天期中大中风发生率	1%	1.60%	4.70%	9.30%	0.00%	0%	0%
1年期中起搏器植入	18.8%	9.70%	5.00%	5%	19.10%	-	18%
1年期中重度瓣周漏发生率	4.20%	-	皆为轻度		0	0	1.10%
1年期中大血管并发症	5.90%	-	-		2.70%	1.80%	-

www.swsc.com.cn

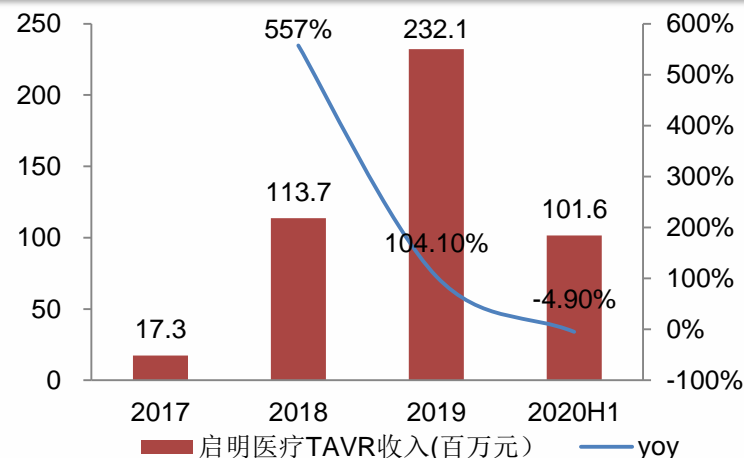
数据来源：The Journal of the Heart Team, 启明医疗招股书, Journal of Cardiology, Pubmed, 微创心通招股书, 沛嘉医疗招股书, 西南证券整理



## 2.3 启明医疗的VenusA

- 启明医疗的VenusA是国产首个上市的TAVR产品。对101例重度老年退化性AS单臂试验结果表明，术后12月全因死亡率5.9%，30天大中风率1%，12月永久起搏器植入率18.8%，12月主要血管并发症5.9%，从LVEF、主动脉瓣压梯度、NYHA分级等症状性指标大幅改善，术后12月NYHA III/IV级比率从79.2%下降到14.7%。
- 2019年公司VenusA收入2.3亿元，出厂均价约15万元，2020年上半年受疫情影响，收入1亿元，同比下降4.9%。
- 升级产品VenusA-Plus（可回收）已于2020年11月上市。

启明医疗TAVR收入



VenusA主要安全性终点

	術後30天	術後12個月	術後60個月 <sup>(1)</sup>
死亡			
心源性死亡.....	3 (3.0%)	4 (4.0%)	15
非心源性死亡.....	2 (2.0%)	2 (2.0%)	6
心肌梗塞.....	2 (2.0%)	2 (2.0%)	5
中風			
大中風.....	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2
小中風.....	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2
永久心臟起搏器植入...	19 (18.8%)	19 (18.8%)	20
心血管手術.....	3 (3.0%)	3 (3.0%)	3
主要血管併發症.....	6 (5.9%)	6 (5.9%)	n/a <sup>(1)</sup>
腎衰竭.....	2 (2.0%)	2 (2.0%)	n/a <sup>(1)</sup>

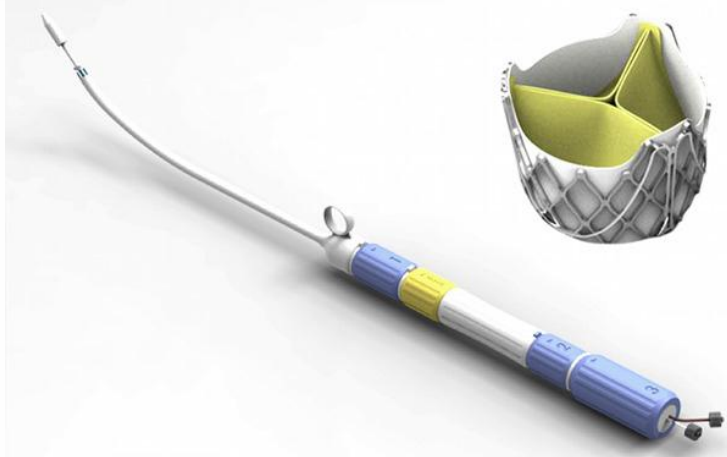
VenusA手术前后NYHA分级改善情况

	術前	術後30天	術後6個月	術後12個月
受試者人數...	101	95	93	93
I級.....	2 (2.0%)	40 (42.1%)	66 (71.0%)	74 (79.6%)
II級.....	19 (18.8%)	41 (43.2%)	21 (22.6%)	11 (11.8%)
III級.....	50 (49.5%)	12 (12.6%)	6 (6.5%)	8 (8.6%)
IV級.....	30 (29.7%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

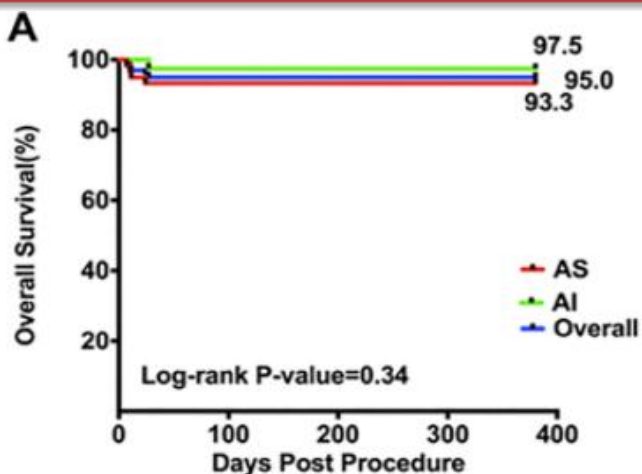
## 2.3 杰成医疗的J-Valve

- J-Valve是杰成医疗的第二代自膨胀瓣膜，该产品以镍钛合金为支架材料，瓣叶材料为猪心包，规格为21、23、25和27mm，2017年4月该产品在中国获批上市（经心尖路径，适应症为外科禁忌自体AS+AR）。
- 临床试验招募107名重度AS+外科禁忌的患者（平均年龄74.4岁，EuroSCORE-I  $11.2 \pm 1.2\%$ ），其中AS组64人，AR组43人。1年全因死亡率总体为5%，中风率2%，新起搏器植入5%，试验证实了J-Valve在高危（手术禁忌）AS和AR患者的有效性和安全性。

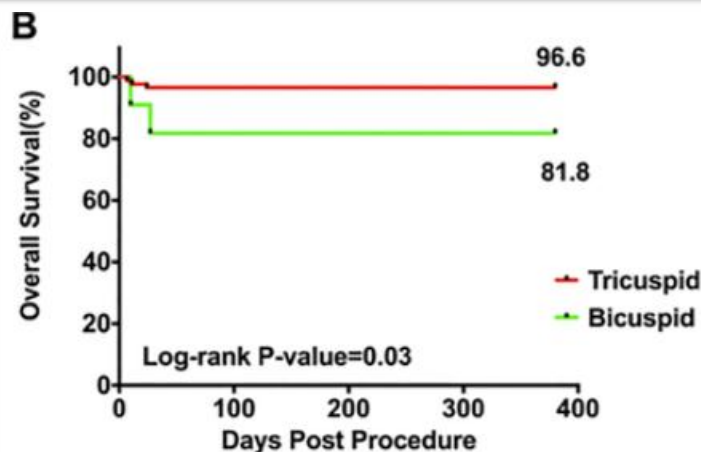
杰成医疗J-Valve瓣膜图示



J-Valve外科禁忌组介入后总生存率



J-Valve在BAV和TAV患者的生存率差异



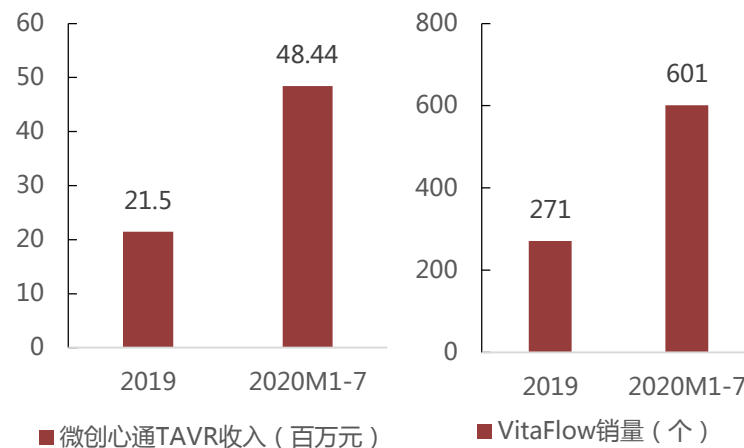
[WWW.SWSC.COM.CN](http://WWW.SWSC.COM.CN)

数据来源: A M T, A X W, A F L, et al. A versatile transcatheter device for aortic valvular disease: One-year outcomes of a multicenter study on the J-Valve system[J]. Journal of Cardiology, 2018, 72(5):377-384; 西南证券整理

## 2.3 微创心通的VitaFlow

- 微创心通的VitaFlow是国产第三个上市的TAVR产品。2015年10月~2016年9月，对110例重度原发性AS单臂试验结果表明，术后12月全因死亡率2.7%，30天大中风率0%，12月永久起搏器植入率19.1%，12月严重血管并发症2.7%，从平均瓣口面积、主动脉瓣压力梯度、NYHA分级等指标大幅改善，术后12月NYHA III/IV级比率从80.9%下降到3.7%。
- 由于较强的渠道优势和较低的出厂定价，VitaFlow上市后销售增长较快，2020年前七个月收入4844万，销量601个。第二代TAVR VitaFlow II处于注册进行中。

VitaFlow上市后收入和销量



VitaFlow主要安全性终点

临床终点	出院 (患者数量为110)	30天 (患者数量为110)	6个月 (患者数量为110)	12个月 (患者数量为110)	24个月 (患者数量为110)	36个月 (患者数量为110)
全因死亡率.....	0.9%(1)	0.9%(1)	2.7%(3)	2.7%(3)	4.5%(5)	10.9%(12)
心血管死亡率.....	0.9%(1)	0.9%(1)	1.8%(2)	1.8%(2)	2.7%(3)	7.3%(8)
卒中(严重及轻微).....	1.8%(2)	2.7%(3)	4.5%(5)	4.5%(5)	7.3%(8)	11.8%(13)
严重卒中.....	0.0%(0)	0.0%(0)	0.0%(0)	0.0%(0)	0.0%(0)	1.8%(2)
轻微卒中.....	1.8%(2)	2.7%(3)	4.5%(5)	4.5%(5)	7.3%(8)	10.0%(11)
严重血管并发症.....	1.8%(2)	1.8%(2)	1.8%(2)	2.7%(3)	2.7%(3)	2.7%(3)
心肌梗死.....	4.5%(5)	8.2%(9)	9.1%(10)	9.1%(10)	9.1%(10)	10.0%(11)

## 2.3 沛嘉医疗的TaurusOne

- 沛嘉医疗的TaurusOne属于自膨牛心包瓣，外有裙边设计。2017年9月~2019年4月对125例重度AS患者单臂试验结果表明，术后12月全因死亡率8%（排除5名患者后为6.67%），30天无中风，出院时起搏器植入为18%，12月瓣周漏为1.1%，主动脉瓣压梯度、NYHA分级等症状性指标大幅改善，术后12月NYHA III/IV级比率从89.3%下降到4.8%。
- 公司TaurusOne目前处于上市申请中，预计2021年上半年有望上市。第二代TAVR产品TaurusElite已于2020年9月17日完成病人入组。

### TaurusOne全因死亡率情况

術後30天	術後六個月	術後12個月
2 (1.6%)	4 (3.2%)	10 (8.0%)

### TaurusOne术后NYHA分级大幅改善

	術前	術後六個月	術後12個月
受試者人數	122	106	83
I級	0 (0.0%)	31 (29.3%)	29 (34.9%)
II級	13 (10.7%)	70 (66.0%)	50 (60.2%)
III級	51 (41.8%)	4 (3.8%)	4 (4.8%)
IV級	58 (47.5%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)

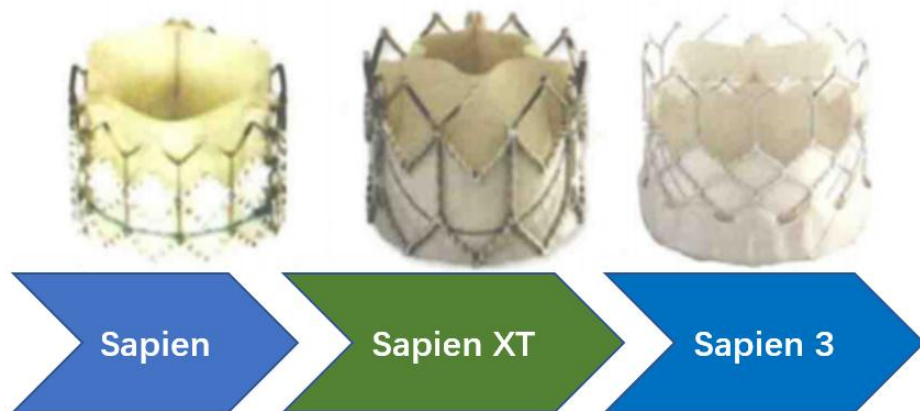
### TaurusOne术后瓣周漏情况

	術後六個月	術後12個月
受試者人數	107	88
無或最低	75 (70.1%)	66 (75.0%)
最低以上但中度以下	31 (29.0%)	21 (23.9%)
中度	1 (0.9%)	1 (1.1%)

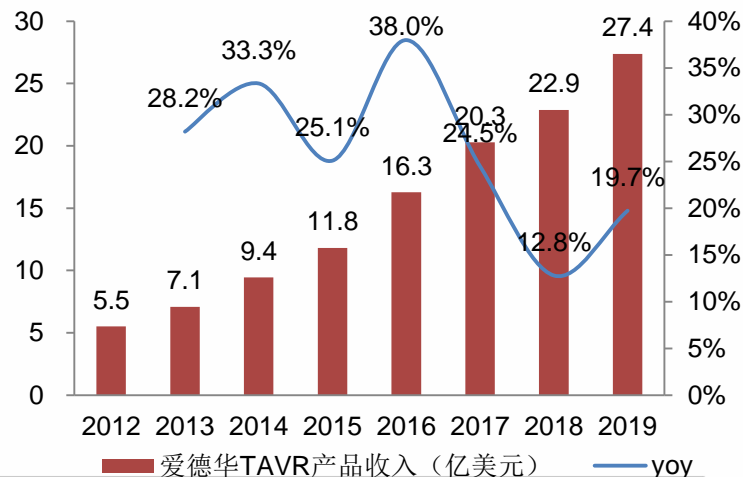
## 2.3 球扩式瓣膜以爱德华的Sapien系列为代表，国产布局较少

- 球囊扩张式瓣膜的代表产品是爱德华的Sapien系列，目前以经历3代产品，是目前临床上使用最广泛的TAVR产品。第一代Sapien于2011年获FDA批准，采用支架材料为不锈钢，瓣叶材料为牛心包，瓣膜底部内侧有聚酯裙边密封，规格有23mm\26mm两种，输送鞘管为22F、24F两种。第二代Sapien XT的支架材料为钴铬合金，规格增加了29mm，可用16~20F鞘管，临床效果和第一代类似，但并发症、手术麻醉时间显著降低。第三代Sapien 3相比前两代，首先结构优化使其可以折叠的更小，可用更小输送鞘管（最小至14F），入路条件进一步降低，瓣膜底部外侧由聚酯裙边包裹，进一步降低瓣周漏。
- 从Sapien看球扩瓣膜的升级趋势：支架材料升级、结构优化降低对入路条件要求、从内裙边到外裙边等。
- 国产球扩瓣膜：国产球扩瓣膜布局较少，佰仁医疗的介入瓣中瓣和介入主动脉瓣属于球扩牛心包瓣，目前处于动物实验阶段，预计2021Q1进临床；微创心通VitaFlow球扩式处于设计阶段。

爱德华Sapien系列经历3代更新



爱德华TAVR产品收入及增速



[www.swsc.com.cn](http://www.swsc.com.cn)

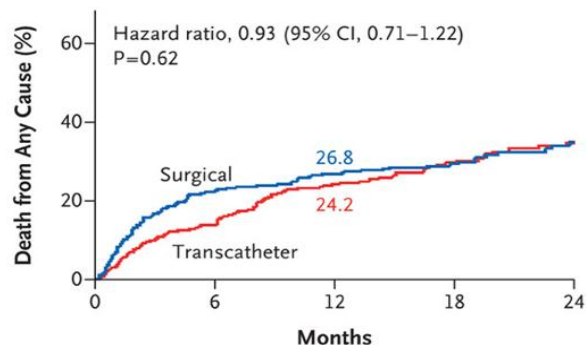
数据来源：爱德华年报，西南证券整理

## 2.3 PARTNER 1A证实第一代Sapien瓣膜相比SAVR的非劣性

- ❑ PARTNER系列研究是TAVR领域里程碑的研究，选用Sapien系列瓣膜，多中心、随机对照研究奠定了TAVR治疗在症状性重度主动脉瓣狭窄的地位。
- ❑ PARTNER 1A选用高危重度主动脉瓣狭窄患者入组699例，随机分配至TAVR (n=348, 平均年龄83.6) 和SAVR (n=351, 平均年龄84.5) 组，以一年全因死亡率作为主要终点。结果显示TAVR组与SAVR组1年全因死亡率分别为24.2%和26.8% (P=0.44)，证明了TAVR相比SAVR的非劣性。
- ❑ 从症状减轻看，30天TAVR组的NYHA分级改善优于SAVR组 (P<0.001)，1年期症状改善情况与SAVR组无明显差异。1年期平均瓣口面积改善优于SAVR组。
- ❑ 从并发症看，TAVR组30天中风发生率、1年期瓣周漏、大血管并发症高于SAVR组，1年期大出血事件少于SAVR组，1年期起搏器植入率基本相当。
- ❑ 总体而言，第一代Sapien产品的安全性和有效性是非劣于SAVR手术的，但一些并发症（如瓣周漏、中风）远高于SAVR也显示其提升空间。

### Sapien与SAVR全因死亡率

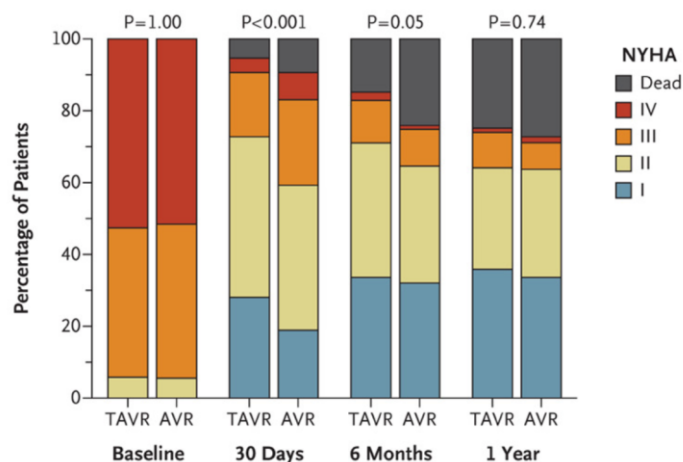
A Death from Any Cause, All Patients



No. at Risk

	0	6	12	18	24
Transcatheter	348	298	260	147	67
Surgical	351	252	236	139	65

### Sapien和SAVR的NYHA分级改善情况



## 2.3 众多高、中、低危临床奠定Sapien 3全球领导地位

- PARTNER 1B选择外科手术禁忌的严重AS患者，1年期全因死亡率TAVR组和保守治疗组分别为30.7%和50.7% ( P<0.001 ) ,证实了TAVR对传统保守治疗的优效性。
- PARTNER 2A选择中危重度AS患者2032例，大规模的研究结果，TAVR ( Sapien XT ) 和SAVR组1年期全因死亡率分别为12.3%和12.9%，2年期全因死亡率分别为19.3%和21.1% ( P=0.25% ) ，具有非劣效性。
- Sapien 3针对中危、高危+禁忌、低危做了三个临床，一方面全因死亡率和症状改善效果都不劣于SAVR组，另一方面，在中风、瓣周漏、大血管并发症、大出血事件等并发症方面都比前几代有所改善。众多大型、对照、随机、长期随访的临床数据奠定了爱德华在TAVR领域的绝对地位。

**爱德华Sapien系列在高中低危患者中均具有非劣效性，且升级产品并发症不断减少**

TAVR产品	Sapien				Sapien XT				Sapien 3			
试验名称	PARTNER 1A (高危)		PARTNER 1B (禁忌)		PARTNER 2A (中危)		PARTNER 2 S3 (中危)		PARTNER 2 S3 (高危+禁忌)		PARTNER 3 (低危)	
论文发布期刊	NEJM		NEJM		NEJM		The Lancet		Circulation		NEJM	
发布时间	2011/6/9		2010/10/21		2016/4/18		2016/5/28		2016/7/12		2019/5/2	
ClinicalTrials编号	NCT00530894		NCT00530894		NCT01314313		NCT01314313		NCT01314313		NCT02675114	
地点	25个中心 (美国22个)		21个中心 (美国17个)		美国和加拿大57个中心		美国和加拿大51个中心		美国29个中心		71个中心 (主要美国)	
试验时间	2007.5.11~2009.8.28		2007.5.11~2009.3.16		2011.12~2013.11		2014.2.17~2014.9.3		2013.10~2014.9		2016.3~2017.10	
患者	重度AS+高危		重度AS+外科禁忌		重度AS+中危		重度AS+中危		重度AS+高危或禁忌		重度AS+低危	
入组人数	699		358		2032		1077		583 (单臂)		1000	
STS PROM	11.80%		11.60%		5.80%		5.2%&5.4%		8.40%		1.90%	
分组	TAVR组	SAVR组	TAVR组	保守治疗	TAVR组	SAVR组	TAVR组	SAVR组	高危组	外科禁忌组	TAVR组	SAVR组
实验者分配	348	351	178	179	1011	1021	1077	944	384	199	496	454
平均年龄	83.6	84.5	83.1	83.2	81.5	81.7	81.9	81.6	83.4	80.3	73.3	73.6
全因死亡率 (12月)	24.2%	26.8%	30.7%	50.7%	12.3%	12.9%	7.4%	13.0%	12.7%	17.7%	1.0%	2.5%
NYHA分级	症状改善多于SAVR组 (P=0.002)		TAVR组症状改善明显 (P<0.001)		TAVR组症状减轻与SAVR组无明显差异		-		30天时III/IV级患者比例从90%降到13%，1年期降到8%		特征改善无明显差异	
30天期中中风发生率	3.8%	2.1%	5.0%	1.1%	3.2%	4.3%	2.7%	6.1%	4.0%		0.0%	0.4%
1年期起搏器植入	5.7%	6.0%	4.5%	7.8%	9.9%	8.9%	10.2%	7.3%	14.5%	21.3%	7.3%	5.4%
1年期中重度瓣周漏发生率	6.8%	1.9%	10.5%	-	<4%	-	2.0%		2.7%		0.6%	0.5%
1年期主要血管并发症	11.3%	3.5%	32.4%	7.3%	8.4%	5.3%	6.1%	5.4%	<10%		2.8%	1.5%
1年期大出血事件	14.7%	29.7%	22.3%	11.2%	15.2%	45.5%	4.6%	46.7%	-		7.7%	25.9%

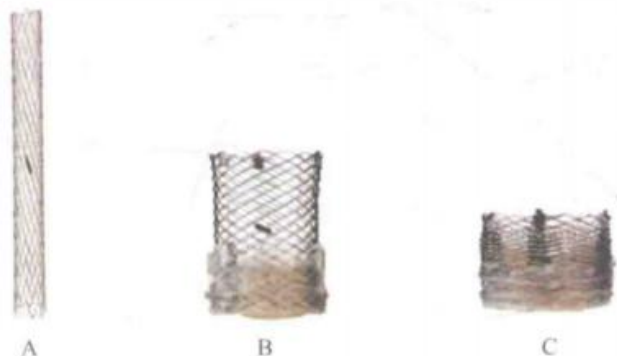
[www.swsc.com.cn](http://www.swsc.com.cn)

数据来源: NEJM, Lancet, Circulation, 西南证券整理

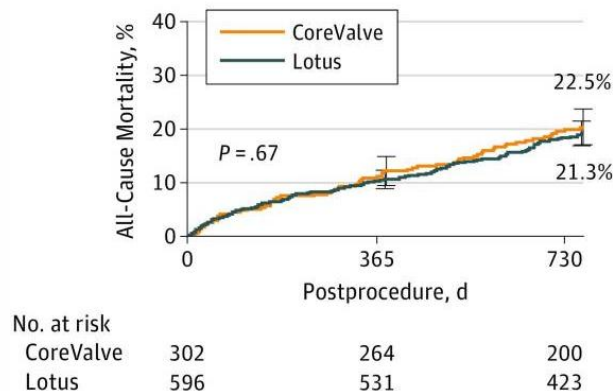
## 2.3 机械膨胀式瓣膜：波科凭Lotus切入TAVR领域

- 机械膨胀式瓣膜的代表产品是波士顿科学的Lotus瓣膜，该产品以镍钛合金为支架材料，瓣叶材料为牛心包，支架内部有不透X线的定位标志，支架下部覆有自适应材料密封。手术时先以纵向完全伸展的较低径向支持力固定于18F/20F输送导管，带导管到达主动脉瓣位置时释放，瓣膜径向拓展，纵向长度缩短，将钙化主动脉瓣推向主动脉瓣壁。若瓣膜固定可靠，则可关闭内部三个锁扣以固定瓣膜形态结构，如果位置需要调整，则可不关闭锁扣，收起瓣膜重新定位，甚至回收取出。**自适应材料密封涉及、机械锁扣和可回收的特点使得Lotus的操作性增强，瓣周漏发生率极低。2019年4月23日，LOTUS Edge™ Valve System获得美国FDA批准上市。2020年11月17日波士顿科学公司宣布全球自愿性召回Lotus瓣膜，主要因为医生无法适应输送系统的复杂性。**
- REPRISE III临床结果表明Lotus的全因死亡率和CoreValve相似（非劣效性），在大中风发生率、NYHA分级改善、瓣周漏发生率等指标好于CoreValve，而血栓形成和起搏器植入劣于CoreValve。

### Lotus瓣膜的三种状态



### Lotus瓣膜与CoreValve的比较





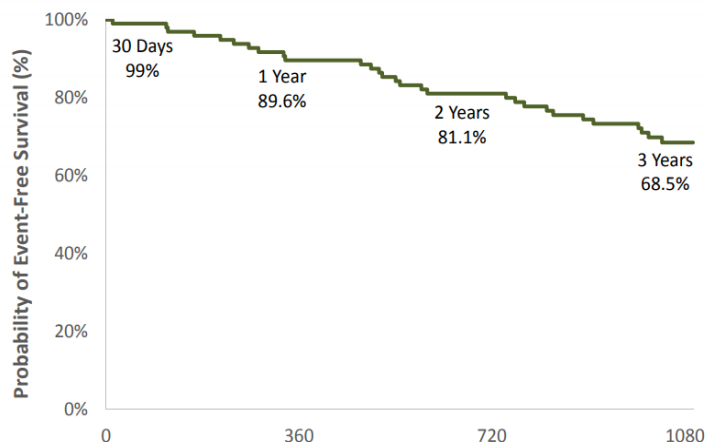
## 2.3 无金属支架瓣膜以Direct Flow Medical为代表，美国区仍处于临床中

- 无金属支架设计的瓣膜以Direct Flow Medical瓣膜为代表。上端和下端为中空的聚酯环，上下端之间以管状的桥接系统相连，中间为牛心包瓣，术中采用18F的导管将瓣膜输送至主动脉瓣位释放，先通过生理盐水和造影剂注射至系统内，明确位置和评估瓣膜功能，若位置理想则注入速凝聚合物使瓣膜定型，若不理想则抽出部分液体继续调整位置甚至收回。目前该瓣膜已在欧洲获得CE注册，美国区获得还在临床中。
- DISCOVERI临床试验是一项多中心、非随机化的前瞻性大型临床试验，纳入手术极高危的重度主动脉瓣膜狭窄患者100例，对所有患者进行TAVR手术，以全因死亡率为主要终点。30天随访全因死亡率1%，1年随访全因死亡率10.4%，2年为18.9%，3年为31.5%，超声心电图确认所有患者瓣周漏为无或微量，结果证实了非金属支架瓣膜的稳定性和安全性。

Direct Flow Medical瓣膜的形态



Direct Flow Medical瓣膜三年随访存活率



## 2.3 手术入路：经股动脉是主流方式

- 手术入路方式经过多年探索，基本形成了以经股动脉（TF）为主，其他路径作为TF不适时的备选的局面的局面。美国2019年的TAVR手术中有95.3%采用的是经股动脉入路。大部分获批的TAVR产品也都能通过多种路径介入。

### 爱德华Sapien系列在中高危患者中具有非劣效性，且升级产品并发症不断减少

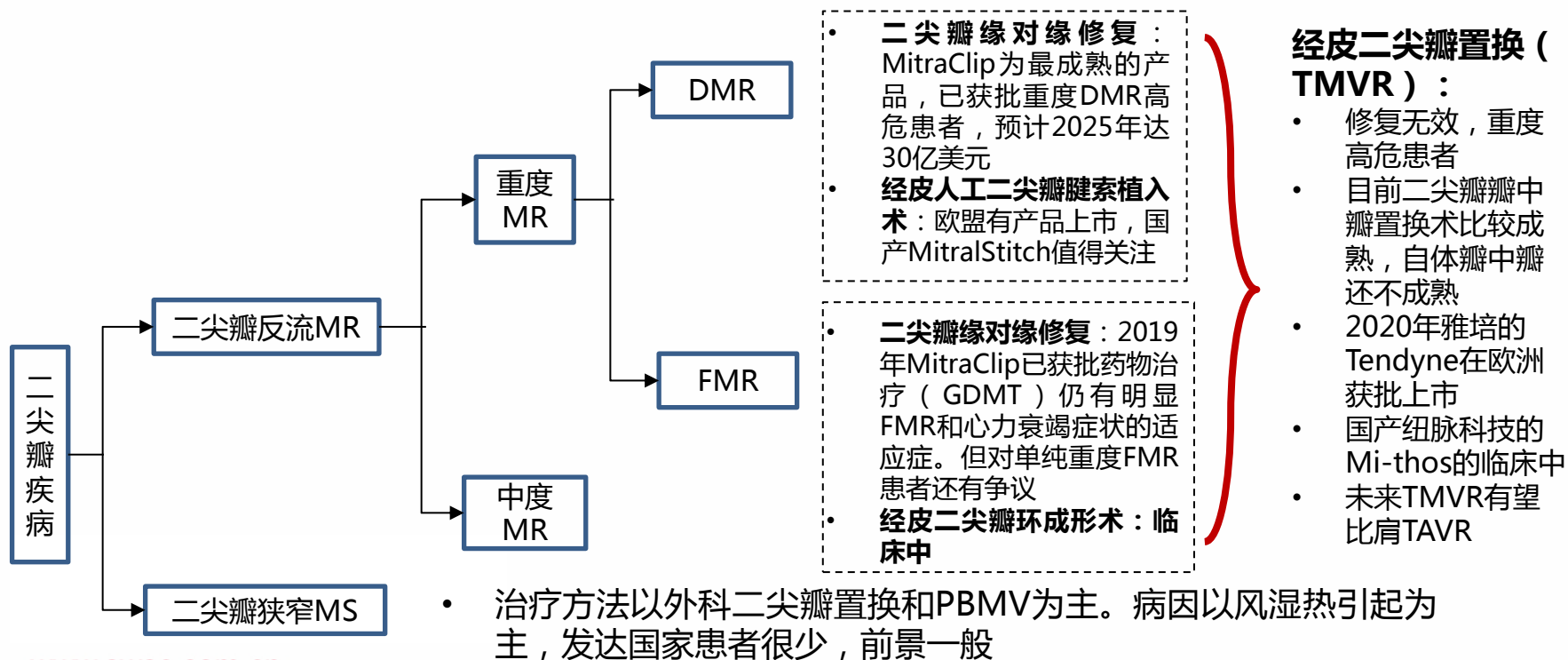
入路方式	方向	路径	优缺点与现状
经股静脉	顺行	股静脉——右心房——房间隔——左心房——二尖瓣——左心室——主动脉瓣	2002年世界首例TAVR就是选用这种入路方式。有可能导致心脏压塞、二尖瓣创伤甚至功能损害房性或室性心律失常等并发症，操作复杂，路径较长等缺点，基本被舍弃
经心尖部（TA）	顺行	第五肋间心尖区胸壁切口——切开心包——穿刺心尖——左心室——主动脉瓣	2006年首次报道，优点是植入路径短，避免外周血管损伤，可直观观察瓣膜植入，方便调整瓣膜位置；但需要外科团队参与，需要全身麻醉和气管插管，操作相对复杂
经股动脉（TF）	逆行	右股动脉——主动脉——主动脉瓣	2005年首次报道，该方法不需房间隔穿刺，不必过二尖瓣，操作简单，局麻即可，已成为TAVR首选路径。通常股动脉>6mm，但部分患者股动脉太细，钙化扭曲，不适合TF。
经锁骨下动脉/腋动脉（TS）	逆行	锁骨下动脉/腋动脉——主动脉——主动脉瓣	2007年报道，该方法路径较TF短，可以克服股动脉细小、钙化扭曲等情况，安全可行，手术成功率96.8%~100%，瓣膜相关不良事件发生率12.9%，30天死亡率0~6.4%
经升主动脉（Tao）	逆行	升主动脉——主动脉瓣	2009年首次报道，需外科医师参与，需全麻及气管插管，作为TF手术中外周血管条件差的患者的候选路径
经颈动脉	逆行	颈动脉——主动脉——主动脉瓣	2010年首次报道，手术成功率、死亡率、脑卒中发生率与其他路径相当，作为TF路径不合适患者的替代

## 2.3 TAVR总结：如何比较TAVR临床的数据的差异以及商业化潜力？

- TAVR产品临床数据主要看**安全性、有效性及并发症**。
- **安全性**：主要为全因死亡率（30天、1年、2年、3年...），一般为TAVR临床的主要终点指标。
- **有效性**：主要评估各时期症状的改善，如NYHA分级、主动脉瓣压力梯度、左室射血分数LVEF等
- **并发症**：常见的并发症有：**1）大中风发生率**：早期（如30天）大中风主要与术中操作如多次瓣膜定位及球囊扩张导致的瓣叶组织栓塞相关，而晚期的大中风主要与术后心房颤动等心律失常未进行有效抗凝抗栓相关，目前研究报道结果TAVR术后30天内整体中风发生率为3%~4%；**2）起搏器植入（传导阻滞）**：TAVR术后出现新发传导阻滞主要与心脏传导束系统受到人工瓣膜机械压迫相关，需要永久起搏器植入比例在既往研究中自膨胀瓣膜可达24%~33%，而在球囊扩张瓣膜中略低，为5%~12%，永久起搏器的植入与术后心功能恢复、再住院率及1年死亡率相关，应避免使用过大的人工瓣膜及置入位置过深，对于术前已存在束支阻滞的高危患者可考虑采用球囊扩张式瓣膜，减少起搏器植入风险，而新一代“外包裙边”瓣膜在改善瓣周反流同时有增加起搏器植入率趋势；**3）血管并发症**：血管并发症是经股动脉入路行TAVR的常见并发症，既往研究报道血管并发症发生率在5.5%~20%，随着输送装置径线的不断缩小，血管并发症的发生率有进一步减低趋势；**4）瓣周漏**：发生率明显高于SAVR，预防措施包括术前细致的影像评估，选择适合的瓣膜型号，术中选择新一代的可回收或具有“外包裙边”的瓣膜，精确定位置入深度；**5）心肌梗死**：在自体瓣膜TAVR中发生率约为0.6%，在生物瓣膜毁损进行“瓣中瓣”TAVR中可达3.5%。**6）其他并发症还有**：急诊外科开胸、计划外的体外循环支持、室间隔穿孔、心脏压塞、二尖瓣功能损伤、感染性心内膜炎、瓣膜移位、瓣膜血栓、瓣中瓣置入、出血、急性肾损伤。
- **商业化潜力**是临床数据优势+长期随访数据支撑+产品易操作性+学术推广能力（是否有领域专家背书、科室协同）+定价及医保报销情况等因素综合影响的结果。

## 2.4 二尖瓣疾病：MitraClip是最成熟的介入产品，TMVR 10年后媲美TAVR

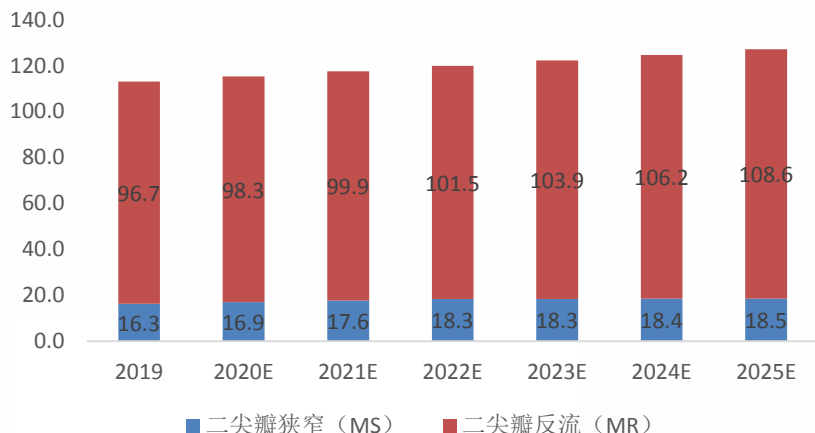
- TMVr/R：全球看二尖瓣反流治疗需求迫切，MitraClip是最成熟的介入产品。** 2019年全球二尖瓣反流患者人数为9670万人，中国为1060万人，重度MR患者如不进行治疗1年内死亡率20%。目前外科二尖瓣修复与置换是标准方法，但功能性二尖瓣反流和高危老年患者不适合外科手术治疗，因此经皮二尖瓣置换与修复（TMVR/r）未来有望发挥重要贡献。**在经皮二尖瓣修复领域（TMVr），**目前最成熟的是经皮二尖瓣缘对缘修复术，标杆产品MitraClip系统2019年收入6.65亿美元，未来有望持续增长；其余经皮二尖瓣环成形术、经皮二尖瓣人工腱索植入术相关产品仍以研发为主。**在经皮二尖瓣置换领域（TMVR），**自体瓣中瓣产品Tendyne于2020年1月在欧洲上市，需要在美国获批上市才能意味着真正的成熟，10年后的潜力可以媲美TAVR。



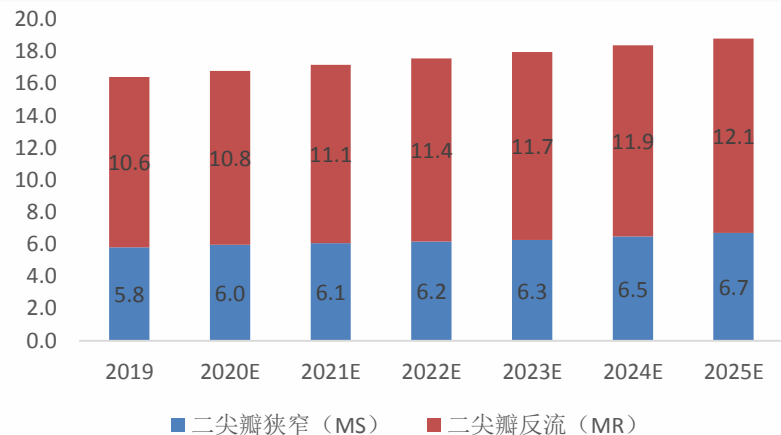
## 2.4 二尖瓣疾病：全球看MR治疗需求较为迫切

- 二尖瓣疾病主要包括二尖瓣反流（MR）和二尖瓣狭窄（MS）。主要致因包括先天性疾病、风湿热和衰老。
- **二尖瓣狭窄（MS）**：指二尖瓣收窄阻塞了血液从左心房流入左心室。风湿热是MS的主要病因，因此我国和发展中国家的MS发病率会高于发达国家。
- **二尖瓣反流（MR）**：MR指二尖瓣无法完全闭合，造成血液在心室收缩期从左心室流入左心房。MR的患病率与衰老有关。在发达国家及中国，65岁以上人群中分别有超15%及25%患有MR。研究表明，被诊断为重度MR而不进行手术的患者，通常确诊一年后死亡率为20%，五年后死亡率为50%。
- **全球发病率看**，2019年全球二尖瓣疾病患者人数达1.1亿人，其中二尖瓣反流（MR）占大多数，2019年为9670万人；
- **中国发病率看**，2019年中国二尖瓣疾病患者人数达1640万人，其中二尖瓣反流为1060万人。

2019~2025年全球二尖瓣疾病患者数估算（百万人）



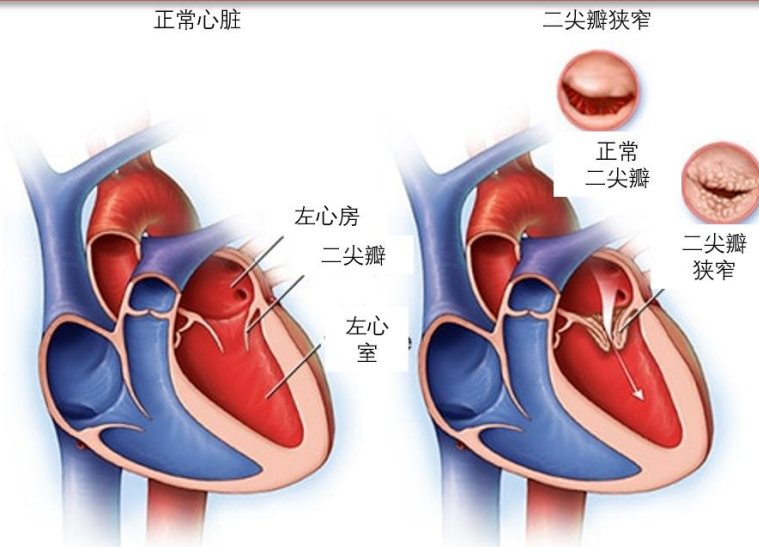
2019~2025年中国二尖瓣疾病患者数估算（百万人）



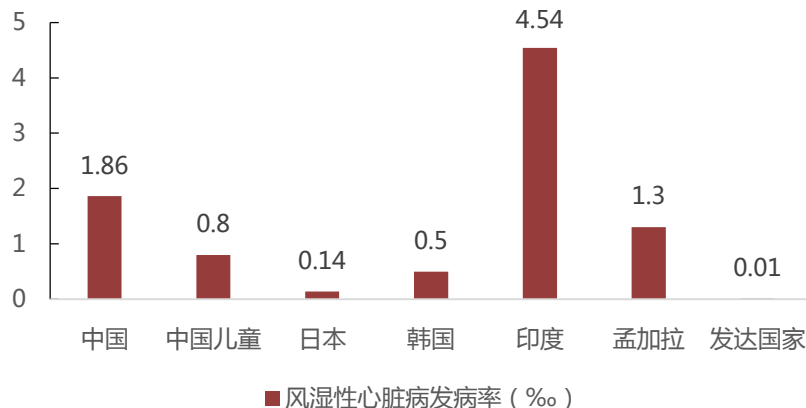
## 2.4 二尖瓣狭窄的流行病学特征：发展中国家盛行

- 二尖瓣狭窄初期症状不明显，后期（15~20年）会有导致呼吸急促、疲劳、心脏杂音、肺部积液和心律不齐等症状。同时带来肺动脉高压、心脏衰竭、新房扩大、新房颤动和血栓等并发症。
- 主要病因是风湿热（与链球菌感染有关）、老年退行性病变和先心病，其中风湿热是主要成因，因此MS在发达国家患病率很低（比如美国每年2万人），发展中国家很常见。随着加强风湿热的防治，风心病已经逐渐降低，但中国儿童患病率还有0.8‰，高于日韩，仍给我国卫生事业带来负担。
- 目前主要用超声心电图来诊断、评估二尖瓣狭窄的严峻程度。正常二尖瓣口面积4~6cm<sup>2</sup>，当瓣口面积≤1.5cm<sup>2</sup>时患者开始出现症状，当小于1cm<sup>2</sup>，出现明显的活动耐量减低和劳动力呼吸困难以及其他并发症。出现严重症状以后10年生存率仅为0~15%，反复发作的风湿热会加速疾病进展。
- 二尖瓣重症患者死亡原因有充血性心力衰竭（60~70%）、体循环栓塞（20~30%）、肺栓塞（10%）、感染（1~5%）。

### 正常二尖瓣和二尖瓣狭窄图示



### 风湿性二尖瓣狭窄各国发病率



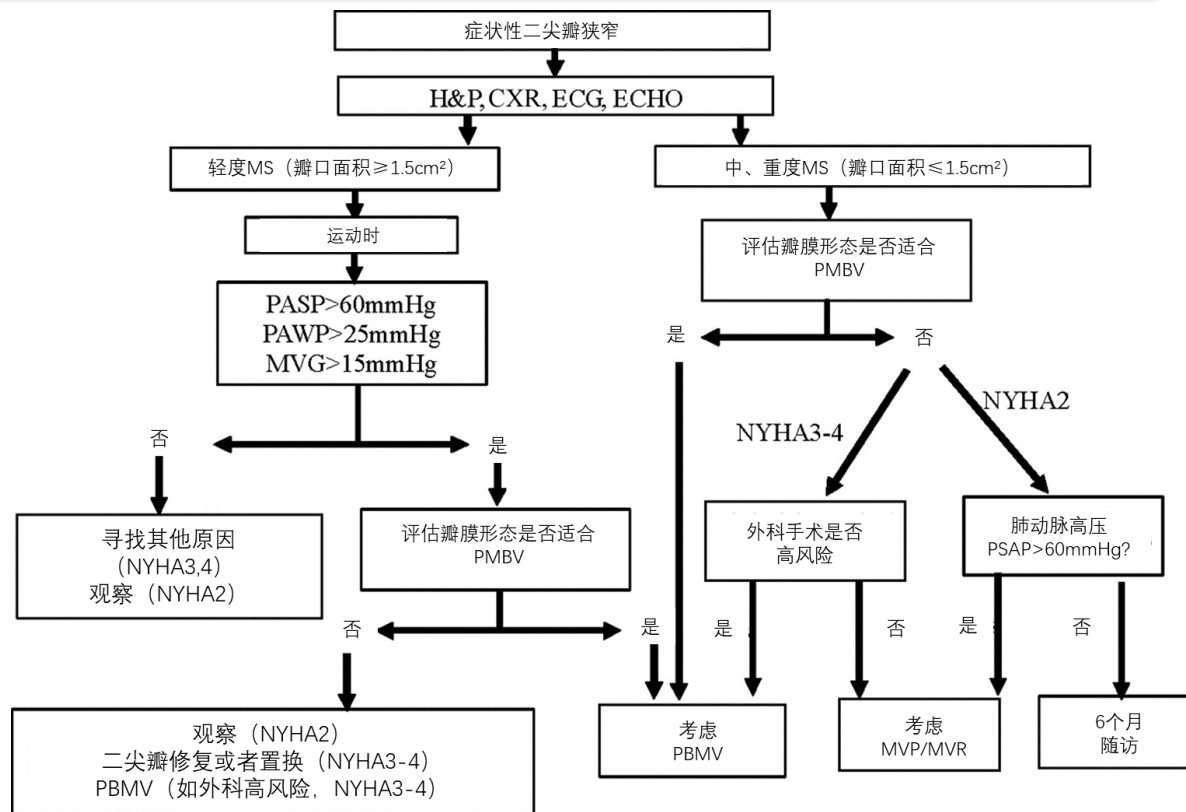
[www.swsc.com.cn](http://www.swsc.com.cn)

数据来源: Mayo, 《经皮二尖瓣狭窄球囊成形术的现状和未来》, 西南证券整理

## 2.4 二尖瓣狭窄的治疗方式：外科二尖瓣置换VS PBMV

- 二尖瓣狭窄主要治疗方法为药物治疗（抗风湿、抗心衰、抗凝）和手术治疗。中重度症状性二尖瓣狭窄需要外科手术或微创介入的方式扩大瓣口面积。
- 外科手术方法包括二尖瓣闭式分离术、直视瓣膜成形术和瓣膜置换术（MVR）。
- 介入手术主要为经皮球囊二尖瓣狭窄成形术（PBMV）。
- 目前二尖瓣狭窄并未明确治疗指南。根据医师们的手术经验，PBMV的适应症为单纯中、重度二尖瓣狭窄且瓣叶较柔软，无显著钙化，无左心房血栓或中、重度二尖瓣反流，NYHA 心功能分级II~IV级者最为适宜，合并肺动脉高压或有明确外科手术禁忌的二尖瓣狭窄患者亦可考虑。

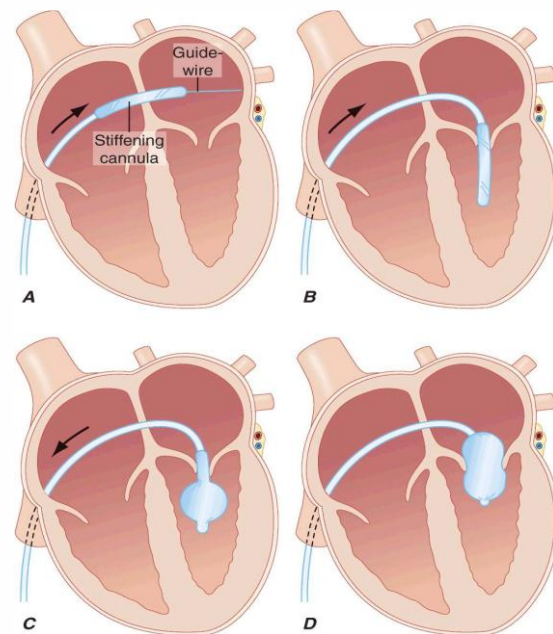
### AHA/ACC关于二尖瓣狭窄最新治疗指南



## 2.4 PBMV再狭窄率较高，越来越多人选择外科二尖瓣置换

- ❑ **经皮球囊二尖瓣狭窄成形术 (PBMV)** 由日本医生Inoue在1984年首次提出，具有高成功率、创伤小、恢复快等特点，手术效果与外科直视瓣膜成形术相当，是治疗MS的主要方法。
- ❑ **手术入路**：采用经股静脉穿刺顺行——右心房——穿刺房间隔——左心房——左心室——定位后扩张
- ❑ **效果评价**：即时效果较好，瓣口面积常增加1倍以上，国外数据显示理想适应症成功率95%以上，瓣膜解剖结构较差的患者成功率50~60%；国内成功率也有95%以上。远期效果评价：成功患者7~10年随访，56~96%的患者的NYHA分级维持1~II级，无手术事件生存率达82~90%。
- ❑ **相关器械公司**：PBMV核心器械为二尖瓣球囊扩张导管，进口企业主要为東レ株式会社东丽株式会社，中标价为29800元，国产企业有益康医疗、擎源医疗和亚太科技，中标价为8100~16400。
- ❑ **行业趋势**：随着外科二尖瓣置换术成熟和价格下降，以及PBMV术后仍有较高的再狭窄率（随访5~15年，PBMV再狭窄率平均约23%~40%），越来越多的患者选择了外科瓣膜置换术。

### PBMV手术介绍



### 国内获批上市的二尖瓣球囊扩张导管

产品名称	注册证	生产企业	中标价
一次性使用无菌心脏二尖瓣球囊扩张导管	国械注准20183031790	江西益康医疗器械集团有限公司	8100
二尖瓣球囊扩张导管	国械注进20183771642	東レ株式会社东丽株式会社	29800
二尖瓣球囊扩张导管	国械注准20163771012	深圳市擎源医疗器械有限公司	9800
二尖瓣球囊扩张导管	国械注准20153772358	徐州亚太科技有限公司	16400

www.swsc.com.cn

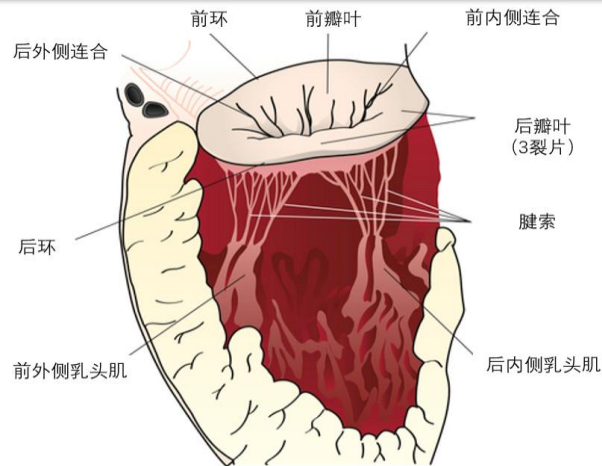
数据来源：药智网，《结构性心脏病规范化介入治疗——从指南到实践》，西南证券整理



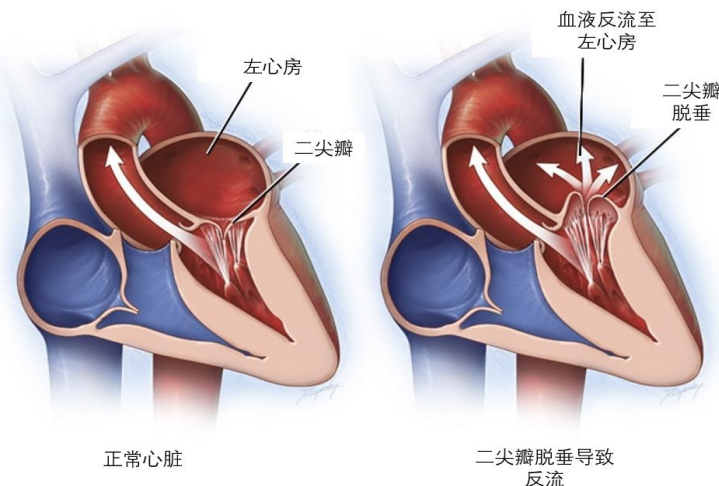
## 2.4 二尖瓣反流分类：原发性MR和继发性MR

- ❑ 二尖瓣结构包括瓣环、瓣叶、腱索、乳头肌、左室后壁和左房后壁6个部分。
- ❑ 二尖瓣反流初期症状也不明显，随着反流加剧，血液将无法有效地运输到身体其他部位，将使患者出现疲倦、心悸、胸闷、气急等症状。后期严重的MR会导致心力衰竭或心律不齐等严重并发症。有症状者如不干预治疗年死亡率5%以上。
- ❑ **直接病因包括**：1) 二尖瓣环扩张；2) 二尖瓣叶损害；3) 腱索和乳头肌损害；4) 左心室收缩力太强；5) 左心室形态异常牵拉腱索；6) 左心房扩大。
- ❑ **分类**：根据发病快慢，可以分为急性二尖瓣反流和慢性二尖瓣反流；根据发病机制，可以分为原发性（器质性）二尖瓣反流和继发性（功能性）二尖瓣反流，前者根源病因包括退行性病变（二尖瓣脱垂综合征）、风湿性心脏病、冠心病、心内膜炎、结缔组织病。

### 二尖瓣结构（从后朝前左心室视角）



### 二尖瓣脱垂导致二尖瓣反流



### 二尖瓣反流按发病机制分类

分类	类型	可逆性
原发性（器质性）二尖瓣反流，DMR	二尖瓣叶异常、腱索断裂或者乳头肌功能不全	不可逆
继发性（功能性）二尖瓣反流，FMR	瓣环扩张、左心房室扩大	可逆

www.swsc.com.cn

数据来源：Mayo, 《结构性心脏病规范化介入治疗——从指南到实践》，《Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.》，西南证券整理

## 2.4 二尖瓣反流的外科治疗是当前标准方法：修复VS置换

- 根据超声心电图和左心室造影可以诊断二尖瓣反流，反流程度可以分为轻、中、重度，一般重度需要治疗。
- 目前二尖瓣反流的治疗方法主要有药物治疗、外科手术治疗和介入治疗。药物只能改善症状，不能延长患者生存时间，**外科手术主要包括瓣膜修复术和瓣膜置换术，是目前二尖瓣反流的标准治疗方法**，已被证实能够缓解症状延长寿命。根据ESC指南，二尖瓣外科手术的指针为：症状性重度二尖瓣反流；伴有肺动脉高压、新发房颤或左心室功能障碍的无症状二尖瓣反流，具体如下表。
- 修复VS置换：外科二尖瓣修复术一般分为二尖瓣瓣叶修补和瓣环成形，与外科二尖瓣置换术相比，具有死亡率更低、不用长期使用抗凝等优点，但瓣膜修复术对瓣膜结构和术者经验要求较高，低危、年轻患者二尖瓣修复术的住院期间死亡率1~2%，高危和老年患者结束二尖瓣修复术的住院期间死亡率25%，复发率较高。

### 2012年欧洲心脏病学会（ESC）瓣膜管理指南推荐二尖瓣反流外科手术的指针

原发性重度二尖瓣反流外科主动脉瓣置换术指针	推荐类别	证据等级
如果预期可以耐受应该首选二尖瓣修复术而不是置换术	I	C
症状性重度二尖瓣反流、左心室射血分数(LVEF) > 30%，左心室收缩末期内径(LVESD) < 55mm	I	B
无症状的左心室收缩功能不全的重度二尖瓣返流[LVESD≥45mm，和(或)LVEF≤60%]	I	C
无症状的左心室收缩功能保留的重度二尖瓣反流，但出现新发的心房颤动或肺动脉高压(肺动脉收缩压) > 50mmHg)	II A	C
无症状左心室收缩功能保留的重度二尖瓣反流，瓣膜修复可能性大，手术风险低，瓣膜连枷，LVESD≥40mm	II A	C
左心室收缩功能严重低下[LVEF < 30%，和(或)LVESD≥55mm]的重度二尖瓣反流，对药物治疗无反应，半膜修复可能性大，合并症少	II A	C
左心室收缩功能严重低下[LVEF < 30%，和(或)LVESD≥55mm]的重度二尖瓣反流，对药物治疗无反应，半膜修复可能性小，合并症少	II B	C
无症状左心室收缩功能保留的重度二尖瓣反流，瓣膜修复可能性大，手术风险低，并且：左心房扩大保持窦性心律或者运动后肺动脉高压(运动后肺动脉收缩压 > 60mmHg)	II B	C
继发性重度二尖瓣反流外科主动脉瓣置换术指针	推荐类别	证据等级
拟行冠状动脉旁路移植术(CABG)，左心室射血分数(LVEF) > 30%的重度二尖瓣反流者，同期行二尖瓣手术	I	C
拟行CABG的中度二尖瓣反流者，同期行二尖瓣手术	I	C
症状性重度二尖瓣反流、LVEF < 30%、有存活心肌、适合再血管化治疗	II A	C
重度二尖瓣反流，LVEF < 30%，最佳药物治疗后仍有症状、合并症少、不适合再血管化治疗	II B	C

[www.swsc.com.cn](http://www.swsc.com.cn)

数据来源：ESC, 《结构性心脏病规范化介入治疗——从指南到实践》，西南证券整理

## 2.4 众多企业布局MR介入治疗，未来有望成为主流

- 外科二尖瓣修复术和置换术也有局限性，一方面对功能性二尖瓣反流效果较差，另一方面对高危和老年患者不一定能接受外科手术治疗，随着介入技术发展和产品研发创新，未来介入治疗二尖瓣反流有望成为主流。
- 目前二尖瓣介入治疗主要分为修复和置换。**修复手术**包括1) 经皮二尖瓣缘对缘修复术；2) 经皮二尖瓣环成形术；3) 经皮二尖瓣人工腱索植入术；4) 心室瓣膜重构术。**置换手术**主要经皮二尖瓣置换术（TMVR）。
- 目前二尖瓣修复与置换的成熟产品并不多，其中欧洲有7款产品获批上市，美国和中国都只有一款产品上市。**最为成熟的产品为MitraClip**，至今全球已经有10万例以上的植入量，该产品2020年6月份已于中国上市。此外其他介入二尖瓣修复产品均处于早期阶段，欧洲有部分产品获批，美多处于临床阶段，中国多处于早期开发或动物研究阶段。真正意义上的经皮二尖瓣置换产品Tendyne于2020年1月在欧洲上市。

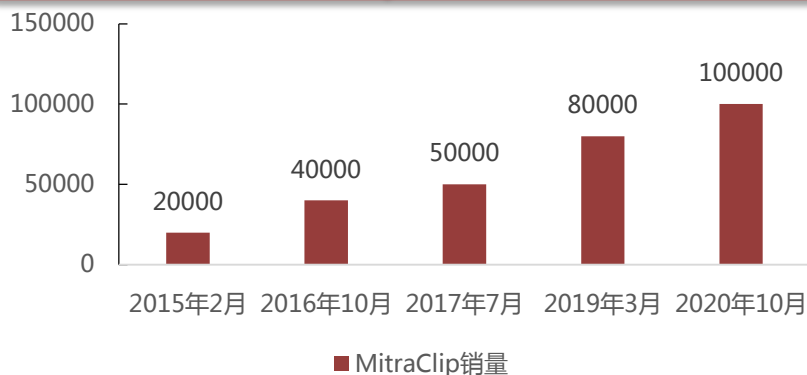
### 二尖瓣反流介入治疗产品梳理

MR介入治疗术式	产品	企业	介绍	入路	适应症	进展
经皮二尖瓣缘对缘修复术 (也叫经皮二尖瓣反流钳夹术)	MitraClip	雅培	最为成熟且广泛使用的MR介入治疗产品	经股及经中隔	重度MR+高危	2008年在欧洲上市；2013年于美国FDA获批上市；2020年在中国上市
	PASCAL	爱德华	夹合壁更长，操作更容易	经股及经中隔	重度MR+高危	2019年在欧洲获批上市
	ValveClamp	捍宇医疗	国产首个二尖瓣缘对缘修复产品	经心尖	重度MR+高危	临床
	SuperClip	科凯生命	-	-	重度MR+高危	动物实验
经皮二尖瓣环成形术	Carillon Mitral Contour System	Cardiac Dimensions	间接瓣环成形	经右颈内静脉	瓣环扩大导致的FMR	2009年欧洲获批上市
	Cardioband	爱德华	直接瓣环成形	经股及经中隔	瓣环扩大导致的FMR	2015年欧洲获批上市
	MPAS Implant	Mitralign	直接瓣环成形	经股	瓣环扩大导致的FMR	2016年欧洲获批上市
经皮二尖瓣人工腱索植入术	NeoChord DS1000	NeoChord	腱索植入	经心尖	单纯后叶P2脱垂	2013年欧洲获批上市
	Harpoon	爱德华	腱索植入	经心尖	单纯后叶P2脱垂	临床
	MitralStitch	德晋医疗	腱索植入+缘对缘修复	经心尖	器质性+功能性MR	国际多中心临床
心室瓣环重构术	iCoapsys	Myocor	改善左心室障碍	-	功能性MR	临床
经皮二尖瓣置换术 (TMVR)	Tendyne	雅培	首款真正意义上的TMVR产品	经心尖	MR+外科高危	2020年欧洲获批
	Intrepid	美敦力	镍钛合金支架+牛心包瓣	经心尖	MR+外科高危	临床
	Mi-thos	纽脉科技	国产首个TMVR产品	经心尖	MR+外科高危	临床

## 2.4 经皮二尖瓣缘对缘修复：MitraClip为TMVr领域最成熟的产品

- 经皮二尖瓣缘对缘修复术使用特质的二尖瓣夹合器夹住二尖瓣前后叶的中部，使二尖瓣在收缩期由大的单孔变成小双孔，从而减少MR。
- 该手术已经在原发性和功能性MR患者中证实有效，因此已被AHA/ACA和ESC指南推荐为1) 重度原发性MR且不宜外科的高危患者。2) 尽管药物治疗（GDMT），但仍有明显继发性MR和心力衰竭症状。
- 市场：截止2020年10月，MitraClip上市后累计植入量已经达10万例。2019年植入量约2万例（其中美国1万例），销售额约6.65亿美元，随着2019年功能性MR适应症的获批，以及2020年在中国获批上市，未来有望持续增长。

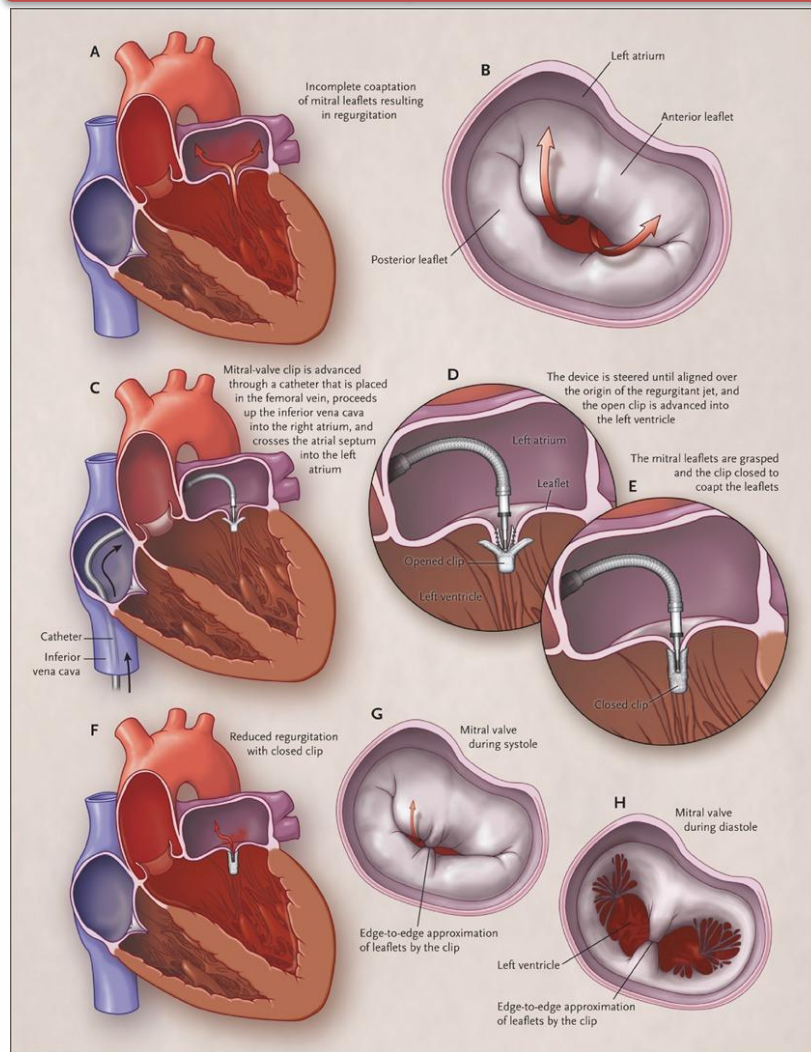
MitraClip手术总植入量



WWW.SWSC.COM.CN

数据来源：NEJM，雅培官网，西南证券整理

MitraClip手术程序



## 2.4 多项研究为MitraClip提供循证医学证据，一个争议阻碍FMR适应症拓展

### MitraClip主要临床分析

#### MitraClip临床试验结果分析

试验名称	EVEREST II		试验名称	COAPT		MITRA-FR		RESHAPE-HF	
论文发布期刊	NEJM		论文发布期刊	NEJM		NEJM		-	
发布时间	2011/4/14		发布时间	2018/12/13		2018/12/13		-	
ClinicalTrials编号	NCT00209274		ClinicalTrials编号	NCT01626079		NCT01920698		NCT17772108	
地点	美国和加拿大37个中心		地点	美国和加拿大78个中心		法国37个中心		欧洲	
试验时间	2005.9~2008.11		试验时间	2012.12.27~2017.6.23		2013.12~2017.3		2013.4~2016.8	
患者	中重度MR		患者	中重度继发性MR+心力衰竭		重度继发性MR		重度继发性MR	
入组人数	279		入组人数	614		152		800	
分组	介入组	外科组	分组	介入组+药物	药物组	介入组+药物	药物组	介入组+药物	药物组
实验者分配	184	94	实验者分配	302	312	152	152	400	400
平均年龄	67.3	65.7	平均年龄	71.7	72.8	70.1	70.6	-	-
主要终点 (12月)	55.0%	73.0%	主要终点-24月内因心力衰竭住院的年化率	35.8%	67.9%	主要终点：12月内任何原因住院率 54.6%	12月内任何原因住院率 51.3%	-	-
其中：死亡率	6.0%	6.0%						-	-
MR (再) 手术率	20.0%	2.0%	24月内全因死亡率	29.1%	46.1%	24.3%	22.4%	-	-
3、4级MR比率	21.0%	20.0%	12月无器械相关并发症	96.6%	-	-	-	-	-
30天重大不良事件率	15.0%	48.0%	NYHA分级改善	明显改善					-
NYHA分级改善	明显改善，介入组和外科组分别有2%和13%的患者出现III、IV级		结果	继发性中重度MR+心力衰竭患者中国，经皮缘对缘瓣膜修复术导致心衰住院率和24月内死亡率低于药物组，生活质量和心功能改善，与器械相关并发症好于预定目标。		严重继发性MR患者中，经皮缘对缘瓣膜修复术与药物治疗相比，12月住院率和死亡率无差异		研究MitraClip系统对功能性MR的治疗安全性和有效性，结果未公布	
结果	经皮缘对缘瓣膜修复术相对安全，但对减少二尖瓣反流效果总体仍不如二尖瓣置换术有效对高龄二尖瓣反流患者和功能性二尖瓣反流患者的效果较外科手术更为有效。								

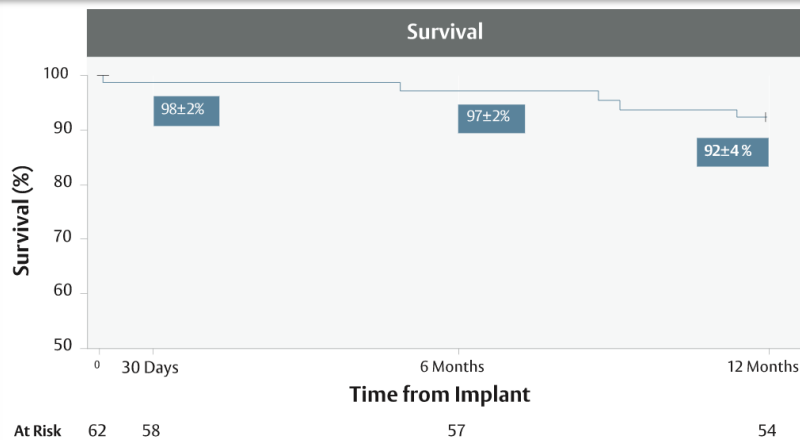
www.swsc.com.cn

数据来源：NEJM，西南证券整理

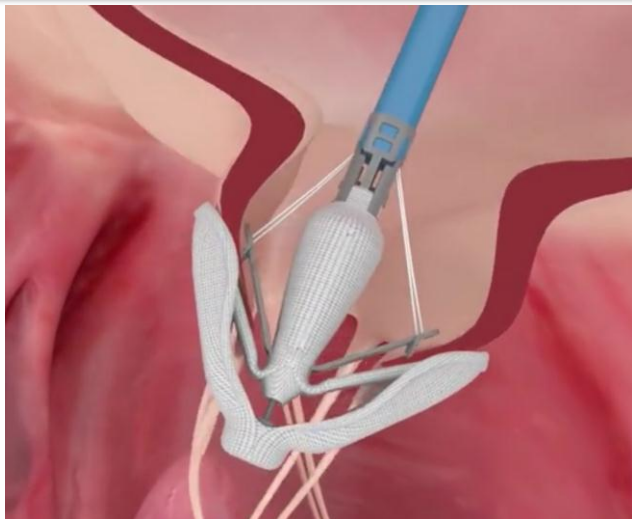
## 2.4 爱德华经皮二尖瓣缘对缘修复产品Pascal：已在欧洲上市

- Pscal系统为爱德华在MR领域布局的经皮二尖瓣缘对缘修复的介入产品。CLASP单臂多中心研究纳入109例重度MR患者，结果显示对反流程度和心脏功能状态具有明显改善，该产品已于2019年在欧洲获得CE认证。爱德华已在美国开展CLASP IIF/IID大规模随机对照临床研究，比较PASCAL和MitraClip产品在治疗继发性和原发性患者的有效性和安全性。

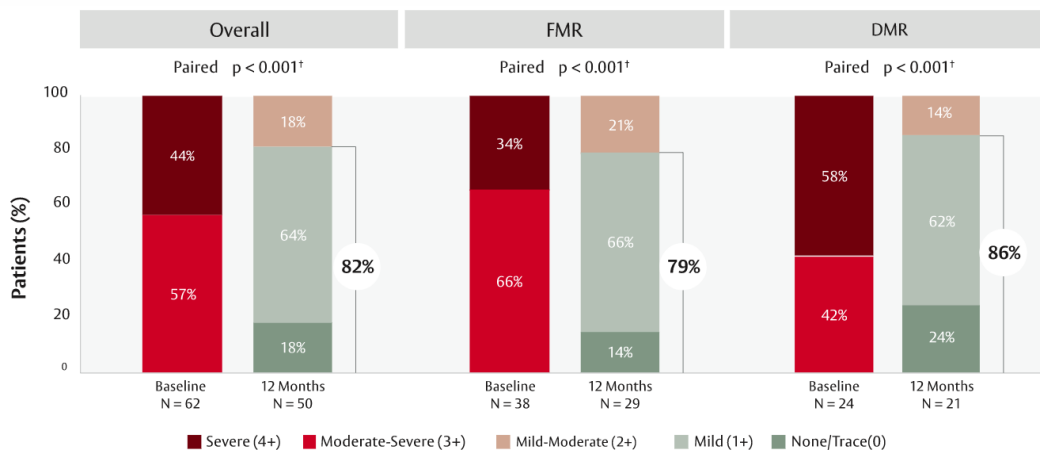
### CLASP单臂研究显示Pascal植入后具有高生存率



### Pascal结构图示



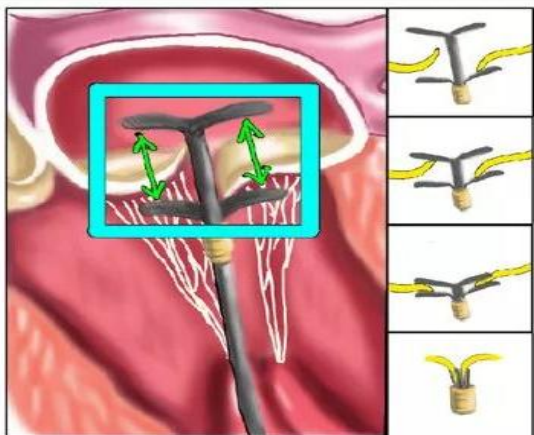
### CLASP单臂研究显示Pascal植入后MR程度显著降低



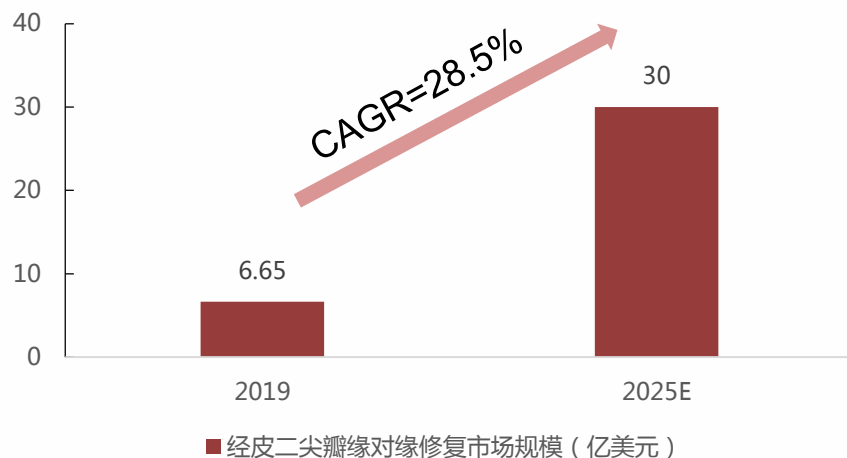
## 2.4 二尖瓣缘对缘修复的国产研发布局与行业空间展望

- 国产在经皮二尖瓣缘对缘修复主要布局产品包括**捍宇医疗的ValveClamp**和**科凯生命的SuperClip**。
- ValveClamp系统为我国首个自研的经皮二尖瓣缘对缘修复产品，具有输送系统型号小（16F）、操作简单、瓣膜捕获空间大等优点，该系统经股动脉或心尖入路，无需穿刺房间隔，操作难度低。目前Clamp-1探索性临床结果已被国际著名杂志《JACC：cardiovascular intervention》（IF=9.88）接收，注册临床研究（CLAMP-2，NCT03869464）正在进行中，预计2021~2022年有望获批上市。
- 科凯生命的SuperClip系统预计目前已开始动物实验；微创心通的二尖瓣缘对缘修复系统处于设计阶段。
- 2025年全球空间有望到30亿美元。二尖瓣缘对缘修复术是一个简单独特、不需考虑成因、损伤和解剖情况，并被证实临床有效的成熟产品，随着新一代MitraClip和Pascal的推广，行业有望快速增长。美国成人重度MR患病率约0.2%，约60万人，参考TAVR的高危比率（1/3）以及美国TAVR渗透率（20%），我们预计2025年美国市场手术量4万人，对应收入12亿美元，假设美国市场占全球40%，全球规模有望达30亿美元。

ValveClamp结构图示



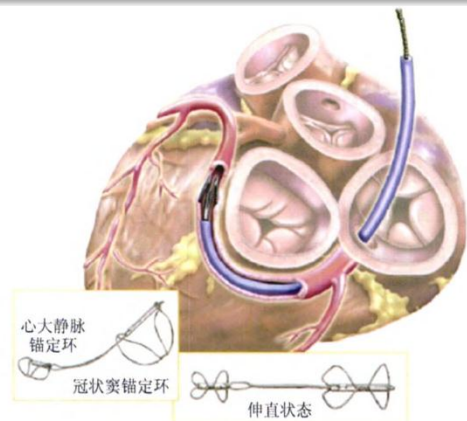
全球经皮二尖瓣缘对缘修复市场规模及展望



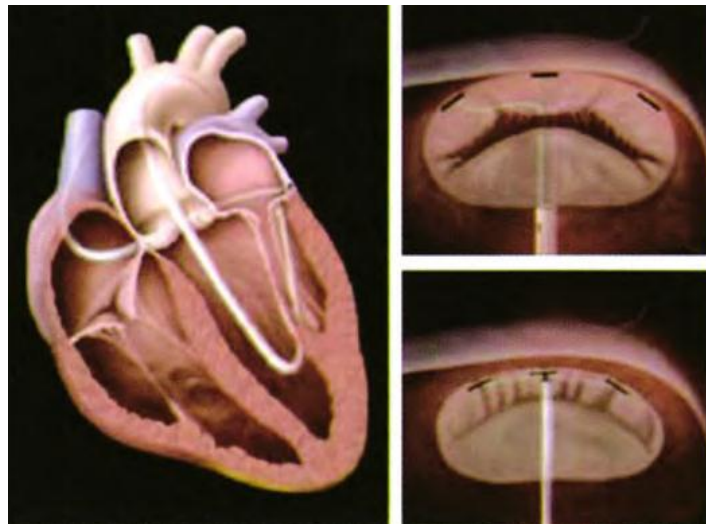
## 2.4 经皮二尖瓣环成形术治疗FMR：TMVr领域的又一方向，暂无国产布局

- 经皮二尖瓣环成形术未来有望逐渐替代外科手术。左心室扩张导致二尖瓣二尖瓣环扩大，继而引起功能性MR，这些患者目前主要靠外科二尖瓣环成形术，根据佰仁医疗招股书，我国每年二尖瓣环成形手术约11000例。而经皮二尖瓣环成形术采取和外科手术相同的原理，但具有创伤小、术后并发症少的优势，属于未来的手术发展趋势。
- 经皮二尖瓣环成形术分为间接成形和直接成形。间接成形代表产品有Carillon系统（CE）、Monarc系统（爱德华）、PTMA系统，直接产品包括Mitralign系统（CE）、Cardioband系统（爱德华，CE）、Accucinch系统。

Carillon系统操作图示



Mitralign系统操作图示



### 经皮二尖瓣环成形术的类别

分类	经皮间接二尖瓣环成形术	经皮直接二尖瓣环成形术
操作方式	以冠状静脉窦作为植入途径。由于在解剖上冠状静脉窦位于二尖瓣后叶水平并包绕2/3~3/4瓣环周长，因此通过冠状静脉窦植入器械可以包绕并缩小二尖瓣环，达到减少MR的目的。	直接抵达二尖瓣环处，指引导管必须经主动脉瓣逆行进入左心室到达二尖瓣后叶下方二尖瓣瓣环处
优点	操作简单	更接近于外科手术具有更好的减少MR效果，避免压迫冠脉回旋支引起的心肌缺血
缺点	二尖瓣环扩张未完全限制，可能再次出现MR；部分出现严重的左回旋支受压必须取回植入物；心梗比率高	操作复杂、精细，依赖高清、实时、立体的影响信息，需要影响技术突破
代表产品	Carillon系统、Monarc系统（爱德华）、PTMA系统	Mitralign系统、Cardioband系统（爱德华）、Accucinch系统、
上市产品	Carillon (2009 CE)	Cardioband (2015 CE)、Mitralign (2016 CE)

[www.swsc.com.cn](http://www.swsc.com.cn)

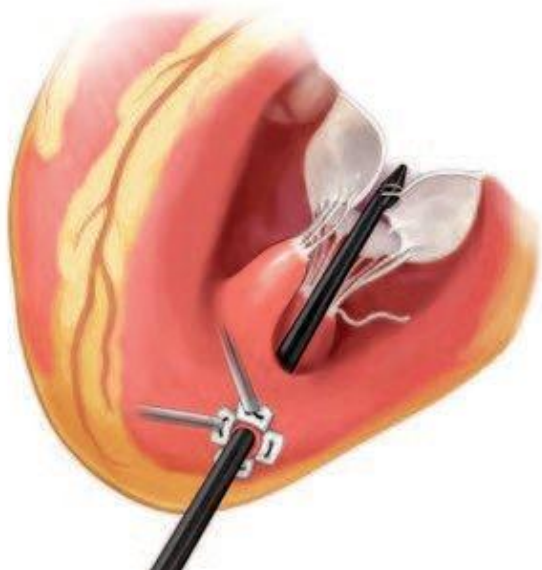
数据来源：《经皮二尖瓣修复术的现状和展望》，西南证券整理



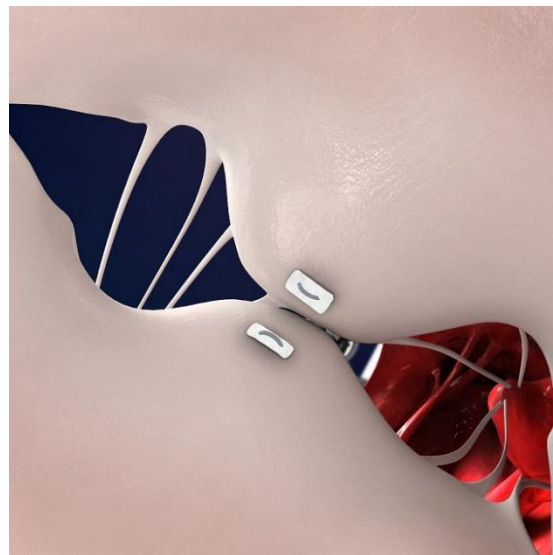
## 2.4 经皮人工二尖瓣腱索植入术治疗DMR：国产MitralStitch值得期待

- 经皮二尖瓣腱索植入术的原理是将人工腱索经心尖或穿刺房间隔途径送入左心室，一端连接左心室肌，另一端连接二尖瓣，通过调节腱索长度改善MR程度，适用于退行性MR患者。
- 该手术对单纯后叶P2脱垂的病例效果很好，对其余地方脱垂或其他原因MR效果较差。并发症：可能引起残余MR、二尖瓣活动受限或心室内血栓，而且操作难度也较大，目前还不成熟。
- 目前在研究的介入产品包括NeoChord（2013 CE）、MitraFlex、Harpoon（爱德华）、MitralStitch（德晋医疗）；其中我国自主研发的二尖瓣修复系统MitralStitch™既可以实现单纯人工腱索修复，又可以完成二尖瓣缘对缘（Edge to Edge）修复，可同时用于治疗器质性MR和功能性MR，属于全球首创的产品，未来临床数据和上市前景值得期待。

NeoChord系统操作图示



国产MitralStitch同时完成腱索植入和缘对缘修复



## 2.4 经皮二尖瓣置换术（TMVR）：自体瓣中瓣未来潜力巨大

- 经皮二尖瓣置换（TMVR）是通过导管介入的方法将人工瓣膜在体外压缩转载到输送系统，送达自身二尖瓣瓣环处，并释放固定在二尖瓣瓣环内替换自身瓣膜，手术思路与TAVR类似，但由于二尖瓣特殊的位置和结构，目前还不成熟，主要产品以探索研究和临床研究为主。
- TMVR可分为瓣中瓣、环中瓣、自体环中瓣、自体瓣中瓣，前三种技术中，人工瓣环或钙化的瓣环能够起到很好的径向支撑作用和扫描区域，用成熟的主动脉瓣Sapien和肺动脉瓣Melody也能够实现瓣中瓣或环中瓣置换，因此这三种TMVR比较成熟。但瓣环无明显钙化的自体二尖瓣反流者（占多数）的**自体瓣中瓣技术属于真正意义上TMVR，未来潜力可以对标TAVR。**
- 目前自体瓣中瓣海外临床产品主要有Tendyne (Abbott)、Interpid (Medtronic)、Tiara (Neovasc)、Fortis (Edwards) 和 CardiAQ (Edwards)，大部分结果不如人意，其中Tendyne (Abbott)瓣膜数据最为积极，完成例数最多（28例），手术成功率最高（93%），30天死亡率只有4%。2020年Tendyne获批欧洲CE上市。
- 国内企业纽脉科技的Mi-θος于2019年5月23日在复旦大学附属中山医院完成了亚洲首例经导管二尖瓣置换手术，目前处于临床中。此外启明医疗、微创心通、沛嘉医疗都有TMVR的布局，但都处于临床前阶段。

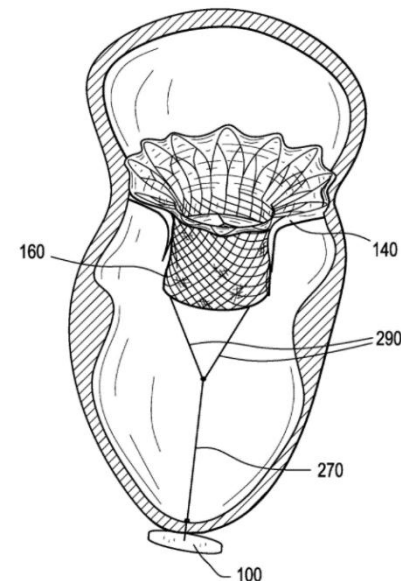
[www.swsc.com.cn](http://www.swsc.com.cn)

数据来源：心峰会，西南证券整理

### TMVR分类

总	介入前是否手术过	细分	类别
TMVR	外科手术	外科二尖瓣置换后瓣叶衰败	瓣中瓣
		外科二尖瓣环成形术后的MR者	环中瓣
	无手术	自身二尖瓣环严重钙化者	自体环中瓣
		瓣环无钙化的MR者	自体瓣中瓣

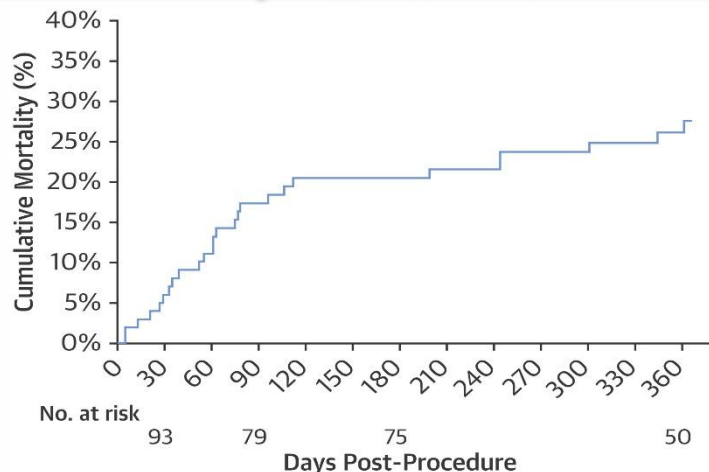
### Tendyne图示



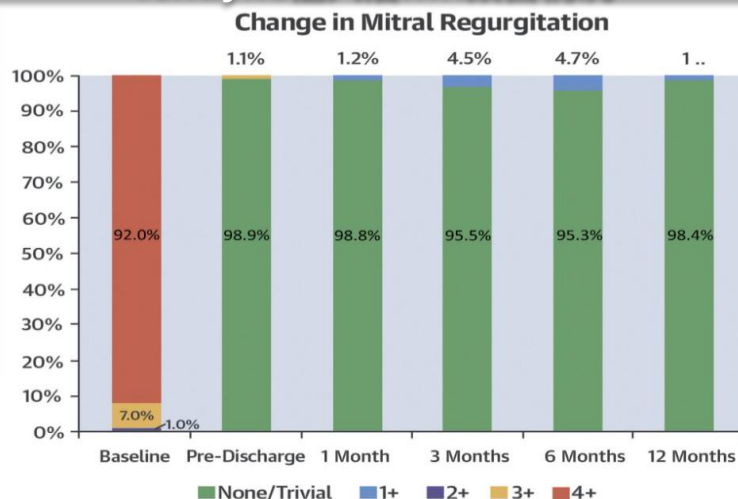
## 2.4 Tendyne：全球首款上市的TMVR产品，已在美国开启大样本对照研究

- 雅培Tendyne的初步可行性研究选取100例高危重度MR患者，结果显示30天死亡率6%，1年死亡率26%，幸存者反流程度大幅改善（基本无MR），症状大幅改善，88.5%的患者NYHA为I级或II级，随访期间6分钟步行距离和KCCQ生活质量评分均显著提高。
- 最新研究还显示，Tendyne瓣膜对二尖瓣瓣环钙化的患者（MAC）也是安全有效的。2018年年初，Tendyne瓣膜也启动了其计划样本量高达1010例的全球多中心随机对照临床研究Summit研究，有望成为Tendyne能否再美国获批上市的关键。

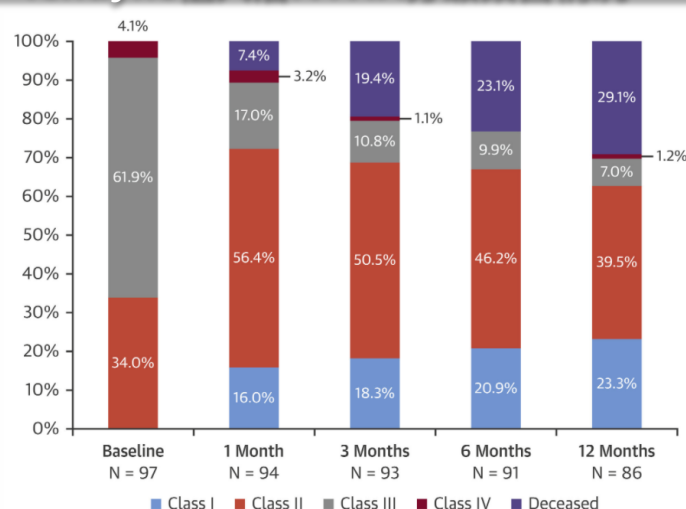
### Tendyne植入后死亡率



### Tendyne植入后MR改善情况



### Tendyne植入后NYHA分级改善情况

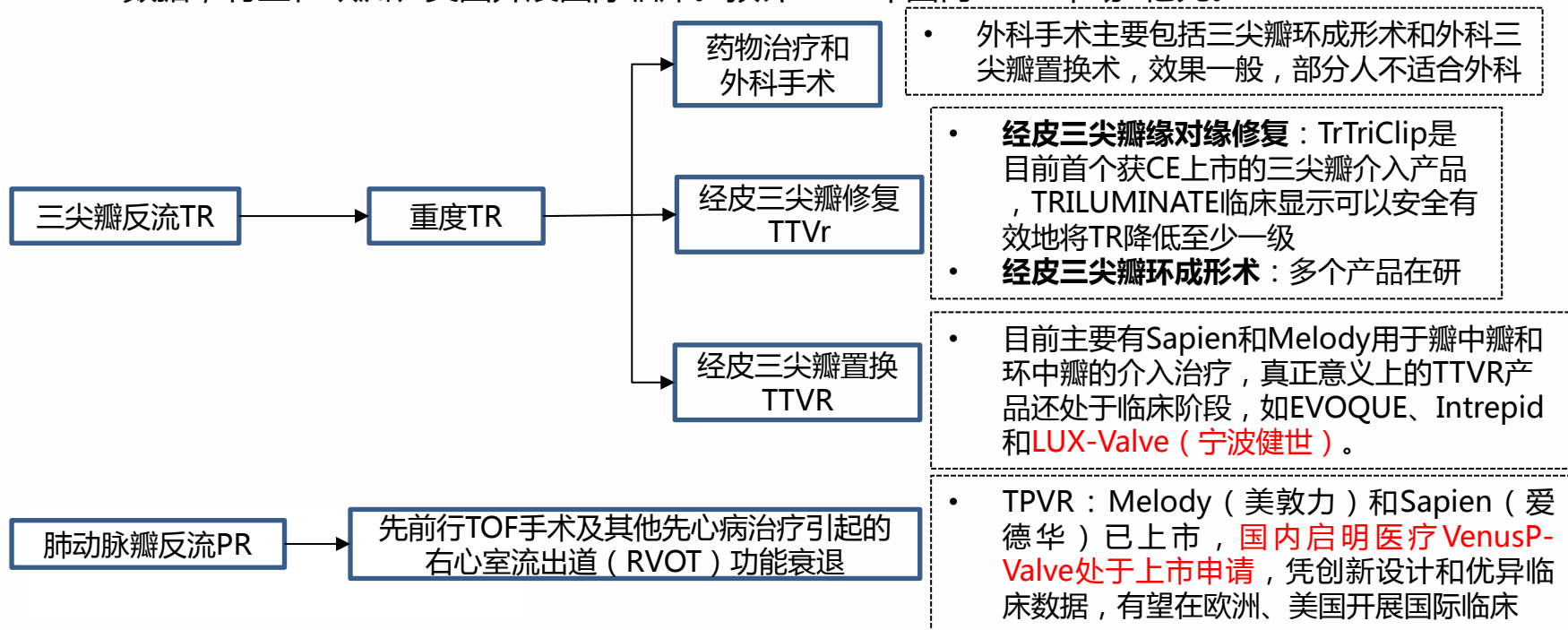


WWW.SWSC.COM.CN

数据来源: Sorajja P, Moat N, Badhwar V, et al. Initial feasibility study of a new transcatheter mitral prosthesis: the first 100 patients[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2019, 73(11): 1250-1260., 西南证券整理

## 2.5 经皮三尖瓣置换与修复领域进展较慢，经皮肺动脉瓣置换产品即将放量

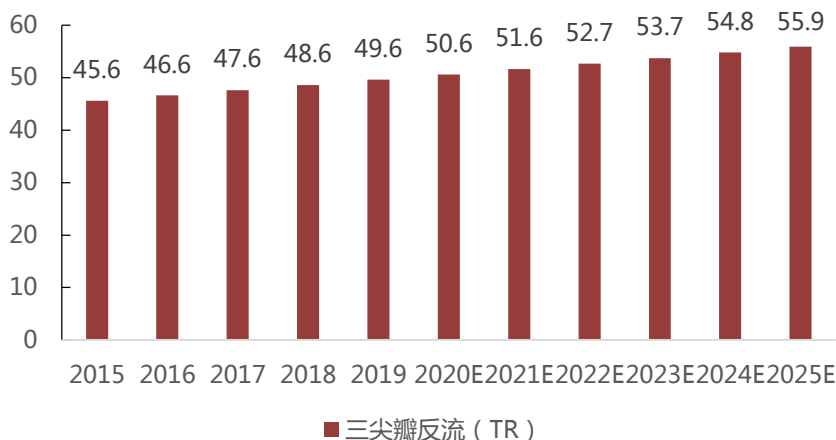
- TTVr/R：经皮三尖瓣修复与置换领域进展较慢。**三尖瓣疾病以TR为主，2019年全球TR患者数量为4560万人，中国为910万人，患者基数较大，研发布局具有较大吸引力。**修复领域（TTVr）**，TriClip是目前首个获得上市的三尖瓣介入产品（2020年4月，CE）。**经皮三尖瓣置换（TTVR）**领域目前主要有Sapien和Melody用于瓣中瓣和环中瓣的介入治疗，但真正意义上的TTVR产品还处于临床阶段，**国产宁波健世的LUX-Valve产品处于临床阶段。**
- TPVR：经皮肺动脉瓣置换产品即将放量。**肺动脉瓣领域治疗需求主要来自TOF术后的RVOT功能衰退，Melody是全球首款获批的TPVR瓣膜，启明VneusP处于上市申请，凭创新设计和优异临床数据，有望在欧洲、美国开展国际临床。预计2025年国内TPVR市场7亿元。



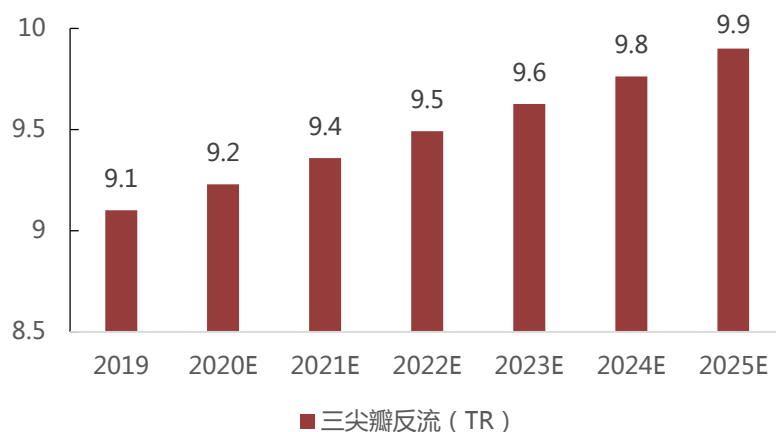
## 2.5 三尖瓣反流患者基数大，微创介入研发布局具有吸引力

- 三尖瓣疾病主要包括三尖瓣反流（TR）和三尖瓣狭窄（TS）。
- **流行病学**：三尖瓣疾病以TR为主，2019年全球TR患者数量为4560万人，中国TR患者数为910万人；三尖瓣狭窄TS主要由风湿热引起，多发于发展中国家。
- **治疗现状**：三尖瓣疾病容易被忽略，故三尖瓣也被称为“被遗忘的瓣膜”（Forgotten valve），但由于庞大的患病基数，其治疗仍非常有意义。在手术治疗领域，主要的思路是修复和置换，而其中每个思路又可分为外科和介入两种途径。在TS领域，主要有外科三尖瓣闭式分离术和外科三尖瓣置换术，后者是主要疗法；在TR领域，外科也是主要方式，具体有可以分为外科三尖瓣反流修复术（可以进一步分为瓣叶修复和瓣环成形）和外科三尖瓣置换术。总的来说，目前国内三尖瓣领域进行瓣膜置换的数量很少，约为全部瓣膜置换的2%，进行三尖瓣瓣环成形术的较多，每年大约有15000例成形术。
- **未来趋势**：随着经皮介入治疗主动脉瓣和二尖瓣疾病的快速发展应用，微创介入治疗三尖瓣疾病也越来越具吸引力和前景。

2015~2025年全球三尖瓣反流患者数（百万人）



2015~2025年中国三尖瓣疾病患者数（百万人）



## 2.5 三尖瓣反流介入治疗的研发：TriClip为首个上市三尖瓣介入产品

- 三尖瓣反流介入治疗与二尖瓣较为类似，不少产品属于二尖瓣介入产品的适应症延伸。总体上也分为介入三尖瓣修复（TTVr）和介入三尖瓣置换（TTVR）。
- 经皮三尖瓣修复主要分为经皮三尖瓣缘对缘修复和经皮三尖瓣环成形术。前者主要在研产品有TriClip（雅培）、Forma（爱德华），后者在研有Trialign（Mitralign）、Cardioband（爱德华）、TriCinch（4Tech Cardio）。TriClip是目前首个获得上市三尖瓣介入产品（2020年4月，CE）。
- 经皮三尖瓣置换（TTVR）目前主要有Sapien和Melody用于瓣中瓣和环中瓣的介入治疗，但真正意义上的TTVR产品还处于临床阶段，主要有爱德华的EVOQUE、美敦力的Intrepid和国产企业宁波健世的LUX-Valve。此外国产启明医疗、微创心通、沛嘉医疗亦有临床前TTVR产品的布局。
- TTVR/r空间：全球TR患者未来超过5000万人，国内1000万人，假设重度占MR10%，介入治疗（TTVR/r）峰值渗透率5%，全球均价3万美元，国内出厂5万元，则全球市场空间约为75亿美元，中国市场空间25亿元。

三尖瓣反流介入治疗的研发布局

TR介入治疗术式	产品	企业	介绍
经皮三尖瓣缘对缘修复术	TriClip	雅培	与MitraClip系统类似，但有专门用于三尖瓣运输的输送系统，凭借TRILUMINATE研究数据，2020年4月9日获批CE上市
	Forma	爱德华	占据反流口面积来增加小叶结合面
经皮三尖瓣环成形术	Trialign	Mitralign	与Mitralign系统类似
	Cardioband	爱德华	收紧锚固定装置，缩小三尖瓣环
	TriCinch	4Tech Cardio	收紧锚固钉装置，缩小三尖瓣环
经皮三尖瓣置换术（TTVR）	Sapien、Melody	爱德华、美敦力	属于介入瓣中瓣产品，一般用于外科后瓣叶衰败和瓣环钙化，非真正意义上的TTVR
	EVOQUE	爱德华	2020年获批临床，评估EVOQUE系统与药物治疗对严重TR的效果
	Intrepid	美敦力	镍钛合金支架+牛心包瓣，2020年9月获批早期临床
	LUX-Valve	宁波健世	国产自扩牛心瓣膜，裙边设计，具有固定锚固机制；临床中

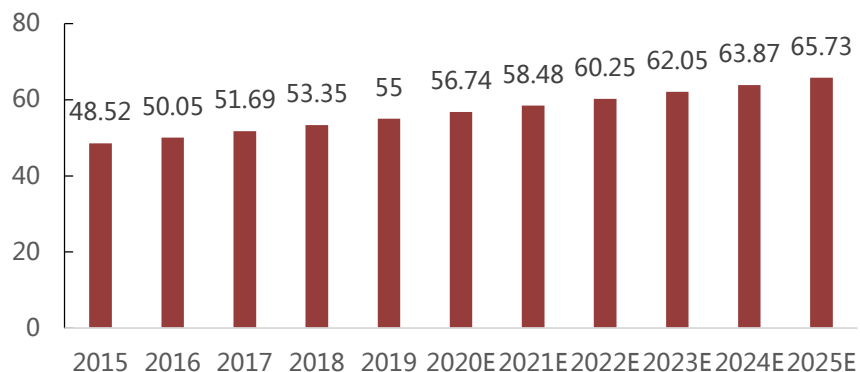
www.swsc.com.cn

数据来源：各公司官网，西南证券整理

## 2.5 肺动脉瓣疾病：治疗需求主要来自TOF术后的RVOT功能衰退

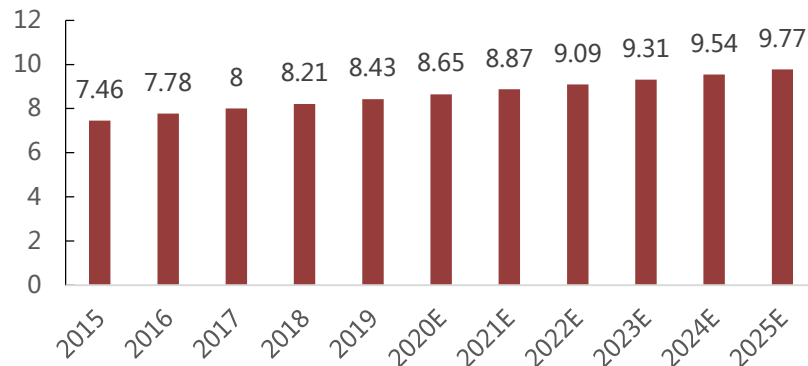
- ❑ 肺动脉瓣疾病主要包括肺动脉瓣反流（PR）和肺动脉瓣狭窄（PS）。PR是心脏舒张时血液从肺动脉处流入右心室的现象，早期无症状，在体检时可以检测到心脏杂音的迹象，长期会导致右心室变大，出现心力衰竭的现象，伴随疼痛、疲劳、头晕等明显症状。
- ❑ PR的病因和治疗：最常见的病因是肺动脉高压（如感染、左心室疾病、COPD、凝血障碍等引起），此类因素一般去治疗根源问题，一般不需要进行肺动脉瓣的修复或置换。其他导致PR的因素包括感染、TOF（法洛氏四联症）手术后遗症、风湿热（发达国家很少）等。通常来说，需要进行肺动脉瓣治疗的主要是先前行TOF手术及其他先心病治疗引起的右心室流出道（RVOT）功能衰退。
- ❑ TOF治疗：一般分三个阶段：1）6月前进行姑息手术；2）6~12月进行完整的RVOT重建术（主要分为带瓣管道植入和TAP）；3）青少年时期进行第三阶段手术修复RVOT功能衰退。
- ❑ TOF流行病学：2019年全球TOF患者数量为55万人，中国患者数量为8.43万人。这些患者青少年时期需进行肺动脉瓣的修复与置换。

### 2015~2025年全球TOF患者数（万人）



■ 全球TOF患者数量（万人）

### 2015~2025年中国TOF患者数（万人）

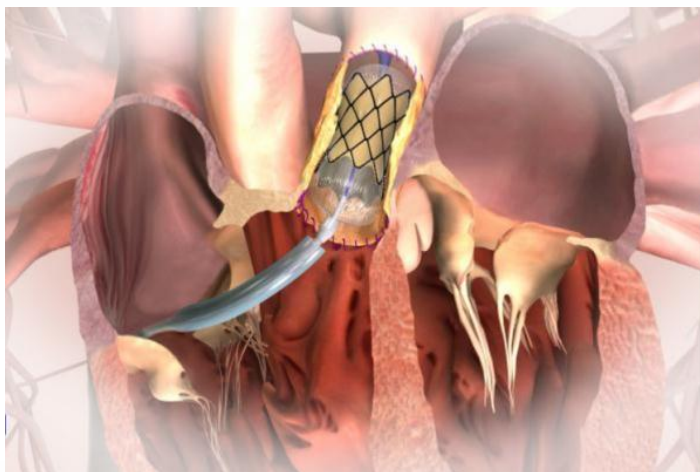


■ 中国TOF患者数量（万人）

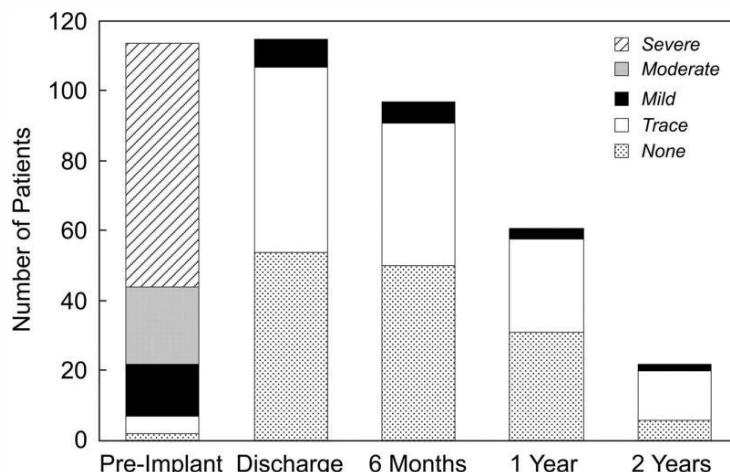
## 2.5 Melody是全球首款获批的TPVR瓣膜，启明VneusP正上市申请

- 肺动脉瓣修复与置换，可分为外科（SPVR）和介入（TPVR）两种方式，外科手术难度大，同时伤口大、恢复慢，并发症多，后续往往需要再次手术；经皮肺动脉瓣置换术能够改善患者心脏功能、缓解症状、提高生活质量进而改善心衰预后，目前在发达国家已经逐渐成熟，未来有望成为TOF手术后RVOT功能衰退的主流方法。
- 目前FDA批准TPVR产品主要包括Melody（美敦力）、Sapien（爱德华），这两者都为球扩瓣膜。国内启明医疗VenusP-Valve为自膨瓣膜，目前国内已完成临床，正准备注册申请，欧洲区也在进行临床。
- Melody于2006年9月首次获得CE注册，用于外科肺动脉导管植入失败的患者。在FDA批准人道器械豁免之后，它于2010年在美国上市，并于2015年1月获得FDA的完全批准。2017年3月14日FDA扩大了Melody的使用范围，以将其植入生物外科肺动脉瓣置换手术失败的患者。
- 临床结果显示，Melody植入后患者的PR程度大幅缓解。

Melody植入图示



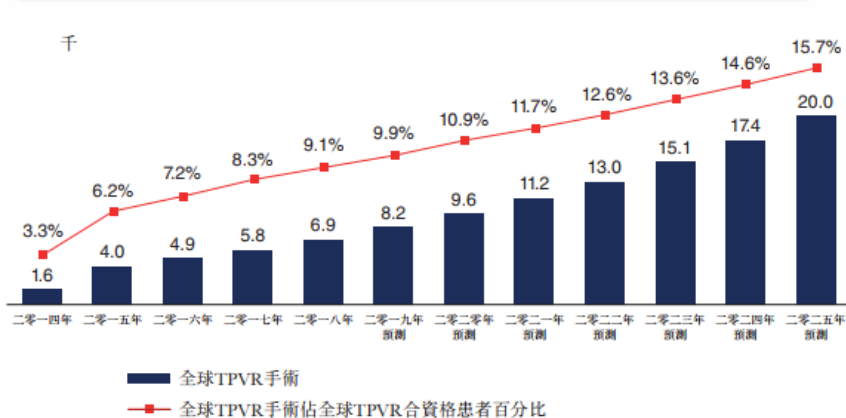
Melody植入后PR程度缓解情况



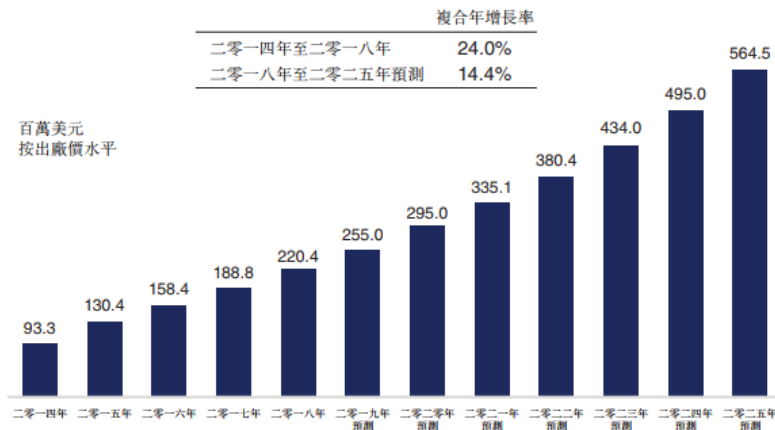


## 2.5 TPVR市场空间：预计国内市场2025年将达7亿元左右

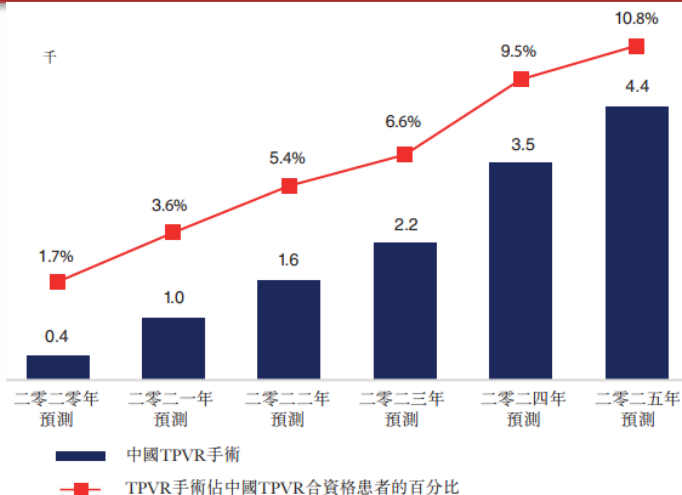
### 全球TPVR手术数量（千）和渗透率



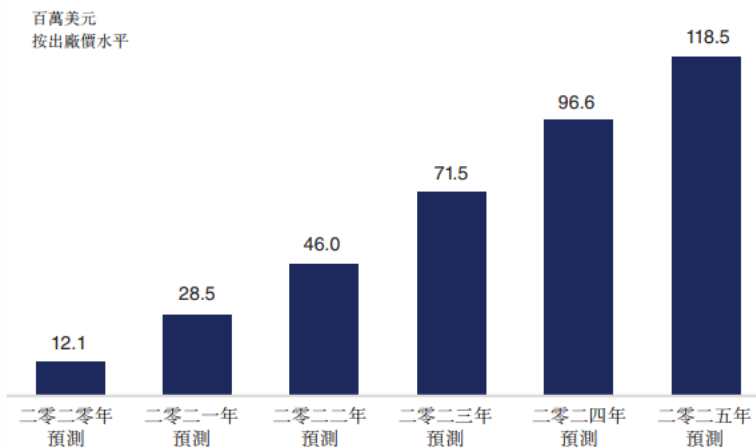
### 全球TPVR市场规模（百万美元）



### 中国TPVR手术数量（千）和渗透率

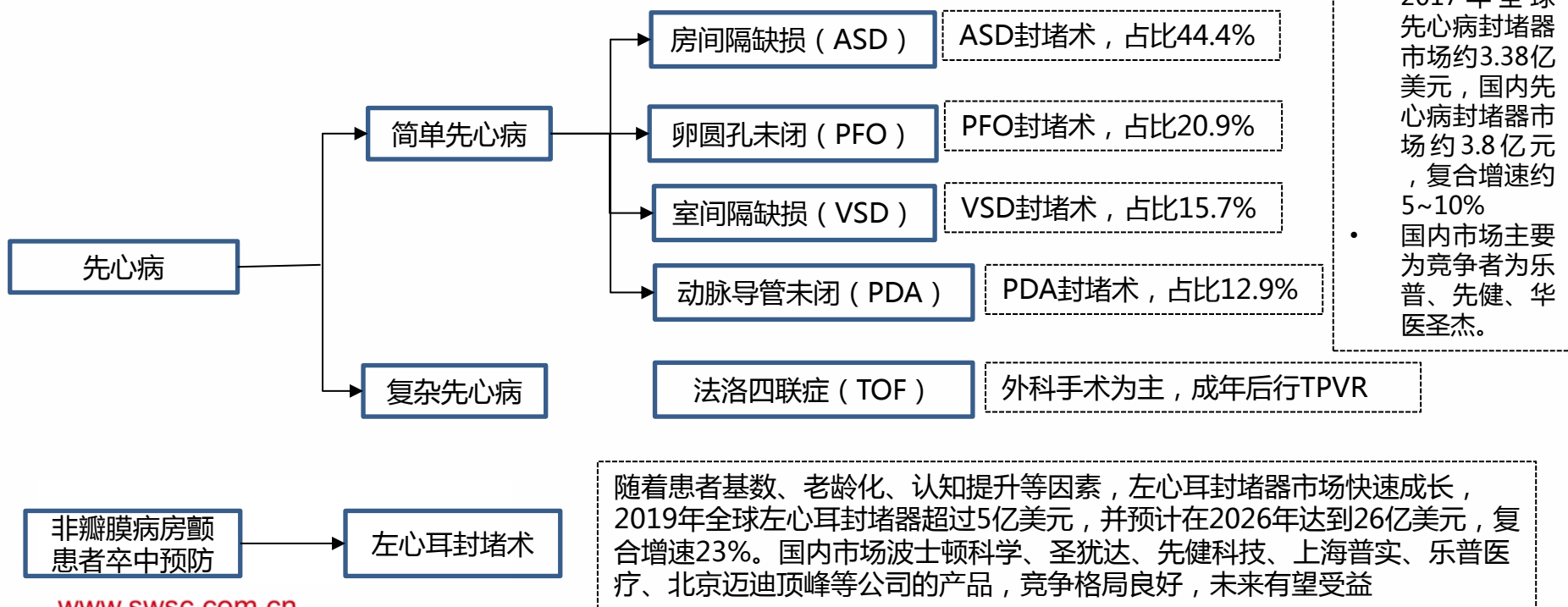


### 中国TPVR市场规模（百万美元）



### 3 封堵器花开两朵，先心病和左心耳

- **先心病领域介入治疗较为成熟。** 2019年全国先心病手术量11.6万，较为成熟稳定，其中外科手术占比70%，介入手术占比30%，未来先心病的介入治疗占比有望提升。预计2017国内先心病封堵器市场规模约3.8亿元，按复合增速8%计算，预计2018年市场规模约4~5亿元，如果加上介入手术的配套器械（如通道类），预计行业5~6亿元，主要竞争者为乐普医疗、先健科技、华医圣杰。
- **左心耳封堵潜力巨大** 2) 左心耳封堵器用于非瓣膜病房颤患者卒中预防已经不断得到循证医学证实，伴随老龄化加剧，房颤患病率增加，医保政策支持，技术进步与市场推广，全球LAAC市场有望从2019年约5亿美元增长到2026年的26亿美元，复合增速23%，目前国内已获批的有波士顿科学、圣犹达、先健科技、上海普实、乐普医疗、北京迈迪顶峰等公司的产品，竞争格局良好。



### 3.1 先天性心脏病：较为成熟，复杂先心病领域有待开拓

- 先天性心脏病（Congenital Heart Disease, CHD）可依据先天发育缺陷所致出生后的心脏结构异常以及血液流动的病理生理变化分为简单先心病和复杂先心病。**简单先心病**指血液由左向右分流的非紫绀型先心病，主要包括心房、心室间隔缺损以及动脉导管未闭；**复杂先心病**指血液由右向左分流的紫绀型先心病，主要包括法洛氏三联症、大动脉转位、肺动脉狭窄或闭锁、永存动脉干、右室双出口等其它右向左分流的复杂畸形。
- 先心病是结构性心脏病领域较早成熟的领域，目前简单先心病的治疗成功较高，未来先心病器械主要在复杂先心病领域布局。

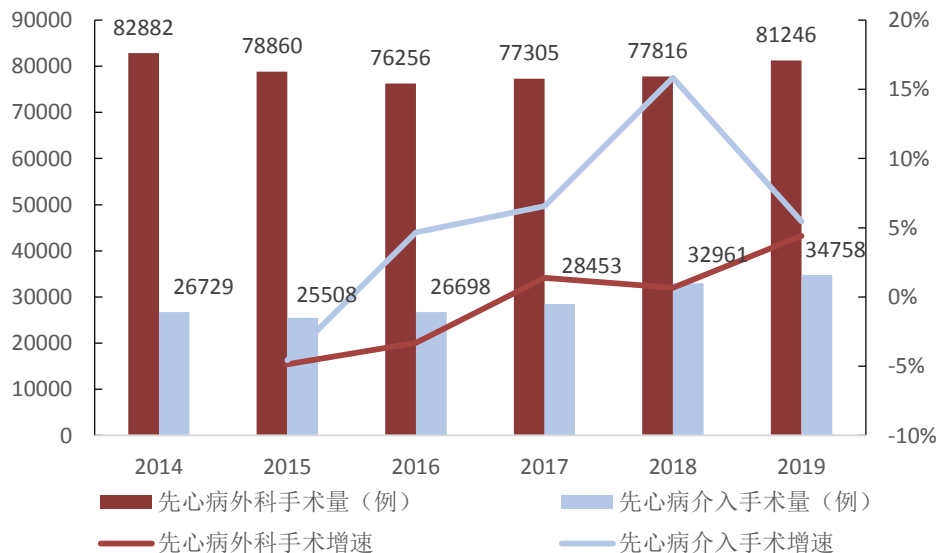
先天性心脏病分类

根据血流动力学变化分类	疾病特点	疾病种类
无分流型（无发绀型）	心脏左右两侧或动静脉之间无异常通路和分流，不产生发绀	主动脉狭窄、肺动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄、肺动脉分支狭窄、右心室流出道狭窄、单纯性肺动脉扩张、原发性肺动脉高压
简单先心病：左向右分流型（潜伏发绀型）	心脏左右两侧或动静脉循环之间异常的通道。早期由于心脏左侧体循环的压力大于右侧肺循环压力，血流从左向右分流而不出现青紫，当啼哭、屏气或任何病理情况致使肺动脉或右心室压力增高，并超过左心压力时，则可使血液自右向左分流而出现暂时性青紫	房间隔缺损（ASD）、室间隔缺损（VSD）、动脉导管未闭（PDA）、卵圆孔未闭（PFO）、主肺动脉间隔缺损、主动脉窦瘤破裂等
复杂先心病：右向左分流型（发绀型）	左右两侧心血管腔内的异常交通。右侧心血管腔内的静脉血，通过异常交通流入左侧心血管腔，大量静脉血注入人体循环，出现持续性青紫	法洛三联症、法洛四联症、右心室双出口、单心室、三尖瓣闭锁、完全性大动脉转位、永存动脉干等

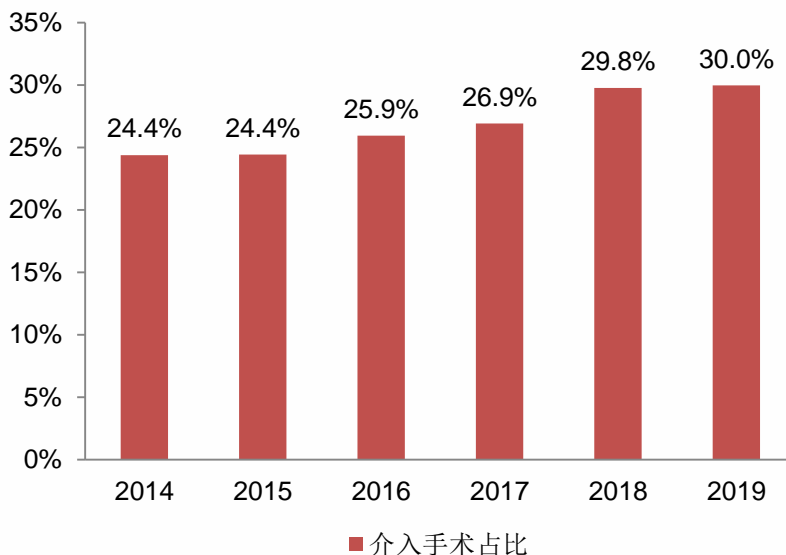
## 3.1 先心病的治疗：外科VS介入

- **流行病学**：根据《中国心血管病报告2018》，先心病是中国大陆主要的先天性畸形，在全国多地均位居新生儿出生缺陷的首位。我国先心病患者为200万人，大陆调查的先心病患病率结果存在地区差异，多在5‰-14‰之间。若取先心病患病率为10‰来估算，中国大陆每年将约有16万左右的先心病患儿出生。
- **外科手术仍为当前先心病的主流治疗方式，介入治疗占比逐渐提升**。2019年全国先心病手术量11.6万，其中外科手术量81246例，占比70%，历年外科手术量维持相对稳定，介入手术量34758例，同比增长5.5%，占比30%，2015~2019年复合增速8%，未来先心病的介入治疗占比有望提升。

### 2014~2019年先天性心脏病手术量及增速



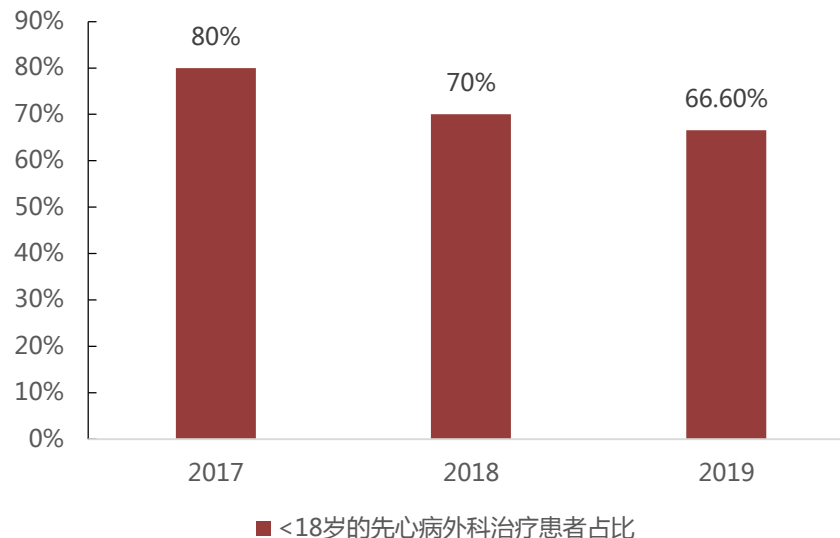
### 先天性心脏病介入手术占比



### 3.1 先天性心脏病外科手术治疗：生物补片是主要矫正产品

- **先天性心脏病外科手术呈现成人占比提升的趋势。**近三年，18岁以下的先天性心脏病外科手术占比逐渐降低，2019年为66.6%。
- **生物补片是先天性心脏病外科修补手术植入用的主要产品。**在先天性心脏病外科手术治疗中，心脏房、室间隔修补治疗主要有三种材料，分别是自体心包、高分子材料补片和生物补片。基于材质优势，生物补片目前使用量多于高分子材料且用量增加较快，成为心脏房室间隔缺损修补手术植入用的主要产品。
- **竞争格局：**佰仁医疗在心外科房室间隔修复材料中市场占有率约40%，其他公司高分子材料市场占有率约20-30%，另有约1/3为自体心包。

小于18岁的先天性心脏病外科手术比例



中国心胸外科补片产品情况

产品名	心胸外科生物补片	涤纶心脏修补材料	心血管补片GORE-TEX Cardiovascular Patches	奈维补片
公司	佰仁医疗	上海契斯特	美国戈尔公司	日本郡是株式会社
注册证号	国械注20173464401	国械注准20163462413	国械注进20173461527	国食药监(进)字2013第3461064号
材质	牛心包组织	聚对苯二甲酸乙二酯纤维	膨体聚四氟乙烯	聚乙醇酸(PGA)
材质类型	生物	高分子	高分子	高分子
适用范围	心外科(房、室间隔)修复	修复心房、心室间隔缺损	心血管修补	缝合部位的加强和防止漏气

www.swsc.com.cn

数据来源：NMPA，佰仁医疗招股说明书，西南证券整理

## 3.1 先心病的介入治疗：封堵器为主

- 目前先心病介入治疗主要以封堵介入手术为主。2019年房间隔缺损（ASD）、卵圆孔未闭（PFO）、室间隔缺损（VSD）、动脉导管未闭（PDA）手术量分别为15432、7264、5457、4483例，占比分别为44.4%、20.9%、15.7%、12.9%，合计占比94%。

主要先心病介入手术

先心病类型	发病率	介入治疗术式	2019年占先心病介入手术量比重	涉及器械	厂商	中标价
房间隔缺损（ASD）	占先心病的10%，其中继发孔型占比60%~70%，原发孔型占比15~20%，前者多选择介入治疗，后者多选择外科手术	房间隔缺损封堵术	44.4%	Amplatzer房间隔缺损封堵器	AGA Medical Corporation	26200
				房间隔缺损封堵器	先健科技	8100~27500（陶瓷膜）
				房间隔缺损封堵器	上海形状记忆（乐普）	8539~35000（氧化膜）
				房间隔缺损封堵器	华医圣杰	9900~48300（派瑞林涂层）
				房间隔缺损及动脉导管未闭封堵器	维心医疗	11570
				房间隔缺损封堵器	锦葵医疗	20000~24000
				房间隔缺损封堵器	普实医疗	9000
				房间隔缺损封堵器	普益盛济科技	14500
				房间隔缺损封堵器	亚太科技	9360~14300
				房间隔缺损封堵器	科威医疗	11400~12200
卵圆孔未闭（PFO）	成人中最常见的先心病，有20~25%成人卵圆孔未完全闭合；闭合卵圆孔有助于降低脑卒中发生率	卵圆孔未闭封堵术	20.9%	卵圆孔未闭封堵器(商品名：AMPLATZER)	AGA Medical Corporation	27998
				卵圆孔未闭封堵器	华医圣杰	20000
室间隔缺损（VSD）	占先心病的25~30%，由于较高的自然闭合率，约占成人先心病10%；分为I、II、III、IV、V型，分别占比15%、60%、21%、3%	室间隔缺损封堵术	15.7%	室间隔缺损封堵器（商品名：AMPLATZER）	AGA Medical Corporation	28300~36502
				室间隔缺损封堵器	先健科技	8291~24700（陶瓷膜）
				室间隔缺损封堵器	上海形状记忆（乐普）	8539~12495（氧化膜）
				室间隔缺损封堵器	华医圣杰	10600-12000
				室间隔缺损封堵器	佰仁医疗	15000~18000
				室间隔缺损封堵器	科威、亚太、维心等	9200~14300
动脉导管未闭（PDA）	占先心病6~11%	动脉导管未闭封堵术	12.9%	动脉导管未闭封堵器AMPLATZER Duct Occluder	AGA Medical Corporation	16060
				动脉导管未闭封堵器	先健科技	9000~16830（陶瓷膜）
				动脉导管未闭封堵器（商品名:记忆PDAO）	上海形状记忆（乐普）	9375~11600
				动脉导管未闭封堵器	华医圣杰	8330~12000
				房间隔缺损及动脉导管未闭封堵器	维心医疗	9600
				动脉导管未闭封堵器	锦葵医疗	17000~20000
				动脉导管未闭封堵器	普实医疗	9100~10300
				动脉导管未闭封堵器	亚太科技	8300~14000
动脉导管未闭封堵器	科威医疗	12000~12500				

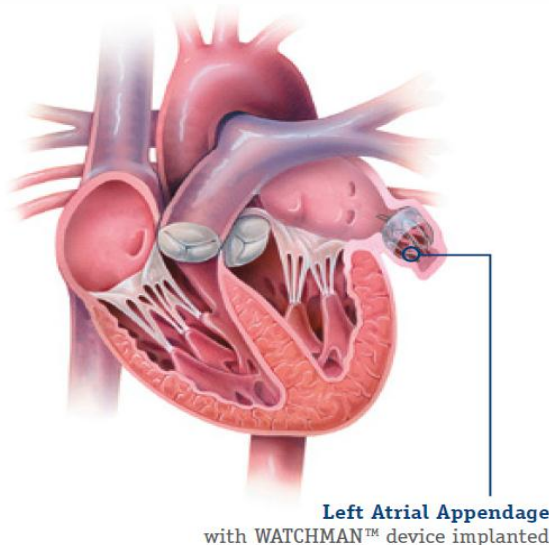
WWW.SWSC.COM.CN

数据来源：药智网，GCIF2019，《结构性心脏病规范化介入治疗——从指南到实践》，西南证券整理

## 3.2 左心耳封堵器：用于非瓣膜病房颤患者的卒中预防

- 房颤是最常见的心律失常之一，人群中房颤总发生率为0.4~2%，随着年龄增加发病率上升。房颤最主要最严重的危害是形成血栓，并引起缺血性脑卒中，研究显示房颤患者脑卒中的发生率高达1.9~18.2%（是常人的5倍），卒中后死亡率高达30%，且5年内有1/3的患者复发，所以房颤治疗的首要目的是预防脑卒中。
- 左心耳封堵器的使用：房颤的主要治疗方式节律控制，如导管射频消融术已被广泛使用，但对于慢性持续性房颤而言，射频消融术治疗的成功率仍然很低（50%左右），因此近十年来随着对房颤血栓形成机制的认识（如在非瓣膜性房颤患者人群中，超过90%的血栓来源于左心耳）以及器械的改进，左心耳封堵术（Left Atrial Appendage Closure, LAAC）逐渐成为非瓣膜病房颤患者卒中预防的替代治疗方式。
- 目前海外主要上市的封堵器包括PLAATO（已停产）、Watchman（波科）、Amplatzer（AGA）。

### 用Watchman左心耳封堵器封堵图示



### 海外已上市的左心耳封堵器产品

产品	类别	设计	入路	临床效果	备注
PLAATO	Appriva Medical	自膨镍钛合金为骨价，表明覆盖可扩张聚四氟乙烯膜，直径15~30mm	房间隔穿刺	2005年多中心研究结果，封堵成功率97.3%，可降低卒中风险65%；后续研究显示并发症较为严重	第一个用于人体的LAAC，目前因商业化原因已停产
Watchman	波士顿科学	自膨镍钛合金为骨架，用聚乙烯滤过膜包被骨架上有锚样小钩协助固定，并促进周围组织增生，直径21~33mm,	房间隔穿刺	2005年Mayo牵头多中心研究，707例患者参与，结果：封堵成功率91%，可降低卒中风险29%；主要终点不劣于药物组；2014年PROTECT-AF研究显示优于华法林抗凝	随着术者经验增加，植入成功率明显提升，围术期并发症发生率明显降低
Amplatzer cardiac plug	AGA	自膨镍钛合金，聚乙烯包被，左心耳部分圆柱状附有锚钩，近端为圆盘状，中间腰部凹陷	房间隔穿刺	2011年ACP第一个注册临床结果：封堵成功率96.4%，严重并发症7.6%；	操作简单，安全有效

www.swsc.com.cn

数据来源：《结构性心脏病规范化介入治疗——从指南到实践》，西南证券整理

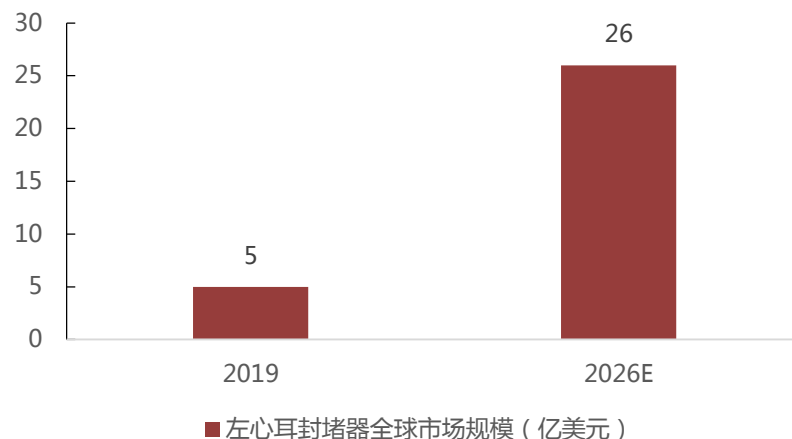
## 3.2 预计2026年左心耳封堵器全球市场规模达26亿美元

- 根据中华医学会统计，35岁以上人群的房颤患病率为0.77%，预计2018年中国房颤患者510万人，且在逐年增加；2017年美国房颤患者230万人。
- 根据Global Market Insight预测，2019年全球左心耳封堵器超过5亿美元，并将在2026年达到26亿美元，复合增速23%，其中Watchman销量的增长为主要增长动力。驱动全球左心耳封堵器增长的原因包括1) 老龄化；2) 房颤患病率增加；3) 医保政策支持；4) 技术进步；5) 市场推广。
- 中国目前市场尚处于起步阶段，近年来发展态势迅速，同时目前已获批的有波士顿科学、圣犹达、先健科技、上海普实、乐普医疗、北京迈迪顶峰等公司的产品，竞争格局良好。
- 预计未来左心耳封堵器在房颤患者中峰值渗透率为5%，则国内左心耳手术量的潜在空间有望超过25万例，预计出厂价约2万元，预计国内峰值空间超过50亿元，拥有很大的潜力。

### 中国左心耳封堵器注册情况

公司	产品名称	注册证号	批准日期	有效期至
波士顿科学	Watchman	国食药监械(进)字 2013第3775599号	2013-12-31	2017-12-30
		国械注进 20183771562	2018-01-12	2023-01-11
圣犹达 (已被 雅培收购)	ACP	国械注进 20153773158	2015-09-29	2020-09-28
	Amplatzer Amulet	国械注进 20203130260	2020-05-09	2025-05-08
先健科技	Lambre	国械注准 20173770881	2017-06-02	2022-06-01
上海普实	LACbes	国械注准 20193130279	2019-05-05	2024-05-04
乐普医疗	MemoLefort	国械注准 20203130560	2020-06-09	2025-06-08
北京迈迪顶峰	左心耳闭合系统	国械注准 20193130278	2019-04-30	2024-04-29

### 全球左心耳封堵器市场规模

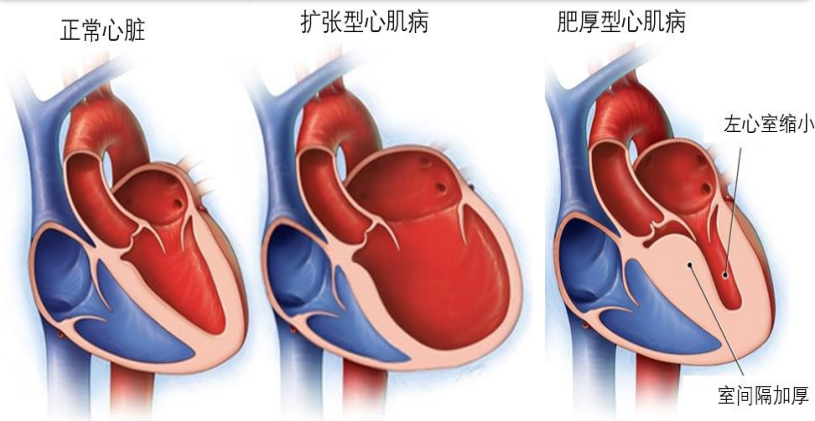




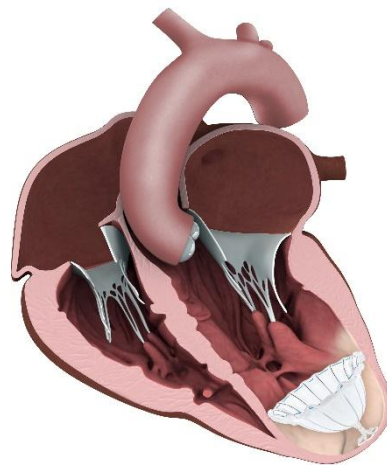
## 4 心肌病：药物治疗为主，器械为辅

- 心肌病是一组异质性心肌疾病，由不同病因引起心脏机械和电活动的异常，表现为心室不适当的肥厚或扩张。严重心肌病会引起心血管性死亡或进展性心力衰竭。
- 心肌病通常分为原发性心肌病和继发性心肌病。其中原发性心肌病指的是发病原因尚不清楚的一种心肌损害，包括扩张型心肌病（发病率36.5/10万）、肥厚型心肌病（发病率200/10万）、限制型心肌病、致心律失常性右室心肌病和未定型心肌病。继发性心肌病又称“特异性心肌病”，指由已知原因或者是发生在其他疾病之后的心肌改变。
- 心肌病的治疗：目前心肌病主要以生活方式干预和药物治疗为主。手术治疗一般用于一般用于药物治疗无效的重度患者，较少使用。其中肥厚型心肌病可以选择室间隔肌切除术、双腔起搏器植入、经皮腔间隔心肌化学消融术、植入ICD等；扩张型心肌病可以选择CRT、ICD植入、心室重建术、心脏移植。
- 经皮左心室重建术：一个扇形装置放置到左心室心尖部起到左心室减容效果。目前还不成熟，处于临床阶段研发。

### 主要心肌病类型：扩张型和肥厚型



### 经皮左心室重建产品Parachute图示

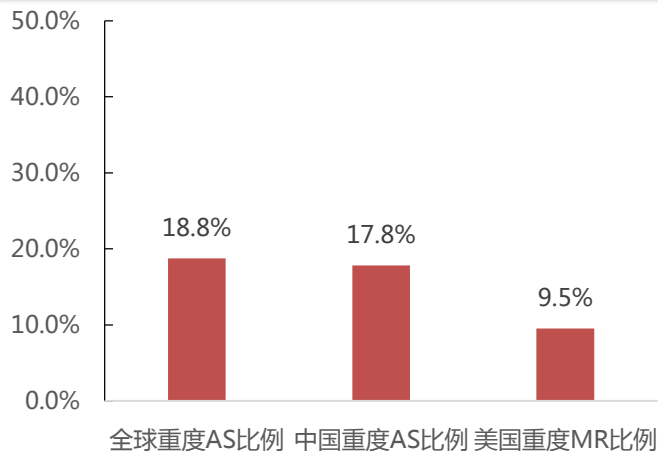


## 5 投资建议——从共性与差异看赛道和空间

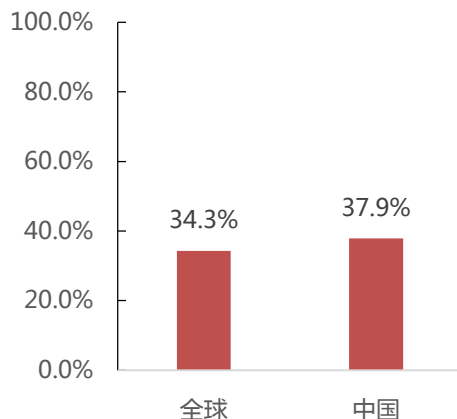
### □ 赛道选择和空间测算

1. 关于赛道：关注发达国家高发的疾病，比如AS、AR、MR、TR等，基本以老龄化为诱因，而发展中国家与发达国家存在流行病学差异（如风湿热），某些疾病虽具有海量人口，但由于一方面由于支付能力较差，另一方面全球结构性心脏病器械的研发资金主要投入到老龄化带来的“富贵病”上，而且我国进一步发展以后疾病结构会越来越靠近发达国家，所以TAVR、TMVr/R、TPVR、TTVr/R、LACC代表结构性心脏病器械最有前景的几个赛道；
2. 关于空间：主要取决于一些共性数据，如患者基数、重症比例（10~20%）、高危比例（30~40%，TAVR已经拓展到中低危）、渗透率（10年达20%）、价格（定价下行）几方面因素。潜在空间=患者基数\*重症比例\*高危比例\*渗透率\*价格。以国内TAVR为例，参考2030年达到20%的渗透率，出厂价5万元，则空间为 $430 \times 1.02^{10} \times 18\% \times 100\% \times 20\% \times 5 = 94$ 亿元。同理，假设全球MR患者重症比例10%，高危比例33%，2030年全球渗透率10%，单价3万美元，则TMVR/r空间为 $9670 \times 1.02^{10} \times 10\% \times 33\% \times 10\% \times 3 = 117$ 亿美元。

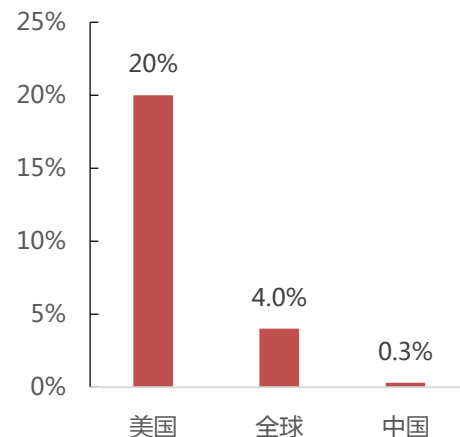
#### AS和MR的重症比例为10~20%



#### AS重症中高危以上患者比例



#### TAVR渗透率（占符合资格）



## 5 投资建议

- **结构性心脏病介入器械有望成为心血管器械中的创新主旋律领域。**结构性心脏病主要包括先心病、瓣膜性疾病、心肌病等，伴随着介入手术的发展，该领域器械逐渐成为一个高增长、大体量、高价值的成长行业。2018年全球结构性心脏病器械市场规模90.4亿美元（其中2/3是介入器械），预计2023年行业有望达到150.4亿美元，复合增速10.8%。根据Frost&Sullivan数据，2018年国内心血管器械出厂市场规模约412亿元（+13%），我们预计其中结构性心脏病介入耗材5~10亿元左右，伴随相关创新产品上市和放量，对标全球市场结构，预计2030年国内结构性心脏病介入器械有望达168亿元，具有10年10倍以上空间。基于行业空间大、增速快、创新潜力大、政策控费影响小、竞争格局好等5大特征，未来10年瓣膜修复与置换和左心耳封堵器是极具投资潜力的创新器械赛道。
  
- **瓣膜修复与置换，从中精选好赛道、好产品、好估值。好赛道：**基于1)患者基数大、2)发达国家老龄化刚需疾病、3)美国市场获批术式、4)赛道发展周期阶段这四个因素，接下来5年的投资机会顺序为：a)经皮主动脉瓣置换（TAVR）、b)经皮二尖瓣修复（TMVr）、c)经皮二尖瓣置换（TMVR）、d)经皮肺动脉瓣置换（TPVR）、e)经皮三尖瓣修复与置换（TTVR/r）；**好产品：**商业化潜力主要根据“临床数据优势+长期随访数据支撑+产品易操作性+学术推广能力（是否有领域专家背书、科室协同）+定价及医保报销情况”等因素综合分析，这其中临床有效性和安全性是基础。**好估值：**潜在空间=患者基数\*重症比例\*风险比例\*渗透率\*出厂价格，处于成长期的龙头可以享受20~40倍PS的估值（按净利率40%，对应PE 50~100倍），如预期A公司明年收入10亿元，则可以给200~400亿市值。
  - a) **TAVR：导入完成，腾飞在即。**主动脉瓣疾病高发，2019年国内主动脉瓣狭窄和主动脉瓣反流患者分别为430万和390万，其中症状性重度AS患者（约18%）是目前TAVR的主要适应人群，随着Sapien 3和CoreValve系列瓣膜的临床证据，目前海外TAVR已获批用于重度AS患者高中低危全人群，国内TAVR产品的中低危适应症还需进一步临床证据。目前国内已上市TAVR产品已形成1家进口3家国产的“1+3”格局，临床研究和市场导入阶段基本完成，随着需求端的拉动，未来行业有望爆发式增长，预计2025年国内市场超过50亿元。
  - b) **TMVr：MitraClip是最成熟的介入产品。**2019年全球二尖瓣反流患者人数为9670万人，中国为1060万人，重度MR患者如不进行治疗1年内死亡率20%，治疗需求迫切。目前最成熟介入治疗术式为经皮二尖瓣缘对缘修复术，标杆产品MitraClip系统2019年收入6.65亿美元，未来有望持续增长；其余经皮二尖瓣环成形术、经皮二尖瓣人工腱索植入术相关产品仍以研发为主。

## 5 投资建议

- c) **TMVR：终极潜力比肩TAVR。** 在经皮二尖瓣置换领域，自体瓣中瓣产品Tendyne于2020年1月在欧洲上市，需要在美国获批上市才能意味着真正的成熟。预计TMVR市场10年后的潜力可以媲美TAVR。
  - d) **TPVR：经皮肺动脉瓣置换产品即将放量。** TPVR治疗需求主要来自TOF术后的RVOT功能衰退，Melody是全球首款获批的TPVR瓣膜，启明VneusP处于上市申请，凭创新设计和优异临床数据，有望在欧洲、美国开展国际临床。预计2025年国内TPVR市场7亿元。
  - e) **TTVr/R：经皮三尖瓣修复与置换领域进展较慢。** TR患者基数较大，研发布局具有较大吸引力。修复领域，TriClip是目前首个获得上市的三尖瓣介入产品。置换领域，真正意义上的TTVR产品还处于临床阶段，国产宁波健世的LUX-Valve产品处于临床阶段。
- **封堵器花开两朵，其中先心病领域介入治疗较为成熟，左心耳封堵潜力巨大。** 简单先心病和左心耳是介入封堵器运用的两个重要领域。
- a) **简单先心病：**2019年全国先心病手术量11.6万，较为成熟稳定，其中外科手术占比70%，介入手术占比30%，未来先心病的介入治疗占比有望缓慢提升，预计2018年先心病封堵器市场规模约4~5亿元。
  - b) **左心耳封堵器：**用于非瓣膜病房颤患者卒中预防已经不断得到循证医学证实，伴随老龄化加剧，房颤患病率增加，医保政策支持，技术进步与市场推广，全球LAAC市场有望从2019年约5亿美元增长到2026年的26亿美元，复合增速23%。假设未来左心耳封堵器在国内房颤患者中峰值渗透率为5%，预计出厂价约2万元，则国内峰值空间有望超过50亿元。
- **投资建议。** 根据结构性心脏病流行病学的共性和差异，基于1)患者基数大、2)发达国家老龄化刚需疾病、3)美国市场获批术式、4)赛道发展周期阶段这等因素，精选TAVR、TMVr/R、TPVR、TTVr/R、LACC几个潜力赛道。从标的层面，**1) TAVR领域**建议关注微创心通（即将上市）、启明医疗（2500.HK）、沛嘉医疗（9996.HK）、佰仁医疗（688198）、乐普医疗（300003）；**2) TMVr/R领域**建议关注未上市公司悍宇医疗、德晋医疗、纽脉科技以及上市公司沛嘉医疗（9996.HK）、微创心通（即将上市）；**3) TPVR：**启明医疗（2500.HK）、佰仁医疗（688198）；**4) TTVr/R领域**建议关注未上市公司宁波健世、微创心通（即将上市）；**5) LACC领域**建议关注乐普医疗（300003）、先健科技（1302.HK）。
- **风险提示：TAVR放量不及预期、研发失败、安全性事件、政策控费、海外拓展不及预期。**

# 附 微创心通产品管线

		临床前	临床试验	注册
主动瓣产品	VitaFlow™系统	VitaFlow™	已上市 (国家药监局绿色通道)	
		Alwide™瓣膜球囊扩张导管	已上市	
		Alpass™ 导管鞘	已上市	
		VitaFlow™ 系统	已在阿根廷获批	
	VitaFlow™ II 系统	VitaFlow™ II (可回收)	正在国内申请注册 (国家药监局绿色通道)	
		尖端预塑形超硬导丝	正在国内申请注册	
		VitaFlow™ III (保持冠状动脉畅通和新抗钙化技术)	设计阶段	
	VitaFlow™球扩式	VitaFlow™球扩式 (新抗钙化技术)	设计阶段	
二尖瓣产品	自主研发的置换产品	动物研究		
	AltaValve - 创新置换产品 (与4C Medical合作, 在中国拥有商业化权利)	早期可行性研究		
	Corona - 置换产品 (与Valcare合作, 在中国拥有商业化权利)	动物研究		
	Amend - 修复产品 (与Valcare合作, 在中国拥有商业化权利)	首次人体试验		
	缘对缘 - 修复产品	设计阶段		
三尖瓣产品	Trivid - 修复产品 (与Valcare合作, 在中国拥有商业化权利)	设计阶段		
	缘对缘 - 修复产品	设计阶段		
外科瓣膜产品	手术置换产品	设计阶段		
手术配套产品	Alwide™瓣膜球囊扩张导管 II	正在国内申请注册		
	Alwide™瓣膜球囊扩张导管 III	设计定型, 验证中		
	Alpass™ 导管鞘 II	设计定型, 验证中		
	可扩张导管鞘	设计阶段		
	脑栓塞保护装置	设计阶段		

# 附 启明医疗产品管线

		临床前	临床试验	注册
TAVR 产品	VenusA-Valve (不可恢复)		已在哥伦比亚和菲律宾获批, 正在巴西申请注册	已在国内获批上市
	VenusA-Plus (可恢复)		正在巴西申请注册	已在国内获批上市
	VenusA-Pilot	正在进行动物研究		
TPVR 产品	VenusP-Valve		已完成临床试验, 正在准备国内申请注册	
			CE标志: 正在进行临床试验, 正在申请注册	
		FDA: 正在进行动物实验		
TMVR/TTVR 产品	TMVR 瓣膜 Venus Mitral Valve	设计阶段		
	TTVR 瓣膜 Venus Tricuspid Valve	设计阶段		
配套产品	TAV8		已申请进口产品许可证	
			正在进行临床试验	
	V8 / TAV8			已在中国、美国获批上市
TriGUARD3			CE标志: 正在申请注册	
			FDA: 正在进行临床试验, 正在准备申请注册	

# 附 沛嘉医疗产品管线

		临床前	临床试验	注册
TAVR在研产品	TaurusOne®	正在国内申请注册		
	TaurusElite (可回收)	临床试验完成全部患者入组		
	TaurusNXT (可回收、可调弯及无戊二醛抗钙化)	型式试验/动物试验		
TMVR/TTVR在研产品	TMVR装置	型式试验/动物试验		
	TTVR装置	型式试验/动物试验		
配套在研产品	冲击波球囊	动物试验		
	预阔球囊	型式试验		
	引导鞘管	型式试验		
	输送导丝	型式试验		
	二尖瓣修复装置	设计阶段		

## 西南证券投资评级说明

公司评级	买入：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅在20%以上
	持有：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于10%与20%之间
	中性：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于-10%与10%之间
	回避：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于-20%与-10%之间
	卖出：未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅在-20%以下
行业评级	强于大市：未来6个月内，行业整体回报高于沪深300指数5%以上
	跟随大市：未来6个月内，行业整体回报介于沪深300指数-5%与5%之间
	弱于大市：未来6个月内，行业整体回报低于沪深300指数-5%以下

## 分析师承诺

报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，报告所采用的数据均来自合法合规渠道，分析逻辑基于分析师的职业理解，通过合理判断得出结论，独立、客观地出具本报告。分析师承诺不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接获取任何形式的补偿。

## 重要声明

西南证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本公司与作者在自身所知知情范围内，与本报告中所评价或推荐的证券不存在法律法规要求披露或采取限制、静默措施的利益冲突。

《证券期货投资者适当性管理办法》于2017年7月1日起正式实施，本报告仅供本公司客户中的专业投资者使用，若您并非本公司客户中的专业投资者，为控制投资风险，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息。本公司也不会因接收人收到、阅读或关注自媒体推送本报告中的内容而视其为客户。本公司或关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告中的信息均来源于公开资料，本公司对这些信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告，本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，本公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

本报告及附录版权为西南证券所有，未经书面许可，任何机构和個人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用须注明出处为“西南证券”，且不得对本报告及附录进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本报告及附录的，本公司将保留向其追究法律责任的权利。





# 西南证券研究发展中心

## 西南证券研究发展中心

### 上海

地址：上海市浦东新区陆家嘴东路166号中国保险大厦20楼

邮编：200120

### 北京

地址：北京市西城区南礼士路66号建威大厦1501-1502

邮编：100045

### 重庆

地址：重庆市江北区桥北苑8号西南证券大厦3楼

邮编：400023

### 深圳

地址：深圳市福田区深南大道6023号创建大厦4楼

邮编：518040

## 西南证券机构销售团队

区域	姓名	职务	座机	手机	邮箱
上海	蒋诗烽	地区销售总监	021-68415309	18621310081	jsf@swsc.com.cn
	张方毅	高级销售经理	021-68413959	15821376156	zfyi@swsc.com.cn
	吴菲阳	销售经理	021-68415020	16621045018	wfy@swsc.com.cn
	付禹	销售经理	021-68415523	13761585788	fuyu@swsc.com.cn
	黄滢	销售经理	18818215593	18818215593	hying@swsc.com.cn
	蒋俊洲	销售经理	18516516105	18516516105	jiangjz@swsc.com.cn
	刘琦	销售经理	18612751192	18612751192	liuqi@swsc.com.cn
	崔露文	销售经理	15642960315	15642960315	clw@swsc.com.cn
	陈慧琳	销售经理	18523487775	18523487775	chhl@swsc.com.cn
北京	张岚	高级销售经理	18601241803	18601241803	zhanglan@swsc.com.cn
	彭博	销售经理	13391699339	13391699339	pbyf@swsc.com.cn
广深	王湘杰	地区销售副总监	0755-26671517	13480920685	wxj@swsc.com.cn
	林芷璇	高级销售经理	15012585122	15012585122	linzw@swsc.com.cn
	陈慧玲	高级销售经理	18500709330	18500709330	chl@swsc.com.cn
	谭凌岚	销售经理	13642362601	13642362601	tll@swsc.com.cn
	郑龔	销售经理	18825189744	18825189744	zhengyan@swsc.com.cn