

受理号：JQZ1800372

医疗器械产品注册技术审评报告

产 品 中 文 名 称：经导管植入式无导线起搏系统

产品英文（原文）名称：Micra Transcatheter Leadless
Pacemaker system

产 品 管 理 类 别：第三类

申 请 人 名 称：Medtronic Inc. 美敦力公司

国家药品监督管理局

医疗器械技术审评中心

目 录

基本信息	3
一、申请人名称	3
二、申请人住所	3
三、生产地址	3
四、代理人名称	3
五、代理人住所	3
产品审评摘要	4
一、产品概述	4
二、临床前研究摘要	6
三、临床评价摘要	12
四、说明书提示	14
五、受益-风险评估	18
综合评价意见	26

基本信息

一、申请人名称

Medtronic Inc.

二、申请人住所

710 Medtronic Parkway N.E. Minneapolis MN 55432 USA

三、生产地址

Parkmore Business Park West, Galway, Ireland

四、代理人名称

美敦力（上海）管理有限公司

五、代理人住所

中国（上海）自由贸易试验区马吉路 28 号东华金融大厦 21
层 2106A 室、2106F 室、2106G 室、2106H 室

产品审评摘要

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

本产品由植入式脉冲发生器（含固定翼）（图 1）和输送导管（图 2）组成。



图 1 植入式脉冲发生器



图 2 输送导管

(二) 产品适用范围

该系统可在右心室内感知患者心脏的电活动，监测心动过缓心律并针对心动过缓提供起搏治疗。该产品为磁共振环境条件安全的经导管植入式单腔起搏系统，在制造商规定的特定条件下，并保证对患者和植入设备采取了特殊保护措施的前提下，患者可接受临床 1.5T 和 3.0T 场强的磁共振成像全身检查，不适用于局部发射线圈成像。关于磁共振成像检查的具体要求详见产品说明书。

(三) 型号/规格

MC1VR01

(四) 工作原理

经导管植入式无导线起搏系统（以下简称 Micra 系统）属于可程控心脏器械，包含 4 个用于器械主动固定的固定翼，可将器械固定在植入部位的心脏组织内。Micra 系统利用封装在器械钛胶囊内的感知和起搏电极感知患者心脏的电活动，通过向右心室提供频率应答式心动过缓起搏来监测和调节患者心率。

输送导管设计用于携带、输送、放置系统，经股静脉进入右心室后将器械植入。输送导管设有可控制的柔性轴，其刚性远端末端所含的器械杯可将器械固定，重新捕获锥体用于取回。手柄

提供栓绳，用于辅助测试植入器械固定情况，并取回或重新定位植入器械，确保其良好固定。

二、临床前研究摘要

(一) 产品性能研究

1. 产品电性能研究

电性能指标包括起搏模式、脉幅、脉宽、起搏脉冲频率、灵敏度、不应期、逸搏间期、输入阻抗、空白期性能。

2. 产品功能研究

功能指标包括电池余量指示、紧急起搏模式、程控与问询功能。

3. 产品安全性能研究

安全性能指标包括对环境影响的防护、对非电离电磁辐射的防护、对器械引起的非预期生物效应的防护、表面物理特性、电流对患者造成伤害的防护、对患者热伤害的防护、对器械引起的非预期作用的防护、器械由外部除颤器造成损坏的防护、器械对大功率电场直接作用于患者引起变化的防护、器械对混合医疗引起变化的防护等。

4. 产品磁共振条件性兼容性能研究

磁共振条件性兼容性能研究包括与其他植入器械最小间距、射频场及梯度场引起的器械发热（1.5T 和 3T）、意外心脏刺激（1.5T 和 3T）、由静磁场导致的位移力（1.5T 和 3T）、由静磁场导致的扭矩（1.5T 和 3T）、由梯度场引起的振动（1.5T 和 3T）、器械故障（1.5T 和 3T）、图像伪影、MRI 患者监测要求等。

5. 产品输送导管性能研究

输送导管性能研究包括外观、尺寸、尖端构形、断裂力、无泄漏试验、水合性、可调控、器械展开、射线可探测性、稳定性构件/退出标记位置、固定弯道半径、固定弯道长度、平面内的远端轴铰接角度、平面内的远端轴铰接长度、离面的远端轴铰接角度、回收锥与内轴的拉伸强度、连线锁紧插件拉伸强度（滑动力）、器械帽与外轴的粘合剂拉伸强度、止血性能、传送鞘管插入力和兼容性、传送鞘管拔出力、远端轴铰接力（按钮处）、铰接导丝粘结强度、铰接周期疲劳、囊袋展开力（按钮处）、囊袋重新捕获力（手柄的展开按钮处）、连线固定销拉伸强度、外轴与展开按钮的粘合拉伸强度、稳定性构件与手柄的粘合拉伸强度、内轴与鲁尔接头/手柄粘接、导管轴抗扭结力、导管抗扭强度，以及其化学性能（包括还原物质、金属离子、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度）。

6. 固定翼功能研究

固定翼功能研究包括固定翼固定最小力、固定翼固定最大力、固定翼长度、尽可能减少意外释放、固定翼穿透测试等。

7. 产品化学性能研究

化学性能研究包括环氧乙烷残留量、颗粒物释放。

8. 产品药物性能研究

药物性能研究包括类固醇洗脱、醋酸地塞米松定性、定量研究。

9. 其他研究

其他研究包括固件/软件和遥测技术安全性、系统验证和确认测试、人为因素和可用性研究。

(二) 生物相容性

该产品中植入式脉冲发生器属于与循环血液持久接触(>30天)的植入性器械,输送导管属于与循环血液短期接触(≤24小时)的器械。对植入式脉冲发生器和输送导管的生物安全性分别

进行评价。申请人依据 GB/T16886 系列标准对植入式脉冲发生器和输送导管的生物安全性分别进行了生物相容性评价。

植入式脉冲发生器进行了刺激、致敏、急性全身毒性、亚慢性毒性、遗传毒性、植入和血液相容性评价。输送导管进行了细胞毒、刺激、致敏、急性全身毒性和血液相容性评价。生物学评价结果符合预期要求，生物相容性风险可接受。

(三) 灭菌

该产品以无菌状态提供，采用环氧乙烷灭菌。申请人提供了灭菌过程确认报告，证明无菌保证水平为 10^{-6} 。环氧乙烷残留量不大于 $10\mu\text{g/g}$ 。

(四) 产品有效期和包装

该产品灭菌有效期为 18 个月。申请人提供了灭菌有效期验证报告，验证实验为加速和实时老化试验，包括产品货架寿命，包装完整性验证。该产品的预计使用寿命在 1.2 年 — 14.6 年间，产品预计使用寿命收到产品功能程控设定影响，比如起搏模式、脉冲幅度、起搏频率和起搏阻抗，提供了相应的验证报告。

(五) 动物实验研究

该产品动物研究为对照研究，采用实验动物猪。观察组在猪体内植入 Micra 系统，对照组在猪体内植入含有导线传统起搏系

统，观察 12 周。研究目的为对比 Micra 系统和传统起搏系统的安全性和有效性。通过血液学检查评价受试动物异常血液状况，感染体征和心脏损伤；计算机断层扫描（CT）评价肺栓塞；超声心动图评价心脏压塞，心包积液，心输出量变化和三尖瓣反流；电子监护监测 Micra 系统/对照品的电性能，心率响应和 Micra 系统的夺获管理性能；透视和放射检查确定器械脱位或位移情况；并对受试动物 12 周后进行大体尸体剖检，组织学和组织病理学检查评价产品安全性。

研究结果表明了产品的安全性，满足临床试验需求。

（六）软件研究

软件安全性级别为 C 级。提供了软件（固件）描述文档，包括固件基本信息（包括固件标识、结构功能、硬件拓扑、操作环境等）、实现过程（开发概述、风险管理、需求规范、生存周期、验证与确认测试、缺陷管理等）、修订历史记录、软件版本命名规则和核心算法等资料。上述资料表明该产品软件设计开发过程规范可控，剩余风险均可接受。

网络安全描述文档表明该产品的网络安全风险可控。

（七）产品符合的相关标准

该产品符合医用手术植入物-有源植入式医疗器械通用要求、心脏起搏器要求以及相关性能标准要求等，上海市医疗器械检测所对申报产品进行了检测，检测结果表明该产品性能指标能达到预期的要求。具体执行标准如下：

GB16174.1-2015 手术植入物 有源植入式医疗器械 第 1 部分：安全、标记和制造商所提供信息的通用要求

GB16174.2-2015 手术植入物 有源植入式医疗器械 第 2 部分：心脏起搏器

YY0285.1-2004 一次性使用无菌血管内导管 第 1 部分：通用要求

GB/T 14233.1-2008 医用输液、输血、注射器具检验方法 第 1 部分：化学分析方法

GB/T 14233.2-2005 医用输液、输血、注射器具检验方法 第 2 部分：生物学试验方法

2015 版中国药典

GB/T 16886.1-2011 医疗器械生物学评价 第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验

GB/T 16886.3-2008 医疗器械生物学评价 第 3 部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验

GB/T 16886.4-2003 医疗器械生物学评价 第4部分：与血液相互作用试验选择

GB/T 16886.5-2017 医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验

GB/T 16886.6-2015 医疗器械生物学评价 第6部分：植入后局部反应试验

GB/T 16886.10-2017 医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与皮肤致敏试验

GB/T 16886.11-2011 医疗器械生物学评价 第11部分：全身毒性试验

三、临床评价摘要

按照《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（2018年第13号），提交了相关境外临床试验数据，并分析了境外临床试验结果外推到中国人群和临床使用环境的可行性。

（一）上市前临床试验

1、研究设计

该临床试验为一项前瞻性、多中心、单臂临床试验。

主要安全目标为植入后6个月未发生Micra系统和/或手术相关重度并发症的概率大于83%，主要有效性指标为植入后6个月

起搏夺获阈值（PCT）的符合要求受试者的百分比超过 80%；次要评价指标包括右心室夺获管理和频率响应起搏；辅助次要指标包括电池寿命估计、不良事件情况、起搏阻抗和感知幅度、植入手术情况、动态 Holter 监测起搏性能、生活质量等。

2、研究结果

全球 19 个国家的 56 个研究中心，共计 720 名受试者成功植入。Micra 系统 6 个月时具有低和稳定 PCT 的受试者的百分比为 98.4%，在 6 个月时 99.4% 的心室夺获管理阈值位于自动递减值的 0.5V 内。该试验被认为已达到并显著高于其主要终点。同时，在植入后 6 个月，超过 99% 的患者在 0.24ms 时的阈值 < 2.0V。植入后 6 个月免于重度并发症的概率为 96.3%，显著高于预定目标 83%。

（二）上市前临床试验受试者随访研究

1、研究设计

前瞻性、多中心、单臂、全球多中心临床研究。评价 Micra 系统长期安全性。

评价指标为 12 个月时未发生 Micra 系统和/或手术相关重度并发症的概率大于 82%。

2、研究结果

参与上市前临床试验研究中的受试者，12 个月临床随访结果表明植入后 12 个月免于重度并发症的概率为 96.0%。

四、说明书提示

(一) 产品适用范围

该系统可在右心室内感知患者心脏的电活动，监测心动过缓心律并针对心动过缓提供起搏治疗。该产品为磁共振环境条件安全的经导管植入式单腔起搏系统，在制造商规定的特定条件下，并保证对患者和植入设备采取了特殊保护措施的前提下，患者可接受临床 1.5T 和 3.0T 场强的磁共振成像全身检查，不适用于局部发射线圈成像。关于磁共振成像检查的具体要求详见产品说明书。

(二) 适应症

Micra MC1VR01 型适用于改进心脏输出，避免症状或防止与心脏脉冲形成或传导疾病相关的心律失常。

器械适用于患有与心律失常相关的运动耐受不良或运动限制的患者。使用频率应答模式可能会恢复心率变化并改进心脏输出。

此器械仅设计用于右心室。

(三) 禁忌症

Micra MC1VR01 型起搏系统不可用于体内已植入以下几种医疗器械的患者：

植入式下腔静脉过滤器

机械三尖瓣

所提供的主动心脏治疗可能会干扰 Micra 器械感知性能的植入式心脏器械

根据植入医生的判断，其他已植入的可能会干扰 Micra 器械的植入的器械。

说明：

Micra 器械尚未经过与有源共存器械测试。

如果将现有 Micra 器械程控为“器械 Off”模式，使其不起搏心脏且新心脏器械不与现有 Micra 器械进行机械互动，这样现有器械可与未来植入的新心脏器械（包括，新 Micra 器械）兼容。

器械不得用于存在以下情况的患者：

股静脉结构不能容纳规格为 7.8mm（23Fr）的传送鞘管护套或不能植入在心脏右侧（例如，由于障碍或严重扭曲）

阻碍植入的器械在距离 $\leq 12.5\text{cm}$ 的范围内获得遥测信息的病态肥胖

确实不能耐受列在产品说明书第 38 页第 4.1 章节“物理特征”中的材料或肝素，或对不能在术前足量用药的造影剂敏感，不能使用单剂量 1.0mg 的醋酸地塞米松。

在对抗凝剂、抗血小板药或造影剂高度敏感的患者使用这些制剂前应注意。

关于将起搏作为控制心率的一种治疗方式，目前尚未报道有任何禁忌症。患者的年龄和医疗条件可能影响起搏系统的选择、工作模式和医生使用的植入技术。

对于不能忍受高于程控低限频率的起搏频率的患者，可能不宜使用频率应答模式。当自发性节律的存在或可能性会导致竞争性起搏时，异步起搏可能被禁用。

对于体内有 Micra MRI 器械的患者的 MRI 禁忌症，请参阅 Medtronic MRI 技术手册。

(四) 可能出现的不良反应

- 气栓
- 动脉瘤或假性动脉瘤
- 出血或血肿
- 心脏或血管创伤，诸如可能导致堵塞或动静脉瘘管的
心脏穿孔、剥离、破裂或撕裂

- 器械移位或迁移
- 器械栓塞
- 心内膜炎
- 积液
- 来自并存病诸如低血压、呼吸困难、晕厥、肺炎、高血压、心力衰竭、肾衰竭、贫血和
- 死亡的一般手术风险和并发症
- 心脏、血管或瓣膜组织损伤，包括冠状动脉狭窄
- 器械导致的心脏功能受损
- 切口部位并发症，诸如纤维组织过度生长
- 切口部位感染或其它感染
- 诱发或加速心律失常，包括传导阻滞
- 无效的频率应答
- 心肌受损
- 神经损伤
- 神经或心外刺激
- 过感知、感知不足或起搏治疗丧失
- 起搏器综合征
- 进入部位或胸部疼痛

- 心包炎、心包积液或心包摩擦音
- 外周局部缺血
- 器械寿命缩短—导致需要比预期时间提前更换器械并可能导致由于更换程序引发的并发症
- 阈值升高
- 可能引发栓塞（例如，深静脉血栓、肺栓塞或脑血管意外）的血栓
- 组织坏死，诸如心肌梗塞
- 中毒/过敏反应，包括身体排异现象和局部组织反应
- 静脉阻塞
- 血管痉挛

（五）注意事项

包括：一般警告和预防措施，在已得到护理的情况下取出和处理此器械，死亡后取出和处理此器，操作和存储说明，器械工作，为对心脏器械患者进行手术的临床医生提供的警告、预防措施和指南，与心脏器械患者电磁干扰（EMI）相关的警告、预防措施和指南和医生培训。

五、受益-风险评估

（一）受益评估

低而稳定的起搏夺获阈值

无导线 Micra 系统 6 个月时具有低和稳定的起搏夺获阈值受试者的百分比为 98.4%，在 6 个月时 99.4% 的心室夺获管理阈值位于自动递减值 0.5V 内。同时，在植入后 6 个月，超过 99% 的患者在 0.24ms 时的阈值 $< 2.0V$ 。

2、外形美观，新植入术式成功率高

Micra 起搏器长度 25.9 毫米，重量为 1.75 克，无导线设计，不需在皮下埋设囊袋，因此对于病人来说更美观。

与传统起搏器相比，囊袋和导线相关不良事件发生率减少

在传统经静脉起搏系统中，与电极导线故障和感染相关的并发症普遍存在。文

献报道约 12% 的患者早期并发症与电极导线或皮下囊袋有关。

Micra 系统的无导线设计可避免电极导线和囊袋相关的并发症。

临床试验结果显示，与传统起搏器相比，Micra 系统和手术相关重度并发症发生率降低了 48%。

已有的临床研究表明，植入后 6 个月免于重度并发症的发生率为 96.3%，与传统单腔起搏器相比，Micra 的 6 个月重度并发症发生率低于传统起搏器系统（3.7% VS 7.4%， $P < 0.001$ ），Micra 的 12 个月重度并发症发生率低于传统起搏器系统（4.0%

VS 7.6%， $P < 0.001$)。Micra 系统相对传统起搏器重度并发症发生率较低主要由于介入部位事件（主要为植入部位血肿和植入部位感染）、起搏问题（主要为器械夺获和器械起搏问题）和固定相关事件（Micra 研究中无器械/电极导线移位）的减少。

可兼容 1.5T 和 3.0T MRI 扫描仪

Micra 系统兼容 1.5T 和 3T MRI 扫描。

（二）风险评估

包括 Micra 研究的严重不良事件类型、数量和发生率等。

1、栓塞和血栓形成

Micra 有关的深静脉血栓形成、肺栓塞等栓塞和血栓形成类不良事件与传统起搏器相比发生率上升了 0.1%，其发生率仍然较低。

2、介入部位不良事件

Micra 系统介入部位不良事件发生率为 0.69%。其中，动静脉瘘发生率 0.55%，血管假性动脉瘤发生率 0.14%；传统起搏器此类事件发生率均为 0。

动静脉瘘和血管假性动脉瘤发生率略有升高，此类事件为股骨沟穿刺部位并发症。由于 Micra 和传统起搏器植入路径不同，传统起搏器从上肢的静脉系统导入，而 Micra 无导线起搏器系统

则从右侧或左侧股静脉系统导入。此两类不良事件是经股骨沟穿刺植入器械的介入类手术的并发症之一。

3、创伤性心脏损伤

心脏创伤事件发生率为 1.52%，传统单腔起搏器为 1.05%（基于美敦力单腔导线起搏器历史数据）。其中，心包积液发生率为 1.10%，和传统起搏器（0.49%）相比略有升高。大多数穿孔发生的患者都有一种或多种与穿孔相关的危险因素，如年龄较大、BMI 较低、女性、非 AF 适应症和慢性肺病等。

4、其他不良事件

Micra 系统急性心肌梗塞以及代谢性酸中毒发生率（0.14%）和传统起搏器（0%）相比略高；心力衰竭发生率（0.083%）相较于传统起搏器（0.04%）相比略高；充血性心力衰竭发生率，Micra 系统发生率（0%）相较于传统起搏器（0.4%）低。Micra 系统发生 2 例起搏器综合征（0.28%），传统起搏器无此类不良事件发生。

临床文献报道的 Micra 不良事件

迄今观察到的重度并发症主要发生在植入后的前 30 天内，包括静脉并发症、动静脉瘘、血管假性动脉瘤和心脏创伤事件。杜瑞等人报告介入部位事件发生率为 0.69%，心脏积液/穿孔发生

率为 1.52%。最近两项关于传统起搏系统的研究报告，血肿发生率为 0.2% 至 2.90%，心脏积液/穿孔率为 0.2% 至 0.53%。

Mahapatra 等人报告传统技术的心脏积液/穿孔率可高达 1.2%。

(三) 其他因素

1、不确定性

Micra 系统目前的临床资料显示产品有良好的安全有效性，但随访时间有限。但该产品最早植入时间迄今仅为五年。虽然已经在全球范围内植入了大量该产品，但和传统起搏器相比，数量仍旧有限，且由于器械较为新颖，对于器械长期的安全性和有效性评价仍缺乏数据，包括缺乏患者长期使用器械的风险评估，例如长期使用后器械的移除或不移除器械仅永久关闭器械的随访信息，这些都可能对器械的使用带来额外的风险。

2、疾病特征

心动过缓可由多种医疗状况引起，如果不及时治疗，患者可能出现多种症状，如运动不耐受、呼吸短促、晕厥前期、晕厥甚至死亡。植入式心脏起搏器是慢性、症状性心动过缓患者的首选治疗方法。最新医学指南为心脏病学会提供了关于 IPG 治疗益处的普遍共识。多项试验证明了 IPG 治疗的益处，包括减轻症状、

改善生活质量与运动能力、降低心房颤动和窦房结疾病患者卒中发病率以及房室传导阻滞患者的生存获益。

3、解决未满足医疗需求的新技术

该器械属于全球首款导线起搏器，体积小，经导管植入心脏，无需电极导线国内尚无其他同类产品上市。

4、永久性植入物带来的额外风险——和传统起搏器相比

与传统的植入式心脏起搏器相同，Micra 系统在某些情况下可能需从心脏内移除。Micra 系统在设计上可以移除，且在手术植入时可以较容易地移除，但目前在植入一段时间后移除的病例较少，现有数据还无法系统地统计相关的安全性风险。已有文献报道植入一段时间的移除病例，如 Karim 报道的植入后 15 天成功移除的病例（Karim 2016 Heart Rhythm Case Report），Grubman 等人报道的 2 例植入后早期成功移除的病例（Grubman 2017 Heart Rhythm），以及 Afzal 等人报道的共有 40 例成功移除 Micra 的病例情况（Afzal 2018 Heart Rhythm）。在 Afzal 等人的研究中，共有 29 例提供了详细手术信息，经过分析，所有患者的 Micra 系统均通过 TPS 输送系统或可调控型导管鞘取出，平均取出时间为 $63.11 \pm 5\text{min}$ ，且无不良事件发生。

对于植入后长期移除的情况，目前文献报道的病例较少，Grubman 等人报道，3 例需要后期修复的患者均成功进行了经皮穿刺术，其中 1 例（植入后 229 天）成功圈套了系统但未成功移除，1 例（植入后 259 天）被成功圈套后由于透视器械故障导致移除失败，1 例（植入后 406 天）成功移除。未成功移除的 2 例均可安全关闭设备并保留在原处（Grubman 2017 Heart Rhythm）。

Micra 的移除和传统起搏器电极移除情况类似，无法通过无创的方法来判断包裹的程度，而且包裹的程度具有个体差异性。

5、风险控制

Micra 系统植入的手术方式，可能带来额外的风险。Micra 手术植入成功率较高，但仍存在植入不成功的情况，具体原因包括患者解剖结构异常、工具器械相关原因、不可接受的起搏阈值或阻抗测量值、R 波感知不足等情况。申请人针对相关手术操作，制定了相应的培训方案。

（四）受益 - 风险的确定

受益总结：目前已有的临床资料证明了产品的安全性和有效性。与传统心脏起搏器相比，该产品降低了相关并发症风险，如电极导线和囊袋相关的并发症。采用了全新的植入方式，导引器

导入至导出平均时间为 34.8 分钟，平均透视时间仅为 8.9 分钟，操作时间较短。同时，Micra 可兼容 1.5T 和 3.0T MRI。

风险总结：主要并发症为心脏创伤事件，但临床数据表明心脏创伤事件发生率同传统起搏器相比在可接受范围内。和传统起搏器植入方式不同导致了新的并发症发生，如动静脉瘘，但此类并发症发生率较低，且为常见介入类手术不良事件。有文献报道在植入后短期和长期移除成功的病例，基于现有数据，Micra 是可以被移除的，如发生移除失败可永久关闭器械。

其他因素总结：Micra 系统植入时间较短，无法评估长期安全和有效性。对于全新的植入方式，申请人制定了相应的培训方案以避免风险。

结论：基于目前的临床数据可以证实，该产品临床受益明显，风险均在可接受范围，尚存在一些不确定性，通过风险控制和上市后监测手段可以持续评估这些不确定性方面。综上所述，认为受益大于风险。

综合评价意见

该申报产品属按照《创新医疗器械特别审批程序（试行）》审批项目，编号 2015082。申请人的注册申报资料符合现行要求。依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 680 号）、《医疗器械注册管理办法》（原国家食品药品监督管理总局令 2014 年第 4 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经系统评价后，建议准予注册。