

受理号：CQZ1800405

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：左心耳封堵器系统

产品管理类别：第三类

申请人名称：上海普实医疗器械科技有限公司

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	2
一、 申请人名称	2
二、 申请人住所	2
三、 生产地址	2
产品审评摘要	3
一、 产品概述	3
二、 临床前研究摘要	4
三、 临床评价摘要	9
四、 风险分析及说明书提示	12
综合评价意见	15

基本信息

一、申请人名称

上海普实医疗器械科技有限公司

二、申请人住所

上海市普陀区祁连山南路 2888 弄 2 号 202 室

三、生产地址

上海市嘉定区城北路 1355 号 A 幢 2 层 A 区

产品审评摘要

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由非预装左心耳封堵器及介入输送装置组成。左心耳封堵器由盖片、填塞柱、不锈钢套、聚酯阻流膜等组成；盖片和填塞柱由两个独立的镍钛丝网分别成型而成，两者通过中间钢套连接，填塞柱上带有倒钩。介入输送装置由装载器、扩张器、传送鞘管、推送杆及冲洗接头组成。环氧乙烷灭菌，一次性使用。

(二) 产品适用范围

左心耳封堵器系统适用于 CHADS2 评分 ≥ 1 ，且不适合长期使用华法林抗凝药物治疗的非瓣膜性房颤患者。

(三) 型号规格

表 1 左心耳封堵器系统型号规格

左心耳封堵器系统 型号规格	左心耳封堵器 编号	左心耳封堵介入输送装置 编号
LS-18-9F	LAAO-I 18	DS-L 9F
LS-18-10F	LAAO-I 18	DS-L 10F
LS-18-12F	LAAO-I 18	DS-L 12F
LS-18-14F	LAAO-I 18	DS-L 14F
LS-20-10F	LAAO-I 20	DS-L 10F
LS-20-12F	LAAO-I 20	DS-L 12F
LS-20-14F	LAAO-I 20	DS-L 14F
LS-22-10F	LAAO-I 22	DS-L 10F
LS-22-12F	LAAO-I 22	DS-L 12F
LS-22-14F	LAAO-I 22	DS-L 14F
LS-24-10F	LAAO-I 24	DS-L 10F

LS-24-12F	LAAO-I 24	DS-L 12F
LS-24-14F	LAAO-I 24	DS-L 14F
LS-26-12F	LAAO-I 26	DS-L 12F
LS-26-14F	LAAO-I 26	DS-L 14F
LS-28-12F	LAAO-I 28	DS-L 12F
LS-28-14F	LAAO-I 28	DS-L 14F
LS-30-12F	LAAO-I 30	DS-L 12F
LS-30-14F	LAAO-I 30	DS-L 14F
LS-32-14F	LAAO-I 32	DS-L 14F
LS-34-14F	LAAO-I 34	DS-L 14F

(四) 作用机理

经房间隔中隔穿刺，通过介入输送装置将左心耳封堵器输送至左心耳，并逐步释放，左心耳封堵器通过填塞柱及倒钩固定在左心耳中，盖片关闭左心耳的入口，从而阻断进入左心耳的血流。

二、临床前研究摘要

(一) 产品性能研究

1. 产品技术要求研究

技术要求研究项目如表 2 所示。

表 2 技术要求研究摘要

序号	研究项目			验证结论
1	左心耳封堵器	镍钛丝支架及倒钩	化学成分及显微结构	合格
		不锈钢套	化学成分及显微组织	合格
		聚酯纤维膜	单位面积质量	合格
			红外图谱	合格
		缝合线	外观	合格

			抗张强度	合格
			线径	合格
		外观		合格
		尺寸		合格
		连接强度 (镍钛丝支架和不锈钢套、不锈钢套配合连接)		合格
		连接分离性		合格
		送取力 (推送力、回收力)		合格
		弹性回复率		合格
		射线可探测性		合格
		阻流性		合格
		稳固性		合格
		相变温度		合格
		疲劳性能		合格
		微粒污染		合格
		重金属含量		合格
		还原物质		合格
		pH 值		合格
		蒸发残渣		合格
		紫外吸光度		合格
		环氧乙烷残留量		合格
		耐腐蚀性		合格
		无菌		合格
		细菌内毒素		合格
2	左心耳封堵器介入输送装置	外观		合格
		装载器	尺寸	合格
			装载器与座的	合格

			连接强度	
		传送鞘管	尺寸	合格
			装配无泄漏	合格
			断裂力	合格
		扩张器	尺寸	合格
			扩张器与座的连接强度	合格
			内管畅通性	合格
		推送杆	尺寸	合格
			芯丝和绕丝的连接强度	合格
			推送杆与不锈钢套的配合连接	合格
		冲洗接头	鲁尔接头	合格
			止血阀	合格
		送取力 (推送力、取回力)		合格
		射线可探测性		合格
		耐腐蚀性		合格
		微粒污染		合格
		重金属含量		合格
		还原物质		合格
		pH 值		合格
		蒸发残渣		合格
		紫外吸光度		合格
		环氧乙烷残留量		合格
		无菌		合格
		细菌内毒素		合格

2. 产品性能评价

产品性能评价包括左心耳封堵器的物理性能（外观、尺

寸、连接强度、连接分离性、送取力、弹性回复率、射线可探测性)、化学性能(重金属含量、还原物质、PH值、蒸发残渣、紫外吸光度、环氧乙烷残留量、耐腐蚀性)、微生物性能(无菌、细菌内毒素)、左心耳封堵器MRI兼容性、左心耳封堵器疲劳性能、左心耳封堵器聚酯纤维膜缝合强度、左心耳封堵器径向支撑力及稳固性、倒钩的形变性能、左心耳封堵器微粒污染;左心耳封堵器介入输送装置传送鞘管头端与扩张器间隙、弯曲打折及扭转结合强度、止血性能、微粒污染、传送鞘管性能(尺寸、装配无泄漏、断裂力)、扩张器的性能(尺寸、扩张器与座连接强度、扩张器内管畅通性)、送取力(推送力、取回力)、推送杆和不锈钢套的配合连接、耐腐蚀性、外观化学性能(重金属含量、还原物质、PH值、蒸发残渣、紫外吸光度、环氧乙烷残留量、耐腐蚀性)、微生物性能(无菌、细菌内毒素);左心耳封堵器系统弯曲柔顺性、模拟使用性能。并对左心耳封堵器系统灭菌、成型热处理、钢套装配与焊接、传送鞘管和扩张器的弯曲成型等工艺进行了验证,结果表明产品符合设计输入的要求。

(二) 生物相容性

左心耳封堵器系统包括左心耳封堵器和左心耳封堵器介入输送装置。其中,左心耳封堵器属于植入器械,与循环血液长期接触;左心耳封堵器介入输送装置属于外部接入器械,与循环血液短期接触。申请人按照 GB/T 16886 系列标

准对植入器械及外部接入器械分别进行了生物学试验，产品的生物相容性风险可接受。具体评价项目详见表 3。

表 3 生物相容性评价项目表

评价项目	左心耳封堵器	左心耳封堵器介入输送装置
细胞毒性试验	✓	✓
皮肤致敏试验	✓	✓
皮内反应试验	✓	✓
急性全身毒性试验	✓	✓
热原试验	✓	✓
溶血试验	✓	✓
血栓形成	/	✓
凝血	/	✓
遗传毒性试验	✓	✓
亚慢性全身毒性试验	✓	/
植入后局部反应试验	✓	/

(三) 灭菌

该产品采用环氧乙烷灭菌，无菌状态提供。申请人提供了灭菌确认报告，证明无菌保证水平为 10^{-6} 。环氧乙烷残留量不大于 10 氧乙烷残，2-氯乙醇残留水平不超过 9mg/件。

(四) 产品有效期和包装

该产品有效期为三年。申请人提供了货架有效期方案和报告。验证试验为加速老化和实时老化，包括产品外观、包装性能、产品使用性能、化学性能和微生物性能等。

(五) 动物研究

申请人开展了犬模型的动物试验研究以验证产品可行性、安全性及有效性。封堵器植入后，通过封堵器稳定情况、残余分流情况、对周围器官的影响、推拉实验、封堵后观察等指标综合判断封堵器植入后效果。试验后存活犬随访时间分别为术后 3 天、1 月、3 月、6 月。随访内容包括：一般状况、心电图检查及透视检查、经食道超声检查、大体标本观察（心脏标本大体观察和其他器官大体观察）、组织病理学检查和扫描电镜检查。动物实验结果表明，产品达到预期设计要求。

三、临床评价摘要

临床试验为前瞻性、多中心、单组目标值法设计，纳入 175 例受试者验证该产品的安全性及有效性。

临床试验主要研究终点为术后 12 个月内的缺血性脑卒中率及 12 个月左心耳关闭率。次要终点为出院前或术后 7 天内、30 天、3 个月、6 个月和 12 个月手术穿刺部位并发症发生率、心脏异常事件（非致命性心肌梗死、心律失常、心脏压塞、心源性休克、心内膜炎）、卒中、短暂性脑缺血发作(TIA)、复合事件发生率以及 MACE 事件发生率、非围手术期间出血事件、封堵器性能（包括移位、脱落、返流（残余分流直径 $> 3\text{mm}$ ）、器械相关的血栓形成）和器械手术操作的成功率

在 8 家临床试验机构开展了临床试验研究，入组受试者 175 例，纳入全分析集（FAS）人群为 175 例，符合方案分析集（PPS）人群为 168 例。

FAS 集 Kaplan-Meier 生存分析方法估计术后 12 个月内缺血性脑卒中率为 0.59%[0.00%;1.74%]，95%可信区间上限低于目标值；术后 12 个月左心耳关闭率用最差值法进行填补为 96.6%，用渐近正态法和精确概率法估计的 95%可信区间分别为[93.6%;99.6%]和[92.7%;98.7%]，可信区间的下限均高于目标值。

PPS 集 Kaplan-Meier 生存分析方法估计术后 12 个月内的缺血性脑卒中率为 0.59%[0.00%;1.75%]，置信区间上限低于目标值；术后 12 个月左心耳关闭率为 100.0%。详见表 4。

表 4 主要终点指标统计分析结果

评价指标	FAS	PPS
术后 12 个月内缺血性脑卒中率	1(0.59%)	1(0.59%)
12 个月左心耳关闭率	169(96.6%)	168(100%)

器械手术操作的成功率为 97.7%。其他次要研究终点结果详见表 5。

表 5 次要终点指标结果

指标项	随访时间				
	出院前	术后 30 天内	术后 3 个月内	术后 6 个月内	术后 12 个月内
手术穿刺部位并发症	0	0	0	0	0
心脏异常					
心肌梗死	0	0	0	0	0

心律失常	0	0.6%	0.6%	0.6%	1.8%
心脏压塞	2.3%	2.4%	2.4%	2.5%	2.3%
心源性休克	0	0	0	0	0
心内膜炎	0	0.6%	0.6%	0.6%	0.6%
卒中	0	0	0	0	1.2%
短暂性脑缺血发作	0	0	0	0	0
复合事件发生率	2.3%	3.0%	3.6%	5.0%	6.3%
MACE 事件发生率	2.3%	3.0%	3.6%	4.3%	5.7%
非围手术期间出血事件	0	0	0	0.6%	0.6%
封堵器性能					
移位	0	0	0	0	0
脱落	0	0	0	0	0
残余分流直径 > 3mm	0	0	0	0	0
器械相关的血栓	0	0	0.6%	0.6%	1.1%

注：各访视点事件发生率是指该访视点及之前各访视点内发生事件累加之和发生率

不良事件发生情况如表 6 所示。左心耳封堵器系统临床试验共发生不良事件 161 例次，发生不良事件的受试者例数为 85 例，与试验器械相关不良事件的 11 例次。发生严重不良事件 61 例次，发生严重不良事件的受试者例数为 44 例，与试验器械相关不良事件的 6 例次。

表 6 不良事件总结

指标	数值
不良事件总例次	161
发生不良事件的受试者例数	85/175(48.6%)
与试验器械相关的不良事件例次	11/161(6.8%)
严重不良事件例次	61
发生严重不良事件的受试者例数	44/175(25.1%)
与试验器械相关的严重不良事件例次	6/61(9.8%)

注：与试验器械相关的严重/不良事件是指与试验器械“肯定有关”和“可能有关”的严重/不良事件。

四、风险分析及说明书提示

参照《YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，对该产品进行风险分析。对目前已知及可预测风险采取了风险控制措施，经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品带来的获益/受益大于风险。为保证用械安全，需在说明书中提示以下信息：

（一）明确的产品适用范围

（二）警告及注意事项

1. 本产品仅限由已接受经导管缺损封堵技术培训的医生使用。
2. 为了避免不良后果，使用前仔细阅读说明书，特别注意各种警告和注意事项。
3. 本产品为一次性使用产品，打开后不可重新消毒使用。
4. 本器械储存在干燥、阴凉的地方。
5. 本器械不得通过其他方法灭菌。储存湿度不得超过80%，不得持续暴露于 54℃以上的温度下。
6. 本器械运输时，严禁挤压、淋湿暴晒，搬运时小心轻放。
7. 使用前如发现包装已打开、破损、泄漏或已超过灭菌有效期，请勿使用。
8. 输送封堵器鞘管的选择至关重要，如鞘管与封堵器不匹配，可导致推送和回收困难，甚至引起血管损伤。

9. 必须准备好处理紧急情况，必要时需取出栓塞装置，这包括要配备一名外科医生。

10. 镍过敏患者可能对本产品有过敏反应。

11. 医生应依据临床状况来判断，在本器械使用前、中和后抗凝剂或抗血小板药的使用。

12. 如果病人已经植入了除颤器（ICD）和近期植入起搏电极导线，医生应非常谨慎。

13. 保证血管的大小对于选择的输送鞘管是充分的。

14. 如果植入左心耳封堵器后，在该植入点或附近进行心律失常的射频消融手术时，医生应该非常谨慎。

15. 应该通过标准的介入心血管导管技术来使用本器械。

16. 在植入完成后推荐连续 3 个月服用双联抗血小板药物；之后推荐持续服用抗血小板药物。

17. 推荐提供标准的随访照料，3 个月用经食道超声（TEE）来评估残余分流及并发症（如器械上的血栓形成）。

（三）禁忌症

1. 不适合本器械产品规定的病人。
2. 病人存在心脏内血栓。
3. 病人存在心内膜炎症或传染病产生的病菌。
4. 病人已经在心血管腔内放置了其他器械，会干涉放置该器械的。
5. 对 X 射线有禁忌的病人。

6. 低卒中风险或低出血风险的患者。

7. 左心耳的解剖结构不适合植入封堵器的，参考说明书中表 4。

综合评价意见

本申报产品属于创新医疗器械特别审批项目，编号 201700022。申请人的注册资料符合现行要求，依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令 第 680 号）、《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令 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。