

受理号 : CQZ2301021

# 医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：植入式心脏起搏电极导线

产品管理类别：第三类

申请人名称：创领心律管理医疗器械（上海）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.....	3
一、申请人名称.....	3
二、申请人住所.....	3
三、生产地址.....	3
技术审评概述.....	4
一、产品概述.....	4
二、临床前研究概述 .....	5
三、临床评价概述.....	7
四、产品受益风险判定.....	13
综合评价意见.....	15

## 基本信息

### 一、申请人名称

创领心律管理医疗器械（上海）有限公司

### 二、申请人住所

中国（上海）自由贸易试验区张东路 1661 号、祖冲之路 2585 号 3 棚 6 层

### 三、生产地址

上海市浦东新区芳春路 400 号 3 棚 3 楼 A 区

# 技术审评概述

## 一、产品概述

### (一) 产品结构及组成

该产品由电极导线、附件组成。

### (二) 产品适用范围

与兼容的植入式心脏起搏器配套使用，用于心房和心室的起搏和感知。该产品与配套的起搏器组成磁共振环境条件安全医疗器械，在规定的特定条件下以及对患者和植入设备采取特殊保护措施的前提下，患者可接受临床 1.5T 的磁共振成像检查，关于磁共振成像检查的具体要求详见说明书。

### (三) 型号/规格

1088、1186

### (四) 工作原理

本产品与植入式心脏起搏器配套使用，用于心房和心室的起搏和感知。

电极导线是由头端、中间电极体、缝合鞘和尾端连接器组成。尾端连接器与起搏器连接，头端通过四翼结构固定于心内膜，使电极与心肌组织牢固接触并传递电信号。当患者自身的心率低于起搏器设定的频率时，起搏器发放电脉冲，通过电极导线将电信号传送至心脏，刺激心脏细胞使其除极；当患者的心率高于起搏器设定的频率时，起搏器感知到心内

信号后抑制其脉冲发放，从而维系正常的心脏收缩及舒张功能。

## 二、临床前研究概述

### (一) 产品性能研究

该产品性能指标包括物理性能、附件、药栓、化学性能、微生物性能、有源植入式医疗器械通用要求、植入式心脏起搏器专用要求、心脏起搏器植入式心脏起搏器用的小截面连接器、植入式心脏起搏电极导线专用要求等。

申请人针对上述各项性能提交了产品技术要求与产品检测报告，检测结果与产品技术要求相符。申请人提交了产品 1.5T 磁共振条件安全研究资料(含动物试验资料)，证明产品在特定条件下可满足患者 1.5T 磁共振扫描检查需求。申请人提交了药物释放研究资料，证明产品药物释放速率满足设计目标。

### (二) 生物相容性

该产品所含电极导线、缝合鞘、静脉拉钩与人体接触。其中，电极导线与组织和循环血液持久接触，缝合鞘与组织持久接触，静脉拉钩与循环血液短期接触。

申请人根据 GB/T 16886.1-2022《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》进行了生物相容

性评价，提交了生物学试验报告，生物学评价结果符合预期要求，证明产品生物相容性风险可接受。

### （三）灭菌

该产品由生产企业灭菌，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，证实产品无菌保证水平（SAL）满足要求，环氧乙烷残留量不大于  $10\mu\text{g/g}$ ，符合要求。

### （四）产品有效期和包装

该产品货架有效期为 2 年，使用期限为 10 年。申请人采用加速老化和实时稳定性试验验证产品有效期，提供了使用期限和包装验证资料，符合要求。

### （五）动物研究

申请人采用犬模型开展了两项动物试验。

1. 共纳入 10 只犬，其中 5 只犬建立病理模型，5 只犬作为对照。通过观察术后电极导线在 6 个月内的电学性能参数、不良事件等，评估电极导线的安全性和有效性。实验结果表明，与电极导线相关或可能相关的不良事件发生数为 0，安全性良好；植入后 6 个月内的电学性能均正常，均具有稳定且有效的起搏和感知功能。

2. 共纳入 10 只犬，其中 4 只犬植入双腔起搏系统，3 只犬植入心房单腔起搏系统，3 只犬植入心室单腔起搏系统。

在术后 6 周及以上进行 MRI 扫描, 验证起搏系统的磁共振条件安全性。整个实验过程中, 实验犬未见与起搏系统相关的明显异常, 未发现与 MRI 扫描相关或可能相关的不良事件, 表明起搏系统磁共振条件安全性良好。

## (六) 安全性指标

该产品符合以下安全标准要求:

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的信息的通用要求》

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》

YY/T 0491-2004 《心脏起搏器植入式心脏起搏器用的小截面连接器》

YY/T 0492-2017 《植入式心脏起搏器电极导线》

申请人提交了相应检测报告, 证实该产品符合上述标准要求。

## 三、临床评价概述

申请人选择临床试验路径进行临床评价, 临床试验的目的是为评价申报产品的安全性和有效性及起搏系统全身 MRI 条件兼容的安全性和有效性。

临床试验的设计为随机对照设计, 包含两部分随机对照设计——B 研究和 M 研究, 所有受试者都将植入 KORA 250;

对照组将植入已上市同类产品电极导线，其他受试者将植入申报产品。**B** 研究采用前瞻性、多中心、平行、随机、对照设计，评价申报产品心室和心房电极导线的安全性和有效性。**B** 研究计划入选 200 名受试者，其中对照组（以下称为 **BC** 组）和试验组（以下称为 **BT** 组）将按 1:1 各入选 100 例，两组均使用 KORA 250 DR。对照起搏电极导线将使用已上市电极导线，与 KORA 250 配合组成的起搏系统简称为“K-S 起搏系统”。**B** 研究的 **BC** 组和 **BT** 组受试者将于起搏系统植入术后即刻和术后 7 天、42 天、90 天及 180 天进行访视，收集电极导线的安全性和有效性数据。**B** 研究也将对 KORA 250 相关的数据进行采集，用于其安全性和有效性评价。

**M** 研究主要采用前瞻性、多中心、平行、随机、对照设计，评价 KORA 250 与申报产品组成的 K-B 起搏系统 MRI 条件兼容全身扫描的安全性和有效性。**M** 研究计划入选 290 名受试者（包括纳入 **B** 研究 **BT** 组的 100 名受试者），以 1:2 的比率随机进入对照组（以下称为 **MC** 组）或试验组（以下称为 **MT** 组），分别为 97 例和 193 例，其中单腔起搏系统受试者分别为 11 例和 22 例，双腔起搏系统受试者分别为 86 例和 171 例。**B** 研究 **BT** 组的受试者将在 180 天随访结束后进行 MRI 扫描条件判断，符合要求的受试者将入选 **M** 研究。

**M** 研究受试者将于 K-B 起搏系统植入术后即刻和术后 7 天进行访视，于术后 42 天以上进行 MRI 扫描条件判断，符合

要求者进入 MRI 扫描或对应的等待期(等待期指受试者进行 MRI 扫描条件判定通过后，进入对照组 MC 组，但不进行 MRI 扫描，而只在对应于 MRI 扫描的约半小时左右进行等待)。M 研究的受试者均需在 MRI 扫描或等待期前当天、MRI 扫描或等待期后当天及 MRI 扫描或等待期后 30 天进行随访，收集 K-B 起搏系统 MRI 条件兼容的安全性和有效性数据。M 研究将也将对 KORA 250 相关的数据进行采集，用于其安全性和有效性评价。

临床试验的主要有效性评价指标为：

### 1. 申报产品的有效性

以“术后 180 天时心房、心室电极导线的‘有效起搏率’”作为有效性主要终点，评价申报产品的有效性。有效起搏率定义为：6 个月时心房（心室）有效起搏人数/所有心房（心室）被试人数 ×100%。评价申报产品有效性时，通过比较 BT 组与 BC 组的有效起搏率，当非劣效假设成立时，说明申报产品的有效性成功。“有效起搏”定义为：某一电极导线五方面评价指标（起搏阈值、起搏稳定性、感知幅值、起搏阻抗及阻抗稳定性）均满足评价原则中的要求，该例电极导线计为“有效起搏”。

只有当每一受试者的导线程控仪测量的上述五方面指标全部达到评价原则要求时，才认为被试产品的起搏有效性能够满足临床要求，达到“有效起搏”。对于含有 3 个评价时

间点的指标“起搏稳定性”和“阻抗稳定性”，要求每一项指标中至少有 2 个及以上的时间点满足评价原则中的要求，方可计为该指标达标，否则，该指标计为失败。

所有植入起搏系统的受试者，在术后 7 ( $\pm 3$ ) 天内，如发生电极导线脱位或由其导致电学参数不满足接受标准，由研究者决定是否重新放置电极导线或更换新的电极导线。如重新放置或者更换新的电极导线，则该操作日期记为新的第 0 天，重新放置前收集的电学数据不纳入有效性分析。

## 2.K-B 起搏系统全身 MRI 条件兼容的有效性

以“MRI 扫描后 30 天相比于 MRI 扫描前的心房、心室起搏阈值稳定的受试者比率”作为有效性主要终点，评价 K-B 起搏系统 MRI 条件兼容的有效性。起搏阈值稳定定义：对于每一例电极导线，相比 MRI 扫描或等待前当天，在 MRI 扫描或等待后 30 天时，在脉宽 0.5ms 下，若未发生起搏阈值升高大于 0.5V，则该例电极导线 MRI 扫描或等待后起搏阈值稳定。稳定的受试者比率=心房、心室起搏阈值稳定的受试者数/进行 MRI 扫描的受试者总数×100%

以“MRI 扫描后 30 天心房、心室感知幅值稳定的受试者比率”作为有效性次要终点，评价 K-B 起搏系统 MRI 条件兼容的有效性。感知幅值稳定定义：对于每一例电极导线，相比 MRI 扫描或等待前当天，在 MRI 扫描或等待后 30 天时，若感知幅值的降低不大于 50%，则该例电极导线 MRI 扫描

或等待后感知幅值稳定。稳定的受试者比率=心房、心室感知幅值稳定的受试者数/进行 MRI 扫描的受试者总数×100%。

### 3.KORA 250 的有效性

以“术后和各随访点的起搏阈值、感知幅值和起搏阻抗的统计学描述”作为有效性次要终点，评价 KORA 250 起搏和感知的有效性。电学参数的统计学描述采用均值、标准差、最大值、最小值等。

次要评价指标包括手术成功指标；安全性指标包括不良事件等。手术成功评价标准为申报产品植入的手术成功指标：申报产品植入成功率。心房、心室电极导线的植入成功率=成功植入的心房、心室电极导线数/心房、心室电极导线植入的总数同时满足以下条件，则认为电极导线植入手术成功：

- (1) 电极导线能顺利穿过导引鞘；
- (2) 塑形钢丝能顺利插入电极导线；
- (3) 电极导线能顺利通过血管；
- (4) 电极导线在对应的心腔固定成功；
- (5) 电极导线在 X 射线下清晰可见。

临床试验结果：B 研究受试者术后 180 天时电极导线右心室有效起搏率在 BT 组和 BC 组分别为 100% (78/78) 和 96.3% (79/82)，右心房有效起搏率在 BT 组和 BC 组分别为

86.4% ( 70/81 ) 和 84.9% ( 73/86 ) 。 M 研究扫描后 30 天时右心室起搏阈值稳定的受试者比率在 MT 组和 MC 组分别为 99.4% ( 155/156 ) 和 100% ( 77/77 ) , 右心房起搏阈值稳定的受试者比率在 MT 组和 MC 组分别为 100% ( 138/138 ) 和 100% ( 62/62 ) 。 MRI 扫描后 30 天时右心室起搏感知幅值稳定的受试者比率在 MT 组和 MC 组分别为 100% ( 143/143 ) 和 98.6% ( 70/71 ) , 右心房起搏感知幅值稳定的受试者比率在 MT 组和 MC 组分别为 98.6% ( 136/138 ) 和 98.4% ( 60/61 ) 。

术后和各随访点受试者右心室双极、右心室单极、右心房双极、右心房单极起搏阈值、感知幅值和起搏阻抗接近。 B 研究受试者术后 180 天时电极导线右心室、右心房有效起搏率在 BT 组和 BC 组间渐进差值 95%CI 上限均小于 9.5% , M 研究受试者扫描中和扫描后 30 天内不发生与 MRI 扫描相关并发症的受试者比率 95%CI 下限大于目标值 90% , 达到预期。扫描后 30 天时右心室、右心房起搏阈值稳定的受试者比率在 MT 组和 MC 组间渐进差值的 95% 置信区间上限均小于界值 10% 。

安全性结果： 163 例随机分入 MT 组受试者中， 99.39% 受试者（ 162 例）扫描中和扫描后 30 天内未发生与 MRI 扫描相关并发症。在 B 研究中，试验期间 BT 组共有 58 例（ 59.2% ）受试者发生了 151 例次不良事件，其中严重不良事件在 16 例（ 16.3% ）受试者中发生了 22 例次， 3 例死亡病

例；BC组共有62例(64.6%)受试者发生了146例次不良事件，其中严重不良事件在16例(16.7%)受试者中发生了18例次，1例死亡病例。在M研究中，试验期间MT组共有86例(52.8%)受试者发生了187例次不良事件，其中严重不良事件在17例(10.4%)受试者中发生了20例次；MC组共有38例(41.3%)受试者发生了87例次不良事件，其中严重不良事件在8例(8.7%)受试者中发生了12例次。M研究未发生受试者死亡的严重不良事件。本试验期间申报产品电极导线有1例发现包装破损。未见其它试验器械缺陷。

综上，申请人提供的临床评价资料符合目前的临床审评要求。

## 四、产品受益风险判定

### (一) 产品受益

与兼容的植入式心脏起搏器配套使用，用于心房和心室的起搏和感知。该产品与配套的起搏器组成磁共振环境条件安全医疗器械，在规定的特定条件下以及对患者和植入设备采取特殊保护措施的前提下，患者可接受临床1.5T的磁共振成像检查，关于磁共振成像检查的具体要求详见说明书。

### (二) 产品风险

该产品临床可能会发生与患者相关的不良事件，包括但不限于：瓣膜损伤、纤维性颤动和其他的心律失常、心脏穿孔、心壁破损、心脏压塞、血栓或空气栓塞、心包炎、心包

摩擦、气胸、肌肉或神经刺激、心肌应激、感染。申请人已在说明书予以警示。

该产品在临床使用过程中主要有以下风险：电极导线脱位、电极导线导体断裂或绝缘层失效、阈值升高等。申请人通过设计、说明书警示等措施将风险降至可接受水平。

### （三）受益-风险的确定

综上，申请人对当前已知及可预测风险采取了风险控制措施，按照产品说明书使用产品，在正常使用条件下该产品可达到预期性能，受益大于风险。

## 综合评价意见

申请人申请国产第三类医疗器械产品注册，该产品为创新医疗器械（CQTS1900160），注册申报资料齐全，符合要求。

依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令 739 号）、《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第 47 号）等相关医疗器械法规及配套规章，经系统评价产品安全性和有效性后，基于当前认知水平，认为该产品临床使用受益大于风险，注册申报资料符合现行技术审评要求，建议予以注册。

2024 年 11 月 13 日