

受理号：CQZ2101027

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：杭州德诺电生理医疗科技有限公司

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	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	9
四、 产品受益风险判定	11
综合评价意见	17

基本信息

一、申请人名称

杭州德诺电生理医疗科技有限公司

二、申请人住所

浙江省杭州市临平区东湖街道龙船坞路96号3幢1楼127室

三、生产地址

浙江省杭州市滨江区西兴街道江陵路88号2幢3楼316室、1楼105室

技术审评概述

一、产品概述

（一）产品结构及组成

左心耳封堵器系统由左心耳封堵器和输送器组成，其中左心耳封堵器由密封盘和锚定盘连接而成。输送器由输送鞘管、扩张器、装载器、输送钢缆和止血阀组成。产品经环氧乙烷灭菌，一次性使用。

（二）产品适用范围

左心耳封堵器系统适用于有卒中风险（CHA₂DS₂-VASc评分≥2分），且长期口服抗凝治疗禁忌的非瓣膜性房颤患者。

（三）型号/规格

表1 左心耳封堵器型号规格表

SL-LAA-1621	SL-LAA-3439
SL-LAA-1823	SL-LAA-3641
SL-LAA-2025	SL-LAA-1629
SL-LAA-2227	SL-LAA-1831
SL-LAA-2429	SL-LAA-2033
SL-LAA-2631	SL-LAA-2235
SL-LAA-2833	SL-LAA-2437
SL-LAA-3035	SL-LAA-2639
SL-LAA-3237	/

表2 输送器型号规格表

型号规格	产品组件及规格				
	输送鞘管	扩张器	装载器	输送钢缆	止血阀
SL-DS-9F-45×30	9F	9F	9F	6F	6F
SL-DS-10F-45×30	10F	10F	10F	6F	6F
SL-DS-12F-45×30	12F	12F	12F	6F	6F

(四) 工作原理

左心耳封堵器主体采用镍钛合金材料制作而成，通过输送器输送到左心耳位置后会自行膨胀，锚定盘与左心耳壁贴附，通过自身的径向支撑力及锚定倒钩将左心耳封堵器固定在左心耳锚定区域；密封盘覆盖在左心耳开口位置，通过其阻流膜封堵左心耳。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

1. 产品技术要求研究

产品技术要求研究项目如表3所示。

表3 产品技术要求研究项目摘要

序号	测试项目	验证结论
左心耳封堵器		
1	外观	合格
2	尺寸	合格
3	配合性能	合格
4	回弹性	合格

5	锚定性能	合格
6	封堵性能	合格
7	连接强度	合格
8	相变温度	合格
9	腐蚀敏感度	合格
10	收鞘疲劳性能	合格
11	阻流膜性能	合格
12	膜和线的性能	合格
13	封堵器微粒污染	合格
14	径向支撑力	合格
15	倒刺断裂力	合格
16	还原物质	合格
17	酸碱度	合格
18	蒸发残渣	合格
19	重金属	合格
20	紫外吸光度	合格
21	环氧乙烷残留	合格
22	无菌	合格
23	内毒素	合格
输送器		
1	外观	合格
2	尺寸	合格
3	气体无泄漏	合格
4	液体无泄漏	合格
5	鲁尔装置	合格
6	峰值拉力和连接强度	合格
7	输送器弯曲/打折	合格
8	扭转结合强度	合格
9	微粒	合格
10	耐腐蚀性	合格
11	还原物质	合格
12	酸碱度	合格
13	蒸发残渣	合格

14	重金属	合格
15	紫外吸光度	合格
16	环氧乙烷残留	合格
17	无菌	合格
18	内毒素	合格

2. 产品性能评价

产品性能评价包括模拟使用性能、疲劳性能、MRI兼容性研究、有限元分析研究、原材料金属成分分析研究、缝合线和覆膜性能研究、左心耳封堵器镍离子体外释放研究、乙醇残留量研究、货架效期研究、射线可探测性研究等。针对左心耳封堵器及输送器亦开展了相应的性能验证。

(二) 生物相容性

该产品包含左心耳封堵器和输送器两部分，其中左心耳封堵器为植入器械，与循环血液长期接触；输送器为外部接入器械，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相容性评价，产品的生物相容性风险可接受，具体评价项目详见表4。

表4 生物相容性评价表

组件	评价项目
左心耳封堵器	细胞毒性
	致敏
	皮内反应
	急性全身毒性

	热原
	亚慢性毒性
	遗传毒性
	植入试验
	溶血
输送器	细胞毒性
	致敏
	皮内反应
	急性全身毒性
	热原
	血液相容性

(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，证明无菌保证水平可达 10^{-6} 。针对环氧乙烷残留量开展了研究。

(四) 产品有效期和包装

该产品货架有效期为三年。申请人提供了货架有效期验证报告，包括产品稳定性、包装完整性和模拟运输验证报告等。

(五) 动物研究

申请人开展了犬模型的动物试验研究，通过器械操作、大体解剖观察、组织切片观察、超声检查、造影检查等评价器械可操作性和封堵器植入后的安全性。动物试验结果表明，产品达到预期设计要求。

三、临床评价概述

申报产品通过临床试验路径开展临床评价。临床试验为前瞻性、多中心、单组目标值法设计，预计入组受试者163例。

(一) 临床试验方案主要内容：

1. 主要评价指标

术后6个月左心耳关闭率（封堵器植入后，经超声证实没有前向或逆向的血流穿过封堵器，封堵器边缘残余前向或逆向血流 $\leq 3\text{mm}$ ，残余分流 ≥ 3 级）。

2. 次要终点

- 器械成功率（顺利输送左心耳封堵器至左心耳，成功释放左心耳封堵器，顺利撤出输送系统）；

- 技术成功率（封堵器植入成功，且残余分流 $< 5\text{mm}$ ，并无主要不良事件出现）；

- 12个月内的缺血性脑卒中率（事件/病人年）；

- 缺血性脑卒中是指由短暂性脑缺血发作、脑血栓形成或脑栓塞等原因引起的脑部本身病变和（或）全身血液循环紊乱导致脑血液供给障碍所造成的神经功能缺失。缺血性脑卒中定义为卒中发生后90天的修正Rankin分数（mRS） ≥ 2 ；

- 术后7天内主要不良事件（MAE）发生率；

MAE定义：不明原因的死亡或任何器械或手术相关的并发

症，包括但不限于：死亡，需要心包穿刺或手术的严重心包填塞，器械栓塞，手术相关的中风。

- 术后45天、6个月、12个月器械或手术相关的严重不良事件发生率；

- 术后45天、6个月、12个月不良事件发生率；

- 术后45天、6个月、12个月卒中率；

- 封堵器性能：采用多普勒超声心动图，评价术后7天内或出院前（以先到时间点为准）、术后45天、6个月和12个月的器械性能（包括移位、脱落、返流、器械相关的血栓形成）。

（二） 临床试验结果

临床试验结果显示，168例患者中有163例纳入全分析集（FAS），152例纳入符合方案分析集（PPS）。

1. 主要终点

在FAS集，受试者术后6个月左心耳关闭率为96.32%，95%可信区间为（92.16%-98.64%）；在PPS集，152例受试者术后6个月左心耳关闭率为100.00%，95%可信区间为（97.6%-100%）

2. 次要终点

器械成功率为100.00%；技术成功率为99.39%；12个月内的缺血性脑卒中率为1.23%；术后45天、6月和12月卒中率分别

为0.61%、0.61%和2.45%；术后7天、45天、6个月及12个月器械相关的血栓发生率分别为0.00%、0.66%、2.04%和0.00%；术后7天、45天、6个月及12个月返流发生率分别为0.00%、0.70%、0.00%和2.00%；术后7天、45天、6个月及12个月移位和脱落发生率均为0.00%。术后7天内主要不良事件（MAE）发生率为0.61%；术后12个月不良事件：共发生120（73.62%）例不良事件，共370例次不良事件，与试验器械相关的不良事件为15例；术后12个月严重不良事件：共发生26（15.95%）例严重不良事件，共28例次严重不良事件，与试验器械相关的不良事件4例。

申请人后续补充分析了12个月左心耳关闭率，其中，FAS集161例，PPS集151例，FAS集术后12个月左心耳关闭率为98.77%，95%可信区间为（95.64%-99.85%）；PPS集术后12个月左心耳关闭率为99.34%，95%可信区间为（96.39%-99.98%）。

四、产品受益风险判定

受益：左心耳封堵器系统适用于有卒中风险（CHA₂DS₂-VASc评分≥2分），且长期口服抗凝治疗禁忌的非瓣膜性房颤患者。

风险：该产品临床使用可能为适用人群带来的主要风险为：心包积液、心包填塞、器械相关血栓形成、空气栓塞、器械脱落等。根据申请人提供的申报资料，经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品的上市为适用人群带来的受益大于风险。为保证用械安全，基于对主要剩余风险的规避，需在说明书中提示以下信息：

（一）产品适用范围

左心耳封堵器系统适用于有卒中风险（CHA₂DS₂-VASc 评分≥2分），且长期口服抗凝治疗禁忌的非瓣膜性房颤患者。

（二）警示

1. 本器械只能由经过介入操作培训的医生使用，由医生严格按照适应症选择病人。本公司不负责任何由于未经培训的人员使用而造成的直接的或因此引起的损伤和费用。

2. 潜在的器械栓塞会存在，手术医生需要为这种情况做出取出栓塞器械的准备。

3. 如果在手术的任何阶段遇到阻力，停止手术，只有明确产生阻力的原因后才可继续手术。

4. 对镍钛有过敏反应的患者可能因左心耳封堵器的植入而发生过敏反应。

5. 如果灭菌的包装打开或破损，禁止使用。

6. 本器械在出厂时进行了一次环氧乙烷灭菌，不得重新灭菌或重复使用，本器械为一次性使用。重新灭菌可能会灭菌不充分，也可能会导致故障损伤病人。

7. 本器械必须在有效期内使用，使用前应详细阅读说明书。使用前应仔细检查器械各个组件，若出现受损等异常现象，应立即停止使用。

8. 器械在进入人体之前应检查输送钢缆与封堵器的螺纹配合情况，螺纹配合圈数应大于等于 4 圈，若少于 4 圈则应更换器械。

9. 若封堵器进入输送鞘管中的推送力过大或无法推进，术者应更换封堵器或输送器。

10. 回收次数不超过五次。如仍无法达到合适效果，则需更换新器械。

11. 左心耳是薄壁结构。在接近左心耳以及放置封堵器时应小心谨慎。

12. 术中左心耳封堵器系统需充分排气，直到系统中没有空气为止。

13. 房间隔穿刺后，在整个手术期间对患者进行充分肝素化治疗，维持激活凝血时间 (ACT) 250 s 以上。

14. 植入封堵器时应在 X 线透视和超声心动图引导下进行。

15. 封堵器的选择应基于使用 X 线透视和超声心动图引导（推荐 TEE）在多个角度（即 0°、45°、90°、135°）获得的准确的 LAA 测量值。

16. 左心耳封堵器在植入过程中要评估其锚定位置，避免对回旋支造成影响。

17. 左心耳封堵器在释放前要充分牵拉以评估其锚定稳定性。

18. 术后应进行适当的药物治疗，详见“后处理”部分。

（三）注意事项

1. 本器械储存在常温、干燥的室内，保持环境清洁、通风良好、无腐蚀性气体。

2. 本器械不得通过其他方法灭菌。

3. 本器械不得接触有机溶剂。

4. 本器械运输时，严禁挤压、淋湿暴晒，搬运时小心轻放。

5. 本器械使用前发现任何疑问，可直接与代理商或生产厂家取得联系。

6. 左心耳封堵器的MRI相容性：左心耳封堵器经过非临床测试，在以下的条件进行MRI检查是安全的：

- 静磁场小于等于3T。
- 磁场梯度空间为小于等于720G/cm。
- 在最大全身特定平均吸收率（SAR）3W/KG下扫描15分钟。

7. 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。

8. 如果病人已经植入了除颤器（ICD）和探头，医生应非常谨慎。

9. 确信血管的大小对于选择的输送鞘管是充分的。

10. 如果植入左心耳封堵器后，在该植入点或附近进行消融手术时，医生应该非常谨慎。

11. 应该通过标准的介入心血管导管技术来使用本器械。

（四）禁忌证

左心耳封堵器系统禁止用于但不限于以下情况：

1. 不适合本器械规格规定的病人。
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. 对X射线有禁忌或不适合TEE（经食道超声）检查的病人。

5. 对镍钛过敏的病人。

6. 低卒中风险且低出血风险的患者。

7. 左心耳的解剖结构不适合植入封堵器的病人。

8. 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。

综合评价意见

本申报产品属于创新医疗器械（创新编号：CQTS1600175）。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 739 号）、《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第 4 号）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。

2022 年 11 月 4 日