

受理号：JQZ2100128

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：动脉导管未闭封堵器

产品英文（原文）名称：AMPLATZER Piccolo Occluder

产品管理类别：第三类

申请人名称：雅培医疗器械 Abbott Medical

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	9
综合评价意见	14

基本信息

一、申请人名称

雅培医疗器械 Abbott Medical

二、申请人住所

5050 Nathan Lane North Plymouth Minnesota 55442 USA

三、生产地址

5050 Nathan Lane North Plymouth Minnesota 55442 USA

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由封堵器和输送线组成。封堵器由镍钛合金丝编织而成，中间腰部连接两个固定圆盘。封堵器两端均带有铂/铱标记带，近端具有焊接到标记带的末端螺钉。产品经环氧乙烷灭菌，一次性使用。

(二) 产品适用范围

该产品用于对动脉导管未闭进行非外科手术闭合。由心脏病诊疗医师团队根据患者的病情共同评估使用。

(三) 型号/规格

9-PDAP-03-02-L、9-PDAP-03-04-L、9-PDAP-03-06-L、9-PDAP-04-02-L、9-PDAP-04-04-L、9-PDAP-04-06-L、9-PDAP-05-02-L、9-PDAP-05-04-L、9-PDAP-05-06-L。

(四) 工作原理

该产品可通过顺行（经静脉）或逆行（经动脉）入路途径植入，通过血管造影和/或超声心动图检查，确认PDA处的大小，并选择适合PDA的封堵器尺寸，使用导丝支撑路径，然后通过传送导管递送器械，在荧光透视和/或超声心动图下确认位置后，在靶部位释放。如果位置需要调整，可在释放之前重

新回收封堵器，并再次放置器械。

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1所示：

表1 产品技术要求研究摘要

序号	研究项目	验证结论
1	封堵器物理性能	合格
2	抗断裂性能	合格
3	送取力	合格
4	封堵器回收次数	合格
5	封堵器释放性能	合格
6	封堵器推动力	合格
7	微粒污染	合格
8	耐腐蚀	合格
9	无菌	合格
10	细菌内毒素	合格
11	环氧乙烷残留量	合格

2. 产品性能评价

产品性能评价包括产品有限元分析、耐久性、腐蚀性能、

封堵器与标记带分离力、传送导丝与封堵器分离力、稳固性、镍离子释放、输送导丝扭矩、柔顺性、MRI安全性等研究资料，结果表明产品符合设计输入要求。

(二) 生物相容性

该产品的包装组成中，封堵器为植入物，与循环血液接触超过30天，输送线与循环血液直接接触不超过24小时。其中，封堵器进行了细胞毒性、致敏、皮内反应、急性全身毒性、热原、血液相容性、遗传毒性、植入、亚急性/亚慢性毒性生物学评价；输送线进行了细胞毒性、致敏、皮内反应、急性全身毒性、热原、血液相容性生物学评价。

依据 GB/T 16886 系列标准和相关 FDA 指南的规定进行生物相容性评价，相关结果证明产品的材料、条件和工艺过程具有人体安全使用所需的生物相容性。

(三) 灭菌

该产品无菌状态提供，采用环氧乙烷灭菌。申请人提供了灭菌确认报告，结果表明无菌保证水平（SAL）可达到 10^{-6} ，环氧乙烷残留量等均符合规定的验收标准。该产品采用的灭菌周期确保了最终产品的洁净无菌。

(四) 产品有效期和包装

该产品货架有效期为5年。申请人提供了有效期验证报告，

报告显示，在相当于5年的加速老化后，产品设计符合要求。对产品的包装设计进行了评价，所有老化、热暴露和模拟使用处理均通过了验收标准。

(五) 动物研究

使用新生猪模型（2.3至2.5kg）来评价产品的操作、放置、急性封堵率以及在一定时间内保持PDA处闭合的能力。结果表明，所有器械成功输送并在PDA内展开。所有PDA在植入时成功封堵。在 7 ± 3 天、 30 ± 3 天和 90 ± 5 天再检查时，器械在其植入位置稳定，PDA保持封堵。使用导管回撤技术以及超声检查在整个器械上均未测量到明显的压差，证明固定盘没有堵塞肺动脉或主动脉内的血流。所有动物均存活至其指定的时间点。大体和微观病理学评价证明，所有器械均显示了正确放置、完全封堵并被内皮组织覆盖。产品符合用户需求和预期用途。

三、临床评价概述

申请人选取同品种路径进行临床评价，选择本公司已上市的前代产品动脉导管未闭封堵器（注册证编号：国械注进20183132560）作为同品种器械。申报产品与同品种器械在封堵器尺寸及形状、结构组成、适用人群上存在差异。针对差异，申请人提交了申报产品的境外临床试验数据。临床试验为多中心单组研究设计，共包含两个研究：IDE研究（50例）与CAP

队列研究（150例）。

临床试验的主要有效性评价指标为动脉导管有效闭合率，有效闭合的定义为术后6个月经胸超声心动图评估为0级（无）或1级（轻微）分流。主要安全性指标为180天内主要并发症发生率（与器械或手术相关且能导致死亡、威胁生命、持续或严重残疾/丧失能力或由外科医生在全身麻醉下进行的重大开放性外科手术的不良事件）。次要评价指标为术后6个月左肺动脉或主动脉的严重梗阻率（左肺动脉严重梗阻定义为肺灌注扫描测定流至左肺的血流不到30%，或肺灌注扫描不可用时，通过超声心动图测定的左肺动脉峰值即时压差 $\geq 35\text{mmHg}$ ；主动脉严重梗阻定义为通过侵入性主动脉导管插入术在主动脉峡中测得的压差 $\geq 20\text{mmHg}$ ，或在侵入性主动脉导管插入不可用时，通过超声心动图在主动脉峡中测得的平均压差 $\geq 20\text{mmHg}$ ）；植入成功率；重大和轻微并发症；全因死亡率。安全性评价指标为不良事件和严重不良事件发生率。

其IDE临床试验结果显示临床机构评估的动脉导管有效闭合率为100.00%，95%置信区间〔97.26%，100.00%〕，超声核心实验室评估的动脉导管有效闭合率为100.00%，95%置信区间〔97.08%，100.00%〕180天内主要并发症发生率为0.00%，95%置信区间〔0.74%，6.78%〕，术后6个月左肺动脉或主动

脉的严重梗阻率为2.40%，植入成功率为92.00%，未发生死亡，不良事件发生率为18%，严重不良事件发生率为4%。

其CAP临床试验结果显示临床机构评估的动脉导管有效闭合率为99.20%，95%置信区间〔97.26%，100.00%〕；超声核心实验室评估动脉导管有效闭合率为99.20%，95%置信区间〔97.08%，100.00%〕。180天内主要并发症发生率为2.80%，95%置信区间〔0.74%，6.78%〕。术后6个月左肺动脉或主动脉的严重梗阻率为0.00%，植入成功率为96.70%，死亡9例，不良事件发生率为11.30%，严重不良事件发生率为10.00%。

综上，临床评价资料符合审评要求。建议申请人上市后对使用的患者（体重<3kg）开展跟踪随访，并提交12、24、36个月的安全有效性数据，包括但不限于动脉导管有效闭合率、并发症发生情况、植入成功率、全因死亡率等。

四、产品受益风险判定

该产品采用改良植入技术，用于治疗极低出生体重的PDA患儿。申请人对该产品进行了风险分析，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，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，在说明书中提示以下信息：

（一）产品适用范围

该产品用于对动脉导管未闭进行非外科手术闭合。由先心病诊疗医师团队根据患者的病情共同评估使用。

(二) 警告及注意事项

1. 警告

(1) 如果无菌包装已打开或破损，请勿使用器械。

(2) 请在产品包装标签上印制的到期月最后一天之前（含到期月最后一天）使用器械。

(3) 此器械已经过环氧乙烷灭菌处理，并且只限一次性使用。请勿重复使用此器械或重复对此器械灭菌。若尝试重复对此器械灭菌，可能会导致器械故障、灭菌不充分或病人受伤害。

(4) 对镍过敏的病人使用此器械会引起过敏反应。

(5) 做好准备应对需要取出此器械的情况。准备工作包括穿好经导管圈套套件以及安排现场外科医生。

(6) 取出栓塞器械。除非在导管内完全重新捕获栓塞封堵器，否则请勿通过心脏内结构取出该封堵器。

(7) 准确测量导管对于选择正确的封堵器尺寸至关重要。

(8) 如果固定圆盘刺入肺动脉或主动脉中，或者，如果封堵器的位置不稳定，请勿将封堵器从输送线中移除。

(9) 目前尚未对年龄大于18岁的患者使用本装置进行研究。

(10) 对于体重小于2Kg的患者，建议使用顺行经静脉方法递送器械，尽量避免动脉穿刺。

(11) 对器械使用者应进行严格训练。

2. 注意事项

(1) 此产品仅限接受过标准经导管技术培训的医生使用。确定适合在哪些病人的治疗过程中使用此器械。

(2) 如果需要在¹使用此器械之前、过程中和/或之后使用抗凝血剂或抗血小板药物，医生应进行临床判断。

(3) 除非病人存在重大出血风险并且无法进行抗凝，否则在放置器械前，病人的活化凝血时间 (ACT) 应在 200 秒以上。

(4) 可以通过顺行（静脉）或逆行（动脉）方法递送器械。然而，对于体重不超过2kg的小婴儿，应使用顺行（静脉）方法递送器械，因为小婴儿发生动脉损伤的风险更大。

(5) 在特定人群中²使用

- 孕期—最大限度减少胎儿和孕妇受到的辐射。
- 哺乳期妇女—对于乳汁中存在的浸出物，尚未进行定量评估。

(6) 存放在干燥处。

(7) 请勿在递送导管中注入造影剂。

(8) MR Conditional

非临床检测发现，器械为 MR Conditional。在以下条件下放置好器械后，可以立即对植入此器械的病人进行安全扫描：

- 静磁场不超过3特斯拉。
- 空间梯度磁场不超过720G/cm。
- 扫描15分钟时，MR系统报告的平均全身比吸收率(SAR)最大值为3W/kg。

在检测期间，使用传输/接收体线圈在3特斯拉的MR系统中扫描15分钟时，MR系统报告的平均全身比吸收率(SAR)最大值为3W/kg。

如果相关区域正是或很接近器械所在区域，可能会降低MR图像的质量。因此，可能需要优化MR成像参数以补偿因此器械的存在而产生的影响。

(三) 禁忌证

产品禁忌用于具有以下情况的患者：

1. 治疗时体重<700克
2. 治疗时年龄<3天
3. 主动脉缩窄
4. 左肺动脉狭窄

5. 由于肺动脉高压，心输出量依赖于通过PDA的右向左分流
6. 具有可能会影响植入治疗过程的心内血栓
7. 植入时发生需要治疗的活动性感染
8. PDA长度小于3mm的患者
9. 最狭窄部分的PDA直径超过4mm的患者

综合评价意见

本申报产品属于优先审批医疗器械。申请人的注册申报材料符合现行要求，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 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 10 月 14 日