

受理号：JQZ2200010

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：混合闭环胰岛素输注系统

产品英文名称：Hybrid Closed Loop Insulin Delivery System

产品管理类别：第三类

申请人名称：美敦力泌力美公司 Medtronic MiniMed

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.....	15
综合评价意见.....	17

基本信息

一、申请人名称

美敦力泌力美公司 Medtronic MiniMed

二、申请人住所

18000 Devonshire Street, Northridge, CA 91325 USA

三、生产地址

生产地址 1: Medtronic Puerto Rico Operations Co.
Road 31, KM 24, HM 4, Ceiba Norte Industrial
Park, Juncos, PR 00777

生产地址 2: IntriCon Corporation Grey Fox
1275 Grey Fox Road Arden Hills Minnesota
55112

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

本产品由胰岛素泵套件、发送器套件和葡萄糖传感器组成。

(二) 产品适用范围

可持续向 14 岁及以上 1 型糖尿病患者体内输注基础量胰岛素（用户可选速率）与胰岛素大剂量输注（用户可选剂量），混合闭环胰岛素输注系统包含安全防护技术，其可设定为根据持续葡萄糖监测自动调整基础率胰岛素的输注，并当传感器值低于或预测将低于预设的阈值时暂停胰岛素的输注。

(三) 型号/规格

MiniMed 670G BLE

(四) 工作原理

混合闭环胰岛素输注系统具有手动和自动两种模式。在手动模式下，针对基础率输注，提供低血糖阈值暂停和达到低血糖阈值前暂停功能。自动模式下，软件可通过混合闭环算法自动控制基础率胰岛素的输注，使患者血糖稳定在目标范围内。算法模型利用患者持续葡萄糖数据，胰岛素泵历史数据，结合药代动力学模型计算出限制前的基础率计量。算法同时配置了多种安全保护

机制，如传感器完整性检查、模型管理器检查、数据漏传检查、最大/最小胰岛素输注超时检查等，判断限制前的基础率计量是否合适，从而进一步确保自动输注的安全性。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

申请人参考《持续葡萄糖监测系统技术审查指导原则》制定了葡萄糖传感器相关性能要求。胰岛素主要性能包括参数设置、输注准确度；系统主要性能指标包括软件功能、提示功能、警报功能、网络安全、电气安全、电磁兼容等要求。针对以上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。

申请人同时提交了生理闭环控制、人因可用性、射频的研究资料。

(二) 生物相容性

该产品中葡萄糖传感器电极与皮下组织持久接触；导引针与皮下组织短期接触；传感器外壳、胰岛素泵外壳、发送器外壳和葡萄糖传感器粘贴片、传感器助针器外壳与皮肤持久接触。申请人依据 GB/T 16886.1 标准附录表 A.1 进行判定并完成了生物学评价，生物相容性风险可接受。

(三) 灭菌

该产品中仅葡萄糖传感器以无菌状态提供，由生产企业进行电子束灭菌。申请人提供了灭菌确认报告，证明产品无菌保证水平为 10^{-6} 。

(四) 产品有效期和包装

申报产品中仅葡萄糖传感器为无菌包装。葡萄糖传感器货架寿命为 12 个月，通过加速和实时老化测试确定。胰岛素的货架有效期为自电池生产之后的小于或等于 42 个月，通过实时老化测试确定；发送器的货架有效期为 6 个月，通过电池容量测试确定。

葡萄糖传感器的使用期限为 7 天，胰岛素泵使用期限为 4 年。发送器、充电器、助针器、检测器的使用期限为 12 个月，通过加速老化测试、可靠性测试、模拟测试、电池循环测试和连接循环测试等方法确定产品使用期限。

申请人提供了无菌初包装的确认资料，同时提交了产品运输包装验证报告，证实包装完整性符合设计要求。

(五) 动物研究

在自动模式下对早期版本的系统控制算法进行动物试验。申请人使用动物犬进行动物研究，以评估闭环系统（自动模式）的安全性，初步论证了使用此系统进行人体临床研究的可行性。

(六) 软件研究

该产品软件安全性级别为 C 级,胰岛素泵软件发布版本为 5,完整版本 5.3D,发送器软件发布版本为 1,完整版本 1.0A。申请人提交了相应级别的软件描述文档和软件版本命名规则真实性声明,证实该产品软件设计开发过程规范可控,综合剩余风险均可接受。

申请人提交了网络安全描述文档,证明该产品现有网络安全风险可控,已建立网络安全应急响应预案。

(七) 有源设备安全性指标

该产品符合以下安全性标准要求:

GB 9706.1-2007《医用电气设备 第 1 部分:安全通用要求》

GB9706.27-2005《医用电气设备 第 2-24 部分:输液泵和输液控制器安全专用要求》

YY 0505-2012《医用电气设备第 1-2 部分安全通用要求并列标准电磁兼容要求和试验》

YY0709-2009《医用电气设备第 1-8 部分:安全通用要求并列标准:通用要求,医用电气设备和医用电气系统中报警系统的测试和指南》

申请人提交了相应检测报告,证明该产品符合上述标准要求。

三、临床评价概述

申请人选取临床试验路径开展临床评价，包括境内及境外临床试验。

(一) 境外临床试验：境外临床试验为前瞻性、多中心、单组目标值法设计，临床试验分为家庭住宿期间的研究期及酒店住宿期间的研究期，研究期为 3 个月。

家庭住宿期间的研究期评价指标包括糖化血红蛋白 (HbA1c) 从基线到研究结束的平均变化；胰岛素每日总剂量 (TDD) 和体重 (kg) 从基线到研究结束的变化；闭环占用时间与开环占用时间；不同范围传感器葡萄糖 (SG) ($SG \leq 50$ 、60、70mg/dL, $SG 71$ mg/dL 180mg/dL, $SG > 180$ 、250、300、350mg/dL) 占用的时间；(SG 的 %) 高血糖值范围内 (传感器葡萄糖 (SG) > 180 、250、300、350mg/dL) 的事件数量、曲线下事件面积 (AUC) 和占用时间；低血糖值范围内 ($SG \leq 50$ 、60、70mg/dL) 的事件数量、AUC 和占用时间。

酒店住宿期间的研究期评价指标包括不同葡萄糖范围 (葡萄糖 ≤ 50 、60、70mg/dL, 葡萄糖 71mg/dL-180mg/dL, 葡萄糖 > 180 、250、300、350mg/dL) 占用的时间；高血糖范围内 (葡萄糖 ≥ 180 、250、300、350 mg/dL) 的事件数量、AUC 和占用时间；低血糖范围内 (葡萄糖 ≤ 50 、60、和 70 mg/dL) 的事件数量、AUC 和占用时间。

安全性评价内容包括严重不良事件、严重器械不良事件、非预期器械不良反应、重度低血糖的发生率、糖尿病酮症酸中毒（DKA）发生率。

共有 129 例（在 14 岁以上）受试者参加了研究，126 例受试者进入导入期，共有 123 例受试者完成了研究阶段。

临床试验结果显示 HbA1c 从基线 7.4 ± 0.91 降至研究结束时的 6.9 ± 0.61 ；与使用手动模式的导入期相比，在使用自动模式的研究期内，SG 目标范围（3.9 mmol/L 至 10 mmol/L）内数值百分比更高；随着目标范围内时间的改善，SG 处于 ≤ 2.8 mmol/L 和 ≤ 3.9 mmol/L 范围内数值百分比分别减少了 0.6% 和 3.3%；与使用手动模式的导入期相比，使用自动模式的研究期内的日内标准差和日内变异系数均有所降低；受试者在 99% 的时间内佩戴了探头；在运动过程中使用试验器械未导致额外的低血糖；在 124 例患者超过 12389 患者日的治疗中，未报告非预期器械不良反应、糖尿病酮症酸中毒、重度低血糖事件。

试验过程中发生了 4 例严重不良事件，均与研究器械无关，发生了 150 例不良事件，其中 29（19%）例被归类为与器械相关，包括血糖事件（高血糖、重度高血糖）和刺激（皮肤刺激、传感器部位刺激、红疹、瘙痒）；4 例（3%）不良事件被归类为与手术相关，包括血栓性静脉炎、疼痛、刺激/瘀伤等；报告了 24 例

重度高血糖事件（在定义为葡萄糖浓度 $> 300 \text{ mg/dL}$ 及血酮 $> 0.6\text{mmol/L}$ 或伴有恶心、呕吐或腹痛症状）。

（二）境内临床试验为前瞻性、多中心、单组目标值法设计，临床试验分为导入期（14 天）和研究期（30 天）。主要评价指标为目标范围内时间的 SG 的%， $3.9 \text{ mmol/L} \leq \text{SG} \leq 10 \text{ mmol/L}$ ，估计从导入期至研究期的目标范围内时间的总体平均变化，并利用简单优效性配对检验进行比较，显著性水平为 0.025（单侧）。次要评价指标包括低血糖范围内时间（SG 的%）为 $\text{SG} < 3.9 \text{ mmol/L}$ 、 3.3 mmol/L 和 3.0 mmol/L ；高血糖范围内时间（SG 的%）：为 $\text{SG} > 10 \text{ mmol/L}$ 、 13.9 mmol/L 和 19.4 mmol/L ；葡萄糖变化 SG 标准差（SD）和葡萄糖变异系数（CV）；胰岛素每日总剂量（TDD）和体重从基线到研究结束的变化；自动模式（HCL）所用时间与手动模式（开环）所用时间对比；按 HbA1c 范围（ $<7\%$ 、 $7-7.5\%$ 、 $7.5-8\%$ 、 $>8\%$ ）分层目标范围内时间（SG 的%） $3.9 \text{ mmol/L} \leq \text{SG} \leq 10 \text{ mmol/L}$ 、低血糖范围内时间（SG 的%） $\text{SG} < 3.9 \text{ mmol/L}$ 、 3.3 mmol/L 和 3.0 mmol/L 、高血糖范围内时间（SG 的%）： $\text{SG} > 10 \text{ mmol/L}$ 、 13.9 mmol/L 和 19.4 mmol/L 。

安全性指标包括不良事件、严重低血糖发生率、严重高血糖发生率、糖尿病酮症酸中毒的发生率等。

该研究入组了 74 名受试者，完成研究期的青少年（14-17 岁）

与成人的比例约为 1:5。患者中有 57 例纳入符合方案分析集。

临床试验结果显示研究处于目标范围内（3.9 mmol/L-10 mmol/L）传感器葡萄糖读数的平均百分比增加（5.6%）；低于目标范围内传感器葡萄糖读数的平均百分比下降（-2.5%）；研究期间传感器葡萄糖的标准差降低（-4.9%）；研究期间传感器葡萄糖的变异系数降低（-3.7%）；分层分析时研究期间每个基线 HbA1c 范围的受试者处于目标范围内的传感器葡萄糖读数平均百分比都有所增加；在基线 HbA1c < 7% 的受试者中，增加了 1.7%；在基线 HbA1c 介于 7<7.5% 之间的受试者中，增加了 4.7%；在基线 HbA1c 介于 7.5-8% 之间的受试者中，增加了 7.5% 在基线 HbA1c > 8% 的受试者中，增加了 16.1%。

未报告严重不良事件、严重器械不良事件、严重低血糖事件、非预期器械不良反应（UADE）、糖尿病酮症酸中毒。试验过程中发生了 3 例严重高血糖事件，其中 2 例与研究器械相关。

（三）此外，针对本次申报产品中低血糖前暂停功能，申请人提供了包括前代产品在境外进行的 3 项临床试验数据。

1. 试验设计为随机、交叉对照研究，入组 50 例 1 型糖尿病的受试者，其中 4 例年龄为 16-17 岁。评估了 LGS ON（低血糖时暂停开启）期与 LGS OFF（低血糖时暂停关闭）期低血糖严重程度和持续时间的治疗差异。主要评价指标为比较是评价诱导低血

糖的持续时间 (min) 和严重程度 (mg/dL)。次要评价指标包括低血糖 AUC (血糖 <60 mg/dL)、低血糖 AUC (血糖 <70 mg/dL)、高血糖 AUC (血糖 >180 mg/dL); 根据水平 <90 mg/dL 时葡萄糖值测量的传感器葡萄糖值的准确度; 受试者达到血糖 <70 mg/dL 的目标范围后 4 小时的末次血糖读数, 因低葡萄糖 (<50 mg/dL) 或高葡萄糖 (>300 mg/dL) 终止研究的次数, LGS 功能激活的真阳性、假阳性或假阴性的发生率。安全性评价指标主要为不良事件等。

该临床试验结果显示, 与 LGS OFF 期相比, LGS ON 期与运动诱导低血糖的持续时间和严重程度显著减少相关; 平均持续时间分别为 138.5 分钟 (LGS ON) 和 170.7 分钟 (LGS OFF); 平均严重程度为 10.5 (LGS ON 期) 和 12.5 mg/dL (LGS OFF 期); 平均绝对严重程度为 59.5 mg/dL (LGS ON 期) 和 57.6 mg/dL (LGS OFF 期); 在 LGS ON 期间, 当血糖 <60 mg/dL 时, 低血糖 AUC (使用对数图) 的平均值为 2.5; 在 LGS OFF 期间, 当血糖 <60 mg/dL 时, 低血糖 AUC (使用对数图) 的平均值为 3.6。在 LGS ON 期间, 当血糖 <70 mg/dL 时, 低血糖 AUC (使用对数图) 的平均值为 6.1。在 LGS OFF 期间, 当血糖 <70 mg/dL 时, 低血糖 AUC (使用对数图) 的平均值为 6.7。在 40-90 mg/dL 的范围内, 配对血糖与传感器值在 20%、30% 和 40% 范围内的一致性分别为

80.0%、94.5%和 97.7%。Clarke 误差网格分析导致 88.7%的配对传感器点位于 A+B 区（72.5%位于 A 区，16.2%位于 B 区）。其他误差网格分析为类似的准确度。40-90 mg/dL 范围内的总平均 ARD 为 12.5%（标准偏差[SD], 9.8%），中位 ARD 为 11.1%。40-400 mg/dL 范围内的总平均 ARD 为 16.4%（标准偏差[SD], 13.6%），中位 ARD 为 13.2%）。试验期间发生 17 次血糖水平 <50 mg/dL，没有发生血糖水平 >300 mg/dL。+30 分钟的正确报警率（包括阈值和预测报警）在 70 mg/dL 时为 77.0%，在 250 mg/dL 时为 87.5%。

安全性结果显示 25 例器械性能问题，其中 24 例与血糖传感器有关，1 例问题与泵有关，7 例无法校准，4 例无法正确连接和初始化，7 例插入不当，3 例传感器脱落，4 例其他性能问题。共发生了 29 例不良事件，25 例事件的严重程度为轻度，4 例为中度。无严重不良事件或非预期器械不良反应。在 29 例不良事件中，6 例与研究流程相关，2 例与研究器械相关，1 例与器械和流程均相关。

2.该试验设计为随机对照研究，入组低血糖暂停（LGS 组）121 例和无 LGS 功能组 126 例受试者，主要有效性终点为 AUC，用于验证自动胰岛素输注暂停（LGS 开启）功能可减少夜间低血糖。主要安全性终点为 HbA1c 从随机化到治疗期结束的变化，用于验证 LGS 开启不会导致不可接受的血糖控制恶化。安全性

评价内容为不良事件等。

该临床试验结果显示使用 LGS 功能不会导致血糖恶化,基于探头血糖值小于或等于 65 mg/dL 的夜间低血糖事件的 AUC, 两组之间的平均 AUC 差异 (LGS -无 LGS 功能) 为-588, 结果表明夜间低血糖事件 AUC 降低。安全性结果显示在研究过程中发生了 8 例严重低血糖事件, 研究期间未发生受试者死亡、非预期器械不良反应、糖尿病酮症酸中毒。

3.该试验设计为单组研究, 纳入 68 位受试者 (14 岁以上)。

有效性指标包括:低血糖预防比率、预测低血糖管理(PLGM)性能。低血糖事件定义为在临床门诊流程中出现 2 个或更多连续血糖 $\leq 65\text{mg/dL}$ 、 $\leq 60\text{mg/dL}$ 或 $\leq 55\text{mg/dL}$ 。无低血糖事件发生率被定义为没有发生低血糖的实验数量 / 实验总数量。安全性评价指标包括严重不良事件、非预期不良器械反应、重度低血糖的发生率、糖尿病酮症酸中毒发生率、在临床门诊流程中的挽救事件。

试验结果显示 PLGM 激活时, 血糖 $\leq 65\text{mg/dL}$ 时, 无低血糖事件发生率 60.29 % (41 / 68)、低血糖事件发生率 39.71 % (27 / 68); 血糖 $\leq 60\text{mg/dL}$ 时, 无低血糖事件发生率 67.65 % (46 / 68)、低血糖事件发生率 32.35 % (22 / 68); 血糖 $\leq 55\text{mg/dL}$ 时, 无低血糖事件发生率 80.88 % (55 / 68)、低血糖事件发生率 19.12 % (13 / 68)。PLGM 激活时的平均葡萄糖浓度为 101.25 mg / dL, 使用

PLGM 功能时变化方向远离低血糖。PLGM 激活后 6 小时的平均葡萄糖水平为 151.94mg / dL。

安全性结果显示共发生 5 例不良事件，其中 4 例不良事件既不是器械相关也不是手术相关，1 例不良事件与手术相关，无糖尿病酮症酸中毒报告、重度低血糖报告无受试者死亡报告无严重不良事件、无严重不良器械反应、无非预期不良器械反应。

此外,申报产品组成中的葡萄糖传感器 (MMT-7020)、传感器助针器 (MMT-7512)、充电器 (MMT-7715)、检测器 (MMT-7736L)为已上市产品持续葡萄糖检测系统 (国械注进 20203070391) 中的组成部件。

综上，临床评价资料符合审评要求。

四、产品受益风险判定

(一) 受益评估

申报产品主要受益为：可持续向 14 岁及以上 1 型糖尿病患者体内输注基础量胰岛素（用户可选速率）与胰岛素大剂量输注（用户可选剂量），混合闭环胰岛素输注系统包含安全防护技术，其可设定为根据持续葡萄糖监测自动调整基础率胰岛素的输注，并当传感器值低于或预测将低于预设的阈值时暂停胰岛素的输注。

(二) 风险评估

该产品临床主要风险包括：1、自动胰岛素输注计量不准确导致的风险。产品在某些非预期的情况下，如因持续葡萄糖检测模块读数不准确、数据漏传、胰岛素泵或输注管路相关的机械或电气故障导致输注计量不准确。通过葡萄糖传感器完整性检查、低血糖/高血糖强制性报警、遗漏传输报警等保护措施得以缓解。2、用户使用不规范导致的风险。用户未按说明书提示进行操作、将产品放置于不适宜的存储环境、佩戴方式不正确、属于禁忌症提及人群、接受与产品不兼容的医疗检查等,都可能导致葡萄糖读数不准确或胰岛素输注不准确的风险。3、有些个人可能出现传感器部位刺激与皮肤刺激问题。以上风险及相关警示、注意事项等在说明书中进行相关信息提示。

(三) 受益-风险的确定

综上，申请人对目前已知及可预测风险采取了风险控制措施，经分析，用户按照使用说明书使用产品，在正常使用条件下本产品可达到预期性能。

经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品上市带来的受益大于风险，综合剩余风险可接受。

综合评价意见

申请人申请进口第三类医疗器械产品注册，该产品属于按照《创新医疗器械特别审查程序》审批项目，创新审查受理号CQTS1800186。申请人注册申报资料齐全，符合要求。

依据《医疗器械监督管理条例》(国务院令第 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，技术审评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。

2023 年 2 月 23 日