

受理号：JQZ2200316

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：植入式脑深部刺激电极

产品英文名称：Implantable Deep Brain Stimulation
Directional Lead

产品管理类别：第三类

申请人名称：Medtronic Inc. 美敦力公司

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..... | 6 |
| 三、 临床评价概述..... | 8 |
| 四、 产品受益风险判定..... | 10 |
| 综合评价意见..... | 12 |

基本信息

一、申请人名称

Medtronic Inc.

美敦力公司

二、申请人住所

710 Medtronic Parkway Minneapolis, MN 55432 USA

三、生产地址

1. Rd. 149, Km. 56.3, Call Box 6001, Villalba, PR 00766,
USA;

2. 7000 Central Ave., N.E. Minneapolis, MN 55432 USA

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由方向性电极，钢丝（预先插入电极导线中），电极帽和扭矩扳手组成。单独包装的备件（型号：B31020）由电极帽和扭矩扳手组成。

(二) 产品适用范围

该产品与适配的植入式神经刺激器及延伸导线配合使用，用于帕金森氏病、震颤、癫痫和肌张力障碍的辅助治疗。

帕金森氏病：用于对双侧刺激苍白球内侧核（GPI）或丘脑底核（STN）进行刺激，用于减少用药物不能充分控制的晚期左旋多巴反应性帕金森氏病的某些症状。

震颤：用于对单侧丘脑腹中间核（Vim）进行刺激，用于抑制上肢震颤，用于被诊断患有原发性震颤或药物无法充分控制的帕金森震颤的病人，这里震颤构成明显的功能性残疾。

癫痫：用于对双侧刺激丘脑前核（ANT）进行刺激，用于辅助治疗，能够降低被诊断为部分发作性、伴随继发或无继发全身性发作的 18 岁或以上癫痫患者（抗癫痫药物疗效不佳）的

发病频率。

肌张力障碍：用于对单侧或者双侧刺激苍白球内侧核(GPi)或丘脑底核(STN)进行刺激，可用于辅助治疗7岁及以上患者的慢性、难治性(3种或以上药物治疗无效)原发性肌张力障碍，包括全身性和节段性肌张力障碍、偏身肌张力障碍和颈部肌张力障碍(斜颈)。

该电极和延伸导线、植入式神经刺激器构成的植入式神经刺激系统属于磁共振环境条件安全医疗器械。在规定的条件下，以及保证对患者和植入设备采取了特殊保护措施的前提下，患者可接受临床1.5T和3.0T场强的磁共振成像检查。关于磁共振成像检查的具体要求详见产品说明书。

(三) 型号/规格

表 1 产品型号规格

| 型号 | 规格 | 产品描述 |
|--------|-----------|-----------------------------------|
| B33005 | B3300533 | 长度 33cm; 电极间距 0.5mm |
| | B3300542 | 长度 42cm; 电极间距 0.5mm |
| | B3300533M | 长度 33cm; 电极间距 0.5mm; M 指该型号带有两侧标记 |
| | B3300542M | 长度 42cm; 电极间距 0.5mm; M 指该型号带有两侧标记 |
| B33015 | B3301533 | 长度 33cm; 电极间距 1.5mm |
| | B3301542 | 长度 42cm; 电极间距 1.5mm |
| | B3301533M | 长度 33cm; 电极间距 1.5mm; M 指该型号带有两侧标记 |

| | | |
|--|-----------|-----------------------------------|
| | B3301542M | 长度 42cm; 电极间距 1.5mm; M 指该型号带有两侧标记 |
|--|-----------|-----------------------------------|

(四) 工作原理

刺激电极与植入式神经刺激器、延伸导线组成植入式脑深部刺激系统。通过延伸导线和电极导线将神经刺激器所产生的电脉冲输送到大脑深部的靶点部位来提供治疗。此外,该电极导线具有 1-3-3-1 型电极设计,通过开启关闭特定分段电极,可实现偏离电极轴向的刺激调整。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

该产品性能指标包括产品外观要求,物理尺寸,电极导线电特性,电极导线绝缘性,电极导线可探测性,附件钢丝及扭矩扳手的物理尺寸、力学试验及耐腐蚀,电极帽的物理尺寸及插拔力和保持力试验,产品的无菌,环氧乙烷残留量,细菌内毒素,化学性能要求,有源植入式医疗器械通用要求、植入式神经刺激器专用要求等。申请人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。

针对申报产品的磁共振条件安全,申请人提交了磁共振条件安全的研究资料,证明了在特定条件下进行磁共振扫描的安全性。

针对申报产品的方向性刺激，申请人提交了验证和确认测试、仿真建模和动物试验研究，证明了方向性刺激的功能性和安全性符合设计要求。

(二) 生物相容性

该产品电极导线为与组织持久接触产品，电极帽为与组织长期接触产品。申请人依据 GB/T 16886.1 标准要求开展了生物学评价，证实该产品生物相容性风险可接受。

(三) 灭菌

电极与单独包装的备件均以无菌状态提供，由制造商灭菌，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 μ g/g。

(四) 产品有效期和包装

申请人提供了有效期研究资料，通过加速和实时老化试验确定产品有效期。电极与单独包装的备件货架有效期均为 24 个月。

申请人提供了无菌包装确认资料，证实无菌屏障可以在有效期内保持完整性，同时提供了运输包装研究资料，证实包装符合设计要求。

(五) 动物研究

申请人采用实验动物羊开展了长期动物试验。在羊体内植入申报产品及前代产品，对比了不同刺激模式下的组织反应。研究表明，产品的安全性与前代产品在电极-脑接触组织的反应无明显差异。产品的安全性和稳定性能满足临床使用要求。

(六) 有源设备安全性指标

该产品符合以下安全标准要求：

GB 16174.1-2015 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信息的通用要求

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

申请人选择同品种路径进行临床评价，选择同一企业已上市的产品为同品种产品（国械注进 20163122970），与同品种产品相比，申报产品与同品种产品相比，电极结构由 1-1-1-1 变为 1-3-3-1 的分段结构配置，宣称实现环形刺激模式和开启部分分段电极的离轴刺激模式。

针对差异性申请人提供 FE 模型明确申报产品的电位分布、VNA 模型明确申报产品的神经激活体积和径向延伸长度，以及动物试验进一步确认申报产品和同品种产品慢性刺激后脑组织反应。

申报产品同时增加了肌张力障碍和癫痫的适应症，针对增加癫痫适用范围，申请人提供了境外临床试验数据。该研究是一项多中心、前瞻性、随机、双盲、平行对照研究，共计对 109 例受试者进行随机，试验组 54 例，假刺激对照组 55 例，105 例患者进入了长期随访。研究的主要目标为证明试验组癫痫发作率的降低程度大于对照组。研究结果显示，在设盲阶段，试验组的癫痫发作较对照组显著减少了 17% ($p=0.045$)，达到了研究的主要终点。术后 7 年时的癫痫发作中位数与基线相比降低 75% ($n=50$)，癫痫发作缓解率达 74% ($n=50$)，提示患者癫痫发作率持续降低、癫痫发作缓解率持续改善。安全性方面，该研究累积了长达 7 年的随访数据，未发生非预期器械不良反应。整个研究期间发生了 7 例死亡，经治疗医生、临床事件委员会/独立的数据监测委员会判定，均与器械或治疗无关。

针对增加肌张力障碍适用范围，申请人提供了境外研究者发起的随机对照临床研究数据、等同器械肌张力障碍相关临床文献、美敦力上市后监督登记研究 (PSR) 数据、以及国内外专家共识作为综合性支持证据。其中，研究者发起的临床研究是一项随机、双盲、多中心研究，共纳入 40 例患者均植入了美敦力 Aactiva DBS 系统治疗肌张力障碍，对照组患者前 3 个月刺激幅度设置为 0 伏。治疗在 3 个月后揭盲。此后所有患者均完成

了 6 个月的有效神经刺激治疗，38 例患者参与研究扩展接受长达 5 年的年度随访访视。研究结果显示，随机分组后 3 个月，神经刺激组的平均 (\pm SD) BFMDRS 运动评分相对于基线的变化 (-15.8 ± 14.1 分) 明显大于假刺激组 (-1.4 ± 3.8 分, $P<0.001$)。在长期扩展阶段，ITT 集所有患者的 BFMDRS 运动评分较基线仍均有所改善 ($p<0.0001$)。

综上，申报产品的临床评价资料符合注册申报要求。

四、产品受益风险判定

(一) 产品受益

该产品与适配的植入式神经刺激器及延伸导线配合使用，用于帕金森氏病、震颤、癫痫和肌张力障碍的辅助治疗。

该电极和延伸导线、植入式神经刺激器构成的植入式神经刺激系统属于磁共振环境条件安全医疗器械。在规定的条件下，以及保证对患者和植入设备采取了特殊保护措施的前提下，患者可接受临床 1.5T 和 3.0T 场强的磁共振成像检查。关于磁共振成像检查的具体要求详见产品说明书。

(二) 产品风险

该产品的主要风险包括但不限于：

1. 与电极植入、取出或翻修手术有关的风险（潜在不良事件），如：立即颅内出血或脑梗死，可能是症状性的，或可能导

致暂时性或永久性神经系统损伤或死亡；通过术后影像学检查发现与 DBS 电极导线植入物有关的无症状性颅内出血或局部缺血；与麻醉相关的并发症，包括过敏反应、低血压、恶心和呕吐、头痛和其他症状等潜在的不良事件等。

2.电极植入后的风险（潜在不良事件），如：迟发性颅内出血或脑梗死，可能是症状性的，或可能导致暂时性或永久性神经损伤或死亡；切口/手术部位的并发症，包括炎症、不愈合、伤口裂开、暂时性或持续性疼痛、血清肿或血肿；可能导致败血症的切口/手术部位感染等。

相关产品风险与同类植入式脑深部神经刺激电极相同。通过设计、防护措施、信息提示等方法进行风险控制，并在说明书中予以提示。

（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，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

注册申请人申请进口第三类医疗器械注册，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与配套规章，经对申请人提交的注册申报资料进行系统评价，申报产品符合安全性、有效性的要求，符合现有认知水平，建议准予注册。

2024 年 1 月 18 日