

受理号：JQZ2300528

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：植入式脑深部神经刺激电极

产品英文名称：DBS Directional Lead

产品管理类别：第三类

申请人名称：波士顿科学神经调控公司

Boston Scientific Neuromodulation Corporation

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	10
综合评价意见	12

基本信息

一、申请人名称

波士顿科学神经调控公司

Boston Scientific Neuromodulation Corporation

二、申请人住所

25155 Rye Canyon Loop, Valencia CA 91355, USA

三、生产地址

见附录1

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

该产品由含辅助工具的电极（DB-2202-30，DB-2202-45）和单独包装的工具组成，单独包装的工具包括：颅孔电极锁盖（DB-4600-C）、颅孔电极锁盖补充工具包（DB-4605-C）、电极补充工具包（DB-2500-C）、隧道工具（DB-4252、DB-4254）、扭矩扳手（SC-4275）和连接电缆（DB-4120-08）。

(二) 产品适用范围

该产品与适配的植入式脑深部神经刺激器、延伸导线联合使用，用于传导电刺激脉冲，对双侧丘脑底核（STN）进行刺激，用于药物不能有效控制的中期及晚期左旋多巴反应性帕金森病的某些症状的辅助治疗；对双侧苍白球内侧部（GPi）进行刺激，用于药物不能有效控制的晚期左旋多巴反应性帕金森病的某些症状的辅助治疗。该产品与适配的神经刺激器、延伸导线构成的植入式脑深部神经电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

DB-2202-30、DB-2202-45

(四) 工作原理

该产品与植入式脑深部神经刺激器和延伸导线联合使用，植入式脑深部神经刺激器通过延伸导线和本产品将其所产生的电脉冲输送到大脑深部的靶点部位实现辅助治疗。本产品具有1-3-3-1 形状设计，可通过开启关闭调节特定分段电极实现方向性电刺激。

二、临床前研究概述

(一) 产品性能研究

申请人规定了产品外观、尺寸、X射线可探测性、耐腐蚀性、无菌、细菌内毒素、环氧乙烷残留量、直流电阻、拉伸负载试验、弯曲疲劳试验、化学性能、电极导线连接强度、插拔力、电极漏电流、各部件配合使用性能以及电气安全和电磁兼容等指标。

申请人针对上述性能指标提交了产品性能研究资料，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。

(二) 生物相容性研究

该产品与人体组织持久接触，申请人依据 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》对成品中与患者接触的部分进行了生物相容性评价，评价内容包括细胞毒性、皮内反应、致敏、热原、急性全身毒性、亚慢性毒性、亚急性毒性、植入、遗传毒性、慢性毒性、致癌，符合要求。

(三) 灭菌研究

该产品所含电极、颅孔电极锁盖、颅孔电极锁盖补充工具包、电极补充工具包、隧道工具、扭矩扳手和连接电缆等以无菌状态提供，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10μg/g。

(四) 产品有效期和包装

该产品货架有效期24个月，申请人提交了货架有效性、使用期限和包装验证资料，符合要求。

(五) 磁共振环境条件安全研究资料

申请人依据申报产品技术特点，提交了磁共振环境安全评价研究资料，证实产品在特定条件下用于磁共振环境的综合剩余风险均可接受。

(六) 动物研究

申请人采用慢性猪模型开展动物试验研究，周期为90天，动物数量20只，研究过程进行临床观察和实验室检查，研究结束后进行解剖分析、病理检查和移除产品检查。

动物试验研究表明，相较于对照组，不存在可归因于方向性电极刺激的临床显著组织学变化，产品达到预期性能，安全性符合要求。

(七) 相关标准

产品符合GB 16174.1-2015、GB9706.1-2020、YY 9706.102-2021的要求。

三、临床评价概述

申请人选择临床试验路径进行临床评价。临床试验目的为评价申报产品的安全性和有效性。

申请人提交了前代产品8触点标准电极的临床试验数据，临床试验的设计为前瞻性、多中心、双盲、采用适应性设计的随机对照的优效性设计，对照组为假处理。重要的入选标准为特发性帕金森持续时间： ≥ 5 年的运动症状；改良Hoehn-Yahr分级 ≥ 2 ；每天 ≥ 6 小时存在运动障碍；进行了最佳药物治疗，但仍有持续的致残性帕金森症状或药物副作用（如运动障碍、运动波动或致残性“关闭”期）等。

临床试验在美国的23家机构开展，计划入组310例患者，根据预先计划的中期分析标准，最终实际入组160例受试者，试验组121例，对照组39例。其中ITT集160例，PPS集98例。

临床试验的主要评价指标为治疗12周后激活组和对照组患者在每天清醒状态下症状控制良好无运动障碍持续时间。次要评价指标为12周两组的UPDRS-III评分、UPDRS-II评分、PDQ-39评分、日常生活量表SE、健康检查简表SF-36v2、临床变化整体印象CGI、治疗满意度评分变化差异等。安全性评价指标为不良事件和严重不良时间等。此外，还增加了长期随访数据，最长随访至5年。

临床试验结果:

主要评价指标: 治疗12周后激活组和对照组患者在每天清醒状态下症状控制良好无运动障碍持续时间, ITT集两组间差值及其95%CI为3.03 (1.4, 4.7), PPS集两组间差值及其95%CI为3.48 (1.4, 5.6)。ITT和PPS集, 95%CI的下限高于0, 达到了有效性设计要求。

次要评价指标: UPDRS-III评分、UPDRS-II评分、PDQ-39评分、日常生活量表SE、健康检查简表SF-36v2、临床变化整体印象CGI、治疗满意度评分等, 与基线相比改善的差值, 两组间差异均有统计学差异, 试验组优于对照组。

安全性评价: 刺激相关严重不良事件发生率0.7%, 与已上市同类产品进行横向比对, 显示具有相似的安全性。

重要的亚组分析结果: 按照Hoehn-Yahr分级, 在主评指标上, 中期和晚期帕金森均显示出与总体相同的趋势, 无组间差异。

针对申报产品与前代产品的差异, 申请人提交了台架试验、动物试验和上市后临床研究, 具体情况如下:

1.VTA仿真模拟研究, 证实方向性电刺激的安全性和有效性符合设计要求。

2.动物试验, 采用猪模型, 共20只猪, 对照组为前代产品, 评价指标为植入后90天的组织学评估。结果显示, 申报产品与前代产品无显著差异。

3.上市后临床研究，该研究是一项前瞻性、国际性、开放标签、多中心、观察性登记研究，旨在进一步验证包含申报产品在内的DBS产品用于治疗帕金森病的安全有效性。研究在12个国家的43个中心开展，主要有效性评价指标为从基线到术后26周，PDQ-39变化情况。次要有效性评价指标包括运动障碍学会帕金森病综合评量表（MDS-UPDRS III）评分、医生和患者角度临床疗效评定。

研究结果：已经入组971例受试者植入申报产品。主要有效性评价指标：在植入申报产品的患者中，与基线相比，术后第26周时PDQ-39评分显著改善 5.2 ± 14.61 分（95%CI为4.2，6.3），这种改善状态持续到2年仍有显著改善 2.0 ± 15.20 分（95%CI为0.7，3.4）。MDS-UPDRS III评分术后第26周时显著改善 20.2 ± 17.43 分（95%CI为17.5，22.8），并保持至随访2年显著改善 20.3 ± 17.83 分（95%CI为17.2，23.5）。患者及医生角度CGI评分术后第26周时与基线相比均有显著改善，并保持至随访2年。

该研究中有64例以GPi核团为靶点进行DBS植入的帕金森病患者数据，GPi-DBS治疗第26周时PDQ-39评分比基线下降了 0.95 ± 16.11 分，第52周时PDQ-39评分比基线下降了 3.82 ± 15.17 分，随访第2年时PDQ-39评分比基线下降了 7.41 ± 12.05 分。GPi-DBS治疗亚组患者PDQ-39改善与丘脑底核（STN）-DBS治疗亚组患者改善的趋势相一致，无统计学差异。

此外，针对GPi核团，申请人选取植入式脑深部神经刺激电极（注册证号：国械注进20163122970）作为同品种产品进行临床评价，虽然两者在结构设计方面存在差异，但申请人提供的非临床和临床数据证明差异部分可以满足临床使用要求。

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）临床受益：

该产品与适配的植入式脑深部神经刺激器、延伸导线联合使用，用于传导电刺激脉冲，对双侧丘脑底核（STN）进行刺激，用于药物不能有效控制的中期及晚期左旋多巴反应性帕金森病的某些症状的辅助治疗；对双侧苍白球内侧部（GPi）进行刺激，用于药物不能有效控制的晚期左旋多巴反应性帕金森病的某些症状的辅助治疗。该产品与适配的神经刺激器、延伸导线构成的植入式脑深部神经电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）临床风险

已知不良事件如感染、植入位点水肿，围手术期颅内出血、癫痫发作、伤口裂开、痉挛、低颅压综合征、颅内积气、术后混乱状态。

(三) 受益风险的评定

综上所述，申请人对目前已知及可预测风险采取了风险控制措施，由具备相关专业能力的操作者在正常使用条件下，本产品可以达到预期性能。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。

综合评价意见

申请人申请进口第三类医疗器械注册，该产品属于创新医疗器械（创新审查受理号：CQTS2100174），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10月16日

附录1 生产地址

附录1 生产地址

型号规格	生产地址
DB-2202-30	No. 12, Road 698 Dorado 00646-3311 Puerto Rico
DB-2202-45	No. 12, Road 698 Dorado 00646-3311 Puerto Rico
DB-2500-C	No. 12, Road 698 Dorado 00646-3311 Puerto Rico
DB-4252	235 B/U1, Bommasandra Industrial Area, Hosur Road, Bangalore 560 099 Karnataka, India 4100 Hamline Ave. N., St. Paul, Minnesota 55112 USA;
DB-4254	235 B/U1, Bommasandra Industrial Area, Hosur Road, Bangalore 560 099 Karnataka, India 4100 Hamline Ave. N., St. Paul, Minnesota 55112 USA;
SC-4275	1107 Tourmaline Drive, Newbury Park, CA 91320 USA 4100 Hamline Ave. N., St. Paul, Minnesota 55112 USA
DB-4600-C	4100 Hamline Ave. N., St. Paul, Minnesota 55112 USA
DB-4605-C	4100 Hamline Ave. N., St. Paul, Minnesota 55112 USA
DB-4120-08	720 South Milpitas Blvd. Milpitas, CA 95035 USA