

ORBERA[®] 胃内球囊系统 (ORBERA[®])

使用说明 (DFU)

仅凭处方销售



Apollo Endosurgery, Inc.

在使用本产品前，请仔细阅读以下信息

目录

1	简介	3
2	应向患者提供的信息	3
3	器械描述	4
4	适用范围	5
5	产品规格	6
6	禁忌	6
7	警告	7
8	注意事项	8
9	重复使用相关风险	9
10	不良事件	9
10.1	可能产生的不良事件	9
10.2	常规内窥镜检查和镇静的可能并发症	10
11	ORBERA 胃内球囊系统的临床评估	10
12	临床研究	17
12.1	ORBERA 美国关键性研究	17
12.1.1	关键性研究设计	17
12.1.2	研究终点	17
12.1.3	受试者人口统计资料	18
12.1.4	有效性结果	20
12.2	ORBERA 美国批准后研究 (OPAS-1)	24
12.2.1	研究目的	24
12.2.2	研究设计	24
12.2.3	研究人群	24
12.2.4	数据源	24
12.2.5	关键研究终点	24
12.2.6	研究中心和受试者总例数、随访率	25
12.2.7	研究访视和随访期限	26
12.2.8	最终安全性结果	26
12.2.9	最终疗效结果	28
12.2.10	研究的优势和不足	30
12.3	全球产品经验和临床研究	31
12.3.1	ORBERA 澳大利亚研究	33
12.3.2	法国 ORBERA 研究	33
13	供货方式	34
13.1	清洁说明	34
13.2	处置	34
14	使用说明	34
14.1	IGB 植入和充注	35
14.2	IGB 充注	35
14.3	充注建议	35
14.4	IGB 植入和充注（操作步骤）	37
14.5	IGB 取出（操作步骤）	37
14.6	IGB 替换	38
15	医学影像	38
16	退货政策	38
17	责任免除及赔偿限制	38
18	产品订购信息	39
19	符号	40

1 简介

以下信息是一般性信息。必须根据有资质减肥医疗团队的医学判断，单独对每位患者行 **ORBERA** 胃内球囊 (**ORBERA®**) (全文称 **IGB**) 治疗评估。

在使用 **IGB** 之前，每位医生和患者都应评估与内窥镜检查 and **IGB** 相关的风险以及临时性减重治疗的可能获益。

植入 **IGB** 的医生必须符合以下要求：

- 拥有参与医院或门诊机构在当地授予的介入内窥镜检查权限，证明具有较高的上消化道内窥镜检查技能和经验。
- 完成 **Apollo Endosurgery** 赞助或授权的全面 **IGB** 培训计划。
- 临床使用 **IGB**，使其成为跨学科体重管理实践的组成部分，提供长期支持和随访。
- 拥有全面的治疗性体重管理患者支持计划，其中包括适当的内窥镜检查设备、营养和运动咨询、心理学、全科医学和放射学支持人员。
- 能够让接受过 **Apollo Endosurgery** 培训的产品专家对支持人员进行在职培训。

有关获取更多信息的指导，请参见最后一页。

2 应向患者提供的信息

IGB 植入是一项选择性手术，必须充分告知患者该手术的风险和益处。医生必须将本文件中列出的警告、注意事项和不良事件告知患者。医生应告知患者，来自 **ORBERA** 关键性研究的数据不能充分代表美国患者群体，因为大多数患者是女性和白种人。来自该研究的数据可能无法准确地证明在西班牙裔、非裔美国人或其他种族人群中具有相同的有效性和安全性。医生还应告知患者，如果发生严重的不良反应，可能需要及早取出 **IGB**。

3 器械描述

ORBERA 胃内球囊 (IGB) (图 1) 旨在通过部分占据胃部，帮助减重。



图 1: 充注到 400 cc 和 700 cc 的 ORBERA, 以及前景中未充注的系统

IGB 植入胃中并充注无菌生理盐水，使其膨胀成球形（图 2）。充注后的 IGB 旨在占据空间并在胃内自由移动。IGB 的可膨胀设计允许充注量范围在 400 cc（最小）到最大 700 cc 之间（请参见“充注建议”章节）。充注后，IGB 的体积不可调节。自密封阀门可与植入导管分离（请参见“使用说明”章节）。



图 2: 胃中充注生理盐水的 IGB

IGB 位于“植入导管组件”（图 3）内，该组件包括一个 6.5 mm 外径的导管，该导管带有用作参考的长度标记。导管的一端与容纳萎缩 IGB 的鞘管连接，另一端有一个鲁尔锁接头，可使导管与“充注套件”连接。放置导管的管路由有机硅或聚氨酯制成。有机硅导管将不锈钢导丝插入导管管路，以提高植入过程中的刚度。聚氨酯导管中不存在导丝，因为材料具有刚性而不需要导丝。

“充注套件”由静脉穿刺器、充注管和充注阀组成，也用于辅助 IGB 充注过程（图 4）。

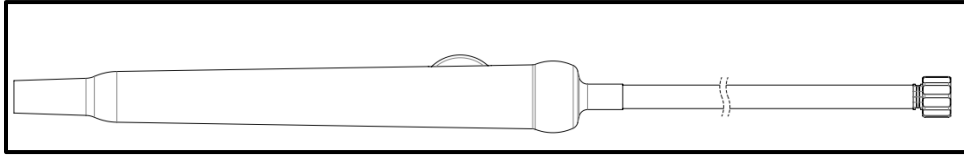


图 3：植入导管组件（即鞘管组件）

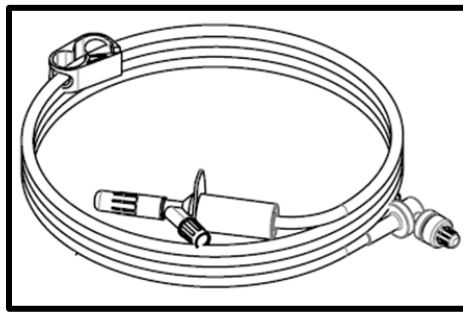


图 4：充注套件附静脉穿刺器

4 适用范围

ORBERA 胃内球囊系统适用于辅助[体重指数 \(BMI\) \$\geq 30\$ 且 \$\leq 40\$ kg/m²](#) 的肥胖成年人进行减肥，应结合长期监督饮食和行为改变计划使用，以增加长期明显减重和维持减重效果的可能。ORBERA 适用于使用更保守的方法（如监督饮食、运动和 behavior 改变计划）减肥失败的成年患者。ORBERA 的最长植入期限为 6 个月。

5 产品规格

- ORBERA 系统，参考编号 B-4800（位于植入导管组件（即鞘管组件）中的 IGB）。
- IGB 系统不含乳胶或天然橡胶材料。
- 产品以洁净、非无菌形式提供，并以单次使用形式进行包装。
- 已根据 ISO 10993（医疗器械生物学评价的国际标准）对用于制造该器械的材料（请参见表 1）进行了测试。

表 1: IGB 产品材料

系统组件	材料
IGB	涂覆碳酸氢钠的有机硅弹性体组件
植入导管组件	管路: <ul style="list-style-type: none">• 有机硅（包含涂覆 PTFE 的不锈钢导丝）• 聚氨酯（不含涂覆 PTFE 的不锈钢导丝） 导管头端: 聚丙烯 鞘管: 涂覆碳酸氢钠的有机硅弹性体和有机硅粘合剂/底涂剂

6 禁忌

IGB 系统的使用禁忌包括:

- 同时存在多个 IGB。
- 既往接受过涉及食道、胃和十二指肠的手术或减肥手术。
- 患有任何胃肠道炎性疾病，包括食道炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、癌症或特定炎症，例如克罗恩病。
- 潜在的上消化道出血病症，例如食管或胃静脉曲张、先天性或后天性肠道毛细血管扩张，或其他先天性胃肠道异常，例如闭锁或狭窄。
- > 5 cm 的较大食管裂孔疝，或 ≤ 5 cm 的疝并伴有严重或难治性胃食管反流症状。
- 可能会阻碍输送导管和/或内窥镜通过的食管或咽部结构异常，例如狭窄或憩室。
- 失弛缓症、提示胃排空延迟的症状，或存在任何其他可能在植入或取出器械时带来安全隐患的严重胃肠动力障碍。
- 胃肿瘤。
- 严重凝血障碍。
- 肝功能不全或肝硬化，包括
 - 急性肝衰竭和晚期肝硬化合并脑病、肌肉萎缩和全身性水肿
 - 重度食管静脉曲张伴有红色征和胃静脉曲张
 - 重度门脉高压性胃病伴或不伴胃窦血管扩张
- 已知或疑似对 IGB 中所含的材料有过敏反应的患者
- 不允许进行选择性地内窥镜检查的任何其他身体状况，例如总体健康状况差或有严重肾脏、肝脏、心脏和/或肺部疾病病史和/或症状。
- 严重或不受控制的精神疾病或异常，可能会影响患者了解或遵从随访访视以及 6 个月后取出器械。
- 酗酒或吸毒。
- 无法或不愿在器械植入期间服用开具的质子泵抑制剂药物的患者。
- 不愿参加既定的医学监督饮食和行为改变计划并进行常规医学随访的患者。

- 未经医疗监督而接受阿司匹林、消炎药、抗凝血剂或其他胃刺激剂的患者。
- 已知怀孕或哺乳期患者。

7 警告

- 要正确充注，必须在胃内正确放置植入导管组件和 IGB 球囊（使用通过插管标记从门牙测量的距离）。充注过程中 IGB 进入食管口可能会造成严重伤害。无法确认正确的定位可能会导致食道、十二指肠或幽门受伤。
- 在植入手术中充注 IGB 时，请避免充注速率过快，因为过快会产生高压，这可能会损坏 IGB 阀或导致 IGB 过早脱离植入导管头端。
- 在整个治疗期间，必须密切监视每位患者，以检测可能发生的不良事件。应就回缩（即萎陷）、胃肠道梗阻、溃疡、胃和食管穿孔、急性胰腺炎、植入后 IGB 膨胀（即自发过度膨胀）以及其他可能发生的不良事件对每位患者提供指导，并应建议患者在出现此类症状时立即就医。需要对患者进行评估，并在植入后 6 个月或之内取出器械。
- 已植入 IGB 的患者若出现严重腹痛且内窥镜检查 and X 线检查均呈阴性，则可能需要额外进行 CT 扫描以明确排除穿孔情况。
- 必须告知患者，IGB 预期最多植入 6 个月，到时必须取出。IGB 植入更长时间会增加 IGB 回缩（由于盐水流失而导致器械尺寸减小）的风险，从而可能导致肠梗阻和死亡风险。当 IGB 充注至超过指示体积（大于 700 cc）时，这些事件的风险也会明显升高。
- 已有因回缩（即萎陷）的 IGB 进入肠道而导致肠梗阻并需要手术取出的报告。患有胃肠道动力障碍的患者，或者既往接受过腹部或妇科手术、放射治疗的患者和/或活动性炎症性肠病患者的肠梗阻风险可能更高，因此在评估手术风险时应考虑这些情况。肠梗阻可能导致死亡。
- 回缩的器械应立即取出。应告知患者，IGB 回缩可能导致严重不良事件，包括肠梗阻和需要紧急手术。患者应立即致电医生，以获取有关取出 IGB 的准备说明。
- 对于报告饱腹感丧失、饥饿感增加和/或体重增加的患者，应进行内窥镜检查，因为这表明 IGB 回缩。
- 如需替换自发回缩（即萎陷）的 IGB，则用之前 IGB 植入期间所用的相同体积无菌生理盐水充注替换 IGB（即初始充注量）。替换 IGB 采用更大的初始充注量可能会导致严重的恶心、呕吐或溃疡形成。
- 已有因 IGB 损伤胰腺而导致急性胰腺炎的报告。应告知出现急性胰腺炎症状的患者立即就医。症状可能包括恶心、呕吐、腹部或背部持续或周期性疼痛。如果腹痛持续，可能已发生胰腺炎。
- 在体内留置 ORBERA IGB 的患者中已有留置的 IGB 自发性过度膨胀的报告。严重 IGB 过度膨胀的症状包括剧烈腹痛、伴或不伴不适的上腹部肿胀（腹胀）、呼吸困难、胃食管反流、恶心和/或呕吐。应告知出现上任任何症状的患者立即就医，并应评价是否过度膨胀，尤其是当球囊初始适应期过后发生持续性腹痛、腹胀和食物不耐受时。X 线平片通常可显示过度膨胀，即与原始体积相比，球囊内的气液平面较大，IGB 体积增加。
- IGB 过度膨胀通常需要提前取出，以预防胃出口梗阻和接触性溃疡等严重并发症。由于 IGB 过度膨胀会增加其内部压力（由于气体积聚），并可能增加 IGB 壁的脆性，因此在穿刺或进行内窥镜操作时，会增加破裂的风险，随后气体和液体内容物突然强力释放。因此，建议在胃内窥镜下取出前通过气管插管保护患者气道，以防止肺部吸入球囊内容物。此外，在受控球囊吸入完成的情况下，建议将从球囊中抽吸出的中段液体送往进行细菌和真菌培养。
- 怀孕或哺乳期禁用本器械。如果在治疗过程中的任何时间确认怀孕，则应在安全可行的前提下尽快取出本器械。

- 内窥镜下取出 IGB 必须在空腹的情况下完成。取出前，患者应保持流质饮食 72 小时，并 NPO（禁食）至少 12 小时。如果在内窥镜镜检查时发现胃中有食物，则必须采取措施（吸出胃内容物、气管插管或延迟手术）来保护气道。将胃内容物吸入患者肺部是一项严重风险，可能导致死亡。已表明胃内球囊可造成胃排空延迟，这可能会延长在内窥镜手术之前确保空腹通常需要的时间。
- IGB 由柔软的有机硅弹性体制成，易被器械或尖锐物体损坏。只能用戴手套的手和本文件中推荐的工具来操纵 IGB。

8 注意事项

- 在充注球囊时，建议使用无菌生理盐水和无菌技术，类似于更换静脉给液（例如使用洁净或无菌的手套、无菌注射器等）。虽然过度膨胀的原因未知，但其可能是由污染球囊的真菌或细菌微生物造成的。建议的缓解措施之一是避免球囊内的生理盐水受到可能导致自发性过度膨胀的微生物污染。
- 如果在植入过程中发现 IGB 植入导管存在问题（例如，IGB 充注受阻），应取出该器械并更换新的 IGB。为减少或防止导管缺陷，在充注过程中导管必须保持松弛。如果导管在该过程中处于张力下，则导管头端可能脱离 IGB 并阻止 IGB 的进一步部署。
- 已知胃内植入 IGB 会导致胃排空延迟。这会产生各种预期和可预测的反应，包括腹部沉重感、恶心和呕吐、胃食管反流、打嗝、食管炎、胃灼热、腹泻，有时还会出现腹部、背部或上腹部疼痛和痉挛。由于胃排空延迟，整个植入期间的食物消化可能会减慢。大多数患者在前 2 周内就可适应器械的存在。为了防止或缓解植入后最常出现的症状，医生应预防性地开具质子泵抑制剂 (PPI) 和止吐药，并考虑临时开具镇痉或抗胆碱能药物来缓解因适应 IGB 而导致的痉挛，和/或促运动药物来缓解胃排空延迟导致的症状。如果患者出现任何异常严重、恶化或复发的症状，应建议患者立即就医，因为这些药物可进一步延迟胃排空，并可能导致胃扩张、穿孔甚至死亡。
- 为预防溃疡并控制胃食管反流症状，建议患者在植入 IGB 前约 3-5 天开始按计划口服质子泵抑制剂 (PPI)，以便在植入当天达到最大的胃酸抑制效果。如果在 IGB 植入后存在恶心和/或呕吐，建议舌下含服 PPI 剂量。只要 IGB 植入到位，起始全剂量每日口服 PPI 的给药方案就应继续。预防性开始使用的其他药物应在 IGB 植入后继续使用，直到不再需要。此外，将指导受试者避免使用已知会引起或加剧胃十二指肠黏膜损伤的药物。
- IGB 由有机硅弹性体制成，可能会被胃酸降解。医生报告称，同时使用质子泵抑制剂等药物可减少胃酸形成或降低酸度，从而可延长 IGB 的完整性（降低器械回缩的风险），并可能有助于降低胃溃疡和后续穿孔的风险。
- 患者对植入 IGB 的生理反应可能会因患者的总体身体状况以及活动水平和类型而异。药物或膳食补充剂的类型和给药频率以及患者的整体饮食也可能影响反应。
- 尚未对患有幽门扩张、活动性幽门螺杆菌感染的个体，以及有症状或确诊的胃排空延迟受试者进行 IGB 使用研究。
- 应告知服用抗胆碱能药物或精神药物的患者，这些药物将延迟胃排空，应谨慎使用，因为这些药物可能增加他们发生胃扩张和穿孔的风险。如果患者出现任何异常严重、恶化或复发的症状，应建议患者立即就医。
- 对于回缩（即萎陷）IGB 已进入肠道的患者必须密切监测一段合适的时间（至少 2 周），以确认其顺利通过肠道。
- 在准备取出时，一些患者的胃中可能留有内容物。一些患者可能有临床上明显的胃排空延迟和对 IGB 的难治性不耐受，因此需要提前取出，并可能导致其他不良事件。这些患者在取出和/或实施麻醉时可能有更高的吸入风险。应提醒麻醉团队注意这些患者的吸入风险。

9 重复使用相关风险

IGB 系统仅供单次使用。取出 IGB 需在原位穿刺以回缩，随后的任何重复使用都会导致 IGB 在胃内回缩。这可能导致肠梗阻，并可能需要手术切除。即使在充注生理盐水之前从患者胃中取出 IGB，仍不能对新患者重复使用该器械，因为尝试对该器械进行净化可能会对其造成损坏，导致植入后再次回缩。

10 不良事件

与您的患者讨论所有可能的不良事件非常重要。使用本产品可能产生的不良事件包括与内窥镜程序中使用的药物和方法相关的风险、与任何内窥镜程序相关的风险、与 IGB 特别相关的风险，以及与患者对胃中放置异物的不耐受程度相关的风险。

注：发生的与器械相关的任何严重事件均应报告至 Apollo Endosurgery（见本文件末尾处的联系信息）和任何适当的政府实体。

10.1 可能产生的不良事件

与使用 IGB 相关的可能产生的不良事件包括：

- 与误吸、肠梗阻、胃穿孔或食管穿孔有关的并发症可能会导致死亡。
- IGB 导致肠梗阻。充注不足的 IGB 或失去足够体积的泄漏 IGB 可能会从胃部进入小肠。它可能一路穿过结肠，并随大便排出。但是，如果肠内存在狭窄区域或形成粘连（可能发生在既往肠道手术后），IGB 可能无法通过，并可能导致肠梗阻。如果发生这种情况，可能需要手术或内窥镜下取出。
- 食管梗阻。在胃中充注 IGB 后，IGB 可能会被无意中拉回到食管内。如果发生这种情况，可能需要手术或内窥镜下取出。
- 胃出口梗阻。部分充注的 IGB（即 < 400 cc）或泄漏的 IGB 可能导致胃出口梗阻，需要将 IGB 取出。完全充注的 IGB (400-700 cc) 也有可能损害胃出口，从而导致胃排空产生机械障碍。胃出口梗阻可能需要提前取出球囊。
- 由于胃排空严重延迟伴或不伴 IGB 移入胃窦所致的出口梗阻，导致胃胀伴食物和液体残留。
- 由于 IGB 植入位置不当（例如食管或十二指肠内）导致消化道损伤。这可能会引起出血和穿孔，可能需要进行手术或内窥镜下矫正加以控制。
- 减重不足或未减重。
- 减肥对健康造成的不利影响。
- 植入 IGB 后消化系统调整以适应 IGB 存在而产生的胃部不适、恶心和呕吐感。
- 持续恶心和呕吐。原因可能是对胃黏膜的直接刺激、胃排空延迟和/或 IGB 阻塞了胃出口。从理论上讲，IGB 甚至有可能通过阻塞食管进入胃部的入口来防止呕吐（而不是恶心或干呕）。
- 腹部沉重感。
- 腹部或背部持续或周期性疼痛。
- 胃食管反流。
- 影响食物消化。
- 阻挡食物进入胃部。
- IGB 充注的液体中滋生细菌。这种液体迅速释放到肠道中可能导致感染、发烧、痉挛和腹泻。
- 与内窥镜、IGB、抓取器直接接触或胃酸分泌增多导致的消化道黏膜损伤。这可能会导致溃疡形成，并伴有疼痛、出血，甚至穿孔。可能需要手术来修复。

- 与胃或食管穿孔有关的并发症可能会导致死亡。
- IGB 回缩（即萎陷）及后续更换。
- 急性胰腺炎。
- 由于 IGB 内产生气体，导致自发性过度膨胀。

10.2 常规内窥镜检查 and 镇静的可能并发症

与上消化道内窥镜程序相关的潜在风险包括但不限于：腹部痉挛和不适（如果使用空气来扩张胃）、咽喉痛或发炎、出血、感染、食管或胃撕裂（可能导致穿孔和吸入性肺炎）。如果执行其他程序，则风险会增加。

根据美国胃肠病学会的报告，与内窥镜程序期间的镇静有关的风险很少，每 10,000 人中不到一例。¹ 最常见的并发症包括呼吸频率或心率暂时性降低，可以通过补充氧气或逆转镇静药物的效果来纠正。患有心脏、肺、肾脏、肝脏或其他慢性疾病的患者发生并发症的风险更高。治疗高危患者时应考虑药物剂量和气道管理。

11 ORBERA 胃内球囊系统的临床评估

在评估 ORBERA 胃内球囊系统 (ORBERA) 的安全性和有效性的随机对照临床试验中，125 名随机分配至治疗组的受试者和 35 名导入组的受试者接受了内窥镜下 ORBERA 植入。导入组包括培训性非随机病例，以使医生获得有关 ORBERA 植入和取出手术的经验。对于每位导入受试者，都会植入一个 IGB、取出，然后再植入另一个 IGB。在所有受试者中，将 IGB 保留在体内最多 6 个月。所有 ORBERA 受试者都同时参加了一项为期 12 个月的行为改变计划：前 6 个月 ORBERA 保留在体内，后 6 个月为取出器械后。研究设计和有效性结果参见第 12 节（临床研究）。

在该关键性研究期间，未报告预期之外的器械副作用或死亡事件。接受 ORBERA 治疗的十六 (16) 名受试者共出现 17 起与器械或程序相关的严重不良事件 (SAE)¹，致使 SAE 率达到 10% (16/160, 95% CI)。治疗组中十一名受试者出现 12 起与器械相关的严重不良事件 (SAE)。治疗组中两 (2) 名受试者出现了与程序相关的 SAE。导入组中两 (2) 名受试者出现了 2 起与器械相关的 SAE，另有两 (2) 名受试者出现了 2 起与程序相关的 SAE。治疗组和导入组中所有与器械和程序相关的 SAE 均已消除且未留下后遗症。

160 名接受 ORBERA 治疗的受试者中，有 30 名 (18.8%) 不到 6 个月即在内窥镜下取出 IGB。这 30 名受试者中有 8 名是由于器械不耐受的严重不良事件。在 30 例提前取出病例中，有七 (7) 例是由于其他 AE，但研究者并未确诊为器械不耐受。另有 15 例因受试者要求而提前取出。没有关于这些受试者的更多信息。

器械不耐受的病例由研究者和申办方的医学监查员判定，随后由独立数据安全监查委员会 (DSMB) 进行审查。在方案修正案 1 中，禁止在调整期内使用抗胆碱能药和镇痉药治疗胃肠不适，使用这些药物视为方案偏离。在了解如何管理调整期的学习曲线后，对方案进行了修改，在方案修正案 2 中增加了对器械不耐受的定义，并允许使用抗胆碱能药和镇痉药。

表 3 列出了美国关键性研究中发生的所有 14 起与器械相关的 SAE。表 4 列出了美国关键性研究中发生的所有 3 起与程序相关的 SAE。在 ORBERA 的全球产品经验中以及从文献综述中发现、但在美国临床研究中未见的严重不良事件包括：溃疡/糜烂、IGB 回缩/移位、食管穿孔、心脏并发症/心脏骤停和死亡。

自获得美国 FDA 批准以来，植入 ORBERA 的患者中已有急性胰腺炎、自发性过度膨胀和死亡的报告。在美国关键性研究中未发现这些不良事件。下面的表 2 中列出了在美国关键性研究中未发现的其中一些事件（以及在关键性研究中均观察到一起的胃穿孔和吸入）在美国报告的发生率。

表 2：选定不良事件在美国报告的发生率

不良事件	数量	比率
自发性过度膨胀	62	0.374%
胃穿孔（胃穿孔）	15	0.090%
急性胰腺炎	13	0.078%
吸入	13	0.078%
死亡	5	0.030%
食管穿孔	3	0.018%
总计	111	0.670%
2015 年 8 月 5 日 (PMA) 至 2020 年 3 月 30 日在美国售出的 ORBERA (B-4800) 单位数		16,579

† 由于在一宗投诉中可报告多起事件，有些投诉在多个种类中计数。上面的数字并不表示所涉及的器械或患者的数量。包括针对未知类别的主诉。不包括与器械无关的事件。

†† 比率计算基于销售的器械总数，该总数可能大于植入的器械数。

表 3：在美国关键性研究中发生的所有需要住院或被认定为重要医疗事件的与器械相关的严重不良事件 (N=160)

与器械相关的严重不良事件 ¹	160 名受试者中的人数 ² (受试者百分比)	事件数量	发作时间 (事件发生日)	取出器械后发生事件的受试者人数 (已取出器械的受试者百分比)
器械不耐受 ³	8/160 (5%)	8	平均值 = 1 天 中位数 = 1 天 范围 = 1-15 天	8/8 (100%)
脱水	2/160 (1.3%)	2	平均值 = 1.5 天 中位数 = 2 天 范围 = 1-3 天	2/2 (100%) (1 名受试者除脱水外还出现了器械不耐受)
胃出口梗阻伴中度弥散性胃炎	1/160 (0.63%)	1	24 天	1/1 (100%)
胃穿孔伴败血症	1/160 (0.63%)	1	3 天	1/1 (100%)
吸入性肺炎	1/160 (0.63%)	1	74 天	1/1 (100%)
腹部痉挛和感染 (IGB 内液体白色念珠菌)	1/160 (0.63%)	1	154 天	1/1 (100%)

- 严重不良事件是：
 - 导致死亡的事件，
 - 导致患者健康状况严重恶化的事件，并造成以下任一后果：
 - 危及生命的疾病或损伤，
 - 身体功能或结构的永久性损伤，
 - 需要住院或长期住院，
 - 进行医药或手术治疗以防止对身体功能或结构造成永久性损伤，
 - 胎儿窘迫、胎死或先天畸形或先天缺陷。
- 125 名随机化受试者加上 35 名导入受试者 = 160 名有风险的受试者。导入受试者在同一天接受了 2 次器械植入和 1 次取出，然后计划在 6 个月时取出第 2 件器械。导入受试者是培训性病例，他们在随机化受试者之前入组，以使医生获得植入和取出 ORBERA 的经验
- 器械不耐受的定义是导致肠胃不适的严重且无法忍受的症状（例如恶心、呕吐、反流、疼痛），这些症状导致器械不到 6 个月即被取出

表 4：在美国关键性研究中发生的所有与程序相关的严重不良事件 (N=160)

与程序相关的严重不良事件 ¹	160 名受试者中的人数 ² (受试者百分比)	事件数量	发作时间	治疗	取出器械后发生事件的受试者人数
食管黏膜损伤	2/160 例 (1.3%)	2 (撕裂 1 例, 浅表剥离 1 例)	撕裂: 在取出 IGB 期间 切取: 在植入 IGB 期间	撕裂和剥离: 住院 — 损伤已康复	0
喉痉挛	1/160 (0.63%)	1	在植入 IGB 期间	插管	0

1. 严重不良事件是:

- 导致死亡的事件,
- 导致患者健康状况严重恶化的事件, 并造成以下任一后果:
 - 危及生命的疾病或损伤,
 - 身体功能或结构的永久性损伤,
 - 需要住院或长期住院,
 - 进行医药或手术治疗以防止对身体功能或结构造成永久性损伤,
 - 胎儿窘迫、胎死或先天畸形或先天缺陷。

2. 25 名随机化受试者加上 35 名导入受试者 = 160 名有风险的受试者。导入受试者在同一天接受了 2 次器械植入和 1 次取出, 然后计划在 6 个月时取出第 2 件器械。导入受试者是培训性病例, 他们在随机化受试者之前入组, 以使医生获得植入和取出 ORBERA 的经验

表 5 包括了在 > 10% 的 ORBERA 治疗受试者中发生的最常见的与器械相关的胃肠道不良事件。最常发生的事件是恶心 (86.9% 的受试者)、呕吐 (75.6% 的受试者)、泛发性腹痛 (57.5% 的受试者) 和胃食管反流病 (30% 的受试者)。

表 5: 在关键性研究中 > 10% 的 ORBERA 治疗受试者中发生的所有与器械相关的胃肠道不良事件 (N=160)

不良事件	受试者人数 (受试者 百分比) N=160	发作日:	持续时间 (天):	严重性: n/N (%):	植入后 ≤ 3 天内 发作的受试者 人数 (受试者 百分比)	植入后 ≤ 3 天 内发作且持续 时间 > 14 天 并 ≤ 30 天的 受试者百分比	植入后 ≤ 3 天 内发作且持续 时间 > 30 天的 受试者百分比
		中位数 (平均值) 范围	中位数 (平均值) 范围	轻度 ¹ 中度 ² 重度 ³			
恶心	139 (86.9%)	0.00 (10.30) 0-180	3.00 (12.36) 0-181	73/139 (52.5%) 59/139 (42.4%) 7/139 (5.0%)	123 (88.5%)	6 (4.8%)	9 (7.2%)
呕吐	121 (75.6%)	1.00 (13.29) 0-188	2.00 (7.66) 0-169	54/121 (44.6%) 61/121 (50.4%) 6/121 (5.0%)	103 (85.1%)	3 (2.9%)	4 (3.9%)
腹痛 (泛 发性)	92 (57.5%)	1.00 (20.34) 0-185	5.00 (10.95) 0-151	44/92 (47.8%) 43/92 (46.7%) 5/92 (5.4%)	74 (80.4%)	5 (6.8%)	4 (5.4%)
胃食管反 流病	48 (30.0%)	19.00 (42.29) 0-210	27.00 (51.00) 0-187	31/48 (64.6%) 12/48 (25%) 5/48 (10.4%)	16 (33.3%)	1 (6.3%)	7 (43.8%)
呃逆	39 (24.4%)	52.00 (64.87) 1-185	52.00 (83.00) 0-174	35/39 (89.7%) 4/39 (10.3%) 0/39 (0%)	4 (3.2%)	0 (0%)	3 (75.0%)
消化不良	34 (21.3%)	39.50 (54.68) 0-169	24.00 (54.17) 0-180	24/34 (70.6%) 8/34 (23.5%) 2/34 (5.9%)	9 (7.2%)	0 (0%)	4 (44.4%)
便秘	32 (20.0%)	14.00 (33.31) 0-223	12.00 (30.86) 0-186	29/32 (90.6%) 3/32 (9.4%) 0/32 (0%)	10 (8.0%)	2 (20.0%)	2 (20.0%)
上腹痛	29 (18.1%)	1.00 (34.62) 0-192	3.00 (11.15) 0-128	18/29 (62.1%) 11/29 (37.9%) 0/29 (0%)	20 (16.0%)	0 (0%)	0 (0.0%)
腹胀	28 (17.5%)	26.00 (46.57) 0-167	6.00 (24.28) 0-174	24/28 (85.7%) 3/28 (10.7%) 1/28 (3.6%)	8 (6.4%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)
脱水	23 (14.4%)	2.00 (7.35) 0-46	0.50 (2.95) 0-39	9/23 (39.1%) 11/23 (47.8%) 3/23 (13%)	16 (12.8%)	0 (0%)	1 (6.3%)
腹泻	21 (13.1%)	23.00 (72.10) 1-225	3.00 (14.38) 0-103	15/21 (71.4%) 6/21 (28.6%) 0/21 (0%)	3 (2.4%)	0 (0%)	0 (0.0%)
肠胃气胀	18 (11.3%)	27.50 (54.22) 3-198	32.00 (37.67) 0-125	14/18 (77.8%) 4/18 (22.2%) 0/18 (0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

1. 轻度 = 觉知症状或体征, 但容易忍受
2. 中度 = 不适感足以干扰正常活动
3. 重度 = 丧失工作或日常活动能力

在 mITT 人群 (n=125) 中共报告了 606 起与器械相关的不良事件 (AE)，在导入组 (n=35) 中报告了 204 起，因此在 ORBERA 治疗人群 (N=160) 中共报告了 810 起与器械相关的 AE。方案修正案 1 禁止使用抗胆碱能药和镇痉药；因此，导入组中 AE 的频率高于 mITT 人群中 AE 的频率。表 6 总结了关键性研究中发生的所有与器械相关的 AE，按事件发生频率的顺序列出。大多数事件的严重程度为轻度至中度，并在 2 周内消除。在治疗组发生的与器械相关的 AE 中，轻度占 59.7%，中度占 34.5%，重度占 5.8%。在导入组发生的与器械相关的 AE 中，轻度占 36.7%，中度占 19.1%，重度占 4.6%。

130 名对照受试者中的九十二 (92) 名 (70.8%) 发生了共计 429 起 AE，其中大多数为轻度 (309 起事件，72.0%) 或中度 (95 起事件，22.1%)。二十四起事件 (5.6%) 为重度。

表 6: ORBERA 组 (N=160) 中所有与器械相关的不良事件

首选术语	发生事件的受试者人数 (受试者百分比)	事件数 (频率百分比)	发生事件 > 1 起的受试者人数 (发生率百分比)
恶心	139 (86.8%)	139 (17.2%)	34 (21.3%)
呕吐	121 (75.6%)	121 (14.9%)	33 (20.6%)
腹痛	92 (57.5%)	92 (11.4%)	19 (11.9%)
胃食管反流病	48 (30.0%)	48 (5.9%)	15 (9.4%)
呃逆	39 (24.4%)	39 (4.8%)	4 (2.5%)
消化不良	34 (21.3%)	34 (4.2%)	13 (8.1%)
便秘	32 (20.0%)	32 (3.9%)	3 (1.9%)
上腹痛	29 (18.1%)	29 (3.6%)	7 (4.4%)
腹胀	28 (17.5%)	28 (3.5%)	3 (1.9%)
脱水	23 (14.4%)	23 (2.8%)	3 (1.9%)
腹泻	21 (13.1%)	21 (2.6%)	3 (1.9%)
肠胃气胀	18 (11.2%)	18 (2.2%)	2 (1.3%)
胃排空减少	14 (8.8%)	14 (1.7%)	0 (0%)
腹部不适	10 (6.3%)	10 (1.2%)	1 (0.6%)
医疗器械并发症 ¹	9 (5.6%)	9 (1.1%)	0 (0%)
乏力	8 (5.0%)	8 (0.98%)	0 (0%)
头痛	8 (5.0%)	8 (0.98%)	0 (0%)
术后疼痛	8 (5.0%)	8 (0.98%)	0 (0%)
疲劳	7 (4.4%)	7 (0.86%)	1 (0.6%)
口臭	6 (3.8%)	6 (0.74%)	0 (0%)
腹部僵硬	5 (3.1%)	5 (0.62%)	1 (0.6%)
吞咽困难	5 (3.1%)	5 (0.62%)	2 (1.3%)
胃肠道疼痛	5 (3.1%)	5 (0.62%)	2 (1.3%)
咽喉痛	5 (3.1%)	5 (0.62%)	0 (0%)
维生素 B1 降低	5 (3.1%)	5 (0.62%)	0 (0%)
打嗝	4 (2.5%)	4 (0.49%)	0 (0%)
食道炎	4 (2.5%)	4 (0.49%)	0 (0%)
厌食	3 (1.9%)	3 (0.37%)	0 (0%)
胃出口梗阻	3 (1.9%)	3 (0.37%)	0 (0%)
胃炎	3 (1.9%)	3 (0.37%)	0 (0%)
肺炎	3 (1.9%)	3 (0.37%)	0 (0%)
干呕	3 (1.9%)	3 (0.37%)	0 (0%)
脱发	2 (1.3%)	2 (0.37%)	0 (0%)
贫血	2 (1.3%)	2 (0.25%)	0 (0%)
焦虑	2 (1.3%)	2 (0.25%)	0 (0%)
背痛	2 (1.3%)	2 (0.25%)	0 (0%)
咳嗽	2 (1.3%)	2 (0.25%)	0 (0%)

首选术语	发生事件的受试者人数 (受试者百分比)	事件数 (频率百分比)	发生事件 > 1 起的受试者人数 (发生率百分比)
头晕	2 (1.3%)	2 (0.25%)	0 (0%)
上腹部不适	2 (1.3%)	2 (0.25%)	0 (0%)
大便失禁	2 (1.3%)	2 (0.25%)	0 (0%)
低钾血症	2 (1.3%)	2 (0.25%)	0 (0%)
肠痉挛	2 (1.3%)	2 (0.25%)	1 (0.6%)
偏头痛	2 (1.3%)	2 (0.25%)	0 (0%)
非心源性胸痛	2 (1.3%)	2 (0.25%)	0 (0%)
腹痛 (下腹)	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
肺不张	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
血肌酐升高	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
支气管炎	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
念珠菌病	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
寒战	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
器械故障	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
憩室炎	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
消化不良	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
呼吸困难	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
呼吸困难 (劳累性)	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
糜烂性食管炎	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
表皮脱落	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
潮红	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
食物不耐受	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
胃部感染	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
糜烂性胃炎	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
胃肠动力障碍	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
便血	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
高血压	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
感觉迟钝	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
低血压	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
稀毛症	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
肺换气不足	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
低氧	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
失眠	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
雀斑	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
全身不适	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
营养不良	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
肌肉痉挛	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
鼻塞	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
外周性水肿	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
食管念珠菌病	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
食管出血	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
腹膜念珠菌病	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
腹膜炎	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
胸腔积液	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
气腹	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
皮疹	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
食物反流	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
鼻窦炎	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
心动过速	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)

首选术语	发生事件的受试者人数 (受试者百分比)	事件数 (频率百分比)	发生事件 > 1 起的受试者人数 (发生率百分比)
呼吸急促	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
存在尿酮体	1 (0.6%)	1 (0.12%)	0 (0%)
总计		810	

1. 器械不耐受的首选术语

12 临床研究

12.1 ORBERA 美国关键性研究

12.1.1 关键性研究设计

ORBERA 的关键性研究称为 IB-005，是一项多中心、前瞻性、随机、非盲对照研究。BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 且 $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ 的肥胖受试者以 1:1 的比例随机分配至 ORBERA 治疗组或对照组。随机分配到 ORBERA 治疗组的研究受试者接受 ORBERA 植入，然后在 6 个月（26 周）后取出 ORBERA。ORBERA 组同时参加一项为期 12 个月的行为改变计划（即 ORBERA 植入期间 6 个月，加上 ORBERA 取出之后 6 个月）。对照组仅参加为期 12 个月的行为改变计划。对于 ORBERA 组中的受试者，器械在第 6 个月取出，并且定期进行诊所访视持续至 1 年。在整个研究过程中，所有受试者均进行常规访视以评估安全性和有效性，在 1 年期间内共计进行 26 次预定访视。

12.1.2 研究终点

关于有效性，有两个协同主要有效性指标：

1. ORBERA 组在第 9 个月（器械取出后 3 个月）时的平均多余体重减轻百分比 (%EWL)，其性能目标至少为 25% EWL。

$$H_0: \mu_A \leq 25\% \text{ EWL}$$

$$H_A: \mu_A > 25\% \text{ EWL}$$

2. 治疗受试者组的应答率至少为 30%，其中应答者定义为 %EWL 高于对照组的平均 %EWL 至少 $\geq 15\%$ 的 ORBERA 治疗受试者。

$$H_0: P_A \leq 30\%$$

$$H_A: P_A > 30\%$$

如果 ORBERA 组在第 9 个月达到至少 25% EWL，并且如果有 30% 的 ORBERA 治疗受试者的减重量显著高于对照组，则该研究成功。EWL 百分比定义为减重量（筛选体重减去选定体重）除以多余体重（筛选体重减去理想体重）乘以 100。协同主要有效性指标的理想体重采用 1983 年 Metropolitan Life 身高体重表来确定。

已包括次要疗效终点

1. 通过实验室检查和生命体征测定的第 9 个月时 2 型糖尿病、高血压和血脂异常共存疾病的状态变化。
2. 第 9 个月时的生活质量变化通过体重对生活质量影响精简版 (IWQOL-Lite) 和简表 36 (SF-36) 调查问卷来评估。

其他有效性指标包括在不同时间点（包括在第 6 个月取出器械时）评估的这些主要和次要指标。另外，还包括 BMI、体重、总体重减轻百分比 (%TBWL)、抑郁症状和严重程度、饮食行为以及为控制共存疾病而开具的伴随药物剂量较基线的变化。

安全性指标包括治疗相关不良事件的发生率和严重程度。一个探索性安全指标是该器械对胃排空的影响。

12.1.3 受试者人口统计资料

总共有 448 名受试者参与该研究：131 名主要由于不符合入选资格而未通过筛选，44 名是导入受试者，273 名按方案随机分组，其中 18 名在治疗前退出。在其余受试者中，125 名随机分配到治疗组，130 名随机分配到对照组。本节中提供的所有结果仅反映随机分配到 ORBERA 组或对照组的受试者（即分别为 125 名和 130 名）。

超过四分之三（78.4%，98/125）的治疗组受试者和 71.5% (93/130) 的对照组受试者第 52 周完成整项研究。ORBERA 组中的受试者主要为女性（89.6%，112/125）和白种人（80.8%，101/125）。入选研究时的中位年龄为 38.0 岁（范围 19 至 60 岁）。平均 BMI 为 35.2 kg/m²。对照组中的受试者同样主要为女性（90.0%，117/130）和白种人（81.5%，106/130）。入选研究时的中位年龄为 41.0 岁（范围 20 至 62 岁）。平均 BMI 为 35.4 kg/m²。表 7 列出了关键人口统计学和基线特征。

表 7：受试者人口统计学和基线特征（N = 255 名受试者）

人口统计资料 ¹	种类	ORBERA (n = 125)		对照 (n = 130)	
		n	(%)	n	(%)
性别	女	112	89.6%	117	90.0%
	男性	13	10.4%	13	10.0%
年龄（岁）	18-19	1	0.8%	0	0
	20-21	2	1.6%	5	4.0%
	22-29	19	15.2%	13	10.4%
	30-39	49	39.2%	37	28.5%
	40-49	31	24.8%	54	41.5%
	50-59	22	17.6%	16	12.3%
	60 岁及以上	1	0.8%	5	3.8%
	平均值 (SD)	38.7 (9.37)		40.8 (9.61)	
	中位数	38.0		41.0	
	范围	19, 60		20, 62	
	95% CI	37.09, 40.40		39.15, 42.48	
种族	白种人	101	80.8%	106	81.5%
	西班牙裔	9	7.2%	7	5.4%
	黑人（非西班牙裔）	14	11.2%	15	11.5%
	亚洲人	0	0	0	0
	其他	1	0.8%	2	1.5%
多余体重 ² (lbs.)	平均值 (SD)	78.80 (24.328)		79.05 (19.555)	
	中位数	75.20		78.30	
	范围	35.0, 151.3		39.4, 146.0	
	95% CI	74.491, 83.105		75.658, 82.445	
BMI (kg/m ²) ³	< 30	2	1.6%	1	0.8%
	≥ 30 且 < 35	63	50.4%	57	43.8%
	≥ 35 且 ≤ 40	56	44.8%	70	53.8%
	> 40	4	3.2%	2	1.5%
	平均值 (SD)	35.20 (3.165)		35.43 (2.650)	
	中位数	34.78		35.39	
	范围	29.8, 40.3		29.9, 40.3	
	95% CI	34.640, 35.761		34.967, 35.887	

¹ 所有特征均在筛选访视时计算得出

² 基线时的多余体重等于基线体重减去理想体重（基于 Met Life）

³ BMI < 30 和 > 40 的受试者发生方案偏离，并从符合方案人群中排除

12.1.4 有效性结果

该研究有两个协同主要有效性终点。第一个协同主要有效性终点是第九个月（器械取出后 3 个月）时的平均多余体重减轻百分比 (%EWL)，其中使用 1983 年 Metropolitan Life (MetLife) 身高体重表确定理想体重 (IBW)。预期 ORBERA 组的受试者平均会达到至少 25% EWL。第二个协同主要有效性终点是第九个月（器械取出后 3 个月）时体重减轻明显大于对照组的 ORBERA 治疗受试者百分比，其中体重减轻明显大于对照组定义为 %EWL 比对照组的平均 %EWL 高出 $\geq 15\%$ 。本节中提供的所有结果仅反映随机分配到 ORBERA 组或对照组的受试者（即分别为 125 名和 130 名）。

第一个协同主要终点的结果是 26.5% EWL (95% CI: 22.9%-30.2%)，该结果基于经 LOCF 处理的 mITT 得出，其中使用 MetLife 身高体重表确定 IBW；因此，对于第一个协同主要终点目标 25% EWL，该研究未达到 95% 置信区间下限。但是，治疗组在第 9 个月的总体重减轻明显 (%TBWL 比对照组高 5.7%)。该研究达到了的第二个主要协同终点指标（应答率 30%），其中 45.6% (95% CI: 36.7%-54.8%) 的 ORBERA 治疗受试者的 %EWL 比对照组的平均值高出至少 15%。就总体重减轻百分比 (TBWL) 而言，ORBERA 组在第 6 个月（取出器械时）的平均 TBWL 为 10.2%，在第 9 个月（取出器械后 3 个月）时为 9.1%。

在整个研究过程中，ORBERA 组的减重量明显大于对照组，并且这种明显减重能够一直保持到取出器械六个月后的第 12 个月。表 8 使用 2012 年 5 月 FDA 顾问专家组建议的以下指标显示了在关键时间点的体重减轻情况：理想体重使用 BMI 25 定义的 %EWL、理想体重按 1983 年 Metropolitan Life 身高体重表定义的 %EWL，以及 %TBWL（经 LOCF 处理的 mITT）。表 9 显示了在这些相同时间点的应答率，其中应答定义为达到至少 5%、7% 和 10% TBWL（经 LOCF 处理的 mITT）。

表 8：使用 %EWL 和 %TBWL 的关键时间点体重减轻情况（经 LOCF 处理的 mITT）

减重指标	组 ^a	第 6 个月		第 9 个月		第 12 个月	
		平均值 (SD) 范围	P 值 ^b	平均值 (SD) 范围	P 值 ^b	平均值 (SD) 范围	P 值 ^b
%EWL (基于 BMI 25)	ORBERA	38.4 (27.61) -28.9-133.3	< 0.001	34.6 (28.4) -42.1-138.3	< 0.001	29.0 (30.70) -43.2-150.1	< 0.001
	对照	12.1 (18.58) -20.4-68.8		12.3 (19.33) -19.8-66.9		11.1 (20.67) -25.6-66.7	
%EWL (基于 MetLife)	ORBERA	29.6 (20.18) -23.4-85.9	< 0.001	26.5 (20.70) -34.2-86.3	< 0.001	22.1 (22.47) -35.0-93.7	< 0.001
	对照	9.5 (14.4) -15.8-56.3		9.7 (15.11) -16.1-54.7		8.7 (16.43) -20.6-55.0	
%TBWL	ORBERA	-10.2 (6.56) -29.2-9.6	< 0.001	-9.1 (6.86) -28.0-14.0	< 0.001	-7.6 (7.48) -32.3-14.3	< 0.001
	对照	-3.3 (5.02) -19.0--5.4		-3.4 (5.33) -19.8-5.7		-3.1 (5.90) -22.1-8.6	
减重量 (lbs)	ORBERA	-21.8 (14.56) -69.0-22.2	< 0.001	-19.4 (15.56) -82.7-32.4	< 0.001	-16.2 (17.05) -95.3-33.2	< 0.001
	对照	-7.0 (10.63) -36.0-10.9		-7.1 (1.32) -42.4-13.6		-6.3 (12.48) -47.4-20.7	

^a在这些分析中使用了所有随机分配的受试者，包括 125 名 Orbera 受试者和 130 名对照受试者。

^bP 值表示使用混合效应模型（采用治疗组、研究周和假设随机截距的各相互作用项）计算的治疗组比较。

表 9：关键时间点基于 5%、7% 和 10% TBWL 的应答率（经 LOCF 处理的 mITT）

减重指标	组	第 6 个月		第 9 个月		第 12 个月	
		应答率 n (%)	P 值 ^a	应答率 n (%)	P 值 ^a	应答率 n (%)	P 值 ^a
5% TBWL	ORBERA	99 (79.2)	< 0.001	90 (72.0)	< 0.001	75 (60.0)	< 0.001
	对照	41 (31.5)		43 (33.1)		39 (30.0)	
7% TBWL	ORBERA	87 (69.6)	< 0.001	73 (58.4)	< 0.001	54 (43.2)	0.003
	对照	29 (22.3)		34 (26.2)		33 (25.4)	
10% TBWL	ORBERA	58 (46.4)	< 0.001	51 (40.8)	< 0.001	40 (32.0)	0.003
	对照	15 (11.5)		18 (13.9)		21 (16.2)	

^a在这些分析中使用了所有随机分配的受试者，包括 125 名 Orbera 受试者和 130 名对照受试者。

^bP 值表示使用卡方检验计算的治疗组比较。

取出器械后，ORBERA 组的体重有所反弹；但是，大部分初始体重减轻一直维持到第 12 个月（设备取出后第 6 个月），而且在整个研究过程中，ORBERA 组的 %TBWL 一直高于对照组。表 10 列出了 ORBERA 组、对照组和导入组的详细比较。

表 10：按治疗组和研究周划分的 %TBWL 观察结果（经 LOCF 处理的 mITT）

研究周	ORBERA %TBWL	95% CI	对照	95% CI
			%TBWL	
第 0 天	0.9%	0.7-1.2	0%	-0.2-0.2
第 1 周	3.5%	3.1-3.8	0.9%	0.5-1.2
第 2 周	4.1%	3.8-4.5	1.4%	1.1-1.8
第 4 周	5.5%	5.1-6.0	2.1%	1.5-2.7
第 8 周	7.0%	6.4-7.6	2.6%	2.1-3.2
第 12 周	7.9%	7.2-8.7	3.1%	2.5-3.8
第 16 周	8.4%	7.5-9.3	3.3%	2.5-4.0
第 20 周	8.8%	7.8-9.8	3.4%	2.6-4.2
第 24 周	9.1%	8.1-10.2	3.3%	2.5-4.2
第 26 周	10.2%	9.0-11.4	3.3%	2.4-4.2
第 39 周	9.1%	7.9-10.3	3.4%	2.4-4.3
第 52 周	7.6%	6.2-8.9	3.1%	2.0-4.1

从基线到第 9 个月（第 39 周），两组受试者中共存疾病的严重程度均有所降低，尽管只有高血压显著降低。但是，两组中的高血压出现程度相当的改善，这表明观察到的受试者共存疾病改善可能归因于两组共有的因素，例如饮食和减肥计划。有关每种共存疾病（糖尿病、高血压和血脂异常）达到最严重等级的受试者百分比汇总，请参见表 11。

表 11：共存疾病的变化（经 LOCF 处理的 mITT 人群）

共存疾病	治疗组	基线 n (%)	第 6 个月		第 9 个月		第 12 个月	
			n (%)	P 值 ¹	n (%)	P 值 ¹	n (%)	P 值 ¹
2 型糖尿病 (3 级)	ORBERA	9 (7.2)	3 (2.4)	0.741	5 (4.0)	0.438	3 (2.4)	0.508
	对照	8 (6.1)	4 (3.1)		3 (2.3)		5 (3.9)	
高血压 (3 级和 4 级)	ORBERA	33 (26.4)	22 (17.6)	0.410	14 (11.2)	0.326	11 (8.8)	0.076
	对照	37 (28.5)	18 (13.9)		20 (15.4)		21 (16.2)	
血脂异常 (3 级和 4 级)	ORBERA	49 (39.2)	32 (25.6)	0.286	29 (23.2)	0.639	29 (23.2)	0.438
	对照	39 (30.0)	26 (20.0)		27 (20.8)		25 (19.2)	

^a在这些分析中使用了所有随机分配的受试者，包括 125 名 Orbera 受试者和 130 名对照受试者。

^bP 值表示使用卡方检验计算的治疗组比较。

两个研究组的生活质量也有所改善。使用 SF-36 健康调查量表和体重对生活质量影响精简版 (IWQOL-Lite) 调查问卷来评估生活质量。

SF-36 评估 8 个方面，在 0（最差健康状况）到 100（最佳健康状况）的范围内评分。ORBERA 组在 SF-36 的所有方面与基线值相比都有显著改善，第 9 个月的得分明显优于美国普通人群。第 9 个月时，ORBERA 组在 SF-36 所有方面的效应量均大于对照组。表 12 提供了 ORBERA 组与对照组的 SF-36 平均得分。

表 12: 各研究组在基线和第 9 个月时的 SF-36 健康调查平均得分（经 LOCF 处理的 mITT）

种类	ORBERA 组 (N=123) ^a			对照组 (N=130) ^a			P 值 ^c
	基线平均值 (SD)	第 9 个月平均值 (SD)	效应量 ^b	基线平均值 (SD)	第 9 个月平均值 (SD)	效应量 ^b	
生理机能	71.4 (22.09)	86.2 (18.62)	0.67	73.7 (21.14)	81.4 (18.74)	0.36	0.002
生理职能	78.5 (21.59)	89.9 (17.44)	0.53	80.3 (23.07)	83.2 (22.60)	0.13	< 0.001
身体疼痛	72.8 (21.88)	82.4 (21.27)	0.44	75.4 (22.34)	75.3 (24.11)	0.00	< 0.001
总体健康状况	61.9 (20.22)	76.0 (18.04)	0.70	63.4 (20.11)	65.3 (21.48)	0.09	< 0.001
活力	52.7 (18.19)	64.0 (19.77)	0.62	53.0 (19.11)	56.0 (20.87)	0.16	< 0.001
社会功能	80.5 (21.89)	89.6 (17.94)	0.42	80.8 (23.30)	81.3 (23.36)	0.02	0.001
情感职能	84.0 (22.65)	89.7 (17.56)	0.25	84.6 (20.81)	85.3 (20.54)	0.03	0.050
心理健康	74.0 (17.91)	78.2 (16.44)	0.23	73.7 (16.59)	72.2 (17.66)	-0.09	0.007

^a在这些分析中，使用了所有基线值无缺失的随机分配受试者，包括 123 名 ORBERA™ 受试者和 130 名对照受试者。

^b效应量是基线平均值和第 9 个月访视值之差与基线标准偏差之比。

^cP 值表示使用 ANOVA 模型计算的治疗组比较。

IWQOL-Lite 包含 31 个量表项目，用于评估与肥胖相关的生活质量。表 13 总结了 ORBERA 组和对照组的理想得分（其中 0 最差，100 最佳）。两组中均观察到较基线水平的显著改善，但 ORBERA 组的效应量大于对照组的效应量。

表 13: 基线、第 6、9 和 12 个月时的体重对生活质量影响精简版 (IWQOL-Lite) 调查问卷总得分 (经 LOCF 处理的 mITT 人群)

时间点	ORBERA ^a (N=121)		对照组 ^a (N=127)		P 值 ^c
	平均得分	效应量 ^b	平均得分	效应量 ^b	
基线	68.4	不适用	68.5	不适用	不适用
第 6 个月	80.7	0.66	73.2	0.27	< 0.001
第 9 个月	82.5	0.75	75.3	0.39	< 0.001
第 12 个月	83.0	0.78	76.6	0.47	0.001

^a 在这些分析中，使用了所有基线值无缺失的随机分配受试者，包括 121 名 Orbera 受试者和 127 名对照受试者。

^b 效应量是基线平均值和每次随访访视值之差与基线标准偏差之比。

^c P 值表示使用 ANOVA 模型计算的治疗组比较。

12.2 ORBERA 美国批准后研究 (OPAS-1)

12.2.1 研究目的

本研究旨在提供更多关于 Orbera 的安全性和疗效数据。这是 FDA 批准的一个必要条件。

12.2.2 研究设计

ORBERA 批准后研究，即 OPAS-1，是一项前瞻性、多中心、开放性、批准后研究，旨在研究 ORBERA 作为肥胖成人减重辅助手段的安全性和疗效。研究受试者参加一项为期 12 个月的行为改变计划（即 ORBERA 植入期间 6 个月，加上 ORBERA 取出之后 6 个月）。在整个研究过程中，所有受试者均进行常规访视以评估安全性和有效性，在 1 年期间内共计进行 26 次预定访视。

12.2.3 研究人群

研究人群包括 22 岁及以上、BMI 评分在 30 至 40 kg/m² 之间、对调整生活方式的传统方法无应答的患者。

12.2.4 数据源

与本研究相关的数据包括从 FDA 批准本研究之日起（2016 年 2 月 26 日）至研究结束（即 FDA 于 2020 年 4 月 7 日接受该研究）期间所获得的信息。在研究启动和培训之前，所有研究中心均获得了 IRB 批准。数据锁定前，所有查询均已关闭，主要研究者在其中心已完成的 CRF 上签字。

12.2.5 关键研究终点

与本研究相关的主要终点是证明 ORBERA 治疗 26 周后，器械和手术相关的严重不良事件 (SAE) 发生率不超过 15%。

关键的次要研究目的是证明在 ORBERA® 治疗结束时（研究第 26 周），平均总体重减轻百分比 (%TBWL) 大于 7.5%。

12.2.6 研究中心和受试者总例数、随访率

11 家中心共入组 284 例受试者。这些受试者中：

- 18 例在基线访视提供知情同意后不符合条件，
- 8 例受试者在植入球囊时不符合条件，

治疗组包括其余 258 例受试者，其中 234 例 (90.7%) 完成了研究。其余 24 例接受治疗的受试者在其预期方案随访结束之前终止研究。主要人口统计资料和基线特征见表 14，受试者随访率见表 15。

表 14：受试者的人口统计资料和基线特征

入组人群的人口统计资料	种类	基线 (n = 284)	
		n	(%)
性别	女	245	86.3%
	男性	39	13.7%
年龄 (岁)	24-29	18	6.3%
	30-39	57	6.3%
	40-49	95	20.1%
	50-59	80	33.5%
	60 岁及以上	34	28.2%
	平均值 (SD)	46.6 (10.6)	
	中位数	46.8	
	范围	23.9-72.7	
95% CI	[45.4, 47.8]		
种族	白种人	217	76.4%
	黑人 (非西班牙裔)	32	11.3%
	西班牙裔	20	7.0%
	其他	12	4.2%
	亚洲人	3	1.1%
多余体重 ² (lbs.)	平均值 (SD)	62.0 (20.3)	
	中位数	57.6	
	范围	26.0-118.6	
	95% CI	[59.6, 64.4]	
BMI (kg/m ²) ³	< 30	0	N/A
	≥ 30 且 < 35	147	51.8%
	≥ 35 且 ≤ 40	137	48.2%
	> 40	0	N/A
	平均值 (SD)	35.1 (2.9)	
	中位数	34.8	
	范围	30.0, 40.0	
	95% CI	[34.8, 35.4]	

表 15: 按关键访视列出的受试者核算

	基线	植入	取出	退出研究
理论上 ¹	284	266	258	258
入组后不符合条件	18	8	0	0
死亡例数 (累计)	0	0	0	0
撤回同意 (累计) ²	0	0	0	2
提前退出研究 (累计) ³	不适用	0	0	不适用
提前取出/LTF (累计) ⁴	0	0	0	4
预期 ⁵	266	258	258	252
符合方案访视	265	258	239	233
任何数据访视	266	258	257	245
随访率 — 符合方案	99.6%	100%	92.6%	92.5%
随访率 — 任何数据	100%	100%	99.6%	97.2%
¹ 理论上是指该次研究访视的可用受试者例数 (基线 = 入组例数, 植入 = 根据基线的预期例数, 所有其他研究访视 = 根据植入的预期例数)。 ² 撤回同意书且未完成早期退出访视的受试者。 ³ 完成提前退出访视的受试者 (所有提前退出的受试者均在球囊取出后退出)。 ⁴ 提前取出 (视为研究失败) 未完成研究随访的受试者。 ⁵ 预期 = 理论上 - 入组后不符合条件 - 死亡 - 撤回同意 - 提前退出研究 - 提前取出。				

12.2.7 研究访视和随访期限

基线、治疗时进行研究访视, 此后在球囊植入后 1、2 和 4 周进行, 然后每 4 周进行一次直至第 48 周, 最后在第 52 周进行末次访视。在所有随访访视时记录不良事件和体重减轻情况。

12.2.8 最终安全性结果

在整个研究期间, 未报告非预期器械不良反应或任何死亡。器械相关 SAE 的发生率为 8.9% (23/257), 单侧 95% 置信区间上限为 12.4% (P 值 = 0.003), 因此达到了终点。

与该研究相关的主要终点分析和插补汇总见 表 16。对 SAE 发生率的两种插补也都满足终点。最后, 进行临界点分析以确定不满足研究终点标准的严重不良事件发生率, 为 11.6%。因此, 还需要增加 7 个病例, 才能使分析结果达到不显著程度。观察到的 SAE 汇总见 表 17。

表 16: 主要终点汇总, 全分析人群

分析	标准	SAE 发生率	单侧 95% CI 上限, P 值
完成者 ¹	≤ 15%	23/257 (8.9%)	12.4%, p = 0.0033
推算 (最佳情况)		23/258 (8.9%)	12.4%, p = 0.0031
推算 (最差情况)		24/258 (9.3%)	12.8%, p = 0.052
临界点		30/258 (11.6%)	15.4%, p = 0.065

表 17: OPAS-1 的所有器械相关性严重¹不良事件

器械相关性严重不良事件	258 例中的受试者例数 (受试者百分比)	事件数量	发作时间 (事件发生日)	取出器械后发生事件的受试者例数 (受试者的百分比)
器械不耐受 ²	13 (5%)	28	平均值: 24 中位数: 9 范围: 1-125	12/13 (92.3%)
因过度膨胀导致器械不耐受	4 (1.6%)	4	平均值: 72 中位数: 57 范围: 10-166	4/4 (100%)
胃排空减少	2 (0.8%)	2	平均值: 38 中位数: 33 范围: 1-87	2/2 (100%)
低钾血症	1 (0.4%)	1	98	1/1 (100%)
腹泻	1 (0.4%)	1	18	1/1 (100%)
腹胀	1 (0.4%)	1	63	1/1 (100%)
过度膨胀 ³	1 (0.4%)	1	74	1/1 (100%)
<p>1 严重不良事件是:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 导致死亡, • 导致患者健康状况严重恶化, 并造成以下任一后果: • 危及生命的疾病或伤害, • 身体功能或结构的永久性损伤, • 需要住院或长期住院, • 进行医药或手术治疗以防止对身体功能或结构造成永久性损伤, • 胎儿窘迫、胎死或先天畸形或先天缺陷。 <p>2 器械不耐受的定义是导致肠胃不适的严重且无法忍受的症状 (例如恶心、呕吐、反流、疼痛/上腹部不适)。</p> <p>3 虽然这种过度膨胀事件与腹痛 (即过度膨胀导致器械不耐受) 报告同时发生, 但它被视为单独的 SAE。</p>				

47 例受试者 (47/258 或 18.2%) 提前取出; 其中 32 例受试者因不良事件/胃肠道不耐受、器械故障或对治疗不满意而提前取出 (32/258 或 12.4%)。

未报告与内窥镜手术本身相关的严重不良事件。

¹完成者人群是指完成了 26 周球囊治疗期的受试者。

12.2.9 最终疗效结果

关键疗效终点是证明在 ORBERA 治疗结束时（26 周），治疗应答（即平均总体重减轻百分比 (%TBWL)）大于 7.5%。

- %TBWL 在每例受试者植入后每次研究访视时收集体重测量值得出。
- 如果受试者在每次访视时达到至少 7.5% TBWL（程序上，这将是任何 $\leq -7.5\%$ 的 %TBWL 值），则被归类为应答者。

虽然早在植入后 2 周即证明体重减轻，但在取出时体重减轻幅度最大（平均 %TBWL = -12.5%）。事实上，植入后 12 周至 48 周，95% 置信区间证实 TBWL 至少为 -7.5%。此外，治疗 26 周后，估计平均 %TBWL 为 -12.5%（95% 置信区间较低，为 -11.8）（相比之下，关键研究中观察到的估计平均 %TBWL 为 -10.3%），因此符合成功标准，并确认该器械的疗效与关键研究中结果的相同。

观察到的置信区间趋势与治疗应答者的百分比相似。第 8 周时，半数以上受试者定义为治疗应答者，取出时，四分之三以上受试者为应答者。虽然取出后体重恢复，但半数以上受试者至第 48 周访视时仍然为应答者。这些结果的汇总见表 18。

表 18：按研究访视、疗效人群列出的总体重减轻百分比 (%TBWL) 和应答者汇总

研究访视	患者例数	应答者	平均值 (SD)	中位数	最小值, 最大值	LS 均值, 95% CI
第 1 周	254	3/254 (1.2%)	-3.6 (1.66)	-3.6	-10.7, 0.8	-3.6 (-4.3, -2.9)
第 2 周	252	22/252 (8.7%)	-4.6 (1.97)	-4.4	-12.4, -0.4	-4.6 (-5.3, -3.8)
第 4 周	249	59/249 (23.7%)	-6.1 (2.04)	-6.1	-12.2, 1.9	-6.1 (-6.8, -5.4)
第 8 周	250	136/250 (54.4%)	-7.9 (3.07)	-8.0	-17.4, 0.1	-7.9 (-8.6, -7.2)
第 12 周	248	160/248 (64.5%)	-9.2 (3.93)	-9.2	-21.2, 0.8	-9.2 (-9.9, -8.5)
第 16 周	246	174/246 (70.7%)	-10.2 (4.64)	-10.0	-24.8, 0.9	-10.2 (-10.9, -9.5)
第 20 周	242	169/242 (69.98%)	-10.6 (5.45)	-10.4	-26.2, 2.7	-10.6 (-11.4, -9.9)
第 24 周	245	170/245 (69.4%)	-10.9 (6.00)	-10.6	-28.3, 2.4	-10.9 (-11.6, -10.2)
第 26 周	251	193/251 (76.9%)	-12.45 (6.27)	-11.8	-33.5, 1.9	-12.5 (-13.2, -11.8)
第 28 周	243	169/243 (69.5%)	-11.5 (6.63)	-11.1	-39.4, 2.9	-11.5 (-12.2, -10.8)
第 32 周	238	151/238 (63.4%)	-10.6 (6.84)	-10.1	-30.3, 4.2	-10.6 (-11.3, -9.8)
第 36 周	235	146/235 (62.1%)	-10.1 (7.11)	-9.8	-32.8, 5.7	-10.1 (-10.8, -9.4)
第 40 周	233	133/233 (57.1%)	-9.5 (7.29)	-9.1	-33.4, 5.9	-9.5 (-10.2, -8.8)
第 44 周	234	130/234 (55.6%)	-9.1 (7.42)	-8.4	-33.2, 7.0	-9.1 (-9.9, -8.4)
第 48 周	231	122/231 (52.8%)	-8.6 (7.50)	-8.1	-31.4, 8.2	-8.6 (-9.3, -7.8)
第 52 周	240	115/240 (47.9%)	-8.0 (7.74)	-7.0	-32.9, 8.6	-8.0 (-8.7, -7.3)

所有分析人群治疗完成时的 %TBWL 和插补数据汇总见表 19。“完成者人群”是指完成了 26 周球囊治疗期的受试者。所有人群 P 值均小于 < 0.0001，因此本研究的体重减轻符合成功标准。对完成者人群的功效分析表明，尽管样本量低于估计值（210 对 230），但功效仍然 > 99%。

表 19：次要疗效终点 (%TBWL¹)：所有分析人群

分析人群	受试者例数	应答者 ²	平均值 (SD)	中位数	最小值, 最大值	LS 均值 ³ (95% CI)
完成者人群	210	164/210 (78.1%)	-12.6 (6.10)	-12.0	-33.5, 0.6	-12.6 (-13.4, -11.8)
疗效人群 ³	251	193/251 (76.9%)	-12.5 (6.27)	-11.8	-33.5, 1.9	-12.5 (-13.2, -11.8)
全分析人群 ⁴	255	195/255 (76.5%)	-12.4 (6.26)	-11.7	-33.5, 1.9	-12.4 (-13.1, -11.74)
插补 ⁵	258	196/258 (76.0%)	-12.5 (6.27)	-11.8	-33.5, 1.9	-12.5 (-13.1, -11.8)

1 %TBWL = 100 x (植入后访视体重 - 基线体重) / 基线体重。%TBWL 为负值表示体重减轻
 2 如果受试者达到至少 7.5%TBWL，则报告为应答者
 3 按访视调整混合效应模型的最小二乘均值和相关 95% 置信区间，以受试者作为随机效应
 4 报告了所有完成访视的受试者，包括提前取出的受试者
 5 MI = 多重插补；对 %TBW 采用完全条件规范 (FCS) 方法；利用年龄、性别、种族和体重作为潜在风险因素，建立多重插补

对于疗效人群，按研究访视列出的体重减轻参数（多余体重减轻百分比 (%EWL)）和身体质量指数的变化）汇总见表 20。受试者在治疗后立即表现出体重减轻，早在植入后 1 周估计平均 %EWL 即达到 13.6。每次研究访视时，多余体重减轻持续，直至取出时达到最大估计平均 %EWL (46.9)。

虽然受试者在取出球囊后体重逐渐增加（表现为估计平均 %EWL 下降），但在取出后所有访视中，估计平均 %EWL 仍高于 30，44.2% 的受试者 (106/240) 在末次研究访视时 %EWL 至少为 30。这表明，在取出球囊后 6 个月，受试者能够成功保持体重减轻。此外，该数据还表明：

- 观察到的 %EWL 趋势与观察到的 %TBWL 趋势相似
- 在所有访视中，受试者 BMI 均较基线有所下降
- 取出时 BMI 的差异最大（估计平均值为 -4.3）；
- 第 52 周时的 BMI 变化与第 8 周访视时的变化相似（估计平均值为 -2.8）。

表 20: 按研究访视、疗效人群列出的参数下降百分比汇总

周数	受试者例数	多余体重减轻百分比 (%EWL) ¹				身体质量指数 (BMI) 较基线的变化 ²			
		平均值 (SD)	中位数	最小值, 最大值	LS 均值, 95% CI ³	平均值 (SD)	中位数	最小值, 最大值	LS 均值, 95% CI ³
1	254	13.6 (7.35)	12.6	-2.6, 52.1	13.6 (10.6, 16.6)	-1.3 (0.58)	-1.3	-3.4, 0.3	-1.3 (-1.5, -1.0)
2	252	16.9 (8.6)	15.0	1.1, 47.0	16.9 (14.0, 19.9)	-1.6 (0.69)	-1.6	-4.2, -0.1	-1.6 (-1.8, -1.4)
4	249	22.6 (9.78)	20.9	-7.5, 57.8	22.6 (19.7, 25.6)	-2.1 (0.71)	-2.1	-3.9, 0.6	-2.1 (-2.4, -1.9)
8	250	29.3 (13.85)	27.8	-0.5, 80.3	29.3 (26.3, 32.3)	-2.8 (1.07)	-2.8	-6.3, 0.0	-2.8 (-3.0, -2.5)
12	248	34.4 (17.2)	31.3	-2.3, 111.2	34.4 (31.4, 37.4)	-3.2 (1.38)	-3.2	-7.5, 0.3	-3.2 (-3.5, -3.0)
16	246	38.1 (20.47)	35.2	2.9, 125.1	38.1 (35.1, 41.1)	-3.6 (1.6)	-3.5	-8.8, -0.3	-3.6 (-3.8, -3.3)
20	242	39.9 (23.68)	35.4	-7.5, 145.2	39.9 (36.9, 43.0)	-3.7 (1.88)	-3.7	-9.2, 1.0	-3.7 (-4.0, -3.5)
24	245	40.9 (25.6)	35.8	-6.8, 157.6	40.9 (37.9, 43.9)	-3.8 (2.07)	-3.7	-9.9, 0.9	-3.8 (-4.0, -3.5)
26	251	46.9 (27.58)	41.2	-7.5, 173.7	46.9 (43.9, 49.9)	-4.3 (2.15)	-4.2	-11.7, 0.6	-4.3 (-4.6, -4.1)
28	243	43.6 (30.01)	37.1	-9.8, 229.7	43.76 (40.6, 46.7)	-4 (2.25)	-3.9	-11.9, 1.0	-4.0 (-4.2, -3.8)
32	238	40 (28.85)	35.1	-11.9, 174.9	40.0 (37.0, 43.1)	-3.7 (2.35)	-3.6	-11.2, 1.7	-3.7 (-3.9, -3.4)
36	235	38.4 (29.8)	33.2	-15.5, 174.3	38.4 (35.3, 41.4)	-3.5 (2.45)	-3.4	-12.2, 2.3	-3.5 (-3.8, -3.3)
40	233	36.1 (30.06)	31.5	-16.1, 182.3	36.1 (33.0, 39.2)	-3.3 (2.53)	-3.1	-12.4, 2.3	-3.3 (-3.6, -3.1)
44	234	34.8 (30.26)	30.8	-19.3, 169.6	34.8 (31.7, 37.9)	-3.2 (/ 2.57)	-2.9	-12.3, 2.7	-3.2 (-3.4, -2.9)
48	231	32.8 (30.44)	27.8	-22.7, 167.5	32.8 (29.7, 35.9)	-3 (2.6)	-2.8	-11.6, 3.2	-3.0 (-3.2, -2.7)
52	240	30.6 (30.77)	25.4	-26.5, 166.9	30.6 (27.5, 33.6)	-2.8 (2.71)	-2.5	-12.2, 3.4	-2.8 (-3.0, -2.5)

¹ %EWL = 100 (植入后访视体重 — 基线体重) / 超重。%EWL 正值表示体重减轻；其中超重 = 基线体重 — 理想体重, 理想体重 = 25/703* (身高)²

² BMI 变化 = (植入后访视的 BMI — 基线 BMI) / 基线 BMI。变化为负值表示体重减轻

³ 按访视调整的混合效应模型的最小二乘均值和相关 95% 置信区间, 以受试者为随机效应

12.2.10 研究的优势和不足

本研究的优势包括：它有足够的功效来满足主要安全性终点，并提供了支持疗效的确凿证据。52 周期间随访率超过 90%。不足之处包括：本研究的功效无法对非常罕见事件（如死亡和胰腺炎）的发生率进行统计判断。此外，本研究未事先设计对植入后膨胀球囊内是否含有微生物进行评价。

12.3 全球产品经验和临床研究

自 1990 年代以来，ORBERA 已在许多国家/地区获得批准。截至 2020 年 3 月 30 日，ORBERA™ 已在获准的国家/地区销售超过 300,000 件。未出现任何监管批准被撤销或撤回的情况。Apollo 投诉数据库包含强制性报告者（制造商、进口商和器械使用者所在机构）和自愿性报告者（如医护人员、患者和消费者）向各主管部门提交的不良事件警戒报告。通过临床产品监测和文献综述报告的器械和程序相关不良事件或投诉都包含在此数据中。表 21 列出了 2008 年 1 月 1 日至 2020 年 3 月 30 日期间的共计 10,212 宗投诉（即个体事件）；但是，该数据尚未经过科学验证，并且可能由于数据收集自多个来源而导致某些事件重复统计。某些事件尚未直接归因于 ORBERA。器械支持的持续时间和临床过程未知；因此，器械回缩（即萎缩）等事件可能与使用时间超过 6 个月有关。

表 21：2008 年 1 月 1 日至 2020 年 3 月 30 日期间，通过临床产品监测¹报告的 ORBERA 器械和手术相关不良事件和投诉

事件	数量 ¹	比率 ²
填充管过早或部分拆开	1666	0.988%
呕吐	1019	0.605%
器械回缩	924	0.548%
疼痛	885	0.525%
提前取出	678	0.402%
恶心	658	0.390%
盐水添加困难	641	0.380%
其他 ³	607	0.360%
自发性过度膨胀	326	0.193%
反流	264	0.157%
不耐受	225	0.133%
植入失败	221	0.131%
全身不适	216	0.128%
脱水	194	0.115%
刺激/发炎	174	0.103%
减重效果不满意	147	0.087%
梗阻 <ul style="list-style-type: none"> • 肠梗阻: 23 (0.014%) • 胃梗阻: 86 (0.051%) • 非特指梗阻 27 (0.016%) 	136	0.081%
填充管过早拆开（开箱即用）	99	0.059%
球囊泄漏（植入期间报告）	76	0.045%
胀气	72	0.043%
痉挛	67	0.040%
取出工具故障	67	0.040%
腹胀	60	0.036%
腹胀	60	0.036%
便秘	57	0.034%
胃穿孔	53	0.031%
溃疡	50	0.030%
腹泻	49	0.029%
器械错位或移位	43	0.026%

事件	数量 ¹	比率 ²
呃逆	42	0.025%
胃排空延迟	36	0.021%
血液水平异常 ⁴	36	0.021%
缺乏饱腹感	33	0.020%
死亡	31	0.018%
感染	29	0.017%
消化不良	28	0.017%
胰腺炎	26	0.015%
吞咽困难	22	0.013%
器械可见或可触知	21	0.012%
球囊取出困难	21	0.012%
吸入或吸入性肺炎	20	0.012%
咯血	19	0.011%
胃轻瘫	17	0.010%
糜烂	17	0.010%
坏死	16	0.009%
心脏并发症	13	0.008%
呼吸困难	13	0.008%
食管穿孔	10	0.006%
局部缺血	10	0.006%
呼吸异常	9	0.005%
疝	5	0.003%
肺栓塞	4	0.002%
总计	10,212	6.058%
2008年1月1日至2020年3月30日在全球范围内销售的球囊	168,569	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 由于在一宗投诉中可报告多起事件，有些投诉在多个种类中计数。上面的数字并不表示所涉及的器械或患者的数量。包括针对未知类别的主诉。不包括与器械无关的事件。 2. 事件发生率代表事件数除以截至2020年3月30日报告截止时所销售的器械数。请注意，销售的器械数可能大于植入的器械数。 3. 包括呃逆、头晕、发热、口臭、肌肉痉挛、胀气、干呕、脱发、腹膜炎、晕厥等不经常发生的事件（即 ≤ 0.010%）。 4. 种类包括血液中钾、脂肪酶、肌酸、血尿素氮 (BUN) 水平或钠（高钠血症）等物质水平升高或降低。 		

在美国以外进行了两项申办方发起的临床试验，一项在澳大利亚（n=74，37名治疗受试者和37名对照受试者），参见第12.3.1节，一项在法国（n=36名治疗受试者），参见第12.3.2节。这两项研究的不良事件特征与美国关键性研究中观察到的不良事件特征相似。两项研究中均无死亡，也没有预期之外的器械副作用。

12.3.1 ORBERA 澳大利亚研究

ORBERA 澳大利亚研究是在澳大利亚进行的一项单中心、随机、开放式、对照研究。参加研究的受试者为年龄介于 18 和 60 岁之间的男性和女性，BMI 介于 30 和 40 kg/m² 之间至少 2 年，患有代谢综合征并伴有至少一种肥胖相关共存疾病。随机分配到治疗组的受试者在研究前 6 个月保持 ORBERA 植入，所有受试者均参加了一项为期 12 个月的饮食和运动行为改变计划。共有 74 名受试者参加了随机分配，每组 37 名受试者。三十一 (31) 名受试者接受了 ORBERA 植入。五十九 (59) 名受试者完成了前 6 个月的研究，ORBERA 组中 29 名，对照组中 30 名；55 名受试者完成了完整的 12 个月研究，ORBERA 组中 23 名，对照组中 22 名。

ORBERA 组的安全性事件符合预期，大多数 ORBERA 组受试者在植入后前两周内报告了胃肠道不良事件。与器械相关的最常见不良事件为恶心和呕吐 (74.2%)、腹痛 (54.8%)、胃食管反流 (38.7%)、嗜睡 (32.3%) 和脱水 (25.8%)。这些事件通常在两周内消除。两名受试者出现了 7 起严重不良事件，导致器械不到 6 个月即被取出。严重不良事件包括：胃食管反流、呕吐、恶心和腹痛。没有死亡或预期之外的器械副作用。

12.3.2 法国 ORBERA 研究

法国 ORBERA 研究是一项前瞻性、开放式、单中心上市后研究。四十名男性和女性受试者参加了该研究，年龄介于 18 和 60 岁之间，BMI 30 至 35 kg/m² 并有至少一种肥胖相关共存疾病，或者 BMI 35 至 40 kg/m² 并有或没有共存疾病。在这项为期 48 周的研究中，三十六名受试者接受了 ORBERA 植入。前 24 周包括 ORBERA 植入以及医学监督饮食。最多 180 天后，将 ORBERA 取出。受试者继续接受另外 24 周医学监督饮食。该研究包括一次筛选访视、ORBERA 植入、在第 1、4 和 12 周的随访访视、第 24 周的 ORBERA 取出，以及第 36 和 48 周的两次额外随访访视。

该研究人群中出现的最常见器械相关不良事件是恶心 (27.9%)、呕吐 (19.7%)、食道炎 (14.8%) 和上腹痛 (11.5%)。大多数与器械相关的不良事件持续不到一个月，并且消除后未留下后遗症。在两名受试者中发生了三起严重不良事件，导致器械不到 6 个月即被取出。严重不良事件包括呕吐和虚弱、离子紊乱和呕吐引起的脱水。

13 供货方式

每个 IGB 系统包含一个位于“植入导管组件”内的 IGB 和一个“充注套件”。所有产品供应时均未经灭菌处理，并仅供单次使用。所有组件均应当小心操作。

内附材料：

- 一 (1) 个胃内球囊 (IGB) 系统，包括：
 - 一 (1) 个含 IGB 的植入导管组件（即鞘管组件）
 - 一 (1) 个带静脉穿刺器的充注套件

未内附材料：

- 内窥镜
- 手术凝胶
- 无菌生理盐水
- 50 cc 无菌注射器
- 取出工具（即，带鞘管的针头导管、长夹爪或钢丝叉式夹持器）

13.1 清洁说明

如果产品在使用前被污染，则不应使用，而是将其返回至制造商。

注意：请勿将本品浸泡在消毒剂中，因为有机硅弹性体可能会吸收一些溶液，这些溶液随后可能会渗出并引起组织反应。

13.2 处置

根据当地医疗垃圾法规处置任何使用过或取出的器械或器械组件。

14 使用说明

IGB 供货时位于植入导管组件内。使用前检查包装密封和植入导管组件是否损坏。如果发现有任何损坏，请勿使用。植入时，应准备一个备用的 IGB。

请勿从植入导管组件中取出 IGB。

产品提供了充注套件以辅助 IGB 部署。

注意：如果 IGB 在植入之前与导管或鞘管分离，请勿尝试使用 IGB 或将 IGB 重新插入鞘管。

14.1 IGB 植入和充注

做好患者的内窥镜检查准备工作。内窥镜检查食管和胃，然后取出内窥镜。如无禁忌症，在取出导丝（如存在）并继续操作之前，沿着食管轻轻插入含 IGB 的植入导管组件，并确认其位于食管下括约肌下方且在胃腔内。由于植入导管组件尺寸较小，因此有足够的空间来重新插入内窥镜，以便观察 IGB 的充注操作。

14.2 IGB 充注

使用无菌技术，将充注套件穿刺器放入无菌生理盐水袋中。将无菌注射器与充注套件的阀门连接并预充。将植入导管的鲁尔锁接头连接至充注套件阀门。继续用无菌生理盐水充注 IGB，并用内窥镜确认 IGB 位于胃中。

注意：用无菌盐水充注球囊。建议采用无菌技术，类似于更换静脉给液（例如使用洁净或无菌手套、无菌注射器等）。虽然过度膨胀的原因未知，但其可能是由污染球囊的真菌或细菌微生物造成的。建议的缓解措施之一是避免球囊内的生理盐水受到可能导致自发性过度膨胀的微生物污染。

注意：在充注过程中，植入导管必须保持松弛。如果导管在该过程中处于张力下，则导管头端可能脱离 IGB 并阻止 IGB 的进一步部署。

警告：充注速率过快将产生高压，这可能损坏 IGB 阀或导致与植入导管头端过早分离。

14.3 充注建议

IGB 的可膨胀设计允许充注量范围在 400 cc（最小）到最大 700 cc 之间。IGB 的充注量不应 < 400 cc 或 > 700 cc，因为 IGB 充注不足或充注过量会导致更高的严重副作用风险，例如移位（IGB 充注不足）或胃破裂/穿孔（IGB 充注过量）。充注后，IGB 不可调节。

为了确定理想的 IGB 大小以产生最大的减肥效果，2 名独立审查员搜索了 PubMed 和 Embase，以查找全长 ORBERA 临床研究。这项对全球 ORBERA 数据的荟萃分析共纳入了 80 项研究，涉及 8,506 名患者。图 5 “IGB 充注量与总体重减轻量 (TBWL) 相互关系的元回归分析”展示了 500 cc 至 700 cc 的充注量范围。第 6 个月时的结果似乎不因充注量而异 ($p=0.24$)。¹因此，基于该结果，建议充注量应在 500 cc 至 650 cc 之间；但是该器械关键性临床研究的安全性和有效性数据仅在 550 cc \pm 50 cc 的充注量下进行了测试。

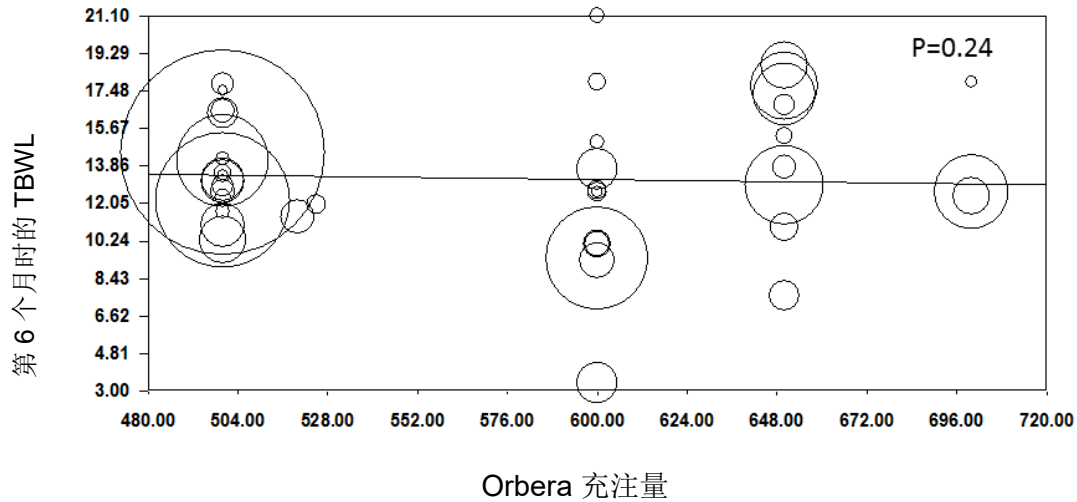


图 5: 球囊充注量与总重量减轻量 (TBWL) 相互关系的元回归分析。¹

注意: 图表中圆圈的大小与研究规模相对应。图片由 Barham Abu-Dayyeh 博士提供。

提供了下列充注建议, 以避免球囊阀门的意外损坏或与植入导管的过早分离:

- 务必使用随附的 IGB 充注套件。
- 务必使用 50 cc 无菌注射器充注 IGB。使用更小的注射器可能会导致 30 psi (207 kPa)、40 psi (276 kPa) 甚至 50 psi (345 kPa) 的极高压力, 这可能会损坏 IGB 阀门。
- 使用 50 cc 无菌注射器, 每次充注行程应缓慢 (至少 10 秒) 而稳定进行。缓慢而稳定的充注将避免阀门中产生高压。
 - **警告:** 充注速率过快将产生高压, 这可能损坏 IGB 阀或导致与植入导管头端过早分离。
 - 充注应始终在直接可视化 (胃镜) 下完成。植入导管从 IGB 阀中取出时, 应通过观察阀门管腔确认 IGB 阀门的完整性。
 - 阀门泄漏的 IGB 必须立即取出。部分充注的 IGB 可能导致肠梗阻, 进而导致死亡。已有因未发现或未处理的 IGB 回缩 (即萎陷) 而导致肠梗阻的病例。

注: 任何泄漏的 IGB 都应退货至 Apollo Endosurgery, 并附上完整的产品退货说明以描述相关事件。感谢您对我们持续质量改进工作的帮助。

IGB 要从植入导管完全展开, 至少需要 400 cc 的充注量。充注 IGB 后, 从导管中取出充注套件。

充注完毕后, 在 IGB 紧贴内窥镜头端或食管下括约肌的同时, 轻轻拉动植入导管以释放 IGB。

继续拉动植入导管, 直至其与 IGB 自密封阀门分离。一旦分离, 应目视检查 IGB 的植入以及是否存在任何液体泄漏。

14.4 IGB 植入和充注（操作步骤）

1. 根据医院规程执行患者镇静和内窥镜检查准备工作。
2. 对食管和胃进行内窥镜检查。
3. 取出内窥镜。
4. 如无禁忌症：
 - a. 用手术润滑凝胶润滑植入导管组件的鞘管。
 - b. 将植入导管轻轻插入食管和胃。
5. 在 IGB 处于原位的情况下重新插入内窥镜以观察充注操作。IGB 必须位于食管下括约肌下方，且必须完全在胃腔内。
6. 如存在，从植入导管中取出导丝。
7. 将 50 cc 无菌注射器连接至充注套件三通旋塞阀的鲁尔锁上，然后将充注套件的穿刺器插入装有注射用无菌生理盐水的袋中 (.9 NS)。
8. 用无菌生理盐水缓慢充注 IGB，一次 50 cc。重复操作直至充注至最小充注体积 400 cc 到最大充注体积 700 cc（14 次）。
9. 轻轻取出植入导管，并检查 IGB 阀是否泄漏。

14.5 IGB 取出（操作步骤）

1. 在尝试取出前，确保患者保持流质饮食 72 小时，并 NPO（禁食）至少 12 小时。由于某些患者胃中可能残留内容物，因此无论是否遵循该方案（在紧急取出的情况下可能不遵循），都应考虑采取其他预防吸入的措施。在有严重胃排空延迟和或胃出口梗阻体征和症状的高危患者中，应重点针对腹胀和/或振水音进行体检，如果不存在振水音而上腹饱满或触痛，则还应进行影像学评估。如果影像学评估显示存在伴或不伴窦 IGB 的胃扩张，则应考虑胃肠减压，确保气道安全，并采用全身麻醉。
2. 根据医院规程执行患者镇静和内窥镜检查准备工作。
此外，考虑施用平滑肌松弛剂（例如静脉注射胰高血糖素）来松弛食管下括约肌。
3. 将内窥镜插入患者胃中。
4. 评估是否存在食物。如果胃中存在食物，则应延迟手术。如果要紧急取出，则在继续前应采取气道保护措施。
5. 使用内窥镜获得充注 IGB 使用的清晰视野。
6. 将套管针导管插入内窥镜的工作通道。
7. 使用推出式针头刺破 IGB。
8. 将针头导管穿过 IGB 外壳完全推入 IGB。

9. 从导管中取出针头。
10. 对深插的导管进行抽吸，直到所有液体从 IGB 中排出。
11. 将导管从 IGB 中取出并将其退出内窥镜的工作通道。
12. 通过内窥镜的工作通道插入长夹爪或钢丝叉式夹持器。
13. 用夹持器抓紧 IGB（如果可能，最好是在阀门的另一端）。
14. 牢牢抓紧 IGB，将 IGB 缓慢地从食管中抽出。
15. 当 IGB 到达食管上括约肌时，使头部保持过伸姿势以伸直食管和咽喉出路，从而便于抽出。
16. 从口中取出 IGB。

14.6 IGB 替换

如果需要替换 IGB，请遵循 IGB 取出及 IGB 植入和充注说明。此外，建议在充注替换 IGB 时，使用与先前 IGB 植入期间所用相同体积的无菌生理盐水（即初始充注体积）。

注意：替换 IGB 采用更大的初始充注量可能会导致严重的恶心、呕吐或溃疡形成。

15 医学影像

已充注生理盐水的 IGB 视为 MR 安全。

16 退货政策

在退货之前，必须先获得 Apollo Endosurgery 客户服务部的授权。必须保持所有货物的制造商封印完整才能退换货。退货可能需要支付重新入库费用。

17 责任免除及赔偿限制

对本出版物中所述的 Apollo Endosurgery, Inc. 产品不作任何明示或暗示的担保，包括但不限于对适销性或针对特殊用途的适用性的任何暗示担保。在适用法律允许的最大范围内，Apollo Endosurgery, Inc. 对任何间接、特殊、偶然或结果性损害均不承担任何责任，无论此类责任是基于合同、侵权行为、疏忽、严格赔偿责任、产品责任还是其他。Apollo Endosurgery, Inc. 出于任何原因而承担的唯一和全部最大责任，以及买方出于任何原因而获得的唯一和排他性补偿，应限于该客户为购买特定物品而支付的金额。除本声明中明确规定外，任何人均无权要求 Apollo Endosurgery, Inc. 提供任何承诺或担保。Apollo Endosurgery, Inc. 出版物（包括本出版物）中的说明或规格仅概要描述生产之时的产品，不构成产品用于具体情况任何明示担保或建议。Apollo Endosurgery, Inc. 明确拒绝承担任何及所有责任，包括因产品重复使用而产生的任何直接、间接、特殊、偶然或结果性损害的全部责任。

18 产品订购信息

有关其他信息，请联系：

制造商和分销商

Apollo Endosurgery Inc.
1120 S. Capital of TX Hwy
Bldg. 1, Ste. 300
Austin, Texas 78746
美国

电话： 512.279.5100

传真： 512.279.5105

<http://apolloendo.com/>

美国专利： 4,930,535； 5,084,061

GRF-00346-12R09 2020 年 12 月



® 标志归 Apollo Endosurgery 所有

© 2015-2020 Apollo Endosurgery。 All rights reserved.

REFERENCES

1. Abu-Dayyeh B et al. A Randomized, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of an Intra-gastric Balloon As an Adjunct to a Behavioral Modification Program, in Comparison With a Behavioral Modification Program Alone in the Weight Management of Obese Subjects. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015; 81(5):AB147.

表 22: 产品包装上使用的符号

符号	描述
	注意。请参阅使用说明
	请参阅使用说明。
	制造商
	参考编号
	序列号
	非无菌
	MR 安全
	使用期限年月日
	仅供单次使用。切勿重复使用。
	欧共体授权代表
	批号
	如包装损坏，请勿使用
Rx Only	注意：美国联邦法律规定本器械只能由医生销售或凭医嘱购买。