



亞法貝德生技電子報

公司新聞

國際藥物管理官方聯盟 ICMRA 於 2020 年 7 月 20 日召開全球遠距會議，討論治療 COVID-19 的藥物的隨機對照臨床試驗之主要指標。會中建議不同嚴重程度的 COVID-19 病患，試驗研究者應根據主要目標設計不同的主要指標，而死亡率為中重度患者參與試驗之次要指標，但對於輕度患者則是不適用。以目前治療 COVID-19 某藥物為例，該藥物在中國與美國進行的試驗，兩國受試者的 COVID-19 嚴重程度不同，主要指標設定也不同，美國試驗最後使用的統計模式尚未考慮其他影響因子，的確也會影響試驗結果，因此與中國揭露的試驗結果大不同。

本期電子報收錄中國 NMPA 公告「醫療器械定期風險評估報告撰寫規範」，台灣 TFDA 公告「2020 醫療器材法規科學卓越中心研討會」報名訊息。產業新知專欄報導 FDA 核准 NaviCam™ 磁控膠囊胃視鏡，並介紹首款新型電玩遊戲可治療過動症—EndeavorRx，其以醫療器材軟體 SaMD 申請獲證，兩種產品都是以 De Novo 方式送審，臨床試驗資料是必要項目提交審查。因此本期也同時解析兩種產品相關試驗，提供給醫材產業研發人員者參考！

亞法貝德生技歡迎各界投稿與諮詢指教! alfabetacro.com



工研院生醫所受試者招募，詳情請參閱本公司官網!

<http://www.alfabetacro.com/consent/>



「微創式顱內 OCT 術中輔助引導系統」技術意見調查

1. 研究簡介

工研院生醫所團隊開發以光學同調斷層掃描(optical coherence tomography, OCT)來作為深腦刺激術之術中定位之輔助引導系統，可提供醫護人員較為豐富之定位資訊，因而提高術中定位之準確度並降低所需時間。期盼您能完成下列問卷，提供寶貴意見，感謝您的配合。

2. 研究目的

- (1)主要目標—了解參與過DBS之神經內/外科醫師對於微創式顱內 OCT 術中輔助引導系統的了解與使用意願。
- (2)次要目標—收集了解參與過DBS之神經內/外科醫師對於現行DBS以及術中定位MER之滿意度與意見。

3. 研究執行期間: 109年5月~109年10月。

4. 研究對象: 神經內/外科醫師。



網路問卷連結 QR Code

<https://www.surveycake.com/s/eZVK4>

5. 研究方法

透過網路問卷，收錄資料包含以下項目：(1)基本資料：年齡、性別、電子信箱、聯絡電話(選填)；(2)對於深腦刺激術以及現行術中定位MER是否了解以及滿意；(3)對於微創式顱內 OCT 術中輔助引導系統之了解與嘗試之意願。

6. 受試者個人資料保護機制

這是一份匿名的網路調查研究，對於您因參加本活動而由本處取得，並於活動目的範圍內運用的個人資料，必將善盡保密之責。本問卷依據個資法蒐集、處理及利用您的個人資料包含識別個人年齡、性別、電子郵件地址、聯絡電話(選填)等。

7. 試驗主持人與聯絡人姓名及地址

主持人: 江鴻志 單位: 工研院生醫所
聯絡人: 羅時斌 單位: 工研院生醫所 電子郵件 SBLuo@itri.org.tw

8. 研究資料之保存期限及運用規劃

2020/5/1~2020/10/31 本案委託亞法貝德生技協助於期間資料庫管理與建置。
2020/11/1~2023/11/30 將交由工研院生醫所計畫團隊維護管控，資料保存年限為三年。



■ ICMRA (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities)

- ◇ ICMRA 於 2020 年 7 月 20 日召開 ”Treatments and Clinical Trials Workshop” 全球監管機構電話會議，根據各種監管機構從研發人員收到的建議中積累的經驗，討論主題為用於治療 COVID-19 的藥物的隨機對照臨床試驗的主要指標。
 - ✓ 會中討論對於中度/重度 COVID-19 的住院患者，死亡率適合為次要指標，而主要指標可以 28 天內實際復原日、臨床狀態改善兩分 (proportional odds model)、隨機指派分組後之 28 天內死亡率(特別是重症患者)、90 天內實際復原日。
 - ✓ 對於輕度 COVID-19 的門診患者，死亡率為主要指標可能並不適用。病情惡化的嚴重程度，在特定時間點未住院的患者比例可能適當，這取決於研究的主要目標。某些指標，例如住院率，被認為不夠客觀而無法被接受。
 - ✓ <http://www.icmra.info/drupal/news/20july2020/summary>

■ NMPA

- ◇ NMPA 發布「醫療器械定期風險評估報告撰寫規範」，首次獲得批准註冊或備案的醫療器械，註冊人應在每滿 1 年後的 60 日內完成上年度產品定期風險評估報告。其中第二、三類醫療器械的《定期風險評估報告》，註冊人為通過國家醫療器械不良事件監測信息系統提交，在線填寫《定期風險評估報告》提交表，《定期風險評估報告》作為提交表的附件上傳。評價報告由備案人留存備查。
 - ✓ <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2197/378630.html>

■ TFDA

- ◇ TFDA 公告 109 年 8 月 29 日至 9 月 11 日辦理 2020 醫療器材法規科學卓越中心研討會(APEC Medical Devices CoE Workshop) ，為因應新冠肺炎疫情影響，將首度以線上課程搭配線上會議方式舉辦。有興趣者可上網報名。
 - ✓ 報名網址：<https://tfdamdcoe.itri.org.tw/Registration.html>



FDA 核准 NaviCam™ 磁控膠囊胃視鏡上市

AnX Robotica 公司於 2020/6/4 宣布，其公司申請的 NaviCam™ 磁控膠囊內視鏡（Magnetically Controlled Capsule Endoscope, MCCE）系統已獲得 FDA 的 De-Novo 認證。該技術來自母公司中國安翰科技，原型產品獲得中國國家藥品監督管理局核發的“磁控膠囊胃鏡系統”第三類醫療器械註冊證與歐盟 CE 認證。醫生使用專有的磁控技術，利用裝有攝像頭的膠囊大小的系統對胃進行完整、即時的可視化檢查。傳統的膠囊內窺鏡由消化道的自然運動推動，而胃也受到重力的影響，限制了胃的完全可視化。另外，該系統通過克服鎮靜的需要而提供了優於傳統方法的顯著優勢，而鎮靜已引起了手術後的副作用。

美國 FDA 對此項創新醫療產品的審查意見，包含必須辨識鑑別下列風險並採取相對應的風險管理措施，其中軟體確效、無菌性確效、生物相容性確效、及臨床效能測試與人因工程考量試驗，以確保該產品真正的安全性與效能。

- **臨床前資料：**需要提出計畫書包含咬力測試；暴露在胃酸對應之酸鹼度測試；操作時間不會超過電池壽命；輸入與輸出的影像色差也需要驗證；影像生物學測試需要進行最強光對胃部組織光照影響；影像效能測試需要呈現手動與自動功能之切換，及電腦出現異常時的警示運作影像；資料傳輸也需要有非理想環境之傳輸不良時的模擬資料；磁控部分需要考量患者裝有磁吸性植入式產品與物品適合掃描的安全距離。
- **給臨床醫師與病人的標籤說明：**FDA 建議包含特殊操作說明，如臨床專家或技術專家安全使用說明；長期持續使用相關綜合資料，如效用資訊及產品或流程相關併發症；掃描前的清單確認磁控部分，確認患者是否裝有磁吸性植入式產品與物品；磁控安全區；系統相關參數設定；病人準備程序；單一次使用有效期限置架期；重覆使用的機件生命週期及操作指引。
- **其他：**無菌性確效部分須提出滅菌後的實際臨床滅菌資料，及該系統除了膠囊外，可重覆使用的機件也需要提出可重新操作的驗證資料。

以上為美國 FDA 的 DEN190037 審查意見，創新的產品上市需要考量設計與歷經許多新的驗證與挑戰，相關的臨床試驗請見下篇文章。



產

業

新

知

磁控膠囊胃視鏡臨床試驗解析

磁控膠囊胃視鏡 (Magnetically controlled capsule gastroscopy, MCCG) 已在臨床實踐中廣泛用於胃部檢查。但是, MCCG 下仍然存在盲點, 尤其是在食道和十二指腸中。儘管食管和十二指腸的結構為影響 MCGG 效能的主要原因, 但 MCCG 仍需要技術上的改進。另外, 可以進一步優化 MCCG 在胃部的檢查時間。因此, 安翰科技開發了第二代 MCGG-2, 宣稱其高影格速率從每秒 0.5-2 格提高到每秒 0.5-8 格, 圖像分辨率從 480×480 提升到 720×720, 視角從 140° 提升到 150°, 無線抗干擾技術被用作一種更有效, 更穩定的訊息傳輸方法。

本篇以該產品技術登錄於 clinical.gov 進行的臨床試驗 NCT03977935 做討論, 這是一項前瞻性、單中心、盲性隨機對照試驗研究。在中國長海醫院接受 MCGG 治療的患者將在手術前按 1:1 的比例隨機分為兩組: 第一代 MCGG 或第二代 MCGG-2。經由病患吞服 MCGG, 在體外電磁引導下, 經過食道後, 進行胃檢查後通過幽門, 然後在腸蠕動下繼續檢查小腸。主要結果包括食道和十二指腸的可視化、與手術相關的參數、影像品質、可操作性、病變的檢測以及安全性評估。該試驗於 2019 年 5 月與 6 月期間招募了 80 名患者。在 MCGG-2 組中, 食管黏膜和 Z-line 拍攝的影格數分別為 171 格和 2 格, 比 MCGG-1 組中的影格數 97 格和 0 格顯著增加。胃檢查時間從 7.78±0.97 分鐘縮短至 5.27±0.74 分鐘, MCGG-2 的總運行時間為 702.83 分鐘, 而明顯比 MCGG-1 所花費時間 1001.99 分鐘還要短。MCCG-2 還大幅地改善了影像品質和可操作性。兩組間病變的檢測無統計學差異, 無不良事件發生。

醫材產品進行臨床試驗不僅僅是因應官方送審要求之臨床表現資料, 也是對自家產品最佳的廣告宣稱做最有利的驗證。

參考文獻:

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03977935>
2. Jiang B, et al. Second-generation magnetically controlled capsule gastroscopy with improved image resolution and frame rate: a randomized controlled clinical trial (with video). *Gastrointest Endosc.* 2020 Jun; 91(6):1379-1387.



首款新型電玩遊戲 SaMD 治療過動症—EndeavorRx

注意力不足過動症(Attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)是一種兒科常見的心理健康疾病，並屬於神經發展疾病。常見的治療方式可分為藥物與非藥物。藥物治療易受到照護者的偏好影響，需考量藥物濫用、錯誤與非預期用途的使用、副作用以及取得困難等因素，而非藥物治療則通常只有短期當下的效果¹。近年來，透過數位裝置設計之治療方式被認為可突破傳統方式的限制，包含降低副作用，更容易取得及更低的濫用可能。然而，目前為止關於數位療法的研究之間存在結果不一致，有效樣本數小以及試驗設計差異大等問題，僅能從其中看出數位療法可能對於認知功能比較有改善效果，但仍無法成為 ADHD 的建議療法。本文所報導之 EndeavorRx 為第一件數位電玩遊戲療法，以醫療器材遊戲軟體 SaMD 送審，並已獲得 FDA 之 De Novo 許可(DEN200026)²。

該產品相關的臨床試驗(NCT02674633)³，主要收錄 8-12 歲之 ADHD 確診患者，且其自定義之指標 TOVA-API (test of variables of attention-attention performance index) ≤ -1.8 ，ADHD-RS-IV(ADHD Rating Scale-IV) ≥ 28 ，以及 IQ ≥ 80 。此研究自 20 個不同的試驗點，總共收錄了 348 位合格之受試者，並隨機指派 180 位接受本試驗醫材 EndeavorRx (AKL-T01)，另外 168 位為有效對照組 AKL-T09 (已知有效的文字遊戲)，療程為一天 25 分鐘，一週五天，一共進行 4 周。

試驗結果呈現其主要指標 TOVA-API 方面，僅 EndeavorRx 相較於治療前有顯著改善($p < 0.0001$)，同時 EndeavorRx 顯著優於有效對照組($p = 0.006$)。然而，在作為次要指標的傳統 ADHD 指標方面，EndeavorRx 與有效對照組各自對比其治療前均有顯著改善($p < 0.01$)，且 EndeavorRx 與有效對照組在這些傳統指標之間無顯著差異。NEJM Journal Watch 期刊主編與副主編便提出不同看法與建議⁴：

- 受試者納入標準中的 TOVA-API ≤ -1.8 排除了近 60% 的 ADHD 孩童。
- 無法在 ADHD 傳統指標 (core ADHD symptom scales) 顯示出差異。
- 注意力不足雖然是 ADHD 的核心特徵，但其與其他 ADHD 症狀的關聯微弱，因此使用 TOVA 為主要指標可能並不恰當，但建議或許可以聚焦在 ADHD 的某個子分類較佳。
- 數位遊戲僅能夠教導孩童有限的認知技巧，可能無法轉換為日常生活經驗。因此仍建議家長在選擇此類療法之前詳加考慮。



在後續發展的部份，EndeavorRx 在使用手冊 V1.4 中披露一項尚未正式發表的臨床試驗⁵，該試驗進行多中心非盲性之 12 周試驗，受試者為 8-14 歲的 206 位孩童，一組為用藥組 130 位，另一組為未用藥組 76 位，各進行長達 Endeavor (AKL-T01) 每天約 25 分鐘，一週 5 天，包含 2 次各 4 周療程，以及中間有 4 周的暫停期間。主要指標為 IRS(impairment rating scale)，次要指標有 TOVA-API 以及 ADHD 症狀(ADHD-RS)等其他指標。結果無論是 IRS，或是 ADHD-RS，使用 EndeavorRx 在試驗的第 28 天後相較於基準點均有顯著改善，且經過 28 天的暫停期間後改善仍然維持，並在第二次療程後進一步改善。試驗過程中沒有嚴重不良反應發生。以上結果顯示出延長 EndeavorRx 療程可能有進一步效果。

由電玩遊戲變成治療醫材軟體 SaMD，EndeavorRx 透過多次臨床試驗證明對 ADHD 療效，不僅具有創新概念也顧及病童需求，的確是新穎的跨界創舉！

參考文獻

1. Kollins, et al. A Novel Digital Intervention for Actively Reducing Severity of Paediatric ADHD (STARS-ADHD): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet Digital Health* 2, no. 4 (April 1, 2020): e168–78. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30017-0](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30017-0)
2. Device Classification Under Section 513(f)(2)(De Novo): DEN200026. Accessed August 12, 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/denovo.cfm?ID=DEN200026>
3. Akili Interactive Labs, Inc. A Randomized, Controlled, Parallel-Group, Intervention Study to Assess At-Home, Game-Based Digital Therapy for Treating Pediatric Participants Ages 8 to 12 Years Old With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Clinical trial registration. clinicaltrials.gov, July 9, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02674633>
4. Peter Roy-Byrne, M. D. “A Video Game for ADHD?” *NEJM Journal Watch* 2020 (March 10, 2020). <https://doi.org/10.1056/nejm-jw.NA51019>
5. Endeavor IFU. <https://my.akili.care/akiliassist/endeavor-ifu>