



# 亞法貝德生技電子報

## 公司新聞

### ◆ 辛丑年金牛報喜!

金牛報喜! 根據大陸 NMPA 發佈去年有關醫材上市統計資料, 醫材產品無論是進口或是製造方式上市, 在 2020 年皆有極為明顯增長, 其官方因應新冠病毒疫情極速通過篩檢產品上市, 並揭露日產量高達每日 2401.8 萬人份! 在新冠病毒疫情洗禮下, 中國體外檢測產業在研發、製造與上市速度極為迅速, 但實際品質是否急就章則有待檢驗。值得注意的是, 去年申請中國創新醫療器械產品數量高達 197 件, 54 項獲准進入特別審查程序, 最後 2020 年共批准 26 件上市, 醫材產業能量醞釀仍見蓬勃發展!

本期電子報提供資訊包含台灣食藥署預告訂定「無顯著風險之醫療器材臨床試驗態樣草案」, 健保署辦理「全民健康保險資料人工智慧應用服務」, 開放產學合作提供「醫療影像資料」及「結構化資料」; 及大陸 NMPA 公告 2020 年有關醫材上市統計資料, 以及美國公告有關醫材安全技術計劃「Safer Technologies Program for Medical Devices」。本期進一步對此份指引做整理分析, 並報導美國核准醫材 eXciteOSA 減輕打鼾與輕度呼吸中止症, 歡迎各界參考!

亞法貝德生技歡迎各界投稿與諮詢指教! [alfabetacro.com](http://alfabetacro.com)



## ■ TFDA

◇ 食藥署於2021年2月4日預告訂定「無顯著風險之醫療器材臨床試驗態樣草案」，臨床試驗機構或試驗委託者發起醫療器材臨床試驗，應申請中央主管機關核准後，始得為之。醫療器材臨床試驗符合下列條件之一者，屬無顯著風險之醫療器材臨床試驗，免予申請中央主管機關之核准：

- 試驗用醫療器材已依醫療器材管理法規定取得許可證或登錄，且其臨床試驗之預期用途、使用方式及技術特點均未超出核准範圍；其登錄者，未超出鑑別範圍。
- 試驗用醫療器材，逕以合法取得之受試者檢體或資料作為診斷試驗之客體，且其試驗所得之診斷結果不作為臨床使用。
- 未具游離輻射之試驗用醫療器材，其使用係置於受試者之體表或無須與受試者體表接觸，進行資料收集試驗，或就其所收集之資料為診斷試驗，且其試驗所得之診斷結果不作為臨床使用。

上述資料，指受試者之檢驗數據、醫學影像、生理參數或病歷。

對公告有疑義者於公告刊登公報之隔日起60日內，可向食藥署陳述意見。

✓ <https://join.gov.tw/policies/detail/20a30278-ac44-41f1-9a03-e501d901d830>

## ■ NHI

◇ 中央健康保險署持續辦理「全民健康保險資料人工智慧應用服務」，以使用者付費方式明訂收費標準，依提供之資料性質分為「醫療影像資料」及「結構化資料」二類，分別計收資料處理費。目前開放學研單位(含產學合作)產學合作方式申請，可依診療收費日期、影像方向(上下左右)、診療部位、(醫療機構)特約類別、疾病別 ICD 碼做影像資料篩選條件。

✓ <https://join.gov.tw/policies/detail/567866b0-9fd1-4fe1-bfa1-2bad0913fe0b>

## ■ FDA

◇ FDA 自 2021 年 2 月公告有關醫材安全技術計劃「Safer Technologies Program for Medical Devices」，該“安全技術計劃”或“STeP”將通過加快醫材產品開發、評估和審查，同時保護病人的生命，從而幫助病人的更及時地使用這些醫療設備和醫材主導的複合性產品。

✓ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safer-technologies-program-medical-devices>



## ■ NMPA

◇ NMPA 公告 2020 年有關醫材上市統計資料:

- 2020 年，共批准 54 個新冠病毒病檢測試劑（25 個核酸檢測試劑，26 個抗體檢測試劑，3 個抗原檢測試劑），其中包括 8 個核酸快速檢測產品，形成了完整的檢測技術體系，產能達到 2401.8 萬人份/天，
- 2020 年共辦理進口第一類醫療器械備案數量 1844 項，與 2019 年相比增加 33.3%。全國設區的市級藥品監管部門依職責共辦理境內第一類醫療器械備案數量 34,644 項，與 2019 年相比增加 106.8%。
- 2020 年共批准 26 個創新醫療器械產品上市，包含穿刺手術導航設備、冠脈血流儲備分數計算軟件、胚胎植入前染色體非整倍體檢測試劑盒（半導體測序法）、人 EGFR/KRAS/BRAF/HER2/ALK/ROS1 基因突變檢測試劑盒（半導體測序法）、生物可吸收冠脈雷帕黴素洗脫支架系統、藥物球囊擴張導管、心血管光學相干斷層成像設備及附件、RNF180/Septin9 基因甲基化檢測試劑盒（PCR 熒光探針法）、等離子手術設備、腫瘤電場治療儀、經導管主動脈瓣膜系統、經導管二尖瓣夾及可操控導引導管、糖尿病視網膜病變眼底圖像輔助診斷軟件、糖尿病視網膜病變眼底圖像輔助診斷軟件、髖關節鍍膜球頭、取栓支架、血流儲備分數測量設備、壓力微導管、氫氧氣霧化機、記憶合金釘腳固定器、冠脈 CT 造影圖像血管狹窄輔助分診軟件、KRAS 基因突變及 BMP3/NDRG4 基因甲基化和便隱血聯合檢測試劑盒（PCR 熒光探針法-膠體金法）、藥物洗脫 PTA 球囊擴張導管、周圍神經修復移植體、肺結節 CT 影像輔助檢測軟件、椎動脈雷帕黴素靶向洗脫支架系統。
- 2020 年獲批優先醫療器械產品名單 15 件，包含肺動脈支架、結核分枝桿菌特異性細胞因子檢測試劑盒（酶聯免疫法）、遺傳性耳聾基因檢測試劑盒（聯合探針錨定聚合測序法）、新生兒小兒呼吸機、藥物洗脫外周血管支架、絲素蛋白膜狀敷料、同步咳痰機、鎳鈦合金紫杉醇洗脫血管支架、磁共振引導放射治療系統、胎兒染色體非整倍體（T21、T18、T13）檢測試劑盒（半導體測序法）、新型冠狀病毒（2019-nCoV）IgM 抗體檢測試劑盒（磁微粒化學發光法）、新型冠狀病毒（2019-nCoV）IgG 抗體檢測試劑盒（磁微粒化學發光法）、新型冠狀病毒（2019-nCoV）IgG 抗體檢測試劑盒（膠體金法）、注射用重組人凝血因子 VIII 劑量計算軟件、藥物洗脫外周球囊擴張導管。

✓ [http://www.cmdi.org.cn/publish/default/zhixuntop\\_1/content/2021020516230817763.htm](http://www.cmdi.org.cn/publish/default/zhixuntop_1/content/2021020516230817763.htm)



## FDA 核准 eXciteOSA—臨床試驗解析

FDA 公告 eXciteOSA 通過以 De Novo 上市前審查途徑審查並獲得授權，此為患者清醒時使用的阻塞性睡眠呼吸暫停（OSA）第一個設備治療方法，該設備的刺激作用可增強舌頭的肌肉，以幫助防止夜間阻塞。本文介紹該產品技術登錄於 clinicaltrials.gov 進行的臨床試驗 NCT03829956，這是一項在英國四家醫院進行的前瞻性、觀察性、單組開放性介入治療臨床試驗研究。

eXciteOSA 醫材進行單組開放性介入治療臨床試驗共納入 115 例打鼾的患者（其中有 48 例為打鼾且有輕度 OSA）以評估安全性與有效性，納入 18 歲以上、有同睡者、有大於 6 個月且每週大於 5 天打鼾情形的習慣性打鼾史患者，並排除以下情形：BMI > 35kg/m<sup>2</sup>、AHI > 15、鼻腔有病理症狀、扁桃體肥大（扁桃體大小 > 2 級）、舌或嘴唇穿孔、有心律調節器或植入式醫電醫材、有因打鼾進行過口腔手術、相關面部骨骼異常、特定口腔疾病或狀況（如有口腔內或口腔周圍有潰瘍；口腔中有植入物、牙套、金屬假體／修復物／矯正器或牙齒首飾），或研究人員判斷參與者可能無法完成所需的研究程序。首先初步篩選有意願參加試驗的個案，以 Watch-PAT2000U 進行為期 2 天的睡眠紀錄，若兩天的平均 AHI < 15/hr，即可讓耳鼻喉科專家進行臨床呼吸檢查，確認個案是否符合研究納入／排除條件，取得個案的知情同意後進入試驗。

整個試驗流程可分為三階段：

第一階段為治療前（治療前 2 週）需收集以下資料：

1. 同睡者每天進行對受試者打鼾的主觀評估，以視覺模擬評分表示，共 1-10 分，1 分為沒有打鼾，10 分為無法忍受的打鼾。
2. 受試者須接受牙醫詳細檢查治療前的口腔狀況。
3. 受試者與同睡者在試驗開始前一天（day -1）完成睡眠品質相關問卷，包括匹茲堡睡眠品質指數（Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI）、愛普渥斯嗜睡評分表（Epworth sleepiness score, ESS）、主觀睡眠品質問卷。



第二階段為治療期（為期 6 週）須完成以下事項：

1. 面對面會議說明 eXciteOSA 醫材使用方式。
2. 受試者每天使用 eXciteOSA 醫材 20 分鐘。
3. 同睡者每日填寫對受試者打鼾的主觀評估分數。
4. 受試者每日評估副作用／不良事件與醫材使用時間。
5. 受試者與同睡者在第 42 天完成睡眠品質相關問卷，包括匹茲堡睡眠品質指數、愛普渥斯嗜睡評分表、主觀睡眠品質問卷。
6. 研究人員與受試者每週通話一次，確認是否符合規定，並將醫材的總使用時間與試驗遵從度進行交叉確認。

第三階段為試驗結束(當次回診日)與追蹤期（兩周）

1. 試驗結束後將停止使用醫材，研究人員透過目測檢查醫材的完整性、由牙醫進行詳細檢查記錄治療後的口腔狀態、以 Watct-PAT2000U 進行 2 晚的睡眠紀錄，以收集治療後的評估指標。
2. 在追蹤期會請同睡者填寫對受試者的每日打鼾主觀評估分數、並在第 56 天完成睡眠品質相關問卷，最後第 57 天將會進行治療後的面對面會議，收集受試者的相關資料及其主觀整體評估。

#### 評估指標

主要評估指標有：

1. 介入治療前後的打鼾聲降低超過 40 分貝的時間比例變化。
2. 以視覺模擬評分量表主觀量化受試者治療前後的打鼾分數平均值變化。

次要評估指標有：

1. 治療前後匹茲堡睡眠品質指數變化：問卷包括有睡眠潛伏期、睡眠時數、睡眠效率、睡眠困擾、安眠藥使用及白天功能障礙共七項因素，總計 0-21 分，分數越高表示睡眠品質越差。





2. 治療前後愛普渥斯嗜睡分數變化：評估在進行 8 個活動時打瞌睡的可能性，評估每項活動 0-3 分，分數越高表示白天嗜睡程度越高。

#### 試驗結果

在 115 名受試者中有 87% 的個案打鼾聲大於 40 分貝的時間降低超過 20%，而 48 名同時有打鼾與輕微 OSA 患者中，其中 41 名個案平均 AHI 降低 48%，從 10.21 分降至 5.27 分。而本醫材最常見的不良事件為流涎過多、牙齒或舌頭不適、牙齒填充物敏感、有金屬味、作嘔感及下巴緊繃。

目前該醫材製造商正進行一個第四期前瞻觀察性的多中心上市後監測研究，可參考 NCT04392765，包括加拿大的溫哥華綜合醫院與西班牙的 3 個試驗點，每個試驗點有 20~50 名不等的受試者，預計整個試驗將進行 6 個月。此次的受試者納入／排除條件及試驗流程與之前大致相同，但此次的評估指標更多，主要指標新增治療前後的睡眠呼吸障礙 AHI 指數變化、治療前後睡眠呼吸障礙氧飽和度指數（Oxygen Desaturation Index, ODI）變化、治療前後生活品質問卷（EQ-5D-5L）的比較。

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://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-novel-device-reduce-snoring-and-mild-obstructive-sleep-apnea-patients-18>
2. <https://exciteosa.com/signifier-medical-ushers-in-new-era-of-treatment-for-sleep-apnea-and-snoring-with-fda-approval-of-exciteosa-device/>
3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03829956>
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392765>



## FDA 發布醫材安全技術計畫— STeP

FDA 於 2021/01/06 公佈一份新指南，讓針對非生命威脅之疾病的診斷或治療器材，若相較於現行產品可顯著增進安全性，則可以通過 STeP (Safer Technologies Program) 的認可獲得類似於突破性醫材認可(僅適用生命威脅或不可逆之疾病相關產品)的待遇。獲得 STeP 認可的產品將可以讓 FDA 在開發的更早期接觸產品並發現可能的安全議題，因而可以加速其開發、評估以及審查，因而可望讓病患以及健康照護人員及早使用。預期透過 PMA、De Novo、510(k) 申請上市許可之產品，若不符合突破性醫材的條件，但符合以下條件之一或多項，即符合申請資格。

- 降低已知嚴重不良事件(Serious Adverse Event)的發生率
- 降低已知器材故障(Device Failure Mode)的發生率
- 降低已知使用相關危害(Use-related Hazard)或使用錯誤(Use Error)的發生率
- 對另一項器材或干預方式的安全性之開發

FDA 建議在提出上市許可申請之前，即可主動提出 STeP 認可申請。申請方式為單獨提出一份 Q-Submission (不能包含其他 request)，並註明在 cover letter 中。或者 FDA 亦可能認為某項產品適合申請，因而提出建議讓廠商考慮。申請所提交的文件中，除了 IFU (Instruction for Use) 以外，還應說明預期的安全性提昇、法規歷史、器材如何符合 STeP 的資格，以及預計的上市申請途徑。FDA 將會在收到申請後 30 天內要求其他相關資訊，並預期在 60 日曆天之內回函審查的結果。若過程中若 FDA 要求額外資訊則應及時回覆，否則可能導致申請失敗。

獲得 STeP 認可的產品，將可以在開發階段透過 Q-Submission 提出進行快速討論(Sprint Discussion)、DDP 審閱(Review of Data Development Plan, DDP)，或是傳統的 Q-Submission。快速討論的過程中，廠商可以先以電子郵件發送預定的會議概要給 FDA (建議一次只討論單項一般性議題)，然後在電話或面對面會議後補送一份正式的會議記錄(Formal Meeting Minutes Q-submission Amendment)。另外，DDP 審閱包含預計獲得資料的各項參數規劃，例如樣本數、納入排除標準、各項指標、預計時程等。FDA 建議需



要進行臨床前試驗的器材在開發早期提出 DDP 以供審閱。此外，預期依循 PMA 上市的器材也可以在 DDP 中概述在臨床評估安全增進的計畫中，上市前、後的資料收集規劃。若獲得 STeP 認可的器材廠商需要進行更廣泛的討論，亦可提出傳統的 Q-submission。上述 3 項方式均預期會比一般案件的時程更快。

雖然 FDA 在上述選項的回覆不保證可以獲得上市許可，但 FDA 預期在未來的 IDE 或上市申請中與其保持一致(前提是屆時廠商所提供的資訊亦保持一致)，除非發生重大的實質相關議題，例如新的科學進展、已知風險頻率改變，或有新的公共衛生問題等。在申請上市許可階段，FDA 預計會投入更多資源給獲得 STeP 認可的產品，例如提供高度的審閱團隊支援並增加資深管理層的參與，以及時解決可能的分歧。FDA 預計在指南發布後最多 60 之內可以開始辦理 STeP 相關業務，並可以在今年 3/8 開始接受申請。

### 參考資料

1. Safer Technologies Program for Medical Devices.

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safer-technologies-program-medical-devices>

2. Safer Technologies Program (SteP) for Medical Devices.

<https://www.fda.gov/medical-devices/how-study-and-market-your-device/safer-technologies-program-step-medical-devices>