



亞法貝德生技電子報

公 司 新 聞

2001 年 7 月，美國紐約六歲的小男孩 Michael Colombini 在磁核共振室接受腦腫瘤檢查，醫護人員放置的可攜式氧氣瓶像導彈一樣進入 MRI 洞口，擊中了他的頭部，Michael 在兩天去世。幾天後，醫院承擔了全部責任，想以 100 萬美元解決此意外，但被罹難者家屬拒絕，隨後不僅針對醫院且增列九名被告，包括醫護人員及 MRI 軟體與製造商，經過九年的審理，最後在 2010 年以 290 萬美元作為和解金額。無獨有偶，2018 年印度一名協助病患拿氧氣瓶的男性家屬，原本拒絕進入磁核共振室，但醫師保證已關閉 MRI，家屬才入內，但 MRI 實際上仍在運轉，造成該名家屬當場因氧氣瓶爆裂吸氧過多且撞擊出血，造成氣胸身亡。今年十月，距離 Michael 事件已二十年後，南韓一名老翁在進行 MRI 掃描時，未固定的氧氣瓶被移動兩公尺後被吸入 MRI 設備，造成病患胸部撞擊而當場死亡。金屬物品理當不可在 MRI 設備環境中出現，但醫院宣稱因病人情況危急，氧氣瓶無法離身再進行 MRI 掃描。雖有前例借鏡，以及學會倡導，MRI 醫療器材使用衍生意外的仍無法完全避免，即便是開發過程廠商進行過風險評估與管理，但意外仍在未預期狀態下發生，須謹記風險永遠存在，即便機率是微乎其微！

本期電子報收錄 MDCG 最新發行醫材分類指引訊息，TFDA 公告體外診斷醫療器材臨床性能研究指引，及 FDA 核准 AI 辨識攝護腺癌變切片產品之臨床試驗介紹，以及歐盟提案修改部份 IVD 過渡期規定，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



➤ MDCG

歐盟 MDCG 小組發布 MDCG 2021-24: Guidance on classification of medical devices，本文件針對 MDR 2017/745 (ANNEX VIII CLASSIFICATION RULES) 附錄八原本文字進行圖示與補充解釋，並以各分類法舉例說明，對於歐盟產品分類應該更有幫助。

- ✓ https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/md_sector/docs/mdcg_2021-24_en.pdf

➤ TFDA

TFDA 公告 110 年 10 月 19 日 FDA 器字第 1101604205 公告訂定「體外診斷醫療器材臨床性能研究指引」，旨在利於醫療器材商及臨床研究機構作為產品研發及執行體外診斷醫療器材臨床性能研究之參考，並作為第二等級及第三等級體外診斷醫療器材查驗登記審查之臨床評估報告補充說明。

因體外診斷醫療器材之臨床評估非屬醫療法第 8 條所稱之人體試驗，符合 TFDA 『醫療機構人體試驗委員會得快速審查之案件範圍』。除與公共衛生或血液安全相關之新體外診斷醫療器材，必要時仍須將計畫書送署審查，其餘不須送署審查。TFDA 以此指引建議業者仍需遵照該有的內容進行計畫書與報告呈現，避免在不須送署審查計畫書的狀態下完成研究後，臨床性能研究報告在查登時仍有疏漏而無法補救。

- ✓ <https://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?cid=3&id=27383>

➤ FDA

FDA 批准了近十年來第一個用於電腦斷層掃描的主要成像設備 NAEOTOM Alpha，該設備由西門子研發，使用新興的光子計數探測器 CT 技術，可以測量穿過患者身體的每個單獨的 X 射線，而當前系統使用的探測器一次測量多束 X 射線中包含的總能量。通過對每個單獨的 X 射線光子進行“計數”，可以獲得有關患者的更多詳細訊息，並使用較少的訊息創建圖像。

- ✓ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-first-major-imaging-device-advancement-computed-tomography-nearly-decade>



FDA 核准 AI 辨識攝護腺癌變切片— Paige Prostate

愈來愈多機器學習算法被開發用來幫助與提高解剖病理學診斷正確性。FDA 在 2021 年 9 月 21 日核准一項美國紐約 Paige.AI 公司所開發的軟體 Paige Prostate，以人工智慧辨識攝護腺組織切片的可能的癌變部位，主要是供病理學家使用，此項產品是經由 De Novo 途徑上市的产品 (DEN200080)。¹ 後續類似產品可歸屬於第二等級風險，通用名稱為 Software algorithm device to assist users in digital pathology，Product Code 為 QPN。

自 1999 至 2018 年，美國的攝護腺癌年齡標準化發生率從每 10 萬人發生 169.4 人罹攝護腺癌，逐漸下降為每 10 萬人發生 107.5 人罹癌，而死亡率亦逐年下降，從每 10 萬人發生 31.6 人死亡，下降到每 10 萬人發生 18.9 人死亡。而台灣 2018 年的年齡標準化發生率為每 10 萬人發生 34.69 人罹攝護腺癌、年齡標準化死亡率為每 10 萬人口發生 6.52 人，顯示台灣的發生率與死亡率均比美國低。在台灣比較常使用的治療方式有手術 (52.23%)、放射治療 (25.03%)、及荷爾蒙治療 (55.19%)。

FDA 根據一項臨床研究的結果評估，共納入 527 張來自 150 多個機構提供的攝護腺全視野數位切片影像 (其中 171 張為癌組織影像、356 張為良性腫瘤組織影像)，並有 16 位病理學家參與研究。針對每張數位影像，病理學家將會在有無 Paige Prostate 的輔助下，共進行兩次評估，雖然並未評估最終患者診斷的影響，但對於每張影像的癌症偵測比率約增加 7.3%，偽陰性及偽陽性的比例降低 70% 與 24%，而對於良性腫瘤組織的影像則並無影響。¹

2020 年 P. Raciti 等人發表的研究中共有 3 位病理學家在 8 小時內評估 304 張攝護腺全視野數位切片影像，並在 4 週後在 Paige Prostate 的協助下重新審查每張影像，在沒有使用 Paige Prostate 時的敏感度及特異度為 74% 與 97%，而在 Paige Prostate 的協助下敏感度達到 90%，顯著增加 16%，而特異度沒有顯著變化。因此使用 Paige Prostate 可以更正確地進行分類，並花更好的時間診斷分析影像。



產
業
新
知

根據 2021 年 Sudhir Perincheri 等人發表為了獨立診斷評估 Paige Prostate 診斷攝護腺切片的性能，在耶魯醫學院共納入 118 位患者，其中 86 位患者被診斷有攝護腺癌，32 位個案未被診斷有癌症，共 1876 張攝護腺全視野數位切片影像進行分析。以 Paige Prostate 分析，敏感度為 97.7%，特異度為 99.3%，陽性預測值為 97.9%，陰性預測值為 99.2%。³

另一項 2019 年在巴西進行的試驗共納入 100 位患者，共 600 張活體切片標本，以測試 Paige Prostate 在現實世界的性能表現，Paige Prostate 針對切片辨識診斷的敏感度為 99%（信賴區間 Confidence Interval, CI 為 96-100%），特異度為 93%（CI=90-96%），及陰性預測值為 100%（CI=98-100%）；而針對病人診斷的敏感度為 100%（CI=93-100%），特異度為 78%（CI=64-89%）及陰性預測值為 100%（CI=91-100%）；而使用 Paige Prostate 協助診斷可以減少 65.5% 的時間。⁴

雖然使用 Paige Prostate 的潛在風險包括偽陽性與偽陰性，但通常會建議運用 Paige Prostate 來協助病理學家檢查切片影像，同時會輔佐患者的病史及其他臨床訊息，最終做出診斷評估。

參考資料

1. DEN200080 :
https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/DEN200080.pdf
2. Raciti P, Sue J, Ceballos R, Godrich R, Kunz JD, Kapur S, Reuter V, Grady L, Kanan C, Klimstra DS, Fuchs TJ. Novel artificial intelligence system increases the detection of prostate cancer in whole slide images of core needle biopsies. *Mod Pathol.* 2020 Oct;33(10):2058-2066. doi: 10.1038/s41379-020-0551-y. Epub 2020 May 11. PMID: 32393768.
3. Perincheri S, Levi AW, Celli R, Gershkovich P, Rimm D, Morrow JS, Rothrock B, Raciti P, Klimstra D, Sinard J. An independent assessment of an artificial intelligence system for prostate cancer detection shows strong diagnostic accuracy. *Mod Pathol.* 2021 Aug;34(8):1588-1595. doi: 10.1038/s41379-021-00794-x. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33782551; PMCID: PMC8295034.



4. da Silva LM, Pereira EM, Salles PG, Godrich R, Ceballos R, Kunz JD, Casson A, Viret J, Chandarlapaty S, Ferreira CG, Ferrari B, Rothrock B, Raciti P, Reuter V, Dogdas B, DeMuth G, Sue J, Kanan C, Grady L, Fuchs TJ, Reis-Filho JS. Independent real-world application of a clinical-grade automated prostate cancer detection system. *J Pathol.* 2021 Jun;254(2):147-158. doi: 10.1002/path.5662. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33904171; PMCID: PMC8252036.



歐盟提案修改部份 IVD 過渡期規定

MedTech Europe Survey Report 指出約有 70% 的臨床決策透過使用 IVD 產生。依據現有的 Regulation (EU) 2017/746 (以下簡稱 IVDR)，將會從 2022/05/26 取代目前的 Directive 98/79/EC (以下簡稱 IVDD)。轉版中一項主要的變化在於第三方稽核單位(以下簡稱 NB)的參與程度：依照 IVDD，目前市場上僅約有 8% 屬於高風險器材(3300/40000 IVDs)，但是在 IVDR 中則會有將近八成需要經過 NB 進行符合性評鑑(24000/31000 IVDs)，這對於大多數廠商來說都是首次面臨的問題。平均而言，符合性評鑑約須一年，後續需要一段時間(約 6 個月)以生產器材並準備投入市場。此外，COVID-19 疫情的確突顯出需要更好的法規來管理 IVD，但是同時也對於 IVDR 的實施形成挑戰。

根據歐盟於 2021 上半年資料指出，2022/05/26 將不會有足夠的資源確保全面實施 IVDR。特別是目前僅有 6 家驗證單位，位於德國、法國以及荷蘭，可進行 IVDR 相關評鑑，並且疫情所帶來的旅遊限制使得 NB 無法進行現場稽核。考量到以上困難，歐盟議會呼籲委員會提出緊急法案以確保能夠順利過渡到 IVDR，同時讓歐盟市場上能有足夠的 IVD 可用。本項提案的目的是延長現有依據 IVDD 取得上市許可器材的過渡期，並針對在 IVDR 中需要經過 NB 評鑑的器材提供因其 IVDR 分級而異的過渡期。

由於 IVDR 的挑戰在於 NB 不足，因此僅像是 MDR 那樣延後一年實施是不夠的，而是應該將需要 NB 進行符合性評鑑的器材分散到更長的期間，並且讓高風險等級的器材優先實施。提案中所牽涉的 IVDR 條文修改主要在於 Article 110 的第二段至第四段，整理概要如後：



➤ **Article 110 第二段更新提案**

- NB 在 2017/05/25 之前依據 IVDD Annex VI 所核發的證書將會在 2025/05/27 失效(原為 2024 年)。
- NB 在 2017/05/25 之後核發的證書將會在 2025/05/27 失效(原為 2024 年)。

➤ **Article 110 第三段更新提案:** 依據第二段基於 IVDD 取得 NB 核發證書的器材，可以在 2025/05/26 之前進入市場或投入使用。期間核發證書的 NB 仍應負責適當的監測。符合以下兩項條件的器材:

- 依據 IVDD 其符合性評鑑不需要 NB 參與，且其符合性聲明(DoC) 在 2022/05/26 前制定
- 依據 IVDR 需要 NB 參與其符合性評鑑

則依照其在 IVDR 中的分級不同，基於 IVDD 下，延長其仍可進入市場或投入使用的期限:

- Class D 為 2025/05/26
- Class C 為 2026/05/26
- Class B 和滅菌 class A 均為 2027/05/26

上述器材關於上市後監測、市場監測、警戒系統、器材與運營商註冊等活動仍應適用 IVDR 之規範。

➤ **Article 110 第四段更新提案**

- 在 2022/05/26 之前依據 IVDD 進入市場的器材仍可持續於市場流通或投入使用直到 2025/05/26。
- 在 2022/05/26 之後依據第二段或是第三段進入市場的器材，其可以於市場流通或投入使用的期限如下:



產

業

新

知

- ◇ 依據第二段或是第三段視為 class D 的器材: 2026/05/26 之前
- ◇ 第三段視為 class C 的器材: 2027/05/26 之前
- ◇ 第三段視為 class B 或無菌 class A 的器材: 2026/05/28 之前

由於上述修改，IVDR 中關於舊法的廢止日期(Article 112)以及新法的實施生效日期(Article 113)亦有連動修改。此外，考量到醫療機構目前將資源集中在對抗疫情，因此提案中亦將 IVDR 對於醫療機構自製自用器材(in-house device)的規範延後生效，可詳見參考文獻。

參考資料

- Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL amending Regulation (EU) 2017/746 as regards transitional provisions for certain in vitro diagnostic medical devices and deferred application of requirements for in-house devices.