亞法貝德生技電子報

醫材新聞

本月中旬歐洲議會投票同意歐盟委員會上月提出的醫療器材法規（MDR）過渡期延長計劃的提案，准許原有 MDD 證書之高風險醫材延長販售至 2027 年，及 MDD 持證之中低風險醫材延長販售至 2028 年。以協助公司爭取更多時間，但也僅舒緩部分醫材業者之 MDD 產品，但對於尚未進入歐盟販售的醫材業者仍然無解。而第三方驗證單位 (NB) 因應龐大客群之現況解決能力不充分，導致龐大醫材客戶 CE 驗證需求與稽核時程呈現大塞車的狀態。此外歐盟 MDCG 小組也適時指引 NB 應公告 MDR 稽核發證收費基準，讓廠商估算可能的稽核花費，包含行政費用(報名註冊/年度證書維護/變更/差旅費)、稽核費用、產品測試費用、文檔審查(技術文檔評估/臨床評估報告評查/專家小組諮詢/總結(SSCP)/諮詢藥品主管部門/諮詢人體組織細胞主管部門/與使用動物組織設備的協調主管當局協商/定期安全更新報告(PSUR)的評估審查/變更評估)，並建議其他衍生費用等另須說明清楚，以杜絕未透明揭露報價基準而造成的資訊不對稱，並設法考量對中小型企業優惠措施，相信對 NB 要求公告費率後可杜絕 NB 瞞天報價壟斷市場的情況，並讓廠商可對 NB 報價做評估選擇。

本期電子報提供資訊包含台灣衛福部 TFDA 發布「醫療器材標籤應刊載單一識別碼規定」及歐盟醫療器材協調小組 MDCG 發布 MDCG 2023-3 關於醫療器械法規 (EU) 2017/745 中警惕性術語和概念的問答指南，以及報導美國 FDA 通過新穎液態放療基準標記上市申請，歡迎各界參考!

法規要聞

■ TFDA

✧ 台灣衛福部定依醫療器材管理法第三十三條第一項第十款規定訂定「醫療器材標籤應刊載單一識別碼規定」，並自發布日 112 年 2 月 13 日起生效。

根據新規定，第二等級及第三等級醫療器材之單一包裝或器材本體上，應標示單一識別碼（Unique Device Identifier, UDI） UDI，如單一包裝或器材體積過小，應標示於最小販售包裝上。

符合下列條件之一者，免予標示 UDI：

1、客製化醫療器材；

2、外銷專用醫療器材；

3、醫療器材組合包及體外診斷醫療器材內，僅供單次使用，且非單獨使用及販售之非植入式醫療器材組件。

醫療器材許可證所有人或登錄者，應將單一識別碼之產品對應資訊，登載至衛生福利部建置之醫療器材單一識別系統資訊管理平臺（UDI Database, UDID）；識別碼之編碼、標示及產品對應資訊之登載，規定如連結中之附件一；產品對應資訊登載內容，規定如連結中之附件二。

不同風險等級醫療器材適用期程如下：(一)自中華民國一百十年六月一日起製造之國產及輸入第三等級 植入式醫療器材。(二)自中華民國一百十一年六月一日起製造之國產及輸入第三等 級非植入式醫療器材。(三)自中華民國一百十二年六月一日起製造之國產及輸入第二等級醫療器材。

連結中之附件三所列之第二等級醫療器材分類分級品項，其單一識別碼得免標示生產識別碼(PI)。

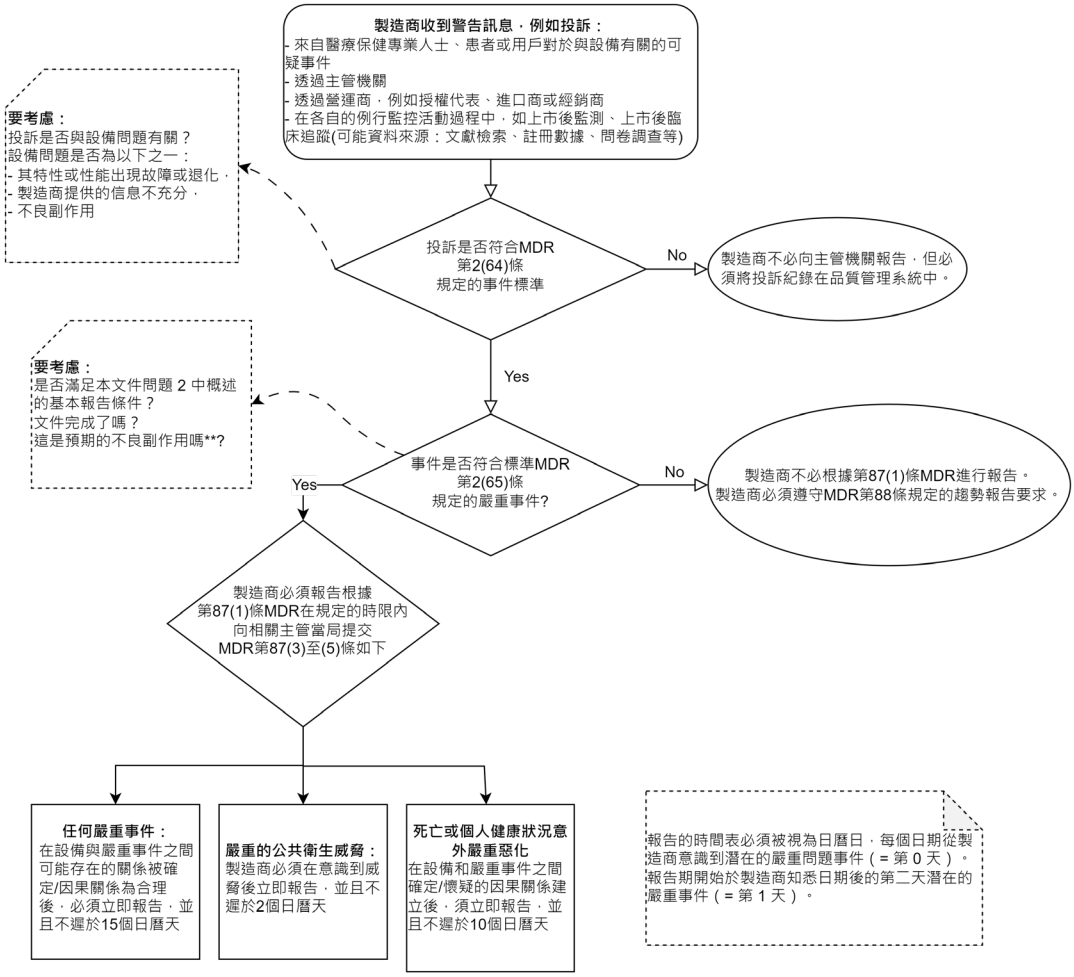
✓ https://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?cid=3&id=28551

法規要聞

■ MDCG

✧ 歐盟委員會在 2023 年 2 月發布了一份指南“MDCG 2023-3 Questions and Answers on vigilance terms and concepts as outlined in the Regulation (EU) 2017/745 on medical devices”是關於醫療器械法規 (EU) 2017/745 中警惕性術語和概念的問答指南。

下列流程圖為製造商在管理事件及嚴重事件時的遵循流程。關於事件及嚴重事件相關範例及更詳細的說明，可以參閱下方原文連結。



✓ https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-02/mdcg_2023-3_en_0.pdf

✓ https://health.ec.europa.eu/latest-updates/mdcg-2023-3-questions-and-answers-vigilance-terms-and-concepts-outlined-regulation-eu-2017745-2023-02-14_en

產業新知

FDA 通過新穎液態放療基準標記上市申請

膀胱保存療法(bladder-preserving treatment)正逐漸成為肌肉侵犯性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer)治療的一種可能選項。準確的腫瘤影像以及影像導引的放療有助於在局部病灶增強治療(focal boost)時保留正常組織並向更好地向原位腫瘤傳遞劑量。由於膀胱具有可擴張性，並且僅有在膀胱頸有一些韌帶連接，研究發現在放療過程中多達 60%的患者膀胱出現超過 1.5 cm 的移位，因此在治療時必須有較大的冗餘以確保適當的覆蓋範圍，使得有更多健康組織受到放療影響並產生更多副作用。目前常用的基準標記(fiducial markers)均有各自的優缺點。Gold seeds 與 titanium clips 可能在驗證影像中有多達 40%會消失，並且其放置需要硬式膀胱鏡。液態的標記包含 hydrogel (水膠)與 lipiodol (碘油)等。但水膠有低密度的缺點，使其較難在 CBCT (錐狀射束電腦斷層掃描)中顯示並難以注入適當的體積。Lipiodol 則是會有變淡或模糊的缺點，使其不易清楚顯示腫瘤邊界並較難用於在線影像導引。Nanovi A/S 的 BioXmark 為一液態注入的黏性基準標的物，並具有比水膠更高的密度[1]。

在一項前瞻、單中心的臨床試驗中，共收錄 20 名肌肉侵犯性膀胱癌患者。BioXmark 使用軟式膀胱鏡注入於腫瘤周圍。其成像以及穩定度則使用 planning-CT 與 CBCT 進行評估。在 20 名患者中，一共植入了 76 個標記，其中的 60 個可以在 CT scan 中看到(visibility = 79%, 95%CI: ±9%)。考慮到對新技術的學習曲線的問題，在前 25%的受試者中所得的 visibility 僅為 58%，但在後 75%的受試者中 visibility 則可達 86%。在穩定度方面，所有在 CT scan 中可見的點直到最後一次 CBCT 都可以在同樣位置看到，並維持清楚無瑕疵(clearly visible without artifacts)。在治療期間所有可見的點並無發生位移或變模糊。試驗期間並無與試驗器材相關的不良事件。最終認為達成 75% visibility 的主要指標[1]。

FDA 於 2022/12/23 通過 Nanovi A/S 經由 De Novo 途徑的申請，並建立新的分類分級 892.5727 Phase-changing fiducial marker for radiation therapy 與 Product Code: QUV，其鑑別為”一種單次使用、無菌的液態物質，在注入到組

織後可以在原位發生相變以幫助放療的進行。預期可使用一或多種放射影像方式來顯影”[2]。

參考文獻

1. Ridder, Mischa de, Lara C Gerbrandy, Theo M de Reijke, Karel A Hinnen, and Maarten C. C. M. Hulshof. 2020. “BioXmark® Liquid Fiducial Markers for Image-Guided Radiotherapy in Muscle Invasive Bladder Cancer: A Safety and Performance Trial.” *The British Journal of Radiology* 93 (1111): 20200241. https://doi.org/10.1259/bjr.20200241.

2. Nanovi A/S. 2022. “BioXmark.” Device Classification Under Section 513(f)(2)(De Novo) DEN220017. FDA. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/denovo.cfm?id=DEN220017.