亞法貝德生技電子報

醫材新聞

歐盟於三月底公告「關於實施法規 (EU) 2023/607 修訂法規 (EU) 2017/745 和 (EU) 2017/746 關於某些醫療器材和體外診斷醫療器械的過渡規定的實際問題的問答釋義: 18 條 Q&A」，18 條 Q&A 是考慮到修正案所追求的目標，以充分利用延長 MDR 過渡期提供的額外時間。並點出只有“Legacy Device”可以從延長的過渡期中受益。製造商應能夠提供一份自我聲明，確認延期條件得到滿足，說明過渡期的結束日期。延期涵蓋的設備和相關證書，可以通過“確認函”提供由公告機構簽發額外的證據，說明收到製造商的合格評定申請和書面協議的結論。此類確認應清楚地識別擴展所涵蓋的醫材設備和相關證書。此類確認信可以基於協調模板，並且可發行，無需額外費用。主管當局應能夠在延長的證書有效期內簽發自由銷售證書。

FDA 規範 AI/ML 上市前提交預先確定的變更控制計劃(Predetermined Change Control Plan，PCCP)，並作授權該類上市醫材文件送審之一，發布”Marketing Submission Recommendations for a Predetermined Change Control Plan for Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-Enabled Device Software Functions”指引草稿，此類送審將需要對未來之軟體改變條件，資料管理、再訓練、表現評估、更新程序做變更範圍之規劃定義。

本期電子報提供資訊包含歐盟 EMA 優良臨床試驗執行查核小組，彙整一份建議，提供給因天災或戰爭而影響臨床試驗執行的試驗單位參考。以及報導美國 FDA 發布基於風險的臨床試驗監測問答集，歡迎各界參考!

■ EMA

歐盟 EMA 優良臨床試驗執行查核小組 (Good Clinical Practice Inspectors Working Group, GCP IWG) 根據疫情期間及烏俄戰爭的經驗，彙整一份建議，提供給因天災或戰爭而影響臨床試驗執行的試驗單位參考。本文件旨在幫助委託者應對相應挑戰，減輕對試驗參與者（尤其於脆弱的群體）的權利、安全、尊嚴和福祉以及臨床試驗的科學價值所帶來的風險。

ICH E3 於臨床研究報告結構和內容的指南提供了一個框架，用於記錄和報告臨床試驗進行的實際情況、方案偏差、缺失的數據或改變的臨床試驗進行方法，以及對試驗結論的影響進行分析和報告。這些 ICH E3 原則在所有情況下都適用，即如何在重大中斷後管理試驗，及其對數據的影響應該在 CSR 中記錄描述。委託者調整臨床試驗的決策應遵循風險評估的方法。

風險評估

在臨床試驗開始前（ICH E6 5.0 節），委託者應常規進行風險評估，並在臨床試驗期間必要時進行更新。

如果出現重大干擾，預期委託者將對每個進行中的臨床試驗進行風險評估，研究者評估每個參與試驗的個人的風險，委託者和研究者都實施措施，以優先考慮試驗參與者的權利、安全、尊嚴和福祉以及數據的有效性。在這些考慮因素中，試驗參與者的權利、安全、尊嚴和福祉應始終優先考慮。應評估繼續參與臨床試驗的風險與試驗參與者和社會預期獲得的利益相比較（參見 ICH E6 原則 2.2）。

風險評估應基於所有相關方的意見。委託者在風險評估中考慮優先處理臨床試驗中的關鍵任務以及如何最好地維護這些任務是很重要的。

委託者應隨著情況的發展重新評估風險，考慮上述原則。可能情況會發展成當地情況導致風險評估發生變化，因此可能需要實施額外措施，並且可能需要進行研究者驅動的風險評估。

任何風險評估和重新評估應在委託者和研究者之間進行溝通，並在研究者的現場檔案和試驗主文件中記錄。

一般原則/可能採取的措施

在受重大干擾影響的國家招募臨床試驗參與者時，委託者和調查者應在

風險評估中考慮以下哪些即時措施可能是適當的。如果可行，措施應由委託者和調查者協商一致。
委託者應評估引入的任何變更或安排是否代表緊急安全措施和/或需提交給國家主管機構（NCAs）和/或道德委員會的實質性修改，或是否需要以其他方式通知 NCAs 和/或道德委員會。
如果該臨床試驗在目的地國家沒有獲得授權，建議委託者聯繫相應的國家藥品管理機構或相關當地當局，以澄清當地法律，了解其他可能的選擇，以便為患者提供研究用藥的使用權。

本文件補充已更新至下列指南文件中：
CTCG 建議委託者管理烏克蘭戰爭對臨床試驗的影響[1]；
考慮烏克蘭戰爭對進行中臨床試驗方法論方面的影響的要點[2]；
Covid-19 指南：管理 Covid-19（冠狀病毒）疫情期間的臨床試驗[3]，當前版本。
而這些文件中強調的要點都已得到了 GCP IWG 的認可。

相關更詳細的資訊，請參閱下列資訊：

- ✓ CTCG recommendation to sponsors on managing the impact of the war in Ukraine on clinical trials
- ✓ Points to consider on the impact of the war in Ukraine on methodological aspects of ongoing clinical trials
- ✓ Covid-19 guidance on the management of clinical trials during the Covid-19 (coronavirus) pandemic
- ✓ CPMP/ICH/137/95 - ICH E3 - Structure and content of clinical study reports
- ✓ EMA/CHMP/ICH/135/1995 - ICH E6 (R2) – Guideline for good clinical practice
- ✓ https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-gcp-iwg-points-consider-regarding-management-ongoing-clinical-trials-impacted-political_en.pdf

美國 FDA 發布基於風險的臨床試驗監測問答集

委託者應在試驗的所有階段實施系統以管理對於受試者(如安全性)和資料完整性(data integrity)的風險。雖然美國 FDA 要求委託者要進行監測，但對於如何進行並沒有具體的規定。美國 FDA 建議委託者使用基於風險的方式來制定與修改監測計畫。美國 FDA 於 2023-04-11 發布”基於風險的臨床試驗監測問答集”之指引[1]。該指引延伸自 FDA 於 2013 發布之指引[2]，並對以下方面提供建議:監測方式的規劃、監測計畫的內容、如何處理與溝通監測結果，以幫助委託者實施基於風險的檢測(RBM, risk-based monitoring)。以下對其內容進行重點彙整。

為了實施 RBM，美國 FDA 建議以下程序:

- 在計畫制定階段先辨識出關鍵資料與程序(對於受試者保護與資料完整性而言)。
- 進行風險分析，以決定相關風險是否可以透過試驗設計來緩解。
- 將剩餘的關鍵風險在監測計畫中說明如何進行辨識、追蹤與管理。

關於委託者的風險分析，美國 FDA 建議: (1)應在試驗的整個過程中持續進行。(2)目的是為了消除或緩解對於受試者保護與資料完整性的風險。(3)應評估風險的潛在原因、發現的可能性、後果的嚴重性(對於受試者保護與資料完整性而言)。(4)作為後續試驗計畫、監測計畫等相關計畫以及管理風險的基礎。(5)應進行文件化，包含使用的方法、所得的結論以及如何應用於管理相關風險。(6)當發現問題時應重新評估，並(若適用)改版監測/試驗計畫。(7)當發現新風險時，應考慮對於試驗器材以及委託者其他產品研發的影響。(8)亦應作為原始資料驗證(SDV)的程度的指引，並聚焦於關鍵資料與程序。

當委託者採用 RBM 時，美國 FDA 於查核時可以要求檢視委託者的初始風險分析以及後續更新文件。

➢監測方式的規劃

委託者應監測以下風險:(1)初始風險分析所發現的重大且可能發生的風險。(2)試驗過程中發現的額外風險。(3)可能性較低、但是對於受試者的權益、安全與福祉產生顯著影響的風險。(4)上述風險包含(若適用)盲性是否適當維持(包含可能無意間破壞盲性的偏離)。

在決定監測的時機、類型、頻率與程度時:

- 應考慮試驗整體的風險以及特定 site 會有的風險，例如不同 site 的試驗設施的情況、不同研究者的經驗，以及委託者過去與其的經驗、使用的 EDC、試驗的階段、所收集資料的數量、程度、複雜度與關鍵程度。
- 建議考量的額外因素包含是否有適當的人力(研究人員的教育訓練、經驗與資格、研究人員與監測者的流動率)、受試者參與的地點以及是否會有多個地點、在早期進行監測活動的好處。
- 監測計畫所決定的監測類型與強度，應適合於解決已知的風險，以及幫助發現未知的風險。
- (若適用)建議以中心化的方式實施統計或分析方法來進行監測。

➢監測計畫的內容

監測計畫中應說明:

- 試驗設計，包含(若適用)盲性與隨機化程序。
- 確認有依照計畫書執行隨機化的程序。
- 風險分析時辨識出的風險相關資訊，以及監測的方式如何將其解決。
- 進行監測時的抽樣計畫以及其為何具有代表性，以及如何實施。
- 發現哪些類型的問題將會導致立即的通報。
- 發現重要問題時，應何時以及對誰進行通報、確認該問題是否也會出現在其他 site 的方法、確定試驗計畫是否存在系統性問題需要補救的方法。
- 基於監測的發現，何時以及如何調整監測活動。

監測計畫的設計，應考量試驗資料收集的地點以及監測的地點。

➢**如何處理與溝通監測結果**

在發現重大問題(significant issues)時，委託者應:

- 文件化並與相關方溝通，例如委託者管理層與研究團隊、Site、IRB 與其他相關方(如 DMC 與 CRO)、監管當局。
- 進行根因分析，以及矯正與預防措施(CAPA)。CAPA 例如加強研究人員教育訓練、暫停該 site 收案直到問題解決、修正計劃書或其他試驗文件、供應商合約等。
- 適時修改風險分析以及監測計畫。

監測的紀錄文件應包含監測日期、執行監測人員與參與人員、總結監測的資料或活動、不遵從(non-compliance)/潛在不遵從/數據異常與其他缺失等、描述採取的行動/即將採取的行動或建議。

參考文獻

1. Center for Drug Evaluation and Research. A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations Questions and Answers. U.S. Food and Drug Administration. Published November 4, 2023. Accessed April 24, 2023. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/risk-based-approach-monitoring-clinical-investigations-questions-and-answers
2. Center for Drug Evaluation and Research. Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring. U.S. Food and Drug Administration. Published November 21, 2022. Accessed April 24, 2023. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/oversight-clinical-investigations-risk-based-approach-monitoring