亞法貝德生技電子報

醫材新聞

FDA 近期公告有關數位健康技術於獲取臨床研究遠距資料指引。"Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations" ，本指南提供了有關使用數位健康技術 (DHT) 從評估醫療產品的臨床研究參與者遠端獲取數據的建議。用於臨床研究中遠端資料收集的 DHT 可以包括執行一項或多項功能的硬體和/或軟體。本指南中建議使用 DHT 可以提高贊助者、研究者和其他利害關係人的臨床試驗效率，並可能增加個人參與研究的機會並使參與研究更加便利，但仍有其他風險如臨床風險、個資風險與 E 化受試者同意書需詳細說明的顧慮。並須考量評估指標的新挑戰，如使用新的 DHT 才會量測到的顫抖變數；或無市售產品可當對照，而造成統計上難以使用非劣性比較，或不可能定義非劣效性界限; 在臨床研究中使用 DHT 遠端取得資料可能會影響遺失資料的類型和數量，委託者應制定計劃，以減少遺失資料的可能性，並解決丟失資料的問題以及資料品質問題。另外是否受試者可以看到 DHT 的數據，以及是否揭露後會影響最終評估，以上都是使用 DHT 於臨床研究窘於傳統試驗所需因應的各項難題。

本期電子報提供資訊: 包含歐盟醫療器材協調小組 MDCG 發布之 Annex XVI 產品資格與分類指南、產品進行等效性證明的指南，以及解釋 Class III 與植入器材免除臨床試驗規定，歡迎各界參考!

法規要聞

■ MDCG

歐盟醫療器材協調小組 MDCG 小組於 2023 年 12 月份同時發佈 MDCG 2023-5 有關 Annex XVI 產品資格與分類指南及 MDCG 2023-6 關於對 Annex XVI 產品進行等效性證明的指南，以上兩則都是提供給製造商和第三方驗證機構參考的指南，可以互相參考使用。

MDCG 2023-5 指南提供了對於 MDR Annex XVI 中非預期醫療用途產品的分類定義。它還提供了"非預期醫療用途產品"這主題的分類規則在應用上的解釋和範例。製造商可以使用這份指南來幫助確定其製造的器材是否是 Annex XVI 產品，並使用 MDR 的分類規則對器材進行分類。

而 MDCG 2023-6 是一份有關 Annex XVI 產品等效性的指南文件。此份可參考 MDCG 2023-5 內的器材定義。為本指南提供一些資訊背景，MDR 提供了在符合性評估器材所需的臨床評估中使用與等效器材相關的臨床數據的可能性。理想情況下，進行臨床調查是得到有關器材安全性和性能的臨床數據以用於 CE 標記的最直接方法，但如前所述，也可以使用來自被識別為相同器材的數據。這份 MDCG 指南涵蓋了與已有的器材的相關數據顯示等效性的情況，用於 MDR 下的 CE 標記，適用於 MDR 附錄 XVI 中列出且被 CS (common specifications) 所涵蓋的非預期醫療用途產品。

該指南文件中提供了 3 種不同的等效性範例：

1. 二種非預期醫療用途產品比較
2. 非預期醫療用途產品 vs 類似的醫療器材
3. 非預期醫療用途產品 vs 雙重目的器材

製造商若對於本身生產之產品，在是否有醫療目的有定義上的困難時，我們建議參考 MDCG 2023-5 內文，並配合 MDR 的內容來做定義。有關更詳細的資訊內容請參閱下列連結：

- ✓ https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-12/mdcg_2023-5_en.pdf
- ✓ https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-12/mdcg_2023-6_en.pdf
- ✓ https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en#sec8

MDCG 2023-7 解釋 Class III 與植入器材免除臨床試驗規定

歐盟衛生與食品安全總署於 2023-1221 推出 MDCG 2023-7，用於解釋在 MDR Article 61(4)-Article 61(6)(b)中所描述的 Class III 與植入器材免除臨床試驗的 4 種可能途徑。文件中同時也解釋在 Annex XIV Section 3 中，為了證明等同性所需的資料存取充分程度。本文對於 MDCG 2023-7 的內容進行整理。

- **何時可基於 Article 61(4)-Article 61(6)(b)免除臨床試驗?**

基於 MDR Article 61(4)，要求 Class III 與植入器材須一般而言進行臨床試驗;而可以免除臨床試驗的途徑則包含以下 4 種:

- CASE 1: 符合 Article 61(4)的 3 項要求。
- CASE 2: 符合 Article 61(6)(a)。
- CASE 3: 符合 Article 61(6)(b)。
- CASE 4: 符合 Article 61(5)。

在 MDCG 2023-7 中，首先說明以下兩點:

1. 除非條文指明，否則上述 4 種免除臨床試驗之條件彼此獨立。也就是說在 CASE 4 (亦即 Article 61(5))中所要求的要兩家製造商之間有合約這項要求並不適用於 CASE 1-3，並且在 MDR Annex XIV Section 3 中所要求的等同性證明中，僅要求製造商要能夠充分存取等同器材的資料以證明等同，並沒有要求要有合約; 也就是說，在 CASE 1-3 中，製造商的臨床評估可以在沒有合約的情況下使用等同器材的臨床資料。
2. Article 61(4)-Article 61(6)(b)的規範也並非是關於如何證明等同性或是如何使用等同器材的資料於臨床評估中，而僅為說明 4 種免除臨床試驗之條件。

對於上述第一點，有以下補充:

- Article 61(5)的條文所說的是在製造商滿足本條的兩項要求後，可以依賴(rely on) Article 61(4)的 3 項要求而免除試驗。因此藉由 Article 61(5)而免除試驗的製造商也需要符合 Article 61(4)的要求。
- 除了在 CASE 1-3 中製造商不需要有合約以外，MDCG 2023-7 在其 footnote 3&11 中也說明在 CASE 4 中的製造商，如果有多個他廠的多個等同器材，那麼只需要和其中一個他廠製造商有合約即可算是符合 Article 61(5)中的第一個條件。

另外，當進行臨床試驗為必須時，MDR 條文並沒有明確指出該必須進行的臨床試驗的數量與性質。對此，MDCG 2023-7 說明作為最低限度，此時所說必須進行的臨床試驗應該是能夠產生樞紐資料的樞紐(pivotal)臨床試驗。

- **為了證明等同性所需的資料存取充分程度**

在 MDR Annex XIV Section 3 中，要求製造商須能夠充分存取等同器材的資料以證明等同性。MDCG 2023-7 中說明這裡所指的資料與充分是指能夠滿足證明等同性所需，而非需要能夠存取全部的技術文件。此外，MDCG 2023-7 有以下補充:

- 在 MDCG 2023-7 的 Appendix II 中的 Table 2 有列舉不同程度的資料存取方式，各方式的限制以及應對的方法。
- 雖然並不要求要能夠存取全部的技術文件，但是當現有的資料存取程度不足以證明等同性時，就需要更高的資料存取程度。
- 更高的資料存取程度並不代表能夠更好的證明等同性，例如即便可以完整存取他廠的技術文件，但是案內器材仍可能與對比器材存在技術、生物、臨床特性上的差異。

結語

MDCG 2023-7 中所描述無須進行臨床試驗的途徑，僅適用於 Class III 與植入器材免除臨床試驗規定。對於其他器材，則須考慮臨床評估的目的以及現有的臨床證據，並參照 MDCG 2020-5 與 MDCG 2020-6 決定。

參考文獻

1. *Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC (Text with EEA relevance)Text with EEA relevance* (2020; http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/2020-04-24/eng).

2. Directorate-General for Health and Food Safety, "Guidance on exemptions from the requirements to perform clinical investigations pursuant to Article 61(4)-(6) MDR" (MDCG 2023–7, 2023), (available at https://health.ec.europa.eu/latest-updates/mdcg-2023-7-guidance-exemptions-re

quirements-perform-clinical-investigations-pursuant-article-614-6-2023-12-21_en).