



亞法貝德生技電子報

醫材新聞

FDA 近期對上市核可的罕見疾病用醫材 (humanitarian use device, HUD), 所提交的年度報告做說明。HDE 的持續批准取決於聯邦法要求的定期報告的提交, 從原始 HDE 批准之日起每隔一年提交。TheraBionic P1 已獲得 FDA 批准 (H22000) 用於治療晚期肝細胞癌 (HCC)。HCC 是一線和二線療法均失敗的成年患者中最常見的肝癌形式。TheraBionic P1 是一款手持式、電池供電的射頻電磁場產生器, 在連接產生器的電纜上包含天線, 透過將勺形天線放入 HCC 患者口中進行治療, 每天 3 次, 持續一小時, 手持式發電機以特定的調幅或 AM 頻率發射電磁場。電磁場頻率可能會阻止癌細胞分裂及避免產生更多癌細胞。TheraBionic P1 適用於 18 歲或以上患有 HCC 且對其他治療沒有反應的患者。去年 FDA 批准信內建議, 年度報告研究應證明 (i) 總體存活期代表從治療開始之日起直至死亡的時期; (ii) 生活品質 (QoL) 和/或其他患者報告結果 (PPO)。年度報告至近期揭露: 在一項針對 41 名成人的臨床試驗中, 14 名患者 (34.1%) 病情穩定超過 6 個月。與接受安慰劑治療的類似人群相比, 使用 TheraBionic P1 可能會提高整體存活率。HDE 核准較困難原因在於新穎但是用族群較小, 也較難有市場拓展; 但在核准過程可列出上市後將進行之研究計畫, 並以上市後的定期報告作為持續上市的籌碼。

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「孤兒醫材之臨床評價」指南, 以及報導美國 FDA 核准改善骨骼強度及骨密流失的振動腰帶 Osteoboost Belt 上市, 歡迎各界參考!



■ MDCG

◇ 歐盟 MDCG 小組於 2024 年公布「孤兒醫材之臨床評價」(Clinical evaluation of orphan medical devices)的內容和結構指南。

就本指南而言，如果醫療器材或醫療器材配件符合以下標準，則應被視為「孤兒器材」(以下也稱為「OD」)：該設備專用於幫助患者治療、診斷或預防歐盟每年不超過 12,000 人的疾病或病症；並且符合任一標準：

- 沒有足夠替代方案來治療、診斷或預防該疾病/病症，或者
- 考慮到裝置和患者群體特定因素，該裝置將提供一種選擇，與治療、診斷或預防該疾病/病症的現有替代方案或現有技術相比，該裝置將提供預期的臨床益處。

◇ MDR 提高了醫療器材上市所需的臨床證據水平，包括增加對某些高風險醫材進行上市前臨床調查以驗證其安全性和臨床性能的需求。這些增加的臨床證據要求對專門用於罕見疾病/病症或患有非罕見疾病/病症的罕見患者群體的特定適應症的設備提出了挑戰。在許多情況下，孤兒設備僅限於或主要用於未成年人和兒科人群和/或緊急情況。在適當的時間內，在小型患者群體中主動產生臨床數據尤其具有挑戰性，對於弱勢群體來說，根據適當保護這些群體的倫理和監管要求，以及在某些群體中進行臨床研究面臨更大的實際挑戰，情況也是如此。值得注意的是，孤兒設備的地位並未賦予該設備市場獨佔權。為了孤兒器械的可持續發展（以及遺留孤兒器械的保留），不應將標準解釋為防止給定治療領域中的多個器械被指定為 OD。同樣，特定治療領域中 OD 的存在並不僅僅是阻止製造商為用於相同疾病或病症的另一類似設備證明 OD 狀態合理的理由。

◇ 上市前臨床數據限制的可接受性

- 與孤兒醫材相關的所有可用非臨床和臨床數據均已評估，並已確定臨床數據的任何限制；
- 現有的非臨床和有限的臨床數據足以證明 MDR 中附錄一的相關 GSPR 得到滿足，效益風險比是可以接受的，並且考慮到該設備將提供臨床效益臨床狀況、最新技術水平和患者的安全；
- 在上市前環境中在可接受的時間範圍內產生進一步的臨床數據是不可行或不相稱的；
- 製造商有一個適當的 PMCF 計劃，一旦執行，將在適當的時間範圍內產生臨床數據，從而完全解決臨床數據中的剩餘限制。



- 設備的使用者將被充分告知（例如，透過在 IFU、SSCP（針對植入式和 III 類設備）和/或其他隨附文件中提供資訊）醫材的孤兒狀態、上市前臨床的限制數據以及用戶如何向製造商報告事件、投訴和其他臨床經驗的說明。

孤兒醫材可能在確認該器械的長期安全性或性能的臨床數據方面存在已知的局限性，但可能有足夠的臨床證據用於市場核准，前提是上述幾點已得到充分證實。包括制定 PMCF 計劃，以適當的方式收集長期數據。

◇ 非臨床數據的作用

對於孤兒醫材，應考慮所有潛在的非臨床資料來源。如果非臨床數據提供了大量高品質的證據來支持孤兒醫材的安全性和性能及其預期的臨床效益，這可以減輕所需的上市前臨床數據的負擔，並有助於證明 CE 標誌的合理性，但其限制如下：透過 PMCF 活動可以獲得的臨床數據。

有用非臨床資料來源包括：

- 實驗室和動物測試的結果；
- 來自電腦建模和模擬使用測試的數據，包括基於軟體的模型、3D 列印模型和其他物理模型；
- 來自離體研究和屍體研究的數據；
- 來自類似設備的數據（根據 MDCG 2020-5，第 5 節），但未證明其等效性（不符合 MDR 的臨床數據資格）；
- 有關最新技術水平的資訊；包含先前收集的 patient 健康資訊的資料集。這些可用於在不暴露患者的情況下測試設備，最常見的是驗證軟體。
- 任何其他涉及人類的相關數據，不符合 MDR 臨床數據的條件。

◇ 孤兒醫材（即遺留醫材）的臨床評估

大量孤兒醫材也符合遺留設備的資格，此處稱為「遺留孤兒設備」。因此，除了本文件中的指南外，有關遺留設備臨床證據要求的詳細指南（包括 MDCG 2020-6 和 MDCG 2023-7 中概述的指南）與這組孤兒設備直接相關。

◇ 將臨床數據外推至孤兒適應症

外推臨床數據的可信程度因設備而異。一般來說，預計外推的臨床數據可以與其他臨床數據相結合，為孤兒適應症的批准提供足夠的臨床證據（所謂的「部分外推」）。較不常見的是，外推的臨床數據可能適合為孤兒適應症提供足夠的臨床證據，而不需要額外的臨床數據（所謂的「完全外推」）。在這兩種情況下，這種推論的適當性需要由製造商進行評估



和證明，並由公告機構進行評估。公告機構可以將推斷數據與任何其他現有臨床和非臨床數據以及 PMCF 計劃一起考慮。

PMCF 計劃應建立在現有數據的基礎上，以評估設備在整個生命週期中的安全性和性能，以實現其孤兒適應症/預期目的。

- ✓ https://health.ec.europa.eu/document/download/daa1fc59-9d2c-4e82-878e-d6fdf12ecd1a_en?filename=mdcg_2024-10_en.pdf



FDA 核准改善骨骼強度及骨密流失的振動腰帶 Osteoboost Belt 上市

脆弱性骨折(Fragility fractures)會顯著增加併發症發病率和死亡率，在缺乏雌激素而面臨高骨折風險的停經後女性更為重要。藥物介入雖然為有效的治療方法，但接受度與遵從性低。過去的研究指出，在不同的強度和頻率範圍內傳遞振動，對肌肉骨骼組織具有促進合成和抗分解的作用，顯示使用振動方式傳遞機械訊號給骨骼，可以作為非藥物治療骨質疏鬆症的方法¹。美國的 Bone Health Technologies, Inc. 所開發的 Osteoboost Belt 即是針對腰椎和髖部提供定向振動的新型可穿戴設備，於今年 1 月獲得美國 FDA 的 De Novo 核准²。

Bone Health Technologies, Inc. 進行隨機、雙盲的介入性研究，納入低骨密度且無使用藥物之停經女性，並將受試者分為試驗組(Active treatment)及對照組(Sham treatment)，試驗組使用有振動的腰帶，而對照組使用僅有聲音但無振動的腰帶。受試者每週五天使用腰帶，每次使用 30 分鐘並持續追蹤 12 個月，評估第一薦椎的抗壓強度和體積密度³。此研究總計納入 126 名受試者，比較基線與 12 個月，試驗組和對照組在椎骨骨骼強度百分比變化上沒有顯著差異。依據年齡層分類時，在 50 至 60 歲的年齡層中，椎骨骨骼強度百分比變化有顯著差異，對照組的骨骼強度下降了 3.4%，而試驗組僅下降 0.5% (p=0.018)；在 60 歲以上年齡層中，試驗組相對於對照組保留了更多骨量，但並沒有顯著差異 (p=0.20)。除骨骼強度外，Osteoboost Belt 減緩了第一薦椎的骨質密度流失，試驗組的骨質密度下降了 0.29%，而對照組骨質密度下降了 1.97% (p=0.008)⁴。

目前 Osteoboost Belt 可能發生的健康風險與改善措施如下：

健康風險	改善措施
施加了不適當的振動強度和/或頻率，導致骨骼強度和骨質密度加速流失	<ul style="list-style-type: none"> • 臨床效能測試 • 非臨床效能測試 • 軟體驗證、確效及風險分析 • 電磁相容性測試 • 標籤
組織不良反應	<ul style="list-style-type: none"> • 生物相容性評估



電力、機械或熱危害導致患者受傷	<ul style="list-style-type: none"> • 電性安規測試 • 電磁相容性測試 • 機械及溫度安規測試 • 軟體驗證、確效及風險分析 • 標籤
對患者的不良反應，包括局部疼痛、頭暈、視力模糊、肌肉無力、平衡困難、頭痛和噁心	<ul style="list-style-type: none"> • 臨床效能測試 • 標籤
使用者操作錯誤導致減少骨骼強度或骨密度流失無效	<ul style="list-style-type: none"> • 臨床效能測試 • 人為因素/可用性測試 • 標籤
使用者操作錯誤導致減少骨骼強度或骨密度流失無效	<ul style="list-style-type: none"> • 臨床效能測試 • 人為因素/可用性測試 • 標籤

除了以上測試項目，Osteoboost Belt 與其他的類似產品還需要以下的特殊測試項目：

- 臨床效能測試必須證明醫材在預期使用條件下能夠按照預期運行。測試必須評估骨骼強度或骨密度減少的降低效果。測試必須評估患者風險，包括區域性疼痛、頭暈、視力模糊、肌肉無力、平衡困難、頭痛和噁心。測試必須包括至少 1 年的追蹤。
- 非臨床效能測試必須證明醫材在預期使用條件下能夠按照預期運行。必須提供以下內容：
 1. 醫材設計輸出的特性；
 2. 醫材輸出可靠性和再現性的證明；
 3. 驗證患者接收到的振動特徵在生理安全限度內。
- 必須證明設備的患者接觸部件是生物相容的。
- 必須提供性能數據，以證明設備的電性安規、機械安規、溫度安規、電池安規和電磁相容性。
- 必須進行軟體驗證、確效及風險分析。
- 人為因素或可用性評估必須證明使用者僅通過閱讀使用說明即可正確使用設備。



產

業

新

知

• 標籤必須包括以下內容：

1. 醫材臨床效能測試的總結，包括臨床結果和觀察到的不良事件；
2. 臨床效能測試中關於臨床意義限制的資訊；
3. 使用醫材的時間和頻率的說明，以及何時停止使用醫材的說明；
4. 醫材維護的說明，包括任何可重複使用部件的正確清潔方式和安全廢棄方式。

美國 FDA 認定 Osteoboost Belt 與之後等效類似產品均屬 Class II 的醫療器材，且根據聯邦法 21 CFR 888.5895，定義通用名稱為骨科用之可穿戴式振動器材 (Wearable vibration device for orthopedic use)，Product code 為 QZO。

參考文獻：

1. Chan ME, Uzer G, Rubin CT. The potential benefits and inherent risks of vibration as a non-drug therapy for the prevention and treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2013 Mar;11(1):36-44.
2. DEN230015 : https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf23/DEN230015.pdf
3. NCT03986203 : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03986203>
4. Bilek LD, Flores LE, Waltman N, Mack LR, Smith K, Hillstrom D, Griffin M, Yecies L, Jaasma M. FRI681 Osteoboost™ Is Effective In Preserving Bone Strength And Density Of The Spine In Women With Low Bone Mass. *J Endocr Soc.* 2023 Oct 5;7(Suppl 1):bvad114.449.