



## 醫療器材上市前審查考量之利益與風險權衡要素

醫療器材組 李思元

### 前言

世界各國對於醫療器材上市前的審查重點，著眼於製造商是否能提出合理的科學證據，以確保使用該器材的安全性與有效性。衛生主管機關藉由審核製造商檢附各項以科學為基礎的測試資料，評估該醫療器材產品是否能符合其宣稱的效能，並權衡使用該醫療器材所能獲得的利益與可能需要承擔的風險，以決定是否核准該項醫療器材產品上市販售。本文將簡要介紹美國食品藥物管理局(US FDA)進行醫療器材上市前審查與許可證核駁時，考量的要素與思考流程，提供各界參考。

### 醫療器材上市前審查的科學依據

申請醫療器材上市前審查，除備齊所需之行政文件外，製造業者須檢附技術文件提供審查，技術文件提供之科學證據，一般包含臨床前試驗資料(Pre-clinical Data)與臨床試驗資料(Clinical Data)兩部份，以為審查機關評估該醫療器材產品安全與效能的依據。

「臨床前試驗」範圍含括：(1)針對產品特性、安全與可靠度進行的產品性能試驗(Performance Testing)，其分類，則包含機械、化學、物理、電性安全、電磁相容、生物相容、滅菌確效、軟體確效、安定性、風險管理等相關試驗，須由具備認證資格的實驗室(如：GLP、ISO 17025 認證)執行並出具完整的測試報告；(2)模擬使用狀況下的人因工程與可用性試驗(Human Factors and Usability Engineering Testing)；(3)細胞或動物試驗；(4)電腦模擬結果等。

「臨床試驗」部份之內容則包含試驗所進行之優於、相等或不劣於對照品之比較、前瞻性或回溯性試驗、是否分層(組)、是否隨機取樣、是否為多中心試驗、有無對照組等試驗設計、受試者納入與排除條件、樣本數計算、詳細的試驗流程與步驟、試驗盲性如何維持、採用之統計分析方法等，且試驗之執行應符合 GCP (Good Clinical Practice) 要求，確實遵照臨床試驗計畫書進行。

因此，醫療器材上市前審查須綜合彙整，由臨床前試驗與臨床試驗所獲得之產品安全與效能的相關資料，權衡考量使用該醫療器材所能獲取的利益與可能需要承擔的風險，以決定是否核准該項醫療器材產品上市販售。



## 權衡利益與風險的要素

- 評估使用該醫材病患可能獲得的「利益」  
針對可能獲得的利益，大致可由三個面向單獨或合併考量：
  1. 利益類型與重要性：  
一般來說，使用治療用醫療器材可改善病患健康狀態、降低死亡機率，恢復或改善生理功能、減輕病症、改善臨床治療效能等優點，進而可提升病患生活品質；而使用診斷用醫療器材，則可思考對公眾健康的衝擊，若能早期正確診斷，即可早期採取適當之治療措施，達到預防傳播、防患未然的效果。此外，亦須評估使用該醫材，對受用病患族群的重要性。如：使用該醫材，可顯著降低死亡率，則該醫材對受用病患族群的重要程度將相對為高。
  2. 利益發生機率：  
評估使用該醫材，是否大多數受用病患皆能獲得利益，或只有少數病患能獲得利益。同時亦需考量所獲得之利益是否重大。如：使用該醫材，雖僅有小部份使用病患族群能獲取利益，但因所獲得之利益為重大，可能利益會大於風險。但如所獲得之利益很小，則除非多數受用者皆能獲得利益，否則利益可能會小於風險。
  3. 效果持續的時間：  
評估使用該醫材，對於受用病患族群是否能持續獲得長期的利益。如：使用某些治療用醫材，須定期更換或補充，而每一次使用需承擔的風險，將會相對地減低使用該醫材所能獲得之利益
  
- 評估使用該器材可能需要承擔的「風險」  
針對可能需要承擔的風險，亦大致可由三個面向單獨或合併考量：
  - (1) 風險的類型與傷害嚴重度：  
大致上可考量引發傷害的原因是與醫療器材本身直接相關或是間接相關而來的。如：因器材失效而造成的傷害或因所用材質的生物相容性不佳而衍生的傷害。此外，亦須考量傷害的嚴重程度，例如：是否危及生命、是否因偽陰性或偽陽性的診斷結果，而導致病患接受無謂或不適當的治療。
  - (2) 風險發生機率：  
評估有多少比例病患，使用該醫材後造成傷害。
  - (3) 傷害持續的時間：  
評估使用該醫材，對於受用病患族群是否可能產生短期可回復或長期不易回復的傷害。如：使用某些治療用醫材，須進行外科手術置放，而產生須長時間回復或不可回復的傷害。



此外，亦須考量不同類型的傷害，伴隨時間因素而產生的「聚合效果」(Aggregate Effect)，是否會隨著時間的累積，而對於受用病患族群帶來更嚴重的傷害。

- 其他須額外考量的因素

- (1) 不確定性：

- 即使該醫療器材已提出合理的科學證據，說明使用該器材的安全與有效性，仍無法完全排除不確定性因素的存在。不確定性因素的來源複雜且多樣，可能包括：臨床試驗的設計不佳、執行過程不確實、不適當的分析方法、未明確規範受試族群、無法正確操作該器材的使用者等各項因素，最終可能導致無法區分是來自於器材的真實效能或只是安慰劑效能(Placebo Effect)而已。

- (2) 疾病特性：

- 需考量病程的進展狀態，以評估使用該醫療器材所造成的影響。例如：若該醫材宣稱可減輕患部不適之症狀，然該疾病之病程多為進展快速，甚而可能危及生命，則該醫材可能較不適於應用在此類疾病的治療上。

- (3) 病患對風險的容忍程度：

- 一般來說，當使用該醫療器材的利益與風險被明確的定義，病患容忍風險的意願會相對地提升。因此，舉凡有關疾病的進展狀態、現有的治療方法、其他替代療法的選擇、使用該醫材可能獲得之利益與風險等因素，甚至包含個人的價值觀，賦予不同因素的權重不同，都可能影響病患對風險的容忍程度。

- (4) 現有的治療與診斷方法：

- 須考量審查中的醫療器材產品是否比現有的治療與診斷方法，讓病患承擔的風險更低，獲得的利益更大。因此，在沒有現行的標準治療與診斷方法時，即使該審查中的醫療器材仍存在許多不確定性因素，如：使用該器材可能對病患造成傷害的風險仍高，且僅能為受用族群帶來少部份利益，其審查結論仍可能會傾向核准該醫療器材上市。

- (5) 降低風險的措施：

- 最常見降低風險的措施就是將警語、注意事項列於產品標籤之中，此外，限縮適應症、要求使用者資格、給予使用者適當的教育訓練等措施，都可達到降低風險之目的。

- (6) 上市後資訊收集：

- 當審視該醫療器材產品性能相關測試文件後，仍有與效能相關的不確定因素存在，在無安全顧慮下，可考慮在有條件的核准產品上市後，再收集產品的實際使用資訊，以更清楚的瞭解使用該醫療器材產品的利益與風險，作為最終核准產品上市與否的判斷依據。

- (7) 新科技能否滿足醫療需求：





考量運用新科技的醫療器材產品是否能比現行療法更為安全、有效。此外，亦須考量在沒有其他替代療法的情況下，此運用新科技的醫療器材產品是否能夠為病患帶來具臨床價值的利益，因而在仍有效能相關的不確定因素存在，並權衡利益與風險時，能夠容忍較高的風險，而核准該醫療器材上市。

### 舉例說明

器材描述：某醫材公司開發一項植入性醫材產品，在現行其他療法皆無效的狀況下，用以治療嚴重的慢性疾病。該器材已完成一項大規模的臨床試驗，評估該器材與現行標準治療方式對於減輕患者臨床症狀的效果。

評估使用該醫材可能獲取的利益	
利益類型與重要性	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 減輕患者之臨床症狀</li> <li>➢ 能協助患者維持較佳的運動性</li> <li>➢ 具有延長存活期的效果</li> </ul>
發生機率	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 依據臨床試驗的統計結果，有 75% 植入該醫療器材的受試者認為使用該醫材能有效減輕患者之臨床症狀，能協助患者維持較佳的運動性，進而具有延長壽命的效果。</li> </ul>
效果持續的時間	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 治療效果的持續時間，受限於該臨床試驗僅追蹤一年，尚無法完全瞭解植入該器材所能獲得治療成效的持續時間。</li> </ul>
評估使用該醫材可能承擔的風險	
風險類型與傷害嚴重度	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 器材破裂等機械性毀損</li> <li>➢ 生物相容性的不良反應事件</li> <li>➢ 手術失敗</li> <li>➢ 植入後移除困難</li> </ul>
發生機率	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 依據臨床試驗的統計結果，植入該器材後，僅有小於 3% 的不良反應產生，其中包含植入的手術過程約有 1% 的死亡機率存在。</li> </ul>
傷害持續的時間	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 與器材相關的不良反應將持續至器材移除</li> </ul>
其他須額外考量的因素	
不確定性	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 依據臨床試驗的統計結果，得知有 75% 植入該醫療器材的受試者認為使用該醫材能有效改善、減輕患者之臨床症狀，但受限於該臨床試驗僅追蹤一年，難以明確區分在一年的植入期</li> </ul>



	中，達成整體有效性的來源為器材本身或是手術過程造成。
疾病特性	不適用
病患對風險的容忍程度	➤ 依據臨床試驗的統計結果，因為其他替代療法的效果不彰，患者普遍願意承擔使用該醫材的風險，以獲取有 75%的機率能有效改善、減輕患者之臨床症狀。
現有的治療與診斷方法	不適用
降低風險的措施	➤ 植入與取出該醫材的手術風險極高，因此要求須接受過該醫材專門訓練的外科醫師方能使用該醫材，以降低使用該醫材之風險。
上市後資訊收集	不適用
新科技能否滿足醫療需求	不適用

### 核准與否的考量

綜合上述各面向的考量，得知有相當高比例的受試者(約 75%)，認為使用該植入醫療器材能有效改善、減輕臨床症狀，雖然該醫材為永久性的植入物，手術風險高，且仍有一些不確定性因素存在，而適用該醫材的患者普遍願意承擔使用該醫材伴隨而來的風險。再者，透過要求接受過該醫材專門訓練的外科醫師方能使用該醫材，可降低使用風險。最終，考量治療這類嚴重的慢性疾病，替代的療法不多、且多效果不彰，所以，最終衡量使用利益大於風險，而核准此醫療器材上市。

### 參考資料

1. U.S. FDA, Guidance for Industry : Factors to Consider When Making Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Approval and De Novo Classifications.  
<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM296379.pdf>
2. ISO 14971:2007  
 Medical devices -- Application of risk management to medical devices