

受理号：JQZ1900408

医疗器械产品注册技术审评报告

产品中文名称：肿瘤电场治疗仪

产品管理类别：第三类

申请人名称：NovoCure Ltd. （诺沃库勒有限公司）

国家药品监督管理局

医疗器械技术审评中心

目 录

基本信息.....	3
一、 申请人名称.....	3
二、 申请人住所.....	3
三、 生产地址.....	3
产品审评摘要.....	4
一、 产品概述.....	4
二、 临床前研究摘要.....	5
三、 临床评价摘要.....	7
四、 风险分析及说明书提示.....	9
综合评价意见.....	14

基本信息

一、申请人名称

NovoCure Ltd.

二、申请人住所

Topaz Building MATAM Center 3190500 Haifa Israel

三、生产地址

	生产地址	生产的部件
1	14, Altalef St., Yehud, Israel	电场发生器 TFH9100 电池 IBH9100 电池充电器 ICH9100 电源适配器 SPS9100 接线电缆接线盒 CAD9100
2	14, Altalef St., Yehud, Israel	电场贴片 INE9000
	Calea Torontalului DN6, km 5.7 RO-300000 Timisoara Romania	电场贴片 INE9000W 电场贴片 INE9020
	Ferrocarril 17030 Interior 8, 16 & 17, Colonia Ninos Heroes Este, CP. 22120 Tijuana, Mexico	电场贴片 INE9020W
3	Business village D4, Park 6, Root 6039, Switzerland	全部部件的最终包装与检验

产品审评摘要

一、产品概述

(一) 产品结构及组成

本产品由电场发生器 (TFH9100)、电场贴片 (INE9000、INE9000W、INE9020、INE9020W)、电源适配器 (SPS9100)、电池 (IBH9100)、电池充电器 (ICH9100)、连接电缆接线盒 (CAD9100) 和选配件组成。可选配件: 电池携带包、电场发生器携带包、电场治疗计划软件 (NovaTAL)。其中电场贴片为一次性使用, 辐照灭菌, 有效期 9 个月。

(二) 产品适用范围

本产品适用于 22 岁及以上经组织病理学或影像学诊断的复发性幕上胶质母细胞瘤 (GBM) 及新诊断的幕上 GBM。其中, 新诊断的 GBM 患者中, 在手术治疗与放射治疗后, 本产品与替莫唑胺 (TMZ) 联合使用; 在复发性 GBM 患者中本产品为单一治疗方法。本产品必须在经培训后的医师指导下使用。

(三) 型号/规格

NovoTTF-200A

(四) 工作原理

该产品的电场发生器输出固定频率 (200kHz) 的交变电流,

通过线缆输出到放置在患者头皮上的两对电场贴片，在患者脑部产生相应频率的交变电场，作用于脑部肿瘤细胞，利用交变电场对细胞有丝分裂的抑制作用来减少肿瘤细胞的增殖，以实现延缓肿瘤发展进程的效果，在一定程度上延长胶质母细胞瘤患者的生存期。电场贴片内含温度传感器，可实时监测患者头皮处温度，当温度超过规定范围上限时自动停止输出。

产品可选配治疗计划软件，医生可以在软件中输入从 MRI 图像获取的肿瘤位置信息，软件可根据肿瘤位置信息生成并输出电场贴片布局图，以优化治疗电场分布。

二、临床前研究摘要

(一) 产品性能研究

提供了产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明。产品技术要求中各指标参考了相关的国家、行业标准，包括：GB 9706.1-2007、YY 0505-2012。输出参数根据产品实际情况确定，空间电场强度参数及检测方法基于申请人构建的简单标准模型确定。

申请人基于人体头部各部分的组织电学参数特性，采用计算机模拟方式构建了有限元模型，用于分析和验证产品的输出电场强度，并基于该模型设计了治疗计划软件的相关算法，对治疗时头部组织温升情况进行了验证。

(二) 生物相容性

依据 GB/T 16886.1-2011 对成品中与患者直接接触的电场贴片的生物相容性进行了评价。所评价材料短时接触人体体表，实施了生物学试验，，提交了境外检测机构出具的成品的生物学试验报告（细胞毒性、皮肤刺激、致敏），以及电场贴片原材料（凝胶、无纺布）的试验报告摘要（细胞毒性、皮内反应、致敏）。研究资料并未显示出产品具有明确的生物相容性风险。

(三) 灭菌

电场贴片由生产企业进行辐照灭菌，采用最大剂量法进行灭菌确认，提供了确认报告。结果符合要求。

(四) 产品有效期和包装

电场发生器有效期 5 年，通过部件寿命计算理论寿命预期为 71000 小时（约正常使用 8 年）。

提供了电池充放电老化试验，在保证每次电池最小使用时间为 90 分钟的情况下，验证电池的寿命为 100 个周期。

电场贴片为一次性使用，提供了实时和加速老化验证资料，验证货架有效期为 9 个月。

(五) 动物研究

提交了产品的细胞学试验和动物试验的相关文献资料。

细胞学试验包括对人胶质母细胞瘤星形细胞瘤（非中国患

者原代肿瘤细胞)、大鼠未分化胶质瘤、大鼠胶质瘤胶质细胞等进行的试验,观察到较高频率的交变电场能够干扰和破坏肿瘤细胞的有丝分裂过程,从而使细胞发生凋亡。

动物实验包括小鼠全身安全性研究(7天)、大鼠大脑安全性研究(7天)、家兔心律失常研究和大脑安全性研究(4周),观察交变电场对于小型动物脑部和全身的安全性,未发现电场对上述动物有明显的危害。实验还包括对小鼠皮内恶性黑素瘤、小鼠肺转移模型、家兔肾脏模型、大鼠脑胶质瘤模型的研究,观察产品的有效性,显示电场对动物体内肿瘤细胞有一定程度的抑制作用。通过研究还发现不同频率的交变电场对于细胞的作用可能存在差异,申请人最终确定了200kHz作为胶质母细胞瘤的治疗频率,认为在场强大于1V/cm的情况下对肿瘤细胞具有抑制效果。

(六) 有源设备安全性指标

符合GB 9706.1-2007、YY 0505-2012标准的要求。

三、临床评价摘要

申请人通过临床试验的方式进行临床评价,提交了境外上市时的临床试验资料及上市后的临床数据。

针对新诊断的幕上胶质母细胞瘤适应症,申请人提交了境外上市时的临床试验资料及上市后安全监测报告。上市前临床

试验为前瞻性、多中心、随机、平行对照设计，试验组为申报产品联合替莫唑胺治疗，对照组为单用替莫唑胺治疗。主要评价指标为无进展生存期，次要评价指标为总生存期，安全性评价指标为不良事件发生率和严重程度，随访时间为 18 个月，共入选受试者 695 例。试验组和对照组的中位无进展生存期分别为 6.7 和 4 个月，中位总生存期分别为 20.9 和 16 个月。试验结果显示申报产品主要及次要评价指标均优于对照组，安全性评价指标与对照组相当。上市后安全监测报告共收集上市后 5887 例患者信息，安全性特征与上市前临床试验结果相当。

针对复发性幕上胶质母细胞瘤适应症，申请人提交了境外上市时的临床试验、上市后患者登记研究及上市后安全监测报告。上市前临床试验为前瞻性、多中心、随机、平行对照设计，试验组为单用申报产品治疗，对照组为临床标准治疗。主要评价指标为总生存期，次要评价指标为 6 个月无进展生存率、至疾病进展时间、1 年生存率、生活质量评估、影像学缓解；安全性评价指标为不良事件发生率和严重程度，共入组受试者 237 例。试验组和对照组的中位总生存期分别为 6.6 和 6 个月，6 个月无进展生存率分别为 26.2% 和 15.2%，1 年生存率均为 22%。

试验结果显示主要评价指标及次要评价指标与对照组相当，安全性评价指标优于对照组。上市后患者登记研究共登记 457 例

幕上复发性 GBM 患者数据，中位生存期长于上市前临床试验对照组，安全性特征与上市前临床试验结果相当。上市后安全监测报告共收集上市后 4345 例患者信息。安全性特征与上市前临床试验及上市后登记研究结果相当。

综上，临床资料符合技术审评要求。

四、风险分析及说明书提示

（一）风险分析

申请人根据 ISO 14971 标准及其内部质量管理体系规定执行风险管理相关活动，对目前已知及可预测风险采取了风险控制措施。

该产品临床主要受益为：对于新诊断幕上胶质母细胞瘤患者，临床试验结果显示，试验组在不良事件发生率相似的情况下，较对照组单用替莫唑胺药延长患者的无进展生存期及总生存期。对于复发性幕上胶质母细胞瘤，临床试验结果显示，有效性评价指标在试验组与临床标准治疗对照组中结果相当，而不良事件发生率明显低于对照组。上市后临床数据结果显示，在复发性患者中，该数据中的有效性评价指标结果高于临床试验，安全性数据两者相当。

该产品临床主要风险为：电场贴片下的皮肤反应较常见，为器械相关不良事件；其他不良事件包括头痛、肌肉抽搐、跌

倒等，发生比率较低。针对临床使用中普遍出现的皮肤反应不良事件，可能导致治疗中断，缩短有效治疗时长，从而降低治疗效果响应的可能性；而基于申请人提供的数据，临床试验中因严重皮肤反应而中断的治疗患者比例较低（约为 5%），医生可以通过前期的询问和观察以确定皮肤反应状况从而尽早进行治疗避免恶化，因此认为该风险相对可控，但仍需关注，需进一步开展与贴片材料及使用方式相关的研究。

根据申请人提供的申报资料，经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品的上市为适用人群带来的受益大于风险。建议开展上市后研究并收集境内上市后临床使用的安全性和有效性数据，进一步评估产品的安全性和有效性。

（二）警示及注意事项

1. 只有接受过专业人士的培训后才能使用肿瘤电场治疗仪。在未接受此类培训情况下使用肿瘤电场治疗仪可能会导致治疗中断，操作不当可能会引起头部皮肤皮疹增多、头部开放性溃疡、过敏反应甚至发生触电。

2. 如果出现皮肤刺激症状（表现为电场贴片下皮肤发红（轻度皮疹）），可以在更换电场贴片时局部使用高效的类固醇软膏。这会有助于缓解皮肤刺激症状。如果不使用类固醇软膏，皮肤刺激症状可能会加重，甚至可能会导致皮肤破裂、感染、

疼痛及出现水疱。如果出现上述问题，请勿使用局部皮质类固醇类软膏而须去医院就医。医生将会开具抗生素软膏，可以在更换电场贴片时使用。如果不使用抗生素软膏，症状可能会持续不缓解，医生可能会因此要求暂停治疗，待皮肤问题痊愈后再恢复治疗。因皮肤不良反应而不得不中断治疗所导致的有效治疗时长不足，可能会影响治疗有效性。

3. 所有维护操作必须由通过认证及培训的人员执行。如果自行试图单独打开设备并对其进行维护，可能会导致系统损坏，也可能会因触碰设备内部部件而发生触电。

4. 不得使用任何不随肿瘤电场治疗仪提供的部件，也不得使用任何不是由设备制造商或医生发放的部件。如有任何部件外观损坏（电线撕裂、连接器松动、插座松动、塑料外壳破裂或断裂），请不要使用肿瘤电场治疗仪。

5. 不要打湿本设备或者电场贴片。设备打湿可能会导致其损坏，使患者无法接受足够时间的治疗。打湿电场贴片可能会导致电场贴片从您头上脱落。如出现这种情况，设备将会发出提示音，需要更换电场贴片。

6. 在连接或断开电场贴片时，请确认肿瘤电场治疗仪的电源开关处于关闭位置。当设备在运行时断开电场贴片将会导致设备发出提示音、并自动关闭，且可能会导致设备损坏。

7. 为达到最佳治疗效果，每天需要使用肿瘤电场治疗仪至少 18 小时。每日使用肿瘤电场治疗仪少于 18 小时可能会降低对治疗产生响应的可能性。即便每日可以使用肿瘤电场治疗仪的时间少于推荐的 18 小时，也不应因此而停用肿瘤电场治疗仪。只有在医生告知患者需要停用的情况下方可停用。中断治疗可能会降低对治疗产生响应的可能性。

8. 如果使用的患者计划外出超过 2 小时，请带好备用电池和/或电源以免电池耗尽。如果不携带备用电池和/或电源，可能会导致治疗中断。中断治疗可能会降低对治疗产生响应的可能性。

9. 电池的性能可能随着时间推移而减弱，因此需要更换。当设备在电池充满后运行的时间缩短时，则提示电池容量不足，需要更换。如果电池电量耗尽时没有可替代的备用电池，可能会出现治疗中断的情况。中断治疗可能会降低对治疗产生响应的可能性。

10. 新诊断 GBM 在手术及替莫唑胺联合放疗结束四周之后开始使用。复发性 GBM 在最近一次手术、放疗或化疗结束四周之后开始使用。

(三) 禁忌症

1. 本设备未在妊娠女性中进行测试，对妊娠的影响尚不明

确：已孕、可能怀孕或有怀孕计划的患者禁止使用；育龄期女性在使用期间须采取避孕措施。

2. 严重的精神系统疾病患者（原发性癫痫病、痴呆、进展性退行性神经病变、脑膜炎或脑炎、伴颅内压升高的脑积水）禁止使用本设备。

3. 对心电图（ECG）检查所用导联或经皮神经电刺激（TENS）电极所用凝胶等导水凝胶过敏者禁止使用本设备；否则，肿瘤电场治疗仪接触皮肤的凝胶成分可能会引起皮肤发红及瘙痒加重，严重时甚至可能会导致休克、呼吸衰竭等重度过敏反应。

4. 本设备未与植入式电子医疗设备测试，有可能会造成植入设备发生故障；本设备未在合并有颅骨缺损或体内残留子弹碎片情况下进行测试，有可能会造成组织损伤或者导致肿瘤电场治疗仪失效；体内植入电子医疗设备（深部脑刺激器、脊髓刺激器、迷走神经刺激器、起搏器以及除颤器）、存在颅骨缺损（例如颅骨缺失且未实施置换术）或者体内残留子弹碎片的患者禁止使用。

综合评价意见

该申报产品属按照《创新医疗器械特别审批程序（试行）》审批项目。申请人的注册申报资料符合现行要求。依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令 第 680 号）、《医疗器械注册管理办法》（原国家食品药品监督管理总局令 2014 年第 4 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经系统评价后，建议准予注册。

鉴于该产品远期安全性、有效性尚需进一步追踪，建议申请人在注册后进行以下工作：

1. 建议开展上市后研究并收集境内上市后临床使用的安全性和有效性数据，进一步评估产品的安全性和有效性。请注册人对上市后临床研究进行科学策划，制订研究方案，明确各研究要素确定的依据，并在延续注册时提交相应总结报告，进一步论证本产品临床使用的有效性和安全性。

2. 继续关注皮肤不良事件的发生情况，开展更完善的生物学研究等工作以确定其与贴片材料生物相容性的关联性，必要时改进产品材质或使用方式以避免皮肤反应的发生概率，从而减少因皮肤反应导致的治疗时间中断。

2020 年 04 月 30 日