**考虑对医疗器械上市前批准、重新分类和人道主义器械豁免获益风险判定中的不确定因素**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2019年8月30日。**

**2018年9月6日发布本文件草案。**

如对本文件有任何疑问，请致电301-796-5441联系政策办公室。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公众服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械和放射健康中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至https://www.regulations.gov，供FDA审议。可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部（5630 Fishers Lane, Room 1061, （HFA-305）, Rockville, MD 20852）。所有意见均应注明备案文件编号FDA-2018-D-3130。下次修订或更新本文件前，FDA可能不会对意见采取行动。

**更多副本**

更多副本可通过互联网获取。您也可以通过电子邮件发送请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov获取本指南副本。请在申请中提供文件编号17039和完整的指南标题。

**目录**

[I. 前言 4](#_Toc98747995)

[II. 背景 5](#_Toc98747996)

[III. 范围 9](#_Toc98747997)

[IV. 在进行获益风险判定时考虑不确定性，以支持某些上市前的决定 10](#_Toc98747998)

[V. 申请：突破性器械和适用于小规模人群的器械，须经PMA批准 12](#_Toc98747999)

[A. 受PMA限制的突破性器械 12](#_Toc98748000)

[（1） 及时收集上市后的数据 14](#_Toc98748001)

[（2） 透明度 15](#_Toc98748002)

[（3） 责任制 15](#_Toc98748003)

[B. 适用于小规模患者人群的器械须接受上市前批准 16](#_Toc98748004)

[C. 实例 16](#_Toc98748005)

[（1） 突破性器械 - PMA 17](#_Toc98748006)

[（2） 用于小规模患者人群的器械-PMA 20](#_Toc98748007)

**考虑对医疗器械上市前批准、重新分类和人道主义器械豁免进行获益风险判定中的不确定因素**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

***本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA）对该主题的当前看法。本文件不赋予任何人任何权利，对FDA或公众不具有约束力。如果替代方法满足适用的情形和法规的要求，则贵司可使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页所列负责本指南的FDA工作人员或办公室。***

# I. 前言

本指南文件描述了美国食品药品监督管理局（FDA）目前在进行获益风险判定时考虑不确定性的方法，以支持FDA对医疗器械上市前批准申请（PMA）、新申请和人道主义器械豁免（HDE）申请的上市前决定。[[1]](#footnote-2)FDA认为本指南中描述的方法促进了公众健康，帮助患者及时获得符合适用的安全和有效性法定标准的新医疗器械，例如，根据全部有效的科学证据，器械使用的可能益处超过可能的风险，并且器械将在很大一部分目标人群中提供临床上的重要结果。

FDA指南文件，包括本指南，并未规定具有法律强制力的责任。相反，指南描述了FDA对该主题的当前看法，除非引用了具体监管或法定要求，否则应仅视为建议。FDA指南中使用的“应该（should）”一词指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

# II. 背景

1976年《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）的医疗器械修正案（公法94-295）为医疗器械的监管建立了一个基于风险的框架。该法根据器械不能按预期运行时对患者造成的风险，建立了一个三级风险分类系统。在这一系统下，对患者构成更大风险的器械要受到更多的监管控制和要求。具体而言，一般控制措施足以为I类器械的安全和有效性提供合理保证， [[2]](#footnote-3)而特殊控制措施则用于II类器械，仅靠一般控制措施不足以为器械安全和有效性提供合理保证。 [[3]](#footnote-4)FDA将打算用于支持或维持人类生命，或用于对防止损害人类健康具有重要意义，或可能带来潜在的不合理的疾病或伤害风险，以及没有足够的信息来确定一般控制和特殊控制足以为器械的安全和有效性提供合理保证的器械归入第三类。 [[4]](#footnote-5) 这类风险最高的器械须经上市前批准，以证明其安全性和有效性的合理保证。[[5]](#footnote-6)即使对于这类风险最高的器械，FDA要求的上市前批准的证据长期以来一直是灵活的，并为器械量身定做。因此，支持这一判定的证据很可能因器械的特点、使用条件、警告和其他限制的存在和充分性等因素而不同。[[6]](#footnote-7)此外，在确定器械的安全性和有效性时，FDA考虑的相关因素包括：使用人群、使用条件、对健康的可能益处与任何可能的伤害或疾病的权衡，以及器械的可靠性。 [[7]](#footnote-8)与药品和生物制品相比，器械所需的临床证据量通常有更大的灵活性，因为它们受制于不同的法定标准。此外，与药品和生物制品相比，器械的作用机制和失效模式通常更可预测，也更容易理解。此外，器械的设计过程往往是一个反复的过程，主要基于合理设计和非临床测试，而不是临床研究。

自1976年以来，国会一再扩大FDA的任务，扩大其使命，使其重点更加以患者为中心，并使其应用的监管模式更加灵活。例如，在1997年的《食品和药品管理现代化法案》（FDAMA）（公法105-115）中，国会将FDA的使命从“保护公众健康”扩大到包括“促进公众健康”[[8]](#footnote-9)FDA对后者的解释是包括促进医疗器械创新和促进患者及时获得高质量、安全和有效的医疗器械。在同一立法中，国会颁布了被称为医疗器械“最小负担”的规定，以确保FDA只要求提供对510（k）s[[9]](#footnote-10)进行实质等效性判定所需的信息，并为PMA确定器械的有效性 [[10]](#footnote-11)此外，对于PMA，FDA必须与申请人协商，考虑采用负担最小的适当手段来评价器械的有效性。 [[11]](#footnote-12) 最初的最小负担条款还包括这样的要求：FDA应考虑是否可以通过依靠上市后的控制来减少批准PMA在有效性方面所需的数据范围。[[12]](#footnote-13)

国会通过《食品和药品管理安全和创新法》（FDASIA）（《公法》112-144）和《21世纪治愈法案》（《治愈法案》）（《公法》114-255）扩大了《FD&C法案》中最小负担条款。[[13]](#footnote-14)例如，由《治愈法案》增加的《FD&C法案》第515（c）（5）（C）条（21 U.S.C. § 360e（c）（5）（C））要求FDA“考虑上市后信息的作用，以确定证明器械安全和有效性的合理保证的最小负担手段”，用于PMA。但最小负担条款并没有改变适用于营销授权的监管标准。[[14]](#footnote-15)FDA在《指南》中描述了在整个医疗器械总产品生命周期中一致应用最小负担原则的指导原则和方法最小负担条款：概念和原则。[[15]](#footnote-16)

当一个器械符合适用的标准，包括其获益大于风险时，FDA通常会对其进行销售授权。例如，《FD&C法案》第513（a）（2）条（21 U.S.C. § 360c（a）（2））规定，PMA下的器械的安全性和有效性将部分通过“权衡使用该器械对健康的任何可能获益与使用该器械可能带来的伤害或疾病风险”来确定。[[16]](#footnote-17)在各种情况下，包括在PMA批准、重新分类、510（k）许可、HDE批准和IDE批准中，我们在进行获益风险确定时考虑的一个因素，这是器械评估的一部分。例如，FDA关于对医疗器械上市前批准和*重新*分类获益风险判定时需要考虑的因素（“PMA和重新分类获益风险指南”）[[17]](#footnote-18)的最终指南包括在做出此类判定的过程中考虑患者的偏好和不确定性，并为这些提交的材料提供了一个获益风险决策框架。为了更好地阐明FDA在整个产品生命周期的其他各种情况下的决策政策，包括关于其他类型的器械申请，FDA已经发布了一些指南，展示了灵活的、以患者为中心的、获益风险的方法，包括考虑患者的偏好和不确定性。[[18]](#footnote-19)这些指南，包括本不确定性指南，相互补充：例如，PMA和重新分类获益风险指南将不确定性列为获益风险决策的一个因素，而本指南进一步阐明了我们如何确定一个器械的适当不确定性程度。FDA的方法是根据器械的类型和预期用途以及我们正在作出的决定类型而制定的。例如，作为一般事项，高风险和创新的中度风险器械通常需要临床证据来证明安全和有效性的合理保证，包括器械的获益超过其风险。 [[19]](#footnote-20)但非临床性能数据，如工作台研究、动物研究 [[20]](#footnote-21)和/或计算模型研究，也可以提供关于器械安全和有效性的重要信息（包括其工作原理，以及潜在的故障或失灵模式）。这些信息可以为临床试验设计和上市前临床证据的产生程度以及可能需要的上市后数据的程度提供参考。

在1990年《安全医疗器械法》（公法101-629）首次颁布的《FD&C法案》第520（m）条（21 U.S.C. § 360j（m））的HDE条款中，[[21]](#footnote-22)与PMA相比，国会纳入了更大的不确定性。在《FD&C法案》第520（m）条的HDE条款中，国会规定FDA可以对符合某些标准的器械给予豁免，以证明其合理的有效性保证。[[22]](#footnote-23)因此，与PMA或新申请相比，两者都需要证明安全和有效性的合理保证， [[23]](#footnote-24)根据HDE申请中提交的证据，通常可能存在更大的获益风险概况的不确定性。这种对人道主义用途器械的豁免隐含地承认，在患者人群非常小的情况下，要产生足够的临床证据来证明合理的有效性保证并不容易。

此外，国会还要求应用特定的控制措施，包括利润限制和机构审查委员会的批准，然后才能在设施中使用根据HDE批准的器械来治疗或诊断患者。但这些控制措施中的一些可能已削弱医疗器械申办方对利用HDE途径的兴趣，而且国会缩减了一些限制。 [[24]](#footnote-25)

2015年，在进行了四年多的试点后，FDA建立了快速获取途径（EAP）计划，作为一项自愿计划，适用于某些医疗器械（例如，代表突破性技术的器械，与现有合法上市的技术相比具有临床意义的优势），以解决在治疗或诊断危及生命或不可逆转的衰弱疾病或病症方面未满足的需求。 [[25]](#footnote-26)根据该EAP计划，受PMA限制的合格器械可以在产品效益和风险方面有更大的不确定性的情况下获得批准，但除其他要求外，数据仍然支持安全和有效性的合理保证，包括该器械对有未满足医疗需求的患者人群的可能效益超过其风险。对于接受PMA的器械，FDA有权在必要时施加上市后的要求，包括批准后的研究和上市后的监督，作为批准的条件，这可以用来解决这种更大的不确定性。[[26]](#footnote-27)在《FD&C法案》的突破性器械条款中，经《治愈法案》增加和《2017年FDA再授权法案》（FDARA）修正，国会将这一计划编入法典并扩大到包括510（k）器械。[[27]](#footnote-28)与最小负担条款类似，突破性器械条款明确指出，它们不改变实质等同、上市前批准或批准重新分类申请的标准。[[28]](#footnote-29)

FDA考虑有关器械的可能获益和可能风险程度的全部证据，包括获益风险信息的不确定性程度。FDA还考虑风险缓解措施和收集上市后数据的适当性，以解决获益风险信息的不确定性。FDA的决定是在一个更广泛的医疗保健系统的背景下运作的，在这个系统中，医疗保健的提供存在固有的不确定性，包括对特定医疗产品或程序的一般获益风险概况如何转化为个别患者的健康结果的不确定性，区域和地方医疗实践的差异，以及不断发展的护理标准。

本指南认识到，鉴于提供医疗服务所涉及的固有不确定性，为了履行FDA促进公众健康的使命，必须承认并适当处理支持FDA某些上市前决定的获益风险判定的不确定性，其依据是以下概述的因素和具体背景。这包括考虑适用的患者人群是否愿意接受器械的获益和风险的更多不确定性，特别是在没有可接受的替代方案时。此外，作为学习型卫生保健系统的一部分，在整个上市前和上市后环境中持续、有力地产生证据（该系统本身在产生临床证据方面具有固有的不确定性，例如，由于与预期的患者人群和临床试验时间相比，样品量有限），对于不断完善我们对医疗器械的使用和性能以及相应的患者结果的理解非常重要。在更广泛的医疗保健系统内的这种理解可以为FDA关于医疗器械的监管决策提供信息。

# III. 范围

FDA发布了几份指南文件，说明在各种监管情况下，包括医疗器械的具体应用类型，在获益风险判定方面需要考虑的因素。 [[29]](#footnote-30)本指南中的原则适用于FDA对PMA、重新分类申请和HDE申请的获益风险判定的不确定性的考虑。 [[30]](#footnote-31)本指南通过描述FDA在审查这些类型的上市前提交材料时，在评估器械的获益和风险的适当不确定性方面考虑的几个因素，提高了上市前审查过程的透明度和一致性。此外，本指南根据目前的实践提供了说明性的例子，说明如何在临床证据的背景下应用考虑不确定性的原则，以及在PMA的背景下何时适合更大的不确定性，如突破性器械的PMA和针对小规模患者人群的器械的PMA。但这些例子并不意味着FDA对上市前获益风险判定中的不确定性的考虑仅限于这些情况。

指南中的政策进一步推动了FDA的使命，即通过促进医疗器械创新和促进患者及时获得高质量、安全和有效的医疗器械来促进公众健康。此外，本指南中描述的基于获益风险的框架旨在确保更高的透明度、可预测性、一致性和效率，并采用最少负担的原则。

# IV. 在进行获益风险判定时考虑不确定性，以支持某些上市前的决定

一般来说，在器械的上市前决策中，围绕获益和风险存在一些不确定性。围绕着器械的类型、大小、持续时间、频率和其他方面对患者的获益和风险，可能存在不确定性。医疗器械的法定标准，包括某些营销授权，反映了这一现实，要求器械在安全和有效性方面有“合理”的保证，而不是绝对保证。[[31]](#footnote-32)

一个器械的获益和风险的适当不确定性程度取决于上市前决定的类型和背景。因此，支持器械上市前决定的获益风险判定的适当不确定性将取决于情况，包括关于器械的全部信息。在考虑获益风险判定的不确定性时，FDA根据情况考虑了几个因素，包括：

• 器械可能带来的获益的程度，考虑到这些获益的类型、大小、概率、持续时间和频率，[[32]](#footnote-33)包括可能带来的获益是否大于已批准或许可的替代治疗或诊断方法或护理标准的获益。

• 器械的可能风险程度，考虑到这些风险的严重性、类型、数量、比率、概率和持续时间，[[33]](#footnote-34)包括可能的风险是否低于已批准或许可的替代治疗或诊断方法或护理标准的风险。

• 已批准或许可的替代治疗或诊断方法或护理标准的效益风险情况的不确定性程度（例如，支持替代治疗或诊断方法的证据强度）。

• 患者对器械的可能收益和风险的适当不确定性的看法，如果有的话；[[34]](#footnote-35)

• 公共卫生需求的程度（例如，疾病的严重性；如果有的话，其他可用的治疗方法或诊断方法的获益风险状况，包括目前的护理标准；目标人群中获益风险状况良好的部分）；

• 基于适当的考虑在上市前产生广泛的临床证据的可行性，例如，考虑到疾病或病症的流行情况；

• 减少或解决器械上市后获益风险状况的剩余不确定性的能力（例如，考虑FDA要求上市后数据收集的权力以及在合理的时间范围内完成必要的上市后数据收集的可能性）；

• 缓解措施的可能有效性，如标签和其他工具，以帮助提供器械安全和有效性的合理保证，如适用；

• 所做决定的类型（例如，根据在HDE申请中提交的证据，与PMA相比，通常可能有更多围绕器械的获益风险状况的不确定性，因为批准的标准是不同的）；和

• 患者较早获得该器械的可能获益。

FDA对这些因素的考虑是务实的，取决于背景（在有关器械的非临床和/或临床信息的背景下考虑，例如，有关器械的作用机制和故障模式的信息），并符合FDA的法定和监管当局和要求。

在考虑重新分类申请时，FDA希望与该器械相关的风险将有助于其对不确定性和整体获益风险状况的分析，并认识到FDA可能会因为一些因素而接受更大的不确定性，如该器械是否呈现最小的风险或实施特殊控制是否可以减轻风险。

在某些情况下，解决或减少上市后的不确定性程度可能是没有必要的。例如，HDE途径在上市前接受更大的不确定性，因为《FD&C法案》不要求证明合理的有效性保证；此外，《FD&C法案》也不要求收集器械上市后的有效性数据。[[35]](#footnote-36)其他情况可能包括但不限于：不确定性程度小，对患者的风险很小，或上市后数据收集不可行，以及其他上市后控制措施有助于解决与上市前授权有关的获益风险问题的不确定性的情况。在任何情况下，都必须满足《FD&C法案》和FDA法规规定的适用的销售授权标准。

# V. 申请：突破性器械和适用于小规模人群的器械，须经PMA批准

如上所述，在PMA背景下，有两种情况可能适合更大的不确定性，一是受PMA要求的突破性器械，二是受PMA要求的用于小规模患者的器械。在本节中，指南更详细地描述了FDA打算如何将本指南中的政策应用于这两种情况，然后举例说明指南中的概念如何反映在上市前的研究设计和上市后的数据收集中，提供了简单的说明。在任何情况下，关于这种器械是否符合合理保证其预期用途的安全和有效性的法定标准的决定，将基于有效的科学证据的整体，包括临床研究和非临床测试。[[36]](#footnote-37)

## A. 受PMA限制的突破性器械

对于许多受PMA限制的突破性器械[[37]](#footnote-38)，在确定符合法定的批准标准时，包括器械的可能获益超过其可能的风险，FDA可以在适当的时候接受器械的可能获益和风险的更大不确定性，因为更早的患者获得可能的公共健康利益。此外，在符合上市前批准的法定标准的情况下，在上市后而不是在上市前收集额外的数据，以解决器械的可能效益和风险的更大不确定性，可能是合适的（“上市前-上市后数据转移”）。这可能部分取决于可能的公共卫生获益的大小（例如，如果可能的获益的规模很高，则更大的数据转移可能是合适的），以及在上市后能够并将及时收集数据的可能性（例如，如果上市后的数据收集不可能及时或根本不可能发生，则大量的数据转移可能是不合适的）。 [[38]](#footnote-39)例如，一般来说，评估已批准的适应证的器械上市后研究中的患者注册已被证明具有挑战性，因为患者不需要参加临床研究来获得技术。但如果很有可能及时收集完整的上市后数据，如果在这种情况下，FDA可以接受其上市前获益风险判定方面的更大不确定性。对于接受PMA的突破性器械，FDA也可以决定利用下面描述的一个或多个上市后控制措施。

FDA与申办方合作，打算根据具体情况和第IV节中概述的因素，确定适当的不确定性和适当的上市后控制。例如，如果FDA确定较大的不确定性是适当的，但某些上市后控制是必要的，申办方可以采取这种方法，或在上市前提供额外的数据，这将减少不确定性，可能导致较少的上市后控制。FDA认识到申办方可能有不同的方式来证明安全和有效性的合理保证，并鼓励申办方尽早与FDA联系，讨论潜在的开发计划。

突破性器械，就其性质而言，通常有可能解决严重病症中未得到满足的需求，而且患者通常可能更愿意接受此类产品在获益和风险方面的更大不确定性。 [[39]](#footnote-40)此外，对于受PMA约束的器械，FDA有权建立上市后控制，包括上市后数据收集。 [[40]](#footnote-41)因此，对于突破性器械的PMA，FDA可以在适当的时候接受更大的不确定性。在任何情况下，一个特定器械的适当不确定性将取决于具体情况。此外，下文所述的上市后控制措施可适用于接受PMA的非突破性器械，具体取决于情况。

### （1） 及时收集上市后的数据

在上市后环境中收集的数据是可靠的、高质量的和及时的，这一点至关重要。因此，当FDA认为上市后的数据收集是适当的，如市场前-上市后数据转移的一部分，FDA打算将及时提交上市后研究的数据作为批准条件。FDA已经要求将上市后研究作为批准的条件，以提供关于许多已批准的医疗器械的安全和有效性的持续合理保证的信息。这些上市后的研究都列在FDA的网站上。 [[41]](#footnote-42)如果批准的条件，包括收集上市后的数据，没有得到满足，FDA有权撤回对PMA的批准。 [[42]](#footnote-43)FDA打算与申办方合作，就适当的上市后数据收集达成协议。

但在及时和适当的上市后数据收集方面的挑战，阻碍了FDA和申办方在某些情况下依靠上市后数据收集的能力。例如，如前所述，当患者无需参加临床研究就能获得该器械时，他们参加上市后研究的动力可能会降低。如果有一个完善的上市后数据收集机制，如注册表，FDA和申办方对必要的上市后数据将按计划产生更有信心。在这种情况下，在适当的时候，FDA将考虑更多地依靠上市后的数据收集。FDA鼓励有兴趣的申办方探索使用“真实世界数据”[[43]](#footnote-44)来源，以便对产生及时的上市后数据更有信心，同时也确保申办方计划使用的来源足够可靠和相关。

对于突破性器械，FDA可以要求在特定的、适当的时间范围内收集上市后的数据，作为批准的条件。及时收集上市后的数据并提交给FDA，对于为患者提供器械仍然合理安全和有效的保证至关重要。因此，FDA打算执行关于收集上市后数据的具体时限，该时限被列为《FD&C法案》第515（d）（1）（B）（ii）条规定的批准条件（21 U.S.C. § 360e（d）（1）（B）（ii））。《FD&C法案》第515B（e）（2）（C）条（21 U.S.C. § 360e-3（e）（2）（C））授权在科学上合适的情况下，利用“及时”收集上市后数据，以促进突破性器械的快速和有效开发和审查。FDA打算与申办方合作，在上市后数据收集被认为是适当和负担最小的方法的情况下，为特定器械确定一个合理的时间框架，以便获得市场授权。

### （2） 透明度

除了将及时完成和提交器械的上市后证据作为批准条件外，FDA还可以酌情将器械标签包括某些信息作为批准条件。 [[44]](#footnote-45)如果上市后的数据收集被要求作为批准的条件，以解决器械可能的获益和风险的更大的不确定性，FDA打算考虑将器械标签描述上市后的数据收集及其目的作为批准的条件是否合适（例如，是否对医疗保健提供者有帮助）。

在适用的情况下，FDA还打算在安全和有效性数据总结（SSED）中包括这些信息，并在我们的网站上标明作为器械批准条件的上市后研究。[[45]](#footnote-46)鼓励申办方与FDA合作，准确描述上市后数据收集及其目的。当额外的上市后数据被提供，并且FDA确定这些数据是足够的，并且继续支持器械的安全和有效性的合理保证，如果适用的话，FDA打算对SSED进行适当的修改，并通知申办方，申办方可以对器械的标签进行适当的修改以反映新的信息。本指南不改变现有的监管机制，以实现这种变化。

### （3） 责任制

当申办方提交上市后的数据作为批准的条件，而FDA对这些数据是否继续支持器械的安全和有效性的合理保证有疑问时，FDA一般希望举行咨询委员会会议。

一般来说，FDA打算提前安排会议-在根据批准条件提交上市后证据的时间框架之后不久，如果没有必要，再取消会议。当FDA召开咨询委员会会议时，我们打算考虑咨询委员会的建议，以确定数据是否继续支持对该器械的安全性和有效性的合理保证，并确定下一步措施，其中可能包括发布撤销令，或者，如果数据证明并经PMA持有人同意，对该器械的销售和分销进行某些限制，或缩小该器械的使用适应证。

如果申办方没有在规定的时间内产生和提交必要的上市后数据，FDA还打算采取适当的行政或执法行动。[[46]](#footnote-47)

## B. 适用于小规模患者人群的器械须接受上市前批准

FDA认为，上述方法可适用于一些旨在治疗或诊断少数患者人群的器械，特别是在以下情况下：（1）由于疾病或病症的罕见性，在上市前产生广泛的临床证据通常是不可行的或需要大量的资源或时间；以及（2）器械所解决的医疗需求尚未得到满足，例如，对于该患者人群没有可用的治疗方法或诊断方法。当器械不符合突破性器械计划（例如，不治疗或诊断危及生命或不可逆转的衰弱疾病或病症）或HDE途径（例如，每年有超过8000人受到影响）时，可以采用这种方法。这将为符合条件的器械的申办方提供选择，在更大的不确定性可能适合的情况下，他们如何满足安全和有效性的合理保证标准（例如，较小的上市前数据收集与较大的上市后数据收集和其他上市后控制，较大的上市前数据收集与较小的上市后数据收集，没有或较少的其他上市后控制，或者甚至较大的上市前数据收集与没有或很少的上市后数据收集和其他上市后控制）。虽然“小规模患者人群”尚无具体患者数量定义，但这种方法可用于患有罕见疾病或病症的患者，或更广泛人群中具有临床意义的子集的患者。这种方法将逐案应用，考虑到第IV节所述的因素和有关器械的非临床和/或临床信息。申办方可以提交一份Q-submission，与相应的审查小组讨论。 [[47]](#footnote-48)

## C. 实例

以下假设的例子只是为了说明在不同的不确定情况下对临床试验规模可能产生的影响，同时考虑到第IV节中描述的因素以及器械的相关非临床和/或临床信息。然而，使用特定的事实模式或临床试验设计参数的特定值（如p值临界值、单侧显著性水平、置信水平、可信或置信区间或后验概率）并不意味着FDA的政策或FDA的决定，即在特定情况下这种事实模式或这种统计决策阈值的应用是可以接受的，而且不应孤立地用于通知临床试验的规模及其统计分析计划。此外，统计学指标，如P值，并不是独立于环境的指标，以衡量某一特定器械的临床重大获益和风险的不确定性程度。虽然下面的例子说明了不确定性如何反映在临床研究的置信水平或单方显著性水平上，但我们注意到，在适当的时候，不确定性可以根据情况以其他方式反映出来，例如使用替代终点。

最后，如上所述，决定一个器械是否提供合理的安全和有效性保证的依据是全部有效的科学证据，包括临床研究和非临床测试。在特定情况下，获益和风险的不确定性的适当程度将取决于对第IV节中规定的因素（例如，有争议的疾病或病症，替代产品的可及性，以及风险缓解措施）和有关该器械的其他相关信息的考虑。我们预计，下面的例子中所讨论的很大程度的不确定性只有在罕见的情况下才合适，而且在任何情况下，申办方都必须证明，除其他事项外，有效科学证据的整体性为该器械的安全性和有效性提供了合理保证。[[48]](#footnote-49)

### （1） 突破性器械 - PMA

#### a. 突破性治疗器械

考虑一种旨在治疗目前难治性病症的突破性器械。假设FDA考虑了该器械对该适应证的获益风险因素以及相关的非临床和/或临床信息，并确定70%的治疗患者获得治疗成功的绩效目标是可以接受的。假设本案例的申报上市前临床研究是一项单臂研究。如果成功率估计的置信水平下限大于70%，则达到终点。以下三个案例说明，在实施适当的上市后控制（包括上市后数据收集）的情况下，上市前临床研究的样品量可能存在差异，其中“传统”的、适度的、高度的不确定性-这反映在研究的单侧显著性水平上-在这种情况下是合适的。

*案例1：传统的不确定性*

在这种情况下，根据第IV节的考虑和其他相关信息，FDA确定单侧显著性水平应该是2.5%。如果观察到的成功率是74%，我们期望一项有**535名**患者样品量的研究有97.5%的把握认为成功患者的比例在70%†以上。

*案例2：适度的不确定性，适度的上市后数据收集*

基于相关考虑，包括上市后数据收集的可行性，FDA反而认为适度的不确定性是合适的，只要根据这种不确定性进行适度的上市后数据收集。对于这种情况，假设基本事实是这样的：单侧显著性水平可能是5%。如果观察到的成功率同样为74%，那么申办方只需要**385名**患者的样品量，就可以有95%的把握认为成功率高于70%†。如果申办方选择进行这项研究，并且上市前证据符合性能目标，FDA将要求进行适度的上市后研究，作为批准的条件，并在我们的网站上标明上市后研究。

*案例3：高度不确定性，大量的上市后数据收集*

假设FDA反而认为，基于相关的考虑，包括申办方有可靠和适当的机制（如注册表、电子健康记录）来完成及时的上市后数据收集，在这种情况下，更高的不确定性是合理的，只要根据这种不确定性进行更大量的上市后数据收集。为了说明这可能会影响市场前的数据收集，假设基本事实是这样的，单侧显著性水平可能是20%。如果观察到的成功率同样为74%，那么申办方只需要**125名**患者的样品量，就可以有80%的把握认为成功率大于70%†。如果申办方选择进行这项研究，并且上市前的证据符合性能目标，FDA将要求大力收集上市后的数据，作为批准的条件，使用登记册或其他适当的手段来帮助确保完成上市后的承诺。如果适当的话，FDA还将要求，作为批准的条件，器械标签应描述上市后数据收集及其目的。同时，在适当的情况下，FDA将把这些信息纳入SSED，并在我们的网站上标明作为批准器械的条件的上市后研究。

*总结：单侧显著性水平和上市前研究的样品量差异*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 情况 | 单侧显著性水平 | 样品量† | 考虑到更大的不确定性，上市后的数据收集和其他措施 |
| 案例1：传统的不确定性 | 2.5% | 535 | 不适用 |
| 案例2：适度的不确定性，适度的上市后数据收集 | 5% | 385 | 作为批准的条件，适度的上市后数据收集在FDA的网站上标明上市后的数据收集 |
| 案例3：高度不确定性，大量的上市后数据收集 | 20% | 125 | 使用注册表（或其他适当的机制）大力收集上市后数据，作为批准的条件之一如果适当的话，在标签中纳入有关上市后数据收集及其目的的信息，作为批准的条件和SSED的内容。在FDA的网站上标明上市后的数据收集 |

†基于Clopper-Pearson二项式置信区间。仅供说明，这些计算没有考虑到统计能力。

#### b. 突破性的IVD器械

考虑一种突破性器械，它是一种体外诊断（IVD）实验室试验，在中央实验室用患者标本进行，需要通过侵入性程序来诊断目标疾病。该试验有两个输出（阳性、阴性），二元定性测试的临床表现由一对临床敏感性和特异性、一对阳性和阴性似然比以及一对目标条件在目标人群中的特定流行率的阳性和阴性预测值来描述。假设FDA考虑了IVD测试的获益风险因素以及相关的非临床和/或临床信息，并确定临床敏感性应≥95%，临床特异性应≥97%。以下两个案例说明，在实施适当的上市后控制（包括上市后数据收集）的情况下，上市前临床研究的样品量可能存在差异，其中“传统”的不确定性和更大的不确定性-即反映在研究的灵敏度和特异性对的置信水平上-是适当的。

*案例1：传统的不确定性*

在这种情况下，根据第IV节的考虑和其他相关信息，FDA确定IVD测试的临床表现的置信区间应为95%，其中临床敏感性的单侧97.5%置信区间的下限为≥89%，临床特异性的单侧97.5%置信区间的下限为≥95%。如上所述，如果对临床敏感性的估计是95%，那么一项临床研究预计将包括120名患有目标病症的受试者来估计临床敏感性，因为（114/120）的双侧95%置信区间是（89.5%；97.7%）。如果目标条件在适用人群中的流行率为20%，则上市前研究将需要600名受试者（120名有目标条件的受试者和480名没有目标条件的受试者）。这个研究规模对于估计临床特异性也是可以接受的，因为（466/480）的双侧95%置信区间是（95.1%；98.3%）。[[49]](#footnote-50)所以，600名受试者的上市前研究提供了关于IVD测试的临床表现的信息，证明临床敏感性为95%且不低于89%（置信水平为97.5%）；临床特异性为97%且不低于95%（置信水平为97.5%），对临床敏感性和特异性的总体置信水平为95%（=0.975·0.975）。

*案例2：突破性IVD器械的不确定性更大，适度的上市后数据收集*

如果基于第IV节的考虑和其他相关信息（例如，新的IVD实验室测试与现有的已批准或许可的替代品相比具有明显的优势，例如，新的IVD试验结果可以在对时间敏感的治疗中明显更快获得，新试验使用的患者标本不需要任何侵入性程序），FDA反而认为更大的不确定性是合适的，只要根据该不确定性进行适度的上市后数据收集。对于这个案例，假设基本事实是这样的：适当的整体置信水平可以是90%（临床敏感性和特异性的下限的置信水平是95%）。如果临床敏感性的估计值为95.0%，预计上市前研究将包括80名患有目标病症的受试者来估计临床敏感性，因为（76/80）的双侧90%置信区间将是（89.3%；97.7%）。对于一个患病率为20%的条件，上市前研究只需要包括400名受试者（80名有目标条件的受试者和320名没有目标条件的受试者）。如果临床特异性为97%，那么（311/320）的双侧置信区间将是（95.2%；98.4%）。因此，一项有400名受试者的研究将提供有关IVD检测的临床表现的信息，其临床敏感性为95%且不低于89%（置信水平为95%）；临床特异性为97%且不低于95%（置信水平为95%），对临床敏感性和特异性的总体置信水平为90%（=0.95·0.95）。

*总结：上市前研究的置信水平和样品量的差异*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 情况 | 敏感性和特异性的置信水平 | 存在目标条件的受试者人数 | 患病率的研究规模=20%。 | 考虑到更大的不确定性，上市后的数据收集 |
| 案例1：传统的不确定性 | 95% | 120 | 600 | 不适用 |
| 案例2：更大的不确定性，适度的上市后数据收集 | 90% | 80 | 400 | 作为批准的条件，适度的上市后数据收集在FDA的网站上标明上市后的数据收集 |

### （2） 用于小规模患者人群的器械-PMA

考虑到一种旨在治疗每年有10,000个新病例的疾病的器械。这种疾病相对罕见，但患者人群并不小，不足以使该器械获得HDE的资格。该器械没有资格被指定为突破性器械，因为该疾病没有威胁到生命或不可逆转的衰弱。然而，所指出的疾病是严重的，而且没有可供选择的治疗方法。考虑到现有治疗方案的缺乏、器械对患者人群的潜在获益、疾病的罕见性等因素，以及相关的非临床和/或临床信息，如下文案例2和案例3所讨论的那样，更大范围的不确定性可能是合适的，只要根据这种不确定性进行适当的上市后数据收集，以及其他适当的上市后控制。

假设FDA考虑了该器械对该适应证的获益风险因素以及相关的非临床和/或临床信息，并确定60%的治疗患者获得治疗成功的绩效目标是可以接受的。假设本案例的申报上市前临床研究是一项单臂研究。如果成功率估计的置信水平下限大于60%，则达到终点。以下三个案例说明，在实施适当的上市后控制（包括上市后数据收集）的情况下，上市前临床研究的样品量可能存在差异，其中“传统”的、适度的、高度的不确定性-这反映在研究的单侧显著性水平上-在这种情况下是合适的。

*案例1：传统的不确定性*

在这种情况下，根据第IV节的考虑和其他相关信息，FDA确定单侧显著性水平应该是2.5%。如果观察到的成功率是66%，那么申办方需要**274名**患者的样品量，才能有97.5%的把握认为成功患者的比例大于60%†。

*案例2：适度的不确定性，适度的上市后数据收集*

基于相关的考虑（例如，除其他事项外，患者招募将具有挑战性，传统的上市前研究似乎不可行），FDA反而确定适度的不确定性是适当的，只要根据这种不确定性进行适度的上市后数据收集。对于这种情况，假设基本事实是这样的：单侧显著性水平可能是10%。如果观察到的成功率同样为66%，那么申办方只需要**128名**患者的样品量，就可以有90%的把握认为成功率高于60%†。如果申办方选择进行这项研究，并且上市前证据符合性能目标，FDA将要求进行相对适度的上市后研究，作为批准的条件，并在我们的网站上标明上市后研究。

*案例3：高度不确定性，大量的上市后数据收集*

假设FDA反而认为，基于相关的考虑，包括申办方有可靠和适当的机制（如注册表、电子健康记录）来完成及时的上市后数据收集，在这种情况下，更高的不确定性是合适的，只要根据这种不确定性进行更大量的上市后数据收集。为了说明这可能对上市前的临床研究产生的影响，假设基本事实是这样的：单侧显著性水平可能是20%。如果观察到的成功率同样为66%，那么申办方只需要**65名**患者的样品量，就可以有80%的把握认为成功率高于60%†。如果申办方选择进行这项研究，并且上市前的证据符合性能目标，FDA将要求，作为批准的条件，使用注册表或其他适当的手段，进行相对有力的上市后数据收集，以帮助确保完成上市后的承诺。如果适当的话，FDA还将要求，作为批准的条件，器械标签应描述上市后数据收集及其目的。同时，在适当的情况下，FDA将把这些信息纳入SSED，并在我们的网站上标明作为批准器械的条件的上市后研究。

*总结：单侧显著性水平和上市前研究的样品量差异*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 情况 | 单侧显著性水平 | 样品量† | 考虑到更大的不确定性，上市后的数据收集和其他措施 |
| 案例1：传统的不确定性 | 2.5% | 274 | 不适用 |
| 案例2：适度的不确定性，适度的上市后数据收集 | 10% | 128 | 作为批准的条件，适度的上市后数据收集在FDA的网站上标明上市后的数据收集 |
| 案例3：高度不确定性，大量的上市后数据收集 | 20% | 65 | 使用注册表（或其他适当的机制）进行强有力的上市后数据收集，作为批准条件如果适当的话，在标签中纳入有关上市后数据收集及其目的的信息，作为批准的条件和SSED的内容。在FDA的网站上标明上市后的数据收集 |

†基于Clopper-Pearson二项式置信区间。仅供说明，这些计算没有考虑到统计能力。

1. FDA还发布了几份指南文件，讨论了各种情况下的获益风险判定（见下文注释17），包括510（k）通知和临床试验用器械豁免（IDE）申请，本指南文件不涉及这些内容。 [↑](#footnote-ref-2)
2. *参见*《FD&C法案》第513（a）（1）（A）条（21 U.S.C. § 360c（a）（1）（A））。 [↑](#footnote-ref-3)
3. *参见*《FD&C法案》第513（a）（1）（B）条（21 U.S.C. § 360c（a）（1）（B））。通过1990年的《安全医疗器械法》（公法101-629），在《FD&C法案》中增加了特别控制措施。 [↑](#footnote-ref-4)
4. *参见*《FD&C法案》第513（a）（1）（C）条（21 U.S.C. § 360c（a）（1）（C））。 [↑](#footnote-ref-5)
5. *参见，例如，*《FD&C法案》第513（a）（1）（C）条（21 U.S.C. § 360c（a）（1）（C））。 [↑](#footnote-ref-6)
6. *参见*21 CFR 860.7。 [↑](#footnote-ref-7)
7. *参见*21 CFR 860.7（b）（1）。 [↑](#footnote-ref-8)
8. 具体而言，FDA的使命包括“通过确保合理保证供人类使用的器械的安全性和有效性来保护公众健康”，以及“通过及时有效地审查临床研究并对受监管产品的销售及时采取适当行动来促进公众健康。”《FD&C法案》第1003条（21 U.S.C. § 393）。 [↑](#footnote-ref-9)
9. *参见*《FD&C法案》第513（i）（1）（D）条（21 U.S.C. § 360c（i）（1）（D））。 [↑](#footnote-ref-10)
10. *参见*《FD&C法案》第513（a）（3）（D）（ii）条（21 U.S.C. § 360c（a）（3）（D）（ii））。 [↑](#footnote-ref-11)
11. *同上。* [↑](#footnote-ref-12)
12. *参见*《FD&C法案》第513（a）（3）（C）条（21 U.S.C. § 360c（a）（3）（C））。 [↑](#footnote-ref-13)
13. *参见*《FD&C法案》中额外的最小负担条款，第513（i）（1）（D）（ii）-（iii），513（a）（3）（D）（iii）-（iv），和515（c）（5）（A）-（D）（21 U．S.C. §§ 360c（i）（1）（D）（ii）-（iii），360c（a）（3）（D）（iii）-（iv），和360e（c）（5）（A）-（D））。 [↑](#footnote-ref-14)
14. *参见*《FD&C法案》（21 U.S.C. §§ 360c（a）（3）（D）（iv），13（i）（1）（D）（iii），和515（c）（5）（D））第513（a）（3）（D）（iv），360c（i）（1）（D）（iii），以及360e（c）（5）（D）条）。 [↑](#footnote-ref-15)
15. 可访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/least-burdensome-provisions-concept-and-principles. [↑](#footnote-ref-16)
16. 此外，FDA在21 CFR 860.7（d）（1）中规定，“当根据有效的科学证据，可以确定在预定用途和使用条件下使用该器械可能带来的健康益处，并伴有适当的指示和警告，防止不安全使用，超过任何可能的风险时，就可以合理保证器械的安全。”关于器械有效性的进一步信息，请参见《FD&C法案》第513（a）（3）条（21 U.S.C. § 360c（a）（3））（指出有效性的确定应基于良好控制的调查或其他有效的科学证据，“合格的专家可以公平和负责任地得出结论，该器械在该器械标签规定、推荐或建议的使用条件下会产生其声称或代表的效果”）和21 CFR 860.7（e）（1）（指出“当根据有效的科学证据可以确定，在很大一部分目标人群中，按照预期的用途和使用条件使用该器械，并配以适当的使用说明和针对不安全使用的警告，将提供有临床意义的结果”，就可以合理地保证该器械的有效性。） [↑](#footnote-ref-17)
17. 访问
https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-premarket-approval-and-de. [↑](#footnote-ref-18)
18. *参见，例如：*在对医疗器械调查性器械豁免进行获益风险判断时应考虑的因素（可访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-investigational-device）；在确定具有不同技术特征的上市前通知/[510（k）]中的实质等效性时应考虑的获益风险因素（可访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/benefit-risk-factors-consider-when-determining-substantial-equivalence-premarket-notifications-510k）；早期可行性医疗器械临床研究的临床试验用器械豁免（IDE），包括某些首次进入人体（FIH）研究（可访问https://www.fda。gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides-early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including）；在医疗器械产品供应、合规和执行决定中考虑获益风险的因素（可访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-regarding-benefit-risk-medical-device-product-availability-compliance-and）；医疗器械开发工具的鉴定（可访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/qualification-medical-device-development-tools）；以及患者偏好信息-自愿申请，在上市前批准申请、人道主义器械豁免申请和*重新分类申请*中审查，并纳入决定总结和器械标签（可访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-preference-information-voluntary-submission-review-premarket-approval-applications）。 [↑](#footnote-ref-19)
19. 大多数低风险器械在上市前免于接受FDA审查，尽管制造商仍需遵守某些要求。许多中度风险器械的制造商可以通过证明他们的器械与合法上市的“实质等效”器械（例如，已经被FDA批准的器械）基本等同而获得上市许可，这通常可以通过非临床测试实现。 [↑](#footnote-ref-20)
20. FDA支持“3R”原则，以在可行时减少、改善并替代使用动物进行试验。如果申办方希望使用他们认为合适、充分、经过确认和可行的非动物试验方法，我们鼓励他们与我们协商。我局将考虑是否可评估这种替代方法与动物试验方法的实质等效性。 [↑](#footnote-ref-21)
21. 《安全医疗器械法》于1990年11月28日颁布，第520（m）条由FDAMA（公法105-115）、2007年《食品和药品管理修正法》（FDAAA）（公法110-85）、FDASIA（公法112-144）、治愈法（公法114-255）和2017年《FDA再授权法》（FDARA）（公法115-52）进一步修正。 [↑](#footnote-ref-22)
22. HDE条款规定，为了批准HDE，FDA必须发现，除其他事项外，“该器械不会使患者面临不合理或重大的疾病或伤害风险，并且考虑到目前可用的器械或替代治疗形式的可能风险和益处，使用该器械对健康的可能益处超过了使用该器械带来的伤害或疾病风险。”《FD&C法案》第520（m）（2）（C）条（21 U.S.C. § 360j（m）（2）（C））。 [↑](#footnote-ref-23)
23. 批准PMA的法定标准包括证明该器械的安全和有效的合理保证。参见《FD&C法案》第515（d）条（21 U.S.C. § 360e（d））。重新分类程序适用于那些本来需要接受PMA，但一般控制或一般和特殊控制能够合理保证安全和有效性的器械。*参见*《FD&C法案》第513（f）（2）条（21 U.S.C. § 360c（f）（2））。 [↑](#footnote-ref-24)
24. *参见*1990年《安全医疗器械法》（《公法》101-629）第14条，该条增加了《FD&C法案》（21 U.S.C. § 360j（m））第520（m）条，以及FDAAA（《公法》110-85）第303条，FDASIA（《公法》112-144）第613条，《治愈法案》（《公法》114-255）第3052条，和FDARA（《公法》115-52）第502条，它们进一步修正了《FD&C法案》第520（m）条。 [↑](#footnote-ref-25)
25. FDA根据《FD&C法案》第515B条（21 U.S.C. § 360e-3）制定的突破性器械计划，由《治愈法案》增加并由FDARA修订，取代了快速通道计划。 [↑](#footnote-ref-26)
26. *参见*《FD&C法案》第513（a）（3）（C）、515（c）（5）（C）、515（d）（1）（B）（ii）和515B（e）（2）（C）条（21U.S.C. §§ 360c（a）（3）（C），360e（c）（5）（C），360e（d）（1）（B）（ii），和 360e-3（e）（2）（C）; 21 CFR 814.82. [↑](#footnote-ref-27)
27. *参见《FD&C法案》*第515B条（21 U.S.C. § 360e-3），由《治愈法案》（公法114-255）第3051条制定，并由《FDARA》（公法115-52）第901条修正。*另请参见《*突破性器械计划》（可访问

https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM581664 .pdf）。 [↑](#footnote-ref-28)
28. *参见*《FD&C法案》第515B（g）条（21 U.S.C. § 360e-3（g））。 [↑](#footnote-ref-29)
29. *参见，例如*，为医疗器械临床试验用器械豁免做出获益风险判定时需要考虑的因素（可访问

https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm451440.p df）；以及PMA和重新分类获益风险指南。 [↑](#footnote-ref-30)
30. FDA希望在一组有限的510（k）许可决定中应用获益风险判定。*参见*在确定具有不同技术特征的上市前通知[510（k）]中的实质等效性时应考虑的获益风险因素（可访问

https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM404773 .pdf）。 [↑](#footnote-ref-31)
31. “合理的安全和有效性保证”的标准可以在《FD&C法案》第513条（21 U.S.C. § 360c）和21 CFR 860.7中找到。我们注意到《FD&C法案》第520（m）（2）（C）条中的HDE标准（21 U.S.C. § 360j（m）（2）（C））有所不同，但它也使用了接受不确定性的语言。 [↑](#footnote-ref-32)
32. 关于效益的类型、规模、概率和持续时间的进一步讨论，*参见*PMA和重新分类获益风险指南。 [↑](#footnote-ref-33)
33. 关于风险的严重性、类型、数量、比率、概率和持续时间的进一步讨论，见PMA和重新分类获益风险指南。 [↑](#footnote-ref-34)
34. *参见*患者偏好信息-自愿申请，在上市前批准申请、人道主义器械豁免申请和重新分类申请中进行审查，并纳入决定总结和器械标签（可访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-preference-information-voluntary-submission-review-premarket-approval-applications）。 [↑](#footnote-ref-35)
35. *参见*《FD&C法案》第520（m）条（21 U.S.C. § 360j（m））。请注意，通过HDE途径批准的器械要受到某些利润和使用限制。参*见id。* [↑](#footnote-ref-36)
36. *参见*《FD&C法案》第513（a）和515（d）条（21 U.S.C. §§ 360c（a）和360e（d））和21 CFR 860.7。 [↑](#footnote-ref-37)
37. 突破性器械的标准在《FD&C法案》（21 U.S.C. § 360e-3（b））的515B（b）中规定。 [↑](#footnote-ref-38)
38. *参见*《FD&C法案》第515B（e）（2）（C）条（21 U.S.C. § 360e-3（e）（2）（C））。 [↑](#footnote-ref-39)
39. *参见*《突破性器械计划》（可访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breakthrough-devices-program）。 [↑](#footnote-ref-40)
40. *参见*《FD&C法案》第513（a）（3）（C）、515（c）（5）（C）、515（d）（1）（B）（ii）和515B（e）（2）（C）条（21 U．S.C. §§ 360c（a）（3）（C），360e（c）（5）（C），360e（d）（1）（B）（ii），和 360e-3（e）（2）（C）; 21 CFR 814.82。还要注意的是，如果FDA发现第二类或第三类器械打算植入一年以上，或者是在使用者设施外使用的维持生命或支持生命的器械，如果该器械失败，将有理由相信会产生严重的不良健康后果，或者预计将在儿科人群中大量使用，FDA可以根据《FD&C法案》第522条（21 U.S.C. § 360l）下令要求进行市场后监督。*另请参见*《联邦食品、药品和化妆品法案》第522条规定的市场后监督（可访问
https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarket-surveillance-under-section-522-federal-food-drug-and-cosmetic-act）。 [↑](#footnote-ref-41)
41. 访问https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma\_pas.cfm. [↑](#footnote-ref-42)
42. *参见*21 CFR 814.46（a）。此外，不遵守21 CFR 814.82（a）（2）的批准后要求，可能会导致该器械在《FD&C法案》第502（t）（2）条（21 U.S.C. §352（t）（2））中被误标，并构成《FD&C法案》第301（q）（1）（B）条（21 U.S.C. §331（q）（1）（B））的禁止行为，其可能会导致扣押、禁止或其他执法行动。 [↑](#footnote-ref-43)
43. FDA对真实世界数据（RWD）的定义是：与患者健康状况和/或从各种来源例行收集的医疗保健服务有关的数据。RWD来源包括登记处。*参见*《使用真实世界证据支持医疗器械的监管决策》（可访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical- devices）。 [↑](#footnote-ref-44)
44. *参见*21 CFR 814.82。 [↑](#footnote-ref-45)
45. FDA保留了一份批准后研究的清单，这些研究是自2005年以来作为批准PMA、产品开发协议或HDE的条件所要求的。*参见*https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma\_pas.cfm。 [↑](#footnote-ref-46)
46. 关于在这种情况下的行政和执法行动的进一步讨论，参见《平衡上市前和上市后的器械数据收集》（可访问https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm393994.pdf）。 [↑](#footnote-ref-47)
47. *参见*要求反馈和医疗器械提交的会议：Q-Submission方案（可访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program）。 [↑](#footnote-ref-48)
48. *参见*《FD&C法案》第513（a）和515（d）条（21 U.S.C. §§ 360c（a）和360e（d））和21 CFR 860.7。 [↑](#footnote-ref-49)
49. 基于分数法的二项式置信区间。分数法的优势在于它具有更好的统计学特性（见参考文献Altman D.A., Machin D., Bryant T.N., Gardner M.J. Statistics with Confidence。2nded.英国医学杂志，2000年和CLSI EP12-A2文件）。比起Clopper-Pearson置信区间，分数置信界线往往产生更窄的置信区间。 [↑](#footnote-ref-50)