**FDA为协助美国医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）做出承保决定对临床试验用器械豁免（IDE）器械的分类**

**申办者、临床研究者、行业、机构审查委员会和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2017年12月5日**

**文件草案发布日期：2016年6月1日**

**本文件取代1995年9月15日发布的IDE指南备忘录#95-2“关于研究用器械报销分类的FDA/HCFA机构间协议的实施。”**

如对本文件适用于医疗器械和放射健康中心（CDRH）监管的器械有任何疑问，请联系CDRHClinicalEvidence@fda.hhs.gov。

如对本文件适用于生物制品评估和研究中心（CBRE）监管的器械有任何疑问，请联系1-800-835-4709或240-402-8010或[ocod@fda.hhs.gov](%E7%94%B5%E5%AD%90%E9%82%AE%E7%AE%B1%EF%BC%9Aocod%40fda.hhs.gov)。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **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****生物制品评价和研究中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至[http://www.regulations.gov](http://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-2016-D-1159。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**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

更多副本可通过互联网获取。贵司也可以通过电子邮件发送请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov获取本指南的副本。请在申请中提供文件编号1500074和完整的指南标题。

**生物制品评价和研究中心（CBER）**

更多副本可从生物制品评价和研究中心（CBER）、对外信息、外联与发展办公室（OCOD）获得（地址：10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128, Silver Spring, MD 20993-0002），或通过致电1-800-835-4709或240-402-8010，发送电子邮件[ocod@fda.hhs.gov](%E7%94%B5%E5%AD%90%E9%82%AE%E7%AE%B1%EF%BC%9Aocod%40fda.hhs.gov)或访问互联网址<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

**目录**

[I. 引言 4](#_Toc97321988)

[II. 背景 5](#_Toc97321989)

[III． FDA对联邦医疗保险承保类别A和B的说明 8](#_Toc97321990)

[IV. A类变更为B类的注意事项 9](#_Toc97321991)

[V． 示例 11](#_Toc97321992)

[VI. 结论 13](#_Toc97321993)

[附录A：分类决定流程图 14](#_Toc97321994)

**FDA为协助美国医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）做出承保决定对临床试验用器械豁免（IDE）器械的分类**

**申办者、临床研究者、行业、机构审查委员会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. 引言**

本指南修改了美国食品药品监督管理局（FDA）目前关于临床试验用器械豁免（IDE）器械的分类政策，该政策有助于美国医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）确定IDE器械是否由应由CMS承保（报销）。

2015年12月2日，为支持CMS根据42 CFR 405子部分B确定的关于临床试验用器械进行联邦医疗保险的承保决定，FDA医疗器械和放射健康中心（CDRH）和CMS承保和分析小组（CAG）签署了一份谅解备忘录（MOU）[[1]](#footnote-1)，以简化和促进研究用医疗器械的有效分类。MOU指出FDA和CMS对分类的共同理解需要予以修订。本指南文件旨在通过进一步说明FDA（CDRH和生物制品评估和研究中心（CBER））在此类决定中遵循的准则，以落实MOU。本指南适用于CDRH和CBER审查的所有器械。MOU于2016年6月2日生效（根据MOU所述，FDA和CMS签署后六个月）。本指南中的准则代表了FDA当前关于分类的想法。

**II. 背景**

1995最终规则和FDA-HCFA机构间协议

1995年9月，医疗财务管理局（现CMS）发布了最终规则，并与FDA关于临床试验用器械的报销分类签订了机构间协议（IA）。《联邦公报》（FR）第60篇第48417条（1995年9月19日）确立了某些具有FDA批准的IDE器械（以及与该器械相关的某些服务）可能包含在联邦医疗保险的范围内，并规定了FDA将协助CMS识别此类器械的过程。FDA将获得FDA批准的IDE器械分配到以下两个类别：实验性/研究性（A类）器械或非实验性/研究性（B类）器械，取决于器械带给患者的风险级别。IA规定了经CMS和FDA同意的标准，FDA将使用该标准对器械进行分类。CMS将分类作为其确定项目和服务是否符合《社会保障法》第1862（a）（1）（A）条（“合理和必要”条款）下的联邦医疗保险承保要求的一部分。即，为了有资格获得联邦医疗保险的承保（例如，确定福利类别），该器械必须是合理且必要的，用以诊断或治疗疾病或伤害，或改善畸形身体部位的功能。[[2]](#footnote-2)

根据1995年CMS最终规则，A类器械属于III类器械，其器械类型的“绝对风险”尚未确定。即，安全性和有效性的初始问题尚未解决，FDA不确定该器械类型是否安全有效。IA包含两个提供标准的子类别，表明某一特定器械符合本标准并应归入A类：未通过上市前批准（PMA）流程批准的、用于任何使用适应证的上市申请的器械，以及本应属于B类（如下文所述）但为新适应证或使用进行了重大修改的器械。重大修改的举例如下：在合法销售的器械上添加一种药物，而这种药物并未在此类器械上使用过。

根据1995年的CMS最终规则，B类器械是属于I类或II类的器械，或属于III类且增量风险是主要风险的器械。即，对于B类器械，该器械类型的安全性和有效性的基本问题已得到解决，或者已知该器械类型可能是安全和有效的，例如，其他制造商已获得FDA关于该器械类型的批准。IA识别了临床试验用器械的六个子类别，该器械类型的安全性和有效性基本问题已得到解决，因此应归入B类。根据IA，B类器械包括通过510（k）流程调查，以证明与对比器械（合法销售的器械）具有实质等效性的器械以及证明与PMA批准的器械相当的器械。本文件后可找到A类和B类器械的示例。

重要的是，CMS和FDA均认识到器械分类的经验可能会对IA进行修改。[[3]](#footnote-3)

2013年对42 CFR 405条B子部分的修订

经FDA同意，CMS于2013年12月10日在《联邦公报》中发布了最终规则（《联邦公报》第78篇第74230和74809条），其中修改了A类和B类的定义。该定义可在《美国联邦法规》（CFR）（42 CFR 405.201）中找到：

*A类（实验性）*

42 CFR 405.201（b）：“…该器械类型的‘绝对风险’尚未确定（即安全性和有效性的初始问题尚未解决），FDA不确定该器械类型是否安全有效。”

*B类（非实验性/研究性）*

42 CFR 405.201（b）：“…增量风险是主要风险的器械（即，该器械类型的安全性和有效性初始问题已得到解决），或已知该器械类型安全有效，例如，其他制造商已获得FDA关于该器械类型的上市前批准或许可。”

FDA分类是CMS评估IDE器械是否接受联邦医疗保险承保的一个考虑因素。如果CMS（或其指定实体）在提交第一个相关索赔之前确定满足42 CFR 405.212中的IDE研究可纳入联邦医疗保险承保范围的标准，联邦医疗保险可为FDA批准的B类（非实验性/研究性）IDE研究中提供的临床试验用器械和常规护理项目和服务付费。[[4]](#footnote-4)如果B类器械不符合标准，则该器械或研究的其他要素均不会被承保。对于A类器械，如果CMS（或其指定实体）确定满足42 CFR 405.212条中的IDE研究可纳入联邦医疗保险承保范围的标准，联邦医疗保险可能仅涵盖FDA批准的A类（实验性）IDE研究中提供的常规护理项目和服务，但不包括器械本身。[[5]](#footnote-5)即，联邦医疗保险不支付涉及FDA归类为A类（实验性）器械研究的器械费用。

修改前FDA政策的原因

自IA签署以来的二十多年中，FDA收到了许多不易归入IA中的八个子类别中的任何一个的IDE。

2013年，FDA发布了一份最终指南文件，题为“早期可行性医疗器械临床研究的临床试验用器械豁免（IDEs），包括某些人类首例（FIH）研究”（具体请访问网站<https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279103.pdf>）。该文件为重大风险器械的早期可行性研究（EFS）的IDE应用开发和审查提供了指导。EFS是规模非常小的可行性研究，允许对可能不是最终设计的器械进行早期临床评估。旨在提供原理证明和初始临床研究数据。另一方面，传统的可行性研究是通过接近最终设计或最终设计的器械设计完成的，通常用于获取初步的安全性和有效性信息，该信息可用于为关键研究设计提供信息。通常比EFS规模大。通用术语“可行性研究”可指EFS或传统的可行性研究。关键研究是临床研究，旨在收集关于特定预期用途的器械安全性和有效性的明确证据，通常存在于统计上合理的受试者数量中。之前FDA关于报销分类的政策未充分阐明与某些可行性研究相关的分类标准，特别是与已批准器械相似但经过修改会引发重大的新的安全问题的器械分类标准。因此，由于最近上述指南文件发布后EFS提交文件的增加，FDA已确定有必要进一步阐明FDA关于分类标准的准则。需要注意的是，类别名称是基于本文件中的标准，独立于研究类型。

除上述考虑外，某些情况下提供了足够的数据，以解决安全性和有效性的初始问题（例如，可行性研究中的可用数据），因此将同一器械在后续研究的器械类别从A类更改为B类是合适的。在这些情况下，以前被归类为实验性器械可以是非实验性/研究性的。然而，在批准同一器械的后续研究时，IA并未说明将类别从A类更改为 B类的途径。为了概述在收集到新信息时重新审视IDE器械分类的机制，将修改FDA之前关于IDE器械分类的政策。

最后，在2015年1月1日生效的法规变更（42 CFR 405 B子部分）中，经FDA同意，CMS在CMS批准的研究中增加了IDE器械的承保标准。这是对当地联邦医疗保险行政承包商（MAC）审查的变更。对集中式IDE审查的变更进一步加强了CMS和FDA重新审视FDA关于IDE器械分类政策的必要性。CMS和FDA认识到修改其对IDE器械分类的共同理解的必要性，以确保不会由于不适当的报销分类确定而排除器械报销。FDA和CMS并未修改其1995IA，而是于2015年12月2日签订了一份MOU，该MOU于2016年6月2日生效。本指南中的政策和准则代表了FDA当前关于分类的想法。

**III． FDA对联邦医疗保险承保类别A和B的说明**

在收到IDE申请后，FDA将确定申办者是否提供了足够的信息以支持临床研究的启动。如果FDA确定申办者提供了足够的数据以支持人体临床研究的启动，不存在受试者保护问题妨碍调查的启动，且利益风险概况足以证明入组是合理的，则IDE申请“获得批准”或“有条件地批准”。[[6]](#footnote-6)已批准或有条件批准的研究可能会分阶段进行，以便在完全患者入组之前审查初步数据。当IDE获得批准或有条件批准时，FDA将使用下述标准将器械分配到A类或B类。请参见附录A中描述决策过程的流程图。

**A类：实验**

42 CFR 405.201（b）条：“该器械类型的‘绝对风险’尚未确定（即安全性和有效性的初始问题尚未解决），FDA不确定该器械类型是否安全有效。”如果满足以下三个标准中的一个或多个，则FDA将器械视为A类：

• 申报器械或同品种器械未获得PMA批准、510（k）许可或初始请求，且申报器械或同品种器械的数据不能解决安全性和有效性的初始问题，FDA不确定该器械类型是否安全有效。

• 申报器械正研究用于新的适应证或新的与新的预期用途，因为申报器械或同品种器械关于前适应证或预期用途的信息未能解决安全性和有效性的初始问题。与新适应证或预期用途相关的申报器械或同品种器械的可用的非临床和/或临床数据也未能解决这些问题，FDA不确定该器械类型是否安全有效。

• 与合法销售的器械相比，申报器械具有不同的技术特征，并且与已合法销售器械相关的信息不能解决申报器械安全性和有效性的初始问题。申报器械或同品种器械的可用的非临床和/或临床数据也未能解决这些问题，FDA不确定该器械类型是否安全有效。

**B类：非实验性/研究性**

42 CFR 405.201（b）条：“增量风险是主要风险的器械（即，该器械类型的安全性和有效性初始问题已得到解决），或已知该器械类型安全有效，例如，其他制造商已获得FDA关于该器械类型的上市前批准或许可。”

如果满足以下三个标准中的一个或多个，则FDA将器械视为B类：

• 申报器械或同品种器械没有获得PMA批准、510（k）许可或初始请求；然而，申报器械或同品种器械的可用信息（例如，可行性研究数据）解决了安全性和有效性的初始问题。

• 申报器械正研究用于新的适应证或新的与新的预期用途；然而，申报器械或同品种器械关于前适应证或预期用途的信息解决了安全性和有效性的初始问题。在某些情况下，申报器械的其他非临床和/或临床数据也可能已用于解决这些问题。

• 与合法销售的器械相比，申报器械具有相似的技术特征，并且与已销售器械相关的信息已解决申报器械安全性和有效性的初始问题。在某些情况下，申报器械的其他非临床和/或临床数据也可能已用于解决这些问题。

**IV. A类变更为B类的注意事项**

如本文件上述，在某些情况下，临床和/或非临床评估提供了足够的数据，以解决安全性和有效性的初始问题，因此将器械类别从A类更改为B类是合适的。数据可以来自不同的来源，并可在不同的时间点使用。因此，从A类到B类的类别变更可发生在多种情况下，且这种变更可能与临床试验用器械的临床研究的完成或临床研究的某个阶段的完成一致，也可能不一致。

当器械被指定为A类，且已完成研究产生的临床数据解决了最初的安全性和有效性问题时，类别变更是合适的。在这种情况下，该器械应在后续研究中被指定为B类。

当IDE研究获得阶段性批准或有条件的阶段性批准时，也需要进行类别变更。[[7]](#footnote-7)在阶段性批准中，FDA可对部分预期研究队列授予IDE批准或有条件批准，从而使某些悬而未决的问题能够在加入该初始阶段队列的同时得到回复。一旦包含必要附加信息的IDE补充资料提交给FDA并且是可接受的，申办者将被允许扩大入组。如果由于初始安全性和有效性存在问题，器械被指定为A类，而从第一个（或后续）入组阶段收集的数据可解决安全性和有效性的初始问题，器械类别可能在整个研究对象队列的继续研究期间从A类变更为B类。

FDA将评估是否有足够的数据以解决安全性和有效性的初始问题；分类决定将在研究批准（新研究）、提交类别变更请求或审查与研究相关的其他IDE补充资料（例如，研究扩展请求）后作出。FDA为一项新研究单独分配一个类别，并可单独或应申办者的要求发起类别变更。作为IDE补充资料可随时提交IDE类别变更（从A类到B类或从B类到A类[[8]](#footnote-8)）的请求，FDA将在30天内做出决定。补充资料应包括支持满足42 CFR 405.201（b）中的标准的数据。支持从A类变更为B类的数据示例包括但不限于：

• 在相同或同品种器械上进行的同行评审研究。

• 在美国境外使用相同或同品种器械进行的研究的上市前或上市后数据。

• 同类器械商业化产生的数据。

• 器械的初步临床数据（例如，来自阶段性研究、可行性研究的初始数据）。

• 相同或同品种器械上的其他非临床数据可作为支持信息包括在内。

FDA也偶尔会收到研究申办者要求从B类变更为A类的请求。为支持从B类变更为A类，应有直接相关的新信息表明安全性和有效性的初始问题尚未解决。例如，可提供申报器械和同类的商业化器械的的比较及解释，以支持与申报器械相关的安全性和有效性的初始问题仍然存在并需要进行类别变更的原因。

类别确定将包含在给申办者的IDE（初始或补充）批准信中。除了FDA与CMS的正式沟通外，申办者可在IDE类别变更时自行决定与CMS进行沟通。应该注意的是，特定器械的类别变更不会自动应用于同品种器械。

**V． 示例**

**A类：实验**

下面的列表提供了确定为A类可能适合的示例，但并不代表器械归类为A类的详尽列表。

• 全新的器械，以前没有或有限的人类使用，并且存在安全性和有效性的初始问题。有足够的非临床信息支持启动早期可行性研究，该研究将提供数据，为潜在的器械设计或程序改进提供信息。

• 先前批准或批准的器械添加药物。虽然关于先前批准或批准的器械已有大量信息，但该药物此前尚未用于此类器械，相关的非临床或临床数据也无法解决与添加该药物相关的安全性和有效性的初始问题。

• 已批准或许可的器械将置于不同的解剖位置，评估新的预期用途或适应证。该器械的技术于最初批准或与已许可的技术相同。虽然该器械的非临床数据可用于预测器械性能的某些方面，但仍不确定该器械是否可安全有效地置于新的解剖位置。因此，没有足够的数据以解决与新的预期用途或适应证相关的安全性和有效性的初始问题，FDA不确定该器械类型是否安全有效。

• 通过提交一项小型研究的非临床数据和短期临床数据，已回答了初始的安全问题。然而，解决与有效性相关的初始问题需要额外的性能数据。因此，该器械被指定为A类。

• 初始的有效性问题已通过提交的数据得到回答，这些数据证明了与先前已批准的器械具有相似的性能。没有足够的证据以解决与安全性相关的初始问题，因为这需要在临床研究中进行随访；然而，收益—风险概况支持研究的启动。

**B类：非实验性/研究性**

下面的列表提供了确定为B类可能适合的示例，但并不代表器械归类为B类的详尽列表。

• 已批准器械的插入系统已经过修改，以提高临床医生使用的易用性。非临床测试数据解决了与这一变更相关的安全性和有效性的初始问题；然而，由于非临床测试环境和临床环境之间的内在差异，需要器械性能的确认性临床信息。

• 已从非临床测试中收集了足够的数据，并且可行性研究的临床结果已经解决了安全性和有效性的初始问题。一项关键研究将被启动，为该器械的安全性和有效性提供初步的临床证据，以支持未来的市场应用。

• 一种新器械的适应证将被研究，同时其他同类器械用于相同或类似适应证的实质性安全性和有效性信息已存在。同品种器械的临床信息和已提供的新器械的非临床测试数据可回答有关该适应证安全性和有效性的初始问题。

• 为提高器械性能，对已批准器械进行修改。该器械先前版本提供的非临床和临床数据，以及对修改后器械的额外测试，解决了安全性和有效性的初始问题。该研究的目的是进一步收集有关该器械修改版本的器械性能数据。

• 新的器械尺寸将添加至已批准器械的产品矩阵中。安全性和有效性的初始问题已根据已批准器械的经验得到解决，且人们普遍了解了新器械尺寸的性能。新器械尺寸将在临床研究中进行评估，以便收集与该尺寸相关的确认性安全性和有效性信息。

• 已批准器械将在新的患者群体中进行评估。先前患者群体中使用的非临床和临床数据解决了新患者群体的安全性和有效性的初始问题。即将进行的新研究将为新患者群体提供有关器械性能的进一步数据。

• 已批准器械在新的适应证中进行评估。已批准器械存在类似适应证的数据，还提供非临床数据，从而解决了与新适应证相关的安全性和有效性的初始问题。即将进行的新研究将为新适应证提供有关器械性能的进一步数据。

**从A类变更为B类**

如果该器械先前被指定为A类，但该器械安全性和有效性的初始问题已得到解决，则可将其类别从A类变更为B类。以下列表提供了从A类变更为B类可能适合的示例，但并不代表器械从A类变更为B类的详尽列表。

• 新的插入程序将用于置于已批准或许可的器械，且关于新的插入程序的安全性和有效性的初始问题尚未解决。在这种情况下，安全性和有效性问题可能会在大型临床研究的背景下以有限数量的受试者在短时间内得到解答。因此，该器械将在阶段性临床研究中进行评估，其中第一阶段属于A类。如果安全性和有效性的初始问题得到解决，且研究继续进行，则该器械可能会重新归类于B类。

• 从非临床测试中收集了足够的器械数据，并在美国进行了早期可行性研究，从而解决了安全性和有效性的初始问题。关键研究设计需要更多数据以提供信息；因此，启动可行性研究。尽管EFS最初被指定为A类，但已收集到足够的上述数据（EFS中），以支持将传统可行性研究变更为B类。

• 临床研究目前正在评估一种器械，并将其指定为A类。在进行研究的同时，可获得同品种器械的临床研究结果，该结果解决了该器械的安全性和有效性的初始问题。该信息将用于支持正在进行的临床研究中评估的器械从A类变更为B类。

**VI. 结论**

FDA根据现有数据是否表明安全性和有效性的初始问题已得到解决，对 IDE器械进行分类。本指南文件阐述了用于帮助确定待临床试验用器械的合适类别的过程和信息。本指南文件还阐述了何时将器械类别从A类变更为B类是合适的。

CMS将IDE器械分类作为其确定器械是否符合《社会保障法》第1862（a）（1）（A）条（“合理和必要”条款）下的联邦医疗保险承保要求的一部分。IDE器械分类仅是确定CMS承保范围的一部分信息。请参见网站“与临床试验用器械豁免（IDE）研究相关的联邦医疗保险承保范围”（<https://www.cms.gov/medicare/coverage/IDE/index.html>），以获取有关申请承保范围和联系信息的指南。

**附录A：分类决定流程图**



B类

是

是

是

是

是

否

否

否

否

否

B类

B类

B类

A类

添加与申报器械或同品种器械相关的非临床和/或临床数据是否解决了 S/E\*的初始问题？

与已销售器械相关的信息能否解决S/E\*的初始问题？

与合法销售的器械相比，申报器械是否具有不同的技术特征、新的适应证或新的预期用途？

申报器械或同品种器械的可用信息是否解决了S/E\*的初始问题？

申报器械或与申报器械类似的器是否是合法销售？

A类

\*S/E=安全性和有效性

1. MOU可访问[https://www.fda.gov/AboutFDA/PartnershipsCollaborations/Memorandaof UnderstandingMOUs/DomesticMOUs/ucm477091.htm](https://www.fda.gov/AboutFDA/PartnershipsCollaborations/Memorandaof%20UnderstandingMOUs/DomesticMOUs/ucm477091.htm)。 [↑](#footnote-ref-1)
2. FDA/HCFA关于临床试验用器械报销分类的机构间协议的实施，Att。A机构间协议，Att。B临床试验用器械分类标准，& Att。C列表。#D95-2（IDE指南备忘录#95-2，1995年9月15日），具体请访问网站<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm080302.htm>。 [↑](#footnote-ref-2)
3. IA于1995年作为最终规则的附录发布。《联邦公报》指出：“随着在分类过程中获得经验，本附录可能会进行修改。”《联邦公报》第60篇第48419条。 [↑](#footnote-ref-3)
4. 《美国联邦法规》第42篇第405.211（b）条。 [↑](#footnote-ref-4)
5. 《美国联邦法规》第42篇第405.211（a）条。 [↑](#footnote-ref-5)
6. 有关如何做出IDE决定的更多信息，请参见FDA指南文件“FDA关于临床试验用器械豁免临床研究的决定”，具体请访问网站<https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf>。 [↑](#footnote-ref-6)
7. 请参见“FDA关于临床试验用器械豁免临床研究的决定”，具体请访问网站<https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf>。 [↑](#footnote-ref-7)
8. FDA预计，随着获得有关器械的其他信息，大多数类别将从A类变更为B类。然而，类别名称也可能从B类变更为A类。 [↑](#footnote-ref-8)