**人道主义器械豁免（HDE）计划**

**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9月6日**。

**2018年6月13日发布本文件草案。**

有关本文件CDRH监管器械的问题，请联系ORP：监管计划办公室/DRP1：器械和放射健康中心申请支持部，电话：301-796-5640。

有关本文件中CBER监管器械的问题，请致电1-800-835-4709或240-402-8010联系对外信息、外联与发展办公室（OCOD）。

**本指南取代2010年7月8日发布的“HDE持有人、伦理审查委员会（IRB）、临床研究者和美国食品药品监督管理局工作人员适用指南，人道主义器械豁免（HDE）法规：问题与解答”。**

除非显示当前有效的OMB控制编号，否则监管机构不得进行或发起信息收集，并且个人无需回应。此信息收集的OMB控制编号为0910-0661（有效期至2022年9月30日）。

**参见本指南第IX节中的其他PRA声明。**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **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**  **孤儿产品开发办公室** |

**前言**

**公众意见**

您可随时提交电子意见和建议至https://www.regulations.gov，供FDA审议。请提交书面意见至美国食品药品监督管理局档案管理工作人员（5630 Fishers Lane, Room 1061, （HFA-305）, Rockville, MD 20852）。所有意见均应注明档案编号：FDA-2014-D-0223。下次文件修订或更新前，监管机构可能不会对评论意见采取行动。

**更多副本**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

可从互联网获取其他副本。您也可以通过邮件向CDRH请求接收指南的副本，邮箱： CDRH-Guidance@fda.hhs.gov 。请在请求邮件中使用文件编号17040，并在标题中注明本指南的完整标题。

**生物制品评价与研究中心（CBER）**

其他副本可从生物制品评价和研究中心（CBER）交流、外联和发展办公室（OCOD）获得，地址：10903 New Hampshire Ave.，WO71，Room 3128，Silver Spring，MD 20903，或电话：1-800-835-4709或240-402-8010，或邮箱ocod@fda.hhs.gov,，或网址：

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>

**OOPD**

本指南文件的其他副本也可从美国食品药品监督管理局孤儿产品开发办公室（OOPD）临床政策和计划办公室（OCPP）获得，地址：10903 New Hampshire Ave，Silver Spring，MD 20993，邮编：20993，或电话：301-796-8660，或通过网址：https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions/designating-humanitarian-use-device-hud。您也可以通过电子邮件发送请求至orphan@fda.hhs.gov.

**目录**

[I. 前言 1](#_Toc98325807)

[II. 背景 2](#_Toc98325808)

[III. 范围 4](#_Toc98325809)

[IV. HUD认定和HDE申请 5](#_Toc98325810)

[V. FDA对HDE申请的审查 5](#_Toc98325811)

[A. HDE申请所需要素和受理审查原则 8](#_Toc98325812)

[B. FDA对HDE申请的审查行动 11](#_Toc98325813)

[VI. 评价HDE申请中可能获益和风险 14](#_Toc98325814)

[VII. 批准后要求 18](#_Toc98325815)

[A. IRB或合适的地方委员会监督和批准 18](#_Toc98325816)

[B. 不良事件报告 19](#_Toc98325817)

[C. HDE补充资料 20](#_Toc98325818)

[D. HDE定期报告 20](#_Toc98325819)

[E. HUD认定重新评价和/或HDE撤回 22](#_Toc98325820)

[VIII. 针对根据HDE销售的器械的特殊考虑 22](#_Toc98325821)

[A. 盈利资格 22](#_Toc98325822)

[B. 年度分配数（ADN） 24](#_Toc98325823)

[C. 向患者提供的信息 26](#_Toc98325824)

[D. HDE和儿科患者 26](#_Toc98325825)

[E. 在临床治疗中使用HUD的审查和批准 27](#_Toc98325826)

[F. HUD临床试验的审查和批准 30](#_Toc98325827)

[G. HUD的紧急使用 31](#_Toc98325828)

[IX. 《1995年减少文书工作法》 32](#_Toc98325829)

[Appendix A–HDE受理审查清单 33](#_Toc98325830)

[附录B–可能获益-风险评估的考虑因素 44](#_Toc98325831)

[可能获益的评价 45](#_Toc98325832)

[风险评估 47](#_Toc98325833)

[可能获益-风险的评价 48](#_Toc98325834)

[附录C–可能获益-风险评估总结 53](#_Toc98325835)

合适的地方委员会临床治疗

**人道主义器械豁免（HDE）计划**

**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

FDA制定了本指南文件，以向行业和FDA工作人员提供有关人道主义器械豁免（HDE）计划当前审查实践的清晰信息。本计划指南解决了有关HDE和人道主义使用器械（HUD）的常见问题，包括FDA对HDE申请的行动、批准后要求以及根据HDE计划销售的器械的特殊注意事项。本指南文件反映了《21世纪医疗法案》（医疗法案）[[1]](#footnote-1)的法定修订对HDE计划的影响，并解释了FDA在确定“可能获益”是否已作为管理局关于HUD上市授权的决策过程的一部分得到证明时考虑的标准。本指南文件还反映了《2017年FDA再授权法案》（FDARA）对《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）HDE条款的修订。 [[2]](#footnote-2)

就本指南而言，“您”指HDE申请人或持有人，“我们”指FDA。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

HUD是一种医疗器械，旨在帮助患者治疗或诊断某一疾病或病症，受该疾病或病症影响的患者在美国每年应不超过8000例。[[3]](#footnote-3) 在按照HDE申请程序获得上市授权时，第一步是准备HUD认定请求并提交给FDA孤儿产品开发办公室（OOPD）。HDE申请程序是本指南文件的主要重点，是为HUD申请上市授权的第二步。

在符合公共健康和安全保护以及道德标准的范围内，HDE条款的目的是“鼓励发现和使用旨在帮助治疗和诊断影响美国不超过8000例的疾病或病症的器械，” [[4]](#footnote-4)如果FDA发现某一器械符合以下所有标准，我们可以批准该器械的HDE，从而豁免《FD&C法案》第514节和第515节有效性要求的规定：

1. 该器械不会导致患者面临不合理或重大的疾病或伤害风险，且使用该器械可能带来的健康受益超过使用该器械可能带来的伤害或疾病风险， 同时考虑到当前其它可用器械或替代治疗方式带来的可能风险和受益，

2. 如果没有HDE，该器械没办法提供给患有相关疾病或病症的人，并且除了根据HDE或临床试验用器械豁免（IDE）批准的器械外，[[5]](#footnote-5) 没有任何已批准的可用于治疗或诊断此类疾病或病症的器械；以及

3. 该器械设计用于治疗或诊断在美国每年受影响患者不超过8000例的疾病或病症。[[6]](#footnote-6)

1990年的《安全医疗器械法》将HDE条款添加到《FD&C法案》中，其中包括出售HUD的盈利禁令，以及要求在机构“使用”HUD治疗或诊断机构患者之前，IRB必须批准此类使用。[[7]](#footnote-7) 就本指南而言，批准“使用”HUD（与批准器械的“研究使用”或“临床研究”相反）指在常规临床治疗治疗过程中使用HUD治疗或诊断患者。《FD&C法案》的后续修正案为HDE计划增加了重要的灵活性，同时能达到鼓励发现用于有限患者人群的医疗器械的目的。

《1997年美国食品药品监督管理局现代化法案》（FDAMA）包括关于扩大器械人道主义使用的章节， [[8]](#footnote-8)其中包括：

• 允许在某些紧急情况下，在未经IRB事先批准的情况下使用HDE批准的HUD（详见第VIII.G节）；及

• FDA只有在提供通知和非正式听证机会后才能暂停或撤回HDE（更多信息见第VII.E节）。

《2007年美国食品药品监督管理局修正案法案》（FDAAA）进一步修改了HDE条款，规定用于儿科患者或儿科亚群的HUD可遵循相应限制条件下，允许盈利销售。 [[9]](#footnote-9)美国食品药品监督管理局安全与创新法案（FDASIA）第613节扩大了HDE批准器械的可盈利的的范围。 [[10]](#footnote-10) 在任何日历年内，满足法定标准的HUD可以出售盈利，直到出售的器械数量超过年度经销量（ADN），ADN是治疗、诊断或治愈美国8000例个体患者合理需要的器械数量（更多信息见第VIII.A节）。

FDAAA还将第515A节添加到《FD&C法案》中，该节要求，除其他事项外，在所有HDE原始申请中包括关于儿科用途的附加信息，如果此类信息已公开发布。 [[11]](#footnote-11) 具体而言，《FD&C法案》第515A节要求，每项新的HDE申请均应根据现有信息，对患有该器械拟用于治疗、诊断或治愈的疾病或病症的任何儿科亚群以及受影响的儿科患者人数进行描述。[[12]](#footnote-12)

《医疗法案》修订了《FD&C法案》，将HUD设计用于治疗或诊断的疾病或病症影响的最大患者人数增加至“美国不超过8000例” [[13]](#footnote-13)此外，《医疗法案》取消了监管器械临床试验或批准HUD使用的伦理审查委员会（即IRB）必须是本地机构的要求。 [[14]](#footnote-14)有关“使用”HUD“”与涉及HUD的临床研究之间差异的更多信息，请参见下文第VIII.E节和第VIII.F节。《医疗法案》还要求FDA根据《FD&C法案》第520（m）（2）（C）节相关条款发布一份如何确定“可能获益”标准的指南。 [[15]](#footnote-15)本指南包括为HDE申请人、其他利益相关者和FDA工作人员定义这些标准的信息。有关本指南范围的更多信息，请参见第III节。

FDARA进一步修订了《FD&C法案》第520（m）（4）（B）条，允许IRB或“合适的地方委员会”批准机构内使用HUD机构治疗或诊断患者。 [[16]](#footnote-16)我们认为此条为医疗机构提供额外的灵活性，以确定为满足患者需求，所需要涉及的人员，步骤和所使用的流程， 以及在机构内负责批准HUD使用的委员会。但是，请注意，FDARA条款并未改变IRB监督HUD临床研究的要求。“合适的合适的地方委员会”不得代替IRB审查和批准此类临床研究。 [[17]](#footnote-17)有关IRB和合适的合适的地方委员会监督和批准的更多信息，请参见第VII.A.节；有关HUD研究使用的更多信息，请参见第VII.F.节。

# III. 范围

本指南向行业和FDA工作人员提供了HDE计划操作方面的建议，并解释了在HUD申请HDE审查过程中，FDA确定HUD是否证明潜在健康获益的主要确定指标。此外，本指南涉及FDA对使用该器械可能对健康的获益是否大于使用该器械可能造成的伤害或疾病风险的评价，同时考虑到当前可用器械或替代治疗形式的可能风险和获益。附录B和C中的决策工具旨在帮助员工审查HDE申请时考虑第VI节中讨论的可能获益-风险因素。本指南包括关于以下主题的章节，以及其他内容：

• FDA对HDE申请的审查行为（第V.B节）；

• 评价HDE申请中可能的获益和风险[[18]](#footnote-18) （第VI节）；

• 批准后要求（第VII节）；

• HDE批准上市器械的特殊注意事项（第八节）；和

• 支持HDE计划的附录，包括：

○ 备案清单（附录A）

○ 可能获益-风险评估总结（附录B和C）

本指南中的总体原则适用于符合CDRH HDE申请审查条件的器械以及符合生物制品评价与研究中心（CBER）HDE申请审查条件的器械。本指南无意取代或提供有关器械特定数据要求的建议，但可能涵盖器械特定指南文件中未涉及的更广泛领域。此外，本指南不涉及组合产品特有的审查问题。

# IV. HUD认定和HDE申请

在向CDRH或CBER提交HDE申请之前，HDE申请人必须首先准备并向OOPD提交HUD认定请求，并收到HUD资格认定。 [[19]](#footnote-19)有关HUD认定请求的准备和递交的更多信息，请参阅21 CFR 814.102（a）和FDA指南“人道主义使用器械（HUD）认定”。 [[20]](#footnote-20)在审查HUD认定请求时，FDA将确定该器械是否适用于在美国，每年受影响或表现在不超过8000例的患者身上的罕见疾病或病症。对于用于诊断目的的器械，FDA将确定文件是否能证明每年在美国使用该器械进行诊断的人数不超过8000例。 [[21]](#footnote-21) 在收到HUD认定后，HDE申请人可以向适当的中心提交HDE申请。每位申请人必须有HUD的认定，才能提交一份针对拟议适应证的原始HDE申请。[[22]](#footnote-22)此外，只有在没有其他类似器械（HDE批准或经批准的IDE使用器械除外）可用于治疗或诊断疾病或病症时，HDE申请人才能使用HDE上市途径。[[23]](#footnote-23)

请注意，如果您的器械是组合产品的一部分，HDE可能不是合适的上市途径。有关组合产品HDE途径的可及性问题，请通过邮件联系组合产品办公室，邮箱： combination@fda.gov。有关伴随诊断器械的问题，请联系CDRH的卫生技术办公室7/体外诊断和放射卫生办公室，邮箱：oir-policy@fda.hhs.gov.

# V. FDA对HDE申请的审查

根据21 CFR第814部分H子部分批准HDE申请的批准被视为“FDA批准”，批准的依据是，基于其他标准，考虑到当前可用器械或替代治疗形式的可能风险和获益，有证据表明，该器械不会使患者面临不合理或重大的疾病或伤害风险，且使用该器械可能带来的健康获益大于使用该器械可能带来的伤害或疾病风险。 [[24]](#footnote-24)此外，为了有资格获得HDE申请批准，FDA必须确定，如果没有HDE申请批准，该器械将不能提供给患有相关疾病或病症的人，并且除了另外一个HDE批准的或IDE批准使用的器械外，无其他可比器械。 [[25]](#footnote-25)符合HDE批准标准的HUD`不受《FD&C法案》第514节和第515节规定的确定合理有效性保证要求的约束。 [[26]](#footnote-26) FDA对HDE申请的批准将授权申请人根据批准的标签和使用说明销售HUD，但须遵守《FD&C法案》第520（m）节规定的某些盈利和使用限制。

根据HDE批准的HUD不得作为《FD&C法案》第513（i）节中的实质性等同器械。 [[27]](#footnote-27)随后可针对同一器械和适应证， 申请人可提交上市前批准申请（PMA）， 如果申请人认为根据HDE批准的器械， 有足够证据证明能够满足合理的安全性和有效性保证，；或者，如果合适，申请人可以根据《FD&C法案》第513（f）（2）节提交分类请求（重新分类请求）。如果FDA批准HUD的PMA或重新分类申请， 或具有相同适应证的其他类似器械，我们可能会撤回HDE，因为HUD将不再符合《FD&C法案》第520（m）（2）（B）节的要求。 [[28]](#footnote-28) 第V.A节讨论了类似器械，第VII.E节讨论了HUD认定的重新评价。

FDA对HDE申请程序的审查与PMA申请的审查有相似之处，但有几个关键区别。**与PMA申请的一些相似之处包括：**

• HDE修订、补充和报告通常与PMA有类似的要求（尽管时间范围不同）。 [[29]](#footnote-29) 每种类型的HDE提交的要求都参考了PMA对应的监管要求。

• HUD受21 CFR第820部分下的质量体系（QS）法规的约束，HDE申请必须包含足够详细的信息，以便FDA能够对器械制造中使用的质量控制做出明智的判断。 [[30]](#footnote-30)关于HDE申请中包含的制造信息的其他信息，可参见FDA指南“某些上市前申请审查的质量体系信息” [[31]](#footnote-31)如果您认为您不能遵守或不应遵守QS法规要求，您可以请求豁免或偏离任何器械QS法规要求。豁免或偏离申请必须按照21 CFR 10.30中规定的程序提交。 [[32]](#footnote-32)

**HDE和PMA计划之间的主要区别包括：**

• 根据HDE批准的HUD豁免《FD&C法案》第514节和第515节建立有效性合理保证的要求。

• 已受理的HDE申请，且申请人无需提交重大修订，审查时限在75天内，而不是传统PMA申请的180天。[[33]](#footnote-33)

• HDE申请无需缴纳用户费用。

• 对于根据HDE申请批准的器械，按照21 CFR第803部分的要求提交给FDA的医疗器械报告（MDR）也应提交给IRB备案。 [[34]](#footnote-34) 如果是合适的地方委员会而不是IRB批准在机构机构中使用该器械，FDA建议将这些MDR提交给该委员会。有关IRB要求的更多信息，请参见下文第VII节。

• 在机构机构内患者临床治疗治疗中使用HUD前，需要IRB或合适的合适的地方委员会批准，紧急使用除外。[[35]](#footnote-35)关于IRB和合适的地方委员会要求的更多信息，见下文第VII节。

• 如果器械符合第520（m）（6）（a）（i）节盈利禁止豁免的资格标准，则HDE持有人只能在日历年内出售的器械数量超过ADN之前盈利，但需遵守《FD&C法案》第520（m）（6）节的限制。关于盈利资格的其他信息，参见下文第VIII.A节。

• 申请人必须在申请书中声明，除HDE批准的另一个HUD或经批准的IDE使用器械外，不存在其他类似器械可用于治疗或诊断疾病或病症。申请人必须在HDE申请中解释，如无HDE批准，该器械无法用于相关适应证的原因。[[36]](#footnote-36)

希望为其HDE申请提交“模块化HDE”的申请人可以使用FDA指南中概述的程序，“上市前批准申请模块化审查。”[[37]](#footnote-37) 就本指南而言，模块化HDE是在不同时间提交的章节或“模块”的汇编，这些章节或“模块”一起构成完整的HDE申请。HDE申请人应在每份HDE模块提交文件中附上一份FDA HUD认定函的副本或参考文件。这些模块一起应包含HDE申请程序所需的信息。

提交HDE申请时，申请人必须根据FDA指南文件“医疗器械提交电子副本计划，” [[38]](#footnote-38)准备一份电子副本，并将电子副本和附函发送至以下网站上的当前地址：

（1）https://www.fda.gov/cdrhsubmissionaddress，适用于受CDRH监管的器械；以及

（2）https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/ regulatory-submissions-electronic-and-paper, 适用于受CBER监管的器械。

## A. HDE申请所需要素和备案审查原则

为了恰当地使用本指南，HDE申请人和FDA工作人员应审查以下粗体字的基本原则，紧接着的是对FDA的审查政策和程序的说明。这些原则以及附录A中备案清单中概述的客观标准，为FDA的HDE申请备案决策提供了依据。

**FDA应确定HDE申请的内容是否允许进行实质性审查。**

HDE法规确定了一些标准，如果不满足这些标准，可能会作为FDA拒绝受理HDE申请的依据。 [[39]](#footnote-39) HDE申请必须包含21 CFR 814.104（b）中列出的基本行政管理和科学要素，除非申请人根据21 CFR 814.104（c）证明缺失的合理性。备案清单中的具体问题旨在帮助FDA确保HDE申请内容整理充分且完整，审查小组可以对申请进行实质性审查。

**FDA的受理决定不应基于对HDE申请中数据和信息的实质性审查。**

受理审查由FDA进行，以确保HDE申请充分完整，并确定HDE申请技术要素的基本充分性。值得注意的是，在确定是否应受理HDE申请时，不应对提交的信息以下评价，确定该器械是否会使患者面临不合理的疾病或伤害风险，或者使用该器械对健康的可能获益是否超过使用该器械造成的伤害或疾病风险，考虑到当前可用器械或替代治疗形式的可能风险和获益。

附录A中的清单是一种有助于确保申请包含进行实质性审查所需信息的工具。清单中的要素来源于法律或监管要求，其格式和内容与其他类型的上市前申请的清单类似。FDA一般不应因为已经审查了数据，并认为该申请最终不足以满足HDE批准标准， 而拒绝HDE申请受理。随后，对HDE申请的实质性审查将评价内容的质量，并决定器械是否会使患者面临不合理或重大的疾病或伤害风险，以及HUD的可能获益是否超过其使用带来的伤害或疾病风险，考虑到当前可用器械或替代治疗形式的可能风险和获益。监管机构确定的非临床和临床研究数据和结果的担忧应在实质性审查中予以解决，而不应影响受理决定。

**FDA应确定申请人是否为任何替代方法提供了证明。**

如果申请人认为不应适用清单中的任何标准，申请人应解释原因。同样，申请人应提供偏离器械专用或交叉适用的指南文件的理由，并且必须解释偏离FDA认可的共识标准的原因。 [[40]](#footnote-40) FDA希望申请中缺失清单中的任何项目都提供相应证据，说明该项目不适用的理由，并解释任何偏差。如果提供了省略某些信息或采取替代方法的理由，则FDA将在对申请进行实质性审评时，考虑该理由或替代方法的充分性。如果申请中未包含要求的信息或缺失依据，则检查表中的给定标准将被视为“缺失”。

**HDE申请受理审查。**

FDA关于“受理”或“不受理”HDE申请的决定应与HDE审查小组合作并在适当的监督下作出。FDA将在收到HDE申请之日起30个日历日内通知HDE申请人申请状态。 [[41]](#footnote-41) 一般而言，备案清单中的少量缺失项目不会妨碍做出积极的受理决定；但是，如果多个项目缺失，以致无法完成实质性审查，则通常会做出“不予受理”决定。FDA工作人员可酌情决定项目缺失是否具有必要性，以使申请在行政上充分完整，从而允许进行实质性审查，或在备案或实质性审查期间以互动方式要求递交缺失信息。

**使用受理清单时的其他注意事项。**

HDE受理清单的某些要素是HDE上申请的独有要素。下文将详细讨论这些要素。

HUD认定

HDE申请人必须在每份HDE申请中附上一份FDA HUD认定函的副本或参考资料。[[42]](#footnote-42)

器械的收费金额

根据21 CFR 814.104（b）（5）的要求，申请人必须说明器械的收费金额，如果金额超过250美元，则必须提供报告或证明，证明收费金额不超过器械的研究、开发、制造和分销成本。报告必须由独立的注册会计师根据美国注册会计师协会制定的认证标准声明编制。此类报告的替代方案也可以是申请人提交组织负责人的证明，以验证收费金额不超过器械的研究、开发、制造和分销成本。如果收取的金额为250美元或更少，则无需独立注册会计师出具报告或组织负责人出具证明。如果HDE申请者要求FDA考虑HUD是否符合资格标准以获得盈利（见第八节A.关于如何请求盈利），申请人必须在HDE申请中仍包括该报告或证明。

可比器械

根据21 CFR 814.104（b）（2）的要求，申请人必须提供一份声明，说明除HDE批准的另一个HUD或IDE批准的器械外，没有其他类似器械可用于治疗或诊断疾病或病症。“可比器械”不需要与HDE申报的器械完全相同。但是，在应用“可比器械”豁免标准时，FDA考虑到HDE计划的目的是鼓励开发用于治疗或诊断影响罕见患者人群的疾病或病症的器械。在确定是否存在可比器械时，FDA可考虑：

• 器械的适应证和技术特性；

• 使用该器械进行治疗或诊断的患者人群；和

• 器械是否满足已确定患者人群的需求。

如果FDA确定有可比器械（除另一种HDE或经批准的IDE下的器械外）可用于治疗或诊断寻求HDE申请批准的疾病或病症，FDA可拒绝受理HDE的递交申请。 [[43]](#footnote-43)如果FDA确定此类可比器械可用，不能批准HUD的HDE申请。[[44]](#footnote-44)

## B. FDA对HDE申请的审查行动

在原始HDE申请或HDE补充资料受理后， FDA开始实质性审查，FDA可在审查过程中采取以下行动：[[45]](#footnote-45)

• 批准令；

• 批准函；

• 重大补正函；

• 不可批准函；和

• 拒绝令。

原始HDE申请和HDE补充的审查时间为75天。 [[46]](#footnote-46) 此外，如果申请人提交重大修正案，审查时限可延长至75天。 [[47]](#footnote-47) 制造程序的某些变更或制造方法的变更可作为30天通知提交。 [[48]](#footnote-48) 有关30天通知的更多信息，请参考FDA指南，“制造方法或工艺变更的30天通知、135天上市前批准（PMA）补充申请和75天人道主义器械豁免（HDE）补充申请。” [[49]](#footnote-49) 关于HDE补正的更多详情，见下文第VII.C节。

### 1. 批准令

FDA将发布批准令（信函）通知申请人HDE申请已获批准，且在我们完成审查并确定21 CFR 814.118中列出的拒绝批准的任何理由均不适用后，申请人可根据任何规定的批准条件开始器械的商业分销。[[50]](#footnote-50)

当FDA发布批准令时，FDA审查计时停止。批准令标志着FDA审查的结束，因为这是一项最终行动。

### 2. 批准函

FDA将发出一封可批准的信函，通知申请人我们已完成对申请的审查，并确定以下一项或两项是必要的： [[51]](#footnote-51)

• 解决批准函中确定的次要缺陷。这些缺陷可能包括，例如，先前提交信息的澄清、标签的修订以及批准后研究方案的修订或制定。

• 完成FDA检查，检查生产机构、方法和控制符合QS法规，21 CFR第820部分，并在适用时验证与HDE申请相关的记录。 在这种情况下，批准函表明该器械“可批准，待定GMP检查”。

当FDA发出可批准函时， 需解决轻微缺陷时，会停止FDA审查计并将此申请放置待定状态。当FDA收到对HDE申请的可批准信函的完全答复后，并认为这是一个重大修改，我们会重新启动计时，开启一个新的75天FDA响应时间范围。

当FDA发出“可批准，待定GMP检查”批准函时，我们会停止FDA审查计时。一旦FDA确定GMP问题得到解决，如果批准函中可能指出的所有其他次要缺陷也得到解决，我们将发布批准令。

### 3. 重大补正函

FDA将发布一份重大缺陷函，告知申请人HDE申请缺少FDA完成审查所需的重要信息，并要求申请人修改申请，以提供有关该器械的必要信息， [[52]](#footnote-52)例如：

• 额外的临床经验，以证明可能获益和/或器械不会使患者面临不合理或重大的疾病或伤害风险；

• 额外的非临床数据，以证明可能获益和/或器械不会使患者面临不合理或重大的疾病或伤害风险（例如，电磁兼容性、电气安全性、生物相容性、可靠性、软件、标签、动物试验[[53]](#footnote-53)）；

• 申请中提供的测试数据的科学依据；

• 新的验证数据和分析（例如，由于HDE申请审查过程中进行的器械修改）；或

• 重新分析先前提交的数据（例如，替代分析方法）。

当FDA发布重大补正函时，我们会停止FDA审查计时，并暂停该申请的审查。当FDA收到一个重大补正函的完整答复时，我们认为这是一项重大修改，会重新启动计时，并在75天内审查补正文件。

### 4. 不可批准函

FDA将发出一封不可批准函，通知申请人我们已完成审查，并且由于存在重大缺陷，我们不认为该申请可以“按原申请”批准。不可批准函将描述申请中的缺陷，包括不批准的每一个适用理由，并在可行的情况下，将确定以可批准的形式提出申请所需的措施。 [[54]](#footnote-54)

通常，在FDA发布不可批准函之前，我们将首先发布重大补正函，为申请人提供解决问题的机会。但是，如果申请人未能对重大缺陷函作出充分的答复，或者如果我们试图通过互动审查解决所有缺陷，但未收到充分的答复，FDA将发出不可批准函。

当FDA发出不可批准函时，我们会停止审查，并将申请搁置。如果FDA收到一封不可批准函的完整回复，该补正将被视为一项重大补正，我们将以新的75天FDA回复时间重新启动计时。[[55]](#footnote-55)

### 5. 拒绝令

FDA可基于21 CFR 814.118（a）中确定的任何原因拒绝批准HDE申请。当我们需要通知申请人我们拒绝批准HDE申请时，FDA将发出拒绝令（信函）。拒绝令将确定申请中的所有缺陷，包括每一个适用的拒绝理由，并在可行的情况下，将确定以可批准的形式提出申请所需的措施。拒绝令将包括根据《FD&C法案》第515（d）（4）节要求审查的机会通知。[[56]](#footnote-56)

当FDA发布拒绝令时，如果事先没有采取行动，我们将终止FDA的审查计时。FDA预计，在拒绝之前，通常会采取另一项停止审查的行动，如不可批准函。但是，《FD&C法案》不要求FDA采取任何事先行动，在适当情况下，FDA可直接发布拒绝令。拒绝令标志着FDA审查的结束，因为它被认为是最后的行动。

### 6. 对自愿撤回的确认

申请人可在批准前的任何时间，出于任何原因，主动撤回HDE申请，提交修正案，告知FDA其打算将申请从FDA审查中删除。 [[57]](#footnote-57) 收到自愿撤回行动之日， FDA停止审查。

根据FDA关于HDE申请审查的规定，如果申请人未能在信函发出后75天内对不予受理信函、可批准信函、重大补正函或不可批准函作出回复，FDA会默认原始HDE申请或HDE补充资料已被自愿撤回。 [[58]](#footnote-58) 但是，如果在75天期限结束之前，HDE申请人要求额外的时间来生成数据或提供其他信息以解决FDA信函中确定的问题，FDA可酌情同意允许额外的时间。如果需要额外的时间，FDA通常会允许最多360天的时间对FDA的行动函做出完整的答复。我们通常认为超过360天的额外时间请求时不合适的。FDA打算向申请人发出一封确认自愿撤回HDE申请或HDE补充的信函。在FDA通知自愿撤回后，为响应食品药品监督管理局的行动函而提交的任何补正都将被视为重新提交HDE申请。因此，将为其分配一个新的HDE编号，遵守21 CFR 814.104的要求。

# VI. 评价HDE申请中可能获益和风险

如上所述，符合《FD&C法案》第520（m）节标准的器械可免于遵守《FD&C法案》第514和515节的有效性要求。 [[59]](#footnote-59)为了批准HDE申请，《FD&C法案》第520（m）节要求FDA认为，除其他事项外，“考虑到当前可用器械或替代治疗形式的可能风险和获益，该器械不会使患者面临不合理或重大的疾病或伤害风险，且使用该器械可能带来的健康获益超过使用该器械可能带来的伤害或疾病风险。” [[60]](#footnote-60) 为了得出所需的结果，FDA对器械可能风险和获益进行的评价，将作为其HDE申请审查的一部分。

FDA在审查PMA和重新分类申请， 也会评价器械的可能获益和风险。 [[61]](#footnote-61)，监管机构根据指南文件“在医疗器械上市前批准和重新分类中进行获益-风险确定时考虑的4个因素”已提供了“获益-风险确定的获益-风险框架”， 供在审查这些申请时做出决定。FDA认为，用于评价上述PMA或重新分类申请的获益-风险框架和因素通常适用于HDE申请。FDA因此在评价HDE申请的可能获益和风险时打算考虑FDA风险效益框架中描述的用于评价PMAs或重新分类申请的相同因素。

但是，鉴于批准HDE申请适用于不同标准和要求，这些因素的权重以及关于这些因素的可用证据的性质在HDE环境中可能会有所不同。除其他差异外，HDE途径在上市前接受更大的不确定性，因为按照HDE途径申请批准的器械不需要合理的有效性保证。 [[62]](#footnote-62) 因此，与PMA或重新分类申请相比，两者都需要证明安全性和有效性的合理保证预计， [[63]](#footnote-63) 根据HDE申请中提交的证据，获益-风险特征通常会有更大的不确定性。

此外，与评价PMA或重新分类申请的获益-风险框架一样，FDA将相关因素视为HDE申请在器械预期用途范围内可能获益-风险评估的一部分，包括目标患者人群和人群规模。例如，由于获取有关该器械的临床数据的挑战，该器械所针对的患者人群越小，FDA在审查HDE申请时通常预期的不确定性就越大。FDA的可能获益-风险评估也考虑了当前可用的替代治疗或诊断方法，包括其局限性。如果有相关信息，描述患者对风险的耐受性、对不确定性的耐受性以及他们对可能获益的看法的信息，可以在潜在获益风险评价过程中提供有用的背景信息。我们鼓励申请人收集并提交患者偏好信息，以帮助评价。 此外，我们鼓励患者利益倡导团体以及学会会员和其他团体收集患者偏好信息，这些信息可能会与申请人一起收集，用于未来的HDE申请。 参考FDA指南文件，“患者偏好信息-自愿提交，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，并纳入决策摘要和器械标签中。” [[64]](#footnote-64)

监管机构的可能获益-风险框架提供了灵活性，并在评价全部证据以确定特定器械是否符合HDE申请批准标准时使用了科学判断。这种灵活性允许FDA在不同器械上市申请类型相似框架下，考虑与HDE申请相关的考虑因素（例如，相对较小的患者人群）。为了做到这一点，FDA开发了一些工具来帮助评价HDE申请的可能获益和风险。参考附录B中的可能获益-风险评估补充注意事项和附录C中的可能获益-风险评估摘要。这些工具旨在反映HDE申请与其他类型的器械上市提交相比可能获益-风险确定的差异。请注意，本指南中的工具还提出了关于可能获益风险评价的因素的考虑。

FDA还发布了关于确定IDE申请的获益-风险的指南。 [[65]](#footnote-65)但是，与IDE不同，IDE允许合法装运器械，以便对器械的安全性和/或有效性进行临床研究，经批准的HDE申请是一种上市授权。因此，这两种应用具有不同的法定和监管标准，并且一般情况下，IDE下的器械开发和调查研究的早期阶段通常比HDE具有更大的不确定性。如果受试者有可能从使用该器械中获益，如果受试者的获益和获取知识的重要性超过了受试者风险，即便有不确定的情况，批准IDE申请，允许试验性使用该器械可能是合适的，此外，IDE申请满足21 CFR第812部分的要求。 [[66]](#footnote-66) 相比之下，批准HDE申请，授权销售该器械，除其他外，需要证明其可能带来的获益，以及可能带来的获益超过其使用带来的伤害或疾病风险，同时考虑到当前可用器械或替代治疗方式的可能风险和获益。

对于HDE申请，当FDA有证据合理推断患者可能从使用该器械中获益时，可能会产生获益。可能获益-风险决策支持工具促使FDA审查人员考虑可能获益：

• 获益类型

• 获益大小；

• 患者获得一项或多项益处的可能性；

• 效应期限；

• 患者视角；和/或

• 护理伙伴（如父母或助手）的观点。

此外，可能获益-风险决策支持工具促使FDA审查人员考虑以下方面的风险：

• 与使用该器械有关的有害事件的严重程度、类型、数量和发生率；

• 有害事件的概率；

• 有害事件的持续时间；

• 诊断结果假阳性或假阴性的风险；和

• 患者视角；和/或

• 护理伙伴视角。

与PMA和重新分类申请的获益-风险评估一样，FDA同时也考虑其他因素，包括不确定性和可用的替代治疗或诊断，作为评价HDE申请中可能的效益是否超过可能的风险的一部分。证据不确定性的来源可能包括但不限于：

• 样本量；

• 随访时间；

• 使用替代结果；和/或

• 使用非临床数据，如动物试验或计算机建模，而不是临床或替代结果。

可用于支持HDE申请批准的证据类型包括使用动物实验研究、涉及人类受试者的调查、非临床研究和体外诊断分析研究。FDA认识到，在某些情况下，作为HDE申报的器械可能很少或没有临床经验。根据器械的性质及其相关风险，FDA可能要求收集临床数据以支持HDE申请。但是，认识到非临床数据可能在HDE的潜在获益-风险评估中发挥关键作用也很重要。医疗器械通常具有无法单独通过临床方法进行测试的属性，这些属性对器械的性能、安全性或有效性起着重要作用。在某些情况下，非临床试验（例如工程性能研究、动物研究、分析测试或计算机建模和模拟）可以避免或减少临床试验的需要，以评价器械设计或性能的某些方面。临床和非临床试验方法均可用于评价潜在获益（包括考虑其可能性、大小和持续时间）、给定风险的概率或严重性和/或风险控制措施（包括风险缓解措施）的成功率。

附录B“潜在获益-风险评估的注意事项”中的文件旨在补充附录C中的可能获益-风险评估摘要。FDA工作人员在审查HDE申请时应同时使用这两种工具。FDA工作人员也应参考本指南，以帮助他们做出决定。 HDE申请者可以考虑这些工具，但不要求包含这些文档作为申请的一部分。

# VII. 批准后要求

HDE申请须遵守以下若干批准后要求。除这些要求外，还可能在批准令中说明，需要进行上市后研究（PAS）。 [[67]](#footnote-67)指南文件“处理PMA批件要求上市后研究的程序”包括PMA上市后研究的建议。[[68]](#footnote-68)但是，此指南文件中的大部分信息也适用于为批准的HDE申请实施的批准后研究。

## A. IRB或合适的地方委员会监督和批准

具有HDE批准的HUD， 由FDA批准上市。HDE持有人负责确保仅在有IRB监督的机构机构中管使用经HDE批准的HUD， IRB根据IRBs相关法规实施监管。 [[69]](#footnote-69)此外，在经HDE批准的HUD用于机构内临床治疗机构之前，需要IRB或合适的地方委员会的批准，紧急使用除外。[[70]](#footnote-70) 见第VIII.G节，“HUD的紧急使用” 请注意，我们不会将法规解读为要求IRB或合适的地方委员会审查和批准每个HUD的单独使用，IRB可以授予在机构机构中使用HUD的一般批准。在这种情况下，如果HUD的使用在一般批准的范围内，FDA不要求机构机构、HDE持有人或从业人员就每次使用寻求IRB或合适的地方委员会的批准。

FDA对法定术语“合适的地方委员会”的解读委指机构中常设委员会，该委员会在审查和作出临床治疗决定方面具有专业知识和经验，特别是在将创新医疗器械技术应用于临床治疗方面的专业知识和经验。因此，监管机构将认为机构内的常设委员会，其成员包括在治疗罕见疾病或疾病方面有经验的医生， 为合适的地方委员会。根据机构及其委员会的章程，合适的地方委员会可能包括同行评审委员会、认证委员会或质量管理委员会。我们建议该委员会包括一名高级行政级别的医务人员或教员（如首席医务官、主任医师、主任外科医生、系主任）。此外，FDA对“合适”一词的解释是，合适的地方委员会的成员在与临床治疗中使用HUD相关的决策中不存在财务和其他利益冲突，或者他们回避存在利益冲突的决策。仅仅因为一个机构有一个常设委员会并不意味着该委员会适合审查HUD在临床治疗中的使用情况。

HDE持有人无需向FDA提交审查IRB或合适的地方委员会的名称和地址。但是，根据21 CFR 814.126（b）（2）的要求，HDE持有人必须保存以下记录：

• HUD运送到的机构机构的名称和地址（FDA解释为HUD运送到美国境内治疗或诊断患者的机构的信息）；

• 与审查IRB的通信；和

• 审查IRB或FDA要求的任何其他信息。

FDA建议HDE持有人同样与审查合适的地方委员会保持通信，以及这些委员会可能需要的其他信息。下面的第VIII.E节提供了有关IRB和合适的地方委员会在HUD方面的作用的更多信息。

## B. 不良事件报告

所有不良事件，无论是否预期，都必须按照21 CFR第803部分中的医疗器械报告要求进行报告和评价。HDE批准后，器械制造商和使用机构机构使用机构需要向FDA和“IRB记录”（即，监督机构中HUD的使用，发生的不良事件机构）提交医疗器械报告。 [[71]](#footnote-71)如果合适的地方委员会批准在该机构使用HUD进行常规临床治疗，而不是IRB，我们建议制造商向该委员会提交MDR。

因此，当制造商意识到有信息表明HUD可能已经导致或促成死亡或重伤，或者发生故障，并且如果故障再次发生，可能会导致或促成死亡或重伤时，制造商必须将MDR提交给FDA和IRB备案（同时提交给批准建议使用HUD的合适的地方委员会，如适用）。[[72]](#footnote-72)

机构使用机构必须将MDR提交给FDA、IRB记录（并提交给批准建议使用HUD的合适的地方委员会，如适用），以及制造商（如已知），当他们合理地意识到HUD可能导致或促成患者死亡的信息时，并且必须向制造商提交报告（如果制造商未知，则提交给FDA和IRB记录），当他们合理地了解到HUD可能对机构机构的患者造成或促成严重伤害的信息时。 [[73]](#footnote-73) 根据21 CFR 803.3（w）的定义，严重伤害指以下伤害或疾病：

• 危及生命；

• 导致身体功能的永久性损害或身体结构的永久性损害；或

• 需要采取药物或手术干预措施，以防对身体功能造成永久性伤害或对身体结构造成永久性损伤。

《FD&C法案》第520（m）（6）（a）（i）（i）节所述的儿科患者或儿科亚群中经批准并贴上标签的HUD不良事件，以及免于盈利禁令的不良事件，将由FDA儿科咨询委员会（PAC）定期审查。 [[74]](#footnote-74)有关即将召开的PAC会议的更多信息，请访问FDA网站。[[75]](#footnote-75)

如果HUD正在IDE下进行临床研究，则应根据21 CFR 812.150（a）（1）和812.150（b）（1）报告研究期间发生的不良事件。

## C. HDE补充资料

在FDA批准HDE原始申请后，申请人应在做出影响器械安全性或可能获益的变更之前，提交HDE补充信息供FDA审查和批准。[[76]](#footnote-76)

如果您希望为根据HDE批准的器械（例如，针对不同的疾病或病症）申请新的适应证，您必须获得新的HUD认定，并根据21 CFR 814.110提交新的原始HDE申请。如果您提交的是新的原始HDE申请，请联系OOPD，讨论获取新的HUD认定。在新的HDE申请中，HDE申请中针对原始适应证提交的任何相关信息或数据可通过引用合并。

## D. HDE定期报告

您必须根据21 CFR 814.126（b）下的批准令提交HDE的定期报告。HDE定期报告必须包括以下信息，除非FDA另有规定：

• 根据21 CFR 814.102（a）要求更新信息，以证明HUD认定仍然有效。 [[77]](#footnote-77) 提供基于最新数字的最新年度发生率再评价（AIR）信息，以表明指定器械的疾病或病症的目标人群每年不超过8000例。 AIR指HUD认定人群，在某些情况下可能大于根据HDE批准的适应证（即，如果HDE批准仅涵盖指定疾病或病症内的特定适应证）。在审查这些信息时，审查中心CDRH或CBER可能会在必要时将AIR提交给OOPD进行进一步评价。

• 更新了关于除非授予HDE否则无法使用该器械的解释，声明没有其他类似器械（根据HDE的另一个HUD或IDE下批准的器械除外）可用于治疗或诊断该疾病或病症，以及对美国现有器械或替代治疗形式的风险和获益的最新讨论。 [[78]](#footnote-78)有关HDE批准的信息可在FDA网站上的公开搜索引擎上找到。[[79]](#footnote-79)

• 考虑到当前可用器械或替代治疗形式的可能风险和获益，更新关于为什么使用该器械可能带来的健康获益大于使用该器械可能带来的伤害或疾病风险的解释。[[80]](#footnote-80)

• 器械收费金额的更新，如果超过250美元，由独立注册会计师出具的报告或组织负责人出具的证明，证明收费金额不超过器械的研究、开发、制造和分销成本。[[81]](#footnote-81)

• 自首次上市批准以来已装运或出售的器械数量，如果装运或出售的数量超过8000，则说明并估计每位患者使用的器械数量。 [[82]](#footnote-82)FDA对本法规的解释是，要求HDE持有人根据在美国批准的HDE申请，报告每年装运或出售的HUD总数，无论HUD是如何使用的（无论是用于批准的适应证、紧急用途还是其他用途）。但是，对于同时具有HDE申请批准和PMA对不同适应证的批准的器械，您只需报告根据HDE装运或出售的器械数量，除非PMA批准另有明确要求。

• 描述经批准器械的临床经验的信息，包括申请人已知或合理应已知的安全信息，以及根据21 CFR第803部分做出的任何医疗器械报告。[[83]](#footnote-83)

• 根据21 CFR第814.108节提交的补充文件对器械进行的任何变更的总结。[[84]](#footnote-84)

## E. HUD认定重新评价和/或HDE撤回

如果根据HDE定期报告中包含的信息，FDA担心HUD认定可能不再适用于您的器械，我们可能会联系您获取更多信息，重新评价并可能撤回您的HUD认定，和/或撤回HDE批准。 [[85]](#footnote-85)

如果我们认为在美国每年超过8000个人受到或表现出某种疾病或病症，我们可能要考虑根据21 CFR 814.102（C）， 你的HUD认定是否应该撤回和根据21 CFR 814.118撤回你的HDE撤回。在作出这一决定时，我们打算考虑诸如疾病或疾病的患者数量和器械的公共卫生需求等因素。在HUD认定范围之外的HUD的试验使用数量不计入每年8000例的限制。根据《FD&C法案》第520（m）（5）节，FDA只有在提供通知和非正式听证机会后，才可暂停或撤回HDE。我们打算在撤回HUD认定之前，与HDE持有人讨论其它监管选项。

如果FDA随后批准PMA或批准HUD的重新分类或具有相同适应证的其他类似器械的请求，我们可能会撤回HDE，因为HUD将不再满足《FD&C法案》第520（m）（2）（B）节的要求。[[86]](#footnote-86)

# VIII. HDE批准上市的器械的特殊考虑

## A. 盈利资格

除非在某些情况下，根据HDE批准的HUD器械销售金额不能超过器械的研发、制造和分销成本（即盈利）。 [[87]](#footnote-87)如果在临床研究中研究HUD的新适应证，临床研究的申办方不得向受试者或研究者收取高于制造、研究、开发和处理成本所需的价格。 [[88]](#footnote-88)}在适当情况下，必须在知情同意书中提供临床研究受试者负责的任何费用。[[89]](#footnote-89)

根据《FD&C法案》第520（m）（6）（A）（i）节（经FDASIA修订），根据HDE批准的HUD只有在满足以下标准（即资格标准）的情况下才有资格出售盈利：

• 该器械用于治疗或诊断发生在儿科患者或儿科亚群中的疾病或病症，且该器械标签或说明书已载明为用于儿科患者或发生该疾病或病症的儿科亚群；或

• 该器械用于治疗或诊断一种疾病或病症，该疾病或病症不会发生在儿科患者身上，或者发生在儿科患者身上的疾病或病症的数量，极为罕见，以至于此类器械的开发不可能、高度不可行或不安全。

如果根据HDE批准的器械不符合任何一项资格标准，则该器械不能出售盈利。FDA审查HDE持有人初始申请中的财务信息，并在此后定期审查。在批准使用HUD治疗或诊断临床治疗中的患者时，IRB或合适的地方委员会无需审查HUD收费的理由。就本指南而言，以下说明旨在进一步明确资格标准的各个组成部分。

**发生在儿科患者或儿科亚群中** - 这是一种可能发生在22岁以下患者中的疾病或病症。

**不会发生在儿科患者中**-这是一种仅发生在22岁或以上患者中的疾病或病症。例如阿尔茨海默病是一种不会发生在儿科患者中的疾病。

**不可能或高度不可行**-在确定为儿科患者研发HUD器械是“不可能”或“高度不可行”时，FDA考虑申请人向FDA提供的信息，包括公开的信息，如已发表的文献，这表明申办方无法对该器械的儿科人群进行必要的临床研究。

例如，如果某一器械用于治疗儿童年发生率非常低的疾病或病症，或者现存的患有该疾病的儿科患者非常少，，或者，儿科人群在地理上过于分散，以致无法在儿科人群中招募足够的患者进行临床研究， 针对以上情况FDA可能会认为研发此类器械是“不可能”或“非常不可行的”。由于现代通信工具的速度和效率，地理上的分散，只有在非常情况下，才能支持研发此类器械是不可能的或高度不可行的，并且通常必须与非常小的人口规模相结合。FDA不考虑经济因素（例如与进行临床研究相关的成本）作为“不可能”或“非常不可行”的基础。

**不安全**–如果申请人向FDA提供了信息，包括公开信息（如已发表的文献），证明该器械将使儿科患者面临不合理或重大的疾病或伤害风险，则FDA可确定在儿科患者中开发HUD是“不安全的”。如果FDA因为开发该器械用于儿科患者是“不安全的”而确定HUD有资格出售盈利时，，，则该器械的标签（例如警告或禁忌症）应体现安全的担忧。

如果HDE申请人的器械符合其中一个资格标准，并且希望盈利出售HUD，则应在其原始HDE申请中向FDA提供足够的证明文件，证明HUD符合资格标准。如果HDE持有人的HDE申请在2012年7月9日FDASIA实施之前获得批准，并且希望出售其HUD盈利，则应在HDE补充递交文件中向FDA提供足够的证明文件，证明HUD符合盈利资格标准。如果FDA确定HUD符合资格标准，则在FDA批准HDE申请或补充申请时，FDA将确定HUD的ADN。 [[90]](#footnote-90)

## B. 年度分销数量（ADN）

根据《FD&C法案》第520（m）（6）节，如果FDA确定HUD符合盈利资格标准，在任何给定的日历年内，HUD可以出售盈利，直到出售的器械数量超过年度分销数量（ADN）。

ADN由FDA确定：

• 当监管机构批准原始HDE申请时；或

• 当HDE申请批准于2012年7月9日FDASIA实施前，HDE持有人在补充申请中请求“确定”HUD符合盈利资格标准，并且FDA确定HUD符合盈利资格标准。[[91]](#footnote-91)

根据《FD&C法案》第520（m）（6）（A）（ii）节，就根据HDE的器械而言，ADN 定义为“治疗、诊断或治愈美国8000例患者合理需要的器械数量”申请人应在HDE申请或HDE补充申请中提供每个人每年合理需要的器械数量，并提供足够的文件支持该数量，以便为FDA计算ADN提供依据。

在确定ADN时，FDA考虑每年治疗、诊断或治愈个体合理需要的器械数量（“第一乘数”），并将该值乘以8000（“第二乘数”）。根据法律，第二乘数是固定的即8000。因此，ADN将等于或大于8000，具体取决于第一乘数的值。例如，预期用途的目标人群可能为3000人，但如果每年合理需要2台器械来治疗、诊断或治愈患者，ADN将为16000（即，2乘以8000，因为ADN的第二个乘数始终为8000，与实际人群估计数无关）。FDA确定ADN后，HDE持有人可提交HDE补充申请，要求FDA根据附加信息修改ADN，， FDA可修改ADN数量。 [[92]](#footnote-92)

根据21 CFR 814.126（b）（1）（iii）的要求，HDE申请人负责监控每年在美国运输或销售的器械数量，如果数量超过8000，则负责向FDA解释和预估患者如何使用该器械。同样，HDE持有人负责监控一年内装运或销售的器械数量超过ADN时，以及HUD被FDA批准盈利时的情况。 [[93]](#footnote-93)IRB或合适的地方委员会不负责监控HUD每年的使用数量。

如果HDE持有人运送多个尺寸的器械，以帮助确保其中一个器械对于患者是合适的，，其他尺寸的器械（不适合患者）返回给HDE持有人，则无需将所有这些器械计入ADN计数。未使用的器械应返还给HDE持有人，以便对其进行合理计数。HDE持有人应在其定期报告中记录，有多少器械返回，如果提供了多种尺寸。此外，HDE持有者应牢记，如果他们分销的器械超过ADN，他们将无法从这些器械上盈利。

如果一个日历年内分发的器械数量超过被分配的ADN， HDE持有人必须立即通知监管机构。 [[94]](#footnote-94) HDE持有人应通过提交HDE报告立即通知监管机构，只要在一个日历年内装运或出售的HUD数量超过ADN，无论HUD是如何使用的。法定通知要求通常与21 CFR 814.126（b）（1）（iii）中关于装运或出售的器械数量的报告要求一致，无论其最终用途如何（即使超出其批准的适应证）。但是，法定规定要求在一个日历年内装运或出售的数量超过ADN时立即通知，而现行HDE法规要求在HDE批件中中规定的时间范围内定期报告。

一旦发生此通知，或一旦FDA通过检查发现ADN已超过，则该年剩余时间的HUD销售将受到盈利一般禁令的约束（除非FDA在HDE补充资料中批准ADN修改请求），并且器械的收费金额不得超过器械的研发、制造和分销成本。[[95]](#footnote-95)

在这些情况下，如果器械根据HDE申请获得特定适应证批准，同一器械不同的适应证也有PMA批件或着重新分类批件则根据PMA或重新分类批准的器械， 其销售或装运不受ADN报告要求的约束。ADN仅涉及根据HDE销售的器械。因此，只有当根据HDE的销售额或装运量超过ADN时，制造商才需要通知FDA。如果制造商必须报告根据PMA批准的特定适应证器械的销售或装运数量，则制造商将负责根据21 CFR 814.126（b）（1）（iii）的规定，分开报告针对不同适应证销售的器械的销售或装运。

## C. 向患者提供的信息

《FD&C法案》和FDA法规均不要求在临床治疗过程中使用HDE批准的HUD进行治疗或诊断的患者知情同意。但是，IRB或合适的地方委员会可选择要求患者在委员会批准将HUD用于机构的临床治疗时接收有关HUD的特定信息。如果委员会要求患者在临床治疗中使用HUD之前收到书面文件，则该文件应包括HDE患者标签中的大部分信息。如果无患者信息包可提供，HDE持有者可以考虑在提供给患者的任何书面信息中包括以下内容：HUD被设计用于诊断或治疗HDE标签或说明书中描述的疾病或病症，并且没有可比的器械用于治疗疾病或病症；与HUD使用相关的任何辅助程序的说明；HUD使用说明；所有已知的风险或不适；以及HUD与疾病或病症相关的假定作用机制的解释。IRB或合适的地方委员会可决定要求将此信息或其他信息明确纳入提供给患者的书面文件中。

根据HDE批准的HUD标签或说明书，包括提供给患者的任何标签或说明书，必须真实且无误导性。 [[96]](#footnote-96)器械标签还必须包括以下声明，说明未证明有效性：“人道主义器械。经联邦法律授权用于[指定疾病或病症]的[治疗或诊断]。尚未证明该器械用于此用途的有效性。” [[97]](#footnote-97)更多标签要求见21 CFR 814.20（b）（10）。

## D. HDE和儿科患者

如上所述，根据《FD&C法案》第520（m）（6）（A）（i）（i）节，HUD有资格出售以获取盈利，前提是，该器械“用于治疗或诊断发生在儿科患者或儿科亚群中的疾病或病症，且该器械被贴标为用于儿科患者或发生该疾病或病症的儿科亚群。”根据ADN的限制，该条款允许HDE持有人从用于儿科的适应证和标签HUD的销售中获得盈利。

根据HDE销售的HUD可能仅用于儿科或用于儿科和成人患者。用于治疗儿科人群和成人人群的器械可包含在同一个HDE申请中，但预期用途应规定在儿科患者或儿科亚群中的使用，以及在成人中的使用。在某些情况下，在儿科人群或儿科亚群中使用的器械的可能获益-风险特征可能与在成人人群中使用时的状况不同。因此我们建议用于儿科人群和成人人群的器械的HDE申请包括支持在儿科和成人人群中使用的数据，或明确说明为一个人群（如成人）提供的数据如何足以支持批准在两种人群中使用的适应证。有关外推数据的更多信息，请参考FDA指南，“利用现有临床数据外推到儿科使用医疗器械。” [[98]](#footnote-98)

根据《FD&C法案》第520（m）（6）（E）（i）节的定义，《FD&C法案》第520（m）节中的儿科患者是诊断或治疗时年龄在21岁或以下（即，不超过22岁生日）的患者。 [[99]](#footnote-99)根据《FD&C法案》第520（m）（6）（E）（ii）节的定义，“儿科亚群”指以下人群之一：新生儿、婴儿、儿童或青少年。有关儿科患者定义和与医疗器械相关的儿科使用的更多信息，请参见FDA指南，“儿科医疗器械上市前评价。”[[100]](#footnote-100)

根据《FD&C法案》第520（m）（6）（a）（i）（i）节的规定，FDA的PAC每年都要对批准或标有用于《FD&C法案》第520（m）（8）节中所述的儿科患者或儿科亚组的HUD进行审查。 [[101]](#footnote-101)PAC每年审查这些HUD，以确保HDE仍然适用于批准的儿科人群。PAC还定期审查这些器械在免于盈利禁令时的不良事件。[[102]](#footnote-102)

## E. 在临床治疗中使用HUD的审查和批准

如上所述，IRB或合适的地方委员会必须批准在特定机构中使用HUD，然后才能在该机构中使用。 [[103]](#footnote-103) 因此，希望使用HDE批准的HUD在机构内治疗或诊断患者的医疗专业人员应在使用HUD之前获得机构IRB或合适的地方委员会的批准，除非在某些紧急情况下不需要事先批准。见第八节。G.“HUD的紧急使用。”在审查HUD在临床治疗中的使用时，IRB或合适的地方委员会应认识到，FDA已确定仅在其批准的适应证范围内使用HUD对健康的可能获益大于可能的风险。HDE持有人负责确保HUD在由IRB监督的机构中进行管理，IRB根据21 CFR第56部分组成并运行。 [[104]](#footnote-104) 注意，IRB或合适的地方委员会批准在提供临床治疗的过程中在机构中“使用”HUD治疗或诊断患者并不意味着IRB批准了涉及HUD的临床研究。

IRB或合适的地方委员会无需审查和批准HUD的每个单独使用，也无需审计接受HUD患者的医疗记录。相反，IRB或合适的地方委员会可自行决定如何批准HUD的使用，包括通过培训和使用器械的专业知识来考虑专业人员的资格。 [[105]](#footnote-105)例如，在临床领域具有适当专业知识的成员的投入下，IRB或合适的地方委员会可根据一个或多个疾病进展、任何替代治疗形式的先前使用和失败、向委员会或委员会主席报告的要求，、适当的后续预防措施和评价，或委员会认为适当的其他标准。

### 1. 审查HUD在临床治疗中使用的流程和注意事项

对于HUD的初始审查，IRB或合适的地方委员会应在委员会召开的会议上进行审查。[[106]](#footnote-106)IRB或合适的地方委员会应制定政策和程序，以接收和评价初始批准和持续审查HUD在该机构的使用所需的材料。政策和程序还应规定委员会是否需要在该机构使用HUD时，提供知情文件。

FDA建议IRB或合适的地方委员会遵循21 CFR 56.111和第56部分其他地方的审查标准（如适用）。例如，IRB或合适的地方委员会应审查HDE批准的产品标签中发现的对患者的风险，确保将风险降至最低，并评价与器械在机构中的拟议使用相关的风险是否合理。FDA还建议IRB或合适的地方委员会在使用HUD请求的初始审查期间审查以下材料（如适用）：

• HDE批准令的副本；

• 器械的说明；

• 产品标签/说明书；

• 可能伴随HUD的患者信息包；

• 如果IRB或合适的地方委员会或机构政策要求，在临床治疗中使用HUD的同意书样本知情同意模板；和

• 医生建议如何使用该器械的摘要，包括任何筛查程序、HUD程序以及任何患者随访、测试或程序的说明。

已批准HDE申请列表可通过以下网址获取： <https://www.fda.gov/medical-devices/device-approvals-denials-and-clearances/hde-approvals.通过选择适当HDE>递交申请编号，可以找到批件、标签， 说明书和患者信息。

在IRB或合适的地方委员会评价在机构的患者临床治疗中使用HUD的请求时，FDA不要求向IRB或合适的地方委员会提交方案以供审查。但是，IRB、合适的地方委员会或机构可根据其自身的政策和程序要求设立一个。

此外，FDA不要求IRB或合适的地方委员会以外的委员会批准HUD的使用。但是，管理局可能需要额外审查。例如，使用另一个委员会对技术或软件兼容性造成的特定风险进行评价， 作为IRB或适当的当地委员会审查时的补充。

如果医生希望在其批准的适应证之外使用HUD，FDA建议医生遵循IRB或合适的地方委员会关于在管理局使用HUD的要求，其中可能包括在批准的适应证之外使用的单独批准要求。IRB或合适的地方委员会也可能要求医生获得患者的知情同意[[107]](#footnote-107)，并确保采取合理的患者保护措施，例如监测患者而制定的时间表，同时考虑患者的具体需求，以及关于该器械的风险和可能获益的有限信息。这些情况下的监督程度由IRB或合适的地方委员会决定。如上所述，如果器械可能导致或促成死亡或重伤以及某些故障，则MDR必须提交给FDA和“IRB记录”。如果合适的地方委员会批准在机构使用HUD，FDA建议将MDR提交给该委员会。

### 2. 持续审查HUD在临床治疗中的使用情况

根据FDA的现行规定，审查机构使用HUD请求的IRB负责HUD的初始审查和持续审查。 [[108]](#footnote-108) 当合适的地方委员会进行此类初步审查而不是IRB时，合适的地方委员会也应继续审查HUD。对于持续审查，IRB可使用一个快速审查程序，由主席或一名或多名经验丰富的审查员进行审查，类似于21 CFR 56.110（b）中所述的快速审查程序。当IRB进行初始审查时，机构可决定利用合适的地方委员会对HUD在临床治疗中的使用进行持续审查。

合适的地方委员会可制定自己的政策和程序，以持续审查HUD，并应确定适用于每个HUD的审查程序类型。快速程序（如21 CFR 56.110中所述）可能适合继续审查，因为根据HDE销售的HUD是合法销售的器械，其在临床治疗中的使用不包含“研究”。快速审查并不意味着实质性审查不足。在机构中进行HUD使用的快速审查的个人应考虑到可用的风险和获益信息以及任何MDR。

此外，FDA不要求IRB或合适的地方委员会担任数据监测委员会。但是，IRB或合适的地方委员会可要求HDE持有人在21 CFR 814.126（b）（1）要求的定期报告中向FDA提交安全信息的副本。这样，将在继续审查时考虑可能对人身安全产生影响的信息。

当IRB或合适的地方委员会决定是否批准在机构内使用HUD对患者进行临床治疗时，它不会做出重大风险/非重大风险（SR/NSR）的决定。如上所述，根据21 CFR第812部分的规定，在机构内使用合法上市的HUD（在其HDE批准的适应证范围内）治疗或诊断患者不是对器械的临床研究。

## F. HUD临床试验的审查和批准

需要向FDA提交IDE申请或根据21 CFR 812.2（b）中NSR器械的简化要求进行的HUD临床研究必须得到IRB的批准和监督。 [[109]](#footnote-109) 数据可在**HDE批准适应证**的临床研究中收集，无需IDE。经批准的IDE允许合法装运器械，以便对器械进行研究，而无需遵守《FD&C法案》中适用于商业分销器械的某些其他要求。 [[110]](#footnote-110)只要是针对HUD批准标签中的适应证的要求，HUD不受IDE要求的约束，因为HUD是合法销售的器械，因此可以在没有IDE的情况下合法装运。但是，无论《美国联邦法规》第21篇第812部分IDE法规的适用性如何，FDA的其他监管要求可能仍然适用，包括IRB审查和批准、财务披露、知情同意[[111]](#footnote-111)的要求，以及对儿童的额外保障措施（如适用）。[[112]](#footnote-112)

如果IRB收到研究审查的请求，以确定HUD在不同于HDE批准适应证的适应证下的安全性或有效性，则IRB应意识到此类临床研究受21 CFR第812部分IDE法规的约束。如果该器械是SR器械，则研究申办方必须向FDA提交IDE申请，并在开始临床研究之前获得FDA对该申请的批准。 [[113]](#footnote-113)想要研究HUD的医生可能是研究的申办方、研究者，或者两者兼而有之。总之，在这些情况下，HUD的试验使用必须按照21 CFR第812、50、54和56部分进行。[[114]](#footnote-114)

重大风险/非重大风险确定

当IRB收到HUD临床研究的审查请求（例如，安全性和有效性数据的收集）时，如果该临床研究仅涉及HDE批准的适应证，则IRB无需进行SR/NSR确定。如上所述，FDA不认为这样的研究，需要21 CFR第812部分所述的IDE。

如对HUD进行除HDE批准的适应证以外的适应证研究，如果FDA尚未作出SR/NSR确定，IRB将需要进行SR/NSR确定。 [[115]](#footnote-115)在实践中，大多数申办方在将HUD的此类调查提交给IRB审查之前，已提交并获得FDA对IDE申请的批准，因此IRB无需进行SR/NSR确定（即，FDA已确定该器械为SR器械）。但是，如果申办方未首先从FDA获得关于该研究是SR研究还是NSR研究的决定，就寻求IRB批准HUD用于其批准适应证以外的适应证的研究，则IRB应按照21 CFR 812.66的要求进行SR/NSR测定。

## G. HUD的紧急使用

如果处于紧急情况的医生确定无法及时获得IRB或合适的地方委员会批准在机构中使用HUD，以防止对患者造成严重伤害或死亡，则可以在未经事先批准的情况下使用HUD。在这种情况下，HDE持有人可以根据医生的紧急需求证明以及医生将遵守向IRB主席或合适的地方委员会报告此类使用的要求的陈述来装运HUD。医生必须向IRB主席或合适的地方委员会提供使用通知，通知必须包括相关患者的身份、使用日期和使用原因。 [[116]](#footnote-116)]FDA的规定要求医生在紧急使用该器械后5天内以书面形式向IRB主席发出此类通知。 [[117]](#footnote-117)对于合适的地方委员会审查HUD的使用而不是IRB审查的机构，FDA建议医生在5天内以书面形式向委员会提供相同的紧急使用通知。

FDA进一步建议医生向HDE持有人提交一份关于患者病情的随访报告。 21 CFR第814.126（b）款要求HDE持有人提交定期报告，包括申请人对该器械的临床经验以及在美国装运或出售的器械数量。

# IX. 《1995年减少文书工作法》

本指南包含应由管理和预算办公室（OMB）根据1995年《文书削减法》（44 U.S.C. 3501-3520）进行审评的信息收集规定。

完成此信息收集所需的时间估计为每次响应时间平均100小时，包括审查说明、搜索现有数据源、收集所需数据以及完成和审查信息收集所需的时间。将有关此工作量估计的意见或减轻此工作的建议发送至：

FDA PRA工作人员

业务办公室

美国食品药品监督管理局

PRAStaff@fda.hhs.gov

除非显示当前有效的OMB控制编号，否则监管机构不得进行或发起信息收集，并且个人无需回应。此信息收集的OMB控制编号为0910-0661（截止日期为2022年9月30日）。

附录A–HDE受理审查清单

**（应在收到DCC后30天内完成）**

***HDE编号：*** ***接收日期：***

***HUD编号（来自OOPD）：***

***器械：*** ***产品代码：***

***公司名称 / 地址：***

***联系人姓名/电话号码：***

***FDA工作人员姓名：***

***决策：FDA工作人员建议：受理 \_\_\_ 不予受理\_\_\_***

在收到HDE申请后的15个日历日内，FDA工作人员应回答以下初步问题，作为HDE申请的初步筛选。根据对这些初步问题的回答，审查剩余部分可能是必要的，也可能非必要。如果对初步问题的答复以及随后与FDA工作人员的磋商表明HDE备案审查不应继续，FDA工作人员或CBER监管项目经理（RPM）应立即通知FDA团队（包括咨询评审员和管理层），并使用适当的管理程序通知申请人。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **初步问题** | | | |
| **阴影部分的答案表明需要向已确定的中心顾问咨询*。*** | | **是** | **否** |
| **1.** | 该产品是器械[根据《FD&C法案》201（h）]还是带有器械组成部分的组合产品（根据21 CFR 3.2（e））？如果不是器械（根据《FD&C法案》201（h））或此类组合产品（根据21 CFR 3.2（e）），或者您不确定，请咨询CDRH产品管理人员或CBER产品管理人员，以确定适当的行动并通知管理层。在下面的评论部分提供产品管理人员的决定/建议/行动摘要。  如果产品看起来不是器械或具有器械组成部分的组合产品，请标记“否” |  |  |
| 注： 如果产品是具有器械组成部分的组合产品，则可能不适合在根据HDE进行审查。如果产品是组合产品，请咨询CDRH产品管理人员 （cdrhproductjurisdiction@fda.hhs.gov）或CBER产品管理人员，并通知管理层。 | |  |  |
| 意见： | | | |
| **2.** | 是否有孤儿产品开发办公室确定该器械符合HUD的副本或参考文件[814.104（b）（1）]  如果没有HUD资格认定的副本或参考，则标记“否” |  |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **3.** | 如果为器械提交了认定请求（RFD）并分配给您的中心，请确定RFD并确认以下内容：  • 器械是否与RFD提交文件中所述器械相同（例如，设计、配方）？  • HDE中确定的器械适应证是否与RFD提交中确定的相同？  如果您认为HDE中显示的产品或适应证与RFD不同，或者您不确定，请咨询CDRH产品管理人员  (cdrhproductjurisdiction@fda.hhs.gov)或CBER产品管理人员，以确定适当的行动并通知管理层。*在下面的意见部分提供产品管理人员的决定/建议/行动摘要。*  如果上述两个问题的答案都是否定的，请标明“否”。 |  |  |
| 意见： | |  |  |
| **4**. 器械是否符合HDE要求？ | |  |  |
| 注： 如果由于存在可比较的器械（例如，存在实质等同器械、已批准对同品种器械的重新分类申请或已批准的PMA），该器械似乎不符合通过HDE计划进行审查的资格，在受理审查期间，您应咨询管理层和适当的CDRH或CBER工作人员，以确定适当的行动。  如果您认为申请的器械符合通过HDE计划进行审查的资格，并且豁免有效性规定，您应该（1）完成510（k）决策树，以记录为什么会该器械不满足非实质等同（附上副本），以及（2）在提交原始HDE之前，获得相应CDRH或CBER员工的同意。 | |  |  |
| 意见： | |  |  |
| **5.** | 申请人是否是申请完整性政策（AIP）的主体？如果“是”，请咨询CDRH产品评价和质量办公室/临床证据办公室/临床证据和分析部门1（CDRH/OPEQ/OCEA/DCEA1）或CBER合规和生物制品质量办公室/检查和监督部门/生物研究监测分支（CBER/OCBQ/DIS/BMB），确定适当的行动，并在下面的评论部分提供讨论/建议/行动摘要。请点击网页查看：https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/application-integrity-policy/application-integrity-policy-list |  |  |
| 意见： | |  |  |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **组织和行政要素清单**  **符合21 CFR 814.112的要求，除非另有说明）** | | | | | |
| **如果项目存在，请勾选“是”；如果不需要，请勾选“不适用”；如果不包括但需要，请勾选“不存在”。** | | | | | |
|  | • 回答“未提供”可能导致“拒绝受理”决定。  • 核对表上的每一项内容都应在申请中得到解决。申请者可以为任何被认为不适用的标准提供省略的理由。如果提供了理由，则认为该标准是存在的（“是“）。在审评申请时，将考虑对理由的评估。 | | **现在** | | **不存在 （否）** |
| **是** | **不适用** |
| A. | HDE内容 | |  |  |  |
|  | 1. | 所有要求的章节均采用英文还是附有英文翻译‡ | □ |  | □ |
|  | 2. | 是否有目录？[814.104（b）（4）和814.20（b）（2）] | □ |  | □ |

‡在HDE申请中包含非英语信息且未随附英语翻译的信息不是“拒绝提交”决定的独立依据；但是，我们建议您提供HDE申请的英文部分（或随附英文翻译），以避免对您提交的申请进行审查的重大延误。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **组织和行政要素清单**  （**除非另有说明，否则符合21 CFR 814.112的要求**） | | | | | | | | | |
| **如果项目存在，请勾选“是”；如果不需要，请勾选“不适用”；如果不包括但需要，请勾选“不存在”。** | | | | | | | | | |
|  | • 回答“未提供”可能导致“拒绝受理”决定。  • 核对表上的每一项内容都应在申请中得到解决。申请者可以为任何被认为不适用的标准提供省略的理由。如果提供了理由，则认为该标准是存在的（“是“）。在审评申请时，将考虑对理由的评估。 | | | | | | **现在** | | **不存在 （否）** |
| **是** | **不适用** |
|  | 3. | HDE/HUD信息 | | | | |  |  |  |
|  |  | a. | 是否有解释说明为什么除非授予HDE，否则器械将不可用[814.104（b）（2）] | | | | □ |  | □ |
|  |  | b. | 是否有声明表明，除根据HDE的另一个经批准的HUD或经批准的IDE下的器械外，没有其他类似器械可用于治疗或诊断疾病或病症[814.104（b）（2）] | | | | □ |  | □ |
|  |  | c. | 是否讨论了当前可用器械或替代治疗形式的风险和获益[814.104（b）（2）] | | | | □ |  | □ |
|  |  | d. | 考虑到当前可用器械或替代治疗形式的可能风险和获益，是否有解释说明为什么使用该器械对健康的可能获益大于使用该器械造成伤害或疾病的风险[814.104（b）（3）] | | | | □ |  | □ |
|  |  | e. | 是否提供了器械的收费金额，如果超过250.00美元，是否提供了一份报告或证明，证明收费金额不超过器械的研究、开发、制造和分销成本[814.104（b）（5）] | | | | □ |  | □ |
|  | 4. | 是否提供参考书目[814.104（b）（4）和814.20（b）（8）（i）] | | | | | □ | □ | □ |
|  |  | a. | 是否提供了关键文章的副本，如果合适，是否包括英文翻译  如果申请人包括一项声明，即他们在搜索时未发现与他们的器械有关的文献，请勾选“不适用”。 | | | | □ | □ | □ |
|  | 5. | 如果FDA要求提供器械样本，是否已经提供，或者如果提交不可行，申请人是否提供了替代品，以允许FDA工作人员查看或访问该器械[814.104（b）（4）和814.20（b）（9）] | | | | | □ | □ | □ |
|  | 6. | 是否有HDE内容的摘要[814.104（b）（4）和814.20（b）（3）] | | | | | □ |  | □ |
|  | 7. | 器械特征 | | | | |  |  |  |
|  |  | a. | | 是否包括器械的说明[814.104（b）（4）和814.20（b）（4）] | | | □ |  | □ |
|  |  |  | | i. | 图像表示法[814.104（b）（4）和814.20（b）（4）（i）] | | □ |  | □ |
|  |  |  | | ii. | 材料规格[814.104（b）（4）和814.20（b）（4）（ii）] | | □ |  | □ |
|  |  |  | |  | • | 如果有颜色添加剂存在。  • 该颜色添加剂是否已按通用名称和化学名称进行了鉴定，以及  • 是否提供了配方中每种着色剂的量（按有色成分的重量百分比）以及器械中的总量（如ppm，µg）？ | □ | □ | □ |
|  |  | b. | | 是否对器械（包括部件）的工作原理和与临床功能相关的特性进行了说明[814.104（b）（4）和814.20（b）（4）（iii）-（iv）] | | | □ |  | □ |

‡尽管提交非英文且未附有英文翻译的关键文章不是“拒绝提交”决定的独立依据，我们建议以英文提供提交文章的副本（或随附英文译本），以避免对您提交的文章进行审查的重大延误。

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **组织和行政要素清单**  （**除非另有说明，否则符合21 CFR 814.112的要求**） | | | | | | |
| **如果项目存在，请勾选“是”；如果不需要，请勾选“不适用”；如果不包括但需要，请勾选“不存在”。** | | | | | | |
|  | • 回答“未提供”可能导致“不予受理”决定。  • 核对表上的每一项内容都应在申请中得到解决。申请者可以为任何被认为不适用的标准提供省略的理由。如果提供了理由，则认为该标准是存在的（“是“）。在审评申请时，将考虑对理由的评估。 | | | **现在** | | **不重发**  **（否）** |
|  |  | | | **是** | **不适用** |  |
|  | 8. | 是否包括器械制造部分[814.104（b）（4）和814.20（b）（4）（v）]（参见题为“某些上市前申请评审的质量体系信息”的指南，获取网址：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-system-information-certain-premarket-application-reviews） | | □ |  | □ |
|  |  | a. | 是否提供了关于器械制造、加工、包装、储存和安装（如适用）过程中使用的方法、机构和控制器械的说明？ | □ |  | □ |
|  | 9. | 申请是否包括提供的每项非临床研究的摘要和完整研究报告？[814.104（b）（4）和814.20（b）（6）（i）]  注：申请人可参考其他申请中的数据。如果当前申请中未提供非临床数据，但在另一个申请中找到，请选中“是”。说明提供数据的位置（例如，模块化申请、主文件）。  \*完整的研究报告包括试验目标、试验方法和程序说明、研究终点、预定义的合格/不合格标准、结果总结和结论讨论。如果申请人适当地声明符合FDA根据《FD&C法案》第514（c）节认可的自愿共识标准，以满足适用要求，则可能无需提交与这些要求相关的完整测试报告。参见13（a）。参见FDA指南“医疗器械上市前申请中自愿共识标准的适当使用”，获取网址：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices. | | □ | □ | □ |
|  |  | a. | 灭菌 | □ | □ | □ |
|  |  | b. | 生物学/微生物学 | □ | □ | □ |
|  |  | c. | 免疫学 | □ | □ | □ |
|  |  | d. | 毒理学/生物相容性 | □ | □ | □ |
|  |  | e. | 工程（应力、磨损等）。 | □ | □ | □ |
|  |  | f. | 化学/分析（通常用于IVD）。 | □ | □ | □ |
|  |  | g. | 货架有效期 | □ | □ | □ |
|  |  | h. | 动物研究 | □ | □ | □ |
|  |  | i. | 其他基本的实验室检查 | □ | □ | □ |
|  | 10. | 是否提供了临床经验、研究和结果的总结[814.104（b）（4）（i）] | | □ | □ | □ |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **组织和行政要素清单**  （**除非另有说明，否则符合21 CFR 814.112的要求**） | | | | | | | |
| **如果项目存在，请勾选“是”；如果不需要，请勾选“不适用”；如果不包括但需要，请勾选“不存在”。** | | | | | | | |
|  | • 回答“未提供”可能导致“拒绝受理”决定。  • 核对表上的每一项内容都应在申请中得到解决。申请者可以为任何被认为不适用的标准提供省略的理由。如果提供了理由，则认为该标准是存在的（“是“）。在审评申请时，将考虑对理由的评估。 | | | | **现在** | | **不存在 （否）** |
| **是** | **不适用** |
|  |  | a. | 是否包括临床方案的最终版本？（如果在IDE下进行，这些应该是FDA批准的临床方案的最终版本，包括修改通知）。 | | □ | □ | □ |
|  |  | b. | 是否提供了研究人群的人口统计学描述？ | | □ | □ | □ |
|  |  | c. | 是否提供了不良事件的描述（例如，不良反应、投诉、停药、失败、替换）？ | | □ | □ | □ |
|  |  | d. | 是否提供了死亡或未完成调查的患者的报告表（即解决潜在的偏见）？  只有在无患者死亡或中止治疗的情况下才勾选“不适用”。 | | □ | □ | □ |
|  | 11. | 是否提供了临床研究的统计学分析（如适用）[814.104（b）（4）（i）] | | | □ | □ | □ |
|  |  | a. | 是否提供方案中确定的所有分析结果？ | | □ |  | □ |
|  | 12. | 是否已提交适当的标签草案[814.104（b）（4）和814.20（b）（10）] | | |  |  |  |
|  |  | a. | 医生标签 | | □ |  | □ |
|  |  |  | i. | 是否包括使用适应证？ | □ |  | □ |
|  |  |  | ii. | 是否包括禁忌症、警告和预防措施？ | □ |  | □ |
|  |  |  | iii. | 是否包括使用说明？ | □ |  | □ |
|  |  |  | iv. | 标签是否包含以下声明：“人道主义器械。经联邦法律授权用于[指定疾病或病症]的[治疗或诊断]。该器械在该用途中的有效性尚未得到证明“[814.104（b）（4）（ii）] | □ |  | □ |
|  |  | b. | 患者标签检查  仅当相关牵头中心之前表明无需患者标签时，才勾选“不适用”。 | | □ | □ | □ |
|  |  | c. | 技术/操作手册（如适用） | | □ | □ | □ |
|  | 13. | 声明/认证/符合性声明 | | |  |  |  |
|  |  | a. | 该申请是否利用了自愿性的共识标准（见《FD&C法案》第514（c）条）。*这包括FDA认可的和不认可的共识标准。如果提交的材料不采用自愿性共识标准，请选择“不适用”。* | | □ | □ | □ |
|  |  |  | i. | 如果申请引用FDA认可的自愿共识标准，申请是否包括：  FDA指南“医疗器械上市前申请中自愿共识标准的适当使用”中概述的符合性声明（DOC），可在上获得https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices | □ | □ | □ |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **组织和行政要素清单**  （**除非另有说明，否则符合21 CFR 814.112的要求**） | | | | | | | |
| **如果项目存在，请勾选“是”；如果不需要，请勾选“不适用”；如果不包括但需要，请勾选“不存在”。** | | | | | | | |
|  | • 回答“未提供”可能导致“拒绝受理”决定。  • 核对表上的每一项内容都应在申请中得到解决。申请者可以为任何被认为不适用的标准提供省略的理由。如果提供了理由，则认为该标准是存在的（“是“）。在审评申请时，将考虑对理由的评估。 | | | | **现在** | | **不存在 （否）** |
|  | **是** | **不适用** |
|  |  |  |  | **或**  如果引用标准的一般用途，则说明与标准的任何偏差？‡[814.104（b）（4）和814.20（b）（5）] |  |  |  |
|  |  |  | ii. | 如果申请引用非FDA认可的自愿共识标准，申请是否解释了与标准的任何偏差[814.104（b）（4）和814.20（b）（5）] | □ | □ | □ |
|  |  | b. | 研究者财务披露  有关更多信息，请参阅指南文件“临床研究者的财务披露”，可在  https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/financial-disclosure-clinical-investigators.  根据21 CFR第54部分的要求，申请人是否为每位临床研究者提交了： | |  |  |  |
| 1. 签署并注明日期的资质表（3454）或 | | □ | □ | □ |
| 2. 签署并注明日期的披露表（3455）  注：签名应来自负责的公司官员或申请者的代表。 | | □ | □ | □ |
|  |  |  | i. | 对于认证表（3454）：表格中是否附有所有研究者和次级研究者的必要名单？ | □ | □ | □ |
|  |  |  | ii. | 如果勾选表格3454方框3，该表格是否包含附件，说明无法获得财务披露信息的原因？ | □ | □ | □ |
|  |  |  | iii. | 对于披露表（3455）：申请书是否提供了研究者或次级研究者的财务安排和利益的细节，以及为尽量减少潜在偏见而采取的任何步骤的说明？ | □ | □ | □ |
|  |  | c. | 根据21 CFR 25.20（n）[814.104（b）（4）和814.20（b）（11）] | | □ |  | □ |
|  |  |  | i. | 如果要求分类排除，请提供证明排除的信息，或 | □ | □ | □ |
|  |  |  | ii. | 环境评估（仅要求对出现新的环境问题的器械进行评估）。 | □ | □ | □ |

‡如果引用FDA认可标准的一般用途或引用非FDA认可的自愿共识标准，我们建议将此类用途的依据以及支持标准使用方式的基础信息或数据包括在申请中。

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **组织和行政要素清单**  （**除非另有说明，否则符合21 CFR 814.112的要求**） | | | | | | | |
| **如果项目存在，请勾选“是”；如果不需要，请勾选“不适用”；如果不包括但需要，请勾选“不存在”。** | | | | | | | |
|  | • 回答“未提供”可能导致“拒绝受理”决定。  • 核对表上的每一项内容都应在申请中得到解决。申请者可以为任何被认为不适用的标准提供省略的理由。如果提供了理由，则认为该标准是存在的（“是“）。在审评申请时，将考虑对理由的评估。 | | | | **现在** | | **不存在 （否）** |
| **是** | **不适用** |
|  |  | d. | 申请是否包括填写完整的FDA 3674表格，以及*ClinicalTrials.gov*数据库要求的认证？（42 U.S.C.282（j）（5）（B）和42 CFR第11部分）  备注：在中心跟踪系统（CTS）中输入NCT编号 | | □ |  | □ |
|  |  |  | 来自FORM FDA 3674的数据（在适用的一项上标记“是”）： | |  |  |  |
|  |  |  | i. | 申请中未涉及任何临床试验。 | □ | □ |  |
|  |  |  | ii. | 要求不适用于参考的临床试验。 | □ | □ |  |
|  |  |  | iii. | 要求是适用的，并已得到满足。 | □ | □ |  |
|  |  | f. | 临床研究合规性声明[814.104（b）（4）和814.20（b）（6）（ii）（A）-（C）]  如果申请不包含任何来自研究的临床数据（定义见21 CFR 812.3（h）），则选择“不适用”。  对于同时涉及美国（US）和美国以外（OUS）机构的多中心临床调查，第（i）部分应针对美国机构，第（ii）部分应针对OUS机构。21 CFR 812.28适用于所有在2019年2月21日或之后招募第一个受试者的OUS临床研究。  请参阅题为“接受临床数据以支持医疗器械申请和提交-常见问题解答”的指南文件，有关更多信息，请通过以下网址查阅： https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/acceptance-clinical-data-support-medical-device-applications-and-submissions-frequently-asked, 。 | | □ | □ |  |
|  |  |  | i. | 对于在美国进行的所有临床调查，每项调查的申请都包括以下内容之一（*请勾选所有适用的内容*）：  ☐ 符合21 CFR第50、56和812部分的声明。  ☐ 简要说明不符合21 CFR第50、56和812部分的原因。  *如果临床调查完全是在OUS进行，请选择“不适用”。* | | □ | □ |
|  |  |  | ii. | 对于所有在海外进行的临床调查，每项调查的申请都包括以下内容之一（*请勾选所有适用的内容*）。  ☐ 临床研究按照21 CFR 812.28（A）（1）中所述的临床试验质量管理规范（GCP）进行的声明。 | | □ | □ |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **组织和行政要素清单**  （**除非另有说明，否则符合21 CFR 814.112的要求**） | | | | | | | | | |
| **如果项目存在，请勾选“是”；如果不需要，请勾选“不适用”；如果不包括但需要，请勾选“不存在”。** | | | | | | | | | |
|  | • 回答“未提供”可能导致“拒绝受理”决定。  • 核对表上的每一项内容都应在申请中得到解决。申请者可以为任何被认为不适用的标准提供省略的理由。如果提供了理由，则认为该标准是存在的（“是“）。在审评申请时，将考虑对理由的评估。 | | | | | | **现在** | | **不存在 （否）** |
| **是** | **不适用** |
|  |  | |  |  | ☐ 简要说明不按照GCP进行研究的原因，并说明为确保数据和结果可信和准确以及受试者的权利、安全和福祉得到充分保护而采取的步骤。  ☐ 符合21 CFR 812.28（c）的豁免请求。  *如果临床调查只在美国境内进行，请选择“不适用”。* | | |  |  |
|  | 14. | | 儿科用途-根据《FD&C法案》第515A（a）（2）条，申请是否包括（如随时可用）：[814.104（b）（6）和814.20（b）（13）] | | | |  |  |  |
|  |  | | a. | 对患有该器械旨在治疗、诊断或治愈的疾病或病症的任何儿科亚群的描述，或对该器械旨在治疗的疾病或病症不存在儿科亚群的声明。该声明并不意味着该器械适用于治疗儿童患者。有关更多信息，请参阅指南文件“提供医疗器械儿科用途的信息-行业和美国食品药品管理局工作人员指南”，获取网址：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/providing-information-about-pediatric-uses-medical-devices。 | | | □ |  | □ |
|  |  | | b. | 受影响的儿科患者的数量。 | | | □ |  | □ |
| B. | FDA在收到HDE申请之前发现的问题-申请人使用该器械的历史[814.104（b）（4）和814.20（b）（8）（ii）-（iii）] | | | | | |  |  |  |
|  | 1. | 申请人是否列出了以前的申请或声明没有以前的申请？（可在CDRH封页表格FDA 3514第F节中找到）  如果申请人列出了以前的申请，请回答以下适用问题： | | | | | □ |  | □ |
|  |  | a. | | 510(k) # | | | □ | □ |  |
|  |  |  | | i. | | 如果该器械已成为NSE决定的受试者，HDE申请是否考虑了之前在审查之前的510（k）通信或通过510（k）通信时传达的与安全或可能获益相关的任何问题？ | □ | □ | □ |
|  |  | b. | | 临床试验器械豁免（IDE）编号 | | | □ | □ |  |
|  |  |  | | i. | | HDE中提供的数据是否考虑了之前在审查之前的IDE期间或通过IDE通信传达的任何安全或可能获益问题（例如，“未来考虑事项”）？ | □ | □ | □ |
|  |  | c. | | 上市前批准编号 | | | □ | □ |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **组织和行政要素清单**  （**除非另有说明，否则符合21 CFR 814.112的要求**） | | | | | | | |
| **如果项目存在，请勾选“是”；如果不需要，请勾选“不适用”；如果不包括但需要，请勾选“不存在”。** | | | | | | | |
|  | • 回答“未提供”可能导致“拒绝受理”决定。  • 核对表上的每一项内容都应在申请中得到解决。申请者可以为任何被认为不适用的标准提供省略的理由。如果提供了理由，则认为该标准是存在的（“是“）。在审评申请时，将考虑对理由的评估。 | | | | **现在** | | **不存在（否）** |
| **是** | **不适用** |
|  |  |  | i. | 如果先前提交的本器械PMA已被撤回或拒绝，当前HDE申请是否考虑了在审查之前的PMA期间或通过PMA信函提出的与安全或可能获益相关的任何问题？ | □ | □ | □ |
|  |  | d. | HDE# | | □ | □ |  |
|  |  |  | i. | 如果先前提交的本器械HDE申请已被撤回或拒绝，当前HDE申请是否考虑了在审查先前HDE申请期间或通过HDE通信提出的与安全或可能获益相关的任何问题？ | □ | □ | □ |
|  |  | e. | 模块化HDE# | | □ | □ |  |
|  |  |  | i. | 如果“是”，提交了多少模块？  关闭了多少个模块？ |  |  |  |
|  |  |  | ii. | 如果存在搁置的模块，HDE是否解决了重大缺陷？ | □ | □ | □ |
|  | 2. | 申请人是否列出与器械或本申请相关的Q申请，其中FDA以电子方式或在会议期间（亲自或通过电话）提供了有关HDE安全和/或可能获益的数据或信息的反馈，或者说明之前没有与FDA就本申请进行过Q申请交互作用？  如果申请者列出了Q-提交，请回答以下适用问题。 | | | □ | □ | □ |
|  |  | a. | Q申请#  会议日期（如适用） | |  |  |  |
|  |  | b. | 每次会议的记录副本或其他书面反馈？ | | □ | □ | □ |
|  |  | c. | 是否所有FDA关注的问题或行动项目都已在Q申请会议记录中提交给申请人，或在HDE中得到反馈，或申请人是否提供了替代方法的详细科学或临床理由？ | | □ | □ | □ |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **申报决定问题** | | | |
| **回答“否”通常会导致“不予受理”决定。** | | | |
|  |  | **是** | **否** |
| **决定1** | **HDE完成了吗？**  **如果HDE表面上缺少一个或多个必需元素（如上所述），导致申请并非足够完整以进行实质性审查，则回答“否”** | □ | □ |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **申报决定问题** | | | |
| **回答“否”通常会导致“未提交”决定。** | | | |
|  |  | **是** | **否** |
| **决定2** | **仅从行政审查来看，HDE是否包含似乎构成有效科学证据的信息**  **如果HDE仅由21 CFR 860.7确定为不构成有效科学证据的信息支持，则仅回答“否”：**  • **孤立的病例报告**  • **随机经验**  • **报告缺乏足够的细节，无法进行科学评估**  • **未经证实的意见**  **意见：** | □ | □ |
| **决定3** | **HDE是否在提交HDE申请之前解决了FDA确定的关键非临床和临床问题？**  **或** | □ | □ |
|  | **申请者是否为该替代方法提供了详细的科学或临床理由？**  清单B部分概述了旨在确定FDA之前通过一个或多个机制（如之前的HDE或PMA申请、之前关于510（k）的“实质上不等同”决定）向申请人提供与器械风险和可能获益评价相关的具体反馈的问题，临床试验用器械豁免（IDE）函、通过Q申请项目的反馈、决定或方案会议，或与FDA的其他实质性沟通。如果此类信息已通过一个或多个机制传达给申请人，且HDE申请解决了FDA确定的每个关键非临床和临床问题，则上述问题的答案为“是”。此外，如果FDA之前确定的一些关键问题未得到解决，但HDE申请包含遗漏或替代方法的科学或临床理由，则上述问题的答案为“是”。这些情况并不妨碍责任审查部门接受HDE申请。  在这种情况下，“关键问题”一词指FDA根据《FD&C法案》第515节和第520（m）节对器械的风险和可能获益进行审查的核心问题。关键问题的例子包括：需要长期非临床研究（如生物相容性、致癌性或其他动物研究）和某些临床研究参数（如样本量、患者人群、研究设计和终点）。这些关键问题通常是器械特定问题。因此，FDA只有在仔细考虑以下问题后才能根据该标准做出“拒绝提交”HDE申请的决定：  *必要的非临床和临床研究的类型是否在科学界和医学界对该特定器械众所周知？*  对于“已确定”的器械类型，我们在PMA中预期的非临床和临床研究类型可能在FDA内部以及科学和医学界都是众所周知的，因此，通常作为FDA指南文件和/或共识标准的一部分。您应该记住，对于HDE，器械可能不是已确定的器械类型。 | □ | □ |

‡例如，这些信息可以是使用该器械进行的非临床实验室研究的结果，也可以是与评价该器械的风险和可能获益相关的临床经验或调查的结果。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **申报决定问题** | | | |
| **回答“否”通常会导致“未提交”决定。** | | | |
|  |  | **是** | **否** |
|  | *这些问题是否作为记录在案的监管流程的一部分传达给申请人？*文件化监管程序的例子包括：  • 通过Q申请流程进行交互作用，  • 之前的PMA或HDE申请，  • 在510（k）上的“非实质性等同“决定，  • IDE函，或  • 作为决定或方案会议的结果而发出的信函。  *向申请人传达的问题是否与有效性数据不足有关？*  根据HDE申请批准的器械可免于证明有效性的合理保证要求。如果当前HDE申请中未解决的问题与有效性数据不足有关，则在不接受PMA的情况下，提交HDE可能是合适的。  在FDA工作人员将关键问题确定为文件化监管流程的一部分的情况下，FDA工作人员仅应根据对“接受决定3”的“否”回复，指定HDE“拒绝提交”。 |  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **数字签名协约表** | |
| 审评员签名 |  |
| 组长/主任助理签字确认 |  |
| 部门签字 |  |
| 办公室签收  （仅适用于NOFI） |  |

# 附录B–可能获益-风险评估的考虑因素

如本指南第VI节所述，FDA在评价HDE申请的可能获益和风险时，考虑了FDA获益-风险框架中描述的评价PMA或重新分类申请的相同因素。有关对这些因素的描述，请参见FDA指南文件，“在医疗器械上市前批准和重新分类申请”中作出获益-风险确定时考虑的1个因素”[[118]](#footnote-118)1 。但是，应明确指出，根据HDE的可能获益和可能获益风险确定不同于PMA或重新分类申请请求下的确定。有关这些差异和可能获益-风险评估的进一步讨论，请参考该指南第V节和第VI节。附录B和附录C中确定的工具旨在发挥补充作用，两者都应作为可能获益-风险评估的一部分完成。

*FDA工作人员须知*：您应根据全部证据，就可能获益-风险评估提出建议。可能获益-风险评估是决定是否批准申请的一部分，但不包括对所有适用批准要求的评价。这些工具表明可能获益大于可能的风险并不意味着申请满足HDE申请程序的其他适用要求。

以下问题旨在作为一种顺序方法，帮助权衡各种因素，作为可能获益-风险评估的一部分。因此，这些问题旨在帮助确定和解释哪些因素和考虑因素在对特定器械进行可能获益-风险评估时至关重要。但是，这些问题并不意味着除了已完成的工作表中列出的考虑因素以外的其他考虑因素是不相关的。当以有效科学证据的形式提交非临床和/或临床证据时，应使用本清单。

考虑所建议的适应证的问题1-8，直到你得到一个建议，或者可能获益超过可能的风险，或者移动到问题9，这促使你考虑使用狭窄的适应证。在考虑可接受的狭窄适应证时，与申请人交互作用，就狭窄适应证达成一致。但是，如问题1所述，如果证据不支持根据建议的适应证（或缩小的适应证）发现可能获益，或者证据不支持对建议使用的适应证的可能获益的发现，并且无法达成或不适用缩小适应证的方案，则该申请将不可批准。

可能获益的评价

**1.** 是否有任何临床获益的证据？

*请注意，除了21 CFR 814.20（b）（3）（v）（b）、（b）（3）（vi）和（b）（6）（ii）所要求的临床研究的总结、结论和结果外，HDE申请人还需要提交总结、结论，以及申请人合理获得的所有临床经验或调查（无论是不利的还是支持性的）的结果，这些结果与器械的风险和可能获益的评价有关（见21 CFR 814.104（b）（4）（i））。*

是否证明该器械对该适应证有可能的临床获益（例如，来自任何一个或多个主要和/或次要数据集，或来自相关的真实证据）？可能获益可以根据患者的感觉、功能、存活情况或可接受的替代结果来考虑。如果合适，可使用经验证的工具（如生活质量问卷）收集这些信息。可能获益也可以考虑在管理或诊断疾病或病症方面的便利性。应根据对数据的评价考虑可能的效益。选择以下任何一项证明可能获益，然后回答下框中的问题。

☐ 至少1项临床评价的有利变化等于或大于对照组

☐ 至少1项临床评价中的有利变化，满足预定的性能目标

☐ 至少1项临床评价中的有利变化，满足或超过最小重要临床差异

☐ 至少1项临床评价中的有利变化，等于或大于该疾病或病症的其他可用模式的变化

☐ 考虑到病情的严重性、慢性等，并考虑到患者报告的结果（PRO）和与健康相关的生活质量，对患者有意义的有利变化

☐ 非临床数据或模型的有利变化，被认为是临床结局的预测

☐ 筛查、诊断、预后、监测或治疗选择的良好临床表现特征（例如敏感性/PPA1[[119]](#footnote-119)2，特定/NPA2[[120]](#footnote-120)3等）

☐ 器械分析验证的可接受性能特征

☐ 其他

☐ 无

|  |
| --- |
| **问题1：是否有证据表明可能临床获益？** |
| □ 是🡪继续问题2  □ 否🡪前往问题9 |

**2. 可能获益的不确定性程度如何？**

认识到一定程度的不确定性始终存在，请在影响临床效益评价的数据中选择不确定性来源（如适用）。考虑与临床和/或分析性能特征有关的不确定性来源（如灵敏度、特定、准确度、精密度、重复性、适用性）。*选择以下任何一项，证明可能获益的不确定性来源，然后回答下框中的问题。*

☐ 研究结果不一致或相互冲突

☐ 围绕点估计和/或优势比的宽置信区间

☐ 在关键评价点随访的高受试者或样本损失

☐ 关键评价时间大量缺失数据+/-插补

☐ 大量重大方案偏离

☐ 混杂干预或生理因素的影响

☐ 不一致的用户体验或不代表可能的真实用户的用户体验

☐ 非临床数据、预先选择的丰富数据或计算机建模与临床表现之间的相关性不清楚

☐ 替代终点尚未证明与临床结局相关

☐ 现实世界证据（RWE）与拟议分析目的无关或不可靠

☐ 检查结果

☐ 研究设计或结果导致预期使用人群或特定临床亚群缺乏普遍性

☐ 诊断输出的生理或临床意义范围未知，或拟定临床临界值的普遍性未知

☐ 用于计算性能特性的不完全比较法

☐ 其他

☐ 无

|  |
| --- |
| **问题2：可能获益的不确定性程度如何？**  □ 低🡪继续问题3；考虑提出一种不同的上市申请。  □ 中🡪继续问题3  □ 高🡪继续问题3 |
|  |

|  |
| --- |
| **可能获益评价总结**  **对于建议适应证：**  考虑对问题1和2的回答，总结对拟议适应证的可能获益的评价。考虑到受益的类型、幅度和可能性，包括您对可能获益范围的评价说明；以及影响的持续时间。包括不确定性对您可能获益评价影响的描述。如果未发现任何获益，简要解释原因。 |
|  |

风险评估

**3. 已知/可能的风险是否超过最小值？**

选择以下任何一个元素，证明已知/可能风险的来源超过最小值，然后回答下面方框中的问题。

☐ 与器械本身相关的不良事件（AE）或结果

☐ 与器械使用或器械使用程序相关的AE或结果

☐ 与使用器械的麻醉或镇静有关的AE或结果

☐ 后续测试/治疗引起的AE或结果（如CT扫描产生的辐射）

☐ 研究/数据中未发现的AE或结果，但可能基于“类别效应”或类似技术已知发生的事件

☐ 假阳性/假阴性/未能提供诊断结果

☐ 拟作为独立用途而非辅助用途的治疗或诊断

☐ 其他

☐ 无

|  |
| --- |
| **问题3：已知/可能风险是否超过最小值？**  □ 是🡪继续问题4  □ 否🡪继续问题4 |
|  |

**4. 可能风险的不确定性程度如何？**

认识到一定程度的不确定性始终存在，在有关不良事件/结果或风险的数据中选择不确定性的来源（如适用）。选择以下任何一项来证明可能风险的不确定性来源，然后回答下面方框中的问题。

☐ 患者人数不足，无法检测严重事件或假阳性/假阴性

☐ 随访时间不足，无法发现延迟/延迟事件

☐ 缺乏重复接触该器械/使用的数据

☐ 研究结果不一致或相互冲突

☐ 未作为研究方案的一部分进行适当评价，以充分检测某些不良事件

☐ 不良或不一致的不良事件定义和记录

☐ 可能与其他合并症或治疗方式混淆或归因的事件

☐ 在关键评价点随访的受试者流失率高

☐ 关键评价时间大量缺失数据+/-插补

☐ 大量重大方案偏离

☐ 不一致的用户体验或不代表可能的真实用户的用户体验

☐ 与性能特征相关的问题（例如敏感性/PPA、特异性/NPA）

☐ 用于计算性能特征的不完全比较法

☐ 其他

☐ 无

|  |
| --- |
| **问题4：潜在风险的不确定性程度如何？** |
| □ 低🡪继续问题5  □ 中🡪继续问题5  □ 高🡪继续问题5 |

|  |
| --- |
| **可能风险评价总结**  **如果您对问题3回答“否”，但对问题4回答“高”，请在此处解释。**  **对于拟定适应证：**  请总结拟议适应证的可能风险评价。考虑到与器械使用相关的有害事件的严重程度、类型、数量和比例，包括您对可能风险程度的评价说明；有害事件发生的概率；有害事件的持续时间；以及诊断结果出现假阳性或假阴性的风险。包括不确定性对可能风险评估影响的描述。 |
|  |

可能获益-风险的评价

*FDA工作人员须知*：*根据全部证据提出建议。如上所述，可能获益-风险评价是关于是否批准HDE申请的决策的一部分，但不是对所有适用要求的评价。*

*为了批准HDE申请，除其他事项外，FDA必须：，确定器械不会使患者面临不合理或重大的疾病或伤害风险，并且考虑到当前可用器械或替代形式的器械可能带来的好处和风险，使用器械可能带来的健康好处超过使用器械可能带来的伤害或疾病风险治疗*

*如果您对任何问题5-8回答“是”，请解释您的理由，说明可能获益如何超过可能的风险。您还应该考虑并建议采取措施，以提高器械的可能获益-风险特征，例如对建议标签的修改，可能包括额外的适当警告和注意事项、使用说明，或提供数据，以帮助确保产品标签在可能获益和风险方面的透明性。*

*如果您对问题5-8回答“无法得出结论”，请提供您认为需要的信息，以支持在摘要文本框中确定正在考虑使用的适应证的可能获益大于可能风险，并继续进行问题9。*

|  |
| --- |
| **问题5：考虑到对可能获益和风险的评价以及上述确定的不确定性程度，可能获益是否大于风险？** |
| □ 是-可能获益大于风险，因此，对于该器械，额外考虑相关因素不会改变该决定。  □ 无法得出可能获益大于风险的结论-进一步讨论和考虑相关因素是适当的🡪继续问题6 |

|  |
| --- |
| **可能获益-风险评价总结**  **对于拟定适应证：**  总结已针对建议使用的适应证证明的可能获益，以及您对可能获益与风险的比较评价。包括对可用替代模式（包括其可能获益和风险）如何影响您的评价的描述。包括关于可能获益和风险的不确定性如何影响您的评价的描述。 |
|  |

**6. 在考虑以下额外因素时，可能获益是否大于风险？**选择相关注意事项，然后回答下面框中的问题。

☐ 了解患者是否愿意接受可能获益和/或风险的很大程度的不确定性

☐ 可用的患者偏好信息（PPI），显示患者愿意或不愿意接受可能的风险以换取可能获益。在无法获得PPI的情况下（例如，一些儿科或受损患者人群），可以考虑护理合作伙伴的观点。

☐ 了解护理合作伙伴对适用器械可能获益和风险的看法（例如，可能影响患者护理和结果的护理容易程度）

☐ 可用的定性或定量PPI，用于评价患者对不同替代健康干预措施的结果或其他属性的相对可取性或可接受性

☐ 理解器械代表与当前器械技术不同的新技术

☐ 在没有受检器械的干预或诊断信息的情况下，能够管理或诊断病情并考虑疾病进展的自然史

☐ 该器械避免了与该疾病或病症的可用疗法相关的严重伤害

☐ 与使用该器械相关的不良事件是可逆的

☐ 处理有害事件所需的干预类型（例如，药物、手术）

☐ 理解机械合理性和/或“等级效应”（例如，熟悉类似技术）

☐ 其他

☐ 无

|  |
| --- |
| **问题6：在考虑其他相关因素时，可能获益是否大于风险？**  □ 是-可能获益大于风险，因此，对于该器械，额外考虑相关因素不会改变该决定。  □ 无法得出可能获益大于风险的结论-进一步讨论和考虑风险缓解措施适用继续问题7 |
|  |

|  |
| --- |
| **考虑到其他相关因素的可能获益风险评价摘要**  **对于拟定适应证：**  总结已针对建议使用的适应证证明的可能获益，以及您对可能获益与风险的比较评价。包括对可用替代模式（包括其可能获益和风险）如何影响您的评价的描述。包括关于可能获益和风险的不确定性如何影响您的评价的描述。 包括患者观点如何影响评价的描述。 |
|  |

**7. 能否降低风险，使可能获益大于风险？如果风险降低策略被纳入，以降低发生的有害事件的概率，并提高器械的可能获益风险轮廓，那么考虑是否有可能超过风险。**选择相关注意事项，然后回答下面框中的问题。

☐ 医生和患者标签中已知和可能获益和风险的附加说明，包括适当的禁忌症、警告和预防措施以及临床事件的说明

☐ 注意安全信息限制的附加警告（例如，“在[情况]下使用本器械的安全性尚未评价。”）

☐ 为器械贴上标签，仅供处方使用

培训：

☐ 对具有一定资格或接受过临床培训的护理人员的限制

☐ 仅限具备最低资格和/或培训的用户

☐ 医师/使用者培训计划

其他：

☐ 器械追踪

☐ 其他

☐ 无

|  |
| --- |
| **问题7：能否降低风险，使可能获益大于风险？**  □ 是-可能获益大于风险，因此，对于该器械，额外考虑相关因素不会改变该决定。  □ 无法得出可能获益大于风险的结论-进一步讨论和考虑上市后行动是适当的🡪继续问题8 |
|  |

|  |
| --- |
| **考虑到拟用适应证的风险缓解策略，对可能获益-风险的评价总**结：  总结已针对建议使用的适应证证明的可能获益，以及您对可能获益与风险的比较评价。包括对可用替代模式（包括其可能获益和风险）如何影响您的评价的描述。包括关于可能获益和风险的不确定性如何影响您的评价的描述。 包括患者观点如何影响评价的描述。 |
|  |

**8. 考虑到上市后要求的使用，潜在获益是否大于风险？***选择适当的上市后申请操作，然后回答下面框中的问题。*

☐ 在上市后收集额外和/或证实性非临床表现数据（例如，批准后研究、上市后监察）

☐ 在上市后收集额外和/或证实性临床数据（例如，批准后研究、上市后监察）

如果检查了上市后要求中的非临床或临床性能数据收集，请考虑：

☐ 上市后数据收集的可行性以及上市后数据收集在合理时间内完成的可能性

☐ 标签中是否应包括对数据收集及其目的的描述

☐ 其他

☐ 无

|  |
| --- |
| **问题8：考虑使用上市后行动时，可能获益是否大于风险？** |
| □ 是-可能获益大于风险。  □ 无法得出可能获益大于风险的结论🡪继续问题9 |

|  |
| --- |
| **考虑到上市后行动，对可能获益风险的评价总结**  **对于拟定适应证：**  总结已针对建议使用的适应证证明的可能获益，以及您对可能获益与风险的比较评价。包括对可用替代形式（包括其可能获益和风险）如何影响您的评价的描述。包括关于可能获益和风险的不确定性如何影响您的评价的描述。 包括患者观点如何影响评价的描述。 |
|  |

|  |
| --- |
| **问题9：是否有证据表明缩小适应证可能有临床获益？** |
| □ 是🡪返回问题1，继续缩小适应证  □ 否🡪不批准申请 |

# 附录C–可能获益-风险评估总结

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **HDE可能获益-风险评估总结**  HDE问题  基于数据器械名称的总和：HDE编号： | 拟议适应证。 | |
|  | |
| **可能获益的评价** | 从以下方面考虑获益： | |
| • 类型  • 量级  • 可能性 | • 效应的持续时间  • 患者角度（或护理合作伙伴，如适用） |
| 1.是否有任何临床获益的证据？ | □是 🡪Q2  □否🡪不批准建议使用的适应证；转至问题9 | |
| 2.可能获益的不确定性程度如何？[[121]](#footnote-121)1 | ☐ 高☐ 中☐ 低  继续问题3 | |
| **风险评估** | 从以下方面考虑风险： | |
| • 有害事件的严重程度、类型、数量和比例  • 发生有害事件的可能性 | • 有害事件的持续时间  • 假阳性或假阴性结果的风险  • 患者角度（或护理合作伙伴，如适用） |
| 3.已知/可能的风险是否超过最小值？ | ☐是 🡪Q4  ☐否🡪Q4 | |
| 4.潜在风险的不确定性程度如何？ | ☐ 高的☐ 医学☐ 低的  继续问题5 | |
| **可能获益-风险的评价** | | |
| 5.可能获益是否大于风险？[[122]](#footnote-122)2 | ☐是🡪工作表完成  □无法得出可能获益大于风险的结论->问题6 | |
| 6.考虑到其他因素，可能获益是否大于风险？ | [□是🡪工作表完成  □ 无法得出可能获益大于风险的结论->问题7 | |
| 7.能否降低风险，使可能获益大于风险？ | ☐是🡪工作表完成  ☐无法得出可能获益大于风险的结论->问题8 | |
| 8.考虑到使用上市后措施，可能获益是否大于风险？ | [□是🡪工作表完成  ☐无法得出可能获益大于风险的结论->问题9 | |

|  |  |
| --- | --- |
| 9.是否有证据表明缩小适应证的临床获益？ | □ 是🡪返回问题1并继续缩小适应证范围[[123]](#footnote-123)3  □ 否🡪不批准申请 |

1. 公法L.114-255. [↑](#footnote-ref-1)
2. 公法L.115-52. [↑](#footnote-ref-2)
3. 21 CFR 814.3（n）。正如随后所解释的，目前的门槛是“在美国不超过8000的个人”在《医疗法案》第3052节生效之前，门槛是“在美国少于4000人” [↑](#footnote-ref-3)
4. 《FD&C法案》第520（m）（1）节。 [↑](#footnote-ref-4)
5. 经批准的IDE允许用于研究目的的合法装运器械，而无需遵守《FD&C法案》中适用于商业分销器械的某些其他要求。参见《FD&C法案》第520（g）节；21 CFR 812.1（a）。 [↑](#footnote-ref-5)
6. 见《FD&C法案》第520（m）（2）节；21 CFR 814.104（b）（1）-（3）。 [↑](#footnote-ref-6)
7. 公法L.101-629，第14节。 [↑](#footnote-ref-7)
8. 公法105-115，第203节。 [↑](#footnote-ref-8)
9. 公法110-85，第303节。儿科患者指诊断或治疗时年龄小于22岁的患者。参见《FD&C法案》第520（m）（6）（E）（i）节；21 CFR 814.3（s）。 [↑](#footnote-ref-9)
10. 公法公法112-144。本指南中引用的许多法定条款，包括《FD&C法案》第515A（a）（2）节和第520（m）（6）节，由FDAAA第302节添加，并由FDASIA修订。 [↑](#footnote-ref-10)
11. 见《公法110-85》第302节。关于第515A节规定的医疗器械儿科使用所需信息的进一步讨论，请参见指南文件“提供医疗器械儿科使用信息”（获取网址： https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/providing-information-about-pediatric-uses-medical-devices)） [↑](#footnote-ref-11)
12. 见《FD&C法案》第515A（a）（2）节。 [↑](#footnote-ref-12)
13. 公法L.114-255，第3052节。 [↑](#footnote-ref-13)
14. 公法L.114-255，第3056节。 [↑](#footnote-ref-14)
15. 公法L.114-255，第3052（b）节。 [↑](#footnote-ref-15)
16. 公法L.115-52，第502（b）条。 [↑](#footnote-ref-16)
17. 见《FD&C法案》第520（g）（3）节和第520（m）（4）（A）节；21 CFR第56部分；第21卷第812部分。 [↑](#footnote-ref-17)
18. 根据《医疗法案》的要求，本指南解释了在HUD申请HDE审查过程中，FDA确定HUD是否证明潜在健康获益的主要确定指标。。 [↑](#footnote-ref-18)
19. 21 CFR 814.102（a）。 [↑](#footnote-ref-19)
20. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/humanitarian-use-device-hud-designations。 [↑](#footnote-ref-20)
21. 见21 CFR 814.102（a）（5）。 [↑](#footnote-ref-21)
22. 见21 CFR 814.102（a）；21 CFR 814.104（b）（1） [↑](#footnote-ref-22)
23. 《FD&C法案》第520（m）（2）（B）节；21 CFR 814.104（B）（2）。 [↑](#footnote-ref-23)
24. 《FD&C法案》第520（m）（2）（C）节；21 CFR 814.104（b）（3）。如第VI节所述，FDA将对器械的可能获益和风险进行评价，并考虑多个因素，包括目标患者人群和人群规模，以及可用的替代治疗或诊断，作为确定HDE申请是否符合法定批准标准的一部分。 [↑](#footnote-ref-24)
25. 《FD&C法案》第520（m）（2）（B）节；21 CFR 814.104（B）（2）。 [↑](#footnote-ref-25)
26. 见《FD&C法案》第514、515和520（m）节。 [↑](#footnote-ref-26)
27. 根据21 CFR 807.92（a）（3），可将新器械与之进行比较以确定实质等同性的合法上市（实质等同器械）器械是1976年5月28日之前合法上市的器械（预售器械），或已从III类重新分类为II类或I类的器械，或通过510（k）流程发现实质等同的器械。 [↑](#footnote-ref-27)
28. 21 CFR 814.118（a）。 [↑](#footnote-ref-28)
29. 见21 CFR 814.106（修订）；814.108（补充）；和814.126（报告）。 [↑](#footnote-ref-29)
30. 21 CFR 814.104（b）（4）和814.20（b）（4）（v）。 [↑](#footnote-ref-30)
31. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-system-information-certain-premarket-application-reviews。 [↑](#footnote-ref-31)
32. 见21 CFR 820.1（e）。 [↑](#footnote-ref-32)
33. 21 CFR 814.40和814.114. [↑](#footnote-ref-33)
34. 见21 CFR 814.126（a）。 [↑](#footnote-ref-34)
35. 见《FD&C法案》第520（m）（4）节；21 CFR第814.124（a）节。 [↑](#footnote-ref-35)
36. 见《FD&C法案》第520（m）（2）（B）节和21 CFR第814.104（B）（2）节。 [↑](#footnote-ref-36)
37. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/premarket-approval-application-modular-review. [↑](#footnote-ref-37)
38. FDA发布了实施FDASIA第1136节的指南，其中增加了《FD&C法案》第745A（b）节（“医疗器械申请的eCopy计划”，获取地址：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ecopy-program-medical-device-submissions)。 [↑](#footnote-ref-38)
39. 21 CFR 814.112（a）。 [↑](#footnote-ref-39)
40. 21 CFR 814.104（b）（4）和21 CFR 814.20（b）（5）。 [↑](#footnote-ref-40)
41. 21 CFR 814.112（a）。 [↑](#footnote-ref-41)
42. 21 CFR 814.104（b）（1）。 [↑](#footnote-ref-42)
43. 见21 CFR 814.112（a）（2）。 [↑](#footnote-ref-43)
44. 见《FD&C法案》第520（m）（2）（B）节。 [↑](#footnote-ref-44)
45. 见21 CFR 814.106、814.116和814.118。 [↑](#footnote-ref-45)
46. 见21 CFR 814.108和814.114. [↑](#footnote-ref-46)
47. 21 CFR 814.106。 [↑](#footnote-ref-47)
48. 见21 CFR 814.108和814.39（f）。 [↑](#footnote-ref-48)
49. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/30-day-notices-135-day-premarket-approval-pma-supplements-and-75-day-humanitarian-device-exemption. [↑](#footnote-ref-49)
50. 见21 CFR 814.116（b）。 [↑](#footnote-ref-50)
51. 见21 CFR 814.116（c）。 [↑](#footnote-ref-51)
52. 见21 CFR 814.106和21 CFR 814.37（b）。 [↑](#footnote-ref-52)
53. 我们支持“3R”的原则，即在可行的情况下减少、改进和替代试验中的动物使用。如果申请人希望使用他们认为合适、充分、有效和可行的非动物试验方法，我们鼓励他们向我们咨询。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-53)
54. 21 CFR 814.116（d）。 [↑](#footnote-ref-54)
55. 见21 CFR 814.44（f）（1）和814.116（d）。 [↑](#footnote-ref-55)
56. 21 CFR 814.118（b）和814.45（b）。 [↑](#footnote-ref-56)
57. 21 CFR 814.116（e）（3）。 [↑](#footnote-ref-57)
58. 见21 CFR 814.106和814.116（e）（1）-（2）。FDA认为，一封“不予受理信函”表明HDE申请缺乏足够的信息进行实质性审查，因此该信函被视为FDA要求补正的请求。 [↑](#footnote-ref-58)
59. 见《FD&C法案》第514、515和520（m）节；21 CFR第814.118（a）（1）节。 [↑](#footnote-ref-59)
60. 《FD&C法案》第520（m）（2）（C）节。 [↑](#footnote-ref-60)
61. 见FDA指南，“在医疗器械上市前批准和重新分类申请中进行获益-风险确定时要考虑的因素，”（https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-premarket-approval-and-de）讨论FDA获益-风险评估如何与FDA在审查PMA和重新分类申请时对器械的安全性和有效性评价相关。 [↑](#footnote-ref-61)
62. 《FD&C法案》第520（m）（2）节。 [↑](#footnote-ref-62)
63. 为了满足PMA批准的法定标准，必须证明该器械的安全性和有效性。参见《FD&C法案》第515（d）节。新产品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）节。 [↑](#footnote-ref-63)
64. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-preference-information-voluntary-submission-review-premarket-approval-applications. [↑](#footnote-ref-64)
65. 参见“医疗器械临床试验用器械豁免豁免获益-风险确定时应考虑的因素”，（https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-investigational-device）. [↑](#footnote-ref-65)
66. 如果除其他原因外，“[t]有理由相信受试者的预期获益和获得的知识的重要性并没有超过受试者的风险，FDA可能会不批准或撤回对IDE申请的批准……”21 CFR 812.30（b）（4）。 [↑](#footnote-ref-66)
67. 21 CFR 814.126（a）和814.82（a）（2）。 [↑](#footnote-ref-67)
68. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/procedures-handling-post-approval-studies-imposed-pma-order. [↑](#footnote-ref-68)
69. 见《FD&C法案》第520（m）（4）（A）节。FDA关于IRB的规定见21 CFR第56部分。 [↑](#footnote-ref-69)
70. 见《FD&C法案》第520（m）（4）（B）节和21 CFR 814.124（a）。 [↑](#footnote-ref-70)
71. 参见《FD&C法案》第519（a）和（b）节；21 CFR 803.30, 803.50, and 814.126（a）。器械机构使用机构的定义见21 CFR 803.3（d）。 [↑](#footnote-ref-71)
72. 见21 CFR 803.50和814.126（a）。 [↑](#footnote-ref-72)
73. 21 CFR 803.30和814.126（a）。 [↑](#footnote-ref-73)
74. 《FD&C法案》第520（m）（7）节。 [↑](#footnote-ref-74)
75. https://www.fda.gov/advisory-committees/committees-and-meeting-materials/pediatric-advisory-committee [↑](#footnote-ref-75)
76. 21 CFR 814.108和814.39. [↑](#footnote-ref-76)
77. 见21 CFR 814.126（b）（1）（i）。 [↑](#footnote-ref-77)
78. 见21 CFR 814.126（b）（1）（ii）和814.104（b）（2）。 [↑](#footnote-ref-78)
79. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfHDE/hde.cfm [↑](#footnote-ref-79)
80. 见21 CFR 814.126（b）（1）（ii）和814.104（b）（3）。 [↑](#footnote-ref-80)
81. 见21 CFR 814.126（b）（1）（ii）和814.104（b）（5）。 [↑](#footnote-ref-81)
82. 见21 CFR 814.126（b）（1）（iii）。 [↑](#footnote-ref-82)
83. 见21 CFR 814.126（b）（1）（iv）。 [↑](#footnote-ref-83)
84. 见21 CFR 814.126（b）（1）（v）。 [↑](#footnote-ref-84)
85. 见21 CFR 814.102（c）、814.118（a）（9）和814.126（b）（1）。 [↑](#footnote-ref-85)
86. 见21 CFR 814.118（a）。 [↑](#footnote-ref-86)
87. 《FD&C法案》第520（m）（3）节。 [↑](#footnote-ref-87)
88. 见21 CFR 812.7（b）。 [↑](#footnote-ref-88)
89. 21 CFR 50.25（b）（3）。 [↑](#footnote-ref-89)
90. 有关ADN的更多讨论，请参见FDASIA第613（b）节和第VIII.b.节。 [↑](#footnote-ref-90)
91. 见《FD&C法案》第520（m）（6）（A）（ii）节和《FDASIA》第613（b）节。 [↑](#footnote-ref-91)
92. 见《FD&C法案》第520（m）（6）（C）节。 [↑](#footnote-ref-92)
93. 见《FD&C法案》第520（m）（6）（A）（iii）节。 [↑](#footnote-ref-93)
94. 见《FD&C法案》第520（m）（6）（A）（iii）节。 [↑](#footnote-ref-94)
95. 见《FD&C法案》第520（m）（6）（D）节。 [↑](#footnote-ref-95)
96. 见《FD&C法案》第502（a）节，《美国法典》第21卷第352（a）节。 [↑](#footnote-ref-96)
97. 21 CFR 814.104（b）（4）（ii）。 [↑](#footnote-ref-97)
98. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/leveraging-existing-clinical-data-extrapolation-pediatric-uses-medical-devices. [↑](#footnote-ref-98)
99. 另见21 CFR 814.3（s）。 [↑](#footnote-ref-99)
100. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/premarket-assessment-pediatric-medical-devices. [↑](#footnote-ref-100)
101. 有关PAC的更多信息，请参见 https://www.fda.gov/advisory-committees/committees-and-meeting-materials/pediatric-advisory-committee. [↑](#footnote-ref-101)
102. 见《FD&C法案》第520（m）（7）节。 [↑](#footnote-ref-102)
103. 见《FD&C法案》第520（m）（4）（B）节。 [↑](#footnote-ref-103)
104. 见《FD&C法案》第520（m）（4）（A）节和21 CFR第814.124（A）节。 [↑](#footnote-ref-104)
105. 对于许多HDE批准的HUD，HDE持有人需要在医疗专业人员使用器械之前提供器械使用培训。此类要求将在HDE申请批准令中规定。见21 CFR 814.126（a）和814.82（a）。 [↑](#footnote-ref-105)
106. 见21 CFR 56.108，其中描述了IRB召开的会议，以审查FDA监管的临床研究。 [↑](#footnote-ref-106)
107. 如上所述，医疗机构在临床治疗中要求的“知情同意”并不指符合21 CFR第50部分FDA法规要求的知情同意。 [↑](#footnote-ref-107)
108. 21 CFR 814.124（a）。 [↑](#footnote-ref-108)
109. 见21 CFR 56.103、812.2（b）（1）（ii）和812.42. [↑](#footnote-ref-109)
110. 见《美国联邦法规》第21篇812.1部分。 [↑](#footnote-ref-110)
111. 获得受试者知情同意的具体要求适用于FDA规定的临床研究。参见21 CFR第50部分B子部分。注意，在某些情况下，机构可能对在患者常规临床治疗中使用HDE批准的HUD获得知情同意有特定要求，但这些不是FDA监管要求。 [↑](#footnote-ref-111)
112. IRB要求见21 CFR第56部分；临床研究者财务披露要求见21 CFR第54部分；人体受试者保护要求见21 CFR第50部分，包括儿童的额外保障措施。 [↑](#footnote-ref-112)
113. 21 CFR 812.20（a）。 [↑](#footnote-ref-113)
114. 注意，45 CFR第46部分可能适用于某些情况下涉及HUD的研究。这些法规的适用性不在本指南的范围内。 [↑](#footnote-ref-114)
115. 见《美国联邦法规》第21篇812.66部分。 [↑](#footnote-ref-115)
116. 见《FD&C法案》第520（m）（4）节。 [↑](#footnote-ref-116)
117. 21 CFR 814.124（a）。 [↑](#footnote-ref-117)
118. 1 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-118)
119. 2 PPA：阳性一致性百分比 [↑](#footnote-ref-119)
120. 3 NPA：阴性一致性百分比 [↑](#footnote-ref-120)
121. 1 说明书：如果不确定程度低，那么考虑不同种类的上市申请是否合适。但是，较低的不确定性并不一定意味着有临床意义的获益。 [↑](#footnote-ref-121)
122. 2 说明书：对于HDE，考虑当前可用器械或替代治疗形式的可能获益和风险。 [↑](#footnote-ref-122)
123. 3 说明书：术语“适应证”描述了器械将诊断、治疗、预防、治疗或缓解的疾病或病症，包括器械拟用于的患者人群的描述。见21 CFR 814.20（b）（3）（i）和814.104（b）（4）。考虑对拟议用途的修改人群的可能获益和风险，拟议人群的修改适应证，或修改适应证和修改人群，这将使从最初的拟议适应证转为“缩小”适应证。请注意，HDE的可能获益和可能获益风险确定与PMA下的确定不同。有关更多信息，请参阅本指南第VI节。 [↑](#footnote-ref-123)