**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**人道主义使用器械（HUD）认定**

第1版发布日期：2019年9月5日

最终指南发布日期：2013年1月24日

本文件草案发布日期：2011年12月13日

书面意见和建议可随时提交给食品药品监督管理局档案管理处，地址：5630 Fishers Lane，Room 1061，（HFA-305），Rockville，MD，20852，供FDA审议。或者，电子版意见可提交至http://www.regulations.gov.所有意见均应标明*《联邦公报》*发布的通知中列出的档案编号。下次修订或更新文件前，FDA可能不会对评论意见采取行动。

如对本文件有任何疑问，请联系Erika Torjusen博士，电话301-796-2278或邮箱：Erika.Torjusen@fda.hhs.gov

**美国卫生与公众服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**罕见病药物产品开发办公室（OOPD）**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

**生物制品评审和研究中心（CBER）**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**人道主义使用器械（HUD）认定**

*其他副本可从以下获取：*

*对外信息、外联与发展办公室*

*生物制品评价和研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave.*

*WO71-3128*

*Silver Spring, MD 20993*

*http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm*

*电子邮箱：ocod@fda.hhs.gov*

*（电话）800-835-4709或240-402-8010*

和/或

*政策办公室*

*医疗器械与放射健康中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave.*

*WO66-5431 Silver Spring，MD 20993*

*https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products*

*邮箱: CDRH-Guidance@fda.hhs.gov*

*和/或*

*罕见病药物产品开发办公室*

*临床政策和计划办公室*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave.*

*Bldg. 32, rm.5271*

*Silver Spring, MD 20993*

*http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm*

*电子邮箱：orphan@fda.hhs.gov*

*（电话）301-796-8660*

**目录**

[I. 前言 1](#_Toc97493986)

[II. 背景 2](#_Toc97493987)

[III. HUD请求的内容 3](#_Toc97493988)

[A. 对疾病或病症的描述 5](#_Toc97493989)

[B. 人群估计 6](#_Toc97493990)

[B.1 治疗器械 7](#_Toc97493991)

[B.2 诊断器械 8](#_Toc97493992)

[B.3 重复或多次使用的器械 9](#_Toc97493993)

[C. 非罕见疾病或病症的罕见亚组 9](#_Toc97493994)

[D. 器械说明及其拟议用途的科学依据 11](#_Toc97493995)

[D.1 器械说明 11](#_Toc97493996)

[D.2 科学理由 12](#_Toc97493997)

[E. 证明文件 12](#_Toc97493998)

[IV. 儿科注意事项 13](#_Toc97493999)

[V. HUD决策流程图 13](#_Toc97494000)

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**人道主义使用器械（HUD）认定**

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。本文件不会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，请联系标题页负责实施本指南的FDA工作人员或办公室。

# I. 前言

本指南文件旨在帮助申请人准备并向美国食品药品监督管理局（FDA）罕见病药物产品开发办公室（OOPD）提交人道主义使用器械（HUD）认定请求。它还旨在协助FDA审查人员评价和分析HUD认定申请（“HUD申请”或“申请”）。本指南中涉及的主题包括：

• 在HUD申请中证明该器械被设计用于治疗或诊断每年在美国影响到的或者患病的人数少于8000人的疾病或病症

• 前述证明如何根据器械是用于治疗目的还是诊断目的而发生变化的；

• 器械的特性如何影响该证明；和

• 在HUD申请中，应确定每年在美国受到所述疾病或病症影响或者出现所述疾病或病症的患者亚群（下称“临床罕见亚群”）是否在8000人或以上

本指南仅针对HUD申请，这是寻求HUD上市批准的第一步。本指南不涉及上市批准流程的第二步，即向器械和放射健康中心（CDRH）或生物制品评价与研究中心（CBER）提交人道主义器械豁免（HDE）申请。有关准备和提交HDE申请的更多信息，请参阅人道主义器械豁免（HDE）计划：行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南。[[1]](#footnote-1)

本指南符合2009年10月21日《2010财年美国拨款法》（农业、农村发展、美国食品药品监督管理局及相关机构拨款法，2010年，公法111-80）第740节中的国会授权。除其他事项外，国会授权要求食品和药品专员在FDA内部设立一个审查小组，说明其调查结果，并就与罕见和被忽视疾病有关的问题提出建议，并在一定程度上根据这些建议制定指南文件。

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认定是经修订的1990年《安全医疗器械法》（SMDA）（公法101-629）中HDE规定的要求。 [[2]](#footnote-2)见《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第520（m）节，21 USC§360j（m）。根据21 CFR 814.3（n）的定义，HUD是“旨在帮助患者治疗或诊断每年影响或表现在美国不超过8000例身上的疾病或病症的医疗器械。”[[3]](#footnote-3)

被认定为HUD的器械可能通过HDE申请获得上市许可。如果除其他标准外，提供证据证明器械不会使患者面临不合理或重大的疾病或伤害风险，并且使用器械可能带来的健康获益超过使用器械可能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形式的可能风险和获益，则已获得HUD认定的器械有资格获得HDE批准。[[4]](#footnote-4)FDA对HDE申请的批准即授权申请人按照批准的标签和使用说明销售该器械。该上市批准受《FD&C法案》第520（m）节规定的某些盈利和使用限制的约束。

尽管OOPD指定的HUD是向CDRH或CBER提交HDE上市申请的先决条件，但其本身并不保证HDE申请获得批准。

21 CFR 814.102规定了HUD申请所需的内容，本指南文件第III章对此进行了详细描述。一旦HUD申请准备好提交给OOPD，申请人应将两份签名并注明日期的提交文件（原件和副本）发送至以下地址。

罕见病药物产品开发办公室

美国食品药品监督管理局

WO32-5271

10903 New Hampshire Avenue

Silver Spring, MD 20993

《FD&C法案》第745A节要求申请人在发布实施该条款的最终指南后，依照《FD&C法案》第520（m）节的规定进行预提交和提交，包括某些提交类型的电子副本。FDA已经发布了《行业和FDA员工的最终指南：医疗器械eCopy项目》。 [[5]](#footnote-5)我们建议申请人将电子副本作为其HUD请求的两份必需副本之一。

在收到HUD申请后，OOPD将向申请人发出确认函，并为与该HUD申请相关的任何未来通信分配参考编号。HUD请求的审查过程从OOPD接收之日起最多需要45个日历日。在这45天的时间范围内，OOPD将批准申请、要求其他附加信息或不批准申请。 [[6]](#footnote-6)收到申请人的附加信息可能会触发OOPD的新45天审查计时。

如果OOPD批准HUD请求，申请人有资格向相应的指定中心（CDRH或CBER）提交HDE上市申请。HDE申请程序必须包括器械的OOPD HUD标识函的副本或参考。 [[7]](#footnote-7)

如果出现有关HUD请求或程序的问题，可联系OOPD，邮箱：orphan@fda.hhs.gov或电话：301-796-8660。

# III. HUD请求的内容

如21 CFR 814.102所述，HUD上申请应包括以下内容：

(1) 申请人要求HUD认定罕见疾病或病症或非罕见疾病或病症的特定罕见亚组的声明。就HUD申请而言，“罕见疾病或病症”指在美国每年影响的个体或者出现此类疾病或病症不超过8000例的疾病或病症；“非罕见疾病”指每年影响或表现在美国多于8000人的疾病。[[8]](#footnote-8)有关HUD申请中的人群估计的进一步解释，以及这些估计如何根据器械是否用于治疗或诊断目的而变化，请参见下文第III.B节。

(2) 申请人和主要联系人的职务、姓名、地址和电话号码。建议使用主要联系人的电子邮箱。

(3) 对器械治疗或诊断的罕见疾病或病症的描述，最好特别强调器械功能相关疾病或病症的特定方面，以及建议使用器械的适应证[[9]](#footnote-9)以及需要此类治疗的原因。

○ 如果器械治疗或诊断非罕见疾病或病症，则申请人必须证明器械的罕见亚组（见第III.C节）。[[10]](#footnote-10)

(4) 对该器械的描述以及对该器械用于罕见疾病或病症或非罕见疾病或病症的罕见亚组的科学原理的讨论（见第III.D节）。

(5) 证明该器械设计用于治疗或诊断一种罕见疾病或病症的文件，该疾病或病症每年影响的美国患者或出现该疾病或病症的美国患者不超过8000例（见第III.B和III.E节）。需要提供类似文件，以证明美国每年不超过8000例构成非罕见疾病或病症的有效罕见亚组（见第III.C节）。

○ 如果该器械用于诊断目的， [[11]](#footnote-11)包括用于评价患者健康状况的器械，人群文件必须证明，在美国，将接受该器械的疾病或病症诊断的患者每年不超过8000例。 [[12]](#footnote-12)这一人群估计数将包括每年接受诊断器械检测的所有患者，包括所有对疾病或病症检测呈阳性或阴性的患者（见第IIIB.2）。

我们建议申请人在其HUD申请中包括一封附函，其中包含一份声明，要求为罕见疾病或病症或为非罕见疾病或病症指定一个特定的罕见亚组进行HUD指定。对于下面列出的其余信息，我们建议申请人按照以下顺序提供一份目录，带有页码，识别信息：

• 申请人和主要联系人的职务、姓名、地址、电话号码和电子邮箱；

• 对罕见疾病或病症的充分描述或非罕见疾病或病症的罕见亚组的记录；

• 器械使用的建议适应证；

• 器械的充分说明及其建议使用的科学依据；

• 人群估计；

• 参考文献；

• 所有引用参考文献的副本，用跳格隔开；和

• 附录（如适用）。

下面，我们将澄清HUD申请的特定要素，这些要素在过去曾导致申请人产生混淆。特别是，我们关注器械治疗或诊断的疾病或病症、人群估计、罕见亚组、器械描述、科学依据和支持文件。

## A. 对疾病或病症的描述

HUD请求必须包括器械治疗或诊断的罕见疾病或病症的描述，或者罕见亚组的非罕见疾病或病症的描述。 [[13]](#footnote-13)如上所述，就HUD请求而言，一种“罕见疾病或病症”指在美国每年影响或表现在不超过8000例身上的疾病或病症。 [[14]](#footnote-14)对罕见疾病或病症的描述最好侧重于与器械功能相关的疾病或病症的特定方面，以及有助于确定患者人群的信息。

OOPD指定用于罕见疾病或病症（或非罕见疾病或病症的罕见亚组，如第III.C节所述）的器械，而不是用于器械的特定适应证或建议标签。 [[15]](#footnote-15)一般而言，当OOPD为罕见疾病或病症（或罕见亚组）的器械指定HUD时，它将指定该器械供所有患有该罕见疾病或病症（或罕见亚组）的人使用，即使申请人最终可能仅针对该罕见疾病或病症（或罕见亚组）内的部分适应证获得HDE上市批准。 也就是说，无论HUD认定的范围如何，上市批准的范围都由器械上市申请中提交的数据和信息决定。 因此，HUD认定比最终通过HDE批准的器械适应证更广泛的情况并不少见。

例如，在HUD阶段，可指定一种器械用于治疗胎儿膀胱梗阻，而不考虑胎龄，但在HDE阶段，该器械可被批准仅用于治疗胎龄18至32周的胎儿膀胱梗阻，基于HDE上市申请中提交的数据和信息。

在查看HUD请求时，OOPD首先询问器械治疗或诊断的疾病或病症。例如，假设申请人在HUD请求中声明器械用于治疗多发性骨髓瘤。在审查HUD申请后，OOPD将考虑该器械如何治疗或诊断疾病或病症。OOPD可确定该器械实际上不治疗多发性骨髓瘤，而是治疗多发性骨髓瘤的表现，例如，该器械旨在填充多发性骨髓瘤患者的溶骨性病变，但不治疗多发性骨髓瘤本身。

在这个例子中，为了指定目的，OOPD最初可以考虑该器械治疗或诊断为溶骨性病变而不是多发性骨髓瘤的疾病或病症。然后，OOPD可能会要求申办方提供更多信息，以确定多发性骨髓瘤所致的溶骨性病变是否应被视为与其他原因（如骨转移或血管瘤）所致的溶骨性病变不同的“疾病或病症”。表明一种疾病或病症在指定目的上是不同的，通常需要对许多因素进行累积评价，包括：疾病或病症的发病机制；疾病或病症的过程；疾病或病症的预后；以及对治疗的抵抗力。缺乏证据证明多发性骨髓瘤的溶骨性病变应被视为与其他原因的溶解性病变不同的情况，OOPD可考虑由该器械治疗的疾病或病症视为溶骨性病变，不论病因为何，并且可要求申办方提供包括所有原因的溶溶骨性病变患者的人群估计。

如下文所述，识别器械治疗或诊断的适当疾病或病症（例如，多发性骨髓瘤、不论原因的溶出性病变或多发性骨髓瘤所致溶出性病变）对于估计受影响患者人群至关重要。

## B. 人群估计

在寻求HUD认定时，了解疾病患病率和发病率之间的差异非常重要。患病率通常被理解为在给定时间人群中患有某种疾病或病症的患者总数（例如，点患病率）。发病率通常被理解为在特定时间段内，例如每年（例如，年发生率），新诊断出患有某种疾病或病症的患者数量。如1996年HUD命名最终规则序言中所述，FDA在条例中添加了限定短语“每年”（“美国每年不超过8000例”），以澄清其将法定条款解释为年发病率，而不是点患病率。 [[16]](#footnote-16)

HUD申请中受影响人群的估计方法因器械是否用于治疗或诊断目的而异。对于治疗器械，如下文所述，人群估计通常是每年诊断出相关疾病或病症并有资格使用该器械治疗的新患者人数。如下文所述，对于诊断器械，总体估计值通常是每年将使用该器械进行诊断的患者人数，无论检测结果是阳性还是阴性。由于这种差异，每位申请人应在HUD申请中确定器械是否用于治疗或诊断目的。

### B.1 治疗器械

**- 每年被诊断患有该疾病或病症并有资格接受该器械治疗的新患者人数**

如果治疗器械治疗的疾病或病症在美国年发病率不超过8000例，则有资格获得HUD认定。在这种情况下，年发病率通常指每年诊断患有该疾病或病症并有资格使用该器械进行治疗的新患者人数（考虑到该疾病或病症的特点以及该器械的特性）。

以下是治疗器械的年度发病率估计的三个示例，举例说明了器械和相关疾病或病症的特征差异对发病率的影响方式：

**• HUD申请的样本发病率估计，涉及所有诊断为疾病或病症的新患者：**假设提交了HUD申请，用于通过减少呼吸道合并症治疗囊性纤维化患者的器械。该申请的发病率估计通常包括每年诊断为囊性纤维化的所有新患者。

**• HUD申请的样本发病率估计，以减少疾病或病症的爆发：**假设提交了HUD请求，用于通过减少多发性硬化症（MS）发作来治疗多发性硬化症（MS）患者的器械。该请求的发病率估计通常包括每年诊断为MS的所有新患者，无论每个MS患者在给定的一年中可能有多少次突发事件。

**• 初始疾病诊断后，器械治疗的症状可能出现的疾病或病症的HUD申请的样本发病率估计：**假设提交了HUD请求，用于治疗肌萎缩侧索硬化症（ALS）患者呼吸衰竭的器械。如果OOPD确定ALS患者的呼吸衰竭与其他疾病的呼吸衰竭不同，则该请求的发病率估计通常包括在给定年份内发生呼吸衰竭的ALS患者，无论他们何时首次被诊断为ALS。

### B.2 诊断器械

**–每年在美国接受该器械诊断的患者（无论检测结果如何）**

如21 CFR 814.102（a）（5）所述，诊断器械的人群估计数取决于美国每年接受该器械诊断的患者数量。这种计算不仅包括那些对疾病或病症检测呈阳性的人群，还包括那些对疾病或病症检测呈阴性的人群。

每年使用该器械进行诊断的患者人数取决于器械诊断的疾病或病症以及使用情况。例如，根据诊断是否为下列情况，患者的人数将有所不同：（1）用于诊断或筛查人群的初始诊断或筛查试验，（2）用于确认已筛查出该疾病或病症阳性个体的诊断的确认试验，（3）用于帮助患有特定疾病或病症的患者选择或排除特定疗法的*治疗指南*，或（4）用于监测特定疾病或病症进展的监测试验。

以下是各种诊断器械的总体估计示例：

• 可能符合HUD认定的诊断器械的一个例子是识别罕见恶性肿瘤患者特定基因重排的器械。如果每年罕见恶性肿瘤的发生率不超过8000例，那么每年使用该器械进行诊断的患者不超过8000例。因此，该器械可能符合HUD认定的条件。

• 可能符合HUD认定的诊断器械的一个例子是监测特定血液化学或血液学参数（适应证疾病活动）的器械。为了符合HUD认定的资格，每年接受该器械治疗的患者数量不得超过8000名（即，所有被诊断患有该疾病或病症的新患者以及前几年存活下来的患有该疾病或病症的现有患者）。

• 不符合HUD认定条件的诊断器械的一个例子是，在症状出现之前，用于筛查所有新生儿以识别某些严重或威胁生命的情况的器械。即使严重威胁生命的疾病或病症最终影响到美国每年不超过8000例患者，该诊断器械也不符合HUD认定的条件，因为接受筛查测试的新生儿数量将超过每年不超过8000例患者的限制。

• 可能不符合HUD认定条件的诊断器械的一个例子是，用于对出现与罕见疾病或病症有关的某些症状的患者进行筛查的器械，如果所述症状也与非罕见疾病或病症相关，那么该器械可能为不符合HUD认定资格的诊断器械。每年筛查的患者数量将包括所有表现出这些症状的患者；如果该数字超过每年不超过8000例患者的限制，则诊断器械将不符合HUD认定的资格。

### B.3 重复或多次使用的器械

我们意识到一个人每年可能会使用一次以上的器械。用于重复或多次使用的器械可能包括植入多个器官的器械、植入单个器官的多个器械（在给定的一年内同时或顺序），或定期在同一患者身上使用的诊断器械（例如，作为监测测试）。治疗器械的HUD认定取决于在给定年份有资格使用该器械的疾病或疾病的新患者总数，而不是预期在给定年份使用的器械总数。因此，例如，如果有3000例患有特定疾病或病症的个人每年（平均）使用特定器械四次，则该器械仍有资格被认定为HUD。同样，诊断器械的HUD认定取决于在给定年份内接受器械诊断的新患者总数，而不是给定年份内预期使用的器械总数。 [[17]](#footnote-17)

## C. 非罕见疾病或病症的罕见亚组

如果一个器械设计用于治疗或诊断一种非罕见疾病或病症，则只有在申办方能够证明该器械实际上设计用于治疗或诊断发生在美国每年不超过8000例中的“罕见亚组”时，该器械才有资格被认定为HUD。 [[18]](#footnote-18)

“罕见亚组”是一个监管短语，用于描述适合使用器械的非罕见疾病或病症的个体亚组，考虑到该器械的某些固有特征（例如，不良事件概况或作用模式），对此类亚群使用器械是适当，但对患有该疾病或疾病的其余个体使用该器械是不合适的。 [[19]](#footnote-19) 在没有参照相关器械（特别是某些器械的属性，该等属性表明在所述亚群的范围之外、在患有非罕见疾病或病症的其余个体中使用器械在医学上或科学上是不适合的）的情况下，无法考虑临床罕见亚群。在为此目的判断是否存在适当的临床罕见亚群时，需告知的因素包括器械的以下固有属性：

**• 器械的作用机制：**器械的作用机制可能使其在科学上或医学上适合于仅将器械的使用限制在患有非罕见疾病或病症的患者的亚组。基于器械功能，可以合理预期某些靶向治疗仅用于一部分患者。 例如，仅将刚性支架用于治疗非罕见疾病中大脑的某些部位可能是合适的，因为在大脑的其他部位，血管弯曲可能会妨碍支架的充分部署。

**• 不良事件特征：**针对非罕见疾病或病症的器械的不良事件概况可能意味着该器械不应用于治疗所有可采用其他风险较小的疗法治疗的疾病或病症患者。例如，考虑一种可植入的器械，用于治疗一种罕见的疾病或病症，并且已知由于植入过程相关的风险而具有严重的不良事件概况。根据不良事件概况，通过证明仅对药物治疗无效的患者使用该器械在医学上或科学上是合适的，可以为该器械建立一个罕见亚组。严重不良事件可能会妨碍药物治疗未失败的患者使用该器械，因为这些患者可以接受风险较小的治疗。

• **器械的其他临床经验：**从已完成的临床试验中获得或临床文献中发表的器械活动相关信息可用于建立罕见亚组。例如，如果相关数据显示该器械在高级别肿瘤患者亚组中没有显著活性，但有理由预期它可能在低级别肿瘤患者中具有活性，则低级别肿瘤患者可能构成给定疾病或病症中的罕见亚组。

重要的是要理解，罕见亚组并不单指任何医学上可识别或临床上可区分的患有非罕见疾病或疾病的人的亚组。对于HUD认定，器械属性必须排除其在患有非罕见疾病或病症的剩余人员中的使用。通过使该等器械有资格豁免遵守上市前批准申请的有效性要求，HUD认定为将器械上市用于小范围群体提供了便利。[[20]](#footnote-20) 接受此类限制，无需进一步证明（即，引用特征）在科学上或医学上不适合在相关亚组之外使用的器械），将允许人为缩小HUD认定的亚组，并且与HDE规定的目的不一致。在判断是否存在临床罕见亚群时，没有告知的因素包括：

• **临床试验资格：**如果相关亚组仅通过参加特定临床试验的资格来定义，以支持特定的器械使用指征，并且没有科学或医学理由阻止患有相同非罕见疾病或病症的剩余患者使用该器械，则罕见亚组不适用。同样，不符合试验纳入或排除标准的患者也不会自动成为罕见亚组，因为在医学上，在相关亚组之外，评价同一器械是否适用于患有非罕见疾病或病症的剩余患者是合适的。

**• 申办方计划对该器械进行选择性适应证研究：**罕见亚组并不存在，仅仅是因为申办方计划仅针对非罕见疾病或病症中的特定指征研究该器械，而没有合理的理由说明为什么该器械不能用于安全或有效地治疗剩余的非罕见疾病或病症患者。

**• 未满足的医疗需求：**具有未满足医疗需求的非罕见疾病或病症的患者不会自动构成罕见亚组，除非申请人可以根据器械的限制特征证明仅将器械的使用限制在该亚组，如上所述。

**• 当前“护理标准”：**关于当前“护理标准”的意见，因为它涉及对某些个人使用器械，不能作为确定罕见亚组的基础。护理标准将随着新治疗方案的出现而发展，在某些时候，可能会确定在非罕见疾病或疾病的较大人群中使用该器械在医学上或科学上是合适的。

**• 价格：**出于价格考虑，非罕见疾病或病症的罕见亚组不存在。相反，申请人需要根据器械的功能，证明将器械的使用限制在相关亚组内，从而排除在具有相同非罕见疾病或病症的更广泛人群中使用。

## D. 器械说明及其拟议用途的科学依据

### D.1 器械说明

器械说明应包括充分详细的说明，以充分说明所考虑的器械，如器械所有组件的完整清单和说明，并注明相关尺寸、试剂和/或规格。鼓励使用图纸、照片或其他直观方式呈现，以及器械机械和操作方面的说明。

### D.2 科学理由

HUD申请中支持将器械用于罕见疾病或病症，或非罕见疾病或病症的罕见亚组（见第III.C节）的科学依据应包含与器械相关的所有相关非临床、临床和/或原理证明数据（如适用） - 无论数据是阳性、阴性还是不确定性。应注意的是，关于器械是否已根据拟定器械设计规范进行验证和验证的非临床信息是在HDE上市申请（）中审查，而非HUD申请。。

## E. 证明文件

申请人必须提供文件和附加参考资料，以证明该器械用于治疗或诊断美国每年不超过8000例受影响或患病患者的疾病或病症。发生率数据应以美国患者为基础。对于治疗器械，该文件必须证明该疾病或病症的年发病率为每年不超过8000例患者。对于诊断器械，该文件必须证明，在美国每年接受该器械诊断的患者不超过8000例。人群估计见第III.B.1节和第III.B.2节，以及21 CFR 814.102（a）（5）。这方面的权威参考包括“专业医学期刊、教科书、专业医学会论文集或政府统计出版物中的文献引用”21 CFR 814.102（a）（5）。

我们建议在HUD申请中包含人群估计数的所有相关文件，无论数据是支持性、非支持性还是不确定性。如果文献和其他资源不足以记录疾病或病症的年度发生率，申请人应记录获取此类信息的努力，然后通过使用适当的研究、调查、评价和评价方法，提供可信的发生率估计，或咨询相关领域的独立专家。一般而言，为了使专家的估计在这方面被认为具有可信度，至少应咨询相关领域的三名独立专家。每位专家应提供他/她的估计值，以及用于获得该估计值的方法，该器械治疗的疾病或病症的年发生率，或者，如果该器械是诊断器械，则该器械在美国每年将接受诊断的患者数量。人群数量估计见第III.B.1节和第III.B.2节。无论咨询的专家总数如何，都应提供每位专家的咨询结果，无论结果是支持性、非支持性还是不确定性。

单纯声明在美国该疾病的发生率为每年不超过8000例患者或者在美国每年不超过8000例患者将接受该器械的诊断，不足以使器械被认定为HUD。人群数量估计的证据不足可能导致HUD申请批准不通过。21 CFR 814.102（b）（3）（i）。

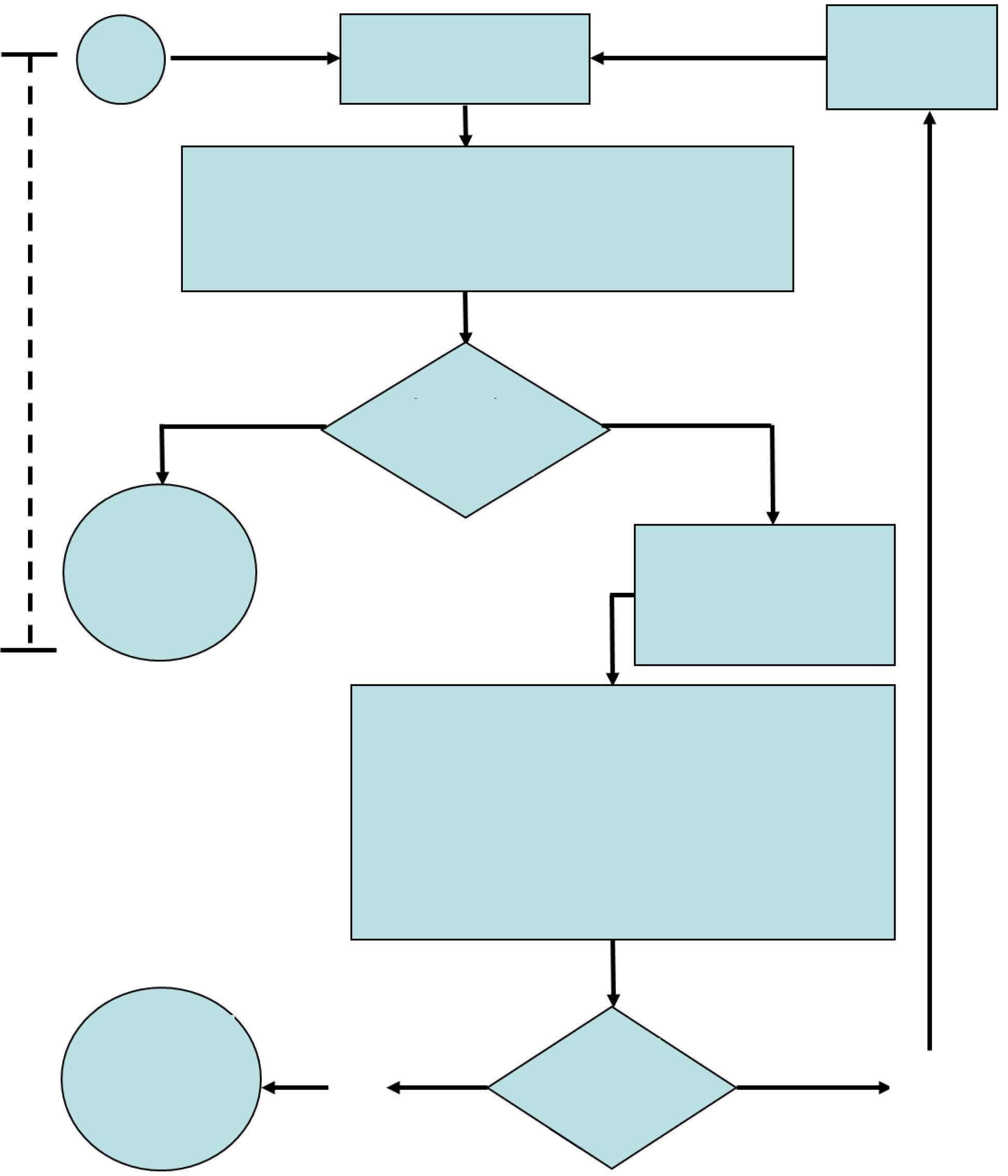
# IV. 儿科注意事项

就HUD申请而言，儿科人群定义为小于22岁的人群（即包括21岁患者）。 [[21]](#footnote-21)一般而言，如果在美国疾病或病症的发生率为不超过8000例或每年不超过8000例受影响或患病，OOPD将为整个人群（即儿童和成人）认定。但是，在每年总人数超过8000例患者的情况下，如果在美国每年受疾病或病症影响的儿童人数不超过8000例，器械可能有资格在儿童人群中被认定为HUD。

# V. HUD决策流程图

“HUD决策流程图”作为快速指南，概述了HUD申请的OOPD审查流程，但不包括HUD申请审查过程中可能出现的其他问题或注意事项，其他问题或注意事项在本指南文件中另有讨论。本指南表明，在审查中，OOPD确定器械治疗或诊断的疾病或病症，评价人群估计，并审查器械的科学原理。OOPD有45天时间审查提交的文件，并向申请人提供正式通信。

**HUD决策流程图**



OOPD收到HUD认定请求

修订HUD指定申请

**开始**

OOPD要求申请人提供额外信息或不批准HUD要求

HUD请求中是否满足指定标准？

申请人决定解决问题？

否

**撤回和/或其他器械上市途径**

否

**HUD认定函5**

是

申请人考虑以下因素：4

• 疾病/病症是否与OOPD确定的 不同

• 是否可以根据器械的特征显示疾病/病症的罕见亚组

• 目标人群的重新计算是否适当或必要

• 是否需要额外的科学依据

OOPD审查和分析：

• 器械治疗/诊断什么疾病/病症，或 疾病/病症的罕见亚组？1

• 目标人群是否每年不超过8000例？2 3

• 该器械的科学原理是否合适？

是

45天审查

1. OOPD指定用于疾病/病症的器械，而不是用于特定适应证

2. 当疾病/病症影响或表现在美国每年不超过8000例的情况下，治疗器械合格

3. 在美国，当接受诊断器械诊断的人数不超过8000例/年时，诊断器械合格

4. 在此期间，申请人可以选择与OOPD就关注的问题进行公开讨论

5. 申请人可在收到HUD认定函后提交HDE上市申请

1. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/humanitarian-device-exemption-hde-program. [↑](#footnote-ref-1)
2. 自1990年以来，HDE条款已多次修订，包括1997年FDA现代化法案（FDAMA）、2007年FDA修订法案（FDAAA）、2012年FDA安全与创新法案（FDASIA）、2016年21世纪医疗法案案（医疗法案案）和2017年FDA再授权法案（FDARA）。《医疗法案》将HUD认定的门槛从“美国不到4000人”提高到“美国不超过8000例” [↑](#footnote-ref-2)
3. 如果您对您的产品是否作为医疗器械受监管有疑问，您应联系联合产品办公室（OCP），邮箱： combination@fda.gov ；电话：301-796-8930。 [↑](#footnote-ref-3)
4. 此外，为了有资格获得HDE批准，申请人必须证明，除了根据HDE规定批准的另一种器械或根据临床试验用器械豁免批准的器械外，没有可用于治疗或诊断疾病或病症的类似器械，并解释为什么在没有HDE批准的情况下，该器械不能提供给患有相关疾病或疾病的人。《FD&C法案》第520（m）节；21 CFR 814.104（b）（2）。 [↑](#footnote-ref-4)
5. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ecopy-program-medical-device-submissions. [↑](#footnote-ref-5)
6. 21 CFR 814.102（b）。 [↑](#footnote-ref-6)
7. 21 CFR 814.104（b）（1）。我们鼓励申请人在提交HDE申请时提交一份认定函的实际副本。 [↑](#footnote-ref-7)
8. 见《FD&C法案》第520（m）（2）（A）节；21 CFR第814.102（A）（5）节。 [↑](#footnote-ref-8)
9. 如本指南其他部分所述，OOPD指定用于罕见疾病或病症或非罕见疾病或病症的罕见亚组的器械，而不是用于特定的适应证或建议的标记。尽管如此，建议的器械适应证与HUD请求相关，以帮助OOPD评价器械治疗或诊断的疾病或病症。 [↑](#footnote-ref-9)
10. FDA在评价HUD和孤儿药物名称申请时使用了相同的术语“罕见亚组”。但是，值得注意的是，国会为HUD命名制定了不同于孤儿药物命名的资格标准。对于HUD认定，一个资格标准是，所述疾病或病症影响美国不超过8000例（“HUD请求中的罕见疾病或病症”），但是，对于孤儿药物指定，其中一个标准是，美国受该疾病或病症影响患者少于200000例（孤儿药物认定请求的“罕见疾病或病症”）。尽管如此，FDA还是使用了相同的术语，“罕见亚组”，用于HUD认定和孤儿药物认定，因为限制原则相同：器械或药物的某些属性或属性排除了其在非罕见疾病或病症的“罕见亚组”之外的使用（例如，产品的不良事件概况、产品的作用机制等）有关HUD请求中罕见亚组的更多信息，请参阅本指南第IIIC。 [↑](#footnote-ref-10)
11. 例如，见21 CFR 809.3（a）（体外诊断产品的定义）。 [↑](#footnote-ref-11)
12. 见21 CFR 814.102（a）（5）。 [↑](#footnote-ref-12)
13. 21 CFR 814.102（a）（3）。 [↑](#footnote-ref-13)
14. 见前注10。 [↑](#footnote-ref-14)
15. 见前注9。 [↑](#footnote-ref-15)
16. 《联邦法规》第66篇第33232条、第33233第（1996年6月26日）。正如FDA在本规则制定中所述，本解释的主要目的是为《FD&C法案》第520（m）节的主要目的服务，以鼓励开发用于治疗或诊断影响小患者人群的疾病或病症的器械。同上。采用点患病率定义将具有更大的限制性，并且不会对此类器械的开发提供更多的激励。同上。请注意，在制定规则时，法定门槛是“在美国每年少于4,00人”法令和条例已经更新，以反映“美国每年不超过8000例”的门槛见82号联邦法规.26348（2017年6月7日）。 [↑](#footnote-ref-16)
17. 见21 CFR 814.126（b）（1）（iii）。 [↑](#footnote-ref-17)
18. 见21 CFR 814.102（a）（3）。 [↑](#footnote-ref-18)
19. 见前注10。 [↑](#footnote-ref-19)
20. HDE不受《FD&C法案》第514节和第515节规定的建立合理有效性保证的要求。参见《FD&C法案》第514、515和520（m）节。 [↑](#footnote-ref-20)
21. 参见《FD&C法案》第520（m）（6）（E）（i）节和《FDA关于儿科医疗器械上市前评价的指南》，获取网址： https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/premarket-assessment-pediatric-medical-devices. [↑](#footnote-ref-21)