**FDA对组合产品的反馈请求**

**行业和FDA工作人员指南**

***指南草案***

**本指南文件仅供征求意见**

应在《联邦公报》刊登通知向公众宣布已发布本草案指南后的60天内提出针对本文件草案的意见和建议。可将电子版意见提交至https://www.regulations.gov。请将书面意见提交至美国食品药品监督管理局文档管理工作人员， 地址为5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852。所提交的意见中必须注明《联邦公报》发布的通知中列示的备案编号。

*如需获取更多副本，请联系：*

*组合产品办公室*

*美国食品药品监督管理局*

*WO32, Hub/Mail Room #5129*

*10903 New Hampshire Avenue*

*Silver Spring, MD 20993*

*（电话）301-796-8930*

*（传真）301-847-8619*

*https://www.fda.gov/combination-products*

如对本文件有任何疑问，请致电301-796-8930或发送电子邮件至melissa.burns@fda.hhs.gov联系组合产品办公室的Melissa Burns。

**美国卫生与公共服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**组合产品办公室（OCP）**

**生物制品评价与研究中心（CBER）**

**药品评价与研究中心（CDER）**

**医疗器械和辐射健康中心（CDRH）**

**2019年12月**

**目录**

[I. 引言 2](#_Toc97897453)

[II. 背景 3](#_Toc97897454)

[A. 什么是组合产品？ 3](#_Toc97897455)

[B. FDA如何审查和监管组合产品？ 4](#_Toc97897456)

[C. 如有初步或一般问题，应该联系谁？ 4](#_Toc97897457)

[III. FDA与组合产品申请人之间交流的最佳实践 5](#_Toc97897458)

[A. 申请人最佳实践 6](#_Toc97897459)

[B. FDA最佳实践 6](#_Toc97897460)

[C. 通过基于申请的机制请求提供组合产品反馈时应包括的信息 7](#_Toc97897461)

[D. 通过CPAM请求提供组合产品反馈时应包括的信息 8](#_Toc97897462)

[IV. 组合产品的可用反馈机制 9](#_Toc97897463)

[A. 基于申请的机制 9](#_Toc97897464)

[B. 组合产品协议会议（CPAM） 10](#_Toc97897465)

[附录1. 器械主导型组合产品的基于申请的机制示例 15](#_Toc97897466)

[附录2. 药物或生物制品主导型组合产品的基于申请的机制示例 16](#_Toc97897467)

**FDA对组合产品的反馈请求**

**行业和FDA工作人员指南**

***本指南草案的定稿将代表美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该方法。如需讨论替代方法，请联系标题页负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。***

# I. 引言

本指南的目的是讨论组合产品申请人1获得FDA关于科学和监管问题的反馈的方式，并描述FDA和申请人就此类主题进行交流时的最佳实践。2此类交流可以通过基于申请的机制（通常是最有效的方法），例如CDRH和CBER使用的预申请过程3和CDER和CBER采用的正式会议4，或通过组合产品协议会议（CPAM）5（如适用）进行。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1  根据21 CFR 3.2中的定义，“申请人”是指向FDA提交或计划提交上市前审查申请的任何人（例如，正在为未来的申请开发组合产品并希望就其组合产品的相关科学或监管问题与FDA进行交流的实体）。在本指南草案中，术语“申请”包括新药临床试验申请（IND）、新药申请（NDA）、简化新药申请（ANDA）、试验用器械豁免（IDE）申请、上市前批准申请（PMA）、上市前通知（510(k)）、人道主义器械豁免（HDE）申请、产品开发计划（PDP）、根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第513(f)(2)节提交的分类申请（创新产品分类及申请）和生物制品许可申请（BLA）。请注意，HDE可能不是组合产品上市的适当途径。如对组合产品HDE途径的可用性有任何疑问，请发送电子邮件至atcombination@fda.gov联系组合产品办公室。

2  关于组合产品上市前审查原则的更多信息，包括如何确定适当类型的申请，请参见《组合产品上市前途径原则：面向行业和FDA工作人员的指南草案》，该草案定稿后将代表FDA目前对该议题的看法。

3  参见《医疗器械申请的反馈和会议申请：Q-申请计划 - 面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南》。

4  参见《FDA与PDUFA产品申请人或申请人之间的正式会议：行业指南草案》、《FDA与BsUFA产品申请人或申请人之间的正式会议：行业指南草案》以及《FDA与复杂产品ANDA申请人根据GDUFA举行的正式会议：行业指南草案》。最终定稿后，此类指南可代表FDA目前关于此类议题的看法。

5  《21世纪治愈法案》（公法第114-255号）（《治愈法案》）修订了《FD&C法案》（21 USC 353(g)）第503(g)节，新增第503(g)(2)(A)节，为组合产品申请人设立了额外会议类型 – CPAM，以解决组合产品上市许可的标准和要求和/或与组合产品有关的其他问题，例如与产品上市后修改有关的要求或现行生产质量管理规范（CGMP）。

本机构按照FDA一直以来的承诺，即提高对组合产品监管考虑因素的清晰度和透明度，并遵循《FD&C法案》第503(g)(8)(C)(vi)节的规定（21 USC 353(g)(8)(C)(vi)，由《治愈法案》第3038节进行补充），发布本指南。第503(g)(8)(C)(vi)节要求FDA发布最终指南以解决以下问题：（1）与开发组合产品的申请人进行的预申请交流的结构化管理流程；（2）确保FDA在预申请交流中的反馈能够代表FDA基于预申请交流期间所提供信息提出的最佳建议的最佳实践；以及（3）CPAM与FDA其他会议类型的关系，CPAM之前应提交哪些信息，以及通过CPAM达成的协议的形式和内容。

# II. 背景

本节讨论了的议题有：组合产品的定义；组合产品分配至“牵头中心”的方法；上市前审查的中心之间的协调；以及有关组合产品问题，与FDA相关负责人取得联系的方式。

## A. 什么是组合产品？

组合产品是指由药物、器械和/或生物制品的任何组合组成的产品。6包含在组合产品中的药物、器械和生物制品被称为组合产品的“组成部分”。

根据21 CFR 3.2(e)，组合产品包括：

● 由两种或两种以上受监管组件（即药物/器械、生物制品/器械、药物/生物制品或药物/器械/生物制品）组成，以物理、化学或其他方式组合或混合，并作为单一实体生产的产品（“单一实体”组合产品，如预充式药物或生物制品注射器或药物洗脱支架）；

● 用单个包装或作为一个整体包装在一起的两种或两种以上独立产品（药物和器械、器械和生物制品、或生物制品和药物）组成的产品（“共同包装”组合产品，例如包含器械和药物的手术或急救套件）；

● 根据研究计划或申报标签，预期仅用于与已获批的单独指定药物、器械或生物制品配合使用的单独包装的药物、器械或生物制品，其中两者都需要实现预期用途、适应症或疗效，且在申报产品获批后，已获批产品的标签需要变更，以反映预期用途、剂型、规格、给药途径的变更或剂量的明显变更（“交叉标签”组合产品，例如预期与特定光激活药物配合使用的发光器械）；以及

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

6  根据《FD&C法案》第503(g)节和21 CFR 3.2(e)的规定，仅包含两种或两种以上*相同*类型的医疗产品的组合*不是*“组合产品”。例如，两种药物组成的单一制剂或多个器械组成的套件不属于组合产品。

• 根据申报标签，仅用于与另一种单独指定的试验用药物、器械或生物制品配合使用的任何单独包装的试验用药物、器械或生物制品，其中两者均需要实现预期用途、适应症或疗效（另一种类型的交叉标签组合产品）。

## B. FDA如何审查和监管组合产品？

将组合产品分配给对该组合产品的上市前审查和监管具有主要管辖权的FDA中心（即“牵头中心”）。根据《FD&C法案》第503(g)(1)节（21 USC 353(g)(1)）的规定，在确定哪个组成部分提供了组合产品的主要作用方式（PMOA）之后，决定将组合产品分配给哪个牵头中心。7例如，如果器械-生物制品组合产品的PMOA由生物制品提供，则负责此生物制品上市前审查的中心将对该组合产品的监管具有主要管辖权。

负责组合产品上市前审查的牵头中心也是上市后监管的牵头中心。无论PMOA归属如何，FDA各部门应进行适当协调，以确保对组合产品进行高效、有效的监管。

## C. 如有初步或一般问题，应该联系谁？

如果不确定产品是组合产品还是组合产品的组成部分，或者哪个中心拥有主要管辖权，可以联系组合产品办公室（OCP）。如果希望FDA就分类和/或中心分配做出具有约束力的决定，可以向OCP提交指定请求（RFD），或者如果希望获得非正式反馈，可以向OCP提交RFD预申请。8

如果知道组合产品的牵头中心（例如，有待决申请），请联系FDA联系人（POC）（参见下文第III.B节），或者，如果还没有FDA POC，请联系牵头中心产品管辖官。9

如果有关于组合产品的中心间合作、组合产品法规、组合产品指南或政策的一般问题，或者在浏览FDA组合产品审查流程时需要帮助，请联系OCP（combination@fda.gov）。10

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

7 组合产品的“主要作用方式”是指“预计会使组合产品产生最大整体预期治疗效果的单一作用方式”。《FD&C法案》第503(g)(1)(C)节（21 USC 353(g)(1)(C)）；另参见21 CFR 3.2(k)（定义“作用方式”）、(m)（定义“主要作用方式”）。

8 参见《如何撰写指定请求（RFD）：行业指南》和《如何编写预指定请求（RFD预申请）：行业指南》；另参见《药品和器械产品分类及其他产品分类问题：面向行业和FDA工作人员的指南》。

9 牵头中心产品管辖官联系方式：CBERProductJurisdiction@fda.hhs.gov、CDERProductJurisdiction@fda.hhs.gov或CDRHProductJurisdiction@fda.hhs.gov。

# III. FDA与组合产品申请人之间交流的最佳实践

组合产品申请人和FDA有共同的目标，即确保组合产品的安全性和有效性，以及确保与其上市前审查和上市后监管的相关监管要求和流程清晰、高效、有效和适当实施。为此，当申请人请求FDA提供对组合产品的反馈时，以下内容是帮助确保FDA和申请人之间有效交流的关键方面：

* 适当的产品标识和处理。应将基于申请机制下的申请和CPAM请求（以下简称“申请/请求”）提交至适当的牵头中心，并由FDA转交给相应中心的工作人员进行审查。如下文第IV.B节所述，CPAM仅适用于组合产品。组合产品申请人必须在CPAM请求中以及在使用基于申请的机制时，注明其产品为组合产品。11
* 及时使用适当的沟通程序。FDA与申请人应及时沟通，此类沟通（会议、书面回复等）应采用FDA指南中规定的机制。
* 明确、稳健的信息共享。申请人与FDA之间的沟通（包括就申请人提交的信息以及FDA提出的问题和信息要求进行的沟通）应明确且足够稳健，以尽量减少对同一问题的重复交流，并使FDA能够及时提供明确的反馈。

以下章节为申请人和FDA提供了针对组合产品的此类交流的最佳实践，无论是基于申请机制还是CPAM请求。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

10 OCP需要协调组合产品的上市前审查；监督向申请人反馈的及时性和一致性；确保牵头中心有主要POC；如需要，协调牵头中心与咨询中心之间的沟通；根据具体情况确保参与审查的各中心出席与申请人的会议；并确保咨询中心就相关法规、指南和政策提供适当建议，并遵循本指南（定稿后）。参见《FD&C法案》第503(g)(8)节（21 USC 353(g)(8)）。

11 《治愈法案》修订了《FD&C法案》第503(g)节，要求申请人寻求组合产品“FDA行动”，以注明产品为组合产品。参见《FD&C法案》第503(g)(8)(C)(v)(I)节（21 USC 503(g)(8)(C)(v)(I)）。本机构认为，CPAM请求在此条款范围内。因此，在CPAM请求中，申请人必须注明其产品为组合产品。此外，即使并非所有通过基于申请的机制请求反馈的申请都需要提交，但本机构仍建议申请人在此类申请中注明其产品为组合产品，以便于组合产品的审查。

## A. 申请人最佳实践

为确保交流高效率且有效果，申请人应：

* 提出明确而适当的问题。在提出的问题中应明确所请求的具体反馈。此外，问题应适合于组合产品的开发阶段。例如，如果组合产品的组成/设计仍在开发中，则提出与全面制造过程控制相关的问题是无用的。
* 提供全面的理由和支持信息。申请/请求中应包含充足的信息，以便FDA无需要求提供重要额外信息即可考虑相关问题并提供反馈（另请参见下文第III.C节以及附录1和附录2中引用的相关指南）。在请求FDA就某一特定问题提供反馈意见时，申请人应提供充足的信息（如适用），说明该问题与组成部分以及整体组合产品的相关性。
* 通过确定的FDA POC进行沟通。申请人应通过指定的POC与FDA沟通。即使当请求的重点问题主要涉及牵头中心专业领域以外的专业知识，也应与已确定的牵头中心内部POC进行沟通，该POC会聘请适当的专家（参见下文第III.B节）。

## B. FDA最佳实践

为了确保FDA对基于申请的机制或CPAM请求的审查高效率且有效果，FDA应：

* 向申请人通知其FDA POC。12一旦按照中心指南和流程受理申请/请求，牵头中心应确保向申请人通知其FDA POC13，该POC在该组合产品申请将被分配的中心内。POC应协调申请人与FDA工作人员之间的沟通，并知悉FDA工作人员与申请人之间的任何沟通的结果。
* 聘请相关专家。牵头中心应根据需要从其他医疗产品中心和OCP聘请合适的专家，以支持对申请/请求的全面审查和反馈。应在审查过程早期聘请此类人员，并邀请其参加相关会议或与申请人的其他交流（如适用）。14如果申请人请求有特定专业知识的参与者（另参见下文第III.C节），FDA通常会酌情（例如，他们拥有与所讨论问题相关的专业知识）邀请此类人员参加会议和其他交流活动。申请人还可以要求OCP参加会议或以其他方式参与组合产品的相关监管事宜（参见《FD&C法案》第503(g)(8)(C)(v)(II)节（21 USC 353(g)(8)(C)(v)(II)））。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

12  根据《FD&C法案》第503(g)(8)(C)(iii)节（21 USC 353(g)(8)(C)(iii)），OCP必须确保主要FDA中心的指定人员是组合产品申请人的主要POC。

13  在CBER和CDER，FDA POC通常是法规项目经理（RPM），在CDRH，FDA POC通常是审查负责人。

* 合并和调整反馈。FDA应根据所提供的信息尽可能对申请/请求中提出的问题提供全面的答复。提供给申请人的反馈应代表FDA目前的观点，并包括所有参与审查申请/请求的FDA中心和小组的相关意见。
* 提供可靠建议。无论采用哪种机制与FDA交流，FDA的反馈都应以书面形式收集，并反映FDA根据现有信息提出的最佳建议。FDA通常不应改变其提供给申请人的反馈，除非有因素（例如新的信息）影响先前提供的反馈的有效性，或法规变化改变了要求。

## C. 通过基于申请的机制请求提供组合产品反馈时应包括的信息

对于基于申请的机制，申请人应参考适用指南（参见附录1和附录2中引用的指南）作为确定提供哪些信息时的主要参考。以下显示的是申请人为组合产品提供的其他信息示例：

* 应注明请求反馈的产品为组合产品（参见《FD&C法案》第503(g)(8)(C)(v)(I)节（21 USC 353(g)(8)(C)(v)(I)）和脚注11）；以及
* 应包含组合产品和组成部分的相关信息，包括：

○ 对于包含器械组成部分的药物或生物制品主导型组合产品，提供器械描述、设计图或其他图像，并注明构成器械的组件。

○ 对于器械主导型组合产品，提供药物和/或生物制品组成部分的化学名称、正式或专有名称（如有）和结构。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

14  参见《工作人员手册指南（SMG）4101，中心间咨询请求过程》中关于组合产品的中心间咨询预期和流程等内容；另参见《SMG 4103，医疗产品中心和组合产品办公室关于组合产品相关法规和指南的参与预期和程序》。

○ 对于器械主导型组合产品，提供药物和/或生物制品组成部分的给药途径和/或剂量信息。

○ 如果组合产品包含申请人希望在其申请文件中交叉引用或依赖的已获批药品的活性成分，应注明已获批产品的申请编号。

○ 如果组合产品的一个组成部分是申请人希望交叉引用的已获得许可或已获批的器械，应注明之前已获得许可或已获批的器械的申请或申请文件编号。

## D. 通过CPAM请求提供组合产品反馈时应包括的信息

对于CPAM请求，申请人应提供以下内容：

* 产品信息。

○ 包括产品名称、整个组合产品和组成部分的描述、适应症声明，以及给药途径和剂量信息（如适用）。

○ 如相关，包括与上文第III.C节中提及的信息相同的组合产品组成部分信息。如前所述，组合产品申请人必须在CPAM请求中注明其产品为组合产品。

* 背景。描述产品开发状态，总结之前与FDA就该产品进行的任何交流（包括申请、基于申请的机制、其他会议、RFD或RFD预申请），并确定拟定的监管途径（如尚未确立）。
* 会议请求。包括请求的沟通形式（即面对面会议、电话会议或书面答复）。总结采用特定沟通方式的原因。如果提议面对面会议或电话会议，应提供三个拟定的会议日期/时间、申请人无法参会的日期和时间以及拟定的议程。
* 一般协议提案。确定申请人希望与FDA协议的具体提案。应尽量按学科（例如药理学/毒理学、药品质量/化学和制造控制（CMC）、工程、人为因素）对提案进行分组。提案应仅限于申请人希望与FDA协议的提案。
* 支持提案的理由和数据。提供充分的理由和数据，以支持FDA对协议提案的审查。适当时按主题组织理由和数据。
* 与会人员。包括申请人组织的计划参与者清单，包括姓名和职务。还应包括顾问和口译员的姓名、职务和所属机构的清单。如果该信息发生变化，应在会议前至少5个工作日进行更新。如果申请人希望邀请特定的FDA工作人员或专家参加会议，则应在CPAM请求中包含该信息。在适当（即，该专家是解决拟议协议所必需的）和可能（即，日程安排允许）的情况下，FDA通常应同意此类请求。

# IV. 组合产品的可用反馈机制

以下章节讨论了申请人可以通过基于申请的机制或CPAM与FDA交流讨论组合产品问题的各种方式。FDA鼓励使用基于申请的机制，因为此类机制通常可提供最高效和有效的方式来获得组合产品申请人可以依赖的反馈。15关于已经有FDA技术指南的议题的具体问题（例如请求说明如何开展FDA指南中描述的试验或根据公认标准开展试验）应通过基于申请的机制来解决。

CPAM可以补充但不应取代基于申请的机制，不得用于解决关于科学或监管问题的争议，此类争议应通过牵头中心的争议解决和/或申诉程序进行审查。16由于在不确定或数据有限的情况下达成协议可能具有挑战性，FDA建议申请人仅在认为已确定组合产品的适应症和设计且可提供充分信息以确保所有相关学科和中心进行有效审查时，才考虑使用CPAM。因此，在考虑CPAM之前，通过基于申请的机制进行交流，为FDA提供评价技术数据或参与科学讨论的机会可能有所帮助。

## A. 基于申请的机制

可用于药物、器械和生物制品的基于申请的与FDA交流机制也可用于组合产品。此类机制通常是与FDA沟通的最高效率且有效果的机制，并且是基于将提交的组合产品申请类型。17

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

15 关于初步和一般问题的联系人，请参见第II.C节。

16 参见《根据GDUFA提交部门级复议申请：行业指南草案》（针对CDER的仿制药办公室，该指南定稿后将代表FDA目前对该议题的看法）、《正式争议解决：部门级以上的申请人申诉：面向行业和审查人员的指南》（适用于CBER和CDER）以及《医疗器械和辐射健康中心申诉流程：面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南》。组合产品申请人可以从牵头中心监察员处获得关于非正式争议解决方式的信息（参见https://www.fda.gov/about-fda/office-chief-scientist/contact- ombudsman-fda）。OCP也可以协助受FDA监管的实体解决其与中心或FDA其他部门之间可能出现的与组合产品上市前审查相关的问题或其他监管问题。协助请求可发送至OCP的邮箱combination@fda.gov。

如上所述，无论请求什么反馈，与FDA的所有交流都应通过组合产品牵头中心，并采用该中心的基于申请的机制进行。例如，如果申请人对器械主导型组合产品的药物部分有一般问题，则通过CDRH进行交流，合适的基于申请的机制是预申请会议流程。18基于申请的机制包括专门的会议类型和用于解决特定请求（例如，器械突破性认定）和产品类型（例如，复杂仿制药）的机会。附录1和2列出了组合产品申请人在获取FDA反馈时使用的常见问题和基于申请的机制示例。

对于基于申请的机制，应按照交流类型的现有流程，向组合产品申请人提供FDA的处理和反馈（参见附录1和2中引用的相关指南；另参见电子申请文件19）。

## B. 组合产品协议会议（CPAM）

CPAM是申请人获得说明和确定性的一种手段（上述基于申请的机制除外），并可用于牵头中心分配明确的组合产品。20

作为对书面CPAM请求的回应，FDA必须：

* 在收到请求后75个日历日内与申请人举行会议；以及
* 以书面形式记录与申请人达成的协议，并将其作为管理记录的一部分。

另参见《FD&C法案》第503(g)(2)(A)(i)和(iii)节（21 USC 353(g)(2)(A)(i)和(iii)）。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

17  虽然对于所有组合产品，基于申请的机制可用，并且通常应该使用，但申请人预计会提交或已经提交每个组成部分的单独上市申请（例如，药物NDA和器械510(k)）的交叉标签组合产品可能提出不同的考虑因素。在提交交叉标签组合产品各组成部分的单独上市申请之前，无论请求什么反馈，与FDA的所有交流都应通过组合产品的牵头中心进行。申请人可能希望与中心（和OCP，如需要）讨论如何以最佳方式确保上市申请审查期间的高效、协调参与（例如，由于组成部分资料提交的相对时间安排）。

18  参见《医疗器械申请的反馈和会议申请：Q-申请计划 - 面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南》。

19 https://www.fda.gov/industry/policiesguidance/links-center-specific-submission-preparation-guidelines。

20 如果FDA认为需要确定PMOA，在FDA确定PMOA之前，申请人不能提出CPAM请求。参见《FD&C法案》第503(g)(2)(A)(i)节（21 USC 353(g)(2)(A)(i)）；另参见第II.C节关于如何获得分类或PMOA确定的内容。

根据第503(g)(2)(A)节达成的任何协议应继续有效，除非：

* FDA和申请人书面同意；或
* 根据法规中规定的某些个体所做的决定（视情况而定）：（1）自达成协议以来发现了对确定是否符合上市标准至关重要的问题，21或（2）基于科学证据或公众健康原因，偏离达成的协议在其他方面是合理的。

参见《FD&C法案》第503(g)(2)(A)(iv)节（21 USC 353(g)(2)(A)(iv)）。

如上文第IV.A节所述，FDA鼓励使用基于申请的机制，因为此类机制通常可提供获得反馈的最高效率且有效果的方式。

**1.** **提交CPAM请求**

CPAM请求应：

* 按照下文表1中所述的流程提交给组合产品牵头中心；
* 在附信中注明申请为“组合产品协议会议请求”；以及
* 提供完整信息，包括上文第III.D节所述内容。

FDA鼓励申请人尽可能将准备考虑的组合产品的相关问题合并到单个CPAM请求中，而不是提交多个CPAM请求。

申请人应遵循表1中描述的申请流程，以确保CPAM请求的适当接收和提交。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

21 第503(g)(2)(A)(iv)节中指出：“任何此类协议均应继续有效，除非—

（I） 部长和申请人或申请人书面同意；或

（II）根据主要FDA中心的审查部门主任或更高级人员与咨询中心和办公室（视情况而定）协商后做出的决定，自达成协议以来，发现了对确定上市许可标准或其他适用标准是否适用于组合产品（根据本法案或《公共健康服务法案》）至关重要的问题，或者基于科学证据或公众健康原因，偏离该协议在其他方面是合理的。

本机构注意到，尽管该条款并未明确提及是否“已满足”上市许可或其他适用标准，这似乎是该法规条款的含义。

**表1.CPAM请求的申请流程22**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **牵头中心** | **组合产品申请类型** | **CPAM请求流程** |
| CBER | IND, NDA, BLA, ANDA | 提交CPAM请求：  ● 以电子方式提交，或提交给CBER文件控制中心；23  ● 向相关审查部门提出CPAM请求；以及  ● 如适用，在附信中注明申请编号。24  注：CPAM包（包括审查所需的所有信息）应与初始请求*一起*提供。 |
| IDE, PMA, 510(k), De Novo, HDE, PDP | 向CBER文件控制中心提交有效的电子副本25。如适用，在附信中注明申请编号。 |
| CDER | IND, NDA, BLA | 提交CPAM请求：  ● 以电子方式提交，或提交给CDER文件控制中心； 23  ● 向相关审查部门提出CPAM请求；以及  ● 如适用，在附信中注明申请编号。24  注：CPAM包（包括审查所需的所有信息）应与初始请求*一起*提供。 |
| ANDA | 提交CPAM请求：  ● 以电子方式提交给CDER新一代协作门户网站。  ● 注明申请（或预分配）编号。24 |
| CDRH | IDE, PMA, 510(k), De Novo, HDE, PDP | 向CDRH文件控制中心提交有效的电子副本25。如适用，在附信中注明申请编号。 |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

22  向牵头中心提交CPAM请求适用于任何组合产品，包括申请人预计会提交或已提交各组成部分单独申请的交叉标签组合产品。

23 参见《以电子格式提交监管申请 - 使用eCTD规范的某些人用药品产品申请和相关申请：行业指南》。

24  如果尚未分配申请编号，请参阅FDA网站上提供的关于预分配申请编号请求的信息，网址为：https://www.fda.gov/drugs/electronic-regulatory-submission-and- review/requesting-pre-assigned-application-number。

25 参见《医疗器械申请的电子副本程序 - 面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南》。

**2.** **FDA对CPAM的回复**

下文概述了CPAM流程步骤：

* 受理CPAM请求。一般情况下CPAM请求会得到批准，除非申请不是针对组合产品或组合产品的PMOA尚未确定（参见《FD&C法案》第503(g)(2)(a)(i)节（21 USC 353(g)(2)(A)(i)）。但是，本机构注意到，采用CPAM解决科学或监管争议不合适，此类争议应通过牵头中心的争议解决和/或申诉程序进行审查。26本机构还注意到，如果申请人的请求中未提供足够的信息，无法进行有意义的讨论或提供反馈，FDA可能无法就申请人的提议达成协议。如果FDA认为另一种会议类型可能更高效、更能清楚地说明，则FDA可能会联系申请人并提议改为该会议类型。FDA会在收到CPAM请求后21个日历日内联系申请人，确认收到，并提供会议时间（如要求）或提供不同意CPAM的实质性依据。
* CPAM交流。如果申请人提交了面对面会议或电话会议的书面请求，并且FDA受理了该请求，则FDA将在收到CPAM请求后75个日历日内安排会议。会议通常持续一小时。FDA可以在会议之前或会议之后联系申请人，要求说明。此外，申请人可以选择提交仅要求书面反馈的请求，或者如果FDA认为仅书面反馈合适，可能会联系申请人。
* 关于CPAM的书面反馈和CPAM协议。FDA会在会议后30个日历日内或在收到请求后75个日历日内（如果未召开会议）向申请人提供书面反馈。FDA的书面反馈应表明，对于申请人寻求FDA同意的每个领域：

○ FDA同意申请人的提议和协议的细节；

○ FDA不同意申请人的提议，以及FDA认为申请人的提议不可接受的具体原因；或者

○ 由于信息不充分或不足，FDA此时无法同意该提议。该回复应包括支持进一步审查申请人提议所需的更多科学数据或其他信息的总结。针对发现的不足/不充分点，如果申请人想要提交信息，可以通过使用基于申请的机制或提交新CPAM请求来提交。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

26  参见《根据GDUFA提交部门级复议申请：行业指南草案》（针对CDER的仿制药办公室，该指南定稿后将代表FDA目前对该议题的看法）、《正式争议解决：部门级以上的申请人申诉：面向行业和审查人员的指南》（适用于CBER和CDER）以及《医疗器械和辐射健康中心申诉流程：面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南》。组合产品申请人可以从牵头中心监察员处获得关于非正式争议解决方式的信息（参见https://www.fda.gov/about-fda/office-chief-scientist/contact- ombudsman-fda）。OCP也可以协助受FDA监管的实体解决其与中心或FDA其他部门之间可能出现的与组合产品上市前审查相关的问题或其他监管问题。协助请求可发送至OCP的邮箱combination@fda.gov。

***3. 通过CPAM达成的协议的有效性***

通过CPAM流程达成的任何协议应继续有效，但如上文第IV.B节中讨论的《FD&C法案》第503(g)(2)(A)(iv)节（21 USC 353(g)(2)(A)(iv)）中所述的有限情况除外。正式协议仅针对特定产品，其前提是申请人不改变协议的基础，例如不遵循商定的临床前或临床方案、对终点进行实质性变更、改变拟定的预期用途或适应症或产品设计，或改变研究计划。申请人后续未遵守的CPAM协议不再有效，但FDA可以考虑其认为适合上市前审查或上市后监管的数据或信息（如适用）。

# 附录1. 器械主导型组合产品的基于申请的机制示例

下表提供了器械主导型组合产品的基于申请的机制示例。无论请求什么反馈，与FDA的所有交流都应通过组合产品的牵头中心进行（例如，对于器械主导型组合产品的交流，无论问题涉及器械、药物和/或生物制品组成部分，还是整个组合产品，都应使用以下基于申请的机制）。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **申请类型** | **问题类型示例** | **基于申请的机制17** |
| 上市前批准申请（PMA）上市前通知（510(k)）  创新产品分类及申请  人道主义器械豁免（HDE）申请  试验用器械豁免（IDE）申请 | 关于产品开发、申请准备或上市后问题的一般问题和反馈请求 | 预申请 - 会议和书面反馈或仅书面反馈27 |
| 讨论用于解决在审查某些类型的器械申请过程中发现的具体缺陷的拟议方法，其中申请目前被搁置（例如，510(k)要求提供更多信息），或者存在与临床研究设计相关的问题 | 提交问题请求 - 会议或书面反馈27 |
| 根据《FD&C法案》第515B节规定的合格标准，请求将器械主导型组合产品认定为突破性器械 | 突破性器械Q-申请认定请求28 |
| 在IDE预申请之前 | *[向CBER申请]*在早期开发阶段对创新试验用产品进行的初步咨询 | INTERACT会议29 |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

27  参见《医疗器械申请的反馈和会议申请：Q-申请计划 - 面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南》。

28  参见《突破性器械计划 - 面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南》。

29  参见针对CBER产品的初步有针对性的产品监管建议（INTERACT）计划：https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/industry-biologics/interact-meetings-initial-targeted-engagement- regulatory-advice-cber-products。

# 附录2. 药物或生物制品主导型组合产品的基于申请的机制示例

下表提供了药物和生物制品主导型组合产品的基于申请的机制示例。无论请求什么反馈，与FDA的所有交流都应通过组合产品牵头中心的基于申请的机制进行（例如，对于药物和生物制品主导型组合产品的交流，无论问题涉及器械、药物和/或生物制品组成部分，还是整个组合产品，都应使用以下基于申请的机制）。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **申请类型** | **问题类型示例** | **基于申请的机制17** |
| PDUFA产品的新药临床试验申请（IND） | 为继续进行产品开发计划（否则会停滞）或为解决重要安全性问题而举行的会议 | A类会议31 |
| 新药申请（NDA）  351(a)生物制品许可申请（BLA）30 | IND、BLA、NDA预申请会议，用于讨论拟议的上市或试验申请的内容和格式 | B类会议31 |
| 关于产品开发或上市后问题或使用生物标志物作为新的替代终点的一般问题和反馈请求 | C类会议31 |
| 某些临床试验、临床研究或动物研究的设计和规模 | 特殊方案评估32 |
|  | 快速通道资格认定、突破性疗法认定或优先审查资格认定 | 认定申请33 |
|  | *[向CBER申请]* 再生医学高级疗法（RMAT）认定 | RMAT认定34 |
| BsUFA产品的IND  351(k) BLA35 | 初步评估仅限于关于根据《PHS法案》第351(k)节获得许可的可行性的一般讨论 | 生物类似药初步咨询36 |
| 为继续进行开发计划（否则会停滞）或为解决重要安全性问题而举行的会议。 | BPD 1类会议36 |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

30  “351(a) BLA”是根据《公共卫生服务（PHS）法案》第351(a)节提交的申报生物制品的许可申请，也称为“独立BLA”。

31  参见《FDA与PDUFA产品申请人或申请人之间的正式会议：行业指南草案》，该草案最终定稿后将代表FDA目前对该议题的看法。

32  参见《特殊方案评估：行业指南》。

33  参见《严重疾病的加速程序 – 药品和生物制品：行业指南》。

34 参见《严重疾病再生医学疗法的加速程序：行业指南》。

35  关于生物类似药的更多信息，请参见：https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-and- interchangeable-products。

36  参见《FDA与BsUFA产品申请人或申请人之间的正式会议：行业指南》。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **申请类型** | **问题类型示例** | **基于申请的机制17** |
|  | 讨论与化学、制造、CMC、研究设计等相关的具体问题。 | BPD 2类会议36 |
| 关于正在进行的生物类似药开发计划的深入数据审查和建议。 | BPD 3类会议36 |
| 完整申请或补充申请的格式和内容。 | BPD 4类会议36 |
| 某些临床试验、临床研究或动物研究的设计和规模 | 特殊方案评估32 |
| 简化新药申请（ANDA） | 关于仿制药产品开发特定要素和某些批准后申请要求的信息 | 标准受控函37 |
| 提交ANDA前的具体科学问题或疑问 | 产品开发会议38（拟用于受《2017年仿制药用户费用修正案》（GDUFA II）39监管的复杂产品） |
| 待提交的ANDA的格式和内容 | 预申请会议38（拟用于受GDUFA II39监管的复杂产品） |
| 申请审查过程中发现的具体问题/缺陷 | 审查周期中期会议38（拟用于受GDUFA II39监管的复杂产品） |
| 在IND预申请（针对INTERACT）或计划但尚未提交NDA之前， | *[向CBER申请]* 在早期开发阶段对创新试验用产品进行的初步咨询 | INTERACT会议40 |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

37  参见《与仿制药开发有关的受控函：行业指南草案》，该草案最终定稿后将代表FDA目前对该议题的看法。

38  参见《FDA与复杂产品ANDA申请人根据GDUFA举行的正式会议：行业指南草案》，该草案最终定稿后，将代表FDA目前对该议题的看法。

39  GDUFA II承诺函对“复杂产品”进行了定义，其中包括复杂药物器械组合产品（例如预充式自动注射器、定量吸入器、缓释注射剂）。并非所有组合产品都被视为复杂产品。

40  参见针对CBER产品的初步有针对性的产品监管建议（INTERACT）计划：https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/industry-biologics/interact-meetings-initial-targeted-engagement- regulatory-advice-cber-products。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **申请类型** | **问题类型示例** | **基于申请的机制17** |
| BLA、ANDA或IND（新兴技术计划） | *[向CDER申请]*在提交监管申请之前，对新产品或生产技术开发和实施的潜在担忧 | 新兴技术计划会议41 |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

41  参见CDER产品新兴技术计划：https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation- and-research/emerging-technology-program。