**医疗器械更安全技术计划**

**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：2021年1月6日**

**文件草案发布日期：2019年9月19日**

如对本文件有关CDRH监管器械的内容有任何疑问，请致电301-796-5550或发送电子邮件至：[SaferTechnologiesProgram@fda.hhs.gov](mailto:SaferTechnologiesProgram@fda.hhs.gov)联系OCEA：临床证据和分析办公室/DCEA1：临床科学和质量部。如对本文件有关CBER监管器械的内容有任何疑问，请致电1-800-835-4709或240-402-8010或发送电子邮件至：[ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)联系CBER的交流、外联和发展办公室（OCCD）。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公共服务部**  **美国食品药品监督管理局**  **医疗器械和辐射健康中心**  **生物制品评价与研究中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至http://www.regulations.gov，供FDA审议。可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部，地址为5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852。所有意见或建议均应注明备案文件编号FDA-2019-D-4048。下次修订或更新本文件时，FDA将考虑实施该意见。

**更多副本**

**CDRH**

更多副本可通过互联网获取。也可以通过电子邮件发送请求至[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)获取本指南的副本。请在申请中注明文件编号19001和指南的完整标题。

**CBER**

可以提交书面申请至如下地址获取本指南的更多副本：生物制品评价与研究中心（CBER），交流、外联和发展办公室（OCOD），地址为10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128, Silver Spring, MD 20993-0002，或致电1-800-835-4709或240-402- 8010，或发送电子邮件至[ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)，或登录网址：<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>。

**目录**

[I. 引言1 1](#_Toc97891549)

[II. 背景 2](#_Toc97891550)

[III. 计划原理 3](#_Toc97891551)

[A. 互动和及时沟通 4](#_Toc97891552)

[B. 审查小组支持 4](#_Toc97891553)

[C. 监管申请的审评 5](#_Toc97891554)

[D. 受益-风险评估和上市前/上市后数据收集的平衡 5](#_Toc97891555)

[E. 高效灵活的临床研究设计 6](#_Toc97891556)

[F. PMA申请的制造考虑因素 8](#_Toc97891557)

[IV. STeP纳入和审查流程的因素 8](#_Toc97891558)

[A. 一般合格因素 8](#_Toc97891559)

[B. 特定合格因素 9](#_Toc97891560)

[C. 评价特定STeP合格因素的考量 9](#_Toc97891561)

[（1） 第一个因素 9](#_Toc97891562)

[（2） 第二个因素 9](#_Toc97891563)

[D. 关于纳入STeP的审评中的其他审议事项 12](#_Toc97891564)

[（1） 监管途径 12](#_Toc97891565)

[（2） 关于纳入STeP的申请时间表 15](#_Toc97891566)

[（3） 多个器械具有相同的预期安全受益 15](#_Toc97891567)

[E. 申请纳入STeP和FDA审评的提交 17](#_Toc97891568)

[F. 计划纳入后退出和取消STeP资格 17](#_Toc97891569)

[V. STeP中器械开发的反馈机制 18](#_Toc97891570)

[A. 加速审评程序讨论 19](#_Toc97891571)

[B. 数据开发计划（DDP） 20](#_Toc97891572)

[C. STeP器械的其他预申请 20](#_Toc97891573)

[D. 定期状态更新 21](#_Toc97891574)

[附录1：说明性示例：请求纳入STeP的Q-申请的建议内容 22](#_Toc97891575)

**医疗器械更安全技术计划**

**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1

FDA正在引进一种新型、自愿性计划，用于某些医疗器械和器械主导的组合产品2，这些产品预计会显著提高当前针对疾病和死亡相关的潜在疾病或症状（发病率和死亡率低于突破性器械计划的规定）的诊疗安全性，例如，可能包括无生命威胁或可逆性疾病的器械。鉴于本文件所述的特定合格因素，如果根据上市前批准申请（PMA）、创新产品分类及申请（或“De Novo申请”）或上市前通知（510(k)）对器械和器械主导的组合产品进行审评，则该器械和器械主导的组合产品符合本计划的要求。根据FDA保护和促进公众健康的法定使命3，FDA认为该“更安全技术计划”或“STeP”通过加快研发、评估和审评可帮助患者更及时地获取这些医疗器械和器械主导的组合产品，同时保留上市前批准、创新产品分类及申请上市许可和510(k)许可的法定标准。FDA已根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）（21 U.S.C.360e-3）第515B节规定的FDA突破性器械计划的原则和特点制定了该计划，并在其指导文件“[突破性器械计划](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breakthrough-devices-program)” 4 （以下简称“突破性器械计划指南文件”）中进一步说明。在资源允许的情况下，FDA计划将突破性器械计划下的类似功能纳入STeP，例如互动和及时沟通、前期参与数据开发计划（DDP）、加速审评程序讨论和高级管理层参与。

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

1 在编写本指南时，本机构咨询了组合产品办公室（OCP）和药物评价与研究中心（CDER）。

2 组合产品定义请参见21 CFR 3.2(e)。在本指南中，器械主导的组合产品是指根据上市前批准申请（PMA）、上市前通知（510(k)）或创新产品分类及申请进行审评的组合产品。

3 《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第1003(b)节。

4[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breakthrough-devices-program.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breakthrough-devices-program)

关于本文件内引用FDA认可共识标准的当前版本，请参见[FDA认可共识标准数据库](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm)。5关于在监管申请中使用共识标准的更多信息，请参见FDA指南《[医疗器械上市前申请中适当使用自愿共识标准](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices)》6和《[生物制品评价与研究中心审查的监管申请中的标准制定和标准使用](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/standards-development-and-use-standards-regulatory-submissions-reviewed-center-biologics-evaluation)》。7

FDA意识到并预计，在本最终指南发布后，其可能需要60天时间开展相关活动，落实这一更安全技术计划。FDA预期不会在这一时期接受纳入更安全技术计划（STeP）的申请。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了该机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

II. 背景

FDA负责确保医疗产品的安全性和有效性以保护和促进公众健康。8同时，其协助提供及时的创新途径，使医疗产品及其使用更加安全有效，由此促进公众健康。9近年来，FDA制定了政策并实施了旨在促进患者获得创新和安全的新诊疗法的新计划。该方法的重要示例便是取代了快速访问路径和优先审评计划的突破性器械计划。突破性器械计划旨在加快开发和审评符合该计划指定标准的特定器械，并治疗危及生命或不可逆转的衰弱性疾病或症状。10

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

5 [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm.](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm)

6 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices) [standards-premarket-submissions-medical-devices.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices)

7 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/standards-development-and-use-standards-regulatory-submissions-reviewed-center-biologics-evaluation.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/standards-development-and-use-standards-regulatory-submissions-reviewed-center-biologics-evaluation)

8 有关CDRH医疗器械安全性愿景的更多信息，请参见《医疗器械安全性行动计划：保护患者，促进公众健康》，可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/about-fda/cdrh-reports/medical-device-safety-action-plan-protecting-patients-promoting-public-health>。

9 参见FDA的“使命”，可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>。

10 指定标准在《FD&C法案》第515B节中进行了定义，并在突破性器械计划指南文件中进行了描述。

FDA意识到，尽管医疗产品给患者带来了巨大的受益，但也存在风险。FDA只允许具有有利受益-风险特征的产品上市。然而，患者可能会因使用医疗产品而经历各种不良事件，包括认定为严重、导致死亡或重伤的事件。11这类事件可能会对患者及其生活质量产生不利影响。安全和创新都是FDA的重要优先处理事项，预计各项的改善都将提高患者的生活质量和健康受益，同时合理保证安全性和有效性。

FDA认为，作为突破性器械计划的补充，不符合突破性器械计划条件但在治疗和/或诊断不太严重的疾病或症状方面具有显著安全优势的医疗器械的进步也可以提供重要的公众健康受益。因此，FDA正在制定STeP，以帮助促进医疗器械的安全创新，并为患者及时提供突破性器械计划条件外的器械，其可能显著改善现有医疗的安全性状态。12FDA认为，安全性的提高直接关系到总体临床受益的提高，还可能帮助患者减少严重不良事件。

III. 计划原理

与突破性器械计划类似，STeP由两个阶段组成。在第一阶段，相关的申请人可通过Q-申请（第IV节和附录1）正式请求纳入STeP。第二阶段包括加快器械开发的行动和后续监管申请文件的审评（如预申请、上市前申请）（第V节）。

以下原则说明了STeP的理念以及FDA计划采取、用于审评纳入该计划的器械的方法。在资源允许的情况下，FDA计划针对STeP，利用突破性器械计划的许多原则，加快开发和审评有可能显著提高安全性的器械。作为该计划的一部分，FDA和申请人应联合确定有效的器械开发路径，以获得符合最小负担方法13，以及符合有关上市前批准、创新产品分类及申请上市许可和510(k)许可的法定标准的FDA上市许可。为了从STeP规定的政策中受益，要代表申请人及时解决所有科学和监管问题的承诺应与FDA的承诺一致。FDA认为，申请人的承诺，连同有效的沟通（如互动审查）和合作，是加快供应安全有效医疗器械的必要条件。

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

11 根据CFR第21篇第803部分的规定，必须向FDA报告的事件类型在FDA指南文件《[制造商的医疗器械报告](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-device-reporting-manufacturers)》中进行了描述。可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-device-reporting-manufacturers>。

12 参见《医疗器械安全性行动计划：保护患者，促进公众健康》，可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/about-fda/cdrh-reports/medical-device-safety-action-plan-protecting-patients-promoting- public-health](https://www.fda.gov/about-fda/cdrh-reports/medical-device-safety-action-plan-protecting-patients-promoting-public-health)。

13 如需了解更多信息，请参见FDA指南《[最小负担规范：概念和原则 - 面向美国食品药品监督管理局工作人员的指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/least-burdensome-provisions-concept-and-principles)》，可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory- information/search-fda-guidance-documents/least-burdensome-provisions-concept-and-principles](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/least-burdensome-provisions-concept-and-principles)。

FDA计划在整个器械开发、评估和审评过程中对资源进行评价，以充分利用FDA的资源，最大限度地发挥STeP的影响。然而，必要时，FDA计划优先将资源用于突破性器械计划，而不是STeP，因为突破性器械计划具备法律强制性。

A. 互动和及时沟通

对于被纳入STeP的器械，FDA计划在器械开发期间以及在Q-申请、试验用器械豁免（IDE）申请、PMA、某些PMA补充材料（即小组追踪补充材料、180天PMA补充材料）、510(k)和/或创新产品分类及申请的整个审评过程中，与申请人进行互动和及时沟通。为促进FDA和申请人之间的协作对话和互动，双方应适时：

* 在提交上述任何一份相关监管申请之前或审评之初，就互动目标和响应时间的可行性达成一致意见；
* 交互使用正在审评和/或修订的文件的红线标注版本，以便就拟议变更进行透明沟通；以及
* 在审评期结束时，利用汇总表、文件和/或FDA信函（如书面反馈、会议纪要）传达一致意见、分歧或未解决问题。

鉴于纳入STeP的器械可能涉及新的科学问题，FDA可能需要与外部专家互动或寻求咨询委员会的建议，以便做出各种监管决策。14在进行此类咨询时，FDA计划遵循[突破性器械计划指南文件](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breakthrough-devices-program)第II.A节中规定的方法。

B. 审查小组支持

对于纳入STeP的器械的监管申请（即上文第III.A节中列出的Q-申请、IDE和上市申请），FDA计划在资源允许的情况下，提供高水平的审评团队进行配合，并增加高级管理层（如办公室主任或代表办公室主任的指定人员）的参与。具体而言，高级管理层计划参与已被纳入STeP的器械监管申请，以确保遵循计划原则，并在分歧点无法迅速解决时支持高效及时地解决争议。

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

14 如需了解更多关于CDRH的信息，请参见FDA指南《[医疗器械咨询委员会会议程序](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/procedures-meetings-medical-devices-advisory-committee)》，可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/procedures-meetings-medical-devices-advisory-committee>。如果CBER寻求咨询委员会对STeP中包含的器械提供意见，CBER将召开血液制品咨询委员会（BPAC）或细胞、组织和基因治疗咨询委员会（CTGTAC）会议。

FDA计划按照本节规定，对STeP中的器械审评团队进行程序原则和功能方面的培训，以便其能够采用新方法应对监管和器械开发挑战。

C. 监管申请的审评

FDA计划提供其他审评资源，用于审评纳入STeP中器械的监管申请，性质类似于突破性器械计划中的优先审评。纳入STeP的器械预计呈现的技术和设计创新，可能引发新型和/或复杂的科学和/或监管问题。FDA认为，由于FDA和申请人之间的前期互动、其他资源的投入、计划原则的应用（第III节）和计划功能的使用（第V节），STeP可使患者比其他情况下更及时地使用这些器械在器械开发过程中解决科学或监管问题。然而，即便经过前期互动，FDA以往在优先审评计划15方面的经验表明，创新产品可能会引发其他科学和监管问题，而这些问题需要在FDA审评上市申请过程中进行更深入审评。因此，与其他相对不属于新型器械的器械相比，纳入STeP的器械的上市申请审评时间可能更长。

鉴于STeP旨在尽快获得解决重要已知安全问题的器械，本计划下器械的申请人可与FDA进行互动16，响应FDA的请求，收集上市前和上市后的数据，并在获得授权的情况下及时销售其器械。这类器械的申请人应承诺在审评过程中尽可能有效地解决所有科学和监管问题。

D. 受益-风险评估和上市前/上市后数据收集的平衡

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

15 FDA于2013年5月17日发布的指南《医疗器械上市前申请的优先审评》实施了《FD&C法案》第515(d)(5)节（在《21世纪治愈法案》颁布之日前生效），该指南仅适用于PMA。由于确保对某些器械进行优先审评对于保障公众健康而言具有潜在的重要性，因此，FDA还将优先审评标准用于器械的其他类型上市前申请。FDA于2017年8月3日撤销了该指南。参见网址：<https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/withdrawn-guidance>。

16 在FDA使用FDA指南文件中的交互式审评程序对上市前申请进行评价期间，FDA已经讨论了解决审评缺陷的时间预期和流程，“医疗器械申请审评期间的沟通类型”（可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/types-communication-during-review-medical-device-submissions>）。一般而言，FDA认为本指南中描述的关于交互式审查的原则和概念可能与申请人和FDA之间根据STeP进行的互动相关。

与所有受PMA或创新产品分类及申请约束的器械一样，纳入STeP、受PMA或创新产品分类及申请约束的器械必须满足在PMA批准或创新产品分类及申请批准时合理保证安全性和有效性的法定标准。在决定是否对任何器械批准PMA或创新产品分类及申请时，FDA按照FDA指南文件中所说明的《[医疗器械上市前批准和创新产品分类及申请中进行受益-风险判定时的审议因素](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-premarket-approval-and-de)》进行受益-风险判定。17作为受益-风险判定的一部分，FDA审议了与器械可能受益和可能风险程度相关的全部证据，包括受益-风险信息的不确定性程度。按照FDA指南文件《[平衡需要上市前批准的器械的上市前和上市后数据收集](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/balancing-premarket-and-postmarket-data-collection-devices-subject-premarket-approval)》18和《[关于医疗器械上市前批准、创新产品分类及申请和人道主义器械豁免中受益-风险判定的不确定性的审议](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-premarket-approval-and-de)》19的说明，FDA计划在适用于某些申请类型的情况下，及时使用上市后数据收集，以促进开发和审评快速有效，并计划在适当的情况下将这类原则应用于STeP中的器械。

当对受上市前通知约束的STeP中的器械进行实质等同性判定时，FDA计划按照FDA指南文件《[510(k)项目：评价上市前通知[510(k)]中的实质等同性](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/510k-program-evaluating-substantial-equivalence-premarket-notifications-510k)》20的说明，遵循适用于受上市前通知约束的所有器械的原则，并适时根据FDA指南文件《[判定具有不同技术特征的上市前通知（510(k)）中的实质等同性时要审议的受益风险因素](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/benefit-risk-factors-consider-when-determining-substantial-equivalence-premarket-notifications-510k)》21中的说明，应用受益风险政策。与根据PMA和创新产品分类及申请途径审查的器械一样，纳入STeP、受上市前通知约束的器械必须在510(k)许可时满足适用的法定标准。

E. 高效灵活的临床研究设计

与所有医疗器械一样，应根据FDA指南文件《[最小负担规范：概念和原则](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/least-burdensome-provisions-concept-and-principles)》22规定的最小负担方法，提供临床数据等有效科学证据支持关于临床受益的特定指示或标记声明。对于STeP中的器械，FDA计划审议可用于支持所提议的指示和/或标记的有效灵活的临床研究设计的建议，比如包含现实世界数据源的设计建议。23

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

17[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when-making-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-premarket-approval-and-de)[benefit-risk-determinations-medical-device-premarket-approval-and-de.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-premarket-approval-and-de)

18[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/balancing-premarket-and-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/balancing-premarket-and-postmarket-data-collection-devices-subject-premarket-approval) [postmarket-data-collection-devices-subject-premarket-approval.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/balancing-premarket-and-postmarket-data-collection-devices-subject-premarket-approval)

19[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/consideration-uncertainty-making-benefit-risk-determinations-medical-device-premarket-approvals-de.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/consideration-uncertainty-making-benefit-risk-determinations-medical-device-premarket-approvals-de)

20[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/510k-program-evaluating-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/510k-program-evaluating-substantial-equivalence-premarket-notifications-510k) [substantial-equivalence-premarket-notifications-510k.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/510k-program-evaluating-substantial-equivalence-premarket-notifications-510k)

21[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/benefit-risk-factors-consider-when-determining-substantial-equivalence-premarket-notifications-510k.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/benefit-risk-factors-consider-when-determining-substantial-equivalence-premarket-notifications-510k)

22[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/least-burdensome-provisions-concept-and-principles.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/least-burdensome-provisions-concept-and-principles)

23 例如，参见指南文件《[使用真实世界证据支持医疗器械的监管决策](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices)》，可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices>。

**F． PMA申请的制造考虑因素**

器械必须符合质量体系法规（《质量体系法规》；《美国联邦法规》第21篇第820部分）24，并且申请人必须在上市前批准申请中提交足够的信息，以便符合《FD&C法案》（21 U.S.C.360e(c)(1)(C)）第515(c)(1)(C)节和21 CFR 814.20(b)(4)(v)的要求。与其他PMA一样，纳入STeP的器械申请人应根据FDA指南《[某些上市前申请审评的质量体系信息](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-system-information-certain-premarket-application-reviews)》25的说明，提交PMA信息。

对于通常需要预批准检查（即PMA）的申请类型，FDA计划在资源允许的情况下，加快对制造和质量体系合规性的审查，对于STeP中的器械，使用与[突破性器械计划指南文件](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breakthrough-devices-program)第II.G节中规定的方法一致的方法。

IV. STeP纳入和审查流程的因素

只有在应申请人的要求并征得FDA的同意，方可纳入STeP。为了申请纳入STeP，相关的申请人应首先评估其是否认为其器械（可能是对现有器械的修改）符合一般合格因素（第IV.A节）和特定计划因素（第IV.B节）。

A. 一般合格因素

为了符合STeP，该器械应通过PMA、创新产品分类及申请或510(k)途径获得上市许可。

如第I节所述，FDA计划审议将器械主导类组合产品纳入STeP。然而，作为纳入STeP的审评流程的一部分，FDA计划评价产品的哪一个组成部分（即器械或药物/生物）正在提供拟定的安全改进，并且仅在审议器械组成部分的安全改进时才审议产品的纳入。

如果FDA确定，如申请人所述，该器械符合此处规定的一般合格因素以及下文确定的两个特定合格因素，则FDA计划将该器械纳入STeP。

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

24 由于同时存在器械和药物/生物成分，器械主导类组合产品要符合不同的当前合格制造要求。参见《美国联邦法规》第21篇第4部分，子部分A；另请参见2013年1月22日《联邦公报》（78 FR 4307）中公布的组合产品当前合格制造规范要求的最终规定。

25 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-system-information-certain-premarket-application-reviews.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/quality-system-information-certain-premarket-application-reviews)

B. 特定合格因素

为了将器械纳入STeP，其应符合下列条件：

1. 由于器械治疗、诊断或预防的疾病或症状的严重性较低，器械不应符合突破性器械计划的要求；以及

2. 器械应通过提供以下一个或多个方面的实质安全性创新，显著改善诊疗的受益-风险状态。

a. 减少已知严重不良事件的发生；

b. 减少已知器械失效模式的发生；

c. 减少已知使用相关危险或使用错误的发生；或

d. 提高另一种器械或干预措施的安全性。

C. 评价特定STeP合格因素的考量

（1） 第一个因素

第IV.B节中的首个特定合格因素描述了STeP中的器械拟解决的疾病或症状的严重性。突破性器械计划的核心原则是，只根据某些法定标准，审议那些诊疗危及生命或不可逆转的衰弱性疾病或症状的器械。26然而，FDA意识到可用医疗产品治疗发病率没有这么高但仍可影响患者健康和生活质量的各种健康状况。及时获得更安全、用于较轻病情的医疗器械对于改善健康状况非常重要，而这类器械正是STeP的重点。具体而言，纳入STeP的器械应针对被视为无生命威胁或可逆性疾病或症状。例如，这些疾病或症状可能会在术后或术后恢复和/或康复期间等短期内对患者的生活质量产生不利影响，或使患者身体虚弱。此外，与这些疾病或症状相关的不良健康后果可能不会显著影响日常功能，和/或可能不会发展为更严重的疾病或症状。

（2） 第二个因素

虽然第一个特定的合格因素考虑了器械拟解决的疾病或症状的严重性，但第二个因素考虑了与已识别疾病或症状的替代方案相比，STeP中的器械如何显著改善诊疗的受益-风险状态。第二个合格因素包含了预期改善对受益-风险状况的重要性、建议的安全创新类型，以及器械是否解决了四种特定安全改善类别中的一种等要素。下面讨论FDA计划如何审议各要素以评价第二个合格因素。

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

26 指定标准在《FD&C法案》第515B节中进行了定义，并在突破性器械计划指南文件中进行了描述。

首先，FDA计划审议该器械可否显著改善与已知的严重不良事件和/或安全问题有关的疾病或症状下的其他替代的诊疗法中受益-风险状态。（例如，通过FDA安全沟通或医疗器械召回中确定，27或以其他方式将其鉴定为具有公众健康重要性的重大安全问题）。FDA计划在特定器械和拟定预期用途的整体受益-风险框架范围内评估安全受益的重要性，同时审议预期患者群体、已识别安全问题的严重性、目标疾病或症状的严重性，以及其他可用的诊疗替代方案。该器械应能在与特定诊疗典型相关的安全问题的普遍性和/或严重性方面做出具有临床意义的改善。FDA预计，安全性改善不应损害该器械的有效性。此外，FDA计划审议安全创新中是否引入了新的严重不良事件或使用性危害这种可能性以及这种可能性对STeP中器械的受益-风险状态的影响。例如，为实现安全性改善而对器械进行的修改也不应增加与器械或其使用相关的不同类型严重不良事件的发生率。FDA预计，纳入STeP的申请将主要集中在，与在美国合法上市的现有医疗器械相比，能够显著提高安全性的医疗器械。FDA还计划审议可以对现有护理标准提供显著的安全性改善的器械，包括FDA批准的药物或生物制品，或其他技术，并考虑将其纳入STeP。

其次，FDA计划审议预期的受益-风险状态的改善是否通过实质性的安全创新实现。实质性安全创新是指包含创新的技术特征或代表技术的创新使用以实现重大安全性改善的创新。创新技术特征的示例可包括表面物理化学性质的变化、材料制造方法的变化（如果这些变化有助于创建新型器械特征），或具有改善后安全状态的新材料的使用。同样，为了本次评价的目的，对现有软件进行重大修改以提供新的安全功能也可被视为技术创新。

一般而言，作为该评价的一部分，FDA还计划审议该器械的操作原理和来自非临床或临床和/或文献分析的初步数据。请求纳入STeP时，通常不需要完整的临床证据数据集。FDA计划根据申请人提交的信息，评价是否存在对该器械的技术和临床成功的合理预期。

最后，FDA通过审议器械是否满足以下四个子部分之一，来审议器械如何获得实现改善后的受益-风险状态。

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

27 关于医疗器械安全信息的收集可通过以下链接获取：<https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-safety>。CBER的安全性和可用性沟通及召回可通过以下链接获取：https:// www. fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics和https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/recalls-biologics。

a. 减少已知严重不良事件的发生

FDA意识到，尽管一些医疗产品不能直接诊疗危及生命的疾病或症状，但其使用可能会导致非常严重的不良事件，包括患者死亡或重伤或重病。这包括导致出现危及生命的症状、残疾或永久性损害的严重伤害或疾病，或为防止永久性损伤或损害而进行的后续治疗或干预。28为了满足该子部分的要求，根据医疗器械的操作原理，医疗器械应能显著减少已知严重不良事件的发生。关于STeP，FDA计划审议由或应由在诊疗后的急性时间段（如数天至数月）内使用医疗产品，或使用与长期（如可能发生在诊疗后的数月或数年内）不良结果相关的医疗产品而导致的严重不良事件。可能符合本部分要求的医疗器械示例包括：

* 针对现有器械基本工作原理、可显著减少或消除严重感染的修改；
* 一种新的、可植入、可显著减少或消除植入相同类型器械后出现的衰弱症状的器械；或
* 一种新的、用于体外诊断、可显著减少或消除与已知干扰现有体外诊断器械性能的新获批药物相关的严重不良事件发生的器械。

b. 减少已知器械失效模式的发生

对于该部分，FDA计划审议试图纳入STeP的医疗器械是否可以减少已知、可能导致严重不良健康后果30（比如患者死亡、危及患者生命、或涉及患者永久或长期伤害）的失效模式29的发生。试图通过该部分纳入STeP的器械正在处理的失效模式不应是假设性的器械失效模式。

c. 减少已知使用相关危险或使用错误的发生

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

28 “重伤”定义请参见21 CFR 803.3(w)。

29 在本指南中，“失效模式”是指“故障发生的方式”，旨在用于可能包括正式的失效模式与影响分析（FMEA）的风险管理框架中。如需了解更多信息，请参见例如IEC 60812：《系统可靠性分析技术 – 失效模式与影响分析（FMEA）程序》和ISO 14971：《医疗器械 – 风险管理对医疗器械的应用》。

30 “严重、有害健康后果”的定义请参见21 CFR 810.2(j)。

医疗器械必须满足其预期用途和使用条件（例如包括预期用户和使用环境）的安全性和有效性的适用法定标准，制造商应将其器械设计成具有减轻使用相关危险或使用错误的特征。通常，与使用相关的危险和使用错误由用户操作器械或与器械交互产生，并不代表器械或组件故障引发的危险或器械设计或材料特性固有的危险。FDA指南文件《[将人为因素和可用性工程应用于医疗器械](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/applying-human-factors-and-usability-engineering-medical-devices)》，31给出了使用相关性危险和使用错误的定义。可能发生导致严重安全问题的使用性危险和使用错误，这可能不仅影响患者，也影响器械用户。除了患者之外，器械用户还可以包括直接参与器械管理和使用的临床医生等。为将器械纳入STeP，FDA计划审议医疗器械、可以减少与器械设计或操作特征相关联的使用性危险或使用错误（而不是使用说明书等与不充分或不明确的标签相关联的使用错误）的实质性安全创新。

d. 提高另一种器械或干预措施的安全性

当评价该子部分时，FDA计划审议该医疗器械是否可以为另一个医疗器械或干预措施提供特定、显著、改善后的安全受益。在某些情况下，这种改善后的安全受益可能源自评价中、作为其他医疗器械附件32纳入STeP的医疗器械。但是，本子部分也适用于非附件的成品器械。例如，如果某器械显著降低了与特定治疗或手术相关的风险，则该器械可能满足本子部分的要求。一些儿科疾病的治疗可能需要在患者的一生中进行多次外科干预，并且可以认为允许一次干预的器械通过避免多次干预的需要显著降低了与该治疗相关的风险。同理，用非侵入性方法替代侵入性采样或侵入性诊断程序的创新可能满足本子部分的要求。

D. 关于纳入STeP的审评中的其他审议事项

（1） 监管途径

如第III.A节所述，作为关于纳入STeP的申请审评流程的一部分，FDA审议计划中的上市途径是PMA、创新产品分类及申请或510(k)。然而，将器械纳入或不纳入STeP并不构成关于适用监管途径或器械分类的正式决定。相反，将器械纳入STeP表明，根据申请中提供的信息和当时已知的其他信息，本机构预计提交PMA（或PMA补充材料）、510(k)或创新产品分类及申请是上市许可的必要因素。当传达将器械纳入或不纳入STeP时，FDA无意规定申请人需提交的器械上市申请的类型。

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

31[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/applying-human-factors-and-usability-engineering-medical-devices.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/applying-human-factors-and-usability-engineering-medical-devices)

32 在FDA题为《[医疗器械附件 - 描述附件和分类途径](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-device-accessories-describing-accessories-and-classification-pathways)》的指南文件中（可登录以下网址获取：https://www.fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-device-accessories-describing-accessories-and-classification-pathways）将医疗器械附件定义为旨在支持、补充和/或增强一个或多个父代器械性能的成品器械。

此外，在特定合格因素2d下，本计划中纳入、旨在提高另一器械安全使用的部分（但不是全部）医疗器械可能是其他器械的附件。将器械纳入STeP并不构成对器械是否为附件或其风险分类的决定。有关FDA如何评价医疗器械是否为附件以及被视为附件的器械分类流程的讨论，请参见FDA指南文件《[医疗器械附件 – 描述附件和分类途径](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-device-accessories-describing-accessories-and-classification-pathways)》33。

STeP的前提是加快那些可以解决与可用诊疗相关的重大安全问题的医疗器械的开发和审查。因此，计划用于STeP器械的安全性改善与诊疗相同疾病或症状的可用技术相关。FDA意识到，与使用其他医疗器械相比，许多最终被纳入STeP的医疗器械可在安全性方面提供改善。对医疗器械进行旨在影响其安全状况和/或缓解已知安全问题的变更，可能需要批准新PMA或PMA补充材料，34新创新产品分类及申请，或新510(k)。35按照FDA指南文件《[决定何时提交现有器械变更的510(k)](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device)》36的说明，FDA预计按照STeP的宗旨对510(k)器械做出、旨在显著影响安全性的变更，需要向FDA提交新上市前申请。510(k)中的实质等同性评价不会因器械纳入STeP而受到影响。然而，与未修改版本或其他声明相比，拟议的修改可能会出现不同的安全性或有效性问题。如果无法通过510(k)流程37找到实质等同器械，申请人可以选择通过PMA或创新产品分类及申请38进行上市。

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

33 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-device-accessories-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-device-accessories-describing-accessories-and-classification-pathways) [describing-accessories-and-classification-pathways.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-device-accessories-describing-accessories-and-classification-pathways)

34 21 CFR 814.39中描述了确定对合法上市的PMA器械进行器械设计或制造变更时需要何种类型的应用机制的标准，并在标题为《[需申请上市前批准（PMA）的器械改良 - PMA补充申请的决策制定依据](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/modifications-devices-subject-premarket-approval-pma-pma-supplement-decision-making-process)》的FDA指南文件中进行了详细说明。可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/modifications-devices-subject-premarket-approval-pma-pma-supplement-decision-making- process](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/modifications-devices-subject-premarket-approval-pma-pma-supplement-decision-making-process)。

35参见FDA指南《[决定何时提交现有器械变更的510(k)](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device)》，可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change- existing-device](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device)。

36[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device)

37FDA对510(k)申请中的实质等同性进行评价的框架，请参见指南文件《[510(k)项目：上市前通知[510(k)]中的实质等同性评价](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/510k-program-evaluating-substantial-equivalence-premarket-notifications-510k)》，可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/510k-program-evaluating-substantial-equivalence-premarket-notifications-510k>。

38 另参见网址：<https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions/premarket-approval-pma>和《[创新产品分类及申请过程（III类器械自动认定评价）](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/de-novo-classification-process-evaluation-automatic-class-iii-designation)》”，可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/de-novo-classification-process-evaluation-automatic-class-iii-designation>。

将修改后的器械纳入本计划不会影响制造商在任何召回或纠正方面的义务或责任（例如21 CFR 806下关于报告的要求）。请参见FDA指南文件《[医疗器械召回和医疗器械增强的区分](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/distinguishing-medical-device-recalls-medical-device-enhancements)》，该文件提供了此类器械变更的其他审议事项。39

最后，参与STeP不会改变或影响适用于医疗器械的法定和监管性要求。FDA对关于STeP纳入计划的申请评价仅限于该产品是否符合本文规定的合格因素。因此，纳入该计划不应被解读为关于该医疗器械或任何其他医疗产品相对或绝对安全性或有效性的决议。相反，随着器械开发和审评的开展，该计划提供了与FDA进行前期互动和定期互动的机会。当将器械纳入STeP时，可用信息表明，该器械可通过实质安全性创新显著改善诊疗的受益-风险状态。按照以上说明，FDA计划加快器械的开发和审评，以便及时向患者提供潜在的安全创新。根据STeP，器械未被指定为、视为或以其他方式归类为“安全”或“更安全”技术。与根据PMA、创新产品分类及申请或510(k)接受审查的所有医疗器械一样，FDA应确定STeP中的器械是否符合适用的法定安全性和有效性标准，以便在与上市申请一起提交的器械拟议标签中规定、推荐或建议的条件下使用。40

（2） 关于纳入STeP的申请时间表

理想情况下，申请人应在FDA收到该器械的上市申请之前提交一份纳入更安全技术计划的请求。此外，FDA可能在提交上市申请资料之时或之后，审议纳入更安全技术计划的请求。然而，应注意的是，在审评上市申请资料期间纳入更安全技术计划的器械，如同在开发过程前期请求纳入本计划的器械一样，可能无法从计划功能中受益。

（3） 多个器械具有相同的预期安全受益

FDA可能会将多个器械纳入STeP，以解决相同的安全问题或获取改善。因此，针对旨在解决同一安全问题的多个器械申请可能会同时被搁置。

FDA建议，每个纳入STeP的申请仅限于单个旨在解决重大安全问题的器械。

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

39[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/distinguishing-medical-device-recalls-medical-device-enhancements.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/distinguishing-medical-device-recalls-medical-device-enhancements)

40参见FDA指南文件《[符合FDA规定标签的医疗产品沟通 – 问答](file://fda.gov/wodc/CDRH/Users02/Linh.Luong/Reg%20Advisor/Guidance%20Documents/STeP%20final%20guidance/7%20-%20From%20OCC/To%20Shelby%20-%209112020/Medical%20Product%20Communications%20That%20Are%20Consistent%20With%20the%20FDA-Required%20Labeling%20%E2%80%93%20Questions%20and%20Answers)》，可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-product-communications-are-consistent-fda-required-labeling-questions-and-answers>。

E. 申请纳入STeP和FDA审评的提交

应按照FDA指南文件《[医疗器械申请反馈和会议请求：Q-申请](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)计划》（以下简称《Q-申请指南》），使用Q-申请流程，提交关于纳入STeP的申请。41应向CDRH或CBER的文件控制中心（如适用）发送计划纳入申请，以便对器械进行监管。42拟申请纳入STeP的申请人应按照[**附录1：关于纳入STeP申请的示例**](#_bookmark0)，提交包含建议信息的Q-申请包。纳入申请应是Q-申请中包含的唯一请求。STeP纳入申请之外的器械反馈请求应单独提交。此外，如果申请人请求纳入STeP的同时还有其他未解决的反馈请求，其可能希望在FDA接受或拒绝将器械纳入STeP后再审议其他的问题，因为FDA的反馈中可能包括额外的STeP计划特征。另外要注意的是，在提交上市申请或IDE申请时，不要同时提交关于纳入STeP的申请。

FDA计划在收到纳入申请后60个日历日内接受或拒绝将器械纳入STeP。一般而言，FDA会在30个日历日内就是否需要提供评审申请所需的额外信息与申请人进行互动。额外信息的请求不会暂停STeP的纳入申请，FDA也无意在互动过程中为获取额外信息而暂停60天的审评窗口期。申请人应在关于额外信息的要求中规定的时间范围内，提交Q-申请的补充。在FDA审评过程中，当申请人在场并对FDA的要求做出回应时，这非常有帮助。FDA计划使用电子邮件或电话43等通讯工具与申请人进行互动。如果FDA未及时收到评价STeP请求所需的额外信息，则可能导致拒绝STeP纳入请求。

F. 计划纳入后退出和取消STeP资格

申请人可随时请求退出STeP。应以书面形式向FDA提交此类申请，以作为认定申请获得批准的Q-申请的撤销修改函。

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

41[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)

42 参见FDA指南文件《[医疗器械申请的电子副本程序](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ecopy-program-medical-device-submissions)》，可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ecopy-program-medical-device- submissions](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ecopy-program-medical-device-submissions)。

43 有关与CBER电子邮件沟通的其他信息，请参见“[SOPP 8119：使用电子邮件进行监管沟通](https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ProceduresSOPPs/ucm109645.htm)”，可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ProceduresSOPPs/ucm1 09645.htm](https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ProceduresSOPPs/ucm1%2009645.htm)。CBER将允许使用传真。

FDA不会基于另外一个获得PMA批准、创新产品分类及申请批准或获得510(K)批准解决相同安全问题的STeP器械而取消该器械进一步参与STeP的资格。44但是，如果FDA判定以下情况，可在向申请人发出书面通知后随时取消器械进一步参与STeP的资格：

* 由于其他原因，根据可用信息，该器械不再符合STeP的要求；或
* 为支持将其纳入STeP的申请而提交的信息，包括但不限于要求将其纳入STeP或任何相关上市前申请的Q-申请，包含对重要事实的不真实陈述或遗漏的重要信息，包括与数据收集有关的虚假陈述。

V. STeP中器械开发的反馈机制

为了用互动和快速方法促进器械开发，以及获得类似于突破性计划指定的功能，在资源允许的情况下，FDA计划为被纳入STeP器械的申请人提供一些自愿性选项，以便在器械开发过程中与FDA进行前期和定期互动。若申请人希望获得关于被纳入STeP的器械的反馈，其可以从以下A-C节中选择一个或多个选项，并参考请求，通过Q-申请流程将其提交给FDA作为“STeP互动申请”。不强制使用此类选项。

STeP的可用选项包括（1）加速审评程序讨论（参见第V.A节）和（2）审查数据开发计划（DDP）（参见第V.B节）。本机构将此类选项视为预申请的子集。在提交关于将器械纳入STeP的反馈申请时，申请人应说明其是否请求此类特殊计划功能中任意一种，以便于加速审评。此外，被纳入STeP的器械的申请人也可以选择通过器械可用机制请求FDA进行反馈。例如，可以提交传统的预申请文件，其范围与通过Q-申请计划收到的典型反馈请求更一致（第V.C节）。FDA计划遵循[突破性器械计划](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breakthrough-devices-program)指导文件第IV.节规定的此类可选反馈机制的方法和审评程序。

本节中所述的关于STeP器械的FDA反馈的监管机制也可用于纳入该计划的器械主导类组合产品。然而，需要注意的是，这些产品可能会带来其他的科学挑战，从而影响FDA提供的反馈。如果需要其他不同中心提供知识来交互式审评复杂的科学问题，那么可能需要更多的时间进行解决。当CDRH或CBER收到已被纳入STeP的器械主导类组合产品的Q-申请、IDE或上市申请时，CDRH或CBER计划将签收情况告知咨询中心。此外，咨询中心的合适审评人员应参加相关会议，以确保整个组合产品审评团队了解讨论的问题，并根据需要参与审评。45

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

44 本政策符合《FD&C法案》（21 U.S.C.360e-3(d)(3)）第515B(d)(3)节规定的突破性器械计划的要求。

45 虽然主要中心是组合产品申请人的主要联络点，但OCP可以参加会议或根据要求参与这些产品的监管事务（参见《FD&C法案》第503(g)(8)节，21 U.S.C.353(g)(8)）。有关组合产品和OCP的更多信息，请参见OCP网页：<https://www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm>。

申请人应意识到，即使FDA可能已经在加速审评程序讨论中对申请人的方案/计划进行了审查，但这并不保证FDA将批准、同意或准许将来提交的申请。在将所有信息作为一个整体进行审查和考虑后，FDA在未来提交的审查过程中可能会提出其他问题。尽管加速审评程序讨论对于FDA或申请人而言并不是决定性的或具有约束力，但是，FDA会根据在预申请中提交的信息和当时已知的其他信息提供最佳建议。

作为加速审评程序讨论的一部分，或通过预申请过程，FDA拟议不会更改FDA在回应DDP请求时提供的反馈，如果未来的IDE或上市申请中提交的信息与反馈请求中提供的信息一致，并且未来申请中的数据未提出任何对安全性或有效性产生实质性影响的重要新问题。FDA拟议对其反馈意见进行修改仅限于以下情况：FDA认为先前提供的反馈意见不足以充分解决重大新问题（此类问题与提供反馈意见后确定产品的安全性或有效性密切相关）。例如，如果出现新的科学研究结果，表明存在对FDA之前建议造成影响的新风险或已知风险的频率增加，或者如果出现对FDA之前建议造成影响的新公众健康问题，则FDA可以对之前的反馈意见进行修改。此外，咨询中心的相关审评人员应参加相关会议，以确保整个组合产品审评团队了解讨论的问题，并根据需要参与审评。

A. 加速审评程序讨论

为了支持需要及时解决非临床或临床评价问题的申请人，FDA提供了“加速审评程序”讨论，目的是在规定的时间范围内（例如45天）就特定主题达成共识，FDA计划在资源允许的情况下加快传统预申请46的审评时限。加速审评程序讨论的互动次数和形式可能因项目需求而有所不同，应由申请人和FDA事先确定。FDA建议申请人将加速审评程序请求的内容限定为一个一般性议题（例如动物研究方案）和相关具体目标。

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

46 在FDA指南文件《医疗器械申请的反馈请求和会议：Q-申请计划》中描述了预申请的审评时限，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program。

在开放加速审评程序审查期间，FDA建议申请人将会议纪要草案通过电子邮件发送给FDA，以征求意见并纳入加速审评程序申请的管理记录中。在加速审评程序讨论结束后，申请人还可以向FDA提交一份正式的会议纪要Q-申请修订，以便FDA对在整个加速审评程序中召开的所有电话会议和/或面对面会议进行审评。为提交正式的Q-申请修订会议纪要，申请人应使用[Q-申请指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)中描述的流程。在审查正式的Q-申请修订的会议纪要时，FDA拟议遵守为Q-申请计划下的其他会议制定的时间表和程序。

与一般开展加速审评程序讨论有关的其他信息和示例格式请参见[突破性器械计划指南文件](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breakthrough-devices-program)第IV.A节。

B. 数据开发计划（DDP）

STeP器械的申请人可就DDP审评事宜，请求与FDA协调。DDP是一种可选的高级文件，旨在通过概述整个产品生命周期的数据收集预期，帮助确保可预测、高效、透明和及时的器械评估和审查。DDP可能包括临床评估策略和/或非临床测试方法，以及需要FDA审评的评估结果的预计提交时间（例如用于关键研究的IDE申请）。尽管提交DDP的最佳时间因器械而异，但在纳入STeP后尽快与FDA展开DDP讨论会可能是最有益的。有关DDP的更多信息，请参见[突破性器械计划指南文件](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breakthrough-devices-program)第IV.B节和附录2。FDA鼓励申请人考虑进行所需的非临床试验，以支持对开发前期的器械进行监管性审评，并与FDA讨论计划中的方法。此外，纳入STeP器械的申请人可在其DDP中提供建议，以评估用来平衡PMA上市前和上市后收集的数据量的安全性改善措施的临床影响。

FDA对DDP的审评可以采用与上述加速审评程序讨论类似的模式，并且与加速审评程序讨论一样，无需接受审评。一般而言，在资源允许的情况下，FDA预计将在比传统预申请更短的时间内提供关于DDP的反馈。

C. STeP器械的其他预申请

FDA意识到，对于被纳入STeP的器械而言，一些申请人可能希望在单次预申请中与FDA就更广泛的主题进行交流，而不是在上述第V.A和B.节中列出的选项之一中进行讨论。对于这些请求，申请人可以按照[Q-申请指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)的规定提交预申请，并规定适用于STeP所接受的器械。审评小组应与申请人共同制定适宜的反馈时间表，在资源允许的情况下，该时间表要尽可能比传统预申请47的审评时间表短。

## \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

## 47 在FDA指南文件《医疗器械申请的反馈请求：Q-申请计划》中描述了预申请的审评时限，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program。

D. 定期状态更新

FDA和被纳入STeP的器械申请人可同意在向本机构提交正式监管申请之外定期（例如资源允许情况下，每两个月一次）进行状态更新。通过此类互动，FDA和申请人可以讨论项目的总体进展（例如计划上市申请的时限）以及后续步骤或计划，以便将来进行讨论。定期状态更新使得可以对项目有一个比较清晰的了解，并提供了发现潜在障碍的机会，而加快审评程序讨论则提供了一个机会来获取详细的反馈意见，以便实现申请人的特定目标。有关状态更新的更多信息，请参见[突破性器械计划指南文件](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breakthrough-devices-program)的第IV.E节。

# 

附录1：说明性示例：请求纳入STeP的Q-申请的建议内容

本附录规定了请求纳入STeP的Q-申请中应包含的建议信息。

### 背景信息

*器械描述*：本节应提供器械或器械主导类组合产品（包括器械、药物和/或生物成分）的概述，包括已知情况下的操作原理和与临床功能相关的特性。如适当，本机构也鼓励提供图片或工程示意图。

*预期安全性改善*：本节应明确描述器械预期解决的安全性问题，并提供安全性问题相关不良事件严重性的依据。此外，申请人应描述器械的任何技术进步或旨在提高安全性的特征。

*适用范围*：本节应介绍申请人建议的适用范围。如果申请人计划纳入与安全性改善相关的特定声明，也应纳入这些声明。

*监管历史*：本部分应详细说明FDA以往互动和申请的历史，包括收到的反馈意见和对该反馈意见的解决方案（如适用）。所有临床试验用器械豁免申请、513(g)48申请和Q-申请的编号均应包括在内。如果向OCP提交了产品的指定申请（RFD）或预指定申请，则此类信息也需纳入。

**符合一般合格因素的解释**

*什么是拟议上市申请？*

* *PMA;*
* *创新产品分类及申请；或*
* *510(k)。*

本节应讨论申请人计划提交的器械上市申请，包括选择依据。仅能选择一种类型的申请。

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

48 参见FDA指南《[FDA和行业规程](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-and-industry-procedures-section-513g-requests-information-under-federal-food-drug-and-cosmetic)》，[第513(g)节](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-and-industry-procedures-section-513g-requests-information-under-federal-food-drug-and-cosmetic)《[联邦食品、药品和化妆品法案的信息获取请求](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-and-industry-procedures-section-513g-requests-information-under-federal-food-drug-and-cosmetic)》，可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-and-industry-procedures-section-513g-requests-information-under-federal-food-drug-and- cosmetic](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-and-industry-procedures-section-513g-requests-information-under-federal-food-drug-and-%20cosmetic)。

**符合STeP具体合格因素的解释**

*合格因素1：由于器械治疗、诊断或预防的疾病或症状的严重性较低，试图纳入STeP的器械不应符合突破性器械计划的要求；*

本部分对申报器械和适用范围如何符合第一个认定标准进行了讨论。

*合格性因素2：可合理预期，寻求纳入STeP的器械可通过提供以下一项或多项的实质性安全性创新显著改善治疗或诊断的受益-风险特征：*

*a. 减少已知严重不良事件的发生；*

*b. 减少已知器械失效模式的发生；*

*c. 减少已知使用相关危险或使用错误的发生；或*

*d.*  *提高另一种器械或干预措施的安全性。*

本节应讨论申报器械和适用范围符合合格因素2的哪些子部分。请注意，因素2的多个子部分可能适用；但是，如果其他合格因素得到满足，则仅满足其中一个子部分仍支持纳入STeP。对于确定为符合合格因素2的每个子部分，关于如何符合该子部分的讨论应纳入STeP的要求中。