“21世纪治愈法案”（治愈法）于2016年12月13日签署成法，其修正了“联邦食品、药品和化妆品法案”的若干条款。本指南于“治愈法”颁布之前制定和发布，因此，本指南的某些部分可能不再适用。FDA正在评估如何修改本指南，以便其能代表本机构目前对此主题的思考。有关更多信息，请联系[CDRH-Cures@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Cures@fda.hhs.gov)。

**快速审查用于致命性或不可逆衰竭性疾病或病症的未满足医疗需求的上市前批准和医疗器械再次申请**

**行业和食品药品监督管理局工作人员指南**

### 文档于2015年4月13日发布。

### 本文档草案于2014年4月23日发布。

针对本文档的CDRH监管器械问题，请致电中心主任办公室，电话：301-796-5900。针对本文档的CBER监管器械问题，请致电CBER，交流、外联和开发办公室（OCOD），电话：1-800-835-4709或240-402-7800。

#### CDRH logoCDRH logo美国卫生和人类服务署

#### 食品药品监督管理局

#### 器械和放射卫生中心

#### 生物制剂评价与研究中心

**引言**

**公共评论**

为便于本机构收集评论和建议，电子评论和建议可随时提交至[http: //www.regulations.gov](http://www.regulations.gov/)。[书面评论请提交至食品药品监督管理局案卷管理科](http://www.regulations.gov/)，5630 Fishers Lane, Rm 1061，（HFA-305），Rockville，MD 20852。请使用案卷编号FDA-2014-D-0363注明所有评论。

再次进行文件修订或更新之前，本机构可能不会针对评论采取行动。

**其他副本**

#### CDRH

其他副本可从互联网获得，网址：[http: //www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm)。[htm.您还可以发送电子邮件到](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm)[CDRH- Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)，索取本指南的电子副本。[请使用文档编号1833来注明您所要求获得的指南。](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)

#### CBER

其他副本可从互联网获得，网址：[http: //www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformatio n/Guidances/default.htm](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm) ，或可通过将书面请求提交至以下地址获得：

生物制剂评价和研究中心

交流，外联与开发办公室（OCOD）

10903 New Hampshire Ave.

Bldg. 71, Rm.3128

Silver Spring, MD 20993-0002

您还可以致电1-800-835-4709或240-402-7800或通过发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov，索取本指南副本。

**目录**

[A. 引言 4](#_Toc498643257)

[II. 背景 6](#_Toc498643258)

[创新路径 6](#_Toc498643259)

[上市后数据对受PMA监管的EAP器械的作用 6](#_Toc498643260)

[III. 快速审查路径 9](#_Toc498643261)

[A. 快速审查路径的指定标准 12](#_Toc498643262)

[B. 快速审查路径的特征 18](#_Toc498643263)

[C. 在快速审查路径中测定受PMA监管的EAP器械的收益-风险 20](#_Toc498643264)

[D. 可能支持批准受PMA监管的EAP器械的临床证据类型 21](#_Toc498643265)

[E. 受PMA监管的EAP器械的制造考虑因素 31](#_Toc498643266)

[F. 受PMA监管的EAP器械的批准条件 32](#_Toc498643267)

[G. 受PMA监管的EAP器械的上市后行动 34](#_Toc498643268)

[H. 项目评价 37](#_Toc498643269)

**快速审查用于致命性或不可逆衰竭性疾病或病症的未满足医疗需求的上市前批准和医疗器械再次申请**

**行业和食品药品监督管理局工作人员指南**

***本指南代表食品药品监督管理局（FDA）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。如果您想讨论另一种方法，请联系FDA负责实施本指南的人员。如果您无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的适当号码。***

# 引言

食品药品监督管理局（FDA或本机构）正在引入一项新的自愿项目，此计划针对某些可能解决致命性或不可逆衰竭性疾病或病症的未满足医疗需求，并受上市前批准申请（PMA）或*再次申请请求*监管的医疗器械。FDA认为，项目“致命性或不可逆衰竭性疾病或病症的未满足医疗需求的快速审查路径”（“快速审查路径”或“EAP”）将加速医疗器械的开发、评估和审查，同时保持上市前批准[[1]](#footnote-1)的法定标准（即合理保证安全性和有效性）以及同意*再次申请请求[[2]](#footnote-2)*的法定标准与本机构保护和促进公共卫生的法定使命一致，从而有助于患者及时获得此类医疗器械。

在某些情况下，为尽早获得医疗器械，患者可能愿意承担更高风险。对于没有针对其病症的治疗的患者或面临严重或致命性病症的患者，可能尤其如此。FDA必须确保在快速审查医疗器械时，FDA可以确保器械安全有效。如果适用，与传统上市前审查路径相比，减少上市前数据要求，同时增加PMA器械的上市后要求可以帮助FDA尽快将医疗器械提供给患者。适用于此路径的器械包括新器械和寻找新适应症，或者其更改或修改可能显著影响器械安全性和有效性的现有器械【21 CFR 807.81 (a) (3) (1)】。

为实施此EAP项目，如果资源允许，FDA打算在器械开发期间进行更多互动交流，并使研究性器械豁免（IDE）、PMA申请和*再次申请请求*的审查更具互动性。此外，在制定特定于器械的数据开发计划（“数据开发计划”）时，FDA打算与申办方进行交互式合作。数据开发计划应概述申办方打算收集用于支持器械审批的所有数据，[[3]](#footnote-3)包括将在上市前和上市后收集的数据。

FDA的EAP项目包含CDRH创新路径的特征，其中，此路径于2011年试行，旨在促进开发和加速审查突破性技术。[[4]](#footnote-4)此外，EAP项目部分依赖于FDA对药品评价和研究中心（CDER）和生物制剂评价和研究中心（CBER）项目的经验，其中，此项目旨在促进和加快新药开发和审查，以解决治疗严重或致命性病症的未满足医疗需求（“FDA药品加速项目”）。[[5]](#footnote-5)尽管EAP项目包含了药物加速计划的一些特征，但其是独立的不同项目，已针对器械调整，且旨在进一步加快某些安全有效医疗器械的可用性，以便解决未满足公共卫生需求。组合产品可能会引发特殊科学和管理挑战。拟为组合产品获得批准的申办方，其中，该产品的器械组件可能符合EAP指定条件，应尽早与FDA讨论使用EAP路径的可行性。

FDA指导性文件，包括本指南，不构成具有法律强制力的责任。相反，指导性文件表明了本机构对某一主题的最新见解，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本审查机构指导性文件中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

# 背景

## 创新路径

EAP项目包含创新路径的所有特征，例如FDA和申办方之间的早期互动，以及高级管理层参与和使用案例管理人员（如果适用）。[[6]](#footnote-6)FDA于2011年启动了创新路径，旨在促进开发和加速审查突破性技术。本机构认为，在器械开发期间尽早与创新者接洽以及增加互动可以帮助减少为患者带来安全有效技术的整个过程的时间和成本。

创新路径包括制定早期全面的器械计划，其中，该计划应概述数据收集需求以及可能在审查过程期间出现的科学和法规问题，以使FDA和申办方之间的后续交流更顺利，更成功。

EAP项目中，受到FDA创新路径影响的关键特征是制定数据开发计划，其中包括申办方建议收集的临床和非临床数据描述，以及开发和上市器械的时间表。FDA认为，数据开发计划将有助于确保器械评估和审查可预测、高效、透明和及时。

通过在整个审查过程中尽早以及经常与申办方进行互动，FDA和申办方可以更早地确定和解决新的科学问题，并加快器械评估和上市前审查。

## 上市后数据对受PMA监管的EAP器械的作用

为实施EAP项目，FDA打算根据收益-风险框架（见FDA指南“[在医疗器械上市前批准和再次申请分类中测定收益-风险是需考虑的因素](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM296379.pdf)”（2012年3月28日发布）（“收益-风险指南”）[[7]](#footnote-7)和法定和法规要求与申办方进行交互式合作，确定是否可以在上市后而不是上市前收集某些数据。

FDA指南“平衡上市前批准器械的上市前和上市后数据收集”[[8]](#footnote-8)（2015年4月13日发布）说明了FDA目前在审查PMA期间平衡上市前和上市后数据收集时使用的政策。更具体地说，此指南概述了FDA在确定应该在上市前收集的数据范围，同时仍然符合法定标准（即合理保证安全性和有效性）时如何使用上市后信息。

适当平衡上市前和上市后数据收集——具体来说，更依赖于上市后收集（如果适用）——可以减少上市前提交数据的次数，直接影响患者可以获得高质量、安全有效医疗器械的时间。

FD&C法案第513（a）（3）（C）条要求FDA考虑使用上市后控制来代替在PMA批准之前收集和审查所有有效性数据。[[9]](#footnote-9)此外，FD&C法案第513（a）（3）（D) （ii）条（“最小负担规定”）特别规定：

部长应在确定此类数据为确定器械有效性所必需后，以书面形式指明用于证明器械有效性可得到合理保证的临时数据，包括一项或多项妥善控制的临床研究。部长应与申请人协商，确定用于评价器械有效性，并很有可能使器械获批的适当最小负担手段。

在上市前审查期间考虑上市后信息符合FDA的“收益-风险指南”，因为此类信息是FDA在PMA器械的上市前审查期间测定收益-风险时考虑的主要因素之一，[[10]](#footnote-10)且其符合FDA于2002年10月4日发布的指南“[1997年FDA现代化法案的最小负担规定：理念与原则](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085994.htm)”（“最小负担指南”）。[[11]](#footnote-11)

本机构已在“收益-风险指南”中声明：

在测定收益-风险时，FDA可能允许收集上市后数据，并使用此类数据说明缓解幅度和影响，或者制定有关某些器械类型或特定患者人群中收益或风险的附加信息。...此外，根据“FD&C法案”第513（a）（3）（C）条，在某些情况下，例如，由于器械有效性不确定而导致其批准可能被拒绝，FDA将考虑是否可以组织上市后数据收集或其他条件，以便根据此类条件同意批准。[[12]](#footnote-12)

根据FDA的收益-风险测定框架，在审查PMA时，FDA还可以考虑器械可能收益和可能风险的不确定性程度。对于“收益-风险指南”中讨论的不确定因素，FDA声明：

在确定器械安全性和有效性是否已得到合理保证时，永远不可能100％确定。但是，在测定收益-风险时，本机构仍会考虑器械收益和风险的确定性程度。[[13]](#footnote-13)

FDA认识到，由于存在重大障碍，例如解决可能出现的罕见不良事件或长期安全问题所耗费的时间和成本，以及由于对照临床研究并未完全呈现器械在真实临床实践中的收益-风险特征，不可能在绝对确定后才批准器械。因为符合EAP项目（“EAP器械”）的器械可能解决致命性或不可逆衰竭性疾病或病症的未满足医疗需求，为了帮助患者及时获得此类医疗器械，在上市前批准时，FDA可能会允许受PMA监管的EAP器械的收益-风险特征确定性偏低，且只要数据仍然支持安全性和有效性得到合理保证，FDA就会批准EAP器械。也就是说，如果不确定性被用于支持上市前批准的其他因素充分平衡（例如，器械可能收益，患者更早获得器械的可能收益以及上市后控制），FDA将批准受PMA监管的EAP器械。

根据EAP项目，FDA打算实施上市后要求，包括要求进行批准后研究作为PMA器械的批准条件。[[14]](#footnote-14)FDA允许在上市后，而不是上市前针对EAP器械收集的某些数据范围由本机构目前拥有的权力（即强制要求完成批准后研究，以及在其随后确定，按照规定使用条件使用时，器械安全性或有效性无法得到合理保证后撤销上市器械的PMA批准的权利）以及FDA的医疗器械监测体系的现有能力决定。

对于*再次申请请求*，FDA不会考虑在上市后收集收益-风险数据，因此此类数据通常在上市前收集（与PMA器械一样），且在同意*再次申请请求*后，该产品可以替代仅需实质等同性便可获得510（k）许可的器械。如果本机构同意了器械的*再次申请请求*，但在收集所需上市后数据后，发现该器械不具安全性或有效性，则将造成一定问题。

如本指南第III.G节所述，为满足批准PMA所需的条件，申办方或FDA可以在上市后采取若干行动。例如，如果申办方未满足所需的批准条件，包括未能启动或完成器械批准命令中指定的批准后研究，FDA可能会采取执行行动。此外，FDA认为，实施2012年度国家医疗器械市场监测体系策略“加强国家医疗器械市场监测体系”后，可以解决目前医疗器械监测项目的一些限制，并允许在上市后针对适当器械收集本应在上市前收集的大部分数据。[[15]](#footnote-15)

# 快速审查路径

EAP为一项新的自愿项目，其针对某些可能解决致命性或不可逆衰竭性疾病或病症的未满足医疗需求，并受PMA或*再次申请请求*监管的医疗器械。FDA认为，EAP项目将加速医疗器械的开发、评估和审查，同时保护了FDA的上市前批准法定标准（即合理保证安全性和有效性）以及同意再次申请请求的法定标准，从而有助于患者及时获得此类医疗器械。[[16]](#footnote-16)

仅在提交请求并征得FDA同意后，申办方才能参与EAP项目。由于参与EAP项目的器械可能解决未满足医疗需求，因此FDA认为，使患者尽早获得此类器械将有益于公共卫生。例如，与现有替代方法（预防性、诊断性或治疗性）相比，EAP器械可能提供具有临床意义的收益[[17]](#footnote-17)，或与用于治疗患有致命性或不可逆衰竭性疾病或病症的患者的现有合法上市器械相比，提供突破性技术。突破性技术包括新技术以及现有技术的新型应用。示例包括：将适应症——耳蜗植入术的应用范围扩大到具有显著低频残留听力的患者；第一种用于治疗血管疾病的药品涂层球囊导管；用于内部使用以暂时控制局部出血的止血器械；基于现有和常用技术（例如免疫组化）的测定，前提是当与高效治疗剂一起使用时期可提供具有临床意义的优势；以及使用下一代测序（NGS）技术开发的新型IVD。

减少用于支持上市决策的数据收集时应遵守本指南中讨论的原则。（请参见第III.D节-可能支持EAP器械的PMA批准的临床证据类型。）

根据EAP项目，FDA打算在器械开发、评估和审查期间尽早与EAP器械申办方接洽并进行更多互动。例如，FDA打算与EAP器械申办方密切合作，针对该器械制定数据开发计划，其中，除其他要素之外，该计划还将描述上市前和上市后数据收集，并解释和说明平衡上市前和上市后数据收集的拟定方法，此外，该计划旨在大幅度减少从器械开发到FDA上市决策的时间和成本，同时仍然符合PMA器械安全性和有效性得到合理保证的法定标准，以及同意*再次申请请求*的法定标准（即一般控制或一般和特殊控制分别支持将其分类为I类或II类）。FDA打算在审查预提交材料、IDE、PMA、从头请求期间以及在EAP器械开发和评估期间出现其他问题时，与申办方进行交互式合作。

根据EAP项目，申办方可以使用本机构在本指南第III.D节中讨论的临床证据类型来支持批准（例如替代终点），但在申请参与EAP项目时，无需提供此类证据。此外，根据EAP项目以及具体情况，FDA可酌情允许申办方在其PMA中提供较少的制造信息。对于PMA器械，FDA可能会酌情放弃对某些制造地点进行检查，而在产品批准后进行此类检查（有关进一步讨论，请参见本指南第III.E节）。最后，如本指南第III.F节所述，FDA可能会向EAP项目加入某些上市后要求，包括在根据EAP项目要求在上市后收集本应该在上市前收集EAP器械数据后，FDA根据21 CFR 814.82 (a)（2）要求持续评价和定期报告此类器械对于其预期用途的安全性、有效性和可靠性，以作为EAP器械的批准条件。

此类上市后数据将使本机构能够以更高的确定性程度评估此类器械的风险和收益，以及保护患者安全，采取下文第III.G节所述的适当上市后行动（如果适用）。

下文将介绍FDA将在确定器械是否符合EAP项目条件时考虑的标准。该项目包括一个四步过程：

* + 1. 请求指定为EAP器械（“EAP指定”），
    2. 商定数据开发计划，
    3. 审查EAP器械的PMA或*再次申请请求*，以及
    4. 如果批准和适用，收集和评价上市后数据。

附件1将进一步讨论EAP指定过程，附件2提供FDA建议纳入数据开发计划草案的一般要素。如果FDA同意EAP指定，则申办方可能会与FDA合作，进一步制定申办方的数据开发计划。FDA预期，应在上市前开发和审查期间持续改进数据开发计划，且FDA和申办方应在提交PMA申请或*再次申请请求*之前就此数据开发计划达成一致。

请注意，*再次申请请求*不一定适用于整个EAP项目。[[18]](#footnote-18)下表总结了EAP计划的哪些方面可供申办方使用或需要申办方提交各种材料。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **EAP组成部分** | **PMA** | ***再次申请*** |
| FDA工作人员将会尽早审查并进行更多互动，具体取决于可用资源【请参见第III.B（1）节】 | 是 | 是 |
| 数据开发计划【请参见第III.A（3）节和附件2】 | 是 | 是 |
| 优先审查【请参见第III.B（4）节】 | 是 | 是[18](#_bookmark22) |
| 临床证据（请参见第III.D节） | 是 | 否 |
| 制造（请参见第III.E节） | 是 | 否 |
| 批准条件（请参见第III.F节） | 是 | 否 |
| 上市后行动（请参见第III.G节） | 是 | 否 |

## 快速审查路径的指定标准

就EAP项目而言，下述标准基于FD&C法案第515 (d)（5）条规定的以及优先审查指南“优先审查器械上市前提交材料”（2013年5月17日发布）讨论的优先审查标准。[[19]](#footnote-19)就本指南而言，本机构将此标准称为“EAP标准”。虽然器械优先审查规定旨在帮助患者尽快获得有益于公共卫生的某些器械，但根据FDA的相关经验，由于此类器械可能会引起新的科学问题，因此，与根据PMA或*再次申请请求*审查的其他器械相比，审查此类器械可能需要耗费更长时间。本机构认为，由于FDA会器械开发过程早期进行参与，EAP项目可能使患者及时获得此类器械。

本机构将在下文提供EAP指定标准以及每项标准的示例。

本机构认为，所提供的示例将符合EAP标准。但是，即使器械符合EAP标准，FDA也可以自行决定根据收益-风险因素，或根据任何其他原因向器械授予EAP指定。在确定是否同意EAP指定请求时，FDA打算根据EAP标准审查该请求，包括请求附带的数据开发计划草案是否充分，以及相关收益-风险因素（包括下述因素）。

要取得EAP指定资格，应符合以下三个标准。

### 该器械旨在治疗或诊断致命性或不可逆衰竭性疾病或病症。

考虑因素包括：

* + 该器械是否“旨在”治疗或诊断致命性或不可逆衰竭性疾病或病症：在确定器械是否预期用于治疗或诊断致命性或不可逆衰竭性疾病或病症（包括监测这种疾病或病症的治疗）时，FDA打算确定器械是否会对该致命性或不可逆衰竭性疾病或病症的严重方面产生积极影响，例如对疾病或病症的严重表现或症状的预期治疗效果，改善这种疾病或病症的诊断，改善生活质量或其他有益效果。FDA还打算确定器械是否特定用于治疗、诊断、缓解或预防符合未满足医疗需求条件的人群或亚群中的致命性或不可逆衰竭性疾病或病症。
  + *疾病或病症是否具有“致命性”：*就EAP项目而言，除非疾病或病症病程中断，否则符合未满足医疗需求条件的人群或亚群中患有此疾病或病症的大部分患者可能死亡，则FDA将会认为此疾病或病症具有致命性。致命性疾病或病症的示例包括但不限于：慢性或活动性肝炎、心肌梗死、癌症和创伤。
  + *疾病或病症是否具有“不可逆衰竭性”：*就EAP项目而言，如果疾病或病症的发病率会对符合未满足医疗需求条件的人群或亚群的日常功能产生重大影响，则FDA将会认为此疾病或病症具有不可逆衰竭性。通常不包括短期和自限性发病率。在某些情况下，不可逆疾病或病症可能包括持续性或复发性疾病或病症。确定疾病或病症是否具有“不可逆衰竭性”时应基于其对生存、日常功能等因素的影响，以及如果未进行治疗，疾病或病症可能加重的可能性。示例包括癌症、肌萎缩性侧索硬化（ALS）、脑卒中和大型ST段抬高型心肌梗死（STEMI；而STEMI和脑卒中患者可以通过用药和康复改善，疾病影响不可逆，且如果足够严重，则可能会具有衰竭性）。

### 该器械至少满足以下一个解决未满足需求的标准：

1. *无合适的替代治疗或诊断手段。*

就EAP标准而言，FDA一般认为，合适的替代方法包括满足以下条件的治疗、诊断、治疗、缓解或预防（包括监测治疗）：

* + 已经美国FDA批准、许可或特许用于该器械所适用的相同适应症（无论是新器械还是寻找新适应症的现有器械）。在某些情况下，就EAP标准而言，未批准、许可或特许用于指定用途或未由FDA监管的治疗也可视为“合适的替代治疗”。例如，如果疗法的安全性和有效性得到强有力的证据支持（包括已出版文献中的证据），并被视为美国的护理标准（SOC），则即使该疗法未经批准、许可或特许，FDA也可能会将其视为“合适的替代治疗”。就此类标准而言，FDA将根据具体情况考虑是否可以将尚未进行验证性批准后研究的核准EAP器械视为“合适的替代治疗”；以及，
  + 与用于该适应症的现行美国SOC有关。

可能存在相当多的核准医疗产品，且此类产品与美国目前用于治疗致命性或不可逆衰竭性疾病的诊断和疗法的相关性不同，其中包括不再使用或较少使用的器械。FDA在确定是否有核准替代方法时，通常仅关注反映适用于特定适应症（包括疾病阶段）的现行SOC的治疗选择，其中，应正在针对该适应症开发产品。

在评价现行SOC时，FDA会考虑权威科学机构根据临床证据和其他可靠信息（包括申办方提交的，反映当前临床试验规范的信息）提出的建议。由于缺乏完善和文件化的SOC，在评估核准治疗是否与现行SOC相关时，FDA可以咨询特别政府雇员或其他专家，以征求其意见。当新器械的拟定适应症旨在针对广泛疾病人群的某个亚群时，该广泛人群的SOC（如果有）通常也可用于该亚群。

在开发新器械过程中，可以预见，给定适应症的SOC可能会不断改进（例如，由于新器械获批或获得关于替代治疗的新信息）。FDA打算在收到EAP指定请求时以及批准关键临床试验IDE时（如果研究在美国进行），确定什么是替代治疗。

示例包括：

* 可能治疗房颤的消融导管。导管被批准用于心房扑动，市面上不存在用于治疗房颤的合法上市消融导管，因此，在审查时，消融导管符合“无核准替代方法”的标准。
* 持续葡萄糖监测（CGM）器械连续或以较短间隔（即每5分钟）报告葡萄糖值数天。其内置有可编程的警报，用于警告用户结果是否超出预设低阈值和高阈值。独立使用，可帮助指导治疗决定（即取代血糖试验）的首个CGM将符合“无核准替代方法”的标准。
* 首个帕金森病试验器械，用于区分症状与其他可能难以治疗的疾病。

即使证明无核准替代治疗或诊断手段存在，必须满足器械安全性和有效性已得到合理保证的要求。

1. 该器械代表了一项突破性技术，与现有合法上市技术相比，此技术可提供具有临床意义的优势。

突破性技术可临床改善致命性或不可逆衰竭性病症的诊断、治疗、治疗、缓解或预防（包括监测治疗）。

示例包括：

* 经导管心脏瓣膜，其可经皮递送，无需进行开放性心脏手术，从而降低手术风险。这种突破性技术可能会为几乎别无选择的患者提供具有临床意义的优势。
* 内部止血器械，其用于在无法在受伤区域使用止血带时临时控制交界伤口、不可压缩伤口出血。在可以获得外科护理前，该器械可用于即时护理受伤区域的严重出血伤口，从而在其他阻止严重出血的方法不可用时，为患者提供可能挽救生命的治疗方法。
* 在灵敏度方面，使用患者血液鉴定DNA变体的基因检测可能低于手术切除肿瘤或骨髓的标准检测，但其可能为患者提供方便、无创的取样方法。
* 粪便DNA检测，其提供有关患者是否可能患有结肠癌的信息，如果其结果未阴性，应停止进行内窥镜手术。

1. *与现有合法上市替代品相比，该器械可提供显著的、具体临床意义的优势。*

与现有替代品相比，该器械可能治愈疾病，允许尽早并更准确地进行具有临床意义的诊断或治疗监测，或者在安全性和／或有效性方面提供重要的治疗或预防优势。FDA还将考虑器械是否可在缓解致命性或不可逆衰竭性疾病或病症方面提供重要优势。此类优势可能包括在严重结局（如发病率）影响方面优于现有治疗，风险显著低于现有疗法（包括提供临床收益，而不会出现现有治疗可能引起的严重副作用的能力），解决已知现有技术存在的重大缺陷，以及为无法耐受现有治疗的患者提供临床收益的能力。

示例包括：

* 旨在改善致命性或不可逆衰竭性疾病或病症的诊断或检测，进而改善结局的诊断产品（例如，用于早期诊断子痫前期的IVD）。
* 旨在改善或预防现有产品可能引起的严重治疗相关副作用的产品，其中，现有产品用于治疗致命性或不可逆衰竭性疾病或病症。
* 旨在治疗致命性或不可逆衰竭性疾病或病症，且不会引起用于治疗该疾病／病症的现有可用产品可能造成的严重不良反应的产品。

1. *提供器械对患者最为有利（例如，解决未满足医疗需求）。*

也就是说，器械或新适应症或扩展适应症提供特定公共卫生收益或解决既定患者人群的未满足医疗需求。就本指南而言，未满足医疗需求是指其治疗或诊断未被可用治疗或诊断充分解决的病症。如果没有治疗或诊断可用于致命性或不可逆衰竭性疾病或病症，则肯定存在未满足医疗需求。当存在可用治疗或诊断时，如果新治疗或诊断可影响疾病或病症的严重结局，但不确定可用疗法是否可影响该结局，或与可用治疗或诊断相比，显著改善对疾病或疾病的严重结局的影响或诊断，则可认为该新治疗或诊断能够解决未满足医疗需求。

器械示例（其中，由于该器械可以解决未满足医疗需求，将其提供给患者可产生最大收益）可能包括用于同时鉴定大部分潜在病原体（包括常见，罕见和／或新型病原体）的一组分子试验。快速获取详细诊断信息可以更好地指导最佳患者护理，并可能产生更好的患者结局。然而，与参考方法相比时，此类器械也面临重大挑战，具体表现在如何获得适当样品基数，以便可靠验证群体中是否存在更罕见的病原体。这可能减少进行此类试验时需要涵盖，以满足PMA的安全性和有效性要求的目标群体。本指南可能会方便器械开发商测试用于普通和罕见病原体的新型宽范围IVD，从而将具有更广泛诊断范围的器械引入市场。此外，本指南可以允许快速批准对此类试验的修改，以便在出现新型和新兴病原体后，立即将其加入群体中。

此外，当器械可以为无法耐受可用治疗或其疾病未能被可用治疗影响的患者提供收益时，或者当治疗可以与某些关键试剂有效使用，而此类关键试剂不能与可用治疗相结合时，对患者最为有利的标准将适用。如果器械提供与可用治疗相似的效果，同时还满足以下条件，则上述标准也可能适用：

1. 避免可用治疗可能引起的严重损害；
2. 避免导致停止治疗致命性或不可逆衰竭性疾病或病症的严重损害；或，
3. 降低与其他疗法产生不良相互作用的可能性。

此外，如果某一器械设计用于或其修改目的在于解决核准器械关键组件的意外严重故障，此外，没有其他器械可用于替代核准器械或替代治疗可能会对患者构成重大发病风险，则上述标准可能适用于该器械。该器械还可以提供与可用治疗或诊断相似的安全性和有效性，并可提供另一预期收益，例如改善患者依从性，进而减少严重不良结局。此外，如果器械解决了新兴或预期公共卫生需求，例如器械短缺或公共卫生紧急状况，这可能适用。

示例包括：

* 用于检测基因组变体，以便确定患者是否患有某些癌症，从而使用特定药物进行治疗的IVD测定。在某些情况下，治疗性产品可能具有严重毒性，且对于未拥有该变体的患者，其非但不会提供收益，还可能有害。因此，使用该测定可促进该药品的安全有效使用，并对患者最为有利。有关体外伴随诊断器械的更多信息，请参见FDA指南“[体外伴随诊断器械](http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm262292.htm)”（2014年8月6日发布）[[20]](#footnote-20)。
* 具有可检测低血糖并自动停止胰岛素输送的新机制的胰岛素泵。

### 申办方应提交可接受的数据开发计划草案。

有关应在数据开发计划草案中提供的一般信息建议，请参见附件2。数据开发计划草案应描述将在上市前和上市后收集的临床和非临床数据，其相应分析计划以及结合两种数据的分析方法（如果适用）。对于PMA批准，上市前数据必须足以支持确定安全性和有效性得到合理保证。对于待同意的*再次申请请求*，所提交的数据必须表明一般控制或一般和特殊控制分别支持将其分类为I类或II类。[[21]](#footnote-21)如果PMA申办方建议在上市后，而不是在上市前收集某些数据，数据开发计划草案应提供上市后数据收集的理由，并提供有效（临床或非临床）科学证据来支持上市后数据收集，例如支持您的替代终点可以预测临床收益。数据开发计划草案还应提供器械开发和上市以及上市后数据收集的时间表。

##### 其他注意事项

可能会有多种具有相同预期用途的器械同时申请EAP指定。同意EAP指定后，在以较高的确定性程度证明已同意其EAP指定的任何器械具有安全性和有效性前，还可能批准其他EAP指定提交材料。FDA可以根据相同条件批准多个EAP器械，因为批准后研究产生的数据可能无法确认器械在其使用条件下的某些安全性或有效性方面。但是，在根据上市前和批准后数据确定EAP器械具有安全性和有效性后，不会将具有相同预期用途的其他器械指定为EAP，除非已上市EAP器械符合第III.A节所述标准。例如，器械X是一项突破性技术，与现有合法上市技术相比，其可提供具有临床意义的优势，并已通过EAP获得批准。器械Y与器械X具有相同预期用途，其属于一项突破性技术，且与器械X相比，其可提供具有临床意义的优势。因此，尽管器械Y与器械X具有相同预期用途，器械Y符合EAP条件。

如果申办方的EAP指定已获批，且具有相同预期用途的另一EAP器械也已获批或其*再次申请分类*已获得同意，FDA不会要求申办方修改其数据开发计划。即使FDA批准或同意了另一类似产品的*再次申请分类*，也不会针对某一产品更改EAP指定标准。FDA可以认为器械与现有核准替代品相比，可提供“显著的，具有临床意义的”优势，无论以进行批准后研究为条件的EAP器械是否可用。

器械修改的影响取决于批准后研究结果，FDA将仅以确保安全性和有效性继续得到合理保证所需的方式处理产品修改。一般来说以及根据FD&C法案第515（e）（1）条和21 CFR 814.46（a），FDA不会撤销有效EAP器械的PMA，除非数据表明风险大于收益，且缓解措施（如果有）不适当，或该器械无效。

##### 撤销EAP指定

不会仅因批准了类似产品或同意了*再次申请请求*而撤销EAP指定。如果FDA确定存在以下情况，FDA可以在批准前任何时间，并给予申办方书面通知后撤销EAP指定：

* 为支持EAP指定请求而提交的信息（包括但不限于事先包装）或任何相关上市前提交材料失实陈述重大事实或遗漏重要信息，包括与数据收集有关的虚假陈述；或，
* 基于可用信息，根据本指南本节概述的EAP标准确定，该器械不再符合EAP指定条件。

一般来说，FDA不会因其他原因撤销EAP指定。

## 快速审查路径的特征

实施快速审查路径，本机构计划主动与申办方合作，以期减少开发到上市决策的时间和成本，而不改变FDA的PMA批准标准（即安全性和有效性得到合理保证），[[22]](#footnote-22)或有效科学证据标准[[23]](#footnote-23)。FDA可以提供下述交互式审查、高级管理人员参与和案例管理人员的程度将取决于资源可用性。此项目的特征包括：

### 交互式审查

FDA计划与申办方合作，以便在提交PMA或*再次申请请求*之前完成数据开发计划。FDA计划与申办方合作，以便减少计划开发的负担，增加其可预测性，同时允许实施一些弹性措施以及进行相关调整（如果适用）。此外，如果资源允许以及如果适用，FDA打算提供广泛建议以提高器械开发效率，在器械开发期间进行互动交流，并在审查IDE、PMA和再次申请s时提高各方的参与度。

### 高级管理人员参与

如果资源允许以及如果适用，FDA打算让办公室和中心级高级管理人员以及专业审查人员参与主动、协作和跨学科的审查过程。

### 案例管理人员

如果适用以及如果资源允许，FDA可能会指派一名跨学科案例管理人员，提高数据开发计划审查的效率。案例管理人员负责协调审核团队和申办方之间的活动，并在与适当人员和管理层协商后，使用适当的内部和外部专家。

### 优先审查

FDA预计，将根据FD&C法案515 (d)（5）优先审查EAP器械的PMA。根据FD&C法案，FDA必须在收到请求后120天内确定*再次申请请求*所述器械的分类【请参见第513（f）（2）（A) （iii）条】。对于根据EAP项目提交的再次申请请求，FDA打算在120天内进行确定。

鉴于EAP项目旨在加速提供可解决未满足医疗需求的器械，FDA希望参与本项目的器械申办方及时收集上市前和上市后数据（如果适用），响应FDA请求以及上市其器械（如果批准）。FDA打算通过EAP项目与申办方进行交互式合作，帮助确保此类器械在美国及时开发和上市。材料器械的申办方应优先解决审查过程期间发现的所有科学和法规问题。

## 在快速审查路径中测定受PMA监管的EAP器械的收益-风险

FDA的“收益-风险指南”介绍了FDA在对某些医疗器械（包括受PMA监管的器械）进行上市前审查，测定其收益-风险时将考虑的主要因素。根据“收益-风险指南”，FDA在测定收益-风险时考虑的其中两个因素就是上市后数据收集和不确定性。[[24]](#footnote-24)

因此，根据“收益-风险指南”，在测定受PMA监管的EAP器械的收益-风险时，FDA可以考虑可以在上市后，而不是上市前收集的数据量，以及批准时可以接受的收益-风险特征相关不确定性水平。在所有FDA上市前批准决策中，器械的收益和风险总是存在一定程度的不确定性。在批准时，本机构可能无法明确回答所有器械收益和风险相关问题，因为收集此类数据的时间和成本会显著延迟提供可改善患者健康的医疗器械，进而会对公共卫生产生不利影响（例如，针对特定器械收集数据时，临床研究可能需招募上千例受试者，以便全面评估所有风险，如罕见不良事件）。除其他因素之外，FDA在批准时可接受的不确定性程度取决于器械的可能收益。

在测定受PMA监管的EAP器械的收益-风险时，如果不确定性被其他因素充分平衡，包括患者早期获得EAP器械（例如，用于治疗致命性疾病，且无替代治疗的器械）可能产生的收益以及用于支持上市前批准的适当上市后控制，FDA可以接受此类器械的收益-风险特征具有较高的不确定性程度。一般来说，对于收益-风险计算，还可以权衡本机构其具有较高不确定性程度的EAP器械的收益和风险。具体来说，测定收益-风险时，如果后续数据收集表明器械无效或不安全，FDA将权衡该器械对患者健康的影响（包括早期获得器械的可能收益）和该器械可能对患者造成的损害风险。

为了将可能对患者造成的损害风险，在评估“收益-风险指南”中提供的收益-风险因素时，FDA可能会考虑以下信息。虽然申办方可能不会证明以下每项内容，证明该器械的可能收益超过其可能风险，但证明以下一项或多项内容，特别是内容可量化且较为明确时，可能会使收益-风险测定产生有利结果。如“收益-风险指南”所述，在设计、非临床收益、IDE前和IDE阶段期间，以及编制和评估PMA时应该考虑此类信息。此外，在提交EAP指定请求时也应该考虑此类信息。

* 1. 上市前（临床或非临床）数据表明出现严重损害的概率较低。
  2. 在向FDA提交所述上市后数据之前，患者在器械上市后获得器械的可能性较小。
  3. 申办方拥有良好的、稳健的质量体系。
  4. 将在上市后研究中使用数据监测委员会（也称数据和安全监测委员会）来评估不良事件。
  5. 已进行用户培训，帮助缓解器械可能风险，如果拟定器械标签所述。
  6. 申办方将提供患者标签。
  7. 有效科学证据表明，目标患者人群是否愿意忍受器械的可能损害取决于器械可能收益和／或可能风险的不确定性程度。
  8. 上市后监测很可能可以快速识别严重患者损害实例。
  9. 所需上市后数据收集很可能及时完成。
  10. 拟定上市后数据研究设计良好且可行，充分考虑了器械获批后，患者参与研究的可能性。

## 可能支持批准受PMA监管的EAP器械的临床证据类型

由于符合EAP指定标准的器械可能会有益于公共卫生，PMA批准可能基于下述临床证据类型。虽然申办方可以使用此类临床证据来支持EAP器械的PMA提交材料，但EAP项目并不强制要求提供此类证据，其无法代表可用于支持批准EAP器械的所有临床证据类型。

研究终点应该预先确定具有临床意义的最小效果。对于替代结局，可以使用建模来界定具有临床意义的最小效果。对于复合结局，应明确说明复合效果量具有临床有意义的理由。还应评价每个组分结局的影响是否具有临床显著性。

### 中间和替代终点

如上所述，EAP器械必须符合PMA批准的法定标准（即安全性和有效性得到合理保证）。批准PMA时，FDA可能需评估器械对中间或替代终点的影响，其中，此类终点可能预测临床收益（如果已通过验证性批准后研究降低替代终点和临床收益间预测性关系的剩余不确定性或已通过验证性批准后研究验证临床收益）。

依赖于替代终点的EAP器械的PMA应提供或引用证据，证明该终点可能预测该器械的临床收益。但是，如果根据其特定使用条件使用CDRH认证的医疗器械开发工具（MDDT）[[25]](#footnote-25)，申办方通常不需要在PMA中提供附加证据来支持使用替代终点，但可能仍然需要进行验证性上市后研究。如下所述，由于与其他PMA器械相比，在中间或替代终点是否可以预测EAP器械的预期临床收益方面，FDA通常可以接受更高的不确定性程度（以及接受更高的EAP器械收益相关不确定性程序），FDA通常要求提交上市后验证数据作为批准条件。

可以在频谱中解析选择用于评估临床收益[[26]](#footnote-26)，并作为监管批准依据的临床研究终点[[27]](#footnote-27)。频谱一端是关于疾病本身的明确临床终点，如不可逆发病率或死亡率。关联终点是可能影响患者的健康状况、功能或生活质量的事件（中间终点）。频谱中间是部分基于临床体征或症状和生物标志物界定的终点（“复合终点”）。频谱另一端是完全由生物标志物或其他此类测量界定的终点，此类终点与患者体验无直接关系。[[28]](#footnote-28)

以下部分将概述批准EAP器械时，与中间和替代终点使用相关的一般考虑因素。

##### 合理利用中间或替代终点

使用中间或替代终点可能允许缩小试验范围或缩短随访时间，或简化疾病或病症传统临床结局的测量。使用中间或替代终点的最佳条件包括传统终点是罕见事件或表现延迟（如某些慢性病）；终点测量具有创伤性，可造成不适，昂贵或易于混淆；或者治疗效果较小，因此，为达到统计显著性，试验需要达到无法实现的大小。例如，经皮冠状动脉介入治疗（如支架植入术）试验通常将心肌梗死（MI）作为临床研究终点。随着MI的医学和临床护理进展已经大大改善了患者结局，证明MI已改善或不变所需的样本量也因此增大。通过在确定复合终点时考虑重复手术的临床驱动需求等证据，临床事件的数量将增加，使得与传统终点相比，FDA可以接受更小，更有效的试验。需要提供验证性上市后数据，以便确定MI率，促进了解使用此类终点批准的支架安全性。

##### 中间终点

就本指南而言，临床研究中使用的中间终点是测得与症状或功能指标相关临床收益或风险，其中，此类症状或功能指标并非疾病的最终结局（例如，器械治疗心脏衰竭试验中的运动耐量）。中间终点也可以是在先前公认时间早期测量的临床研究终点（“中间临时终点”）。[[29]](#footnote-29)中间终点在医疗器械的上市前试验中并不罕见。

中间终点示例：

* + 运动耐量和症状，以及对存活没有不利影响的证据。
  + 心力衰竭住院率，以及对存活没有不利影响的证据。
  + 高血糖症状。
  + 心绞痛频率
  + 来自非IVD器械的结果，如多普勒、超声或数字乳腺X线摄影。

中间终点的可用性和适用性取决于器械类型及其预期用途。

一般来说，根据中间终点确定的改善对患者具有一定价值（即使改善无法降低发病率或死亡率），且其也可以是FDA作出上市批准的依据。在上市前临床试验中设置中间终点这一做法通常在疾病病程较长，且需要延长时间以测量器械（例如用于慢性疾病的长期使用器械）的临床收益时使用。

##### 替代终点

就本指南而言，替代终点本身不是临床收益指标，但在试验中，其充当替代物，用于根据流行病学、治疗学、病理生理学或其他科学证据预测临床收益。可用作替代终点的测量是体外实验室或医学成像测量或体征（例如，抗高血压治疗试验中的血压测量，其用作临床终点（例如脑卒中、心肌梗死或死亡率）的替代物）。

可被视为潜在替代终点的测量可能侧重于评估：[[30]](#footnote-30)

* + 疾病的根本原因（例如，尿酸升高和痛风，低甲状腺素水平和甲状腺功能减退）。
  + 导致临床结局的病理生理学路径的状态（例如，左心室肥大和充血性心力衰竭）。

替代终点是否可合理预测临床收益

依赖于替代终点的PMA应提供或引用证明终点可能预测器械临床收益的证据。[[31]](#footnote-31)本节将概述确定和评估替代终点预测潜力时考虑的一些重要因素。然而，本节不涉及临床证据要求，因为此类要求不易于推广。

替代终点与临床收益之间的预测性关系

替代终点是否可合理预测临床收益取决于疾病、终点和预期器械效应之间关系的科学合理性，以及支持该关系的实证证据。实证证据可能包括流行病学、病理生理学、治疗或其他科学证据。在确定证据是否可证明终点和临床收益之间存在预测性关系时，必须考虑疾病性质以及该器械的作用机制。

是否可以使用替代终点取决于数据的质量和支持测量的证据强度，以及其适用的条件（“使用条件”）。[[32]](#footnote-32)当有强有力的证据表明测量与临床收益间存在预测性关系，此证据可作为临床研究的“既定”替代终点，并作为批准依据。如果测量可以预测临床收益，则其在某些情况下可作为监管批准依据，例如EAP器械，其中该器械旨在治疗致命性或不可逆衰竭性疾病或病症，且无任何替代品，此外，在通过MDDT过程认证后，可广泛用于多器械开发项目中。当用于证明测量与临床收益之间存在预测性关系的证据不足或不一致时，该测量不适合用于支持批准EAP器械的PMA上市申请。接受替代终点作为批准依据的主要风险是可能使患者接触可能最终被证明具有不利收益-风险特征的器械。

如果替代终点未能在妥善设计的试验，或相同疾病或相关疾病中预测临床收益，则不可将其用作批准依据。证明以下一项或多项内容可以增加同意使用替代终点支持EAP器械的PMA批准的可能性：

* + 根据疾病性质和器械作用机制，确定与临床收益有着明确的生物学上可信的预测性关系，因为：
    - 因果关系路径很好理解；
    - 疾病路径较简单；和／或，
    - 在疾病或病症生物学路径上，替代终点与临床收益的关系较密切。
  + 测量的有效性本身已经确立。
  + 用于证明替代终点和临床收益之间存在预测性关系的流行病学、治疗学、病理生理学或其他科学证据广泛存在、可靠和一致（例如，已证明对替代终点的影响可预测类似器械在类似疾病中的临床收益）。
  + 已取得替代终点和临床收益之间的关系（关系越准确，认为对替代终点的影响可能影响临床收益的依据越有力）。
  + 产品用于短期使用，如果出现意外不良影响，可能会停止治疗。

#### 替代终点示例：

* + 血压降低（通过血压测量法测量）不是临床收益的直接指标，但许多抗高血压药物的长期疗效研究已表明，可合理依据血压升高预测脑卒中和死亡率，且其已被广泛认定为脑卒中、心力衰竭、肾功能衰竭和加速冠状动脉疾病的根本原因。已经允许使用血压作为抗高血压药物监管试验中的替代终点，且其可充当抗高血压器械试验中的替代终点，但是必须有足够证据证明，在考虑了该器械的作用机制后，确定其与临床收益具有已知或可能的预测性关系。
  + 即使已在实验室中血浆中存在测得CMV DNA，巨细胞病毒（CMV）病毒载量也不是临床收益的直接指标，但已证明其可以合理预测移植患者中与CMV疾病相关的发病率和死亡率。已知病毒载量的持久抑制可以可靠预测对存活的影响。CMV病毒载量可以作为器械试验的替代终点，但是必须有足够证据证明，其与临床收益（如存活）具有已知或可能的预测性关系。
  + 活检乳腺病变的早期病理生理分析不是临床收益的直接指标，但已证明其可以合理预测与乳腺癌相关的发病率和死亡率。活检乳腺病变的生物学分析可作为器械试验的替代终点，但是必须有足够证据证明，其与临床收益（如存活）具有已知或可能的预测性关系。
  + 对于大部分糖尿病器械，已上市的既定诊断（如HbA1c）可用作替代终点。

##### 基于中间或替代终点批准的EAP器械的批准条件

如前所述，可以在频谱中解析选择用于评估临床收益，并作为监管批准依据的临床研究终点。频谱一端是关于疾病的明确临床终点，如不可逆发病率或死亡率，另一端则是替代终点。当将替代或中间终点用作EAP器械批准依据时，FDA通常需要提交验证性上市后数据作为批准条件。

使用中间或替代终点作为EAP器械批准依据时的上市后考虑因素：

* + 如果将中间终点用作批准依据，应在上市后阶段继续进行上市前研究，以获得更多长期数据或增加重要终点的精度（请参见下文“两阶段研究”部分）。
  + 如果关于替代终点和临床收益之间的预测性关系的不确定性仍然存在，上市后研究应主要针对特定疾病的临床结局，以确定预期临床收益和器械总体收益-风险特征。可以设计相关研究，获得证明替代终点和临床收益之间存在预测性关系的附加证据，然而使用此类数据证明可将替代终点用于其他目的。

### 两阶段研究

本机构可以考虑基于上市前研究结果（上市前阶段）决定是否批准，其中，此类结果满足预先确定的标准，例如预先确定的成功预测概率或预先指定的显著性水平。然后将从上市后数据中获得剩余验证性信息（上市后阶段）。上市前和上市后阶段应提前仔细规划，并在方案中进行描述。上市前研究的设计应始终确保，已将上市前阶段统计I型错误的概率控制在FDA和申办方于设计阶段商定的水平。双方商定的不确定性程度将决定上市前阶段的成功标准，并将取决于以下因素：

* + EAP器械预期提供的收益量；如果收益非常大，则在第一阶段就可以忍受更多不确定性，以加快上市时间。
  + 延迟批准对未治疗患者造成的风险量。
  + 在规划阶段，可以从专家、科学、工程、非临床试验和类似器械中获得的先验信息量。
  + 测试器械耐久性或有效期所需的时间。与延迟治疗患者的风险相比，长时间研究器械耐久性或有效期可能不可行或不合理。

上市前阶段可以基于少量样本（少量受试者）、少量器械使用时间或两者的组合获得结果。例如，如果FDA另外要求研究招募200例受试者，并随访2年，但在100例患者使用器械6个月后产生了满意结果，FDA可能会批准该器械，但必须合理保证，6个月的数据可预测2年的结局。如果可以预测，批准器械时可能会要求申办方在完成研究后提供剩余数据-即200例受试者使用该器械2年后产生的数据。其中一些受试者可能在研究第一阶段期间及批准之前就已参与研究，但批准时已失访。一些受试者还可能在上市前阶段完成后才参与研究。

具有公共卫生影响的诊断可以通过早期诊断来满足个体患者的未满足医疗需求，并通过提供关于疾病发生率的详细的及时信息来帮助公共卫生反应。此类诊断测定可以提供有关感染时间的信息（例如，感染是否发生在最近6个月内或以上）。感染早期的个体往往具有最高的传播风险，治疗和接触者追踪可以有效降低风险。但是，过去，存在众多重大障碍，阻止了对此类试验在临床队列中的性能进行适当评价。允许在上市后收集数据，以便准确确认此类试验的医疗收益后，可以确认感染时间的不确定性，同时大大简化了具有这种公共卫生和监测设计的器械审查过程。

* + *示例*：迁移是用于批准III类IVD器械的一种方法，其在先前已批准、特许或许可的测定迁移到另一系统，但FDA尚未针对该系统评价测定性能时适用。如果可以从设计控制、风险分析及先前对已上市器械进行的性能研究的证明文件获得足够信息，此范式将适用。此范式使用更小和更重要的分析和临床数据集，以及器械设计和性能的先验知识。有关更多信息，请参阅“体外诊断器械的测定迁移研究：行业和FDA工作人员指南”，网址：[http: //www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Guidanc](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Guidanc)eDocuments/ucm092752.pdf。

### 体外诊断

对于体外诊断器械（IVD），临床有效性通常用临床性能指标进行评价，其中，此类指标可以量化诊断器械输出与受试者的真实状态一致程度，[[33]](#footnote-33)即，其识别、量化、检测或预测事件或目标标准的精准程度，具体由临床参考标准确定。适当临床性能指标的选择取决于器械的预期用途、诊断器械输出的性质和临床参考标准。

如果未进行新的前瞻性临床研究，在某些情况下，FDA可以接受特定于诊断，旨在产生证据，以证明申请上市前批准的IVD具有分析和临床有效性的替代实验设计。下文将给出一些示例，与此类示例类似的其他版本可以用于支持批准EAP器械。为了更好地了解特定于诊断，旨在产生证据，以证明申请上市前批准的IVD具有分析和临床有效性的实验设计，可以访问以下网址，搜索PMA数据库，获得其他IVD示例：[http: //www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm.](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm)

* + 如果先前前瞻性研究的库存样品代表了IVD的预期使用人群，证明此类样品可使待检测分析物稳定存在（即存储样本与新鲜样本的性能相同），用于该疾病和病症状态的现行护理标准适用于样品收集和研究期，且此类样品可获得与IVD拟定预期用途相关的临床结果（包括纵向随访，如果必要），则可以用研究性IVD分析此类样品，以确定其临床有效性。如果选择此路径，则在开始分析之前应该制定前瞻性统计分析计划。
  + 如果文献中已完全确定了生物标志物试验的临床有效性，则仅需提供证明基因试验可以准确检测该变体的分析数据。
  + 对于用于罕见疾病或病症且其临床有效性已确定（即通过已发布文献确定）的试验，如果难以获得用于分析确定的临床样品或获取样品违背道德，可能使用人工样品。可以通过混合病毒、病原体或分析物与临床基质（例如全血或粪便）制备样品，但必须证明其与临床样本类似。对于非常罕见的突变，上市后临床研究可能不可行。申办方应自行确定用于支持批准的路径（可能是基于文献的路径）。申办方应该准备在提交前过程中讨论其方法。

申办方可以考虑将上述策略用于EAP器械的上市前组件。例如，虽然IVD满足EAP标准，但是难以全面完成批准所需的分析和／或临床评价，此时，如果在合理测定收益-风险后，确定安全性和有效性得到合理保证；进行了适当的分析试验；以及为确定临床性能拟定了一项可行、精心设计、科学合理的批准后研究，则可以使用初步证据（包括使用先前研究的库存样品，使用文献中的相关研究，使用人工样本来补充临床样品（包括代表性分析物）试验）来支持批准器械。以下是一些具体情景，仅用作示例：

* + 使用临床试验的库存样品进行的初步研究可以支持器械在标志物阳性和标志物阴性患者中的性能具有临床意义，且此研究的置信水平可以支持旨在解决未满足医疗需求的器械的上市前批准。然后，旨在进一步确定性能的批准后研究将要求从正在进行的适当研究中收集和测试其他样本，或者设计并进行新的前瞻性研究。
  + 适用于常见和罕见变体的基因检测可能取得快速审查PMA资格，条件是常见变体得到稳健的前瞻性临床评价支持，罕见变体得到初始临床数据支持，且已为预期性能范围提供临床证明（例如，阳性预测值的置信区间）。批准后研究应收集关于罕见变体的其他数据，以使分析和临床性能更明确。
  + 新IVD可以可靠识别罕见病症（如病毒性中枢神经系统感染），且满足重大未满足医疗需求。此时，此类感染的诊断可能难以进行且较为复杂。如果怀疑感染，由于未治疗感染的预后较差，必须实证治疗患者。目前，将此类试验推向市场的挑战很大，这在很大程度上是由于难以获得足够大的样品群体来适当测试器械的临床有效性。快速审查标准将方便器械开发公司评价器械的临床有效性。这将增加临床应用中安全有效器械的可用性。

请注意，在某些情况下，FDA可能需要进行衔接性研究来评估各种变化（例如，贴标加工或存储，器械或软件修改）对分析和临床性能的潜在影响。可以在上市后收集的信息类型将取决于IVD、其预期用途和其他因素。因此，研究的更多细节（包括何时和如何进行衔接性研究）可能根据器械类型确定。申办方应准备在预提交过程中讨论其方法。

可能支持EAP项目下其他诊断的PMA批准的证据类型将取决于器械类型。示例包括：

* + 具有纳米级光源的纳米摄影头，其将被注入血流并且传输内表面或斑块等的图像，以便准确支持动脉疾病诊断。
  + 新型成像器械，其将以极高准确度识别恶性乳腺癌，可以减少乳腺癌的死亡率和不必要的试验或治疗。

#### 伴随诊断考虑因素

IVD伴随诊断器械属于体外诊断器械，其提供对于安全和有效使用相应治疗产品至关重要的信息。应当注意，在咨询CDER或CBER后，将允许某些伴随诊断（不是全部，如果适用）使用快速审查PMA路径。如果伴随诊断的治疗组件正处于加速开发和审查阶段，CDRH不会自动同意其EAP指定（即罕见疾病指定，快速通道，加速批准，优先审查，和／或突破性治疗）。将根据具体情况确定EAP资格。

虽然CDRH、CDER和CBER将合作进行产品审查，以简化过程并减轻申办方的负担，但申办方应负责协调其向FDA提交的材料，使得伴随诊断的审查时间表与相应治疗一致。申办方通过预提交过程请求EAP指定（有关此过程的详细信息，请参见附件1）时，将是否向伴随诊断授予EAP指定。申办方应讨论在预提交过程期间，同步审查伴随诊断的不同组件的需求。

可能支持快速审查PMA下伴随诊断的PMA批准的证据类型将包括中间和替代终点以及临床终点。具体细节将取决于申办方提供的产品和研究建议。例如，如果基于替代终点通过加速药品批准路径审查终点，可以允许伴随诊断使用EAP路径。由于伴随诊断的安全性和有效性与治疗产品的安全性和有效性相关，IVD的替代终点应为确定可用于治疗产品的终点。该替代终点将使用CDER或CBER已建立的过程来确定。但，CDRH鼓励在预提交过程期间请求EAP时尽早讨论替代终点。因为伴随诊断的安全性和有效性取决于治疗产品，如果治疗组件未能通过验证性研究，将撤销伴随诊断的EAP状态，除非该器械以其他方式符合本指南中的标准。

在某些情况下（例如试验将多个分析物结并入一组），可能没有可用于直接分析比较的参考方法。在此类情况下，可以使用解决分析性能的其他方法。可以在请求EAP指定的预提交过程中讨论此类考虑因素（有关EAP指定过程的更多信息，请参见附件1）。

### 临床证据来源

临床证据来源可能包括与器械使用相关的前瞻性临床研究或回顾性数据，例如在注册表中收集的数据或适用于美国人群的OUS数据。在所有情况下，信息应为21 CFR中定义的有效科学证据860.7 (C)（2）。

## 受PMA监管的EAP器械的制造考虑因素

根据具体情况，FDA可以酌情减少申办方应在其PMA中提供的EAP器械相关制造信息，例如，当申办方具有良好的质量体系符合性，且没有可对产品质量或性能产生不利影响的新型特殊制造问题时。请注意，器械必须符合质量体系（QS）法规（QS规范），并且申办方必须在PMA中提交充分信息以满足FD&C法案第515（c）（1）（C）条和21 CFR 814.20（b）（4）（v）的要求。与其他PMA一样，EAP器械申办方应提交其PMA信息，如FDA指南“用于某些上市前申请[审查](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070897.htm)的质量体系信息“所述（2003年2月3日发布）。[[34]](#footnote-34)

如果适用，FDA可能会酌情放弃进行EAP器械上市前审查要求的某些制造地点检查，并在批准产品后进行此类检查。一般来说，FDA将审查申办方的质量体系和制造信息，并决定是否检查成品器械制造地点，具体如下：

* 1. 在批准EPA器械前，将检查先前未检查或距离上次检查已经5年或以上（从申请提交之日起计）的成品器械制造地点。
  2. 在批准EPA器械后，将检查已在提交PMA后2年内检查，检查结果为“无需采取行动或自愿采取行动”以及检查范围与该PMA相关的成品器械制造地点。
  3. 批准EPA器械后，如果除在PMA中提交FD&C法案第515（c）条和21 CFR 814.20所需的所有其他信息外，申办方还提交了以下信息，则将检查已在提交PMA后2年至5年内检查，检查结果为“无需采取行动或自愿采取行动”以及检查范围与该PMA相关的成品器械制造地点：
     + 表明该中心的所有活动符合“质量体系法规”（21 CFR第820部分）的声明；以及，
     + 证明为进行设计确认【21 CFR 820.30 (g)】，申办方已进行许多风险分析活动，其中包括评估与器械的设计、制造和使用相关的风险，并已将风险降低到适当水平的信息；例如，使用ISO 14971：2007“医疗器械-医疗器械风险管理应用”等标准。

如果在批准EAP器械的PMA之前未进行检查，FDA将在批准后12个月内进行检查。如果适用，在进行检查后，如果检查结果为“需要采取官方行动”，且申办方在收到书面通知后，[[35]](#footnote-35)仍未遵守QS规范，FDA可以考虑据此根据FD&C法案第515（e）（1）（E）条撤销PMA。

在此说明，如果PMA申办方的制造地点尚未准备好接受检查或已检查，且检查结果为“需要采取官方行动”，FDA将向申办方出具可批准的PMA函件，在确定申办方符合QS规范后，将正式批准PMA。请注意，这适用于自己制造器械PMA申办方或打算让另一实体制造其器械以便在美国进行商业分销的申办方。在本机构充分确保制造商符合适用的质量体系，本机构通常会在批准该产品。

## 受PMA监管的EAP器械的批准条件

为了使患者尽早获得有可能解决未满足医疗需求的器械，批准受PMA监管的EAP器械时，由于允许在上市后，而不是在上市前收集某些数据，同时仍然确保满足上市前批准的法定标准（即安全性和有效性得到合理保证），因此可以接受批准时器械的收益-风险特征仍具有较高的不确定性程度。因此，FDA可能会向EAP项目加入某些上市后要求，包括根据21 CFR 814.82 (a)（2）要求持续评价和定期报告此类器械对于其预期用途的安全性、有效性和可靠性，以作为受PMA监管的EAP器械的批准条件。此类上市后数据将使本机构能够以更高的确定性程度评估此类器械的风险和收益，以及保护患者安全，采取下文第III.G节所述的适当上市后行动（如果必要）。

如果可以促进器械的安全有效使用，FDA也可以根据21CFR 814.82 (a)（3）施加EAP器械标签要求作为批准条件（例如，为了确保患者和医疗保健提供者完整和准确了解器械的收益和风险）。此外，如果可以确保此类器械的安全性和有效性得到合理保证，FDA可以根据21 CFR 814.82 (a)（1）限制器械销售、分销或使用，以作为批准条件。

### 批准后研究

如果可以在批准后收集数据，FDA可能会将其作为批准条件。此类研究可能包括临床和非临床试验。可以在批准后研究获得的信息类型取决于器械类型及其预期用途。FDA要求在数据开发计划中提供批准后研究的设计和时间表。此外，批准命令将指定商定时间表，供申办方完成批准后研究，进行分析并将数据提交给FDA。如果适用，FDA可以命令申办方根据FD&C法第522条进行上市监测，替代批准后研究。[[36]](#footnote-36)21 CFR 814.82要求进行的批准后研究示例包括：

* + 有关抗肿瘤药物抗性试验的批准后研究提供了如何临床应用试验结果的信息，进一步保证了其预期用途的安全性和有效性，有助于对照体内反应或缺乏反应评估体外肿瘤抗性，并支持器械的可靠性，验证了控制措施和临界值。此类信息可以解决标签上列出的限制。
  + 有关用于确定闭合患者之前手术肿瘤边缘切除是否成功的试验的批准后研究确定了相对于现实生活手术经验，获得临床有用结果的时间。
  + 批准后研究旨在评估试剂修改的临床有效性，以支持台架试验证据，即修改对试验结果没有影响。

如果需要进行批准后研究，通常应在批准后6个月内开始，并且应在批准后3年内完成、分析并提交给FDA。 FDA和申办方将在开发数据开发计划期间设计批准后研究时考虑此类时间表。

### 批准后研究的报告要求

FDA可以根据21 CFR 814.82 (a)（2）要求定期针对器械预期用途报告器械的安全性，有效性和可靠性（例如定期报告状态和临时数据或所需上市后数据收集的分析）。需要提交的报告将在批准后命令中提供。有关更多信息，请参见“行业及FDA工作人员指南：PMA命令要求的批准后研究的处理程序”，网址：[http: //www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocu](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocu)ments/ucm071013.pdf.

### 标签

根据21 CFR 814.82 (a)（3），如果可以促进器械的安全有效使用（例如，有关器械使用风险和收益的信息），FDA可以将某些标签要求作为PMA批准条件。任何标签要求将在批准命令中提供。一般来说，应在以下时间段考虑特定于EAP过程的某些标签问题：（1）FDA批准适应症时；（2）成功完成作为批准条件的批准后研究后；或（3）FDA撤销一个或多个适应症的批准后，其中，此类品种根据EAP器械批准授予，而该器械的标签包括其他核准适应症。

如果在上市后而不是上市前收集数据，通过快速审查路径项目批准的器械标签应简要描述预期收益和风险的不确定性以及支持批准和所需批准后研究的数据范围。例如，如果因为用于支持批准的替代终点有可能预测临床收益，但未得到确认，因此，尚未确定预期临床收益，则应在标签中说明这一点，并描述尚未完全确定的临床收益以及简要描述批准后研究。如果以高于平常的不确定性批准了该器械，则标签应描述器械收益和风险的不确定性，并明确声明此不确定性高于平常。标签应提供类似于以下内容的语言：“有关此器械批准条件的更多信息，请访问FDA网站：http: //www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm”。

器械标签应明确界定使用适应症，包括研究的特定患者人群（例如，研究了器械X是否可用于治疗人群Z中的疾病Y），并说明将在批准后研究的患者人群。

### 使用注册表

在某些情况下，可以使用注册表中的数据来满足批准研究条件的要求。提供注册表数据可能有助于确定器械的安全性和有效性，或验证提交给本机构的记录、报告或信息【21 CFR 814.82 (a)】。

## 受PMA监管的EAP器械的上市后行动

根据所需批准条件，申办方或FDA可以在上市后采取若干行动（如果适用），具体取决于申办方是否进行和完成所需批准后研究，并且及时向FDA提交批准命令中规定的研究数据以及研究结果。如果申办方未满足所需批准条件包括未能启动或完成批准命令中针对该器械规定的批准后研究），FDA可能会采取执行行动。

此外，如FDA于2009年6月15日发布的指南“PMA命令[要求](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070974.htm)的批准后研究的处理程序”（“批准后指南”）所述，[[37]](#footnote-37) FDA在FDA网站上发布了有关批准后器械研究的某些信息，网址：http://www.[accessdata](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/PMA_pas.cfm).fda.gov/scripts/ cdrh/cfdocs/cfPMA/PMA\_pas.cfm。FDA打算在FDA的快速审查PMA项目批准器械网站上单独针对EAP器械发布该信息，以便根据适用机密规则和政策，增加EAP器械上市后数据收集状态对公众的透明度。此类信息将包括研究目的，完成研究的时间表，进行分析和给FDA的提交材料以及研究状态。

申办方或FDA可在上市后采取的行动包括但不限于：

### 提交PMA补充材料

如果申办方进行了可以影响器械安全性或有效性的更改，则在进行批准后研究后，可能需要根据21 CFR 814.39（a）向FDA提交研究结果，即向FDA提交PMA补充材料。示例包括但不限于缩小或扩大器械使用适应症、标签更改以及性能或设计规格更改。

##### 标签更改

根据批准后研究的结果，申办方可以在获得FDA批准后修改器械标签，以反映在批准后研究中直接建立临床收益的人群和条件，包括扩大使用适应症，缩小使用适应症，或删除或修改标签中有关核准使用适应症不确定性水平的语言。申办方可以决定在获得FDA批准后，修改其他标签部分（例如禁忌症、警告、注意事项、不良事件和临床研究），确保根据新数据，标签充分描述了器械的安全性和有效性。

重要的是，有关器械的上市后信息可以更改器械标签中所需的信息。例如，关于不良事件的新信息可能需要对器械标签的使用说明书或警告或注意事项部分进行更改，确保器械符合第502（f)条和21 CFR第801和809部分（如适用）。在审查批准后研究报告时，FDA可以根据研究结果，与申办方讨论是否应对标签进行更改，以确保器械标签提供充分的使用说明。

### 安全通信

[在某些情况下，FDA可能会发布安全通信以保护公共卫生，例如批准后研究引起新的安全问题，但FDA认为安全性和有效性仍得到合理保证。有关安全通信的信息，请访问FDA网站：http: //www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/default.htm.](file:///\\shundajiayi\翻译客户\翻译客户\交流中心\2017\9月\0928石慧\需要翻译的指导原则（三）\需要翻译的指导原则（三）\在某些情况下，FDA可能会发布安全通信以保护公共卫生，例如批准后研究引起新的安全问题，但FDA认为安全性和有效性仍得到合理保证。%20有关安全通信的信息，请访问FDA网站：http:\www.fda.gov\MedicalDevices\Safety\AlertsandNotices\default.htm.)

### 小组会议

如批准后指南中所述，在考虑批准后研究进展或数据时，例如研究结果可能难以解释时，FDA可能会咨询小组的建议。[[38]](#footnote-38)

### 行政和执行行动

如上所述，适当平衡上市前和上市后数据收集——具体来说，更依赖于上市后收集（如果适用）——可以减少上提交市前数据的次数，直接影响患者可以获得高质量、安全有效医疗器械的时间。但是，如果未进行必要和及时的数据收集，更依赖于上市后数据收集可能会危害患者的安全。

为了保护患者的安全，如果本机构认为，根据所需批准后研究或其他来源的数据，无法保证器械在使用条件下具有安全性和有效性，或如果申办方未满足21 CFR 814.82规定的批准条件，包括未能启动或完成批准命令中指定的批准后研究，FDA可能会采取各种行动。例如，未能遵守21 CFR 814.82 (a)（2）规定的某些批准后要求可能导致根据FD&C法案502 (t)（2）认定该器械为假冒产品，并构成FD&C法案第301（q）（1）（B）条所禁止的行为，从而可能导致扣押、禁令和／或民事罚款。未能遵守21 CFR 814.82 (a)（3）规定的批准后要求可能会导致FD&C法第502条认定该器械为假冒产品。

FDA承认，批准命令中规定用于完成批准后研究，进行分析和向本机构提交数据的商定时间表仅为最佳估计，且可能会出现申办方无法控制的情况，此类情况可能会对申办方及时完成批准后研究的能力产生不利影响。因此，如果适用，FDA将适当放宽用于完成批准后研究并向本机构提交数据的时间框架要求。时间框架见本文档第F（1）节。申办方应通知FDA所有预期延迟。

根据FD&C法案第515（e）条和第21 CFR 814.46，如果出现以下情况，FDA可能会撤销EAP器械的PMA批准：

* + 根据所需批准后研究的数据，或与此类器械有关的其他新信息，以及批准PMA时提供给FDA的证据，FDA认为，无法合理保证器械在标签规定、推荐或建议的使用条件下具有安全性或有效性；
  + 申办方未能满足PMA批准命令所规定的任何批准后要求，包括未能在批准命令确定的时间内完成批准后要求；或
  + 根据新信息以及批准PMA时提供给FDA的证据，FDA认为，基于对所有重要事实的公正评价，该标签的所有细节均不真实或具有误导性，且在收到FDA书面通知后，未在合理时间内纠正该标签。

如果FDA确定有撤销理由，本机构将询问申办方是否愿意根据21 CFR 814.37（d）自愿要求撤销批准。如果申办方不愿自愿要求本机构撤销批准，FDA将发出允许根据21 CFR第16部分要求举行非正式听证会的通知，并借此通知申办方FDA决定撤销批准。[[39]](#footnote-39)如果申办方不要求举行听证会，或者如果在举行第16部分听证会后，FDA决定继续撤销批准，FDA将向申办方出具命令，撤销申请批准。[[40]](#footnote-40)该命令将根据21 CFR 814.17出具，将说明撤销批准的每个理由，并将通知允许根据FD&C法第515 (e)（2）条要求进行行政复议。FDA将根据21 CFR 814.46（e）公布撤销PMA批准的命令。

## 项目评价

自本指南生效之日起1年以及随后3年的每一年，FDA打算对EAP项目进行评估，向公众报告以下内容：

* + 当年FDA收到的EAP指定请求数量；
  + 当年FDA批准的EAP指定请求数量；
  + 当年批准并被指定为EAP的PMA数量；
  + 当年同意并指定为EAP的再次申请请求数量；
  + 当年进行上市后研究的EAP器械数量；
  + 对于当年完成的每项上市后研究，研究结果描述；以及，
  + 对于在EAP下批准的每个器械，针对该器械报告的严重不良事件数量以及器械是否被撤回或召回。

在这段时期结束时，FDA打算确定是否应对EAP项目做出任何更改。

**附件1**

**快速审查路径过程**

1. **何时请求EAP指定**

如果申办方开发的器械可能有资格获得EAP指定，并打算参与该项目，则其应提交预提交材料，如FDA的[“预提交指南”](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm310375.htm)所述。[[41]](#footnote-41)应在早期开发阶段考虑本指南前述EAP标准因素。因此，在大多数情况下，申办方应在开始IDE关键研究之前提交EAP指定的预提交材料。不强制要求参与EAP项目，完全由申办方自愿决定。如果FDA确定器械可能符合该项目条件，但申办方尚未提交请求EAP指定的预提交材料，则FDA会通知申办方该项目。

如果申办方有意参与该项目，FDA强烈建议，应就计划非临床和临床研究与FDA进行早期互动，以便FDA为申办方提供数据开发计划草案的早期反馈意见。

1. **EAP指定请求的内容**

要求获得EAP指定的申办方应提交预提交材料，其中包含推荐在预提交材料中提供的信息，如预提交指南所述。此外，FDA建议申办方在预提交材料中提供以下信息：

* 1. 讨论为什么器械符合本指南第III.C节所述EAP标准，包括任何相关的支持性证明文件。
  2. 描述上市前和上市后数据收集的数据开发计划草案以及上市前和上市后数据收集拟定平衡方法的解释和说明。此外，申办方应提供器械开发和上市以及上市后数据收集的时间表。关于应数据开发计划草案中将提供的一般信息的建议，请参见附件2。

**II. FDA回应**

1. **EAP指定**

FDA将在收到预提交材料后30天内进行审查，确定是否根据本指南所述EAP标准以及相关收益-风险因素（包括本指南中讨论的因素）同意EAP指定。FDA打算在收到后30天内，书面通知申办方其决定。如果FDA没有足够的信息来作出关于EAP指定的决定，FDA可以要求申办方提交其他信息。如果FDA要求申办方提供其他信息，FDA将书面通知申办方其应提交其他信息，以便在收到请求后30天内决定是否同意EAP指定。如果在要求提供其他信息后，FDA没有及时收到足够信息在30天内作出决定，FDA打算拒绝EAP指定。如果申办方提交了其他信息，则应作为其预提交材料的补充材料提交给FDA。

同意EAP指定并不意味着在同意指定时，FDA一并同意了申办方的数据开发计划草案。虽然在EAP指定时，FDA可能会同意数据开发计划草案中概述的一般理念，但FDA打算与申办方共同合作，在提交PMA或*再次申请请求*之前继续制定该计划。FDA同意EAP指定并不意味着其已确定预提交材料所含数据或拟定研究设计可以支持未来上市批准。

EAP指定的通知应由相应办公室主任或其指定人员签署。如果FDA同意EAP指定，FDA将在书面通知中提供以下信息：

* + 确认FDA打算与申办方密切合作，为器械数据开发计划提供指南；
  + 通知申办方应确保器械继续符合EAP指定标准；以及，
  + 审查器械的联系方式。

申办方应在IDE申请、*再次申请请求*或PMA的封面中提供预提交编号和FDA发出同意EAP指定的信函日期。即使器械不符合EAP指定条件，申办方也可以使用预提交指南中所述的预提交审查流程，要求FDA对其上市后控制计划提供反馈，其中，此类计划旨在减少受PMA监管的器械的上市前数据收集范围。

如果申办方不同意FDA拒绝EAP指定的决定，其应参阅FDA指南“器械和放射卫生中心上诉过程”。[[42]](#footnote-42)由于快速审查路径器械旨在解决致命性和不可逆衰竭性疾病或病症的未满足医疗需求，可在审查过程后提起上诉，并向中心主任呈交争议。

1. **审查PMA或再次申请请求**

申办方和FDA应在提交PMA或*再次申请请求*之前就最终数据开发计划达成一致。另外，如本指南第III.F节所述，FDA打算通过PMA批准命令施加某些上市后要求。[[43]](#footnote-43)批准EAP器械的PMA或同意其*再次申请分类*时需要由相关办公室主任或其指定人员签署。

1. **审查受PMA监管的EAP器械的上市后数据收集**

申办方一般应遵循批准后指南所述程序，除非另有说明。

##### 提交批准后研究方案

如批准后指南中所述，FDA建议在PMA提交材料中提交拟定批准后研究方案。该方案也应该纳入数据开发计划。尽管批准后指南表明，在某些情况下，即使未商定批准后协议，PMA可也能被批准，FDA不会在未商定批准后研究方案前批准EAP器械。

##### 提交和评价临时和最终批准后研究报告

应在批准命令规定的时间框架内完成所需的批准后研究。该研究通常应在PMA批准后三年内完成，但可能会因器械类型和批准后研究类型而异。完成研究，进行分析和向FDA提交数据的时间框架将在PMA批准命令中规定。

在极少数情况下，如果已取得进展，但尽管申办方已十分努力，但意外情况导致延迟完成研究，FDA可能会延长批准后研究的时间框架。在某些情况下，如果在PMA批准后不久，向FDA提交了器械修改的补充材料，FDA可能也会延长时间框架。提交修改补充材料时，申办方应提供相关评估，即评估修改对进行中批准后研究的影响。在审查补充材料时，FDA将评价此评估。

提交临时和最终批准后研究状况报告时，申办方应遵循批准后指南中的程序以及此类报告的建议内容和格式。FDA将在PMA批准命令中指定提交临时报告的适当频率。此外，应在批准命令规定的时间框架内提交最终批准后研究报告。一般情况下，申办方应在完成批准后研究报告后3个月内提交所需的最终批准后研究报告（数据锁定点），临床研究报告也应在此时间内提交。但是，如果申办方有合理依据将时间延长至3个月以上，FDA可以酌情延长本机构和申办方商定的时间。

##### 标签更改

如本指南第III.G.1节所述，根据批准后研究的结果，成功完成批准后研究后，可能需对EAP器械的标签进行修改。标签更改符合21 CFR 814.39规定的标准时，必须提交PMA补充材料。

**附件2**

**数据开发计划草案**

如本指南附件1所述，如果申办方开发的器械符合快速审查路径条件，并打算参与该项目，则其应提交预提交材料。除其他信息外，申办方应在预提交材料中讨论为什么器械符合本指南第III.A节所述的EAP标准，包括任何相关的支持性证明文件，以及拟定数据开发计划草案。数据开发计划草案应包括三个部分：

1. 如果建议上市前-上市后数据转移且适用，上市前和上市后数据收集拟定平衡方法的解释和说明；
2. 数据收集计划的描述和总结，包括研究概要和研究设计；以及，
3. 开发和上市器械以及上市后数据收集的时间表。

拟定数据收集计划应指定申办方打算在上市前和上市后（如适用）收集来支持EAP指定、PMA批准或*再次申请分类*的所有数据，以及支持批准的验证性证据（如适用）。FDA希望，数据开发计划草案在上市前开发和审查过程不断得到改进，申办方和FDA将在提交PMA或*再次申请请求*之前最终商定数据开发计划。

FDA承认，在提交EAP指定请求时，申办方可能未获得下列所有信息。FDA对数据开发计划草案的反馈是本机构根据审查时提供的信息提供的最佳建议。FDA表示，如果在未来IDE或上市申请中提交的信息与数据开发计划中提供的信息一致，且未来提交材料中的数据不会引起影响安全性或有效性的新的重要问题，反馈将不会更改。

此外，如果数据开发计划草案中没有提供详细信息，FDA可能不会同意EAP指定。因此，申办方最好向FDA提供完整的数据开发计划草案，以促进FDA审查。相关申办方可能会要求举行预提交会议，讨论可证明该器械对于其预期用途安全有效的有用科学证据类型。【有关更多信息，请参阅“预提交指南”和“FDA现代化法案（FDAMA）下的早期合作会议“】

1. **解释和说明受PMA监管的EAP器械的上市前和上市后数据收集拟定平衡方法**

FDA建议，申办方应详细说明其计划在上市前和上市后收集的数据范围以及其打算在PMA中提供的数据类型（例如，使用替代终点）。应解释如何在上市前和上市后分析数据。此外，FDA建议申办方说明拟定数据收集计划如何能产生有效科学证据，以便FDA在批准上市前申请时确定，器械的安全性和有效性已得到合理保证。最后，为了帮助FDA进行审查，FDA建议申办方在作出上述说明时，讨论相关收益-风险信息（请参见本指南第III.C节）。

1. **数据收集计划**

一般来说，数据收集计划中应提供以下内容。FDA建议申办方概述正在规划或已完成的非临床和临床试验，并明确指出申办方打算在上市前收集哪些数据以及申办方打算在上市后收集哪些数据（如果有）（如果适用）。请注意，在预提交材料中其他地方提供的信息或申办方先前在其他提交材料中向FDA提交的信息可以通过引用并入。如上所述，FDA了解，在要求获得EAP指定时，申办方可能尚未拥有以下所有信息。

* + 器械描述。器械描述，包括器械操作原理（包括组件）描述和与临床功能相关的属性描述。
  + 拟定标签。拟定标签的主要内容，包括拟定预期用途／使用适应症、禁忌症、警告、注意事项和使用说明术。FDA了解，在早期阶段，拟定标签可能是草案；但是，申办方应提供足够信息来传达器械的使用条件和使用说明。
  + 非临床研究。申办方打算向FDA提交，以支持未来PMA提交材料或*再次申请请求*的每项拟定或已完成非临床实验室研究的总结、研究设计和方案。这些研究可能包括（如果适用）：
    - 灭菌
    - 生物／微生物
    - 免疫
    - 毒理学／生物相容性
    - 化学／分析（IVD）
    - 有效期
    - 体内动物建模
    - 台架试验–力学和电气试验
  + 临床研究。请注意，在某些情况下，可能仅规划了一项临床研究（例如，如果申办方正在进行分阶段研究）。但是，在其他情况下，申办方可能多项临床研究。例如，申办方可能会在PMA批准之前进行具有替代终点的研究，以及验证性批准后研究。对于每项拟定（或已完成）临床研究，您应提供以下信息：
    - 研究目的
    - 研究目标和假设
    - 研究设计
    - 研究人群（包括受试者入选和排除标准，定义和比较组的来源）
    - 样本量计算（从统计学上说明，基于研究假设）
    - 主要和次要终点（包括研究终点的定义、成功标准、预期不良事件／并发症列表、确定与器械相关性的标准操作程序和／或手术）
    - 随访长度、随访计划、基线描述和随访评估
    - 数据收集程序描述（包括招募计划、招募目标、尽量减少失访的计划、随访率目标、质量保证和控制）
    - 计划统计分析
    - 数据收集要素和知情同意书草案以及IRB批准表（如果适用）
    - 拟定报告要求
    - 研究里程碑／时间表要素，包括：
      * 研究开始的预计日期
      * IRB每月批准的研究地点预计数量
      * 开始招募受试者的预计日期
      * 每月招募的受试者预计数量
      * 完成受试者招募的预计日期
      * 成功随访所有研究参与者的预计日期
      * 如果适用，中间里程碑相关信息（例如，也可以衡量临床收益的研究中替代终点评价）
      * 可以招募受试者的潜在地区

1. **时间表**

提供器械开发和上市以及上市后数据收集的时间表。

1. 请参见“联邦食品、药品和化妆品法案”（FD＆C法案）第515（d）条。 [↑](#footnote-ref-1)
2. 请参见FD&C法案第513条。 [↑](#footnote-ref-2)
3. 就本指导性文件而言，“批准”可以指PMA批准或者同意*再次申请请求*。 [↑](#footnote-ref-3)
4. 有关创新路径的描述，请参见FDA的创新路径网页：[http: //www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHInnovation/Inn](http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHInnovation/InnovationPathway/default.htm)o[.vationPathway/default.htm](http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHInnovation/InnovationPathway/default.htm) [↑](#footnote-ref-4)
5. 请参见2014年5月发布的FDA指南“严重病症的快速项目——药品和生物制剂”，除其他项目外，此指南还讨论了以下CDER和CBER项目：快速通道指定，突破性治疗指定，加速批准和优先审查指定。另请参见“食品药品监督管理局安全与创新法案”（112-144号公法）第901和902条和21 CFR第314部分第H节。 [↑](#footnote-ref-5)
6. 请参见“医疗器械创新倡议白皮书”（2011年2月），网址：[http: //www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHInnovation/uc](http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHInnovation/ucm242067.htm)m [.242067.htm#1](http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHInnovation/ucm242067.htm) [↑](#footnote-ref-6)
7. 收益-风险指南可从以下网址获得：

   [http: //www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM296379. .pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM296379.pdf) [↑](#footnote-ref-7)
8. 请参见FDA指南“平衡上市前批准器械的上市前和上市后数据收集”（[http: //www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM393994](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM393994.pdf).[）.pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM393994.pdf) [↑](#footnote-ref-8)
9. 具体来说，第513（a）（3）（C）条规定：“在确定已提交【上市前批准申请】的器械有效性是否得到合理保证时，部长应考虑是否可以通过应用上市后控制，减少可能需要以批准申请的有效性数据范围”。 [↑](#footnote-ref-9)
10. 根据“FD＆C法案”第513（a）条，除其他相关因素外，FDA应确定PMA是否已通过“权衡使用器械可能产生的任何健康收益与此类使用可能引起的任何受伤或疾病风险来确定安全性和有效性已得到合理保证”。 [↑](#footnote-ref-10)
11. 网址：[.http: //www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085994.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085994.htm)如“最小负担指南”所述，在确定应该在上市前收集用于支持上市前批准的适当数据类型和数量时，应考虑上市后信息的作用。如果适用，在长期器械安全性和有效性时也应考虑上市后信息。应考虑使用上市后控制（例如，遵守质量体系法规，批准后研究，上市后监测和医疗器械报告要求）作为缩小PMA上市前数据范围，同时仍然确保符合上市前批准法定标准的机制。 [↑](#footnote-ref-11)
12. 请参见脚注7。 [↑](#footnote-ref-12)
13. 请参见脚注7。 [↑](#footnote-ref-13)
14. 21 CFR 814.82规定：“FDA可以通过PMA批准命令或依照法规（批准时或批准后）施加上市后要求。此外，根据“FD＆C法案”第522条和21 CFR第822部分的FDA实施法规，FDA可以强制要求对某些III类器械进行上市后监测。 [↑](#footnote-ref-14)
15. 2012年9月，FDA发布了初步报告“加强国家医疗器械市场监测体系”，其中概述了FDA的医疗器械上市后权力和现行医疗器械上市后监测体系，以及拟定的四项具体行动，表明FDA将利用现有资源并根据现有权力，加强美国医疗器械上市后监测体系。本报告可在以下网址获取： [http: //www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDRH/CDRHReports/UCM301924.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDRH/CDRHReports/UCM301924.pdf) 2013年4月发布了报告更新，更新中详细介绍了FDA打算完成的具体步骤，以便更有效地、更及时地收集更多数据，加速确定问题。此更新可从以下网址获得：[.http: //www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Safety/CDRHPostmarketSurveillance/UCM348845.pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Safety/CDRHPostmarketSurveillance/UCM348845.pdf) [↑](#footnote-ref-15)
16. 符合“FD＆C法案”第513（a）（1）（A）或（B）条的标准。另请参见513（f）（2）（A) （v），其中规定：“提交分类请求的人员...可以向部长提供器械分类建议，且如果推荐分类为II类，应在请求中提供适用特殊控制（见第（a）（1）（B）款）的初步建议草案，其中，将此类控制与一般控制结合后，可使安全性和有效性得到合理保证，此外，还应在请求中说明特殊控制如何提供此类保证。任何此类请求应提供器械描述，并提供推荐分类的详细信息和原因。有关*再次申请*的更多信息，请访问：[.http: //www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080195.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080195.htm) [↑](#footnote-ref-16)
17. 具有临床意义的收益包括定量和定性收益。 [↑](#footnote-ref-17)
18. 根据FD&C法案，FDA必须在收到请求后120天之内确定*再次申请请求*所述器械的分类【请参见第513（f）（2）（A) （iii）条）】。对于根据EAP项目提交的*再次申请请求*，FDA打算在120天内进行确定。 [↑](#footnote-ref-18)
19. 网址：[.http: //www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089643.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089643.htm) [↑](#footnote-ref-19)
20. FDA指南“体外伴随诊断器械”可从以下网址获得：[http: //www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327. .pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327.pdf) [↑](#footnote-ref-20)
21. 有关*再次申请*过程的更多信息，请访问：[.http: //www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080195.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080195.htm) [↑](#footnote-ref-21)
22. 请参见脚注2和16。 [↑](#footnote-ref-22)
23. 请参见21 CFR 860.7 (c) (2) [↑](#footnote-ref-23)
24. 请参见脚注7。 [↑](#footnote-ref-24)
25. 有关MDDT的更多信息，请访问FDA网站：[.http: //www.fda.gov/MedicalDevices/ScienceandResearch/MedicalDeviceDevelopmentToolsMDDT／](http://www.fda.gov/MedicalDevices/ScienceandResearch/MedicalDeviceDevelopmentToolsMDDT/) [↑](#footnote-ref-25)
26. 就本指南而言，临床收益是在给定疾病或病症的背景下具有临床意义的积极治疗或诊断效果。应权衡临床收益与治疗或诊断风险，确定是否存在总体患者收益（即，有利的收益-风险特征）。 [↑](#footnote-ref-26)
27. 就本指南而言，临床研究终点是检测到的功能症状或测量，或在特定时间点测量，反映患者感觉（例如症状缓解）、功能（例如改善移动性）或存活率的任何临床特性或变量。 [↑](#footnote-ref-27)
28. 一般，请参见IOM（医学研究所）。2010年。慢性病中生物标志物和替代终点的评价。华盛顿特区：国家科学院出版社。 [↑](#footnote-ref-28)
29. 在一些适应性设计研究中，使用中间临时终点（例如，在12个月而不是24个月时，基于症状和患者功能早期评估骨关节炎是否无进展）尤其有用。 [↑](#footnote-ref-29)
30. 请注意，本节中的示例仅供参考，FDA将根据具体情况确定替代终点的可接受性。根据EAP项目提交，且依赖替代终端的材料应提供支持使用替代终点的证据。 [↑](#footnote-ref-30)
31. 替代终点产生的数据最终应根据病症严重程度、罕见度或患病率，替代疗法可用或缺乏进行解释。其他信息请参阅MDDT指南草案。请参见脚注25。 [↑](#footnote-ref-31)
32. 请参见脚注25。 [↑](#footnote-ref-32)
33. FDA不要求提交临床有效性数据。 [↑](#footnote-ref-33)
34. 网址：[.http: //www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070897.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070897.htm) [↑](#footnote-ref-34)
35. 有关可能分类为“需要采取官方行动”的检查的讨论，请参见“FDA合规项目指南手册”（7382.845）第33页，网址：[http: //www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM244277. .pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM244277.pdf) [↑](#footnote-ref-35)
36. 根据FD&C法案第21（301）（1）（C）条，制造商必须遵守或不得拒绝遵守第522条。 331（q）（1）（C）。此外，根据该法第502 (t)（3）条，21 U.S.C. 352 (t)（3），如果未能或拒绝遵守FD&C法案第522节的任何要求，则器械将被认定为假冒产品。请注意，违反第301（q）（1）（C）或502 (t)（3）条可能会导致执法行动，包括扣押、禁令、起诉和／或民事罚款。 [↑](#footnote-ref-36)
37. 网址：[.http: //www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070974.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070974.htm) [↑](#footnote-ref-37)
38. 请参见脚注37。 [↑](#footnote-ref-38)
39. 21 CFR 814.46 (c) [↑](#footnote-ref-39)
40. 21 CFR 814.46 (d) [↑](#footnote-ref-40)
41. 有关预提交项目的更多信息，请参见FDA指南“请求提供医疗器械提交材料反馈：预提交项目及与食品药品监督管理局工作人员的会议”[（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176.](file:///\\shundajiayi\翻译客户\翻译客户\交流中心\2017\9月\0928石慧\需要翻译的指导原则（三）\需要翻译的指导原则（三）\（http:\www.fda.gov\downloads\MedicalDevices\DeviceRegulationandGuidance\GuidanceDocuments\UCM311176.) pdf）. [↑](#footnote-ref-41)
42. 网址：[.http: //www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm284651.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm284651.htm) [↑](#footnote-ref-42)
43. 21 CFR 814.82 [↑](#footnote-ref-43)