**上市前批准申请和器械生物制品许可申请的用户费用和退款**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**本文件发布日期：2018年12月12日**

**本文件初始发布日期：2013年4月2日**

**本文件替代2017年10月2日发布的《上市前批准申请和器械生物制品许可申请的用户费用和退款》**

如对提交给医疗器械和辐射健康中心（CDRH）的申请有任何疑问，请联系上市前批准人员，电话：301-796-5640。

对于向生物制品评价与研究中心（CBER）提交的申请，如有任何问题，请联系CBER交流、外联和发展办公室，电话：1-800-835-4709或240-402-8010。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **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](https://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。相关反馈意见可能需要到下次修订或更新本文件时，方可能被FDA考虑实施。

**更多副本**

**CDRH**

更多副本可通过互联网获得。您也可以通过电子邮件发送请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov获取本指南的副本。请使用文件编号1681，注明您需要的指南文件。

**CBER**

您可通过以下方式获取更多指南副本：生物制品评价与研究中心（CBER），交流、外联和发展办公室（OCOD），10903 New Hampshire Ave., WO71, Room 3128, Silver Spring, MD 20903；或拨打1-800-835-4709或240-402-8010；或发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov；或者登录https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc97912950)

[II. 需要支付用户费用的PMA申请类型](#_Toc97912951)[9](#_Toc97912951) [2](#_Toc97912951)

[A. 初始PMA 3](#_Toc97912952)

[B. 模块化PMA 3](#_Toc97912953)

[C. 上市前报告（PMR） 3](#_Toc97912954)

[D. 许可协议PMA 3](#_Toc97912955)

[E. 组合追溯补充申请 5](#_Toc97912956)

[F. 180天补充申请 5](#_Toc97912957)

[G. 实时补充申请 5](#_Toc97912958)

[H. 30天通知 6](#_Toc97912959)

[I. 定期报告 6](#_Toc97912960)

[III. 需要支付器械用户费用的生物制品许可申请类型 7](#_Toc97912961)

[A. 初始BLA 7](#_Toc97912962)

[B. BLA疗效补充申请 7](#_Toc97912963)

[IV. 用户费用例外情况 8](#_Toc97912964)

[V. 用户费用支付 9](#_Toc97912965)

[VI. 用户费用退款 10](#_Toc97912966)

[A. PMA申请不符合电子副本标准 10](#_Toc97912967)

[B. 不符合PMA申请的验收标准 11](#_Toc97912968)

[C. 申请人在备案前要求撤回的初始PMA或组合追溯补充申请 11](#_Toc97912969)

[D. 不符合备案标准的初始PMA或组合追溯补充申请 11](#_Toc97912970)

[E. 申请人要求撤回已备案的初始PMA或组合追溯补充申请，但FDA尚未采取第一次审评行动 11](#_Toc97912971)

[F. FDA已对初始PMA或组合追溯补充申请采取第一次审评行动 12](#_Toc97912972)

[G. 模块化PMA 13](#_Toc97912973)

[H. 上市前报告 14](#_Toc97912974)

[I. 许可协议PMA 14](#_Toc97912975)

[J. 180天补充申请 14](#_Toc97912976)

[K. 实时补充申请 14](#_Toc97912977)

[L. 30天通知 14](#_Toc97912978)

[M. 定期报告 14](#_Toc97912979)

[N. BLA申请不符合电子副本标准 15](#_Toc97912980)

[O. 申请人在备案前要求撤回的初始BLA或疗效补充申请 15](#_Toc97912981)

[P. 初始BLA或疗效补充申请不符合备案标准 15](#_Toc97912982)

[Q. 申请人要求撤回已备案的初始BLA或疗效补充申请，但FDA尚未采取第一次审评行动 15](#_Toc97912983)

[R. FDA已对初始BLA或疗效补充申请采取第一次审评行动 16](#_Toc97912984)

[VII. 如何申请退还用户费用 16](#_Toc97912985)

**上市前批准申请和器械生物制品许可申请的用户费用和退款**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表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。如需讨论替代方法，请联系负责实施本指南文件的FDA工作人员。如果您无法确认合适的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上合适的电话号码。*** |

1. **引言**

在审评上市前申请期间，审评计时受到FDA和行业举措的影响。《2017年医疗器械用户费用修正案》1（MDUFA IV）修订了《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》或该法案），授权FDA为审评2017年10月1日或之后收到的某些上市前申请(包括上市前批准申请（PMA）和某些生物制剂许可申请（BLA））收取用户费用。从用户费用中获得的额外资金将使FDA在与行业合作的情况下改进医疗器械审评过程，以满足其审评绩效目标的达成，并落实卫生与公众服务部部长致国会的信中所述的医疗器械审评过程改进。2有关PMA绩效目标的更多信息，请参见指南《FDA和行业对上市前批准申请（PMA）的行动：对FDA审评计时和绩效目标的影响》3。

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

1参见《2017年FDA再授权法案》（公法115-52）的标题II。

2参见163 CONG。REC.S4729-S4736（每日版，2017年8月2日）（美国食品药品监督管理局用户费用再授权），也可登录以下网址获取： https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/MedicalDeviceUserFee/UCM526395.pdf.本承诺书还概述了为BLA制定的绩效目标。

3 https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm089734.pdf

医疗器械用户费用最初由《2002年医疗器械用户费用和现代化法案》（MDUFMA）授权。4自MDUFMA于2002年首次颁布以来，已重新授权三次：(《2007年医疗器械用户费用修正案》（MDUFA II）5 、(《2012年医疗器械用户费用修正案》（MDUFA III）6和《2017年医疗器械用户费用修正案》（MDUFA IV）7）。有关医疗器械用户费用的其他信息，请参见： https://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/MedicalDeviceUserFee/default.htm.本指南文件旨在确定：（1）需要支付器械用户费用的PMA和BLA类型；（2）用户费用的例外情况；以及（3）可能导致退还已支付用户费用的行为。

有关捆绑多份申请的信息，请参见《在单次申请中捆绑多个器械或多个适应症：行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南》。”8

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。。

1. **需要支付用户费用的PMA申请类型9**

根据经MDUFA IV修订的《FD&C法案》，以下类型的PMA申请10需要支付用户费用：

* 初始PMA；
* 模块化PMA；
* 上市前报告；
* 许可协议PMA；
* 组合追溯补充申请；
* 180天PMA补充申请；
* 实时补充申请；
* 30天通知；以及
* 定期报告。

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

4参见《2002年医疗器械用户费用和现代化法案》（公法107-250）。

5参见《2007年美国食品药品监督管理局修正法案》（公法110-85）第II篇。

6参见《美国食品药品监督管理局安全和创新法案》（公法112-144）第II篇。

7参见《2017年FDA再授权法案》（公法115-52）的标题II。

8 https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm089732.pdf

9参见《FD&C法案》第738(a)(2)(A)节。

10《FD&C法案》第737(1)节将产品开发方案纳入需支付用户费用的上市前申请定义中。

1. **初始PMA**

初始PMA是指在单份申请中同时提交21 CFR 814.20规定的所有内容。对于2002年10月1日或之后提交的初始PMA，FDA将评估提交时有效的用户费用（例如，2018财政年（FY18）为310,764美元）。11

1. **模块化PMA**

模块化PMA是在不同时间提交的章节或“模块”的汇编，它们共同构成了完整申请。对于2002年10月1日或之后提交的模块化PMA，FDA将评估第一个模块提交时有效的初始PMA用户费用。12有关模块化PMA过程的更多信息，请参见指南文件《上市前批准申请模块化审评》。13上市前报告

1. **上市前报告（PMR）**

上市前报告是III类再处理一次性使用器械（SUD）的上市申请，否则需要提交上市前批准申请。14除其他信息外，PMR必须包括有关再处理器械的清洁、灭菌和功能性能的确认数据，以确保其与合法上市器械实质等同。对于2002年10月1日或之后提交的PMR，FDA将评估提交时有效的初始PMA用户费用。

1. **许可协议PMA**

许可协议PMA涉及PMA申请人(以下简称“许可人”）与另一方(以下简称“被许可人”）签订许可协议，允许该方在其PMA中引用数据。被许可人在向FDA提交许可协议PMA后，可通过引用作为许可人器械批准依据的所有信息，要求FDA批准其自身器械。收到FDA的批准后，被许可人承担PMA申请人的所有责任，包括生产和销售与许可人器械相同的器械。此外，在许可协议批准后，被许可人可以选择对其产品进行变更。与所有PMA申请人一样，此类变更可能需要提交PMA补充申请。

根据《FD&C法案》的用户费用规定，基于许可协议的PMA和基于初始数据的PMA在费用金额上没有区别。15因此，初始PMA和基于许可协议的PMA补充申请与基于初始数据的申请在费用方面相同。同样，如同对许可人的PMA提交的此类补充申请要支付用户费用一样，对被许可人的PMA提交的某些PMA补充申请也要支付用户费用。

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

11参见《FD&C法案》第738(b)(2)节。

12参见《FD&C法案》第738(a)(2)(C)节。

13 https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm089767.pdf

14联邦食品、药品和化妆品法案》第515(c)(2)(A)节。

15参见《FD&C法案》第738(a)(2)(A)节。

1. **组合追溯补充申请**

《FD&C法案》第737(4)(B)节将“组合追溯补充申请”定义为“根据第515节已获批的上市前申请或上市前报告的补充申请，申请对器械的设计或性能进行重大变更，或对器械的使用增加新适用范围，并且需要大量临床数据来提供安全性和有效性的合理保证”。关于组合追溯补充申请的更多信息，请参见指南文件《需申请上市前批准（PMA）的器械修改 - PMA补充申请决策过程》。16

对于2002年10月1日或之后提交的组合追溯补充申请，FDA将评估提交时有效的用户费用（例如，FY18为233,073美元）。17

1. **180天补充申请**

《FD&C法案》第737(4)(C)节将“180天补充申请”定义为“根据第515节已获批的上市前申请或上市前报告的补充申请，该补充申请不是小组跟踪补充申请，并且要求在组件、材料、设计、规范、软件、颜色添加或标签上有重大变更”。了解更多关于180天补充申请信息，请参见指导文件《上市前批准（PMA）器械的修改- PMA补充决策过程》

对于2002年10月1日或之后提交的180天补充申请，FDA将评估提交时有效的用户费用（例如，FY18为46,615美元）。18

1. **实时补充申请**

《FD&C法案》第737(4)(D)节将“实时补充申请”定义为“根据第515节已获批的上市前申请或上市前报告的补充申请，要求对器械进行微小变更，例如对器械、软件、灭菌或标签的设计进行微小变更，申请人已提交申请，且机构已批准召开会议或类似论坛，共同审评并确定补充申请的情况。”关于实时补充申请的更多信息，请参见指南文件《实时上市前批准申请（PMA）补充申请》19和《需申请上市前批准（PMA）的器械修改 - PMA补充申请决策过程》”。20

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

16 https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089767.pdf

17参见《联邦食品、药品和化妆品法案》第738(a)(2)(A)(iii)节。

18参见《FD&C法案》第738(a)(2)(A)(iv)节。

19 https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm089612.pdf

20 https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm270606.pdf

对于2002年10月1日或之后提交的实时补充申请，FDA将评估提交时有效的用户费用（例如，FY18为21,753美元）21

1. **30天通知**

《FD&C法案》第737(5)节将“30天通知”定义为“根据第515(d)(6)节发出的通知，该通知仅限于要求对影响器械安全性和有效性的制造程序或制造方法进行修改”。有关30天通知的更多信息，请参见指南文件《制造方法或工艺变更的30天通知，135天上市前批准（PMA）补充申请和75天人道主义器械豁免(HDE）补充申请》22 和《需申请上市前批准（PMA）的器械修改 - PMA补充申请决策过程》23。

对于2007年10月1日或之后收到的30天通知，FDA将评估提交时有效的用户费用（例如，FY18为4,972美元）。24如果30天通知转换为135天补充申请，将不会退还为30天通知支付的用户费用。

1. **定期报告**

根据21 CFR 814.82(a)(7)的规定，作为批准条件，FDA 可以要求在批准令规定的时间内向FDA提交包含21 CFR 814.84(b)要求的信息的定期报告。在大多数情况下，在PMA获批准后，PMA申请人需要每年向FDA提交报告，除非批准令中规定了不同的时间框架。因此，FDA和行业通常将定期报告称为“年度报告”。定期报告与批准后研究报告是分开的，有关后者的讨论参见指南文件《PMA命令规定的批准后研究处理程序》。25根据《2007年美国食品药品监督管理局修正法案》（FDAAA）第212节的规定，PMA申请人需要支付“关于III类器械的定期报告年费”。FDA将评估提交定期报告时有效的用户费用（例如，FY18为10,877美元）。26请注意，PMA在初始PMA批准后的第一个财政年度才需要支付定期报告用户费用。这与第一份定期报告的到期时间一致。另外，如果已获批PMA的器械后续被重新归为II类或被撤回，则不受PMA法规的约束，因此不会被征收定期报告用户费用。尽管FDA允许一些申请人提交捆绑式定期报告，但定期报告中确定的每个已获批PMA均需支付年费。

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

21参见《FD&C法案》第738(a)(2)(A)(v)节。

22 https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm080194.pdf

23 https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm270606.pdf

24参见《FD&C法案》第738(a)(2)(A)(vi)节。

25 https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071013.pdf

26参见《FD&C法案》第738(a)(2)(A)(x)节。

1. **需要支付器械用户费用的生物制品许可申请类型**

根据经MDUFA IV修订的《FD&C法案》，以下根据《公共健康服务法案》第351节规定需要许可的器械申请需要支付用户费用：

* 初始生物制品许可证申请（BLA），包括在《FD&C法案》第737(1)节“上市前申请”的用户费用定义中；以及
* BLA疗效补充申请(BLS），在第737(4)(E)节中被定义为基于用户费用的目的。

根据第738(a)(2)(A)(i)和(vii)节，需要对这两种申请评估提交时有效的上市前申请的适用用户费用（例如，FY18为310,764美元）。

1. **初始BLA**

初始BLA是指在单份申请中同时提交21 CFR 601.2规定的所有内容。将评估初始申请的用户费用。

1. **BLA疗效补充申请**

根据《FD&C法案》第737(4)(E)节的规定，“疗效补充申请”被定义为“根据《公共健康服务法案》第351节已获批的上市前申请的补充申请，要求实质性临床数据”。

对于含有构成批准主要依据的临床数据类型的疗效补充申请，例如申请人明确或暗示为充分和良好控制试验的研究报告或文献报告，FDA将评估用户费用。

为了评估用户费用的目的，“临床数据”不包括仅用于修改标签以增加可改善产品安全使用的限制的数据（例如，在标签上增加限制或警告）。此外，为了评估用户费用的目的，仅基于等效性研究（内部测试与有限外部测试）的BLA补充申请不视为包含临床数据。

下列变更类型通常要求提供实质性临床数据，以证明产品的特性、强度、质量、纯度或效力的等效性，因为这些数据可能与产品的安全性或有效性有关。因此，申请人应就下列项提交疗效补充申请并支付相关费用：

* 新适用范围（例如，新平台、新患者群体/疾病状态）；
* 重大设计变更；或
* 重大性能变更。

例如，改变用于献血者筛查的HIV检测试剂盒以包括额外菌种，或改变血型试剂以包括不同原料来源（例如将一个单克隆抗体细胞系变更为另一个细胞系），均要求提供实质性临床数据以支持该变更。因此，这些归为疗效补充申请，需要支付相关用户费用。

1. **用户费用例外情况**

根据《FD&C法案》的用户费用规定，任何仅针对儿科群体的PMA或BLA均免除用户费用。27可能会出现此类情况，即在审评器械及其目标群体时，FDA确定该申请符合儿科的例外情况，尽管申请人未申请免除费用。在此类情况下，FDA将退还用户费用。然而，如果在批准初始或模块化PMA或BLA用于儿科后，申请人提出成人群体的使用条件，则该补充申请须支付提交时有效的传统PMA或BLA的全部用户费用。

符合条件的小企业首次提交初始PMA或BLA时也可免收一次用户费用。29如需符合该例外情况，企业及其附属机构在最近一个纳税年度的总收入或销售额必须不超过3000万美元。30

此外，根据《公共健康服务法案》第351节提交的仅许可用于进一步制造的产品BLA可以免收用户费用。31

《FD&C法案》也允许州或联邦政府实体提交的PMA或BLA免收用户费用，“除非所涉及的器械将要进行商业分销”。32尽管法规允许，FDA预计在这些情况下不会有很多PMA或BLA提交。

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

27参见《FD&C法案》第738(a)(2)(B)(v)(I)节。

28参见《FD&C法案》第738(a)(2)(B)(v)(II)节。

29参见《FD&C法案》第738(d)(1)节。

30参见《FD&C法案》第738(d)(1)节。

31参见《FD&C法案》第738(a)(2)(B)(ii)节。

32参见《FD&C法案》第738(a)(2)(B)(iii)节。

以下PMA补充申请无需支付用户费用，并且无需提交用户费用封面页：

* 特别PMA补充申请；
* 制造/灭菌场所变更的PMA补充申请；
* 商品名称变更的PMA补充申请；
* 批准后研究方案的PMA补充申请；以及
* PMA批准后研究标签的更新。

根据21 CFR 601.12提交的下列BLA补充申请无需支付用户费用：

* 不符合疗效补充申请定义的批准前补充申请（PAS）
* 30天内生效的变更（CBE-30）
* 正在生效的变更（CBE）
* 年度报告（AR）
1. **用户费用支付**

如下所述，您可通过三种方式提交您的用户费用。33请务必在您的支票、银行汇票或美国邮政汇票上注明付款识别码（PIN，以MD开头）34和FDA邮政信箱。此外，您应将您的用户费用封面页(表FDA-3601，可通过FDA的用户费用系统进入https://userfees.fda.gov/OA HTML/fdaCAcdLogin.jsp）打印副本与您的支付一起提交。

1. 首选方法 - 信用卡或电子支票（ACH）：FDA已与美国财政部合作，采用网上支付系统https://www.pay.gov进行在线电子支付。提交封面页后，可使用电子支票或信用卡完成付款。选择“现在支付”按钮，进行在线支付。封面页的信用卡交易不得超过24,499.99美元。
2. 支票：所有纸质支票必须是美国银行开具的美元支票，可用于向美国食品和药品监督管理局付款。请在支票上填写您的唯一PIN（见填写完整的医疗器械用户费用封面页的右上角），并将支票邮寄至以下适当地址。若缺少您的封面页PIN，FDA将无法正确处理您的付款。

***如果以邮寄支票付款：***

美国银行保险箱

邮政信箱：956733

St. Louis, MO 63195-6733

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

33有关用户费用支付的更多信息，可登录以下网址获取https://userfees.fda.gov/OA\_HTML/mdufmaFAQ.html。

34创建用户费用封面页并选择“向FDA提交封面页”后，即可获得PIN。

*注：在任何情况下，费用均不得随注册申请一并递交。*

***如果以快递服务寄送支票付款：***

美国银行

收件地址：Government Lockbox 956733

1005 Convention Plaza

St. Louis, MO 63101

*注：本地址仅用于快递员投递。若对快递寄送服务有任何疑问，请致电（314）418-4013联系美国银行。*

1. 电汇中需包含贵司申请的唯一PIN(见填写完整的医疗器械注册费封面页的右上角）。若缺少PIN，则贵司的付款将无法用于封面页，且申请审核将会延期。

汇款发起金融机构可能收取相应的电汇费用。请向您的金融机构询问该费用，并将其纳入您的付款，以确保完全支付您的封面页。

***电汇信息：***

美国财政部

TREAS NYC

33 Liberty Street

New York, NY 10045

FDA开户账号：75060099

美国财政部转款/转帐号：021030004

流水号码：FRNYUS33

收款人：FDA

1350 Piccard Drive

Rockville, MD 20850

1. **用户费用退款**

用户费用退款的处理方式如下所示。

1. **PMA申请不符合电子副本标准**

FDA已发布指南《医疗器械申请的电子副本项目》35，以实施《美国食品药品监督管理局安全和创新法案》（FDASIA）第1136节，该条款增加了《FD&C法案》第745A(b)节，并提供了要求电子副本的法定权力。如果FDA未收到电子副本，或收到的电子副本因不符合我们的技术标准而不能获得接受，将以书面形式通知申请人遗漏或失效原因，以帮助他们创建有效的替代电子副本。如果在该通知发出后180天内未收到有效电子副本，将从我们的系统中删除申请，并且FDA将退还已支付的费用。

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

35 https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm313794.pdf

1. **不符合PMA申请的验收标准**

如果经过行政审评，FDA确定PMA申请中不存在所需要素，将在收到后15天内书面通知申请人，说明申请不完整且未获接受。如果申请人决定不提供所缺信息，则可以发函撤回申请，并要求退还已支付的费用。

1. **申请人在备案前要求撤回的初始PMA或组合追溯补充申请**

如果申请人在接受决定后但在FDA作出备案决定前要求撤回初始PMA或组合追溯补充申请，我们将退还75%的用户费用。36

1. **不符合备案标准的初始PMA或组合追溯补充申请**

如果FDA对初始PMA或组合追溯补充申请发出未备案函，申请人可以要求退还75%的已支付费用。37当申请人修订PMA以回应未备案函时，FDA将要求申请人支付提交时有效的全部用户费用。如需了解更多信息，请参见指南《上市前批准申请（PMA）的验收和备案审评》。38

1. **申请人要求撤回已备案的初始PMA或组合追溯补充申请，但FDA尚未采取第一次审评行动**

如果申请人在FDA提交后但在本机构采取第一次审评行动之前撤回其PMA或组合追溯补充申请，FDA可酌情退还费用。39第一次审评行动可以是发出重大缺陷函、不可批准函、可批准函、批准令或撤回函。有关PMA行动的更多信息，请参见指南文件《FDA和行业对上市前批准申请（PMA）的行动：对FDA审评计时和绩效目标的影响》40。

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

36参见《FD&C法案》第738(a)(2)(D)(ii)节。

37参见《FD&C法案》第738(a)(2)(D)(i)节 。

38 https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm313368.pdf

39参见《FD&C法案》第738(a)(2)(D)(iii)节。

40 https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm089738.pdf

FDA将根据《FD&C法案》的要求，在备案*后*但在采取第一次审评行动*前*，根据“在审评中已耗费的工作程度”发放任何退款。41FDA认为，在大多数情况下，可以通过申请审评天数来适当评估本机构的工作程度。这种方法使FDA能够更有效地计算和处理退款，而不是试图逐一估计各种因素，比如审评小组每个成员在审评中耗费的时间以及审评过程中审评的科学、医学、技术和监管问题的重要性和复杂性。

基于这些原因，FDA预期参照以下关于初始PMA和组合追溯补充申请的准则进行退款：

* 当在备案决定日期和第90天之间撤回时，退还50%的用户费用；
* 当在第91天和第135天之间撤回时，退还25%的用户费用；或
* 当在第135天之后撤回时，不退还任何用户费用。

然而，FDA意识到，当出现异常情况时，申请审评天数可能无法提供完整情况。在此类特殊情况下，FDA可能会考虑除审评天数外的其他因素。

虽然您可以要求FDA重新考虑其关于退还用户费用的决定，但对于在备案后但在第一次审评行动前撤回的申请，“部长有退还费用或部分费用的唯一酌情决定权”。42部长关于退款的决定不可复议。

1. **FDA已对初始PMA或组合追溯补充申请采取第一次审评行动**

根据《FD&C法案》，如果申请人在FDA采取第一次审评行动后的任何时候要求撤回初始PMA或组合追溯补充申请，无论该审评行动何时采取，FDA均不会退还任何部分的用户费用。43

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

41参见《FD&C法案》第738(a)(2)(D)(iii)节。

42参见《FD&C法案》第738(a)(2)(D)(vi)节。

43《FD&C法案》第738(a)(2)(D)(iii)节未规定FDA有权在机构对申请采取第一次审评行动后退还任何部分的费用。

1. **模块化PMA**

对于模块化PMA，法规要求申请人在提交第一个模块时必须支付初始PMA的全部费用。44虽然未完成对单个模块的备案审评，但可以采取行动。模块行动包括接受函或缺陷函。

在收到最后一个模块后，模块化PMA转换为初始PMA审评追溯。此时，启动该PMA的备案审评。参见指南文件《上市前批准申请模块化审评》45，以全面讨论模块化PMA审评项目。

2002年10月1日至2007年9月30日期间收到第一个模块的模块化PMA的用户费用退款将按以下方式处理：

* 当在FDA的备案决定之前撤回时，退还75%的用户费用；46
* 当在备案决定之后但在第一次审评行动之前撤回时，FDA将遵循上述第VI节第E部分的指南；或
* 当在备案决定和第一次审评行动之后撤销时，不退还任何用户费用。47

2007年10月1日或之后收到第一个模块的模块化PMA的用户费用退款将按以下方式处理：

* 当在提交第二个模块之前和对第一个模块采取第一次审评行动之前撤回时，退还75%的用户费用；48或
* 当在提交第二个模块或后续模块之后但在对该模块采取任何第一次审评行动之前撤回时，退款（如有）将基于“对所提交模块的审评中已耗费的工作程度”。49对于该情况，FDA预期通过引用以下准则进行退款：
* 在第二个模块之后但在对该模块采取任何第一次审评行动之前撤回，退还50%的用户费用；
* 在第三个模块之后但在对该模块采取任何第一次审评行动之前撤回，退还25%的用户费用；或
* 在第四个模块或后续模块之后撤回，不退还任何用户费用。

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

44参见《FD&C法案》第738(a)(2)(C)节。

45 https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089767.pdf

46参见《FD&C法案》第738(a)(2)(D)(ii)节。

47参见《FD&C法案》第738(a)(2)(D)(iii)节。

48参见《FD&C法案》第738(a)(2)(D)(iv)节。

49参见《FD&C法案》第738(a)(2)(D)(v)节。

1. **上市前报告**

对于上市前报告，FDA将遵循与上述第VI节第C至F部分的初始PMA相同的用户费用退款规定。

1. **许可协议PMA**

许可协议PMA在收到后即视为已备案。如果申请人提交的许可协议PMA包括新制造程序和/或新制造设施，并在FDA采取第一次审评行动之前要求撤回，我们预期对初始PMA应用上述讨论的退款政策（见上文第VI节第E部分）。但是，如果许可协议PMA通过授权引用纳入21 CFR 814.20要求的所有信息（包括相同制造程序和设施），并且申请人在第一次审评行动（一般是批准令）之前要求撤回，则FDA计划退还全部用户费用。

1. **180天补充申请**

对于180天补充申请，FDA认为收到申请后备案。这些类型的补充申请费用显著低于初始PMA所需费用，并且审评时间通常较短。因此，根据《FD&C法案》第738(a)(2)(D)(iii)节规定的FDA权力，即根据所耗费的工作进行退款，FDA预期不在该类补充申请备案后退还任何用户费用。

1. **实时补充申请**

对于实时补充申请，FDA将遵循与上述180天补充申请相同的用户费用退款规定。

1. **30天通知**

对于30天通知，FDA将遵循与上述180天补充申请相同的用户费用退款规定。

1. **定期报告**

FDA预期不退还定期报告的任何年费。

1. **BLA申请不符合电子副本标准**

如果FDA未收到电子副本，50或收到的电子副本因不符合FDA技术标准而拒接受理，将以书面形式通知申请人遗漏或失效原因，以帮助申请人创建有效的替代电子副本。如果在该通知发出后180天内未收到有效电子副本，将在我们的系统中关闭申请，并且FDA将退还已支付的费用。

1. **申请人在备案前要求撤回的初始BLA或疗效补充申请**

如果申请人在FDA作出申请决定之前要求撤回初始BLA或疗效补充申请，我们将退还75%的用户费用。51

1. **初始BLA或疗效补充申请不符合备案标准**

如果FDA对初始BLA或疗效补充文件发出拒绝备案函，申请人可以要求退还75%的已支付费用。52当申请人重新提交BLA以回应拒绝备案函时，FDA将要求申请人支付再提交时有效的全部用户费用。

1. **申请人要求撤回已备案的初始BLA或疗效补充申请，但FDA尚未采取第一次审评行动**

如果申请人在FDA提交后但在我们采取第一次审评行动之前撤回其BLA或疗效补充申请，FDA可酌情退还费用。53第一次审评行动是指在对已备案的完整申请进行全面审评后，发出完整答复函。

FDA将根据《FD&C法案》的要求，在备案后但在采取第一次审评行动前，根据“在审评中已耗费的工作程度”发放任何退款。54FDA认为，在大多数情况下，可以通过申请审评天数来适当评估本机构的工作程度。这种方法使FDA能够更有效地计算和处理退款，而不是试图逐一估计各种因素，比如审评小组每个成员在审评中耗费的时间以及审评过程中审评的科学、医学、技术和监管问题的重要性和复杂性。

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

50参见指南文件《医疗器械申请的电子副本项目》（https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM313794.pdf）。

51参见《FD&C法案》第738(a)(2)(D)(ii)节。

52参见《FD&C法案》第738(a)(2)(D)(i)节 。

53参见《FD&C法案》第738(a)(2)(D)(iii)节。

54 Ibid.

基于这些原因，FDA预期参照以下关于初始BLA和疗效补充申请的准则进行退款：

* 当在备案决定日期和第152天之间撤回时，退还50%的用户费用；
* 当在第152天和第228天之间撤回时，退还25%的用户费用；或
* 当在第228天之后撤回时，不退还任何用户费用。

然而，FDA意识到，当出现异常情况时，申请审评天数可能无法提供完整情况。在此类特殊情况下，FDA可能会考虑除审评天数外的其他因素。

虽然您可以要求FDA重新考虑其关于退还用户费用的决定，但对于在备案后但在第一次审评行动前撤回的申请，“部长有权自行决定退还费用或部分费用的唯一酌情决定权”。55部长关于退款的决定不可复审。56

1. **FDA已对初始BLA或疗效补充申请采取第一次审评行动**

根据《FD&C法案》，如果申请人在FDA采取第一次审评行动后的任何时候要求撤回初始BLA或疗效补充申请，无论该行动何时采取，FDA均不会退还任何部分的用户费用。57

1. **如何申请退还用户费用**

如需申请退款，申请人必须在*费用到期后180天内*向FDA的相关中心提交书面申请，地址如下。58

***对于CDRH负责监管的产品：***

美国食品药品监督管理局

医疗器械和辐射健康中心

PMA文件邮寄中心 - WO66-G609

10903 New Hampshire Avenue

Silver Spring, MD 20993

另外，您也可以通过电子邮件向CDRH提交书面退款申请，电子邮件发送至： CDRHPremarketProgramOperations@fda.hhs.gov.

***对于CBER负责监管的产品：***

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

55参见《FD&C法案》第738(a)(2)(D)(vi)节。

56 Ibid.

57《FD&C法案》第738(a)(2)(D)(iii)节未规定FDA有权在机构对申请采取第一次审评行动后退还任何部分的费用。

58参见《FD&C法案》第738(k)节。

美国食品药品监督管理局

生物制品评价与研究中心

Document Control Center

10903 New Hampshire Avenue

WO71, G112

Silver Spring, MD 20993-0002

