**上市前批准申请（PMA）的
验收和备案审评**

**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：2019年12月16日。**

**文件最初发布日期：2003年5月1日。**

**本文件取代2019年2月21日发布的
《上市前批准申请（PMA）的验收和备案审评》。**

如对本文件有关CDRH监管器械的内容有任何疑问，请致电301-796-5640联系监管计划办公室。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联系交流、外联和发展办公室（OCOD）。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公众服务部** **美国食品药品监督管理局** **医疗器械和放射健康中心** **生物制品评价和研究中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至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工作人员（5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852）。所有意见均应注明备案文件编号FDA-2012-D-0524。下次修订或更新本文件前，FDA可能不会对评论意见采取行动。

**更多副本**

更多副本可通过互联网获取。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。请在申请中提供文件编号1792和完整的指南标题。

更多副本可通过以下途径获取：寄送信函至生物制品评价和研究中心（CBER）、交流、外联和发展办公室（OCOD），10903 New Hampshire Ave., WO71, Room 3128, Silver Spring, MD 20903；或致电1-800-835-4709或240-402-8010，或发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov或登陆网址：https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance- compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances。

**上市前批准申请（PMA）的
验收和备案审评**

**行业和美国食品药品监督管理局
工作人员指南**

***本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA）对该主题的当前看法。本文件不赋予任何人任何权利，对FDA或公众不具有约束力。如果替代方法满足适用的情形和法规的要求，则贵司可使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页所列负责本指南的FDA工作人员或办公室。***

# I. 前言

如下文更详细的讨论，可将不符合PMA法规（21 CFR 814.42（e））确定的标准作为拒绝备案PMA的依据。本指南预期供FDA工作人员和器械行业使用，以帮助阐明需要在PMA中解决的广泛临床前和临床问题以及在备案过程中作出的关键决定。

将FDA的审评资源集中在完整的申请上，可提供一个确保患者尽快获得安全有效的医疗器械的更有效方法。此外，随着《2002年医疗器械用户费用和现代化法案》（MDUFMA）、《2007年医疗器械用户费用修正案》（MDUFA II）、《2012年医疗器械用户费用修正案》（MDUFA III）和《2017年医疗器械用户费用修正案》的颁布[[1]](#footnote-0)，FDA基于审评的及时性同意了绩效目标。因此，验收审评对于鼓励PMA申请人提交高质量的申请和使FDA适当地将资源集中在完整的申请上具有更重要的意义。

因此，我们修改了PMA备案指南和检查表。我们将PMA备案的标准分为1）验收标准和2）备案标准。验收审评包括评估申请的完整性，并在文件控制中心（DCC）收到[[2]](#footnote-1)申请后的前15个日历日内以书面形式告知申请人是否缺失任何要素，如果缺失，则确定缺失要素。为了提高我们验收和备案决定的一致性，并帮助申请人更好地理解FDA对PMA进行实质性审评所需的信息类型，本指南和相关检查表阐明了完整PMA申请的必要要素和内容。我们概述的过程适用于PMA申请中审评的所有器械，并已编入检查表供FDA审评人员使用。

FDA工作人员和行业应注意到，本指南与之前的PMA备案检查表和指南文件并无显著差异，因为法规中定义的PMA备案标准并无变化。“初步问题”保持不变，并将“备案审评问题”分为“验收决定问题”（即文件是否行政完整）和“备案决定问题”（即确定PMA技术要素的基本充分性）。在《2003年PMA备案指南》中，我们指出，制造部分的延迟提交并不妨碍PMA备案，如果该部分未包含在原始PMA申请中，建议在90天内提交该部分。但是，近年来很少发生制造部分延迟提交的情况，在很多情况下，该部分是在PMA的其他部分之前提交的，作为模块化PMA申请的一部分。因此，我们现在在原始PMA或专题讨论小组跟踪补充申请的完整PMA申请的检查表中加入了制造章节（新的制造场所或实质上不同的制造程序）。

FDA要求所有申请人提供PMA申请的电子副本（eCopy）。eCopy必须随附您签名的附函的纸质副本。FDA已经发布了实施《FD&C法案》第745A（b）节的指南[[3]](#footnote-2)，并通过FDASIA第1136节进行了补充，该指南规定了法定权限，要求大多数申请（包括原始PMA和PMA补充材料）都需要提供eCopy。实施本条款后，需要提供有效的电子副本，以便对PMA或PMA补充申请进行处理并开始验收审评。

FDA指南文件，包括本指南，并未规定具有法律强制力的责任。相反，指南描述了FDA对该主题的当前看法，除非引用了具体监管或法定要求，否则应仅视为建议。FDA指南中使用的“*应该（should）*”一词指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

# II. 目的

PMA验收和备案审评的目的是确定申请是否在行政上完整，以便FDA进行实质性审评。PMA法规（21 CFR 814.42（e））规定，如果适用以下**任何一项**，FDA可以拒绝备案PMA：

*（1）PMA不完整，因为其未包含《FD&C法案》第515（c）（1）（A）-（G）节要求的所有信息。*

*（2）PMA不包含第814.20节规定的各项内容，且省略任何项目的理由不充分。*

*（3）申请人根据《FD&C法案》第510（k）节有关于同一器械的其他上市前通知申请尚未处理，且FDA尚未确定该器械是否属于第814.1（c）节的范围。*

*（4）PMA包含重要事实的虚假陈述。*

*（5）PMA未随附21 CFR第54部分要求的认证或披露声明。*

该法规第814.20节进一步规定，除其他外，PMA必须包括“*技术部分，其中应包含足够详细的数据和信息，以允许FDA确定是否批准或拒绝批准申请*”（21 CFR 814.20（b）（6））。FDA工作人员经常表示，在将该监管标准应用于PMA申请备案决定过程时，还需要更具体的指南。

本文件的目的是阐明验收和备案PMA的标准，从而增强我们验收和备案决定的一致性。本文件中的决定过程见“PMA验收和备案检查表”（见附录A）。FDA工作人员将在验收和备案审评过程中使用此类检查表。

# III. 范围

本文件中提供的信息旨在为FDA工作人员提供清晰、一致的方法，以便对原始PMA申请[[4]](#footnote-3)和专题讨论小组跟踪PMA补充申请作出验收和备案决定。FDA决定验收和/或备案PMA并不意味着PMA中提供的数据可以证明贵公司器械具有合理的安全性和有效性保证或确保PMA的批准。

此外，应注意的是，本文件侧重于作出PMA“验收”或“拒绝验收”（RTA）决定以及“归档”或“非归档”决定的法规和科学标准。尤其不会改变PMA备案流程的以下行政方面：备案审评阶段的时间范围（即45天，包括进行验收审评所花费的时间）；文件跟踪、分发和处理过程；以及组建审评小组和召开备案会议的程序。

本文件不讨论突破性器械认定的法定标准。[[5]](#footnote-4) 与该认定相关的信息可参见2018年12月18日发布的指南“突破性器械项目”。[[6]](#footnote-5)

本文件不涉及与PMA相关的货币方面或MDUFA目标。关于PMA申请的费用和付款程序的信息，请参见医疗器械注册费用网页。[[7]](#footnote-6)

# IV. Q-申请互动

在与审评人员进行互动之前，申请人应咨询CDRH的行业与消费者教育处（DICE）或CBER的制造商援助和技术培训处，了解关于PMA法规的一般信息。在提交PMA之前，我们鼓励申请人与FDA审评人员进行互动。此类Q-申请互动是提高PMA质量和完整性的重要途径。在准备PMA之前，与FDA工作人员召开面对面会议可能有助于申请人讨论与其特定器械和PMA相关的问题。关于Q-申请项目的更多信息，请参见指南“医疗器械申请的反馈请求：Q-申请程序。”[[8]](#footnote-7)

此外，CDRH的器械建议，[[9]](#footnote-8) 以及其他适用的CDRH器械特定和交叉指南文件 [[10]](#footnote-9)为准备PMA提供了有价值的信息。

# V. 基本审评政策和程序

*验收审评政策*

为了促进更有效的审评过程，FDA工作人员将根据客观标准，使用验收审评检查表（见附录A）对所有原始PMA和PMA补充[[11]](#footnote-10)申请进行验收审评，以确保PMA的行政完整性。为使申请被接受，应提供所有组织和行政要素，或提供申请人认为某些要素不适用的理由。验收审评应在FDA收到PMA后的15个日历日内进行并完成。只有已支付适当注册费用且已收到经确认的eCopy后才会开始PMA的验收审评。[[12]](#footnote-11)

如果申请中包含了检查表中列出的所有信息，FDA工作人员应以电子方式通知申请人其已被“验收”，并继续进行备案审评。如果FDA未能在15个日历日内完成验收审评，则应将申请视为验收，应以电子方式通知申请人，FDA应开始备案审评。如果政府在15天审评期内关闭，审评期可延长至与FDA大楼关闭时间相当的工作日。如果申请人收到自动通知，表示由于验收审评期超过15天而未完成验收审评，则FDA可以向申请人发送纠正通知。在这种情况下，如果申请被验收并备案，则延长的验收审评期不会影响MDUFA对申请作出决定的绩效目标。

如果验收审评检查表中的组织和行政要素清单上的一个或多个项目缺失，则实施验收审评的首席审评员应请求相关部门同意将该申请指定为“RTA”，并以电子方式通知指定的PMA联系人该申请未获验收。FDA工作人员还应向申请人提供一份完整的验收检查表副本，说明将其申请指定为RTA所依据的项目。

PMA申请人可通过提供检查表中确定的缺失信息来回复RTA通知。申请人应提交该信息，以包含在文件中（即作为修正案），并在原始指定PMA编号下提交。不需要新的申请和新的用户费用。除非FDA另有决定（例如，由于大部分申请不是英文的，或者申请页无编号），申请人不得重新发送整个PMA申请。仅需提交和处理验收检查表要求的信息。

在收到新提交的信息后，FDA工作人员应在收到后的15个日历日内按照相同的程序再次进行验收筛选。如果发现申请仍不完整，FDA工作人员应通知联系人，并提供新的检查表，指明缺失项目。该周期将持续至PMA行政完成。

*备案审评政策*

一旦确定申请行政上是完整的，FDA工作人员应通知申请人PMA已经验收，并根据备案审评检查表开始备案审评。备案审评的目的是确定PMA技术要素的基本充分性。为了申请能够备案，申请应足够完整，以便进行实质性审评。备案审评完成后，工作人员将在收到PMA后的45个日历日内以电子方式通知申请人是“归档”还是“未归档”。参见21 CFR 814.42（a）。如果PMA已“归档”，FDA将确定PMA的接收日期或PMA的修正日期，使FDA能够对PMA进行备案。

PMA申请人可通过提供信函中确定的缺失信息对“未归档”通知做出回复。申请人应提交该信息，以包含在文件中（即作为修正案），并在原始指定PMA编号下提交。收到新提交的信息后，FDA工作人员应在收到后的45个日历日内按照相同的程序再次进行备案审评。

在备案审评过程中，审评人员可能会询问在验收审评过程中导致RTA认定的任何信息。同样，一旦申请备案，FDA可能会在实质性审评过程中要求提供在验收或备案审评过程中可能被无意忽略的任何信息。

*FDA审评计时*

正如FDASIA公法112-114标题II提及的MDUFA IV承诺函第VIII.D.条所述，“FDA的期限从收到申请之日或申请修正之日开始，以便验收申请（510（k））或备案申请（PMA）。”[[13]](#footnote-12) 由于PMA验收标准是21 CFR 814.42规定的PMA备案标准的子集，因此“未验收”申请不能够被备案。因此，当申请被置于eCopy或用户付费搁置状态或被指定为“未验收”或“未备案”时，FDA审评计时不会启动。一旦FDA同时“已验收”和“已备案”申请，FDA审评计时将开始于收到使PMA完整且FDA作出其“已验收”和“已备案”决定所依据的最新申请或修正的日期。即使FDA之后在验收或备案审评期间要求提供信息，该日期也不会改变。

# VI. 组合产品管理事项

《21世纪治愈法案》对《FD&C法案》第503（g）节进行了修订，要求申请人寻求对组合产品采取行动，以确定产品的性质[§ 503（g）（8）（C）（v）]。此外，根据修订后的第503（g）（5）节，器械主导的器械-药物组合产品的申请必须包括第505（b）（2）节所述的专利认证或声明，并且如果组合产品含有获批药物的组成部分，则应提供第505（b）（3）节所述的通知。见第503（g）（5）（A）节。根据21 CFR 3.2（e）的规定，非组合产品的申请人应对验收检查表的问题14标注N/A，并省略该组合产品相关章节。

*不属于获批药物组分的复方制剂申请人*

如果组合产品不包括第503（g）（5）（B）节中定义的已获批药品作为组成部分，则器械主导的器械-药物组合产品的申请人应在问题14b中标记“N/A”。

*作为已获批药品组分的复方制剂申请人*

对于作为已获批药品组分的复方制剂申请人，应通过纳入专利信息来解决问题14。对于每项相关专利，申请人应包括以下认证之一的认证：

1. 此类专利信息尚未提交（505（b）（2）（A）（i））。
2. 该专利已到期（505（b）（2）（A）（ii））。
3. 专利到期日期（505（b）（2）（A）（iii））。
4. 该专利无效或不会因生产、使用或销售本申请所针对的药物成分而侵权（505（b）（2）（A）（iv））。

但对于未要求申请人寻求批准的用途的使用方法专利，申请人应根据第505（b）（2）（b）节纳入使用方法专利未要求此类用途的声明。

申请人（包括第iv（505（b）（2）（a）（iv）下的认证）还应证明，其将向专利所有人和列明被质疑专利的获批申请的持有人发出通知。《FD&C法案》第505（b）（3）节规定了发出通知的流程。申请人应向FDA提交获批申请的持有人和专利所有者收到通知的日期文件。

# VII. 验收和备案审评原则

为适当使用本指南，FDA工作人员应审评以下粗体基本原则，然后描述FDA的审评政策和程序。这些原则以及验收和备案检查表中列出的客观标准为FDA的PMA验收和备案决定提供了信息。

**PMA的内容应允许进行实质性审评**

PMA必须包含21 CFR 814.20中列出的基本行政和科学要素。

验收和备案检查表中的具体问题旨在帮助FDA确保PMA内容不会太杂乱或不完整，从而避免妨碍审评小组继续对申请进行实质性审评。

**验收决定和备案决定不应基于PMA中数据和信息的实质性审评**

通过验收审评和备案审评来确保PMA申请的行政完整性，并分别确定PMA技术要素的基本充分性。尤其是在确定PMA是否应被验收和备案时，不应对提交的信息进行评价，以确定是否有合理的安全性和有效性保证。该检查表是一种工具，用于确保申请中包含必要信息，以便进行实质性审评（即，FDA不应将申请指定为“拒绝验收”或拒绝备案PMA，因为我们已经对数据进行了审评，并认为该申请最终不可批准）。随后，PMA的实质性审评将评价内容的质量，并就PMA产品的安全性和有效性作出决定。

FDA在验收或备案审评期间发现的关于非临床和临床研究**结果和结局**的问题**不会妨碍验收或备案**。通常属于此类的信息示例包括：

• 研究人群的人口统计学信息

• 关于统计分析的结论

• 报告或评估方案偏离

• 器械故障或失灵报告。

**工作人员应确定申请人是否提供了任何替代方法的正当理由**

如果申请人认为检查表中的任何标准不适用，则应解释其理由。同样，申请人应提供任何器械特定或交叉指南文件或FDA认可标准的任何偏离理由。FDA希望检查表中缺失的任何项目都将通过解释不适用原因的原理得到解决，并对任何偏离进行解释。如果提供了省略某些信息或采取替代方法的理由，则FDA将在对申请进行实质性审评时，考虑该理由或替代方法的充分性。如果申请中未包含要求的信息或省略理由，则检查表中的给定标准将被视为“不存在”。更多说明，参见下面的验收审评部分。

**PMA验收和备案审评**

“验收”申请或将其指定为“拒绝验收”的决定应由首席审评员作出，并得到直接主管或被指派者的同意。应与PMA审评小组（例如，医务人员和统计员）和审评部门的相关经理合作，在部门层面上作出“归档”或“不归档”PMA的决定。

# VIII. 检查表——初步问题

在DCC收到PMA后的15个日历日内以及备案审评之前，PMA首席审评员应回答下列初步问题并填写行政检查表中的组织和行政要素清单，以作出验收决定。

初步问题包含在“验收和备案PMA检查表”的第一页，作为申请的初步筛选，首席审评员将回答这些问题。FDA不打算让申请人在其申请中处理这些项目。根据这些初步问题的答案，可能需要或不需要进行其余的验收和备案审评。如果首席审评员对初步问题的回复以及随后与下列中心工作人员的协商表明不应继续进行PMA验收和备案审评，则首席审评员应及时：

• 通知PMA审评小组（包括咨询审评员）；以及

• 使用适当的行政程序通知申请人。

初步问题是：

**1. 产品是器械（根据《FD&C法案》第201（h）节）还是组合产品（根据21 CFR 3.2（e）），其器械组成部分是否需要在PMA下进行审评？**

如果产品不符合《FD&C法案》第201（h）节规定的器械定义，或者不属于需进行PMA审评的器械组成部分的组合产品，则首席审评员应咨询CDRH产品管辖官或CBER产品管辖官，以确定适当的措施，并通知部门管理人员。如果他们认为该产品不是需要进行PMA审评的器械或具有器械组成部分的组合产品，则PMA审评小组应停止审评并通知申请人。

**2. 申请是否由适当的中心提出？**

如果申请是针对单一实体器械，并且似乎需要在与其所提交的中心所不同的中心进行审评，或者如果申请是针对具有器械组成部分的组合产品，且似乎是由与其所提交的中心所不同的中心负责，则首席审评员应咨询CDRH产品管辖官或CBER产品管辖官，以确定适当的措施并通知部门管理人员。如果向CDRH提交了PMA，且CDRH工作人员确定该申请无需接受CDRH审评，或者向CBER提交了PMA，且CBER工作人员确定该申请无需接受CBER审评，则PMA审评小组应停止审评并以电子方式通知申请人。

**3. 如果针对具有器械组成部件的器械或组合产品提交了界定请求（RFD）并将其分配给您的中心，请确定RFD编号并确认以下内容：**

**• 器械或组合产品是否与RFD申请中的产品相同（例如，设计、配方）？**

**• PMA中确定的器械或组合产品的适应症是否与RFD申请中确定的适应症相同？**

RFD判定针对器械或组合产品以及RFD申请中所述器械或组合产品的适应症。自RFD以来，如果器械或组合产品已被修改或适应症已被修改，则RFD确定可能不再适用，可能需要由组合产品办公室（OCP）重新评估管辖权。首席审评员应咨询CDRH产品管辖权官或CBER产品管辖权官，以确定适当的措施并通知部门管理人员。

**4. 组合产品的申请中是否包含与21 USC 503（g）（5）（C）（ii）-（v）（《FD&C法案》第503（g）（5）（C）（ii）-（v）节）中所述具有排他性的经获批药物具有相同活性成分的药物，以作为组成部分？**

如果申请针对组合产品，并且所含药物的活性成分与获批药物的活性成分相同，并且具有21 USC 503（g）（5）（C）（ii）-（v）中所述的排他性，则首席审评员应联系CDRH产品管辖官员或CBER产品管辖官员，以确定适当的措施并通知部门管理人员。

**5. 该器械是否需要III类/PMA审评？**

我们的目标是应用适当水平的法规，以提供安全性和有效性的合理保证。因此，在备案审评流程的早期阶段，FDA应考虑监管负担和应用适当监管程度的现有机制。在作出这一决定时，工作人员应考虑如何监管同品种器械。

III类器械是不能被归类为I类或II类器械的器械，因为现有信息不足以确定一般和特殊控制足以提供器械的安全性和有效性的合理保证，并且（1）旨在用于支持或维持人类生命或用于防止人类健康受损的重要用途；或（2）存在潜在不合理的疾病或损伤风险。参见《FD&C法案》第513（a）（1）（C）节。根据《FD&C法案》第513（f）（1）节的规定，器械也可自动归为III类。

一般而言，如果器械满足以下条件，则需要进行PMA审评：

• 尚未重新分类的过渡器械（参见《FD&C法案》第520（l）节），

• 根据《FD&C法案》第515（b）节规定的最终“要求PMA”的主题，或

• 根据《FD&C法案》第513（f）节自动归类为III类器械，包括510（k）上市前通知中认定为非实质等同（NSE）的器械和/或FDA拒绝根据513（f）（2）进行重新分类的器械。

如果不需要根据PMA下的法规，PMA首席审评员应咨询部门管理人员和其他中心资源，以确定适当的措施。如果审评部门同意可以选择在不同类型的上市申请中进行审评，则PMA审评小组应通知申请人，以便讨论最适当的路径。

**6. 具有相同适应症的相同器械是否有待定的510（k）？**

如果申请人具有相同适应症的相同器械的510（k），则FDA可以决定不备案PMA申请（21 CFR 814.42（e）（3））。如果存在待定的510（k），审评小组应停止审评。首席审评员应咨询部门管理人员和其他中心资源，以确定适用于该器械的上市前审评途径以及解决该情况的适当程序。如果不同的申请人已经为相同的器械类型提交了510（k）和PMA，工作人员还应咨询分部管理人员和中心其他资源。

**7. 申请人是否是申请完整性政策（AIP）的主体** **[[14]](#footnote-13)？**

首席审评员应参考AIP列表。[[15]](#footnote-14) 如果申请人在名单上，则审评员应咨询CDRH产品评价和质量办公室/临床证据和分析办公室/临床科学和质量部门（OPEQ/OCEA/DCEA1）或CBER合规和生物制品质量办公室/检查和监督部门/生物研究监测分部（OCBQ/DIS/BMB），以确定适当的措施。

# IX. 检查表——验收审评

如果上述初步问题的答案表明应继续进行PMA审评，则验收审评应通过回答检查表中“验收审评”部分的问题进行。该检查表的这一部分收集了与PMA的完整性有关的信息（即“组织和行政要素清单”），并指导FDA工作人员通过必要的程序作出“验收”PMA或将其指定为“拒绝验收”的决定。

下文单独讨论了对PMA验收决定过程至关重要的具体问题（即“验收决定问题”）。这些决定问题的编号方式与检查表的编号方式相一致。应回答每个验收决定问题。只有当所有问题的答案均为“是”时，才能验收PMA申请以进行备案审评。

**验收决定1：PMA是否在行政上完整？**

检查表A部分中的问题旨在概述21 CFR 814.20要求的PMA实质性审评所需的各项行政要素。如果从表面上看，PMA缺少A部分问题描述的一个或多个必备要素或部分（包括上文讨论的制造信息），则上述问题的答案为“否”，且首席审评员应在检查表中注明具体的遗漏。如果部分不是英文或未随附英文翻译，则将其视为缺失。如果存在此类遗漏，FDA不应验收PMA。

**验收决定2：仅从行政审评来看，PMA是否包括似乎构成有效科学证据的数据？**

如果**明确**PMA中提供的唯一信息是根据21 CFR 860.7不被视为有效科学证据的信息（即“孤立的病例报告、随机经验、缺乏足够细节以进行科学评估的报告以及未经证实的意见”），那么对这个问题的回答是“否”。如果这些数据从表面上看都不构成有效的科学证据，则不应验收PMA。

**验收决定3： 在提交PMA申请前，PMA是否解决了FDA确定的关键非临床和临床问题，或者申请人是否为替代方法提供了科学或临床理由？**

检查表的B部分列出了一些问题，以确定FDA之前通过一个或多个机制向申请人提供关于PMA内容的具体指南，例如之前的PMA申请、之前关于510（k）的“非实质性等同”决定、临床试验用器械豁免（IDE）信函、Q-申请反馈、决定或方案会议、或其他与FDA的实质性沟通，或通过公布的指导文件。如果这些信息已通过一个或多个机制传达给申请人，且PMA申请解决了FDA确定的每个关键的非临床和临床问题，那么上述问题的答案为“是”。此外，如果FDA之前确定的这些关键问题中的部分问题尚未解决，但PMA申请中包含了省略或偏离的科学或临床理由，则上述问题的答案为“是”。如果PMA申请中包含一个声明，即器械无事先申请，则上述问题的答案为“是”。这些情况并不妨碍审评部门验收PMA。

在这种情况下，“关键问题”一词指根据《FD&C法案》第515（c）和（d）节对我们审评器械安全性和有效性的核心问题。关键问题的例子包括：需要进行长期的非临床研究（如生物相容性、致癌性或其他动物研究），以及某些临床试验参数（如样本量、患者人群、统计假设、研究设计和终点）。这些关键问题通常是针对器械的。因此，审评部门必须在仔细考虑以下问题后，根据这一标准作出“拒绝接受”PMA申请的决定：

*必要的非临床和临床研究的类型是否在科学界和医学界对该特定器械众所周知？*

对于一个“成熟”的器械类型，我们期望在PMA中进行的非临床和临床研究类型很可能在FDA内部以及科学和医学界都是众所周知的，因此，通常被列为FDA指导文件和/或共识标准的一部分。如果引用自愿共识标准，申请人应考虑FDA的指南“在医疗器械上市前提交中适当使用自愿共识标准。”[[16]](#footnote-15)

*这些问题是否作为有记录的监管过程的一部分传达给了申请人？*

文件化监管程序的例子包括：

• Q-申请互动，

• 先前的PMA申请，

• 先前在510（k）上的“非实质性等同”决定，

• IDE信函，或

• 作为决定或方案会议的结果而发出的信函。

工作人员应在对“验收决定3”作出“否”的答复时，仅将PMA界定为“拒绝验收”，因为关键问题是由工作人员作为记录在案的监管过程的一部分来确定的。

# X. 检查表——备案审评

如果对上述初步问题和验收决定问题的回答表明应继续进行PMA审评，则应通过回答检查表“备案审评”部分的问题进行正式的备案审评。检查表的这一部分评估了技术要素的基本充分性（即“技术要素的备案评估”），并指导FDA工作人员通过必要的程序作出“归档”或“不归档”PMA的决定。

下文单独讨论了对PMA备案决定过程至关重要的具体问题（即“备案决定问题”）。这些决定问题的编号方式与检查表的编号方式相一致。应回答每个备案决定问题。只有当所有问题的答案均为“是”时，才能备案PMA申请。

我们预计，PMA审评小组的单个成员将无法回答所有这些问题。相反，我们希望首席审评员能与团队成员，特别是医务人员和统计员协商，完成这份检查表。

**备案决定 1：临床研究数据的收集和分析是否按照方案进行？**

如果为支持PMA批准而提交的临床数据在行政审评中看来是按照临床方案的主要内容（即目标、研究人群、终点、研究设计、假设、样本量和随访时间）收集和分析的，**或者**申请人提供了使用替代方法的科学或临床理由，则上述问题的答案为“是”，首席审评员将在检查表上注明任何具体的偏离或理由。此外，如果样本量较小或随访时间短于临床方案中规定的时间，但这种变化得到了以下任一情况的支持：（i）数据监测委员会（DMC）的建议或（ii）包含临时停止规则的统计计划，则可对PMA进行实质性审评。换言之，这些情况并不妨碍FDA对PMA进行备案。

如果该研究偏离了上述段落中确定的临床方案的主要内容**，并且**申请人未提供这样做的理由，则对上述问题的回答为“否”，首席审评员将在检查表上注明具体的偏离情况。在这些情况下，FDA不应该备案PMA。

如上所述，偶尔有申请人在提交PMA时，临床数据不完整（即样本量较小或主要分析的随访时间比临床方案中规定的短）。如果未提供理由和/或申请人表示他们打算用必要的额外临床数据来更新PMA，我们将认为该PMA提交过早，因此不完整。如果PMA被看作是一个不成熟的申请，那么上述问题的答案为“否”。在这些情况下，FDA不应该备案PMA。

**备案决定2：非临床和临床数据是否收集于器械的最终设计（即打算上市的器械设计）？**

如果为支持PMA批准而提交的非临床和关键临床数据是在最终器械设计上收集的，或者研究器械和最终器械之间的差异显然不影响器械的安全性或有效性和/或临床结果，则上述问题的答案为“是”，任何器械变化都将在检查表上注明。此外，如果在器械的早期设计时收集了临床数据，**并且**申请人提供了科学或临床理由，说明为什么早期器械设计的研究结果适用于拟议的设计，则上述问题的答案为“是”，并且将在检查表上注明理由。这些情况并不妨碍FDA对PMA进行备案。

如果在关键的非临床和临床研究期间或之后对器械设计进行了可能影响安全性和/或有效性的改变，**并且**未提供理由说明为什么这些数据适用于新的设计，则上述问题的答案为“否”。在这种情况下，首席审评员将在检查表上注明具体的器械变化，且FDA不应该备案PMA。

**备案决定3：患者/研究[[17]](#footnote-16)人群和终点是否与拟议的适应症一致？**

如果经过行政审评，关键研究中的患者人群（由入选和排除标准定义）似乎与器械的拟议使用适应症相匹配，并且所选终点获得FDA的同意和/或似乎与临床相关，则上述问题的答案为“是”。此外，如果患者人群和/或终点与建议的适应症不一致**，但**申请人为这种做法提供了详细的科学或临床理由，则上述问题的答案为“是”。这些情况并不妨碍FDA对PMA进行备案。

如果关键性研究的患者人群或终点，**从表面上看**，不符合拟议使用适应症，**并且**未提供这种替代方法的理由，则对上述问题的答案为“否”。此外，如果关键研究是在美国境外进行的，而申请人未说明这些数据如何足以支持批准（包括说明当地的医疗实践和/或患者人群如何与美国的医疗实践和/或患者人群相匹配，或者为什么差异都不会影响研究结果对美国患者人群的适用性），则上述问题回答“否”。在这些情况下，不应备案PMA。

**附录A. PMA的验收和备案检查表**

**PMA的验收审评检查表**

**（应在在DCC接收后15天内完成）**

**PMA编号：** **接收日期：**

**器械：**  **专业代码：**

**公司名称 / 地址：**

**联系人姓名/电话号码：**

**首席审评员姓名：**

| **初步问题** |
| --- |
| **阴影部分的答案表明需要向已确定的中心顾问咨询*。*（本节中的方框代表FDA在行政审评时对这些问题的初步评估）。** | **是** | **否** |
| 1. | 该产品是器械（根据《FD&C法案》的201（h））还是含有器械成分部分的组合产品，需要根据PMA进行审评？如果它看起来不是一个器械或这种组合产品，或者您不确定，请咨询CDRH产品管辖官员或CBER产品管辖官员，以确定适当的行动，并通知您的部门管理人员。*提供产品管辖官员的决定摘要。*如果该产品看起来不是一个器械或这样的组合产品，请标明“否”。 |  |  |
| 2. | 如果产品是器械或具有器械构成部分的组合产品，是否需要接受申请的中心的审评？如果您认为该申请不在适当的中心审评或您不确定，请咨询CDRH产品管辖官员或CBER产品管辖官员，以确定适当的行动并通知您的部门管理人员。*提供产品管辖官员的决定摘要。*如果申请不应该由您的中心审评，请标明“否”。 |  |  |
| 3. | 如果为该器械或具有器械组成部件的组合产品提交了界定请求（RFD）并分配给您的中心，请识别RFD编号并确认以下内容。* 该器械或组合产品是否与提交的RFD中提出的相同（如设计、配方）？
* PMA中确定的器械或组合产品的使用适应症是否与提交的RFD中确定的相同？

如果您认为产品或PMA中提出的适应症与RFD中的内容有变化，或者您不确定，请咨询CDRH产品管辖官员或适当的CBER产品管辖官员，以确定适当的行动并通知您的部门管理层。*提供产品管辖官员的决定摘要。*如果上述两个问题的答案都是否定的，请标明“否”。 |  |  |
|  | 申请的组合产品，其组成成分中是否含有与美国联邦法典第21章第503（g）（5）（C）（ii）-（v）节所述具有排他性的已批准药物相同的药物（《FD&C法案》第503(g)(5)(C)(ii)-(v)节）？如“是”，那么请联系CDRH产品管辖官员或CBER产品管辖官员，提供与他们讨论的摘要，并说明他们的建议/行动。 |  |  |
| 4. | 该器械是否需要III类/PMA审评？备注：如果您认为某项申请是我们从未收到过的新型器械的上市申请，因此属于第三类/PMA，您应该（1）记录器械被认定为NSE的原因，并（2）获得在验收原始PMA之前，CDRH/OPEQ/ORP/1处或适当的CBER工作人员的同意。*附上510（k）工作人员的同意书副本。* |  |  |
| 5. | 是否有相同适应症的相同器械的510（k）申请正在进行中？如果同一器械的510（k）正在等待中，法规允许FDA拒绝备案PMA（21 CFR 814.42（e）（3））。 |  |  |
| 6. | 申请人是否为申请完整性政策（AIP）的主体？如“是”，请咨询CDRH产品评价和质量办公室/临床证据和分析办公室/临床科学和质量部门（OPEQ/OCEA/DCEA1）或CBER合规和生物制品质量办公室/检查和监督部门/生物研究监测部门（OCBQ/DIS/BMB）以确定适当的行动。在网上查询，网址为https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/application-integrity-policy/application-integrity-policy- |  |  |

**如果1或2的答案似乎是“否”，则停止审评PMA，并联系CDRH产品管辖官员或CBER产品管辖官员。**

**如果对3的回答是“否”，则停止审评并联系CDRH产品管辖官员或CBER产品管辖官员。**

**如果对4的回答是“是”，则联系CDRH产品管辖官员或CBER产品管辖官员，提供与他们讨论的摘要，并说明他们的建议/行动。**

**如果对5的回答是“否”，则PMA首席审评员应咨询部门管理层和其他中心资源，以确定适当的行动。**

**如果对6的回答是“是”，则停止审评PMA，联系CDRH/OPEQ/ORP/1处，或适当的CBER工作人员。**

**如果对7的回答是“是”，则联系CDRH产品评估和质量办公室/临床证据和分析办公室/临床科学和质量处（OPEQ/OCEA/DCEA1）或CBER/OCBQ/DIS/BMB，提供与BIMO工作人员讨论的摘要，并指出BIMO的建议/行动。**

| **组织和行政要素清单****（21 CFR 814.20，除非另有说明）** |
| --- |
| **如果项目存在，请勾选“是”；如果不需要，请勾选“不适用”；如果不包括但需要，请勾选“不存在”。** |
|  | * 任何“不存在”的回答都将导致“拒绝验收”的决定。
* 检查表上的每一项内容都应在申请中得到解决。申请人可以为任何被认为不适用的标准提供省略的理由。如果提供了理由，则认为该标准是存在的（“是”）。在审评申请时，将考虑对理由的评估。
 | **存在** | **不存在****（否）** |
|  | **是** | **不适用** |
| A. | PMA内容 |  |  |  |
|  | 1. | 所有要求的部分是否都是英文，或附有英文翻译？ | □ |  | □ |
|  | 2. | 是否有一个目录？ | □ |  | □ |
|  | 3. | 是否提供参考书目？ | □ | □ | □ |
|  |  | a. | 是否提供了关键文章的副本，并酌情包括英文译文？如果申请人包括一项声明，即他们在搜索时未发现与他们的器械有关的文献，请勾选“不适用”。 | □ | □ | □ |
|  | 4. | 如果FDA要求提供器械样本，是否已经提供，或者如果不可能提交，申请人是否提供了替代方案，让FDA工作人员查看或访问器械？ | □ | □ | □ |
|  | 5. | 是否有一份PMA内容的摘要？ | □ |  | □ |
|  | 6. | 器械特征 |  |  |  |
|  |  | a. | 是否包括器械的描述？ | □ |  | □ |
|  |  |  | i. | 图像表示？ | □ |  | □ |
|  |  |  | ii. | 材料规格？ | □ |  | □ |
|  |  |  |  | • | 如果有颜色添加剂存在。• 该颜色添加剂是否已按通用名称和化学名称进行了鉴定，以及• 是否提供了配方中每种颜色添加剂在有色成分中的重量百分比和器械中的总用量（例如，µg，ppm）？ | □ | □ | □ |
|  |  | b. | 是否有对器械（包括组件）的操作原理和与临床功能相关的特性的描述？ | □ |  | □ |
|  | 7. | 是否包括器械制造部分？（见题为“某些上市前申请审评的质量体系信息，”的指南，获取地址https://www.fda.gov/regulatory-information/ search-fda-guidance-documents/quality-system-information-certain-premarket-application-reviews）。对于原始PMA或具有新的制造地点或实质上不同的制造程序的专题讨论小组跟踪补充。 | □ | □ | □ |
|  |  | a. | 是否提供了关于器械制造、加工、包装、储存和安装过程中使用的方法、设施和控制的描述？ | □ |  | □ |
|  | 8. | 是否提供非临床实验室研究的摘要和完整的测试报告\*？注意：申请人可以参考位于其他材料中的数据。如果当前申请中未提供非临床数据，但在另一份文件中发现，请勾选“是”。说明数据是在哪里提供的（例如，模块化申请、许可PMA）。\*完整的测试报告包括测试目标、测试方法和程序的描述、研究终点、预先确定的合格/不合格标准、结果总结、结论讨论） | □ | □ | □ |
|  |  | a. | 灭菌 | □ | □ | □ |
|  |  | b. | 生物学/微生物学 | □ | □ | □ |
|  |  | c. | 免疫学 | □ | □ | □ |
|  |  | d. | 毒理学/生物相容性 | □ | □ | □ |
|  |  | e. | 工程（应力、磨损等）。 | □ | □ | □ |
|  |  | f. | 化学/分析（通常用于IVD）。 | □ | □ | □ |
|  |  | g. | 货架有效期 | □ | □ | □ |
|  |  | h. | 动物研究 | □ | □ | □ |
|  |  | i. | 其他基本的实验室测试 | □ | □ | □ |
|  | 9. | 是否提供了临床调查和结果的摘要？ | □ |  | □ |
|  |  | a. | 是否包括临床方案的最终版本？（如果在IDE下进行，这些应该是FDA批准的临床方案的最终版本，包括任何修改通知）。 | □ |  | □ |
|  |  | b. | 是否提供了研究人群的人口统计学描述？ | □ |  | □ |
|  |  | c. | 是否对不良事件（如不良反应、投诉、停药、失败、替换）进行了描述？ | □ |  | □ |
|  |  | d. | 是否提供了死亡或未完成调查的患者的报告表（即解决潜在的偏见）？只有在无患者死亡或中止治疗的情况下才勾选“不适用”。 | □ | □ | □ |
|  | 10. | 是否提供临床调查的统计分析？ | □ |  | □ |
|  |  | a. | 是否提供方案中确定的所有分析结果？ | □ |  | □ |
|  | 11. | 是否已经提交了适当的标签草案？ |  |  |  |
|  |  | a. | 医生标签 | □ |  | □ |
|  |  |  | i. | 是否包括使用适应症？ | □ |  | □ |
|  |  |  | ii. | 是否包括禁忌症、警告和预防措施？ | □ |  | □ |
|  |  |  | iii. | 是否包括使用说明？ | □ |  | □ |
|  |  | b. | 患者标签只有在CDRH指出不需要患者标签的情况下，才勾选“不适用”。 | □ | □ | □ |
|  |  | c. | 技术/操作手册 | □ | □ | □ |
|  | 12. | 声明/认证/符合性声明 |  |  |  |
|  |  | a. | 该申请是否利用了自愿性的共识标准（参见《FD&C法案》第514（c）节）。*这包括FDA认可的和不认可的共识标准。如果申请不采用自愿性共识标准，请选择“不适用”。* | □ | □ |  |
|  |  |  | i. | 如果申请引用FDA认可的自愿共识标准，申请是否包括：**符合**性声明（DOC），如FDA指南“在医疗器械上市前提交中适当使用自愿性共识标准”中所述，获取地址https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices**或**如果引用标准的一般使用，则包括这种使用的依据以及支持如何使用该标准的基本信息或数据？ | □ | □ | □ |
|  |  |  | ii. | 如果申请引用了非FDA认可的自愿性共识标准，那么申请是否包括使用的依据以及支持如何使用该标准的基本信息或数据？ | □ | □ | □ |
|  |  | b. | 申请人是否提供文件证明其遵循了适用的FDA指南/准则中的建议，或以其他方式满足适用的法定或监管标准？只有在不使用指南/准则的情况下才勾选“不适用”。 | □ | □ | □ |
|  |  | c. | 研究者财务披露更多信息请参考指南文件“临床研究人员的财务披露”，获取地址https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda- guidance-documents/financial-disclosure-clinical-investigators。按照《美国联邦法典》第21章第54部分的要求，申请人是否提交了以下材料之一： |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  | 1.签署并注明日期的认证表（3454）或 | □ | □ | □ |
|  |  |  | 2.签署并注明日期的披露表（3455）。备注：签名应来自负责的公司官员或申请人的代表。 | □ | □ | □ |
|  |  |  | i. | 对于认证表（3454）：表格中是否附有所有研究者和次级研究者的必要名单？ | □ | □ | □ |
|  |  |  | ii. | 如果勾选方框3，该表是否包括一个附件，说明无法获得财务披露信息的原因？ | □ | □ | □ |
|  |  |  | iii. | 对于披露表（3455）：申请是否提供了研究者或次级研究者的财务安排和利益的细节，以及为尽量减少潜在偏见而采取的任何步骤的说明？ | □ | □ | □ |
|  |  | d. | 根据21 CFR 25.20（n）（（d）（i）或（ii））进行环境评估 | □ |  | □ |
|  |  |  | i. | 如果要求分类排除，请提供证明排除的信息，或 | □ | □ | □ |
|  |  |  | ii. | 环境评估（仅要求对出现新的环境问题的器械进行评估）。 | □ | □ | □ |
|  |  | e. | 申请是否包括一份完整的FDA 3674表，即关于*ClinicalTrials.gov数据库要求的认证*？（42 U.S.C. 282（j）（5）（B））备注：在CTS或其他监管跟踪数据库中输入NCT编号。 | □ |  | □ |
|  |  |  | 来自FORM FDA 3674的数据（在适用的一项上标记“是”）： |  |  |  |
|  |  |  | i. | 申请中没有提到临床试验。 | □ | □ |  |
|  |  |  | ii. | 要求不适用于参考的临床试验。 | □ | □ |  |
|  |  |  | iii. | 要求是适用的，并已得到满足。 | □ | □ |  |
|  |  | f. | 临床调查的合规性声明如果申请中不包含任何调查的临床数据（如21 CFR 812.3（h）所定义的），以证明安全性和有效性的合理保证，请选择“不适用”。对于同时涉及美国（US）和美国以外（OUS）机构的多中心临床调查，第（i）部分应针对美国机构，第（ii）部分应针对OUS机构。21 CFR 812.28适用于所有在2019年2月21日或之后招募第一个受试者的OUS临床研究。请参考题为“*接受临床数据以支持医疗器械申请和提交-常见问题*”*的*指南文件，获取地址https://www.fda.gov/regulatory- information/search-fda-guidance-documents/acceptance-clinical-data-support-medical-device-applications-and-submissions-frequently-asked，以了解更多信息。 | □ | □ |  |
|  |  |  | i. | 对于在美国进行的所有临床调查，每项调查的申请都包括以下内容之一（*请勾选所有适用的内容*）：☐ 符合《美国联邦法规》第21篇第50部分、第56部分和第812部分规定的声明。☐ 简要说明不符合《美国联邦法规》第21篇第50部分、第56部分和第812部分规定的原因。*如果临床调查完全是在OUS进行，请选择“不适用”。* | □ | □ |
|  |  |  | ii. | 对于所有在海外进行的临床调查，每项调查的申请都包括以下内容之一（*请勾选所有适用的内容*）。☐ 声明临床研究是按照21 CFR 812.28（a）（1）所述的良好临床实践（GCP）进行的。☐ 简要说明不按照GCP进行调查的原因，并说明为确保数据和结果的可信性和准确性以及受试者的权利、安全和福利得到充分保护而采取的措施。☐ 根据21 CFR 812.28（c）提出的豁免申请。*如果临床调查只在美国境内进行，请选择“不适用”。* | □ | □ |
|  | 13. | 儿科用药 - 根据《FD&C法案》的515A（a）（2），申请是否包括： |  |  |  |
|  |  | a. | 对患有该器械旨在治疗、诊断或治愈的疾病或病症的任何儿科亚群的描述，或对该器械旨在治疗的疾病或病症不存在儿科亚群的声明。该声明并不意味着该器械适用于治疗儿童患者。 | □ |  | □ |
|  |  | b. | 受影响的儿科患者的数量。 | □ |  | □ |
|  | 14. | 组合产品规定-根据《FD&C法案》的503（g）。如果产品不是组合产品，请选择“不适用”。21 CFR 3.2（e）。如果选择“不适用”，本节中的其余标准将从检查表中省略。如果您不确定该产品是否为组合产品，请咨询CDRH产品管辖官员或CBER产品管辖官员。 |  | □ |  |
|  |  | a. | 申请书将该产品确定为组合产品。 | □ |  | □ |
|  |  | b. | 该组合产品的组成成分中含有《FD&C法案》第503（g）（5）（B）节规定的已批准的药物。如果组合产品的成分中不包含已批准的药物，请选择“不适用”。如果申请中包含药物成分部分的引用权或使用权，也请选择“不适用”。如果选择“不适用”，下面的a部分将从检查表中省略。 | □ | □ |  |
|  |  |  | i. | 申请书包括适当的专利声明或证明以及申请人将酌情发出通知的声明。见503（g）（5）（A）&（C）。 | □ |  | □ |
| B. | PMA申请前FDA发现的问题-申请人对该器械的历史记录 |  |  |  |
|  | 1. | 申请人是否列出了以前的申请，或说明以前未申请？（可在CDRH封面表格3514，第F节找到）如果申请人列出了以前的申请，请回答下面的适用问题： | □ |  | □ |
|  |  | a. | 510(k)编号\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | □ | □ |  |
|  |  |  | i. | 如果该器械是NSE决定的申报器械，PMA是否涉及任何与安全性或有效性有关的问题？ | □ | □ | □ |
|  |  | b. | IDE编号\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | □ | □ |  |
|  |  |  | i. | PMA中提出的数据是否考虑到了之前通过IDE信函告知的任何安全性或有效性问题（例如，“未来考虑“）？ | □ | □ | □ |
|  |  | c. | PMA编号\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | □ | □ |  |
|  |  |  | i. | 如果以前提交的该器械的PMA被撤销，目前的PMA是否解决了在审评以前的PMA时提出的与安全性或有效性有关的任何问题？ | □ | □ | □ |
|  |  | d. | 模块化PMA编号\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | □ | □ |  |
|  |  |  | i. | 如“是”，提交了多少个模块？\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_有多少模块被关闭？\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |  |  |
|  |  |  | ii. | 如果有一些模块被搁置，PMA是否解决了未解决的缺陷？ | □ | □ | □ |
|  | 2. | 申请人是否列出了关于器械或本申请的Q-申请，其中FDA对PMA中与安全性和/或有效性有关的数据或信息的反馈是通过电子邮件或会议（当面或电话）提供的，或者说明以前没有与FDA就本申请进行Q-申请互动？如果申请人列出了Q-申请，请回答下面的适用问题。 | □ |  | □ |
|  |  | a. | Q-申请编号\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_会议日期（如适用）\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |  |  |
|  |  | b. | 每次会议的记录副本或其他书面反馈？ | □ | □ | □ |
|  |  | c. | 所有工作人员先前在Q-申请会议记录中向申请人提出的关切或行动项目或反馈意见是否在PMA中得到解决，或者申请人是否为替代方法提供了详细的科学或临床理由？ | □ | □ | □ |

|  |
| --- |
| **验收决定问题** |
| **回答“否”会导致RTA决定。** |
|  |  | **是** | **否** |
| **决定1** | **PMA是否完整？****如果从表面上看，PMA缺少一个或多个所需的要素（以上确定），请回答“否”。** | □ | □ |
| **决定2** | **仅从行政审评来看，PMA是否包括似乎构成有效科学证据的信息？****只有在明确PMA仅由21 CFR 860.7确定的不构成有效科学证据的信息支持时才回答“否”。**• **孤立的病例报告**• **随机经验**• **报告缺乏足够的细节，无法进行科学评价**• **未经证实的意见****意见：** | □ | □ |
| **决定3** | **在提交PMA申请前，PMA是否解决了FDA确定的关键非临床和临床问题？****或** | □ | □ |
|  | **申请人是否为该替代方法提供了详细的科学或临床理由？*****对这一标准的解释参见指南文件（*上市前批准申请（PMA）的验收和备案审评，第14-15页*）。*** | □ | □ |

**决定：验收 \_\_\_ 拒绝验收 \_\_\_**

**如果验收，请通知申请人；如果拒绝验收，请通知申请人并附上本检查表的副本。**

|  |
| --- |
| **数字签名同意表** |
| 审评员签名 |  |
| 组长/主任助理签字确认 |  |
| 部门签字 |  |

**只有在文件被验收的情况下才进入“备案审评”部分，表明审评可以继续。**

**PMA的备案审评检查表**

|  |
| --- |
| **技术要素的备案评估-临床研究** |
| **如果提交的信息被认为足以允许进行实质性审评，请勾选“是”；如果不需要，请勾选“不适用”；如果不包括，请勾选“否”。** |
|  | **存在** | **不存在 （否）** |
|  |  | **是** | **不适用** |
| A. | 研究数据的连贯性：1）与已批准的IDE中的方案（如果需要的话）或申办者的国外研究（即完全在美国以外进行）的研究方案；2）与Q-申请互动的建议（如果适用的话）；和/或3）根据特定器械的指南文件（如果适用的话）。 |
|  | 1. | 样本规模/入组并完成研究的患者数量（即在主要终点时间段可评估的患者数量）。 | □ |  | □ |
|  | 2. | 主要分析的随访时间 | □ |  | □ |
|  | 3. | 主要分析的后续评价 | □ |  | □ |
|  | 4. | 研究目标 | □ |  | □ |
|  | 5. | 研究人群/入选标准 | □ |  | □ |
|  | 6. | 研究终点 | □ |  | □ |
|  | 7. | 研究设计 | □ |  | □ |
|  | 8. | 假设 | □ |  | □ |
|  | 9. | 统计分析 | □ |  | □ |
|  |  | a. | 有效性 | □ |  | □ |
|  |  | b. | 安全性分析 | □ |  | □ |
| B. | 方案的主要方面的适当性 |  |  |  |
|  | 1. | 患者/研究人群是否与预期用途相符？ | □ |  | □ |
|  | 2. | 是否已经选择了有临床意义的终点？ | □ |  | □ |
|  | 3. | 如果主要研究是基于国外的临床数据，申请人是否提供了关于这些数据如何适用于美国患者人群的理由（例如，人口和医疗实践是否与美国相当，或者如果不是，是否提供了任何差异不会影响研究结果对美国患者人群的适用性的理由[21 CFR 814.15（a）和814.15（b）]）？ | □ |  | □ |

|  |
| --- |
| **备案决定问题** |
| **备案决定问题用阴影和黑体字表示。一些备案决定问题之前有介绍性问题（用后缀“a”和“b”表示），以确保这些备案决定问题得到适当的回答。** |
|  |  | **是** | **否** |
| 决定1a | 每项研究是否按照方案完成并进行了分析（对“技术要素的备案评估”中A1-9的回答）？• 如“是”，下面决定1请回答“是”。• 如“否”，请描述并继续进行决定1b。意见： | □ | □ |
| 决定1b | 如果任何研究未按照方案完成，申请人是否为这种替代方法提供了详细的科学或临床理由，而不打算用额外的数据更新PMA？• 如“是”，请描述并对下面决定1回答“是”。• 如“否”（即未提供理由，或打算进行临床更新），请描述并对下面决定1回答“否”。意见： | □ | □ |
| **决定1** | **临床研究数据的收集和分析是否按照方案进行？** | □ | □ |
| 决定2a | 研究是否使用最终的器械设计（即打算上市的器械设计）进行？• 如“是”，下面决定2请回答“是”。• 如“否”，请描述并继续进行决定2b。意见： | □ | □ |

|  |
| --- |
| **备案决定问题** |
| **备案决定问题用阴影和黑体字表示。一些备案决定问题之前有介绍性问题（用后缀“a”和“b”表示），以确保这些备案决定问题得到适当的回答。** |
|  |  | **是** | **否** |
| 决定2b | 如果研究是使用早期的器械设计进行的，申请人是否提供了详细的科学或临床理由，说明为什么所做的改变不会影响安全性和有效性？• 如“是”，请描述并对下面决定2回答“是”。• 如“否”（即对器械进行了可能影响安全性或有效性的改变，并且未提供理由），请描述并对下面决定2回答“否”。意见： | □ | □ |
| **决定2** | **非临床和临床数据是否收集于器械的最终设计（即打算上市的器械设计）？** | □ | □ |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 决定3a | 患者/研究人群是否与器械的使用适应症相匹配，终点是否与临床相关，如果关键研究是在美国以外进行的，申请人是否讨论了为什么这些数据足以支持批准，因为国外的数据/患者人群和医疗实践适用于美国的数据/患者人群（对“技术要素的申报评估”中B1-3的回答）。• 如“是”，下面的决定3请回答“是”。• 如果“否”，请描述并继续进行决定3b。意见： | □ | □ |
| 决定3b | 如果问题3a为“否”，申请人是否提供了详细的科学或临床理由？• 如“是”，请描述并对以下决定3回答“是”。• 如“否”，请描述并对以下决定3回答“否”。意见： | □ | □ |
| **决定3** | **患者/研究人群和终点的选择是否恰当？** | □ | □ |

**决定：审评小组建议：归档 \_\_\_ 不归档 \_\_\_**

|  |
| --- |
| **数字签名同意表** |
| 审评员签名 |  |
| 组长/主任助理签字确认 |  |
| 部门签字 |  |
| 办公室签收（仅适用于NOFI） |  |



1. *参见*《2017年FDA再授权法案》标题II（公法115-52） [↑](#footnote-ref-0)
2. 拒绝处理已收到的PMA，有三（3）条标准：i）提交申请时未支付所需用户费用和未提供用户费用标识（ID）编号（详见MDUFA用户费用封面页（表3601）、申请封面页或CDRH上市前审评申请封面页（表3514）（根据《2012年医疗器械用户费用修正案》）；ii）申请未经美国代表根据21 CFR 814.20（a）签字或会签；iii）公司未根据814.20（b）（2）提交正确数量的副本。由于CDRH文件邮寄中心或CBER监管项目经理不会处理任何不符合这三个标准的PMA，因此未将其纳入检查表中。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 参见指南“医疗器械申请的eCopy程序”，网址为https://www.fda.gov/regulatory-information/search- fda-guidance-documents/ecopy-program-medical-device-submissions。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 在收到完成PMA申请的最终临床模块时，将对模块化PMA进行验收和备案审评，并且将对迄今为止收到的所有模块中的所有信息进行评估。请参阅标题为“上市前批准申请模块审评”指南，可登陆以下网址获取关于模块化PMA的更多信息：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda- guidance-documents/premarket-approval-application-modular-。 [↑](#footnote-ref-3)
5. 参见《FD&C法案》第515B节 [↑](#footnote-ref-4)
6. 可访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breakthrough-devices- program。 [↑](#footnote-ref-5)
7. 访问https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions/medical-device-user-fees。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 可访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback- and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 访问https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 可访问https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/guidance- documents-medical-devices-and-radiation-emitting-。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 可访问 https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/modifications- devices-subject-premarket-approval-pma-pma-supplement-decision-making-process。 [↑](#footnote-ref-10)
12. 如需更多信息，请参见指南“FDA和行业对上市前批准申请（PMA）采取的措施：对FDA审评计时和目标的影响”，网址为https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ fda-and-industry-actions-premarket-approval-applications-pmas-effect- fda-review-clock-and-。 [↑](#footnote-ref-11)
13. 参见163 CONG。REC。S4729-S4736（每日版本2017年8月2日）（美国食品药品监督管理局注册费再授权），也可访问https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/MedicalDeviceUserFee/ UCM535548.pdf [↑](#footnote-ref-12)
14. 如果某些错误行为（欺诈、重大事实的不真实陈述、贿赂或非法酬金）对待定申请中的数据提出质疑，FDA将推迟对此类数据进行实质性科学审评，直至完成有效性评估，并解决关于数据可靠性的问题。（*参见*FDA指南7150.09合规性政策指南，第50章 - 一般政策 - 主题：欺诈、重大事实的不真实陈述、贿赂和非法酬金，56 FR 46191）。 [↑](#footnote-ref-13)
15. 访问https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/application- integrity-policy/application-integrity-policy-。 [↑](#footnote-ref-14)
16. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use- voluntary- consensus-standards-premarket-submissions-medical-。 [↑](#footnote-ref-15)
17. 请注意，在提交给CBER的PMA中，研究人群可能是献血者而不是患者。 [↑](#footnote-ref-16)