**关于FDA对组合产品的反馈请求**

**行业和FDA工作人员指南**

*如需获取更多副本，请联系：*

*组合产品办公室*

*美国食品药品监督管理局*

*WO32, Hub/Mail Room #5129*

*10903 New Hampshire Avenue*

*Silver Spring, MD 20993*

*（电话）301-796-8930*

*（传真）301-847-8619*

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

如对本文件有任何疑问，请联系组合产品办公室，电话：301-796-8930，或发送电子邮件至combination@fda.gov。

**美国卫生与公共服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**组合产品办公室（OCP）**

**生物制品评价与研究中心（CBER）**

**药品评价与研究中心（CDER）**

**医疗器械和辐射健康中心（CDRH）**

**2020年12月**

**目录**

[I. 引言 2](#_Toc97888806)

[II. 背景 3](#_Toc97888807)

[A. 什么是组合产品，FDA如何监管该类产品？ 3](#_Toc97888808)

[B. 如有初步或一般问题，应该联系谁？ 3](#_Toc97888809)

[III. 关于FDA与组合产品申请人之间交流的最佳实践 4](#_Toc97888810)

[A. 申请人最佳实践 5](#_Toc97888811)

[B. FDA最佳实践 6](#_Toc97888812)

[IV. 组合产品的可用反馈机制 7](#_Toc97888813)

[A. 基于申请的机制 7](#_Toc97888814)

[B. 组合产品协议会议（CPAM） 9](#_Toc97888815)

[C. 使用基于申请的机制、CPAM和争议解决方案 15](#_Toc97888816)

[附录1. 器械主导型组合产品的基于申请的机制示例 16](#_Toc97888817)

[附录2. 药物或生物制品主导型组合产品可用的基于申请的机制示例 17](#_Toc97888818)

**关于FDA对组合产品的反馈请求**

**行业和FDA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）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该方法。如需讨论替代方法，请联系标题页负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。

# I. 引言

本指南的目的是讨论组合产品申请人1获得FDA关于科学和监管问题的反馈的方式，并描述FDA和申请人就此类主题进行交流时的最佳实践。2这些交流可以通过基于申请的机制，例如医疗器械和辐射健康中心（CDRH）和生物制品评价与研究中心（CBER）3采用的预申请过程，以及药品评价与研究中心（CDER）和CBER采用的正式会议，4或通过组合产品协议会议（CPAM）5（如适用）进行。

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

1  根据21 CFR 3.2中的定义，“申请人”是指向FDA提交或计划提交上市前审查申请的任何人（例如，正在为未来的申请开发组合产品并希望就其组合产品的相关科学或监管问题与FDA进行交流的实体）。在本指南中，术语“申请”包括研究性新药申请（IND）、新药申请（NDA）、简化新药申请（ANDA）、试验用器械豁免（IDE）申请、上市前批准申请（PMA）、上市前通知（510(k)）、人道主义器械豁免（HDE）申请、产品开发计划（PDP）、根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第513(f)(2)节提交的分类请求（创新产品分类及申请）和生物制品许可申请（BLA）。

请注意，HDE可能不是组合产品的适当上市途径。如对组合产品HDE途径的可用性有任何疑问，请发送电子邮件至atcombination@fda.gov联系组合产品办公室。

2  有关组合产品上市前审查原则的更多信息，包括如何确定哪种类型的申请适合产品，参见《组合产品上市前途径原则：行业和FDA工作人员指南草案》，该草案在最终定稿后将代表FDA目前对该议题的观点。

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

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

5  《21世纪治愈法案》（公法第114-255号）（《治愈法案》）修订了《FD&C法案》（21 USC 353(g)）第503(g)节，新增第503(g)(2)(A)节，为组合产品申请人设立了其他会议类型CPAM，以涉及组合产品上市授权（如批准、许可）的标准和要求和/或与组合产品有关的其他问题，比如与产品上市后修改或现行药品生产质量管理规范（CGMP）有关的要求。

FDA发布本指南的目的是为了履行FDA一直以来的承诺，即提高对组合产品监管考虑因素的清晰度和透明度，并符合《FD&C法案》第503(g)(8)(C)(vi)节的规定（21 USC 353(g)(8)(C)(vi)），该规定由《治愈法案》第3038节添加。第503(g)(8)(C)(vi)节要求FDA发布最终指南以解决以下问题：（1）管理与开发组合产品的申请人进行预申请交流的结构化过程；（2）确保FDA在此类预申请交流中的反馈代表了管理局基于预申请交流期间所提供信息的最佳建议的最佳实践；以及（3）CPAM与FDA其他会议类型的关系，申请CPAM请求时应提交哪些信息，以及通过CPAM达成协议的形式和内容。

# II. 背景

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

## A. 什么是组合产品，FDA如何监管该类产品？

组合产品是指由药物、器械和/或生物制品的任何组合组成的产品（参见21 CFR 3.2(e)）。6包括在组合产品中的药品、器械和生物制品被称为组合产品的“组成部分”（参见21 CFR 3.2(k)）。

将组合产品分配给对该组合产品的上市前审查和监管具有主要管辖权的FDA中心（即“牵头中心”）。根据《FD&C法案》第503(g)(1)节（21 USC 353(g)(1)），将组合产品分配至牵头中心的依据是确定哪个组成部分提供了组合产品的主要作用方式（PMOA）。7对组合产品进行上市前审查的牵头中心也是上市后监管的牵头机构。无论PMOA归属如何，FDA各部门应进行适当协调，以确保对组合产品进行高效、有效的监管。

## B. 如有初步或一般问题，应该联系谁？

如果不确定产品是组合产品还是组合产品的组成部分，或者哪个中心有主要管辖权，可以联系组合产品办公室（OCP）（combination@fda.gov）。如果希望从FDA获得关于分类8和/或中心分配的有约束力决定，可以向OCP提交指定请求（RFD），或者如果希望获得非正式反馈，可以向OCP提交预RFD。9

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

6  根据《FD&C法案》第503(g)节和21 CFR 3.2(e)的规定，仅包含两种或两种以上*相同*类型的医疗产品的组合*不是*“组合产品”。例如，两种药物合并成一个剂型或多个器械组成的一个套装并不是组合产品。

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

如果知道组合产品的牵头中心（例如，有待定申请），请联系FDA联络点（POC）（见下文第III.B节），或者如果尚无FDA的POC，请联系牵头中心产品管辖官员（PJO）。10在某些情况下，组合产品可能无需上市前授权（例如，某些套装），在这些情况下，应联系牵头中心PJO。如果不确定牵头中心，如果对组合产品的中心间合作、组合产品法规、组合产品指南或政策有一般疑问，或者如果在浏览FDA的组合产品审查程序时需要帮助，请联系OCP（combination@fda.gov）。11

# III. 关于FDA与组合产品申请人之间交流的最佳实践

组合产品申请人和FDA有共同的目标，即确保组合产品的安全性和有效性，以及确保与其上市前审查和上市后监管的相关监管要求和流程清晰、高效、有效和适当实施。当申请人要求对组合产品进行反馈时，及时沟通和稳健信息共享是帮助确保FDA和申请人之间高效率且有效果的交流的关键因素。以下章节强调了具体的考虑因素，以帮助确保组合产品的交流有效果：

* 适当的申请和处理。应将基于申请的机制项下的申请及CPAM请求（以下简称“申请/请求”）提交给适当的牵头中心，将产品确定为组合产品12，并由FDA适当地转交给各中心的工作人员进行审查。

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

8  请注意，本指南中所用的“分类”是指产品被指定为药品、器械、生物制品或组合产品。这有别于《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第513(a)节所述的使用术语“分类”来指定器械类别（I类、II类或III类）。

9  参见《如何撰写指定请求（RFD）：行业指南》和《如何准备指定预申请（Pre-RFD）：行业指南》；另见《产品作为药品和器械的分类及其他产品分类问题：行业和FDA工作人员指南》。

10  可联系牵头中心PJO CBERProductJurisdiction@fda.hhs.gov、CDERProductJurisdiction@fda.hhs.gov或CDRHProductJurisdiction@fda.hhs.gov。

11  OCP需要：协调组合产品的上市前审查；监督上市前审查的及时性和对申请人反馈的一致性；确保牵头中心有主要POC；如需要，协调牵头中心和咨询中心之间的沟通；确保参与审查的每个中心均酌情参加与申请人的会议；确保咨询中心就相关法规、指南和政策提供适当建议并遵循该指南。OCP还需要确保组合产品上市后监管的一致性和适当性。参见《FD&C法案》第503(g)(8)节（21 USC 353(g)(8)）。

* 及时使用适当的沟通程序。FDA和申请人之间应及时沟通，此类沟通的机制（面对面会议、电话会议、书面回复等）应是FDA指南中规定的机制。
* 明确、稳健的信息共享。申请人和FDA之间的信息共享（包括关于申请人提交的信息和FDA发起的问题和信息请求的沟通）应明确且足够稳健，以减少对同一问题的重复交流并使FDA能够及时提供清晰的反馈。

以下各章节为申请人和FDA提供了最佳实践，以使组合产品在基于申请的机制或CPAM背景下进行此类交流。

## A. 申请人最佳实践

以下是对申请人的建议，FDA认为这将有助于确保交流的效率和成果。

* 组合产品的申请。申请/请求应提交给适当的牵头中心。正如下文第IV.B节所述，CPAM仅适用于有明确牵头中心的组合产品。组合产品申请人在CPAM请求中以及在利用基于申请的机制时将其产品确定为组合产品显得尤为重要。
* 明确和适当的问题。在提出的问题中应明确所请求的具体反馈。此外，问题应适合于组合产品的开发阶段。例如，如果组合产品的组成/设计仍在开发中，则提出与全面制造过程控制相关的问题是无用的。
* 全面的依据和支持信息。申请/请求应包括足够的信息，使FDA能够考虑问题并提供反馈，而无需大量其他信息请求（另见下文第IV.A和IV.B节以及附录1和2中提及的相关指南）。在请求FDA就某一特定问题提供反馈意见时，申请人应提供充足的信息（如适用），说明该问题与组成部分以及整体组合产品的相关性。

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

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

* 通过确定的FDA POC进行沟通。申请人应通过指定的POC与FDA沟通。即使在请求重点是主要由牵头中心以外的专家负责的问题的情况下，沟通也应指向牵头中心内部确定的POC，该中心将聘请适当的专家担任POC（参见下文第III.B节）。申请人可联系牵头中心内部的POC，要求聘请适当的工作人员以帮助确保必要专业知识的可得性，并在会议计划的早期解决日程安排问题。

## B. FDA最佳实践

以下是FDA的最佳实践，FDA认为这将有助于确保审查申请/请求有效率和有效果。

* 通知申请人有关FDA的POC。13一旦受理申请/请求，根据中心指南和过程，牵头中心应确保向申请人通知FDA的POC。14POC应协调申请人和FDA工作人员之间的沟通（包括确保与非牵头中心的有效沟通），并随时了解FDA工作人员和申请人之间的任何沟通结果。
* 聘用相关专家。牵头中心应根据需要从其他医疗产品中心和OCP聘请适当的专家，以支持对申请/请求进行全面审查和反馈。应在审查过程的早期纳入此类人员，并酌情邀请他们参加相关会议或与申请人的其他交流。15申请人如果申请人要求具有特殊专长的参与者参与有关产品的事项，FDA通常预期酌情让此类工作人员参加会议和其他交流（例如，他们具有与正在讨论的问题有关的专长）。申请人也可以要求OCP参加会议或以其他方式参与有关组合产品的监管事宜（参见《FD&C法案》第503(g)(8)(C)(v)(II)节（21 USC 353(g)(8)(C)(v)(II)））。在反馈请求仅与非牵头中心审查的问题有关的情况下，牵头中心将努力确保信息及时传递给其他中心。
* 综合、一致和可靠的反馈。FDA应根据所提供的信息尽可能对申请/请求中提出的问题提供全面的答复。提供给申请人的反馈应代表FDA目前基于所提供信息的观点，并包括所有参与审查申请/请求的FDA中心和小组的相关意见。除非新信息或最新科学思维（例如，反映在随后发布的指南、法规或法律中的信息）影响之前提供的反馈意见的有效性，否则FDA通常不应改变其提供给申请人的反馈意见。

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

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

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

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

# IV. 组合产品的可用反馈机制

下文讨论了申请人通过基于申请的机制或CPAM与FDA交流的各种方式，以讨论组合产品问题。16

## A. 基于申请的机制

可用于药物、器械和生物制品的基于申请的与FDA交流机制也可用于组合产品。这些机制通常是与FDA沟通的最高效和最有效方式，并且是基于将提交给组合产品的申请类型。17本节提供了用于解决组合产品问题的基于申请的机制的考虑因素。申请人也应审查与基于申请的特定机制相关的指南（参见附录1和2）。

与FDA的所有交流均应通过组合产品的牵头中心（参见上文第III.A节）进行协调，无论所要求的反馈如何，并使用该中心基于申请的机制。例如，如果申请人对器械主导型组合产品的药物部分有一般问题，则通过CDRH进行交流，合适的基于申请的机制是预申请会议流程。18通过牵头中心协调交流有助于确保审查小组所有成员的适当参与（包括适当的其他中心的审查小组成员），并确保交流（包括那些通过电子邮件和电话发生的交流）适当地记录在行政记录中。基于申请的机制包括用于解决特定请求（如对某一器械的突破性指定）和产品类型（如复杂的仿制药）的专门会议类型和机会。附录1和2列出了组合产品申请人在获取FDA反馈时使用的常见问题和基于申请的机制示例。

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

16 虽然FDA只能与产品申请人和申请人指定人员讨论特定产品的问题，但参与组合产品开发和制造的其他实体（例如，组成部分开发商、主文件持有人）可要求FDA提供与其受监管活动有关的反馈。虽然这些实体不能使用基于申请的机制或CPAM，但这些实体可使用现有一般查询过程（CBER制造商协助、CDER药物信息、CDRH行业和消费者教育司）联系组合产品的牵头中心。如果这些实体不知道牵头中心，可以联系OCP寻求帮助（combination@fda.gov）。该中心或OCP将在必要时进行协调，以提供反馈或将该实体引向适当机制以获得更多反馈。

17  虽然基于申请的机制可用，并且通常对于所有组合产品应加以利用，但如果为交叉标记组合产品的组成部分寻求单独上市授权（例如，药物的新药申请（NDA）和器械的上市前通知（510(k)）），可能会引起不同的考虑因素。在提交单独上市授权申请之前，与FDA的所有交流均应通过这些组合产品的牵头中心进行协调，无论所要求的反馈如何。申请人可能希望与各中心（必要时与OCP）讨论如何最好地确保在审查上市授权申请期间进行高效、协调的参与（例如，考虑到与每个组成部分的申请类型相关的不同用户费用性能目标）。

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

对于基于申请的机制，FDA的处理和FDA对组合产品申请人的反馈应与该交流类型所概述的现有过程一致（参见附录1和2中提及的相关指南；另参见关于电子申请的信息）。

**1.** **通过基于申请的机制请求提供组合产品反馈时应包括的信息**

对于基于申请的机制，申请人应参考适用指南（参见附录1和2中参考的指南），将其作为向FDA提交哪些信息的主要参考文件。申请应确定要求反馈的产品为组合产品（参见《FD&C法案》第503(g)(8)(C)(v)(I)节（21 USC 353(g)(8)(C)(v)(I)）和脚注12）。除在基于申请的机制下通常提供的信息外，非主导组成部分也应包括以下信息，以使FDA在基于申请的机制下有效地审查组合产品的申请：

* 对于包括器械组成部分的药物或生物制品主导型组合产品：

○ 器械描述、设计图或其他图像，

○ 属于器械的部件的标识，以及

○ 如果组合产品包含的器械组成部分是申请人希望交叉参考的已许可或已批准器械，则应确定之前已许可或已批准器械的申请或提交号。

* 对于器械主导型组合产品：

○ 识别和描述药物和/或生物制品组成部分的信息，包括（如适用）化学名称、既定或适当的名称和结构，

○ 药物和/或生物制品组成部分的给药途径和/或剂量信息，以及

○ 如果组合产品含有已批准药品中的活性成分，而申请人希望在其申请中交叉引用或依赖该活性成分，则应提供已批准产品的申请号。

## B. 组合产品协议会议（CPAM）

CPAM旨在作为一种手段（除基于申请的机制外）让申请人获得清晰度和确定性，可用于牵头中心分配明确的组合产品。19CPAM旨在解决组合产品上市授权的标准和要求以及与组合产品相关的其他问题，如与产品上市后修改或CGMP相关的要求。

作为对书面CPAM请求的回应，FDA必须：

* 在收到请求后的75个日历日20内与申请人举行会议；以及
* 以书面形式记录与申请人达成的协议，并将其作为管理记录的一部分。

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

第503(g)(2)(A)节规定的任何协议应继续有效，除非存在下述偏离：

* FDA和申请人书面同意；或
* 根据法规中指定的某些人的决定（视情况而定）：（1）自协议达成后发现一个问题，该问题对确定是否已达到上市标准至关重要，21或（2）基于科学证据，出于公共健康原因合理偏离协议。

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

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

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

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

20  《FD&C法案》第503(g)(2)(A)(i)节（21 USC 353(g)(2)(A)(i)）指出，“如果申请人提交了书面会议请求，部长应在收到该请求后不迟于75个日历日与该组合产品的申请人举行会议”。

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

（I）根据部长和申请人或申请人的书面协议；或

（II）根据初级机构中心审查部门的主任或比该主任更高级的人员在与咨询中心和办公室（视情况而定）协商后决定，自达成协议以来，已发现一个对确定本法案或《公共健康服务法案》规定的适用于该组合产品的上市许可标准或其他适用标准至关重要的问题，或者基于科学证据，出于公共健康原因合理偏离协议。”

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

**1.** **通过CPAM请求提供组合产品反馈时应包括的信息**

以下是关于*在提交CPAM请求时请求*应包括哪些内容的建议（另见下文第IV.B.2节）。

* 产品信息。申请人：

○ 应包括产品名称、整个组合产品和组成部分的描述、适用范围声明，以及给药途径和剂量信息（视情况而定）。

○ 在相关情况下，应包括上文第IV.A.1节中提及的关于组合产品组成部分的相同信息。

○ 必须确定其产品为组合产品（参见脚注12）。

* 背景。申请人应描述产品开发状况，总结之前与FDA就该产品进行的任何交流（包括申请、基于申请的机制、其他会议、RFD或预RFD），并确定拟定监管途径（如果尚未建立）。
* 会议请求。申请人应包括所要求的沟通形式（即面对面会议、电话会议或书面答复）。如果提议举行面对面会议或电话会议，请在75天时限内提供三个拟定会议日期和时间，并提供包括讨论每个提案的分配时间的拟定议程。
* 协议提案。申请人应确定申请人寻求FDA同意的具体提案和/或提案的项目。在可能的情况下，这些应按学科分类（例如药理学/毒理学、药品质量/化学和制造控制（CMC）、工程、人为因素）。这些问题应限于申请人正在寻求FDA同意的问题。
* 支持提案的理由和数据。申请人应提供充分的理由和数据，以支持FDA对协议提案的审查，并在适当时按议题组织理由和数据。
* 与会人员。申请人应包括申请人组织的计划参与者名单（包括姓名和职务）。还应包括顾问和口译员的姓名、职务和所属机构的清单。如果该信息发生变化，应在会议前至少5个工作日进行更新。在FDA的会场参加会议的所有非美国公民需进行其他的安全审查。应在会议前至少两周通知FDA POC是否有非美国公民参加会议，以确保提供适当信息。如果申请人希望要求在会议中包括特定FDA工作人员或专业知识，应将该信息包括在CPAM请求中（另参见上文第III节）。

**2.** **提交CPAM请求**

CPAM请求应：

* 使用下文表1中所述的过程提交给组合产品牵头中心；
* 在封面信中注明提交的是《组合产品协议会议请求》；
* 标明所请求的参与类型（面对面会议、电话会议或书面答复）；以及
* 提供上文第IV.B.1节所述的完整信息，以便FDA能够评估CPAM是否是最有效的交流机制，在各中心之间进行协调，并确保FDA有足够信息评价协议提案或其中的具体项目。

FDA鼓励申请人尽可能将准备考虑的组合产品的相关问题合并到单个CPAM请求中，而不是提交多个CPAM请求。FDA不鼓励就相关问题提交多个CPAM请求，因为FDA很可能无法独立就申请人的提案达成协议。如果组合产品的申请正处于FDA审查中，FDA也不鼓励提交CPAM请求；在该阶段应酌情使用基于申请的机制。

申请人应遵循表1中描述的申请流程，以确保CPAM请求的适当接收和提交。

**表1.CPAM请求的提交过程22**

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

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

22  向牵头中心提交CPAM请求适用于任何组合产品，包括申请人可能就每个组成部分预计提交或已提交单独申请的交叉标签组合产品。

23  参见《以电子格式提供监管材料 - 使用eCTD规范的某些人用药品申请及相关材料：行业指南》。

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **牵头中心** | **组合产品申请类型** | **CPAM请求流程** |
| CDRH | IDE, PMA, 510(k), De Novo, HDE, PDP | 向CDRH文件控制中心提交有效的电子副本25。如适用，在附信中注明申请编号。 |

**3.** **FDA对CPAM的回复**

下文概述了CPAM流程步骤：

* 受理CPAM请求。一般情况下CPAM请求会得到批准，除非申请不是针对组合产品或组合产品的PMOA尚未确定（参见《FD&C法案》第503(g)(2)(a)(i)节（21 USC 353(g)(2)(A)(i)）。然而，FDA注意到使用CPAM来解决本应由牵头中心的争议解决方案和/或上诉程序来审查的争议不适用（另见下文第IV.C 节）。26本机构还注意到，如果申请人的请求中未提供足够的信息，无法进行有意义的讨论或提供反馈，FDA可能无法就申请人的提议达成协议。

FDA会在收到CPAM请求后21个日历日内联系申请人，确认收到，并提供会议时间（如要求）或提供不同意CPAM的实质性依据。如果FDA认为基于申请的机制可能更有效和/或提供更多清晰度，FDA可以联系申请人并提出转换为基于申请的机制。如果申请人同意基于申请的机制，FDA将与申请人合作，以便申请人能够有效地采用该机制。

* CPAM交流。申请人可以选择提交面对面会议、电话会议或书面反馈请求。如果申请人提交面对面会议或电话会议请求，并且FDA接受该请求，FDA将在收到CPAM请求后75个日历日内安排会议。会议通常持续一小时。如果FDA认为仅提供书面反馈意见适用，FDA可能联系申请人。FDA预期在面对面会议或电话会议（参见下文）之前向申请人提供初步答复。收到此类答复后，申请人应在收到后3个日历日内通知FDA无需举行面对面会议或电话会议，或确定申请人希望在会议/电话会议上进一步讨论的问题。

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

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

* 初步答复、书面反馈和CPAM协议。如果申请人仅要求书面反馈，FDA预期在收到请求后75个日历日内向申请人提供最终书面反馈。如果申请人要求举行面对面会议或电话会议，FDA预期在会议/电话会议前5个日历日内向申请人提供对CPAM要求的初步答复。如果申请人决定无需会议/电话会议或仅需讨论某些问题（参见上文），FDA的初步答复将代表FDA对CPAM的最终书面反馈（关于所有问题或已解决的问题）。如果举行会议/电话会议，FDA预期在会议后30个日历日内向申请人提供最终书面反馈。

FDA的最终书面反馈意见应包括商定的提案，并就申请人寻求FDA同意的每项提案或其项目指出：

○ FDA同意该提案或其项目；

○ FDA不同意申请人的提案或其项目，以及FDA认为申请人的提案或其项目不可接受的原因；或

○ 由于信息不足或不充分，FDA在答复时不能同意该提案或其项目。此类答复应包括其他科学数据或其他信息的摘要，以支持进一步审查申请人的提案或其项目。如果申请人想提交信息以答复已确定的不足/缺陷，申请人可以通过使用基于申请的机制或提交新CPAM请求来实现。

如果申请人希望澄清FDA对CPAM请求的答复（包括CPAM或其他机制是否适合未来交流），他们应及时联系FDA POC。

**4.** **通过CPAM达成的协议的有效性**

通过CPAM流程达成的任何协议应继续有效，但如上文第IV.B节中讨论的《FD&C法案》第503(g)(2)(A)(iv)节（21 USC 353(g)(2)(A)(iv)）中所述的有限情况除外。例如，新信息或最新科学思维（包括反映在随后发布的指南中）可能导致FDA发现对确定是否已达到上市授权标准至关重要的问题。此外，正式协议是特定产品协议，其前提是申请人不改变协议依据（如不遵循商定的临床前或临床提案），不对终点进行实质变更，不改变拟定预期用途或适应症或产品设计/内容，不变更制造过程或控制，或不变更研究计划。申请人后续未遵守的CPAM协议不再有效，但FDA可以考虑其认为适合上市前审查或上市后监管的数据或信息（如适用）。例如，当FDA确定在审查后续相关申请时，全部或部分CPAM协议根据第503(g)(2)(A)(iv)节不再有效，FDA预期书面通知申请人协议的哪些部分不再有效以及决定的依据。

## C. 使用基于申请的机制、CPAM和争议解决方案

与FDA既往实践一致，FDA预期继续根据所提供的信息尽可能地提供可靠和明确的反馈。FDA鼓励组合产品申请人通过基于申请的机制进行交流，在考虑CPAM*之前*为FDA提供评价技术数据或参与科学讨论的机会。

适合基于申请的机制的问题。基于申请的机制通常适用于要求对科学问题、研究设计、测试方法或组合产品的申请准备考虑因素提供反馈，或阐明FDA已发布技术指南的议题（参见附录1和2中适合基于申请的机制的问题类型示例）。如果申请人对哪种基于申请的机制适用有疑问，他们应联系牵头中心POC（如已知），如果申请人之前尚未与FDA就组合产品进行交流，则应联系牵头中心PJO10。

适合CPAM的问题。如果之前在基于申请的机制下的反馈未提供足够的确定性，CPAM可能适合于寻求FDA对方法的同意。CPAM不应用于解决那些本来可以在牵头中心的争议解决方案或上诉程序下解决的争议（参见下文）。

由于CPAM的目标是就申请人的提案或其项目达成*协议*，与基于申请的机制提交相比，CPAM申请中可能需要更多信息和数据以提高达成协议的可能性。同样，申请人仅在他们认为已确定组合产品的适用范围和设计时才应提交CPAM请求，并且申请人应能就所作提案的优点提供足够稳健的信息，以确保所有相关学科和中心的有效审查（另见上文第IV.B.1节）。对于科学证据有限和/或科学思维不断发展的问题，CPAM不太可能有效果（另见上文第IV.B.4节）。

适合通过牵头中心的争议解决方案或上诉程序进行争议解决方案/上诉的问题。使用牵头中心的争议解决方案/上诉程序适合于解决对作为FDA行动一部分的组成部分或组合产品问题的分歧或争议（例如，确定产品不能上市、完整答复行动、临床暂停、拒绝接收等）。26例如，如果组合产品的申请人收到一封与组成部分问题有关的完整答复（CR）信函，而它认为该问题已在申请中得到充分解决，则申请人可以按照适当程序对CR行动进行上诉。

# 附录1. 器械主导型组合产品的基于申请的机制示例

下表提供了器械主导型组合产品的基于申请的机制示例。与FDA的所有交流均应通过组合产品牵头中心进行，无论所要求的反馈如何（例如，以下基于申请的机制应用于器械主导型组合产品交流，无论问题涉及器械、药物和/或生物制品组成部分，还是整个组合产品）。

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

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

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

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

# 附录2. 药物或生物制品主导型组合产品可用的基于申请的机制示例

下表提供了药物和生物制品主导型组合产品可用的基于申请的机制示例。所有与FDA的交流均应通过组合产品牵头中心基于申请的机制进行，无论所要求的反馈如何（例如，以下基于申请的机制应用于药物和生物制品主导型组合产品的交流，无论问题涉及器械、药物和/或生物制品组成部分，还是整个组合产品）。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **申请类型** | **问题类型示例** | **基于申请的机制17** |
| PDUFA29产品的新药临床试验申请（IND）新药申请（NDA）351(a)生物制品许可申请（BLA）30 | 为继续进行产品开发计划（否则会停滞）或为解决重要安全性问题而举行的会议 | A类会议31 |
| IND、BLA、NDA预申请会议，用于讨论拟议的上市或试验申请的内容和格式 | B类会议31 |
| 关于产品开发或上市后问题或使用生物标志物作为新的替代终点的一般问题和反馈请求 | C类会议31 |
| 某些临床试验、临床研究或动物研究的设计和规模 | 特殊方案评估32 |
| 快速通道资格认定、突破性疗法认定或优先审查资格认定 | 指定申请33 |
| *[CBER申请]*指定为再生医学高级疗法（RMAT） | RMAT指定34 |
| BsUFA35产品的IND | 初步评估仅限于关于根据《PHS法案》第351(k)节获得许可的可行性的一般讨论 | 生物仿制药初步咨询37 |

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

29  《处方药用户费用法案》（PDUFA）

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

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

32  参见《特殊方案评估：行业指南》。

33  参见《严重疾病的加速程序 – 药品和生物制品：行业指南》。

34  参见《再生医学治疗严重疾病的快速计划：行业指南》。

35  《生物仿制药用户费用法案》（BsUFA）

37  参见《FDA与BsUFA产品申请人或申请人之间的正式会议：行业指南草案》，该草案在最终定稿后将代表FDA目前对该议题的观点。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **申请类型** | **问题类型示例** | **基于申请的机制17** |
| 351(k) BLA36 | 为继续进行开发计划（否则会停滞）或为解决重要安全性问题而举行的会议。 | 生物制品开发（BPD）1类会议37 |
| 讨论与化学、制造、CMC、研究设计等相关的具体问题。 | BPD 2类会议37 |
| 关于正在进行的生物类似药开发计划的深入数据审查和建议。 | BPD 3类会议37 |
| 完整申请或补充申请的格式和内容。 | BPD 4类会议37 |
| 某些临床试验、临床研究或动物研究的设计和规模 | 特殊方案评估32 |
| 简化新药申请（ANDA） | 关于仿制药产品开发特定要素和某些批准后申请要求的信息 | 受控沟通38 |
| 提交ANDA前的具体科学问题或疑问 | 产品开发会议39（适用于《2017年仿制药用户费用修正案》（GDUFA II）40下的复杂产品） |
| 待提交的ANDA的格式和内容 | 预申请会议39（适用于GDUFA II40下的复杂产品） |
| 申请审查过程中发现的具体问题/缺陷 | 审查周期中期会议39（适用于GDUFA II40下的复杂产品） |

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

36  关于根据《PHS法案》第351(k)节提交的更多信息，包括生物仿制药和可互换产品的申请，参见https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-and-interchangeable-products。

38  参见《与仿制药开发有关的受控沟通：行业指南草案》，该草案在最终定稿后将代表FDA目前对该议题的观点。

39  参见《FDA与GDUFA下复杂产品的ANDA申请人之间的正式会议：行业指南》。

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **申请类型** | **问题类型示例** | **基于申请的机制17** |
| 在进行预IND（用于CBER产品监管建议的初始目标参与）或计划但尚未提交NDA、BLA、ANDA或IND（用于新兴技术项目）之前 | *[CBER申请]*对处于早期开发阶段的创新研究性产品的初步咨询（在预IND前） | CBER产品监管建议的初始目标参与会议41 |
| *[向CDER申请]*在提交监管申请之前，对新产品或生产技术开发和实施的潜在担忧 | 新兴技术项目会议42 |

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

41  参见CBER产品监管建议的初始目标参与（INTERACT）项目：https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/industry-biologics/interact-meetings-initial-targeted-engagement-regulatory-advice-cber-products。

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

