**医疗器械开发工具资格认证**

**行业、工具开发者和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2017年8月10日**

**本指南文件草案发布日期：2013年11月14日**

如对本文件有任何疑问，请发送电子邮件至MDDT@fda.hhs.gov。

|  |  |
| --- | --- |
| FDA Center for Devices and Radiological Health logo | **美国卫生与公共服务部**  **美国食品药品监督管理局**  **医疗器械与辐射健康中心** |

**前言**

**公众意见**

您可随时登录http://www.regulations.gov，提供电子版意见和建议，供FDA审议。书面意见可提交至：美国食品药品监督管理局的备案文件管理部，地址：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-2013-D-1279。在下次修订或更新本文件时，FDA将考虑实施该意见。

**更多副本**

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1882，以便明确您需要的指南。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc91244859)

[II. 综述 2](#_Toc91244860)

[A. 什么是MDDT和MDDT资格认证？ 2](#_Toc91244861)

[B. 为什么资格认证项目有益？ 3](#_Toc91244862)

[C. MDDT如何用于器械评价和监管决策？ 4](#_Toc91244863)

[III. 关键概念的定义 5](#_Toc91244864)

[IV. CDRH资格认证决策框架 8](#_Toc91244865)

[A. 合格使用情景 9](#_Toc91244866)

[B. 支持资格认证的证据 9](#_Toc91244867)

[C. 评价资格认证的优势和劣势 12](#_Toc91244868)

[D. 监管考虑因素和相关建议 14](#_Toc91244869)

[V. CDRH资格认证过程 15](#_Toc91244870)

[A. 提案阶段 15](#_Toc91244871)

[B. 孵化阶段（可选） 17](#_Toc91244872)

[C. 预资格认证阶段（可选） 18](#_Toc91244873)

[D. 资格认证阶段 18](#_Toc91244874)

[E. 资格认证状态的潜在变化 19](#_Toc91244875)

[VI. 向公众传达FDA的资格认证决定 19](#_Toc91244876)

[附录1 资格认证包内容的示范概述 21](#_Toc91244877)

**医疗器械开发工具资格认证**

**行业、工具开发者和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

***指南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

本文件为医疗器械开发工具（MDDT）资格认证自愿项目提供指导，用于评价医疗器械和辐射健康中心（CDRH）监管的器械。CDRH认为，该政策通过提供一种收集必要信息的更有效和更具可预测性的手段以支持监管申请和相关决策，从而促进医疗器械的开发和及时评价。

本指南旨在描述MDDT自愿提案和资格认证的框架和过程，包括适用术语的定义、评价MDDT具体使用情景的标准、资格认证的考虑因素以及资格认证包的内容。在本指南中，提交者是指负责并使用本指南中所述程序启动MDDT资格认证过程的个人、团体、联合体或组织（包括联邦政府）。

本指南不涉及审查在个别上市前监管申请中提交的用于特定医疗器械的工具，也不涉及个别MDDT申请资格认证的具体证据或性能预期。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，该指南表明了该机构关于该主题的当前思考，除引用具体的法规或法律要求之外，本指南仅供推荐性使用。在本机构指南中使用词语“应该”是指建议或推荐，并非强制要求。

# II. 综述

## A. 什么是MDDT和MDDT资格认证？

MDDT是指用于评估医疗器械的有效性、安全性或性能的方法、材料或测量。MDDT经过科学确认和资格认证，可用于器械评价，并且支持监管决策。MDDT示例包括临床结局评价、生物标志物评价和非临床评价方法或模型。产品申请方可自愿使用合格MDDT。

资格认证1反映了CDRH的预期，即在特定使用情景内（描述MDDT合格使用的条件和界限的声明），在器械评价中可依据MDDT使用的评价结果，并且支持监管决策。简而言之，资格认证是指为支持监管决策而建立特定用途MDDT相关科学严谨性的自愿过程。

该自愿CDRH MDDT项目旨在促进工具的开发和使用，以简化器械开发和监管评价。一旦MDDT符合特定使用情景，CDRH鼓励开发者公开其合格MDDT，可在许可安排下纳入，以便任何医疗器械申请方可以在该使用情景下使用。CDRH审查员应接受用于合格使用情景的MDDT，而无需在CDRH监管申请中使用时重新确认MDDT的适用性和效用。CDRH审查部门有责任使用从合格MDDT中获得的信息对监管申请进行评价。

可通过以下三种方式之一启动MDDT资格认证过程：1）FDA确定需求领域和/或呼吁在特定领域开展开发活动；2）个人或利益相关者联合体（可能包括学术界、行业、医学会、患者团体）确定某一领域的需求和兴趣；或3）MDDT开发者寻求资格认证以促进该工具的广泛使用，可能跨越多个器械开发项目。

合格MDDT的存在并不意味着要求必须在器械开发或监管评价过程中使用该工具。也可使用其他科学有效工具或方法。此外，对一种工具类型（如外科手术后生活质量的患者报告结局测量）的资格认证并不禁止不同工具开发者对具有相同使用情景的类似工具进行资格认证。

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

1 本指南中的资格认证定义与BEST定义一致。*参见*BEST（生物标志物、终点和其他工具）资源；词汇表（可登录以下网址查阅：http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338448/）。

资格认证工具的决定反映了CDRH对在特定使用情景内使用MDDT的支持。可供许多申请方使用的合格MDDT将有助于简化器械开发和监管评价。一旦MDDT合格，可能有助于多个器械开发者在多个医疗器械开发项目中接受和使用MDDT，这将提高对公众健康的影响。为了推进这些目标，FDA仅预期在以下情况下对工具进行资格认证：FDA能够公开关于合格工具是否存在及其潜在效用的某些高级信息。未经工具开发者的许可，FDA不会公开任何专有信息。下文第VI节对这些问题进行了更详细的讨论。

## B. 为什么资格认证项目有益？

如本指南所述，资格认证旨在提高器械评价和监管决策的可预测性，向未来申请方明确表示当在合格使用情景内使用时FDA接受来自MDDT的评价，以便证明医疗器械的安全性、有效性或性能，而无需重新确认MDDT的适用性和效用。资格认证也提高了监管过程的效率，因为多个申请方可以将一个合格MDDT用于多个医疗器械开发项目。

此外，资格认证项目为利用监管科学的进展提供了方法。监管科学的进展有助于缩小医疗器械研发与向患者提供优质、安全、有效的器械之间的差距。CDRH致力于推动监管科学的进展，2 监管科学提供了评价本局所监管的产品的安全性、有效性、质量和性能所需的工具、标准和方法。本局正在通过持续进展（比如本资格认证项目）使监管评价过程现代化，并减少开发和评价新医疗产品所需的时间和资源。这一举措可以促进创新，支持优质产品制造，并加快患者获得安全和有效医疗技术的速度。

资格认证还促进了MDDT的开发和采用，包括在非竞争环境下的合作，即多个相关方（个人/利益相关者、公司/联合体或组织）可以一起合作并汇集资源以加快MDDT的开发、确认和使用。CDRH鼓励组成联合体或其他合作，促进MDDT开发项目，以通过共同努力提高工具开发效率并减少任何个人或公司的资源支出。本指南进一步作出了详细说明，希望讨论开发MDDT以获得潜在资格的利益相关者应联系FDA。

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

2《FDA医疗器械和辐射健康中心的监管科学：保护和促进公众健康的重要框架》可登录：[http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHRep orts/UCM274162.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHRep%20orts/UCM274162.pdf)查阅。

资格认证项目也为CDRH提供了审查资源方面的优势。之前如果有意使用特定工具产生监管决策的支持性证据（如患者报告结局测量），则各FDA器械审查小组均单独评价评判各产品或用途的工具使用的数据。在该新项目中，在对个别监管申请的审查之外进行对工具及其相关数据的审查，并将在MDDT资格认证过程中进行审查。一旦合格，FDA工作人员就可以在使用情景内依据该工具，而无需进一步详细审查MDDT的适用性。申请方可以在公开提供的资格认证总结文件中找到使用特定合格MDDT的说明。

## C. MDDT如何用于器械评价和监管决策？

MDDT可通过促进在非临床或临床环境中有效提供支持性证据以证明安全性、有效性或器械性能，并支持监管决策。MDDT在器械临床研究中可能有多种作用，如患者选择、丰富研究群体、监测治疗反应、预测或确定与医疗器械治疗相关的安全性问题或确定患者是否适合某些治疗形式。此外，MDDT可以多种方式用于收集、评价和/或预测台架或体内性能。通过提供关于器械性能的可靠预测，或确定更有可能对治疗作出反应的患者或在不久的将来出现疾病进展的患者，合格MDDT的适当使用可以提高器械开发和评价过程的效率。MDDT在器械开发中的具体作用示例包括：

* 用于选择临床研究受试者：
* 根据预测风险对患者群体进行分层；
* 用于丰富研究群体；
* 用于中间终点；3, 5
* 用于替代终点；4, 5

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

3 **中间终点**本身就是关于症状或功能测量的临床终点，而不是疾病的最终结局。根据中间终点获得改善有益于患者，即使这并不会导致发病率或死亡率降低。中间终点也可以是在更早时间点（早于过去接受的时间点）测量的临床终点。中间终点显示的治疗效果也可以作为预期良好最终结局的理由；在该意义上，中间终点起到了替代终点的作用。例如，在心力衰竭治疗试验中，运动耐力有时用作中间终点。

4 **替代终点**是指在试验中用于替代临床终点的测量，并预期根据流行病学、治疗学、病理生理学或其他科学证据反映临床结局。例如，在抗高血压治疗试验中，血压测量有时用作终点，作为中风、心肌梗塞或死亡率等临床终点的替代。

5 使用**中间终点或替代终点**可能允许较小试验或较短随访，或者比疾病或病症的传统临床结局更易于测量。使用中间终点或替代终点的最佳条件包括：传统终点是极少发生的事件或延迟出现的事件（如某些慢性病）；终点测量具有入侵性、会造成不适、成本高或容易混淆；或治疗效果不佳，因此需要非实际的试验规模，以达到统计学显著性。

* 用于不良事件（AE）或疾病症状的定义；
* 减少试验时间或尽量减少样本量，例如作为计算模型使用；
* 取代通常在人体研究中进行的评价；
* 减少或尽量减少对动物的使用（例如进行模拟试验）；
* 用于开发上市后监测方法，例如：

1) 已获批器械的患者报告结局（PRO）；以及2）捕获真实世界结局的方法或模型。

# III. 关键概念的定义

在本指南中，以下定义适用最近生物标志物、终点和其他工具（BEST）资源6并与其保持一致。本节包括简要定义、示例和其他有关术语的解释信息。

* **医疗器械开发工具（MDDT）**是指用于评价医疗器械的有效性、安全性或性能的方法、材料或测量。MDDT经过科学确认和资格认证，可用于器械评价，并且支持特定使用情景内的监管决策。

MDDT可以是临床结局评价（COA）（如患者报告或临床医生报告结局评分表）、生物标志物测试（BT）（如化学分析物或医学成像方法的测定），或者非临床评价模型（NAM）（如体外方法、动物或计算模型），用于器械评价和支持监管决策。

* **使用情景（COU）**是指对MDDT的使用方式以及与医疗产品开发相关的使用目的进行的充分且明确的说明。
* **资格认证**是根据FDA审查得出的结论，即在所述使用情景下，可依据医疗产品开发工具在医疗产品开发和监管审查中进行具体解释和应用。

因此，资格认证反映了CDRH的预期，即在特定使用范围内（描述MDDT合格使用的条件和界限的声明），在器械评价中可依据使用MDDT的评价结果，并且支持监管决策。

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

6  *参见*BEST资源，前注1。

CDRH认可三种MDDT类型，这三种类型主要以工具测量相关参数的方式来区分：临床结局评价（COA）、生物标志物测试（BT）和非临床评价模型（NAM）。以下定义与BEST资源一致：

1. 可以通过临床医生、患者、非临床医生观察者的报告或通过基于性能的评价进行**临床结局评价（COA）**。

临床结局评价包括患者报告、临床医生报告和观察者报告的结局测量，通常是包括量表或分数的工具。COA不仅包括产生分数的测量方法，还包括明确定义的方法和工具的使用说明、数据采集的标准格式，以及目标患者群体的评分、分析和结果解释的详细记录方法。COA可直接或间接地衡量治疗效果（例如用于记录疼痛强度的缓解疼痛治疗日记）。

四种常见COA包括患者报告结局（PRO）测量、临床医生报告结局（ClinRO）测量、观察者报告结局（ObsRO）测量以及性能结局（PerfO）测量。其他用作患者利益或安全性测量的COA也可资格认证为MDDT。

* **患者报告结局（PRO）测量**7**：**PRO是基于患者（即研究受试者）关于其健康状况报告的测量，无需临床医生或其他任何人对患者报告进行修正或解释。可以通过自我报告或访谈对PRO进行测量，前提是访谈者仅记录患者的回答。症状或其他只有患者知道的不可观察概念（例如疼痛严重程度或恶心）只能通过PRO测量。PRO也可评价患者对功能或活动的看法，而这些功能或活动也可能由其他人观察到。示例包括生活质量或健康状况评分，例如慢性肺病恶化工具 – 患者报告结局（EXACCT-PRO）。
* **观察者报告结局（ObsRO）测量：**观察者报告结局不包括医学判断或解释。ObsRO通常由父母、护理者或在日常生活中观察患者的人员进行报告。对于自身无法回答的患者（如婴儿或认知障碍者），本局鼓励观察者进行报告，仅限那些可观察到的事件或行为。例如，观察者不能有效地报告婴儿的疼痛强度（一种症状），但可以报告被视为由疼痛引起的婴儿行为（如哭泣）。例如，评价儿童在课堂上的功能时，教师是最合适的观察者。ObsRO示例包括父母对孩子呕吐发作的报告，或将自身无法报告的患者的皱眉蹙额视为疼痛结果的报告。

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

7  2009年12月发布的《行业和FDA工作人员指南：患者报告结局测量：在医疗产品开发中使用以支持标签声明》，可登录：<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf>查阅。

* **临床医生报告结局（ClinRO）测量：**临床医生报告基于受过培训的医护人员在观察患者健康状况后所做的报告。ClinRO测量包括对可观察体征、行为或其他视为与某种疾病或病症有关的身体表现的临床判断或解释。ClinRO测量不能直接评价只有患者知道的症状（例如疼痛强度）。
* **性能结局（PerfO）测量：**PerfO是基于患者根据医护人员的指示完成的任务而进行的测量。性能结局需要患者合作和激励。这包括步态速度测量（例如定时25英尺步行测试）、回忆或其他认知测试（例如数字符号替换测试）。

基于临床决策的其他临床结局如果可以用于评价治疗效果，也可作为MDDT。示例包括住院率或再手术率。

2. **生物标志物测试（BT）**是用于检测或测量生物标志物的测试或仪器。

**生物标志物**是一种作为正常生物过程、致病过程或对治疗干预的反应的指标得到客观测量和评价的已确定特征。生物标志物的类型包括分子、组织学、放射学或生理学特征。生物标志物并非是对个体感觉、功能或生存状况的评价。

生物标志物的类别包括：

* 易感性/风险生物标志物；8
* 诊断性生物标志物；9
* 监测性生物标志物；10
* 预后性生物标志物；11
* 预测性生物标志物；12
* 药效学/反应性生物标志物；13以及
* 安全性生物标志物。14

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

8 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338448/def-item/susceptibility-risk-biomarker/

9 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338448/def-item/diagnostic-biomarker/

10 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338448/def-item/monitoring-biomarker/

11 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338448/def-item/prognostic-biomarker/

12 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338448/def-item/predictive-biomarker/

13 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338448/def-item/pharmacodynamic-response-biomarker/

14 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338448/def-item/safety-biomarker/

BT示例包括测量血压的仪器或方法（如血压测量法）和测量某些血清蛋白浓度的仪器或方法。

如果来自医学成像的MDDT特征（如肿瘤直径）经过客观测量，CDRH还预期将该MDDT视为BT。

生物标志物的可靠测量可通过对器械性能进行定量预测以帮助减少器械开发和评价的不确定性。用于在治疗前测量患者生物标志物的BT可以用于选择患者以纳入临床试验中。用于检测治疗后生物标志物变化的BT可以预测或确定与治疗器械有关的安全性问题，或揭示对干预措施的反应，以预测治疗的临床获益。

**非临床评价模型（NAM）**是一种测量或预测器械功能或体内器械性能的非临床测试模型或方法。

NAM可以是体外（“台架”）模型、体外模型、动物模型或计算模型，并且为了测量或预测相关参数而开发。NAM示例包括：取代动物测试的体外模型，评价成像或其他器械的组织和其他材料体模，以及基于物理、化学或生物的计算模型。

合格NAM可用于评价新材料特性、现有设计修改，或通过其他台架、动物或人体测试评价的器械特性。

# IV. CDRH资格认证决策框架

在决定是否对拟定MDDT进行资格认证时，CDRH将考虑以下因素：

* *MDDT描述*。是否充分描述MDDT？
* *使用情景*。是否充分和适当地确定拟定使用情景？
* *公共健康影响*。该工具的范围和使用是否会产生广泛的公共健康影响？
* *证据强度*。现有科学证据是否证明MDDT可靠而准确地测量了预期内容，在科学上可信并合理地预测了相关结局？
* *优势和劣势评估*。在指定使用情景内，考虑到现有证据强度，根据使用MDDT获得的测量结果进行决策，其优势是否大于潜在劣势？尤其重要的是监管、公共健康和/或临床影响。

## A. 合格使用情景

使用情景（COU）是资格认证的一个关键方面。使用情景描述了MDDT的使用方式、MDDT的目的以及MDDT合格的条件。一旦MDDT合格，使用情景可确定可用数据充分支持使用MDDT的界限。

COU应描述MDDT在器械开发中的具体作用。完整COU应包括：

1) 拟议资格认证MDDT的工具或产品领域；

2) MDDT的特定输出/测量；

3) MDDT在监管评价中的作用（例如在临床研究中使用，这包括研究群体或疾病特征，以及具体用途 – 诊断、患者选择、研究终点）；以及

4) 可以使用工具测量的医疗器械开发阶段（例如设计评价、动物测试、早期临床研究、支持市场应用的关键临床研究、上市后研究或变更等）。

COU确定了可用证据充分支持使用MDDT的界限。支持资格认证所需的证据数量和强度主要取决于确定的COU。COU应描述MDDT合格的所有标准。合格使用情景可以包括对预测范围的任何限制。

一旦MDDT合格，COU可以根据新数据或不断变化的科学来修改或扩展。工具开发者如果希望FDA考虑变更合格MDDT的COU，应提交新MDDT资格认证包。由于COU对于MDDT的适当使用至关重要，本局建议当工具开发者向其他器械开发者提供其MDDT时，应主要发送COU。

## B. 支持资格认证的证据

支持MDDT资格认证所需的证据数量和强度将根据COU和工具类型而有所不同。例如，建议用作临床研究中测量不良事件的一个组成部分的MDDT可能比建议用于测量新型高风险器械关键研究中的主要终点的生物标志物测试工具需要的数据少。由于接受不准确MDDT用于该COU的潜在劣势，后者可能需要更多证据来证明其有效性。

提交者应解释使用MDDT的证据强度如何足以支持拟定COU。证据可包括影响MDDT有用性的工具的性能特征，如：

* **工具有效性及其他性能特征：**该证据应证明工具能提供准确和精确的测量。应提供充足数据来充分描述该工具的性能特征。根据工具类型，该证据可包括分析性、临床性、构念效度、外部有效性、减少偏差、本构模型验证、不确定性定量、数字收敛等。提交者可以参考美国临床和实验室标准协会（CLSI）15文件等资源，了解更多关于确认的信息。
* **预测能力：**该证据应描述工具测量与相关结局的关联程度。这应包括有关该预测关系强度的证据，以及该预测在多项研究中获反复证明或作为一种类效应。
* **预测程度 - 捕获：**证据应表明该工具有能力捕获对相关真实结局的总体影响。可用数据应说明医疗器械的每一个用于预测程度的主要影响。

所需证据类型将根据工具类型和COU的不同而不同，可能酌情包括（但不限于）：

* 设计验证；
* 计算模型的模拟结果；
* 台架性能数据（包括完整测试报告和方案）；
* 动物性能数据（包括完整测试报告和方案）；
* 临床数据（包括完整测试报告、方案和所有适当的（预定）统计分析，以证明工具和COU之间的关系）；
* 人为因素测试；和/或
* 文献文章（文章全文、摘要和对文章如何支持资格认证的描述）。

对于COA，CDRH将审查证据，该证据支持拟定工具是对患者在日常活动中的感觉或功能的有效评价。

对于BT，需要注意的是，正在考虑进行资格认证的生物标志物测试在概念上独立于生物标志物（如血压计与血压）。然而，如果没有可靠的测量手段，则无法资格认证生物标志物。评价资格认证用BT时，CDRH将评价支持该生物标志物用于指定COU的证据强度，以及用于提供生物标志物数据测试的性能特征。测试有效性（如精确性和准确度）应在拟定COU中得到证明。16

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

15 http://clsi.org/

16支持BT资格认证所需新证据的数量和类型也可能部分取决于是否有任何用于测量生物标志物的测试或仪器已被FDA通过上市前审查许可或批准用于临床，如有，则BT的拟定COU是否与已获许可或批准的产品的适应症一致。为了使BT有资格测量没有相应FDA许可或批准器械的生物标志物，应证明拟定COU的测试性能特征（例如，精确性和准确度）。相反，涉及已获FDA许可或批准的测试或涉及FDA已建立测量特定COU所需的分析性能标准的生物标志物的MDDT资格认证提案，可以利用支持测试的分析有效性的现有数据，只要MDDT提交者获合法授权如此行事。在这两种情况下，资格认证取决于是否符合作为拟定COU的MDDT的测试性能标准。

当CDRH资格认证BT时，这意味着本局也接受支持该生物标志物用于指定COU的证据强度。后续寻求类似COU资格认证的BT仅需证明测试的性能特征，以测量相同生物标志物。

对于NAM，CDRH将审查证据，以证明拟定工具可以充分替代另一个公认测试或测量，或者是对器械功能的有效评价或对体内器械性能的预测。

## C. 评价资格认证的优势和劣势

资格认证将取决于根据使用MDDT获得的测量结果进行决策的可能优势是否超过可能的劣势。CDRH预期侧重于监管、公共健康和/或临床影响。

评价优势和劣势时，CDRH预期考虑以下因素：

* **对使用MDDT的优势评价：**

○ **优势的类型。**优势可能包括：显著加快开发和评价器械的时间；允许时间更短或规模更小的临床或非临床研究；允许比替代方案更安全或更少侵入性、更容易、更方便或更少变化的测量；以及加速开发具有公共健康重要性的新技术。

○ **优势的程度。**这可能包括：是否可能影响多个器械开发项目；COU是否包括危及生命的疾病或病症和/或严重慢性疾病或病症、没有替代方案或替代方案不佳的疾病/病症，或弱势群体（如儿童）；或MDDT是否用于没有既定监管评价范式的新型技术。

○ **优势的可能性。**这基于支持MDDT的证据强度以及与现有替代方案的比较。

* **对使用MDDT的劣势评价：**

○ **劣势的类型。**考虑到COU，对于使用不合格MDDT，可能会做出哪些类型的决定？例如，如果在早期器械设计期间，与关键临床研究相比，使用不良外部有效性的COA的劣势可能较小。

○ **劣势的程度。**根据MDDT获得的不准确结论做出决策的影响范围基于风险的严重程度、对MDDT与其替代方案的比较以及对COU的考虑。

○ **劣势的可能性。**发生某一特定风险的可能性有多大？这可以依据支持工具有效性的证据。例如，对于BT，这可以是MDDT报告假阳性、假阴性或预测值的错误估计的可能性。

○ **减轻劣势**。使用缓解措施可以使依据MDDT的风险最小化。例如，替代性补充信息来源或来自后期时间点的确认性数据可以减轻基于MDDT信息的决策风险。

* **评价使用MDDT的优势和劣势的其他因素：**

○ **确定性的程度。**如果使用MDDT的优势较大而劣势极小，则可以接受较低确定性（较不严格的证据强度）以支持其使用。另一方面，如果优势极小，或者潜在劣势较大，可能需要更严格的证据来支持MDDT资格认证。

○ **技术的新颖性。**评价将考虑MDDT是否有利于以下器械的开发和监管评价：解决未满足需求领域的器械，或采用可能提供新优势的新技术（尤其是首创技术）的器械。特别是在提供者和患者可用的替代方案有限的情况下，使用MDDT可以促进患者的使用并鼓励创新。

需要强调的是，对优势和劣势的评价并不是指评价工具的准确度、精确性、预测能力或预测程度。相反，这种评价将涉及确定在开发和/或评价医疗器械的过程中使用该工具是否利大于弊。虽然准确度、精确性、预测能力和预测程度可能产生优势或劣势，但这并不是唯一的评价手段。

## D. 监管考虑因素和相关建议

一些MDDT可能符合《FD&C法案》第201(h)节对器械的定义。MDDT是否属于《FD&C法案》第201(h)节规定的医疗器械，往往取决于其使用方式。例如，如果MDDT产品仅用于器械开发/评价，而不是用于诊断或治疗患者或研究受试者，则不属于器械。另一方面，如果MDDT预期用于诊断或治疗，或协助诊断或治疗临床研究受试者，则属于器械。预期用于诊断或治疗，或协助诊断或治疗非临床研究患者的产品属于器械，但不属于MDDT。一些MDDT可能既有器械用途，也有非器械用途。

临床研究中的MDDT使用

预期用于临床调查的器械可豁免于适用于器械的大多数要求，包括上市前许可或批准，只要该研究符合适用要求（如CFR第21篇第812部分的要求）或豁免于这些要求。17由于MDDT通常用于医疗器械的研究或调查，只要临床调查符合要求，作为器械的MDDT通常豁免于许可、批准和其他器械要求。

在医疗器械临床研究中使用MDDT并不会改变针对特定调查的IDE要求（参见CFR第21篇第812部分）。MDDT资格认证并不意味着器械开发者无需满足现有监管要求，或不改变医疗器械相关监管决策的获益风险阈值；相反，MDDT资格认证可以通过提供更有效和可预测的手段来收集必要信息以进行监管评价，从而促进医疗器械的开发和监管评价。

MDDT资格认证与医疗器械许可或批准

FDA对MDDT的资格认证不同于其对医疗器械的许可或批准。支持MDDT资格认证所需的证据类型与支持医疗器械上市许可所需的证据类型不同。如第IV.B节所述，FDA预期在作出资格认证决定时评价工具的有效性、预测能力和预测捕获程度；对于许可或批准，FDA会评价该器械是否实质等同或具有合理的安全性和有效性保证。因此，当产品未获许可或批准时，使用合格MDDT对患者进行临床治疗或诊断，可能会对患者造成意外伤害。

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

17如果作为调查目标的器械具有重大风险，如21 CFR 812.3(m)的定义所述，调查（包括MDDT使用）应遵守CFR第21篇第812部分的所有要求。如果作为调查目标的器械不属于重大风险器械，则21 CFR 812.2(b)中所列的简略要求适用于调查（包括MDDT使用）。符合21 CFR 812.2(c)（包括812.2(c)(3)）所述豁免标准之一的调查（包括MDDT使用）无需遵守第812部分的要求，但第812.119节除外。

出于临床诊断目的使用此类测试可能会误导医疗服务提供者，并对患者造成严重不良健康后果，因为这些人不知道自己根据研究或研究性产品的测试结果接受诊断或治疗。为避免混淆或误导医疗服务提供者或患者，本局建议工具开发者向使用者明确说明，资格认证并不构成FDA对产品作为医疗器械的许可或批准。例如，工具开发者在MDDT标签和宣传材料中作出关于其产品获FDA资格认证为MDDT的主要声明时，可以附带说明MDDT资格认证并不构成FDA许可或批准。再如，MDDT开发者可以明确表示，合格COU仅适用于产品在器械开发或评价中使用，并且该工具尚未获FDA许可或批准。此外，为了避免标签的误导，同时也是合法上市医疗器械的MDDT的制造商应将FDA监管标签与产品作为MDDT使用的材料分开。

工具开发者可能知悉解决这些问题的不同方法，本局鼓励其在提出MDDT时与FDA审查小组讨论其他方法。

与共识标准和器械特定FDA指南相比的MDDT资格认证

MDDT资格认证项目不会取代共识标准制定和认可过程18 或FDA发布的器械特定指南文件。FDA认为MDDT资格认证项目属于补充项目，用于评价和认可对医疗器械评价有用的工具，并支持监管决策。

共识标准通常为技术方法。对于那些成熟并被社会公认为标准的方法和途径，共识标准认可可能是一个更合适的途径。

器械特定指南文件通常概述了FDA关于一个产品领域不同类型评价的建议，而MDDT专注于可能对一系列不同产品有用的一种评价或测量方法。

# V. CDRH资格认证过程

自愿资格认证过程包括如下所述的几个阶段。19

## A. 提案阶段

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

18可登录以下网址查阅MDDT项目：https://www.fda.gov/MedicalDevices/ScienceandResearch/MedicalDeviceDevelopmentToolsMDDT/

19 *Id.*

提案阶段旨在确定MDDT是否适合通过MDDT项目进行资格认证。接受提案的数量将取决于FDA的可用资源。

1. 那些意图寻求资格认证的人应从提交提案开始。完整提案包应包括以下内容：

**MDDT描述**

* 对开发工具类别（COA、BT、NAM）的描述，并作出适当解释。
* 说明该产品（拟定开发工具）是否是已许可或已获批的医疗器械的声明。
* 对拟定使用情景的描述，并解释器械申请方在使用情景内如何使用该开发工具（即该工具旨在测量或评价哪些内容）。
* 对开发工具的描述，应有充足细节以便CDRH了解该开发工具。
* 关于开发工具如何实现特定措施的描述。这可以酌情包括示意图、照片、数据和工程图。

**依据**

* 关于该工具如何满足公共健康需求的描述。
* 对开发工具准备情况的描述。如果工具尚未完全开发，应包括开发时间表。
* 用于资格认证开发工具的拟定证据计划的简要概述（包括时间表）。
* 意图寻求资格认证的人应通过FDA的Q-申请项目与FDA会面。20

2. CDRH计划审查提案，并优先考虑那些更有可能满足公共健康需求的提案。以下各项将有利于工具满足公共健康需求：

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

20 http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm311176.pdf

* + - 使用情景包括危及生命的疾病或病症和/或严重疾病或病症，或弱势群体（如儿童）；
    - 使用情景包括没有既定监管评价范例的新技术或创新技术；
    - 没有/不良替代方案或未满足科学需求；
    - 在器械开发和评价时间方面效率较高；
    - 与替代方案相比，使用该开发工具可以实现更安全或更少侵入性、更容易、更方便或更少可变性的测量；或
    - 可能影响多个器械开发项目和/或多个申请方。

3. 对于可能满足公共健康需求的提案，CDRH计划根据以下情况决定是否接受：

* + - **拟定使用情景：**现有信息是否支持拟定使用情景的工具原理/测量方法？使用情景是否可行并有利于满足公共健康需求？
    - **优先级：**CDRH是否有适当资源审查该工具（根据满足确定的公共健康需求的潜在影响）？提交者提交资格认证包的预期时间是否能满足公共健康需求？
    - **工具准备情况：**该工具是否以原型或最终形式存在？

4. CDRH预期在收到提案后60天左右以书面形式通知提交者关于提案接受的决定。对于获接受的提案，CDRH预期为提交者推荐适合的下一阶段（孵化、预资格认证或资格认证阶段）。对于那些未获接受的提案，CDRH还预期说明作出该决定的因素。

## B. 孵化阶段（可选）

在某些情况下，CDRH可能接受具有重大潜在公共健康影响但尚未完全开发的工具。 孵化阶段旨在促成CDRH与提交者合作，促进可能显著改善公共健康的工具开发。CDRH参与孵化阶段的能力可能受到现有资源的限制。

1. CDRH将在提案决定函中邀请适合的提交者参与孵化阶段的工作。

2. 提交者可通过提交孵化咨询包（IIP）参与CDRH的工作。IIP应包括与提案包类似的内容，并应包括最新工具开发计划，该计划包括时间表、向CDRH提出的问题清单以及为进行富有成效的讨论而提供的任何其他信息：

3. CDRH预期对提交者的问题提供反馈，以协助工具的开发。在每次互动结束后，CDRH还可能建议该工具是否可以进入预资格认证或资格认证阶段。

## C. 预资格认证阶段（可选）

预资格认证阶段旨在使CDRH对收集证据以支持工具资格认证的计划提供反馈。

1. 提交者应提供预资格认证包（PQP），其中包括与提案类似的内容，并提供其他细节，以便CDRH能够充分了解该工具和拟定COU。

PQP应包括收集必要证据支持工具资格认证的完整计划。证据计划应包括为支持资格认证而完成的所有研究和测试的详细方案。还应酌情包括统计分析计划。虽然可提供已收集证据的总计数据以支持最终证据计划，但在预资格认证阶段不会审查完整测试报告和数据。

2. CDRH之后会对工具描述、拟定COU和证据计划进行专家审查，并针对任何可能的研究或方案修改提供反馈，以改善证据计划。最后，当工具提交者证明所提交的证据计划似乎足以支持拟定COU时，该工具将进入资格认证阶段。

## D. 资格认证阶段

资格认证阶段旨在根据所提供的证据和依据，确定某一特定COU的工具是否合格（关于CDRH是否对MDDT进行资格认证时将考虑的因素，请参见第IV节）。

1. 提交者应提供完整资格认证包（资格认证包的示范概述参见附录1）。简而言之，该资格认证包应包括：

a. 提案和预资格认证部分中所述的所有描述性要素和方案；

b. 声明（如果该工具之前已提交给MDDT项目或通过药物开发工具项目提交）；21

c. MDDT描述；

d. 支持资格认证所需的所有证据；

e. 关于证据强度如何支持资格认证的讨论；

f. 对工具使用的优势和劣势的评价。

该资格认证包还应包括以下内容，以促进MDDT的正确使用：

○ 如何与工具开发者联系以获取工具的信息，以及

○ 关于申请方如何使用在临床试验中来源于该工具使用的数据提交监管申请的信息。

2. CDRH计划根据第IV节中所述的决策框架审查资格认证包。如果该工具予以充分描述，拟定COU获得适当确定，证据强度支持在拟定COU中使用MDDT，并且在拟定使用情景下使用工具的可能优势超过可能劣势，则CDRH预期判定MDDT合格。一旦CDRH决定是否对某一工具进行资格认证，CDRH将以书面形式通知提交者该决定。

3. 如第VI节所述，CDRH预期公布有关合格工具的某些高级信息。

## E. 资格认证状态的潜在变化

MDDT合格后，其开发者可能希望根据新数据或不断变化的科学来修改或扩展其COU。随着时间的推移，可以通过资格认证程序对合格COU进行修改或逐步扩展。也可能出现这样的情况，即判定MDDT合格的依据发生了变化，CDRH可以重新评价资格认证决定。

# VI. 向公众传达FDA的资格认证决定

一旦MDDT获得特定COU的资格，FDA预期接受任何医疗器械申请方对该COU的使用。该自愿FDA MDDT项目旨在促进工具的开发和广泛使用，以简化器械开发和监管评价。为了实现这些目标，最佳办法是公开这些工具的某些高级信息，以便工具开发者以外的器械申请方了解合格工具的存在及潜在效用。因此，FDA仅预期在其可以公开这些信息的情况下对工具进行资格认证。具体而言，如果FDA资格认证工具，则预期公开披露证据总结和资格认证依据（SEBQ）。SEBQ包括：

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

21 http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugDevelopmentToolsQualificationProgram/

* 对工具及其操作原理的简要描述；
* 合格使用情景；
* 资格认证支持证据的一般总结以及对该证据强度的讨论情况；
* 对在合格使用情景内使用MDDT的优势和劣势的简要评价；以及
* 关于器械开发者如何与工具开发者联系以获得工具的信息。

如果任何工具提交者对FDA预期在SEBQ中提供的内容和细节有任何疑问，应在提案阶段向FDA提出。在公开披露工具开发者的任何专有信息之前，FDA将获得工具开发者的书面许可。

MDDT项目不对MDDT许可或费用、工具开发者可能给予器械申请方的MDDT相关知识产权访问程度进行限制或要求。

# 附录1 资格认证包内容的示范概述

以下建议的概述仅作为示例进行说明，并非要求。详情请参见第IV节。示范资格认证包应包括以下信息：

1. 管理信息：

a. 工具名称

b. 工具类型，包括，

◾ COA（临床结局评价），

◾ NAM（非临床评价模型），以及

◾ BT（生物标志物测试）。

c. 申请包阶段：

◾ 提案；

◾ 孵化；

◾ 预资格认证；以及

◾ 资格认证。

d. MDDT跟踪号（如知悉）。

e. 关于该工具之前是否已提交给MDDT项目或药物开发工具项目的声明。

f. 关于该产品（拟定工具）是否是已许可或已获批的医疗器械的声明。

2. MDDT描述：

a. 提供的测量，

b. 工具原理和测量方法，以及

c. 工具准备情况的描述。

3. 使用情景：

a. 工具或产品领域；

b. MDDT的特定输出/测量；

c. MDDT在监管评价中的作用；以及

d. 工具开发阶段。

4. 支持资格认证的证据，包括（视情况而定）：

a. 设计验证；

b. 计算机模拟；

c. 台架性能数据；

d. 动物性能数据；

e. 临床性能数据；

f. 人为因素测试；以及

g. 文献参考。

5. 支持资格认证的证据强度讨论：

a. 工具有效性和其他性能特征（如准确度和精确性等）

b. 预测能力；以及

c. 预测程度（捕获）。

6. 工具使用的优势和劣势评价：

a. 在公共健康方面使用工具的优势；

b. 在公共健康方面使用工具的劣势；

c. 工具使用的确定性程度；以及

d. 影响公共健康的工具技术的新颖性。

7. 工具使用的拟定材料：

a. 真实性声明；22

b. 合格工具的版本；

c. 合格工具版本的变更文件（视情况而定）；

d. 使用情景声明；

e. 说明手册；以及

f. 确认（控制和校准）程序。

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

22所有工具提交者应提供一份声明，证明所提交的所有信息均真实且未遗漏任何重要事实。

