**突破性器械计划**

**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：2018年12月18日。**

**文件草案发布日期：2017年10月25日。**

**本文件取代了2015年4月13日发布的“上市前批准的快速通道和拟用于威胁生命或不可逆转的衰弱疾病或病症的未满足医疗需求的新医疗器械”。**

对本文件有关CDRH监管器械的问题，请联系器械评估办公室（ODE），电话：301-796-5550或 BreakthroughDevicesProgram@fda.hhs.gov。有关本文件中CBER监管器械的问题，请致电1-800-835-4709或240-402-8010联系对外信息、外联与发展办公室（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**

您可随时提交电子意见和建议至https://www.regulations.gov，以供FDA考虑。请提交书面意见至美国食品药品监督管理局档案管理工作人员（5630 Fishers Lane, Room 1061, （HFA-305）, Rockville, MD 20852）。请用备注号[FDA-2017-D-5966]标明所有意见。下次修订或更新文件前，FDA可能不会对评论意见采取行动。

**更多副本**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

可从互联网获取其他副本。同时，也可发送电子邮件请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov接收指南副本。请使用文件编号1833识别您请求的指南。

**生物制品评价和研究中心（CBER）**

更多副本可从生物制品评估和研究中心（CBER），交流、推广和发展办公室（OCOD），10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128, Silver Spring, MD 20993-0002，或致电1-800-835-4709或240-402-8010，通过电子邮件ocod@fda.hhs.gov或访问https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm。

**目录**

[I. 前言 1](#_Toc97476888)

[II. 计划原则 2](#_Toc97476889)

[A. 互动及时的沟通 3](#_Toc97476890)

[B. 数据收集的前/后市场平衡 4](#_Toc97476891)

[C. 高效和灵活的临床研究设计 5](#_Toc97476892)

[D. 审查小组支持 5](#_Toc97476893)

[E. 高级管理层的参与 6](#_Toc97476894)

[F. 优先审查 6](#_Toc97476895)

[G. PMA提交的制造考虑因素 6](#_Toc97476896)

[III. 指定请求 8](#_Toc97476897)

[A. 指定标准 8](#_Toc97476898)

[B. 指定的考虑因素 9](#_Toc97476899)

[(1) 第一条标准 9](#_Toc97476900)

[(2) 第二条标准 10](#_Toc97476901)

[(3) 其他考虑因素 14](#_Toc97476902)

[C. 指定审查程序 16](#_Toc97476903)

[D. 指定撤消 17](#_Toc97476904)

[IV. 程序特点 17](#_Toc97476905)

[A. 突破性器械冲刺讨论 18](#_Toc97476906)

[(1) 有具体目标的单一主题 18](#_Toc97476907)

[(2) 确定的互动时间表，包括计划的参与者 18](#_Toc97476908)

[(3) 明确记录互动和结论 19](#_Toc97476909)

[(4) 辅助材料 19](#_Toc97476910)

[(5) 冲刺讨论实例 20](#_Toc97476911)

[B. 数据开发计划（DDP） 20](#_Toc97476912)

[C. 临床方案协议 21](#_Toc97476913)

[D. 其他指定突破的预提交器械 22](#_Toc97476914)

[E. 定期状态更新 22](#_Toc97476915)

[附录1：说明性示例：突破性器械指定申请 23](#_Toc97476916)

[附录2：数据开发计划（DDP）示例方法 25](#_Toc97476917)

**突破性器械计划**

**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）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. 前言

[[1]](#footnote-0)

本指导文件描述了FDA打算用来执行《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第515B条（21 U.S.C. 360e-3）的政策，该条款由《21世纪治愈法》（《治愈法》）（《公法》114-255）第3051条创建，并由《2017年FDA再授权法》（《公法》115-52）第901条修订（“突破性器械计划”）。突破性器械计划是为某些医疗器械和器械主导的组合产品[[2]](#footnote-1)提供更有效的治疗或诊断威胁生命或不可逆转的衰弱疾病或病症的自愿计划。它适用于根据上市前批准申请（PMA）、上市前通知（510（k））或新分类请求（“新请求”）接受审查的器械和器械主导的组合产品。该计划旨在通过加快这些医疗器械的开发、评估和审查，帮助患者更及时地获得这些医疗器械，同时保留上市前批准、510(k)许可和新上市许可的法定标准，以符合FDA保护和促进公共健康的使命[[3]](#footnote-2)。

突破性器械计划取代了2015年推出的快速获取途径（EAP）。突破性器械计划包含了EAP以及创新途径（2011年首次试行，现已停止试行）的特点，两者都是为了促进突破性技术的开发和加快审查。由于前体EAP计划和突破性器械计划之间在视觉和指定标准上的一致性，FDA现在认为根据EAP获得指定的器械是突破性器械计划的一部分。

突破性器械计划也取代了优先审查计划，该计划实施法定标准，对医疗器械的上市前申请给予优先审查[[4]](#footnote-3)，并包括标准程序以实现高效的优先审查过程。但根据《FD&C法案》第515B节，被指定为突破性器械的器械将得到优先审查（第II.F节）。

FDA在“器械建议”网站的“如何研究和销售您的器械”部分提供了有关突破性器械计划的信息（https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice /ucm441467. htm）。

关于本文件引用的FDA公认现行版标准，请见FDA公认的共识标准数据库网站：https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm。

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. 计划原则

突破性器械计划由两个阶段组成。首先指定申请阶段，在这一阶段，有兴趣的器械申办者要求FDA授予该器械突破性器械的指定（第三部分）。第二阶段包括加快器械开发的行动，以及对后续监管材料（如预提交、市场提交）的优先审查（第四节）。

以下原则描述了突破性器械计划的理念，以及FDA打算采取的方法，以帮助加快开发和审查根据《FD&C法案》第515B(d)(1)条(21 U.S.C 360e-3(d)(1))指定为突破性器械的器械。FDA打算在整个开发过程中与申办者合作评估资源分配，以最好地利用FDA的资源，并使突破性器械计划的影响最大化。

被指定为突破性器械的器械，随后获得上市许可，并不因其指定而有额外的限制。

## A. 互动及时的沟通

对于突破性器械，FDA打算在器械开发期间和整个审查过程中[[5]](#footnote-4)为Q申报资料、 [[6]](#footnote-5)临床试验用器械豁免（IDE）、510(k)、新申请、PMA和/或某些PMA补充资料（即专家小组跟踪补充资料、180天PMA补充资料）提供与申办者的互动和及时沟通，因为该器械被指定为突破性器械。这适用于器械以及器械主导的组合产品。

为了最好地促进合作对话，在适用的情况下，建议在FDA和申办者之间进行沟通，具体如下：

• FDA和申办者之间就互动的目标和回应时限的可行性进行讨论并达成协议。

• 使用“跟踪变化”和任何正在修订的文件的红线版本，以有效和透明地传达任何更新；以及

• 使用汇总表来记录协议点和以前的互动。

FDA还打算指派工作人员在合理的时间内解决机构审查委员会关于适用于突破性器械的研究性使用的条件和临床检测期望的问题。 [[7]](#footnote-6)

鉴于突破性器械计划中的产品可能存在新的科学方面，FDA可能需要与外部专家或咨询委员会互动，以达成各种监管决定。 [[8]](#footnote-7)如果进行这种咨询，FDA将至少提前5个工作日向申办者披露讨论的主题。FDA还将为申办者提供推荐外部专家的机会。 [[9]](#footnote-8)在咨询委员会会议之外与外部专家进行任何咨询后，FDA打算向申办者提供一份与外部专家讨论的任何议题的清单，这些议题与在咨询之前向申办者确定的议题不同，并对部分基于咨询的关于突破性器械的任何决定进行解释。当FDA将有关突破性器械的问题提交给医疗器械咨询委员会小组时，CDRH打算遵循其题为“医疗器械咨询委员会会议程序”的指导文件中描述的程序。

(https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulation andGuidance/GuidanceDocuments/UCM440348.pdf).CBER打算在寻求咨询委员会对突破性器械的意见时，举行血液制品咨询委员会（BPAC）或细胞、组织和基因治疗咨询委员会（CTGTAC）会议。

## B. 数据收集的前/后市场平衡

与所有须经PMA的器械一样，须经PMA的突破性器械在批准时仍须满足合理保证安全和有效的法定标准。对于被指定为突破性器械的PMAs，FDA打算在科学上合适的情况下，使用及时的市场后数据收集，以促进器械的快速和有效开发和审查。 [[10]](#footnote-9)根据FDA的指导意见，“在医疗器械上市前审批和新分类中做出效益-风险判断时需要考虑的因素”

（https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm517504.pdf），作为FDA对受PMA限制的突破性器械的获益-风险确定的一部分，FDA可以考虑在上市后而不是上市前可能收集的数据的数量和性质，以及在批准时获益-风险中可能适合的不确定性程度。 [[11]](#footnote-10)在所有FDA的上市前审批决定中，对器械的好处和风险都存在一定程度的不确定性。我们可能无法在批准时对与器械的益处和风险有关的所有问题有确切的答案，因为这种数据收集的时间和成本会对公共健康产生不利影响，因为它大大推迟了可能改善患者健康的医疗器械的供应（例如，对某一特定器械这样做可能需要招募数千名受试者的临床研究，以更充分地评估所有风险，如罕见的不良事件）。在批准时，可能适合的不确定性程度取决于，除其他因素外，器械的可能收益，以及器械的相关非临床和临床信息。

FDA只有在确定安全性和有效性有合理保证的情况下才会批准PMA。作为确定受PMA限制的突破性器械的获益-风险的一部分，FDA可以接受这些器械的获益-风险的更大程度的不确定性，如果在适当的情况下，包括该不确定性被其他因素充分平衡，例如，患者尽早获得该器械的可能好处（例如，在没有其他治疗方法时治疗威胁生命的疾病的器械）和充分的市场后控制以支持上市前批准。一般来说，在权衡突破性器械的收益和风险时，我们会接受更大的不确定性，这为收益-风险的计算增加了另一个层面。具体来说，作为FDA利益-风险判断的一部分，FDA打算权衡该器械对患者健康的影响，包括较早获得该器械的可能好处，以及如果后续数据收集显示该器械无效或不安全，该器械对患者造成伤害的可能风险。FDA的指导意见，“平衡上市前和上市后的数据收集，以待上市前批准的器械”

（https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm393994.pdf）提供了更多关于FDA在审查PMA期间平衡上市前和上市后数据收集的现行政策的信息。

## C. 高效和灵活的临床研究设计

FDA打算“采取措施，确保在科学适当的情况下，临床试验的设计尽可能有效和灵活”。 [[12]](#footnote-11)这可能包括对以下方面的考虑；请注意，以下所列的例子并不打算成为一个详尽的清单：

• 关于最小临床意义效果的预先指定的终点[[13]](#footnote-12)；

• 中间和代用终点，提供证据支持该终点有可能预测器械的临床效益；

• 综合终点，并对有意义的效果大小提出明确的理由；以及

• 适应性研究设计。

## D. 审查小组支持

对于收到的每一份突破性器械提交材料，FDA将把提交材料转给适当的组织单位。该单位的FDA经理将评估提交的文件，并根据培训、专业知识、经验以及快速和互动地解决复杂问题的能力，指派最合适的人领导审查小组。评审组组长负责协调科学和监管方面的评审，包括制定文件以支持向管理层提出的建议，并与申办者进行互动。审评组组长将与管理层一起确定是否需要并指派具有主题专家的额外人员对申报材料的具体方面进行审评；例如，就有争议的疾病或状况或临床研究设计提供咨询。审查突破性器械的工作人员将在监管科学的创新方法方面经验丰富，并在器械开发过程中明确传达FDA的期望。

突破性器械审查小组将接受定期培训，以确保本指导文件中概述的原则和特点得到一致和有效的应用，并在各项目中交流富有成效的范例。这种培训可能包括团队会议、申办者参与、患者互动以及参加科学和监管会议，以帮助确保团队在各自的科学和器械专业领域的技术进步方面处于领先地位，并为应用新方法应对监管和器械开发挑战做好准备。

## E. 高级管理层的参与

高级管理层（例如，办公室主任或代表办公室主任的指定人员）将参与突破性器械申请的审查过程，以确保计划原则的一致应用并促进审查过程。他们将与“突破性器械”审查小组合作，以促进申办者有效地开发器械和FDA有效地审查相关的提交材料。为了支持高效和及时地解决争端，当FDA审查小组或申办者在器械开发或审查过程中发现无法快速解决的分歧点时，高级管理层将参与到项目中。

## F. 优先审查

所有被指定为突破性器械的提交材料都将获得优先审查，这意味着提交材料的审查将被置于相应的审查队列中的首位，并根据需要获得额外的审查资源。虽然器械的优先审查旨在帮助患者加快获得某些对公众健康很重要的器械，但FDA过去在优先审查计划方面的经验表明，由于突破性器械可能会引起新的科学问题，因此对这些器械的上市申请的审查时间可能比其他器械更长。以器械为主导的组合产品的上市申请的审查时间也可能更长，因为此类产品可能引起独特的科学和监管问题。我们认为，突破性器械计划可能使患者能够比其他情况下更及时地获得这些器械，因为在器械开发过程中，FDA和申办者之间的互动更早。

为了受益于突破性器械计划的优先审查地位，代表申办者解决所有科学和监管问题的承诺应与FDA的承诺相匹配。只有通过有效的沟通（如互动审查）、合作，并承诺满足所有的监管和科学要求，FDA和申办者才能加快安全和有效产品的供应。

## G. PMA提交的制造考虑因素

器械必须符合质量体系法规（“QS法规”；《美国联邦法规》第21篇第820部分），并且申办者必须在PMA中提交足够的信息以满足《FD&C法案》（21 U.S.C. 360e(c)(1)(C)）的第515(c)(1)(C)条和21 CFR 814.20(b)(4)(v)规定的要求。与其他PMA一样，“突破性器械”的申办者应提交FDA指南中描述的PMA信息，“某些上市前申请审查的质量体系信息”（https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/uc m070899.pdf）。

《FD&C法案》第515B(e)(1)(E)条(21 U.S.C. 360e-3(e)(1)(E))，指示FDA加快对生产和质量体系符合性的审查，如适用，以加快突破性器械的开发和审查。对于通常需要批准前检查（即PMA）的提交类型，FDA打算加快对突破性器械计划中的器械的制造和质量体系合规性的审查。如果申办者使用替代方法提交FDA指南“某些上市前申请审查的质量体系信息”中所列的所有项目，满足法定和监管要求，FDA可以接受PMA中较少的质量体系和制造信息。例如，当申办者在遵守质量体系方面有良好的记录，并且没有可能对产品质量或性能产生不利影响的新的制造问题时，就可能出现这种情况。

在适当的情况下，FDA可以决定在批准突破性器械之前不对某些生产基地进行检查。一般来说，FDA会审查申办者的质量体系和生产信息，并做出检查成品器械生产基地的决定，具体如下：

• 对于以前没有检查历史或在申请日期前五年内没有检查历史的成品器械生产基地，FDA一般会在批准突破性器械之前检查这些基地。

• 对于在PMA申请日期前两年内接受过检查的成品器械生产基地，其检查结果为“无行动指示”或“自愿行动指示”，且检查范围与所涉PMA有关，FDA可确定在批准突破性器械后对这些基地进行检查是合适的。

• 对于在PMA申请日之前两到五年内接受过检查的成品器械制造场所，检查结果为“无行动指示”或“自愿行动指示”，且检查范围与争议中的PMA相关，FDA可确定在突破性器械获得批准后对这些场所进行检查是适当的，在以下情况下， 除了根据《FD&C法案》(21 U.S.C. 360e(c)(1))第515(c)(1)节和21 CFR 814.20提交PMA要求的其他信息外，担保人还提交以下信息：

○ 一份声明，说明现场的所有活动都符合《QS条例》（21 CFR第820部分）；以及

○ 最初作为设计验证（21 CFR 820.30(g)）的一部分而开发的信息，并且在PMA申请日是最新的，证明申办者的风险分析活动包括评估与器械的设计、制造和使用相关的风险，并且风险已被降低到可接受的水平。例如，申办者可使用诸如目前FDA认可的*ISO 14971*版本的标准来做这件事：*医疗器械 - 风险管理对医疗器械的应用。*

如果在批准突破性器械的PMA之前未进行检查，FDA打算在批准后12个月内进行检查。在适当的情况下，FDA可以认为这种被归类为“官方行动指示”的批准后检查，以及在收到书面通知后的合理时间内没有使偏差达到QS Reg的要求，是根据《FD&C法案》（21 U.S.C 360e(e)(1)(E)）撤回PMA的理由。

需要注意的是，对于被指定为突破性产品的以器械为主导的组合产品，全面实施这一政策可能会有额外的挑战，因为这些产品由于同时存在器械和药物或生物制剂的构成物，需要遵守不同的生产要求。 [[14]](#footnote-13)

为澄清起见，当PMA申办者的生产基地尚未准备好接受检查，或已被检查并被归类为“官方行动指示”时，申办者可收到可批准的PMA信函，等待FDA的QS Reg决定。应该注意的是，这适用于制造自己的器械的PMA申办者，以及打算让另一个实体制造其器械在美国进行商业分销的申办者。一旦制造商的适用质量体系得到充分保证，FDA通常会批准该器械。

# III. 指定请求

突破性器械指定申请是申办者要求进入突破性器械计划的机制，FDA对该申请做出决定并进行沟通。

## A. 指定标准

《FD&C法案》第515B(b)节(21 U.S.C. 360e-3(b))中定义的指定标准，规定了器械的计划：

“(1)对威胁生命或不可逆转的削弱性人类疾病或状况提供更有效的治疗或诊断；以及

(2)(A)代表突破性技术的。

(B)不存在经批准或批准的替代品。

(C) 与现有的已批准或批准的替代品相比具有明显的优势，包括与现有的已批准的替代品相比，有可能减少或消除住院的需要，改善患者的生活质量，促进患者管理自己的护理能力（如通过自我指导的个人协助），或建立长期的临床效率；或

(D)其可用性符合患者的最大利益“。

因此，器械必须符合第一条标准（《FD&C法案》第515B(b)(1)条）和第二条标准（《FD&C法案》第515B(b)(2)条）所列的分段之一，才能被授予突破性器械的称号。

此外，《FD&C法案》第515B(c)节（21 U.S.C. 360e-3(c)）规定：

“在根据第515(c)节[21 U.S.C. 360e(c)]提交申请、根据第510(k)节[21 U.S.C. 360(k)]提交通知或根据第513(f)(2)节[21 U.S.C. 360c(f)(2)]提交分类申请之前，可随时提出任何此类指定请求。”

## B. 指定的考虑因素

### (1) 第一条标准

在确定一个器械是否符合提供“更有效地治疗或诊断危及生命或不可逆转地削弱人类疾病或状况”的标准时， [[15]](#footnote-14)FDA考虑以下三个因素：

#### a. 器械是否提供了“更有效的“治疗或诊断

由于关于指定请求的决定将在器械的营销授权之前作出，为了指定的目的，FDA认为应该考虑是否有合理的期望，即相对于美国当前的护理标准（SOC），器械可以提供更有效的治疗或诊断。相反，申办者应证明有合理的预期，即该器械可以为拟议的使用适应症中确定的疾病或病症提供更有效的治疗或诊断。这包括一个合理的期望，即该器械可以按照预期发挥作用（技术上的成功），以及一个发挥作用的器械可以更有效地治疗或诊断所确定的疾病或病症（临床上的成功）。证明技术和临床成功的合理预期的机制可以包括文献或初步数据（工作台、动物或临床）。例如，申办者可能会提供初步的工作台数据来支持技术成功的潜力，并提供文献来支持特定的操作原理可以更有效地治疗或诊断所确定的疾病或状况。

#### b. 某种疾病或状况是否“威胁生命”

就突破性器械计划而言，FDA认为一种疾病或病症是有生命危险的，除非该疾病或病症在某个人群或亚人群中的病程被打断，否则死亡的可能性很高。威胁生命的疾病或状况的例子包括但不限于急性中风、心肌梗塞、癌症和外伤。

#### c. 疾病或状况是否“不可逆转的衰弱”

就突破性器械计划而言，FDA认为与发病率相关的、对日常功能有重大影响的疾病或病症对一个群体或亚群体来说是不可逆转的衰弱性。短暂的和自限性的发病率通常是不够的。在某些情况下，不可逆的疾病或状况可能包括持续或复发的疾病或状况。一种疾病或病症是否是“不可逆转的衰弱”，是基于它对生存、日常功能等因素的影响，以及该疾病或病症如果不加以治疗，将发展为更严重的疾病或病症的可能性。例如癌症、肌萎缩侧索硬化症（ALS）、中风和大面积ST段抬高型心肌梗死（STEMI；虽然STEMI和中风患者通过药物和康复治疗可以得到改善，但其影响是不可逆的，而且会使人衰弱）。

### (2) 第二条标准

如上所述，要获得突破性器械的指定资格，除了满足第一条标准外，申办者还必须证明其器械符合第二条标准下的四个分段之一。

#### a. 器械代表着突破性技术

当确定一个器械是否代表“突破性技术”时， [[16]](#footnote-15)FDA考虑该器械是否代表一种新技术或现有技术的新应用，有可能导致对威胁生命或不可逆转的衰弱疾病或状况的诊断、治疗（包括监测治疗）、治愈、缓解或预防的临床改进。在进入市场时被认为是突破性技术的说明性例子包括：

• 一种经导管的心脏瓣膜，它是经体外输送的，不需要开胸手术，从而减少了手术的风险。这项突破性技术有可能为选择不多的患者人群提供有临床意义的优势。

• 一种内部止血器械，用于临时控制交界处伤口和不可压缩伤口的出血，这些伤口在战场上不适合使用止血带。这种器械在战场上为严重出血的伤口提供即时护理，直到有了手术护理，当其他止血方法无法选择时，为患者提供了潜在的救命治疗。

• 一种为癌症患者提供预后信息的基因特征检测，这样的信息可以帮助临床医生对各种治疗方案和治疗策略的受益风险情况进行个性化分析。

• 与有潜在严重风险的手术相比，一种能够利用癌症患者的血液识别DNA突变的基因检测可能为患者提供一种更方便、无创的采样方法。

#### b. 不存在经批准或批准的替代品

在确定该器械是否符合“没有已批准或已批准的替代品”这一标准时， [[17]](#footnote-16)FDA考虑是否有药物、生物制品、器械或组合产品在上市前审查后获得FDA对所考虑的相同适应症的上市授权（即是否有FDA已批准、许可或授权的替代产品，或FDA已批准的新请求）。

除了是“经批准或核准”的替代品外，一个产品还应该与美国的SOC一致。在美国，可能有大量目前已获批准或核准的医疗产品，在诊断和治疗威胁生命或不可逆转的衰弱性疾病方面具有不同的相关性，包括不再使用或只在很少情况下使用的器械。FDA对是否有已获批准或批准的替代方案的判断，一般只关注反映目前正在开发的产品的具体适应症（包括疾病阶段）的SOC的选择。

在评估当前的SOC时，FDA考虑权威科学机构基于临床证据和其他可靠信息的建议，包括由申办者提交的反映当前临床实践的此类信息。在没有既定的和记录在案的SOC的情况下，FDA可能会咨询政府特别雇员（SGE）或其他专家的意见，以评估已批准或批准的医疗产品是否与当前的SOC有关。当新器械的拟议适应症针对更广泛的疾患者群中的一个子集时，如果有针对更广泛人群的SOC，通常被认为是针对该子集的可用疗法。在新器械的开发过程中，可以预见的是，某一特定条件的SOC可能会发生变化（例如，由于新器械的批准或关于替代治疗的新信息）。为了决定突破性器械的指定请求，FDA打算在申请突破性器械指定时确定什么构成“替代方案”。

在申请指定时，不存在经批准或批准的替代品的器械的例子包括：

• 一种消融导管，提供治疗心房颤动的潜在能力。导管被批准用于治疗心房扑动，而没有合法上市的消融导管用于治疗心房颤动。因此，在审查时，消融导管符合“没有批准或批准的替代品”的标准。

• 一种帮助诊断帕金森病的第一种检测器械。虽然存在监测可能与帕金森病有关的震颤的器械，但没有任何旨在帮助诊断帕金森病的器械获得FDA的上市授权。能够区分帕金森病和非帕金森病震颤的器械将被认为是首创的，并符合“没有已批准或已批准的替代品”的标准。

#### c. 器械与现有的已批准或已批准的替代品相比具有明显的优势

在确定一个器械是否符合提供“与现有已批准或批准的替代品相比具有重大优势”的标准时， [[18]](#footnote-17)FDA考虑的是，与现有批准或认可的替代品相比，是否有可能“减少或消除住院的需要，改善患者的生活质量，促进患者管理自己的护理能力（如通过自我指导的个人援助），或建立长期的临床效率” [[19]](#footnote-18)

有可能提供比现有获准或批准的替代品更重要的优势的器械的例子包括：

• 旨在改善对威胁生命或不可逆转的衰弱疾病或状况的诊断或检测的诊断产品，其方式将导致改善结果（例如，用于早期诊断先兆子痫的体外诊断产品（IVD））；

• 旨在改善或防止与治疗威胁生命或不可逆转的衰弱性疾病或病症的现有产品相关的严重治疗副作用的产品；

• 用于治疗威胁生命或不可逆转的衰弱性疾病或病症的产品，该产品不具有与治疗该疾病/病症的现有产品相关的严重不良反应；以及

• 旨在治疗或诊断危及生命或不可逆转的疾病或状况的产品，使临床操作更有效或更安全。

#### d. 器械的可用性符合患者的最大利益

在确定该器械是否符合“[器械的]可用性/符合患者的最佳利益” 的标准时，[[20]](#footnote-19)FDA考虑申报器械和使用适应症是否提供了另一种类型的特定公共卫生利益。

一种器械的可用性符合患者的最大利益，这种器械的例子可以是一组分子检测，以同时识别大量的潜在病原体，包括常见的、罕见的和/或新出现的病原体。更迅速地获得更详细的诊断信息可以更好地指导优化患者护理，并可能产生更好的患者结果。但这些器械不仅在与参考方法进行比较方面，而且在获得适当的样品基础以可靠地验证小组中更罕见的病原体方面也遇到了重大挑战。这可能会导致这些检测的目标面板被减少，以产生支持FDA上市授权的数据。突破性器械计划可能会促进开发者对常见和罕见病原体进行新的宽范围IVD检测的能力，从而使具有更广泛诊断范围的器械被推向市场。此外，随着新的和新出现的病原体被发现或被建议加入到检测小组中，该计划可以促进对这些检测的修改更迅速地授权上市。

此外，当器械对无法耐受现有疗法、疾病对现有疗法无反应、或治疗可与其他不能与现有疗法结合的关键药剂有效使用的患者有好处时，可适用符合患者最大利益的标准。如果该器械也适用这一标准：

• 避免了现有疗法可能出现的严重伤害。

• 避免严重伤害，导致危及生命或不可逆转的衰弱疾病或状况的治疗中止；或

• 减少了与其他治疗方法发生有害相互作用的可能性。

此外，本标准可适用于设计或修改的器械，以解决已批准或批准的器械的关键部件发生的意外严重故障，而该器械没有替代品，或替代性治疗会给患者带来巨大的发病风险。如果一个器械能提供额外的好处，如改善患者的依从性，预计会导致严重不良后果的减少，也可以满足这一标准。此外，如果该器械解决了新出现的或预期的公共卫生需求，如器械短缺或公共卫生紧急情况，则可适用这一标准。

由与联邦机构合作开发医疗器械以解决国家安全问题的申办者所开发的产品可被视为符合这一标准。为了支持根据这一标准提出的指定请求，在指定请求中包括一封来自联邦机构（如国防部、国土安全部）的信函可能会有帮助，该信函确定了具体的器械或器械类型，并指出其商业供应对我们的国家安全特别重要。

符合患者最佳利益的器械实例如下：

• 一种胰岛素泵，具有检测低血糖并自动停止胰岛素输送的新机制；以及

• 一种检测基因组变异的IVD测定，其目的是识别符合特定药物治疗的某些癌症患者。在某些情况下，对于那些不具备变异体的患者来说，治疗产品可能具有严重的毒性，对患者没有好处，是有害的。为此，使用该检测方法是安全和有效使用药物的必要条件，因此符合患者的最佳利益。关于体外辅助诊断器械的更多信息，请参考FDA指南，“体外辅助诊断器械”（https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327.pdf）。

最后，FDA在评估一个器械是否符合可用性符合患者最佳利益的指定标准时，可以考虑相关的患者观点信息。在评估其他指定标准时，FDA也可以考虑相关的患者观点信息，以满足突破性器械的指定请求。这可能包括关于某一特定器械在治疗或诊断威胁生命或不可逆转的衰弱疾病或病症方面的感知利益和风险的相对价值的信息。有兴趣提交患者观点信息以支持其突破性器械指定请求的申办者可参考FDA指南“患者偏好信息 - 自愿提交，在上市前批准申请、人道主义器械豁免申请和新申请中进行审查，并纳入决定总结和器械标签”

(https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm446680. pdf)了解更多信息。

### (3) 其他考虑因素

#### a. 监管路径

[《FD&C法案》第515B条规定，“在根据第515(c)条[21 U.S.C. 360e(c)]提交申请、根据第510(k)条[21 U.S.C. 360(k)]提交通知或根据第513(f)(2)条[21 U.S.C. 360c(f)(2)]提交分类申请之前的任何时候，都可以申请突破性器械的认定。” [[21]](#footnote-20)

因此，作为指定请求审查的一部分，FDA考虑该器械的预期营销申请是PMA、510（k）还是新请求。申办者应说明他们打算提交哪种上市申请类型（PMA、510(k)或新请求），并包括支持其突破性器械指定请求的这种做法的理由。FDA的指定决定并不构成对适用的监管途径或器械分类的正式决定，但确实表明，根据指定请求中提供的信息和当时已知的其他信息，FDA预计提交PMA、510(k)或新请求将是上市授权的必要条件。FDA不打算在其关于指定请求的决定中具体说明申办者需要为申报器械提交哪种类型的营销申请。

根据《FD&C法案》第515B(c)条，FDA希望申办者在提交上市申请之前提交突破性器械指定的申请。FDA将不考虑包含在上市申请中或在收到上市申请后提交的指定请求。

#### b. 具有相同预期用途的多个器械

突破性器械的指定可以授予具有相同预期用途的多个器械，而且突破性器械的指定不会仅仅因为另一个指定器械获得了市场授权而被撤销。[[22]](#footnote-21) 因此，同一用途的多个“突破性器械”的指定可能被授予，并同时有后续的申请等待批准。但当一个突破性器械已被批准或认可，或被批准了新请求时，具有相同预期用途的其他器械将不会被指定为突破性器械，除非根据第一个突破性器械的市场供应情况，仍然符合上述指定标准。

例如，器械X和Y被接受到突破性器械计划中，在FDA确定每个器械(1)有一个合理的预期，它可以为威胁生命的疾病提供更有效的治疗和(2)它代表了一种突破性的技术，并提供了比现有的批准或批准的替代品更重要的优势。后来批准了器械X的新请求，允许器械的销售。FDA不会仅仅根据器械X的市场供应情况，撤销对器械Y的突破性器械的指定，该器械在被指定后仍在等待上市前审查。 [[23]](#footnote-22) 但与器械X具有相同预期用途的器械Z现在要求被指定为突破性器械，理由是它比器械X具有重大优势。鉴于器械Z与器械X具有相同的预期用途，器械Z只有在考虑到器械X的市场供应情况下符合指定标准，才有资格获得突破性器械的指定。

突破性器械的指定只针对符合《FD&C法案》第515B条所述指定标准的预期用途。每项突破性器械指定的申请应包括仅对一个申报器械和预期用途的描述，以及如何满足标准的理由。

#### c. 组合产品

以器械为主导的组合产品有资格获得突破性器械的指定。但必须注意的是，这些产品可能引起独特的科学和监管挑战和问题。此外，由于这些挑战和问题，可能无法将本指南中描述的所有政策适用于获得突破性器械指定的此类组合产品。对需要不同中心专业知识的复杂问题进行互动审查，可能需要更多时间来解决。当CDRH或CBER收到被指定为突破性器械的以器械为主导的组合产品的Q-Submission、IDE或上市申请时，CDRH或CBER打算通知咨询中心收到该申请，并包括咨询中心的适当审查人员，以确保整个组合产品审查小组了解讨论的问题，并根据需要参与审查。 [[24]](#footnote-23)

## C. 指定审查程序

突破性器械的指定申请应作为“突破性器械的指定申请”Q-Submission提交。向FDA提交Q-Submission的程序在FDA指南“关于医疗器械提交的反馈请求”中有所概述。提交前计划和与美国食品药品监督管理局工作人员的会议'（以下简称“《Q-提交指南》；”

https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm311176.pdf).这些“突破性器械”指定申请不需要接受审查。**附录1**中提供了申请指定突破性器械的实例方法[[25]](#footnote-24)**说明性示例：突破性器械的指定请求。**指定请求应是Q-提交中的唯一请求。其他Q-提交主题应单独提交。这将有助于FDA在法定时间内对突破性器械的指定申请作出决定。此外，如果申办者正在追求突破性器械的地位，同时又有其他反馈要求，他们不妨考虑在FDA作出指定决定后再提交问题。这是因为突破性器械的地位可能影响FDA提供的反馈。此外，请注意，指定应在提交上市申请或IDE申请时*单独*申请。

请注意，FDA可能会确定可能是突破性器械计划的良好候选器械，并建议此类器械的申办者考虑申请该计划。

FDA将在收到每个“突破性器械”指定申请后的60个日历日内发布批准或拒绝的决定。 [[26]](#footnote-25)一般来说，FDA打算在第30天之前与申办者进行互动，以了解为指定决定所需的任何额外信息要求。如果申办者在整个审查时间段内都能对FDA的要求做出反应，这将是很有帮助的。如果FDA没有及时收到对指定申请作出决定所需的额外信息，可能会导致拒绝突破性器械的指定申请。

## D. 指定撤消

申办者可在任何时候要求退出突破性器械计划。这种请求应以书面形式提交给FDA，作为对批准指定的Q-Submission的撤回修正。

FDA不会因为另一个突破性器械或根据《FD&C法案》原第515(d)(5)条(在《治愈法案》颁布之日前有效)给予优先审查的器械具有相同的预期用途，获得PMA批准，获得新请求，或获得510(k)的许可而撤销指定。 [[27]](#footnote-26)但如果FDA认定以下情况，可以在任何时候以书面形式通知申办者撤销指定：

• 由于其他原因，根据现有的信息，该器械不再有资格获得《FD&C法案》第515B(b)节(21 U.S.C. 360e- 3(b))中概述的标准的突破性器械称号；或

• 为支持突破性器械指定申请而提交的信息，包括但不限于指定申请包或任何相关的上市前提交材料，含有对重要事实的不真实陈述或遗漏重要信息，包括与数据收集有关的虚假陈述。

# IV. 程序特点

突破性器械的新颖性会带来关键的挑战，因为申办者和FDA在如何最好地评估器械的安全性和有效性方面可能面临更多的不确定性。为了加快这些器械的开发，FDA打算为申办者提供一个选项菜单，随着器械开发的展开，提供与FDA早期和定期互动的机会。希望对已被指定为突破性器械的器械进行反馈的申办者，可在提交该器械的营销申请之前，随时选择下文A-D节所述的一个或多个选项；但是，申办者不需要追求任何这些选项。我们认为选项A-C是预提交的一个子集。在提交指定的突破性器械的Q-Submission时，申办者应说明他们是否要求获得指定的突破性器械的特殊计划特征之一（即冲刺讨论（IV.A）、数据开发计划的审查（IV.B）或临床方案（IV.C））。此外，突破性器械的申办者也可以选择通过非突破性器械的机制要求FDA提供反馈，并可以提交更传统的预提交材料，其范围与通过预提交计划收到的典型反馈要求一致。提交计划（第IV.D节）。申请A-D部分所述任何选项的指定突破性器械的申办者应遵循《Q-提交指南》中概述的流程，并应在附信中将Q-提交的内容确定为“指定突破性器械的互动”

## A. 突破性器械冲刺讨论

为了支持需要及时解决潜在的新问题的申办者，FDA提供“冲刺”讨论，目标是在规定的时间内（如45天）就特定的主题达成共同的方案。冲刺讨论中互动的次数、形式和持续时间可能会根据项目需求而有所不同，并且应由申办者和FDA事先确定。在冲刺阶段的讨论中，申办者可以提供额外的信息或对最初的建议进行修改。这种互动的时间表以及在冲刺阶段讨论的信息和建议可在冲刺阶段的讨论中经与FDA商定后修改。为了促进这种密集程度的互动，冲刺阶段的讨论应该遵循以下参数。不能迅速解决的分歧点应迅速提升到高级管理层。在某些情况下，申办者可能希望在确定是否存在分歧和是否需要进一步讨论之前，考虑FDA在冲刺讨论结束后的反馈。

### (1) 有具体目标的单一主题

为了能够详细讨论和及时解决，一个冲刺阶段应该只有一个一般的主题（例如，动物研究方案设计、重点非临床检测的策略、临床方案讨论、统计分析计划审查）和具体目标（例如，确定关键研究的主要和次要终点）。在冲刺讨论请求中，申办者应该提出一个主题和目标。FDA可根据需要与申办者合作，完善主题、时间表和目标。一般来说，建议申办者在同一时间开启的冲刺讨论不超过一个。这将使FDA和申办者都能投入足够的资源来支持一个高度互动、协作和动态的冲刺过程。

### (2) 确定的互动时间表，包括计划的参与者

冲刺讨论请求不受《Q-提交指南》中所述的验收审查。申办者应提出一个互动时间表和一个确定的结束日期（如45天）。如果需要，FDA将提出对时间表的修订，目的是在冲刺审查的早期就时间表达成协议。一般来说，FDA预计将在比传统提交前更短的时间内对冲刺问题提供反馈。由于进展可能需要关键人物出席冲刺讨论期间的会议，申办者应提出其计划的出席者（例如，监管经理、动物研究顾问、临床顾问），并在相关时，要求FDA出席者具有特定的专业知识（例如，动物研究审查员、临床医生、统计学家）。

冲刺讨论的目的是高度互动，FDA理解在早期互动的基础上，申办者可能会选择向FDA提供额外的信息，以支持冲刺的后期互动。如果申办者在冲刺期间向FDA提供新的信息，FDA将试图将这些信息纳入其审查和反馈，同时仍然遵守商定的时间表。但根据所提供的新信息的范围和审查的剩余时间，可能需要对时间表进行修订。

### (3) 明确记录互动和结论

FDA将在冲刺讨论结束后向申办者提供总结反馈。该总结应包括同意的观点、不同意的观点（如有）以及需要进一步讨论的观点。为了方便对冲刺阶段提供的新信息或修订的信息进行审查，建议申办者提供任何修订文件的“跟踪修改”版本，和/或用汇总表或时间表明确指出正在或已经提供了哪些修改或新信息。在冲刺阶段的讨论结束后，申办者应制定会议记录草案，并将会议记录草案作为相关预案的修正文件提供。提交会议记录草案的时间应在冲刺阶段的讨论时间表中解决。

FDA打算，只要在未来的IDE或上市申请中提交的信息与冲刺阶段提交的信息一致，并且未来提交的数据没有提出任何重大影响安全性或有效性的新问题，FDA对冲刺阶段讨论的反馈将不会改变。FDA希望对其反馈意见的修改仅限于以下情况：FDA认为之前的反馈意见没有充分解决自冲刺讨论以来出现的与确定安全性或有效性有实质性关系的重要新问题。例如，如果出现新的科学发现，表明有新的风险或已知风险的频率增加，影响到FDA之前的建议，或者有新的公共健康问题，影响到FDA之前的建议，FDA可能会修改之前的反馈。在这种情况下，FDA将承认建议的改变，并将清楚地记录改变的理由，改变的建议将得到适当的管理部门的同意。

申办者应认识到，即使FDA可能已经在冲刺讨论中审查了申办者的方案/计划，但这并不保证批准、通过或授予未来的申请。在对未来提交的文件进行审查时，当所有的信息被审查并作为一个整体考虑时，可能会提出其他问题。虽然冲刺阶段的讨论对FDA或申办者没有决定权或约束力，但FDA的目的是根据所提供的信息和当时已知的其他信息，尽可能提供最佳建议。

### (4) 辅助材料

为了能够快速、有效地讨论冲刺主题，重要的是申办者向FDA提供并明确参考所有支持审查和互动所需的材料（例如，提交的材料可能包含一个方案草案的附录）。FDA建议申办者在其辅助材料中提供一个理由，证明其提议的方法是最好的，以促进审查和互动。

### (5) 冲刺讨论实例

下面的冲刺讨论实例包含了上面讨论的概念。

• 在第7天，在收到提交的材料后，FDA和申办者举行信息讨论，带领FDA了解申办者的材料和问题。在这次会议上，FDA和申办者讨论互动时间表，以促进合作和冲刺互动的整体主题和目标。

• 在第14天，FDA通过电子邮件向申办者发送初步反馈和问题，供即将进行的讨论。

• 在第21天，FDA和申办者会面（通过电话会议或面对面），讨论FDA的初步反馈和问题。FDA和申办者讨论解决任何未决问题的初步方法。

• 在第28天，根据收到的反馈和之前的讨论，申办者通过电子邮件向FDA提供补充信息或修订的证明材料，以回应悬而未决的问题。

• 第35天，FDA和申办者通过电话会议讨论申办者提供的修改后的证明材料。在此讨论的基础上，FDA和申办者确定实质性的方案领域和需要进一步讨论的要点（如有）。在确定是否存在同意或不同意以及是否需要进一步讨论之前，申办者可能希望考虑FDA的反馈。但如果FDA或申办者在此时发现任何实质性的分歧点，FDA将制定一个计划，说明高级管理层将如何参与，以支持快速解决所发现的问题(见上文第二节E)，其中可能包括尽早通知他们可能需要参与。

• 第40天，提案人通过电子邮件提供以前的讨论记录草稿，包括实质性的一致意见、需要进一步讨论的要点或分歧意见（如有）。

• 在第45天，FDA提供对会议记录的任何编辑，包括实质性的协议要点和需要进一步讨论的要点（如果有的话）。如果没有分歧点，FDA将结束冲刺讨论。如果存在分歧点，FDA将继续执行高级管理层参与的计划，以迅速解决悬而未决的问题，这可能包括在第50天之前举行有高级管理层参加的电话会议。

## B. 数据开发计划（DDP）

突破性器械的申办者可要求与FDA就数据开发计划（DDP）进行协调。DDP是一份高级别文件，旨在通过概述整个产品生命周期的数据收集预期，帮助确保可预测、高效、透明和及时的器械评估和审查。它应该描述上市前和上市后的临床和非临床数据收集的平衡。FDA打算与申办者合作，使计划的制定以最少负担和可预测的方式进行，同时允许某种程度的灵活性和适当的调整。虽然提交DDP的最佳时间框架因器械而异，并最终由申办者决定，但在获得突破性器械指定后不久就开始与FDA讨论DDP可能是最有益的。

**附录2**中有一个DDP方法的例子：**数据开发计划（DDP）示例方法。**

重要的是，DDP可以包括临床和非临床检测方法。根据FDA的经验，申办者往往专注于临床研究设计，但往往忽略了非临床问题所带来的潜在障碍。FDA鼓励申办者尽早考虑支持其器械的监管审查所需的非临床检测，并与FDA讨论计划的方法。DDP应讨论将进行的非临床检测，以及这种检测相对于计划的临床研究和随后的市场申请的时间。根据初步的非临床结果开始临床检测或推迟一些非临床检测可能是合适的，这取决于为保护研究对象所采取的缓解措施。请注意，FDA和申办者可能希望讨论一个完整的DDP，包括所有计划的临床和非临床检测的上市前和上市后的数据收集，如果合适的话，或者DDP的一个组成部分或子集（例如，上市前非临床检测评估计划）。

FDA对DDP的审查可能遵循与上述冲刺讨论类似的模式，不需要进行验收审查。一般来说，FDA预计对DDP的反馈将比传统预提交的预期时间更短。

## C. 临床方案协议

如《FD&C法案》（21 U.S.C. 360e-3(e)(2)(D)）第515B(e)(2)(D)条所述，突破性器械计划包括获得临床方案书面协议的规定，该协议将被视为对FDA和申办者都有约束力，但须遵守以下规定。

• 对先前商定的方案的任何改变都是由FDA和申办者书面同意的；或

• 负责审查该器械的办公室主任确定存在一个对确定该器械的安全性或有效性至关重要的实质性科学问题。在这种情况下，主任的决定必须以书面形式提供，并且只有在FDA向申办者提供了会面和讨论实质性科学问题的机会后才能做出。这种会议需要包括办公室主任，并明确记录所讨论的实质性科学问题。

与上述的冲刺讨论和DDP功能一样，对临床方案协议的请求不需要接受审查。FDA将与选择签订临床方案的申办者进行互动合作。达成协议后，FDA将发出信函，记录所达成的协议。

## D. 其他指定突破的预提交器械

FDA认识到，一些被指定为突破性器械的申办者可能希望在一次预提交中就多个主题与FDA接触，而不是利用上文第IV.A-C节中提出的选项之一。对于这些类型的反馈要求，申办者可以按照《Q-Submission指南》[[28]](#footnote-27)中的描述提交一份预先提交文件，并要求在附信中作为“指定突破性器械的互动”进行跟踪。审查小组将对这些提交的材料进行优先排序，并根据作为2017年医疗器械使用者费用修正案的一部分所规定的承诺，与申办者一起制定反馈时间表 [[29]](#footnote-28)

## E. 定期状态更新

FDA和突破性器械的申办者可以同意定期（例如，每两个月）进行状态更新。通过这些互动，FDA和申办者可以讨论该项目的总体进度（例如，计划中的上市提交资料的时间表）以及后续步骤或未来讨论的计划。这些互动可以通过电子邮件、电话会议或面对面的会议进行，具体方式由FDA和申办者商定。这些互动可以在FDA和申办者的主要联系人之间进行（例如，FDA首席审查员），也可以根据需要包括其他参与者，包括FDA经理。定期的状态更新提供了一个对项目进行高层次了解和识别潜在障碍的机会，而冲刺讨论则提供了详细反馈的机会，以解决具体的申办者目标。不建议或不需要预先提交的状态更新。

# 附录1：说明性示例：突破性器械指定申请

本附录提供了一个信息的例子，这些信息可能有助于在申请加入突破性器械计划时包括在内。

**背景信息**

*器械描述：*本节提供了产品的概述，包括操作原理（包括器械和/或药物成分）以及与临床功能相关的特性（如果已知）。（酌情而定）还鼓励纳入图片或工程原理图。

*适用范围：*本节介绍了您申请指定的使用指征。使用适应症应明确列出符合指定标准的患者人群。[[30]](#footnote-29)

*监管历史：*本节详细介绍了以往与FDA的互动和提交的历史，包括收到的反馈和对该反馈的解决，如适用。所有相关IDE（临床研究用器械豁免）、513(g)、[[31]](#footnote-30)和Q提交资料编号都应包括在内。

**指定标准**

*标准1：器械“为威胁生命或不可逆转的衰弱的人类疾病或状况提供更有效的治疗或诊断”* *[[32]](#footnote-31)*

本节讨论了申报器械和使用适应症如何满足第一项指定标准。

*标准2：器械符合下列标准中的一个组成部分。*

*(A) 器械“代表突破性技术;“[[33]](#footnote-32)*

*(B) “不存在经批准或批准的替代方案；”* *[[34]](#footnote-33)*

*(C) 器械“与现有已批准或已批准的替代品相比，具有明显的优势，包括与现有已批准的替代品相比，有可能减少或消除住院的需要，改善患者的生活质量，促进患者管理自己的护理能力（如通过自我指导的个人援助），或建立长期的临床效率；”* *[[35]](#footnote-34) 或*

*(D) 器械供应“符合患者的最佳利益。”[[36]](#footnote-35)*

本节讨论了申报器械和使用适应症符合标准2的哪些内容。请注意，可以适用多个组成部分；但是，只必须满足其中一个组成部分。对于标准2中被确定为符合的每个组成部分，应包括关于如何满足该组成部分的讨论。

可以包括相关的患者观点信息[[37]](#footnote-36)，以支持器械和使用适应症符合上述标准1和2。相关的患者观点可以基于器械类型和/或患者人群的属性，或审查中的特定器械。例子包括，但不限于。

*•* 捕获相对可取性或可接受性的结果或其他属性的信息，这些信息对患者来说是不同的，或者患者对治疗或诊断的价值；

*•* 患者对实现收益的风险容忍度（例如，鉴于疾病的严重程度、慢性病）；

*•* 患者能够多好地理解益处和风险；或

*•* 任何其他以患者为中心的相关评估。

*计划中的营销应用是什么？*

*• 上市前批准；*

*• 重新分类请求；或*

*• 510(k)。*

本节讨论了您打算为您的器械提交哪种营销申请，包括您选择的理由。只应选择一种应用类型。

# 附录2：数据开发计划（DDP）示例方法

本附录提供了一个在数据发展计划（DDP）中被认为是有帮助的信息的例子。

**背景信息**

*器械名称：*器械名称。

*器械描述：*产品概述，包括操作原理（包括器械部件）和与临床功能相关的特性（如果知道的话）。（酌情而定）还鼓励纳入图片或工程原理图。

*适用范围：*获得指定的使用指征（见**附录1：说明性示例：突破性器械指定申请）。**

**资料收集计划**

下表介绍了在确定计划中的非临床试验和临床研究时需要考虑的例子方法。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **非临床检测** | **参考标准、方法、验收标准、目标等** | **时间线** |
| 检测名称/类型。  *例如：电磁兼容性、生物相容性、消毒、机械疲劳检测、动物研究[[38]](#footnote-37)，解决FDA在2016年1月31日的G160001信函中的第1-10项不批准的问题。* | 相关标准、方法描述、验收标准、目标等，以描述检测预期。  *例如：IEC 60601-1-2；根据ISO 10993进行细胞毒性、致敏性和刺激性检测；评估器械的可操作性；见不批准的关注表述。* | 何时应向FDA提供检测结果。  *例如：可行性研究中的IDE，关键性研究中的IDE，上市申请中的IDE，批准后的研究。* |

|  |  |
| --- | --- |
| **临床研究**  临床研究的类型。请注意，每个临床研究都应重复此表。  *例如：早期可行性、可行性、第一阶段关键性、第二阶段关键性、关键性、批准后。* | |
| 目的 | 研究的目的。  *例如：证明XXXX器械的基本安全性和原理证明；证明在替代性终点方面优于对照组；确认替代性终点在预测死亡率和发病率效益方面的适当性。* |
| 研究设计 | 研究设计信息。  *例如：单中心，非随机；多中心随机，双盲。* |
| 研究人群 | 研究人群，应与要求的使用适应症一致。  *例如：继发于中风的上肢和下肢痉挛患者，符合所有其他研究的纳入标准，且无研究的排除标准。* |
| 入选标准 | 入选标准。  *例如：18岁以上，接受最佳药物治疗，症状超过3个月的患者；待可行性研究结果出来后确定，但将与要求的使用适应症一致。* |
| 排除标准 | 排除标准。  *例如：符合物理治疗或手术条件的患者，无法提供知情同意书，已参加相同条件的临床研究；待可行性研究结果出来后确定，但将与要求的使用适应症一致。* |
| 安全性终点 | 安全性终点。  *例如：没有基于统计学的安全终点，但以下不良事件将被捕获；与治疗相关的不良事件定义如下<30%>。* |
| 有效性终点 | 疗效终点。  *例如：没有基于统计学的有效性终点，但将采集以下参数；患者的成功定义为生活质量（QOL）量表的改善≥2点，研究的成功定义为>75%的患者达到成功标准；将根据可行性研究的效应大小估计来确定。* |

|  |  |
| --- | --- |
| 随访计划 | 随访计划。  *例如：受试者的参与将持续约4周，如下所示，不良事件将在整个研究中被捕获，第1周：注册、知情同意、基线评估，第2周：程序，第3周：电参数收集和QOL评估，第4周：电参数收集和QOL评估，研究退出；将根据可行性研究结果确定。* |



1. 在编写本指南时，已咨询了组合产品办公室（OCP）和药物审评和研究中心（CDER）。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 21 CFR 3.2中对组合产品进行了定义。就本指南而言，器械主导的组合产品指需要通过上市前许可（PMA），上市前通知（510（k））或重新分类申请进行审核的组合产品。 [↑](#footnote-ref-1)
3. FDA使命的声明可访问https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/。 [↑](#footnote-ref-2)
4. FDA于2013年5月17日发布的“器械上市前申请的优先审查”指南，实施了原《FD&C法案》第515(d)(5)条（在《治愈法》颁布之日前有效），该条仅适用于PMA。由于需要优先评审状态的器械对公共健康的潜在重要性，FDA还将优先评审标准应用于器械其他类型的上市前提交资料。美国食品药品监督管理局（FDA）于2017年8月3日撤销了该指南。参见

   https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm425025.htm. [↑](#footnote-ref-3)
5. 见《FD&C法案》第515B(e)(1)(D)条（21 U.S.C. 360e-3(e)(1)(D)）。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 关于Q-Submissions的信息，请参考FDA指南，”医疗器械提交的反馈请求”。提交前计划和与FDA工作人员的会议“，见https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm311176.pdf。 [↑](#footnote-ref-5)
7. 见《FD&C法案》第515B(e)(1)(H)节（21 U.S.C. 360e-3(e)(1)(H)）。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 根据《FD&C法案》（21 U.S.C. 360e-3(e)(1)(G)）第515B(e)(1)(G)条，FDA必须提供咨询委员会的意见，因为它认为PMAs是适当的（包括回应申办者的要求）。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 见《FD&C法案》第515B(b)(2)(A)条（21 U.S.C. 360e-3(b)(2)(A)）。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 见《FD&C法案》第515B(e)(2)(C)节（21 U.S.C. 360e-3(e)(2)(C)）。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 《FD&C法案》（21 U.S.C. 360e(c)(5)(C)）第515(c)(5)(C)条要求FDA对PMAs“考虑市场后信息的作用，以确定证明器械安全和有效性的合理保证的最小负担方式”。12见《FD&C法案》第515B(e)(2)(B)条（21 U.S.C. 360e- 3(e)(2)(B)）。 [↑](#footnote-ref-10)
12. 见《FD&C法案》第515B（e）（2）（B）条（21 U.S.C. 360e-3（e）（2）（B））。 [↑](#footnote-ref-11)
13. 在体外诊断的临床研究中，终点可以是分析上的、临床上的，或与具有相同用途的比较方法相比，分析上和临床上都可以接受的性能。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 见《美国联邦法规》第21篇第4部分，A分节；另见《组合产品的现行良好生产规范要求》的最终规则，发布于2013年1月22日的《联邦公报》（78 FR 4307）。 [↑](#footnote-ref-13)
15. 见《FD&C法案》第515B(b)(1)节（21 U.S.C. 360e-3(b)(1)）。 [↑](#footnote-ref-14)
16. 见《FD&C法案》第515B(b)(2)(A)条（21 U.S.C. 360e-3(b)(2)(A)）。 [↑](#footnote-ref-15)
17. 见《FD&C法案》第515B(b)(2)(A)条（21 U.S.C. 360e-3(b)(2)(A)）。 [↑](#footnote-ref-16)
18. 见《FD&C法案》第515B(b)(2)(C)节（21 U.S.C. 360e-3(b)(2)(C)）。正如本指南第III.B(2)b节所述，就突破性器械计划而言，我们认为“已批准或已批准的替代品“指FDA已批准、批准、许可的产品，或者FDA已批准了与突破性指定申请中考虑的相同适应症的新申请。 [↑](#footnote-ref-17)
19. 见《FD&C法案》第515B(b)(2)(C)条（21 U.S.C. 360e-3(b)(2)(C)）。 [↑](#footnote-ref-18)
20. 见《FD&C法案》第515B(b)(2)(A)条（21 U.S.C. 360e-3(b)(2)(A)）。 [↑](#footnote-ref-19)
21. 《FD&C法案》第515B(c)条（21 U.S.C. 360e-3(c)）。 [↑](#footnote-ref-20)
22. 见《FD&C法案》第515B(d)(3)条（21 U.S.C. 360e-3(d)(3)）。 [↑](#footnote-ref-21)
23. 见《FD&C法案》第515B（d）（3）条（21 U.S.C. 360e-3（d）（3））。 [↑](#footnote-ref-22)
24. 虽然牵头中心是组合产品申办者的主要联络点，但组合产品办公室（OCP）可应要求参加会议或以其他方式参与分离产品的监管事宜（见《FD&C法案》第503（g）（8）条，21 U.S.C. 353（g）（8））。有关组合产品和OCP（组合产品办公室）的更多信息，请见OCP网页：https://www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm。 [↑](#footnote-ref-23)
25. 《FD&C法案》（21 U.S.C. 360e-3(f)(1)(B)）第515B(f)(1)(B)条指出，本指南应“为(c)款规定的请求提供一个模板”。说明性附录提供了一个实例方法。 [↑](#footnote-ref-24)
26. 见《FD&C法案》第515B(d)(1)条（21 U.S.C. 360e-3(d)(1)）。根据经《治愈法》第3051条修订的《FD&C法案》第517A条（21 U.S.C. 360g-1），CDRH对指定为突破性器械的申请的决定构成“重大决定”。有关CDRH对第517A条的解释以及适用于请求审查CDRH根据第517A条作出的重大决定的程序的更多信息，可在FDA的相关指南“器械和放射卫生中心上诉程序“中找到。关于517A的问题和答案“

    (https://www.fdagov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM35225 4.pdf)和“器械和辐射健康中心上诉

    过程”（https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/U CM284670.pdf）。关于CBER上诉程序的更多信息，请参考FDA指南，“正式争议解决：司级以上的申办者上诉“

    (https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm343101.pdf). [↑](#footnote-ref-25)
27. 见《FD&C法案》第515B(b)(2)(A)条（21 U.S.C. 360e-3(b)(2)(A)）。 [↑](#footnote-ref-26)
28. https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm311176.pdf [↑](#footnote-ref-27)
29. 见163 CONG.REC。S4729-S4736（2017年8月2日的每日版本）（FDA使用者费重新授权），也可访问

    https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/MedicalDeviceUserFee/UCM535548.pdf. [↑](#footnote-ref-28)
30. 见《FD&C法案》第515B(b)条（21 U.S.C. 360e-3(b)）。 [↑](#footnote-ref-29)
31. 见FDA指南“FDA和行业根据《联邦食品、药品和化妆品法案》第513(g)条要求提供信息的程序”（https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm209851.pdf）。 [↑](#footnote-ref-30)
32. 见《FD&C法案》第515B(b)(1)节（21 U.S.C. 360e-3(b)(1)）。 [↑](#footnote-ref-31)
33. 见《FD&C法案》第515B(b)(2)(A)条（21 U.S.C. 360e-3(b)(2)(A)）。 [↑](#footnote-ref-32)
34. 见《FD&C法案》第515B(b)(2)(B)节（21 U.S.C. 360e-3(b)(B)）。 [↑](#footnote-ref-33)
35. 见《FD&C法案》第515B(b)(2)(C)条（21 U.S.C. 360e-3(b)(2)(C)）。 [↑](#footnote-ref-34)
36. 见《FD&C法案》第515B(b)(2)(D)节（21 U.S.C. 360e-3(b)(D)）。 [↑](#footnote-ref-35)
37. 更多信息，请参见FDA指南，”患者偏好信息--自愿提交，在上市前批准申请、人道主义器械豁免申请和*新*请求中的审查，以及纳入决定总结和器械标签”

    (https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm446680.pdf) [↑](#footnote-ref-36)
38. FDA支持“3R”原则，以在可行时减少、改善并替代使用动物进行试验。如果申办者希望使用他们认为合适、充分、经过验证和可行的非动物试验方法，我们鼓励他们与我们协商。我局将考虑是否可评估这种替代方法与动物试验方法的实质等效性。 [↑](#footnote-ref-37)