**符合FDA标签要求的医疗产品沟通 — 问答**

**行业指南**

**美国卫生与公共服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**药品评价与研究中心（CDER）**

**生物制品评价与研究中心（CBER）**

**医疗器械和辐射健康中心（CDRH）**

**兽药中心（CVM）**

**专员办公室（OC）**

**2018年6月**

**程序**

**OMB控制编号：0910-0856**

**到期日期：2021年8月31日**

**（注：2018年11月2日添加OMB控制编号和到期日期）**

**参见本指南第IV节《文书削减法》的额外声明**

**符合FDA标签要求的医疗产品沟通 — 问答**

**行业指南**

*如需获取更多副本，请联系：*

*药品信息部通讯办公室*

*药品评价与研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电话：855-543-3784或301-796-3400；传真：301-431-6353*

*电子邮箱：[druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov)*

*<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>*

*和/或*

*交流、外联和发展办公室*

*生物制品评价与研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电话：800-835-4709或240-402-8010*

*电子邮箱：[ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)*

*<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>*

*和/或*

*中心主任办公室*

*医疗器械和辐射健康中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 66, Room 5431*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电子邮箱：[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)*

*<https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm>*

*和/或*

*政策与监管人员，HFV-6*

*兽药中心*

*美国食品药品监督管理局*

*7519 Standish Place, Rockville, MD 20855*

*<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>*

*和/或*

*政策办公室*

*专员办公室*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 32, Room 4232*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电话：301-796-4830*

**美国卫生与公共服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**药品评价与研究中心（CDER）**

**生物制品评价与研究中心（CBER）**

**医疗器械和辐射健康中心（CDRH）**

**兽药中心（CVM）**

**专员办公室（OC）**

**2018年6月**

**程序**

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc97377668)

[II. 背景 2](#_Toc97377669)

[III. 问答 3](#_Toc97377670)

[IV. 1995年《文书削减法》 19](#_Toc97377671)

**符合FDA标签要求的医疗产品沟通 — 问答**

**行业指南[[1]](#footnote-0)**

|  |
| --- |
| 本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）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. 引言

本指南为公司[[2]](#footnote-1)提供了有关FDA如何评价在FDA监管权限[[3]](#footnote-2)范围内的公司医疗产品[[4]](#footnote-3)沟通信息（*产品沟通*），以及未包含在FDA规定的产品标签内，但可能符合FDA规定的产品标签的信息。[[5]](#footnote-4)就本指南而言，如第III节所详述，符合FDA规定标签的信息仅限于与产品获批或许可[[6]](#footnote-5)用途相关的信息。本指南中使用的术语“*FDA规定的标签*”包括作为医疗产品上市申请审查过程的一部分，由FDA审查和批准的标签。[[7]](#footnote-6)对于不受上市前批准约束，但受上市前通知（510(k)）要求约束或豁免于上市前审查的产品，术语“*FDA规定的标签*”包括提供适当使用说明的标签以及标签上或贴标过程中所需其他信息的标签。[[8]](#footnote-7)

FDA提供本指南的目的旨在解决与该主题相关的常见问题。

一般而言，FDA指导性文件不具有法律强制责任。相反，指南表明了该机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“*应*”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

# II. 背景

FDA将确定医疗产品在随产品上市申请或提交资料一起提交的拟用标签中规定、推荐或建议的条件下使用是否安全有效（对于器械，也可在分类过程中使用）。[[9]](#footnote-8)在作出此类决定时，FDA将评价拟用标签中的使用条件是否得到所需安全性和有效性证据水平和类型的支持，以及在此类特定使用条件下使用该产品的受益是否超过其风险。FDA批准或许可医疗产品后，FDA规定的标签应载明经证明产品符合相关上市标准的使用条件。该标签还提供了如何在此类条件下安全有效地使用该产品的相关说明和信息。

FDA规定的标签是传达安全有效地使用该产品所需基本信息的主要工具，且公司有义务根据需要更新其FDA规定的标签，以确保该标签不是虚假标签或不具有误导性。[[10]](#footnote-9)FDA规定的标签受内容要求和限制因素的约束，以便确保其有效地传达信息。标签并非旨在详尽说明产品用于获批或许可用途的所有已知信息。

医疗产品公司已告知FDA，他们有兴趣进行沟通，包括就他们产品的获批/许可用途的推广资料、数据和信息等进行沟通，且其产品的FDA规定标签中未包含此类数据和信息。FDA也意识到，公司对FDA如何确定包含数据以及未包含在FDA规定标签中的信息相关的产品沟通是否与此类标签相符存在疑虑。

本指南的目的是阐明FDA在检查公司产品沟通与该产品本身的FDA规定标签是否一致时的看法。[[11]](#footnote-10)如第III节（Q.3/A.3）所述，如果公司产品的FDA规定标签中未包含其沟通信息，但该信息经确定与FDA规定的标签相符，则FDA将不会通过该沟通来确立新的预期用途。

如果符合产品的FDA规定标签的产品沟通为虚假沟通或具有误导性，则可能会使公司面临《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）规定的强制措施。因此，本指南也提供了一般（但非全面）的建议，旨在帮助公司遵守《FD&C法案》和FDA实施条例[[12]](#footnote-11)的要求，以真实和非误导的方式传达符合FDA规定标签的信息，并提供说明此类概念的示例。此类以真实和非误导方式传达信息的一般建议仅适用于符合FDA规定标签的药品和器械标签、处方药以及受限制器械的广告（为便于参考，本指南使用术语*CFL推广沟通*来指代此类沟通）。不符合FDA规定标签的信息沟通则不在此类建议范围内。

# III. 问答

***Q.1. 哪些受FDA监管的产品属于本指南范围？***

A.1. 本指南适用于人类药品和器械，包括作为生物制品获得许可的药品和动物药品（统称为*医疗产品*）。

对于510(k)许可器械和510(k)豁免器械，则无需根据Q.2/A.2中讨论的因素单独分析沟通。相反，对于510(k)许可器械，公司应根据21 CFR 807.81(a)(3)和FDA指南《[何时为现有器械变更申报510(k)的决定](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device)》[[13]](#footnote-12)（《510(k)修改指南》）的规定对此类器械相关的沟通进行分析（无论涉及标签还是其他方面）。正如《510(k)修改指南》所述，并非所有变更均需提交新510(k)，制造商可根据需要使用基于风险的评估方法来指导其分析是否可能需提交新510(k)。这种基于风险的评估方法符合本CFL指南中所述的原则。对于510(k)豁免器械，公司应根据21 CFR 862.9至892.9节适用于器械的豁免限制因素和分类条例（针对某些器械）对沟通进行分析。FDA认为引发510(k)需求的沟通与FDA规定的标签不相符。[[14]](#footnote-13)相反，FDA认为不引发510(k)需求的沟通与FDA规定的标签相符，且FDA预期不凭借此类沟通来确立新的或明显修改的预期用途，或区别于合法上市产品的新的或明显修改的预期用途。[[15]](#footnote-14)尽管如上所述，无需根据Q.2/A.2中的因素对510(k)许可器械和510(k)豁免器械以及豁免器械进行分析，但Q.6/A.6至Q.10/A.10中关于在CFL推广沟通中以真实和非误导方式传达信息的建议和示例可能对此类器械有所帮助。

***Q.2.******FDA如何确定公司的产品沟通是否符合该产品的FDA规定标签？***

A.2. FDA利用三个因素来确定产品沟通中的陈述或建议是否符合该产品的FDA规定标签。如果产品沟通不能满足此类因素中的任何一个因素，则认为该产品沟通不符合FDA规定的标签。FDA认识到此类因素存在重叠情况，并认为不符合FDA规定标签的产品沟通可能无法满足多个因素。

因素1：如何将产品沟通中的信息与以下项目编号中确定的FDA规定标签中的使用条件进行比较[[16]](#footnote-15)— 如果以下任何问题的答案均为“是”，则表明该产品沟通与FDA规定的标签不相符：

* **适应症** – 沟通中关于产品的陈述/建议是否与不同于该产品的FDA规定标签中所反映的适应症有关？
* **患者人群** – FDA规定的标签中是否反映了沟通中陈述或建议的获批患者人群之外的患者人群？
* **处理/使用的限制因素和说明 –** 沟通中的陈述/建议是否与FDA规定标签中反映的处理、准备和/或使用该产品的使用限制因素或说明相冲突？
* **剂量或使用方案/给药方式** – 关于产品的陈述/建议是否与FDA规定标签中规定的推荐剂量或使用方案、给药途径或规格（如适用）相冲突？

因素2：相对于FDA规定标签中所反映的信息，产品沟通中关于产品使用的陈述/建议是否会加大对健康的潜在伤害？[[17]](#footnote-16) —

在审查医疗产品的上市申请时，FDA会权衡在产品标签中所规定、推荐或建议的使用条件下医疗产品的受益和风险，并确定在此类使用条件下使用该产品的受益是否超过了该产品潜在或可能存在的风险。在某些情况下，在确定产品是否符合相关上市标准时，FDA也可能会考虑其他风险和潜在伤害。例如，FDA可能会评估滥用或误用某些产品所带来的风险、某些动物药品的使用对人类健康的潜在伤害，或二次接触某些医疗产品对健康的潜在伤害。如果根据产品沟通中的陈述/建议使用该产品，相对于FDA规定标签中所反映的信息，会增加其对健康的潜在伤害，这表明该沟通与FDA规定的标签不相符。例如，

如果关于产品使用的陈述或建议合理预计会带来FDA规定标签中未包含的新风险，或大幅增加FDA规定标签中包含的现有风险[[18]](#footnote-17)的发生率或严重度，则该沟通与FDA规定的标签不相符。

因素3：FDA规定标签中的使用说明是否能够在产品沟通中陈述/建议的条件下安全有效地使用该产品？ —

例如，在考虑该问题时，公司应确定FDA规定的标签是否提供了充分的风险信息（即关于潜在或预期风险的信息）和产品沟通中陈述的使用该产品所带来的影响。同样，公司应根据沟通中的建议，检查与产品使用相关的任何特别注意事项，并评估FDA规定的标签是否提供了适当的背景。

如果此问题的答案为“否”，则表明该产品沟通与FDA规定的标签不相符。

鉴于这三个因素可能存在重叠情况，因此，FDA认识到满足因素1的产品沟通在如何无法满足因素2和/或因素3方面存在问题。一般而言，因素1主要涉及FDA规定标签中所述的使用条件信息和公司沟通中相互冲突的情况。然而，虽然FDA规定的标签提供了关于获批使用条件的基本信息，其目的并非详尽阐述公司在其沟通中提出一切可能出现的情况 – 不考虑或者赞同一切可能出现的情况 – 且某些情况可能对产品的安全有效使用产生负面影响。因此，简单分析沟通中的信息与FDA规定的标签之间是否存在冲突并非始终足以确定沟通是否符合FDA规定的标签。如果公司沟通建议其产品的使用方式与FDA规定的标签并无冲突，但相对于FDA规定标签中所反映的信息而言，却增加了对健康的潜在伤害，则该沟通与FDA规定的标签不相符（因素2）。同样，如果公司沟通建议以不与FDA规定标签中的信息产生冲突的方式使用产品，但FDA规定的标签无法提供确保产品安全有效地用于沟通所述条件的充分信息，则该沟通与FDA规定的标签不相符（因素3）。

以下示例进一步阐述了如何应用因素2和因素3：

* ***示例1：***A药和B药均适用于治疗犬类骨关节炎。A药的FDA规定标签显示，当停止使用A药治疗时，在换用另一种药品前应有一个洗脱期，原因是如果犬类在未经洗脱期的情况下换用药品，药物相互作用引起的不良反应的风险会增加。B药的FDA规定标签未涉及从A药到B药的换用。公司关于B药的产品沟通表明犬类可立即接受A药到B药的换用。

FDA规定的B药标签中未明确说明犬类使用（由A药换用为B药）的信息，因此该沟通不符合因素1。然而，沟通中的信息相对于FDA规定的B药标签的信息而言，增加了对健康的潜在伤害，且FDA规定的B药标签未描述犬类（突然将A药换为B药）使用B药相关的其他风险，因此该沟通不符合因素2。

FDA规定的B药标签无法提供沟通中所述条件下使用B药的充分说明（例如，从A药突然换为B药带来的相关危险），因此该沟通也不符合因素3。

* ***示例2：***FDA批准的药品标签的剂量和给药章节指出，可能需要根据个体安全性和耐受性调整剂量，但未提供具体的剂量调整说明。公司关于该药品的产品沟通表明，具有耐受性问题的患者应按照沟通中规定的具体调整时间表给药；然而，该时间表将致使患者接受低于治疗剂量的药品。

尽管该沟通与FDA批准标签的剂量和给药章节中一般剂量调整说明不冲突，因此可能不符合因素1，但FDA规定标签无法提供确保产品有效地用于沟通所述剂量条件的充分信息，这会导致患者接受低于治疗剂量的药物。因而，该沟通符合因素3。

***Q.3. FDA预期是否依赖符合FDA规定标签的公司产品沟通来确立新的预期用途？***

A.3. 否。如果公司产品沟通与FDA规定的标签相符，FDA预期不会依赖该沟通来确立区别于合法上市产品用途的新预期用途。此外，FDA预期不会将符合FDA规定标签的产品沟通视为公司未能遵守《FD&C法案》要求的证据，该要求规定医疗产品标签上具有充分使用说明（参见《FD&C法案》第502(f)节），此唯一依据是该沟通提供了产品FDA规定标签中未反映的数据和信息。这并不意味着必须将此类沟通完全排除在考虑事项之外。例如，如果有其他证据表明产品具有新的预期用途，则在评估公司行为时，符合FDA规定标签的产品沟通可作为所评价整体材料的一部分。

即使公司产品沟通符合FDA规定的标签，该公司也必须确保该沟通符合其他适用要求。为此，请注意，确定沟通是否符合FDA规定的标签，与FDA当局的特定标签或广告规定（如有）适用于该沟通的决定无关（参见Q.6/A.6和Q.7/A.7）。

***Q.4. 符合FDA规定产品标签的信息类型示例有哪些？***

A.4. 符合FDA规定标签的一般信息类型的示例如下。提供的此类示例仅用于说明目的，并不全面或具有限制性。此外，并非与本答案所述一般类别相关的所有产品相关陈述或建议均与FDA规定的特定产品标签相符。该决定针对特定事实，且利用Q.2/A.2中概述的因素，通过评估产品沟通中的特定陈述或建议而做出。

* 基于获批适应症的医疗产品与获批相同适应症的另一医疗产品的安全性或有效性比较的信息（例如，公司产品沟通提供了来自面对面研究或多项研究的信息，表明其获批用于治疗成人高血压的药品疗效优于另一种也获批用于治疗成人高血压的药品）。
* 提供与产品FDA规定标签中反映的产品获批用途相关不良反应的其他背景信息（例如，FDA规定的产品标签将恶心确定为潜在的不良反应，并进一步表明该产品是否能够与食物同服。公司产品沟通提供了关于产品与食物同服如何减少恶心的信息）。[[19]](#footnote-18)
* 关于该产品获批适应症和剂量/使用方案的起效时间信息（例如，FDA规定的获批用于治疗重度抑郁症的产品标签中不包含指定为研究终点的时间点之前的起效时间信息，且公司产品沟通提供的信息表明，两周时，产品相对于对照组显示效果）。
* 关于获准长期使用产品的长期安全性和/或有效性信息（例如，公司提供其产品的上市后信息，涉及18个月的持续安全性和/或有效性，该产品基于24周研究数据获批长期使用）。
* 关于产品在获批患者人群特定患者亚组中的作用或使用的信息（例如，公司产品沟通提供了关键临床试验中研究的女性患者数量和该患者组中的治疗作用信息，或如果为诊断产品，则提供该患者组中的诊断表现）。
* 关于产品在获批患者人群中对FDA批准适应症患者的影响信息（例如，（1）公司产品沟通提供了关于患者顺从性/依从性的信息；（2）公司关于人工髋关节的产品沟通，该产品获批用于治疗骨关节炎引起的关节活动受限疾病，该产品沟通提供的信息关于该器械在功能改善的主要终点前中期时间点对缓解患者与疾病（例如，减轻髋关节疼痛）相关症状的作用；（3）公司产品沟通提供了关于患者对与使用该产品获批适应症有关的已知不良反应看法的信息；（4）公司在其血管介入器械产品沟通中，提供了关于使用该器械治疗获批用途的患者手术相关疼痛的信息）。
* 有关产品便利性的信息（例如，（1）公司关于其药品（适用于治疗和预防犬类体外寄生虫）的产品沟通，基于较长的作用持续时间，为宠物主人提供了方便的产品给药方案相关信息；（2）公司对其通过皮下注射给药的药品进行的产品沟通，传达其给药时间较另一种具有相同活性成分、适用于经相同条件静脉输注给药的产品更方便，并通过提供信息表明，在诊所进行皮下注射平均需3小时，而在诊所输注其他产品平均需10小时）。
* 提供关于FDA规定标签中所述的关于作用机制的其他背景信息（例如，FDA规定的药品标签表明其通过与特定受体结合发挥作用，且公司产品沟通提供了关于该产品对该受体选择性的其他信息）。
* 关于产品与另一种产品同时用于治疗合并症时的耐受性信息（例如，公司针对其获批用于治疗高血压的药品进行的产品沟通提供上市后信息，该信息表明在FDA批准人群中，同时接受另一种产品治疗2型糖尿病患者汇报的高血压药物耐受性与临床试验期间使用该药品但未接受合并用药的患者耐受性相仿）。

***Q.5. 与FDA规定产品标签不相符的信息类型示例有哪些？***

A.5. 与FDA规定标签不相符的一般信息类型相关示例如下。如Q.4/A.4中所述的示例，提供的此类示例仅用于说明目的，其并不全面。

* 关于使用产品治疗或诊断不同于产品获批治疗或诊断疾病或病症的信息（例如，产品获批用于治疗心血管疾病，但公司产品沟通提供了关于使用该产品治疗糖尿病的信息）。
* 关于使用产品治疗或诊断未纳入产品获批患者人群的患者信息（例如，（1）器械适用于对先前诊断的HBV感染者人类血液样本中的乙肝病毒（HBV）DNA进行定量，作为对正在接受抗病毒治疗的慢性HBV感染者的辅助管理，但公司产品沟通中提供了关于使用该器械对既往未确诊患者进行HBV感染初步诊断的信息；（2）动物药品获批仅用于饲养场的牛，但公司产品沟通中提供了关于在小牛或奶牛中使用该产品的信息）。
* 关于使用该产品治疗疾病的不同阶段、严重度或表现的信息（例如，产品获批仅用于治疗重度哮喘，但公司产品沟通中提供了关于使用该产品治疗轻度哮喘患者的信息）。
* 当产品获批仅与一种或多种其他产品或治疗方式结合使用时，有关产品作为单药治疗使用的信息（例如，FDA规定的产品标签指出该产品用作手术和放疗的辅助治疗，但公司产品沟通中提供了关于使用该产品治疗未接受手术和放疗患者的信息）。
* 关于通过不同给药途径或在不同于产品获批组织类型中使用产品的信息（例如，产品获批仅用于肌肉注射，但公司产品沟通中指出该产品可用于静脉注射）。
* 关于使用与获批规格、剂量或使用方案不同的规格、剂量或使用方案的信息（例如，FDA规定的药品标签指出该药品应每日服用两次，每次间隔12小时，但公司产品沟通表示该产品可改为每日服用一次，两种剂量于早上一起服用）。
* 与FDA规定标签中所述剂型不同的产品使用信息（例如，产品获批的剂型为胶囊，但公司产品沟通提供了关于该产品采用口服溶液剂型的信息）。

***Q.6. 公司应为其CFL推广沟通提供哪些证据支持？***

A.6. 根据《FD&C法案》和FDA实施条例的规定，药品和器械标签以及处方药和受限制器械广告必须真实且无误导性，其中包括揭示与正在推广产品相关的重要事实，包括与产品风险相关的信息。[[20]](#footnote-19)当此类沟通缺乏相应的证据支持时，很可能为虚假或具有误导性的沟通信息，并可能对患者造成伤害。为了做到真实和无误导性，公司对其产品的陈述或建议需要以事实和科学为基础，并提供适当的背景。所依赖的任何数据、研究或分析应具有科学合理性和统计学合理性，以支持在CFL推广沟通中的陈述或建议。

在上市前审查过程中（和/或通过器械分类过程），在FDA规定标签中的使用条件下，已存在相应证据对药品或器械的安全性和有效性予以证实。因此，FDA不会仅因为缺乏足够证据来达到适用获批/许可标准而认为CFL推广沟通中的陈述或建议为虚假或具有误导性的沟通信息。例如，除了符合有效性“实质性证据”的新药获批证据之外，其他证据也可用于支持CFL推广沟通中关于处方药的某些陈述或建议。[[21]](#footnote-20)然而，由于其他原因，此类沟通可能为虚假或具有误导性的沟通信息。因此，应支持此类陈述或建议，并按该指南所述进行表述。

支持特定CFL推广沟通所需的证据数量和类型在一定程度上取决于沟通所涉及的主题。例如，需不同证据来支持长期疗效陈述，而无需支持关于产品作用机制的陈述。所需证据的数量和类型也取决于对沟通中任何给定主题的特定陈述或建议。我们都意识到，公司有兴趣在其产品沟通中纳入来自各种类型研究和分析的信息，包括来自支持其产品获批或许可研究的其他信息，以及来自其产品上市后研究和分析的其他信息。一般而言，FDA认为，各种类型的研究和分析可为医疗产品的获批/许可使用条件提供有用的其他信息。但是，其中一些研究或分析本身无法得出关于产品疗效的可靠结论。为了让信息更加真实且无误导性，公司产品沟通不应夸大此类研究或分析的结果或结论，或不披露其实质性限制因素。

例如，对关键试验数据的某些分析可能提供详细说明了产品FDA规定标签所反映数据的信息，并可能有助于对产品的理解（例如，来自成功用作主要终点的复合终点单个组分单独分析的信息，这些信息来自适当的统计检验[[22]](#footnote-21)，并在统计分析计划中对其进行预先规定）。但是，例如，如果关键试验无法充分确定这些分析中未对复合终点单个组分的治疗效果和/或1型错误（假阳性率）进行控制，则这些分析通常不支持关于产品对复合终点单个组分治疗效果的结论。在此种情况下，代表或表明数据支持此类疗效的结论，无论是直接（例如，声称经证明该产品对单个组分具有疗效）还是间接（例如，通过给出p值，这意味着在不存在p值的情况下得出统计学上严谨的结论），都将为错误或具有误导性的结论。

如果公司希望在CFL推广沟通中提供该信息，则其必须以真实且无误导性的方式提供该信息。[[23]](#footnote-22)例如，公司可描述性地介绍这些复合终点单个组分的分析结果，无需提供P值，也无需声称单个组分的结果证明了该药品的额外疗效。公司还应纳入背景信息以描述数据的实质性限制因素（参见Q.8/A.8）– 例如，对于该特定陈述，公司可对其进行解释，因为未预先设定此类分析，且未应用相应的多重性调整，则单个组分的结果需谨慎解释，也可能出现偶然的发现。

因此，除了应具有科学合理性和统计学合理性外，还应在CFL推广沟通中准确描述证据，包括证据力度的限制因素和从中得出的结论（如Q.8/A.8中所述）。但是，公司应注意到，如果CFL推广沟通依赖于不足以支持其提出陈述或建议的研究，则披露该研究的实质性限制因素并不能纠正该沟通所传达的误导性信息。例如，在前几段所述的情况下，如果公司沟通表示或表明单个组分的结果证明了药品的额外疗效，则披露基本证据的限制因素将无法纠正该沟通所传达的误导性信息。相反，如前所述，信息的呈现方式不应夸大从支持性证据中得出的结论。如果公司沟通基于无科学支持的推测或信念，或基于设计或开展不佳的研究或分析，则该沟通不符合本指南中的建议，无论其是否披露了所提供的信息缺乏适当支持。

***Q.7. 适用于符合FDA规定标签的CFL推广沟通的其他考虑因素是什么？***

A.7. 除了Q.6/A.6中提出的考虑因素外，公司应确保其FDA监管的推广沟通材料在其他方面满足《FD&C法案》和FDA实施条例的适用要求。

本指南中的任何内容预期不会改变公司在《FD&C法案》、《公共健康服务法案（PHS法案）》或FDA实施条例下的现有义务，以更新FDA规定的标签，从而确保无论出于何种原因该标签均不存在虚假或误导性信息。[[24]](#footnote-23)

***Q.8. FDA建议公司在制定符合FDA规定标签的CFL推广沟通时应考虑哪些因素，以帮助确保呈现的信息不会导致沟通存在虚假或误导性信息？***

A.8. 公司提供符合FDA规定标签信息（包括所做的明示和默示声明以及整个沟通产生的整体影响）的方式会影响受众对信息的理解。以下是公司在CFL推广沟通中编写信息演示文稿时需考虑的一些高级建议，以帮助确保该演示文稿不会误导适用的受众：

* 沟通中应准确体现支持公司CFL推广沟通所依赖的任何研究结果、其他数据和信息。此外，研究设计和方法的各个方面，对于受众准确解读所提供信息（例如，研究类型、研究目的、产品剂量/使用方案、采用的对照组、研究的患者人群）依赖的任何研究而言都尤为重要，应在公司CFL推广沟通中明确且显著地披露[[25]](#footnote-24)，并且与研究设计、方法和结果相关的实质性限制因素也应以明确且显著的方式进行披露。
* CFL推广沟通应准确描述产品相关信息并将其置于该背景中，包括披露不利或不相符的结果。例如，如果公司提供了其产品上市后研究疗效结果，该研究评价了产品对两个不同终点（如总生存期和无进展生存期）的影响，且该产品未能证明对这两个终点的其中之一产生影响，则公司应在CFL推广沟通中明确且显著地披露这一方面，而不是选择性地仅提供积极疗效结果。
* 如果FDA规定标签中包含与CFL推广沟通中所陈述/建议内容相关的数据或信息，则该沟通中还应包括FDA规定标签中的数据或信息，以便为受众提供相应的背景信息，且这些信息应以明确且显著的方式呈现。例如，如果沟通中提供了关于实践中观察到的不良事件类型和发生率的上市后信息，则沟通内容还应包括FDA规定标签中关于临床试验中观察到的不良反应类型和发生率的信息，以提供背景信息。

此类考虑因素并不旨在全面描述公司在分析其陈述是否真实且无误导性时应考虑的所有因素。FDA建议，在传播CFL推广沟通之前，公司应让有资质的医学/科学、法律和监管人员仔细审查该推广沟通，以确保其内容不具有虚假或误导性信息。

***Q.9. 符合FDA规定标签和本指南建议的推广沟通示例有哪些？***

A.9. FDA认为符合FDA规定标签和Q.6/A.6以及Q.8/A.8中建议的两个推广沟通示例如下。

***示例1：***B产品是一种免疫球蛋白静脉注射液（人体），10%液体，适用于治疗原发性体液免疫缺陷（PI）和慢性免疫性血小板减少性紫癜（IPT）。B产品的公司编制了宣传材料，宣称在使用该产品治疗PI和IPT的男性和女性患者中B产品的清除率相当。这些材料引用了从该产品的关键性研究中获得的药代动力学信息。

*这是否符合FDA规定的标签？*是。该产品声明在FDA批准的使用范围内，因为FDA规定的标签反映了该产品适用于治疗PI和IPT的男性和女性患者，且不包含任何限制因素或用法说明或与使用该产品的患者性别相关的其他特殊注意事项。关于男性和女性患者中该产品的清除率相似的表述预计不会增加对患者的潜在伤害，且FDA规定标签中的用法说明可确保该产品安全有效地用于治疗PI和IPT，而不考虑性别。这便是FDA认为符合FDA规定标签的推广沟通示例。

*这是否为真实且无误导性的信息？*是，前提条件是该公司的CFL推广沟通中准确报告了关键性研究的许可信息，并披露基本研究设计和方法的重要方面，包括信息的任何实质性限制因素。如Q.7/A.7中所示，公司还应确保CFL推广沟通中的剩余信息为真实且无误导性的信息，同时满足任何其他适用要求。

***示例2：***当药物无法充分控制症状时，植入式器械获批用作减轻慢性疾病症状的辅助治疗。根据病情和症状，该器械由临床医生/患者进行控制。使用说明未规定具体的使用时间表。在支持该器械上市前批准申请（PMA）的临床研究中，使用该器械的患者中约有一半报告严重头痛，但由于其慢性疾病相关症状得到改善的获益，许多患者可耐受该风险。

公司在上市后注册/登记研究中招募了植入器械的患者，旨在更好地识别和量化罕见不良事件，并评价治疗的长期有效性。除了临床随访访视外，患者还使用日记记录器械使用、症状和不良事件。登记/注册研究数据表明，使用器械更频繁和使用时间更短的患者（此类使用与获批标签相符）在缓解慢性疾病相关症状方面的获益与支持PMA的临床研究中观察到的获益相当，但是，与PMA获批标签中报告的情况相比，此类患者因使用器械导致的重度头痛发生率降低。

器械公司编制宣传材料来传达关于降低重度头痛发生率的信息；此类材料还概述了关于注册/登记研究的具体信息，包括注册/登记研究入组的患者数量、患者人群、结果测量指标和器械使用总结，以及患者日记中报告的症状和不良事件。拟定的宣传材料明确披露，与降低重度头痛发生率相关的日记信息趋势为描述性信息，无统计学把握度且未预先指定，因此应谨慎解释该信息，其可能为偶然所得。此类材料还披露了上市前临床研究的数据以及注册/登记研究数据，以提供相关背景信息。

*这是否符合FDA规定的标签？*是。此类关于产品使用的陈述在FDA批准的使用范围内，因为该产品用于其获批患者人群的获批适应症，且符合FDA规定标签中的使用说明。相对于FDA规定标签中反映的信息，预计这些陈述不会增加对患者的潜在伤害。FDA规定标签中的使用说明使该产品能够安全有效地用于沟通所述的条件。虽然宣传材料以特定方式提供了关于使用该器械的补充信息，但所提供的信息均符合标签中的使用说明，标签中未规定具体使用时间表，且该信息不会改变或损害FDA规定标签中的使用说明。公司对该信息的沟通将被认为与FDA规定的标签相符。

*这是否为真实且无误导性的信息？*如果公司的宣传材料中准确报告了数据和信息，且材料中披露了基本研究设计和方法的重要方面，包括信息的实质性限制因素，则FDA认为该材料真实且无误导性。如果宣传材料中的剩余信息真实且无误导性，则FDA也认为其为符合Q.6/A.6和Q.8/A.8建议的CFL推广沟通示例。

***Q.10. FDA认为不符合FDA规定标签或不符合本指南建议的推广沟通示例有哪些？***

A.10. 以下为两个示例。第一个示例说明了FDA认为不符合FDA规定标签的推广沟通，第二个示例说明了FDA认为不符合Q.6/A.6和Q.8/A.8中建议的CFL推广沟通。

***示例1：***该药品适用于治疗食用牛和非哺乳期奶牛中与某些敏感细菌相关的牛呼吸道疾病（BRD）。如果在运输牛之前5天使用该药物预防BRD，该公司会编制宣传材料来传达关于该药物使用的信息。

*这是否符合FDA规定的标签？*否，此类关于产品用途的表述不在FDA批准的使用范围内。BRD治疗和BRD预防是两种截然不同的适应症，该药品尚未获批用于预防BRD。针对BRD治疗，FDA规定标签未提供使用该产品进行疾病预防的说明。

此外，在运输之前5天对牛经口给予该药品以预防BRD，将合理地预期会增加受治疗牛的耐药菌对健康（包括对牛和人类健康）造成的风险。在确定动物药品在特定使用条件下是否安全有效时，FDA考虑了相应的风险因素，包括动物和公众健康的考虑因素。

***示例2：***A药品获批用于12岁及以上哮喘患者的长期、维持治疗。在一项随机、双盲研究中，对A药品适用于该适应症的安全性和有效性进行了评价，并与安慰剂治疗进行了比较。该研究还包括一种活性对照药物（B药品），该药品获批用于相同适应症，且风险特征相当，将其与安慰剂进行了类似评价。该研究的目的并非直接检测A药品相对于B药品的非劣效性或优效性（即，纳入B药品组用于分析敏感性）。在协同主要疗效终点方面，与安慰剂相比，A药品和B药品均表现出统计学显著性改善，但A药品的结果显示与安慰剂相比的改善在数值上大于B药品。基于该项研究，A药品的公司编制了宣传材料，宣称在12岁及以上哮喘患者的长期、维持治疗方面A药品在临床上优于B药品。

*这是否符合FDA规定的标签？*是。公司拟提供的信息在FDA批准的A药品使用范围内。该宣传材料涉及以FDA规定标签中推荐的相同剂量规格和频率在获批患者人群中使用A药品。相对于FDA规定标签中反映的信息，预计该信息不会增加对患者健康的潜在伤害 — A药品和B药品均获批用于相同的适应症和患者人群，且具有相似的风险特征。此外，FDA规定标签中的用法说明使A药品能够安全有效地用于宣传材料所述的条件。该宣传材料可被视为符合FDA规定标签。

*这是否为真实且无误导性的信息？*否。该宣传材料具有误导性，因为其根据一项并非设计用于确定A药品优于B药品的研究，并声称A药品的有效性优于B药品。因此，CFL推广沟通与Q.6/A.6和Q.8/A.8建议的不相符。

如果公司希望提供本研究的数据和信息，则应以真实且无误导性的方式提供。例如，公司可描述研究设计和目的，包括两者的实质性限制因素，并包括显著的背景信息，即研究并非旨在提供可比较的疗效数据，也不应解释为提供证据证明A药品优效于B药品或A药品非劣效于B药品。CFL推广沟通不应包含未获得相应证据支持的陈述或建议（如任何关于A药品疗效优于B药品的陈述或建议）。

***Q.11. 针对不符合FDA规定标签的信息沟通（如关于获批/许可医疗产品的未获批用途的信息），FDA的具体政策有哪些？***

A.11. 确定产品沟通不符合该产品的FDA规定标签并不一定意味着FDA将根据该相关沟通来确定违反FDA管理的法律权限。还存在其他可能相关的法规、指导文件和政策，描述了FDA的观点和在该情况下可能适用的执行优先事项。例如，FDA发布了一份指南草案，说明了公司如何应对与FDA批准的处方药和FDA批准或许可器械相关的未获批使用信息的主动申请。[[26]](#footnote-25)此外，FDA还提供了单独的指南，说明了公司传播科学和医学出版物的推荐做法，这些出版物讨论了已获批药品或已获批或许可器械的未获批用途。[[27]](#footnote-26),[[28]](#footnote-27)

# IV. 1995年《文书削减法》

本指南包含信息收集规定，须按照1995年《文书削减法》（《美国法典》第44章第3501-3520条）由预算管理办公室（OMB）对此类规定进行审查。具体而言，在Q.8/A.8中，本指南包含有关公司应在沟通中纳入信息的建议，这些信息包含未在FDA规定的医疗产品标签中找到但与FDA规定标签相符的信息。

FDA估计，每个独特的演示文稿需要公司花费大约4小时来编制并整合建议应纳入其CFL推广沟通中的信息。将有关耗时估计的意见或对减少耗时的建议发送至：

FDA PRA工作人员，运营办公室；美国食品药品监督管理局；地址：Three White Flint North；11601 Landsdown Street，10A-12M；North Bethesda，MD 20852。

|  |
| --- |
| 除非显示当前有效的OMB控制编号，否则FDA不得进行或发起信息收集，也不得要求患者针对该信息收集给出回应。本次信息收集的OMB控制编号为0910-0856（失效日期为2021年8月31日）。（注：于2018年11月2日添加OMB控制编号和到期日期）。 |



1. 本指南由美国食品药品监督管理局的药品评价与研究中心、生物制品评价与研究中心、医疗器械和辐射健康中心、兽药中心以及专员办公室合作编写。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 术语*公司*是指医疗产品制造商、包装商、经销商及其代表。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）和《公共健康服务法案》（《PHS法案》）的授权规定，FDA对美国药品和器械的制造、销售和分销进行监管。该授权包括对所有药品和器械的标签以及处方药和受限制器械的广告进行监督。根据《FD&C法案》和FDA实施条例的规定，此类授权和其他公司的沟通也与确立区别于合法上市产品用途的新预期用途有关（参见本指南第III节中的Q.3/A.3）。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 术语*医疗产品*是指用于人类的药品和医疗器械，包括作为生物制品获得许可的药品和动物药品。参见本指南第III节中的Q.1/A.1（问题1/答案1）。 [↑](#footnote-ref-3)
5. 为便于参考，本指南有时会将首字母缩略词*CFL*用作*符合FDA规定的标签*用语缩写。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 为便于参考，在讨论器械时使用*获批*和*许可*（及类似术语），这些术语是指FDA允许通过上市前批准、510(k)、重新分类或人道主义器械豁免（HDE）途径上市的器械，以及豁免于上市前通知的器械。 [↑](#footnote-ref-5)
7. 例如，此类标签可能包括FDA批准的人类药品处方信息（包括作为生物制品获得许可的药品），包括FDA批准的患者标签（如有），根据21 CFR 201.100(d)的规定，此类标签必须随附由药品制造商或其代表、包装商或分销商分发的任何标签；FDA批准的动物药品处方信息；或器械上市前批准过程中获批的标签。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 由于符合《FD&C法案》第503A节或第503B节规定的复方药物不受《FD&C法案》第502(f)(1)节规定的约束（要求提供充分的使用说明），因此复方药物不具有本指南中定义的FDA规定的标签。参见《FD&C法案》第503A(a)节和第503B(a)节。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 例如，参见《FD&C法案》第505(d)(1)、(2)、(4)和(5)节；第512(d)(1)(A)、(B)、(D)和(E)节；第513(a)(2)(B)节；以及第515(d)(2)节。此外，如果人类药品或动物药品在其标签规定、推荐或建议的条件下通常被认为安全有效，则此类人类药品或动物药品不属于新药。参见《FD&C法案》第201(p)和(v)节。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 例如，参见《FD&C法案》第301(a)和(b)节以及第502(a)节。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 本指南不涉及与仿制药和生物仿制药获批相关的考虑因素，这些考虑因素涉及提交资料以证明拟定仿制药或生物仿制药拟用标签中的使用条件此前已获批用于参比制剂。参见《FD&C法案》第505(j)(2)(A)(i)节和第512(n)(1)节以及《PHS法案》第351(k)(2)(A)(i)(III)节。 [↑](#footnote-ref-10)
12. 参见《FD&C法案》第201(n)、502(a)、502(n)、502(q)和502(r)节以及21 CFR第1.21(a)节和第202.1(e)(5)节。 [↑](#footnote-ref-11)
13. 参见FDA指南《[何时为现有器械变更申报510(k)的决定](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device)》（2016年10月）。我们会定期更新指南。关于最新版本的指南，可登陆FDA指南网页进行查询：<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 另请参见Q.11/A.11。 [↑](#footnote-ref-13)
15. 请注意，关于510(k)许可器械或510(k)豁免器械的沟通会明显改变器械的预期用途，因此不同类型的上市前申请（如PMA或重新分类）均为相应的上市前申请变更，但其与FDA规定的标签不相符。 [↑](#footnote-ref-14)
16. 本指南并非旨在为所有情况下的使用条件提供明确的FDA解释。 [↑](#footnote-ref-15)
17. 请注意，FDA规定的医疗产品标签的某些拟定安全性相关变更可在受影响的变更（CBE）补充材料中提交给FDA，另外公司可在FDA收到变更补充材料后，对带有此类标签变更的医疗产品进行分销。例如，参见21 CFR 314.70(c)(6)、601.12(f)(2)、514.8(c)(3)和814.39(d)。反映了待定CBE补充材料中所述标签变更的公司沟通（且在其他方面与本指南所述框架相符），将被认为与FDA规定的标签相符。 [↑](#footnote-ref-16)
18. 这一因素预期并不限制公司就增加的风险（如在临床实践中使用其产品所观察到的风险）进行沟通。例如，如上述脚注所述，公司沟通可反映待定CBE补充材料中所述的标签变更，包括在FDA规定的标签中添加或强化禁忌症、警告、注意事项或不良反应信息的补充材料，此类沟通将被认为与FDA规定的标签相符。同样，预期不会限制沟通中描述存在轻微差异的常见、非严重不良反应发生率（例如，如果公司沟通描述了临床实践中观察到的头痛发生率，而该发生率略高于临床试验经验中FDA规定标签中反映的头痛发生率，则该沟通将被认为符合这一因素）。然而，如果公司沟通建议其产品的使用方式与FDA规定标签所述的方式相比，将合理地预期导致不良事件发生率或严重度在临床上显著增加，或将合理地预期带来FDA规定标签中未提及的新风险，这表明该产品沟通与FDA规定标签不相符。 [↑](#footnote-ref-17)
19. 2014年6月，FDA发布了一份题为《分发关于获批处方药和生物制品风险信息的科学和医学出版物 — 建议准则》（风险信息指南草案）的指南草案。（最终定稿后，本指南可代表FDA目前关于该主题的观点。）该指南草案涉及“药品上市后可用信息，这些信息驳斥或减少获批标签中已确定的风险信息，或通过未表明风险更为严重的方式细化获批标签中的风险信息”（第3页（脚注省略））。如果风险信息指南草案和本指南之间存在重叠情况，则FDA建议公司考虑两项指南中的建议。 [↑](#footnote-ref-18)
20. 例如，参见《FD&C法案》第201(n)、502(a)、502(n)、502(q)和502(r)节；21 CFR 202.1(e)(5)。 [↑](#footnote-ref-19)
21. 在此种情况下，FDA预期不会对其法规进行解释，例如，参见21 CFR 202.1(e)(6)(i)。 [↑](#footnote-ref-20)
22. 例如，参见FDA指南《E9临床试验的统计学指导原则》（1998年9月）；FDA指南《医疗器械关键临床研究的设计考虑因素》（2013年11月）以及FDA指南《关于报告评价诊断检测研究结果的统计学指南》（2007年3月）。 [↑](#footnote-ref-21)
23. 参见《FD&C法案》第502(a)、502(n)、502(q)和502(r)节；21 CFR 1.21(a)和202.1(e)(5)。 [↑](#footnote-ref-22)
24. 例如，参见21 CFR 201.56(a)(2)（“当存在导致标签变得不准确、虚假或具有误导性的新信息时，必须更新[获批]标签”）；21 CFR 314.70和601.12（关于获批申请的补充材料和其他变更，包括标签）；21 CFR 514.8(c)（关于新动物药品获批申请的补充材料和其他变更，包括标签）；21 CFR 814.39（关于获批上市前批准申请（PMA）的补充材料，包括标签）；以及21 CFR 814.108（关于获批HDE申请的补充材料，包括标签）。 [↑](#footnote-ref-23)
25. 在评价呈现的信息是否明显且突出时，FDA将考虑与沟通中的其他声明和演示文稿相比信息的显著性（包括位置、字体大小、对比度、和空白等），还会考虑信息呈现方式是否可能让接收该沟通的人士阅读和理解。 [↑](#footnote-ref-24)
26. 参见FDA指南草案《回答关于处方药和医疗器械规范的标签外信息主动申请》（2011年12月）。最终定稿后，本指南可代表FDA目前关于该主题的观点。 [↑](#footnote-ref-25)
27. 参见FDA指南《关于获批药品和获批或许可医疗器械的未获批新用途的医学期刊论文和医学或科学参考出版物分发的良好再版规范》（2009年1月）。 [↑](#footnote-ref-26)
28. 参见FDA修订版指南草案《分发关于未获批新用途的科学和医学出版物 – 推荐做法》 （2014年2月）。最终定稿后，本指南可代表FDA目前关于该主题的观点。 [↑](#footnote-ref-27)