**FDA和行业对产品重新分类申请采取的行动：对FDA审评程序和目标的影响**

**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9月9日**

**文件最初发布日期：2017年10月2日**

如对本文件有任何疑问，请联系CDRH行业和消费者教育部（DICE），电话：1-800-638-2041、301-796-7100或[DICE@fda.hhs.gov](电子邮箱：DICE@fda.hhs.gov)，或CBER的通信、外联和发展办公室（OCOD），电话：1-800-835-4709、240-402-8010或[ocod@fda.hhs.gov](电子邮箱：ocod@fda.hhs.gov)。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **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[http://www.regulations.gov](http://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部（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-2017-D-5712。下次修订或更新本文件前，FDA可能不会对意见采取行动。

**更多副本**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

更多副本可通过互联网获取。贵司也可以通过电子邮件发送请求至[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)获取本指南的副本。请在申请中提供文件编号16058和完整的指南标题。

**生物制品评价和研究中心（CBER）**

更多副本可从美国马里兰州银泉市新罕布什尔大道10903号71栋3128室邮编20993-0002的通信、外联和发展办公室（OCOD）生物制品评估和研究中心（CBER）获得，或拨打1-800-835-4709或240-402-8010，或者发送电子邮件到ocod@fda.hhs.gov，或从网站<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>进入。

**目录**

**[I.](#_Toc97322347)****[引言](#_Toc97322347)** [1](#_Toc97322347)

**[II.](#_Toc97322348)****[适用范围](#_Toc97322348)** [2](#_Toc97322348)

**[III.](#_Toc97322349)****[FDA 措施](#_Toc97322349)** [2](#_Toc97322349)

[A. 发布批准器械产品重新分类申请的命令 3](#_Toc97322350)

[B. 发布拒绝申请的命令 3](#_Toc97322351)

[C. 额外信息申请 4](#_Toc97322352)

[D. 发布撤回通知 4](#_Toc97322353)

**[IV.](#_Toc97322354)** **[MDUFA IV的初始绩效目标](#_Toc97322354)** [5](#_Toc97322354)

[A. 提交 5](#_Toc97322355)

[B. 验收审评 5](#_Toc97322356)

[C. 实质性互动 6](#_Toc97322357)

[D. MDUFA IV目标 6](#_Toc97322358)

[E. 不符合MDUFA决策的函件 6](#_Toc97322359)

**[V.](#_Toc97322360)****[申请人行动](#_Toc97322360)** [7](#_Toc97322360)

[A. 额外信息申请回复 7](#_Toc97322361)

[B. 产品重新分类申请撤回申请 7](#_Toc97322362)

**FDA和行业对产品重新分类申请采取的行动：对FDA审评程序和目标的影响**

**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. 引言**

2017年《医疗器械用户费用法案修正案》[[1]](#footnote-0)（MDUFA IV）修订了《联邦食品、药品和化妆品法案》《FD&C法案》，授权FDA为审评2017年10月1日当天或之后收到的某些上市前提交文件收取用户费用，包括产品重新分类申请（De Novo申请）。从用户费用中获得的额外资金将使FDA能够与行业合作，进而改进器械审评流程，以满足一定绩效目标，并改进医疗器械审评流程。

根据MDUFA IV，就2018-2022财年收到的De Novo申请而言，双方对绩效目标协商后达成一致。这些绩效目标和改进流程在卫生和公众服务部部长（the Secretary）致国会的MDUFA IV承诺函中进行概述，[[2]](#footnote-1)并在下文进一步说明。

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. 适用范围**

本文件说明了：

• FDA可能对De Novo申请采取的不同措施；

• 根据MDUFA IV，就 2018-2022财年收到的De Novo申请而言，各措施对目标的影响；和

• 对De Novo申请可能采取的不同行业措施。

**III.** **FDA 措施**

当接受了De Novo申请进行实质性审评时，FDA可在进行审评后采取以下任何措施：

• 发布命令，批准产品重新分类申请（批准命令）

• 发布拒绝产品重新分类申请的命令（拒绝命令）；或

• 发出额外信息申请（AI申请）。

此外，如果在额外信息申请发出180天内还未提供额外信息，FDA可考虑撤回De Novo申请。在这种情况下，FDA可能会发出撤回通知。撤回通知有时被称为“删除函”。术语“删除”用于区分未及时响应与申请人撤回待处理De Novo申请的申请。

根据MDUFA IV承诺函中的定义，在这些FDA的措施中，发布授予令和发布拒绝令被视为MDUFA的决策。

下列内容说明了FDA可能采取De Novo申请的措施，阐述了何种情况下这些措施是合适的，并论述了各措施对审评程序的影响。

**A. 发布批准器械产品重新分类申请的命令**

批准器械分类De Novo申请的命令（批准命令）是向De Novo申请者发出的一封信函，说明FDA已确定该器械符合分类为I类或II类的标准。[[3]](#footnote-2)授权令授权在美国（U.S.）销售该器械，但须符合特定的法律和监管要求。

批准De Novo申请的标准见《FD&C法案》第513（f）（2）条。审评程序截止于发布对该器械进行分类的命令后，标志着FDA审评的结束，并被视作最终行动。

**B. 发布拒绝申请的命令**

拒绝De Novo申请（拒绝命令）的命令是向De Novo申请者发出的一封信函，说明FDA 已经确定：a）该器械不符合产品重新分类条件；或者b）该器械符合产品重新分类条件但申请者并未证明De Novo申请中所描述的改器械符合《FD&C法案》第513（a）（1）条（21 U.S.C. 360（a）（1））中分类为I类或II类的标准。因此，该De Novo申请被拒绝，且器械仍属于III类（上市前批准）

一般而言，FDA 在以下情况下发布拒绝令：

• 产品并未达到《FD&C法案》第201篇第（h）条（21 U.S.C. 321（h））中的医疗器械标准；

• 该器械并不符合产品重新分类条件，因为该器械类型存在已批准的上市前批准；

• 该器械并不符合产品重新分类条件，因为该器械类型已在现有分类法规中分为I类、II类或III类；

• 该器械并不符合产品重新分类条件，因为该器械可能被确定为与上游器械（即，已被分类在现有I类或II类分类法规中或未分类的预修复器械内的器械）基本实质等同（SE），而申请人应提交510（k）；

• 该器械符合产品重新分类条件，但所提供的信息，包括性能数据，不足以（例如，数据不充分或不确定）证明该器械的可能益处大于可能的风险；或

• 该器械符合产品重新分类条件，但提供的信息，包括性能数据，不足以（例如，数据不充分或不确定）证明单独的一般控制措施或一般控制措施和特殊控制措施一起足以减轻可能的健康风险，从而提供安全性和有效性的合理保证。

审评程序截止于发布拒绝令后，标志着FDA审评的结束，并被视作最终行动。

**C. 额外信息申请**

De Novo申请缺少必要的信息时，FDA发布额外信息申请，以便FDA能继续或完成实质性审评，并决定批准或否决De Novo申请。额外信息申请通过电子邮件发送，并且附带有确定缺陷的附件文件。[[4]](#footnote-3)这些申请通知申请人，在收到对所有已确定缺陷的完整回复之前，De Novo申请将予以搁置。暂停从额外信息申请发布日期开始。

FDA通常在认为所需的来自申请人的额外信息不适合用于交互审评和/或者不足以在合理的时间段内提交（即，如果提交的信息没有被搁置，审评将会过度延迟）。

额外信息申请是一种临时行动，其会停止审评程序，并标志着FDA 审评周期的结束。在适当的文件控制中心（DCC）收到额外信息申请的完整回复后，审评程序将重启。

**D. 发布撤回通知**

撤回通知告知De Novo申请人FDA考虑撤回De Novo申请。撤回通知代表FDA决定停止对De Novo申请的审评，因为申请人未能及时、完整地提交对额外信息申请的回复，而额外信息申请导致提交被搁置，或者FDA收到申请人提出的撤回De Novo申请的要求。

如果在提交给适当的文件控制中心的文件中，FDA在额外信息申请的日期180天内，没有收到对额外信息申请中所有缺陷的完整回复，FDA拟考虑撤回De Novo申请。

由于De Novo申请在FDA发布撤回通知时被搁置，FDA的撤回通知不影响审评程序。审评程序截止于发布撤回通知后，标志着FDA审评的结束，并被视作最终行动。

**IV. MDUFA IV的De Novo绩效目标**

2018财年到2022财年（MDUFA IV所定义的时间限制）收到的De Novo申请的绩效目标在MDUFA IV承诺函中进行说明。

MDUFA IV中待实施的绩效目标和相关改变包括以下内容：

• 大多数De Novo申请都需要支付用户费用；

• FDA将发布包括提交清单在内的草案和最终指南，以促进更高效和及时的审评程序；

• De Novo申请按照一个单一的MDUFA决策目标提出[对于临时行动，没有“周期”（或审评周期）目标]；和

• 对于未在180个FDA日内做出MDUFA决策的De Novo申请，在申请人要求和资源允许的情况下，FDA将与申请人讨论所有未解决的问题，因申报资料会妨碍FDA做出决定。

**A. 提交**

大多De Novo申请将按照题为“产品重新分类申请的用户费用和退款”的指南文件中所述支付用户费用，[[5]](#footnote-4)且所有De Novo申请都将遵守电子副本的要求。经《FD&C法案》第745A（b）（1）条（21 U.S.C. 379k-1（b）（1））授权，FDA在最终指南发布后，对De Novo申请实施电子副本要求。[[6]](#footnote-5)有关电子副本要求的更多信息，请参见标题为“医疗器械申报资料电子副本计划”的指南。

在没有确认支付用户费用和经过验证的电子副本的情况下，De Novo申请将不会处理并分发到相应的办公室进行审评。

**B. 验收审评**

在收到申请后的15个自然日内，FDA将进行验收审评，以确定提交的申请是否完整，是否可以接受实质性审评。如果提交的申请内容不完整，FDA将在15个自然日内通知申请人，其提交的申请未被接受，并确定哪些项目是决定拒绝接受（RTA）的基础，也是接受提交所必需的。在提供遗漏的内容之前，提交将被搁置，审评程序将不会开始。有关其他信息，请参阅指南“ De Novo申请的验收审评。”[[7]](#footnote-6)

该函件代表对提交内容的行政审评，并不表明可能在审评周期后期确定的缺陷。

**C. 实质性互动**

一旦接受提交展开审评（即，RTA阶段之后），FDA将进行实质性审评，并通过实质性互动与申请人沟通。实质性互动交流可以是额外信息申请（其停止审评程序）或一封电子邮件，声明FDA将在不停止FDA审评程序（交互审评）的情况下，尝试以交互方式实时解决任何未解决的缺陷。

在实质性交互之后，FDA拟通过交互评审与申请人合作，以达成MDUFA决策。

**D. MDUFA IV目标**

MDUFA IV包含了MDUFA决策目标（请参见下列表1），按照FDA审评程序确定，即提交在FDA进行审评的自然日。FDA审评程序从收到申报资料的日期开始（即，支付用户费用且提交经过验证的电子副本）。

**表1：初始绩效目标**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 行动 | 审评时间（FDA天数） | 性能等级（按财证年度划分） | | | | |
| 2018财年 | 2019财年 | 2020财年 | 2021财年 | 2022财年 |
| MDUFA决策（批准/拒绝） | 150 | 50% | 55% | 60% | 65% | 70% |

**E. 不符合MDUFA决策的函件**

按照行业要求，如资源允许，但不损害定量审评程序的情况下，如果最终决定尚未在180个FDA日内提出，FDA将与申请人通过会议或电话会议讨论所有未解决的问题，因提交申请会妨碍FDA做出决定。该讨论将反映适当的管理输入和批准，并将包括FDA和/或申请人的行动项目，酌情安排各方完成各自任务的预计完成日期。

**V. 申请人行动**

De Novo申请待处理的申请人所采取的行动可能包括提交对FDA额外信息申请的回复（即，不是通过交互审评提出的申请）或者撤回De Novo申请（向各自中心的文件控制中心提交撤回申请，或在180天内不予回应FDA 额外信息申请）。下列信息说明了申请人可能采取的行动以及各行动对FDA审评程序的影响。

和最初的De Novo申请一样，任何修改或补充De Novo申请或撤回De Novo申请的要求都需要包括一个电子副本，作为提交到适当的文件控制中心的一部分加以处理，如题为“医疗器械申报资料电子副本计划”的指南文件所述。[[8]](#footnote-7)

**A. 额外信息申请回复**

对FDA额外信息申请的回复是提交额外信息，并解决该额外信息申请中确定的所有缺陷，从而允许FDA继续或完成实质性审评，并就De Novo申请做出决定。

申请人应对FDA的额外信息申请做出完整回复。申请人应设法解决FDA的额外信息申请确定的所有缺陷，以视为完整回复。

就申请人对额外信息申请所做出的回复而言，FDA收到后，将重启审评程序（即，收到额外信息后为期150天的审评程序将重启）。

备注：如果FDA确定，申请人没有解决额外信息申请中确定的一个或多个缺陷，则审评周期将终止，直到FDA收到解决剩余缺陷的回复。这种情况下，FDA以信函、传真或者电子邮件的方式通知申请人回复是不完整的，且De Novo申请将从最初的额外信息申请发出之日起被搁置，审评程序也未重启。自最初的额外信息申请发出之日起，申请人将有180天的时间提交完整回复，否则De Novo申请将被视为撤回。

**B. De Novo申请撤回申请**

撤回De Novo申请的要求是告知FDA，申请人拟停止FDA对De Novo申请的审评。

De Novo申请人可以在提交审核后，FDA做出最终决策之前，在任何时间，出于任何原因，申请撤回待处理的De Novo申请。FDA在做出最终决策后不考虑撤回申请。

审评程序截止于发布申请人申请撤回待处理的De Novo申请后，标志着FDA审评的结束，并被视作最终行动。如FDA在收到撤回申请时，De Novo申请正处于审评中，审评程序将在这一天停止。如FDA在收到撤回申请时，De Novo申请尚未处理，审评程序将在De Novo申请最后一次被搁置之日停止。



1. 请参见2017年《FDA再授权法案》第二篇（公法115-52）。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 请参见163 CONG. REC. S4729-S4736（每日版，2017年8月2日）（美国食品药品监督管理局使用费再授权），另请参见网址<https://www.fda.gov/media/102699/download>。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 请参见《FD&C法案》第513（f）（2）条（21 U.S.C. 360（f）（2）条）。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 请注意来自CBER的额外信息请求将根据SOPP 8119发布：使用电子邮件进行监管沟通。 [↑](#footnote-ref-3)
5. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/user-fees-and-refunds-de-novo-classification-requests> [↑](#footnote-ref-4)
6. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ecopy-program-medical-device-submissions> [↑](#footnote-ref-5)
7. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/acceptance-review-de-novo-classification-requests> [↑](#footnote-ref-6)
8. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ecopy-program-medical-device-submissions> [↑](#footnote-ref-7)