

中美对创新和临床急需医疗器械的审评审批途径简介与思考

塔娜¹, 王涵², 李耀华^{1*} (1. 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 北京 100081; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要: 本文分别介绍了中美两国对创新和临床急需医疗器械的审评审批途径, 通过对比研究, 为我国完善创新和临床急需产品快速上市途径提供依据。

关键词: 医疗器械; 创新; 临床急需; 审评审批

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)04-0470-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.04.018

A Brief Introduction to and Thoughts on the Review and Approval of Innovative and Clinically Urgently Needed Medical Devices in China and U.S.

Ta Na¹, Wang Han², Li Yaohua^{1*} (1. Center for Medical Device Evaluation of NMPA, Beijing 100081, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract: This article introduced the review and approval of innovative and clinically urgently needed medical devices in China and U.S., and provided the references for improving innovation and rapid marketing for the clinically urgently needed medical devices in China through comparative study.

Keywords: medical devices; innovation; clinically urgently needed; review and approval

医疗器械, 是指直接或者间接用于人体的仪器、设备、器具、体外诊断试剂及校准物、材料以及其他类似或者相关的物品, 可用于疾病的诊断、预防、减缓和治疗^[1-2], 监管部门通过上市前审评和上市后监管保障患者安全。2017年10月中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》^[3-4], 明确提出加快临床急需药品医疗器械审评审批和支持罕见病治疗药品医疗器械研发。本文通过对比中美两国对创新和临床急需医疗器械的审评审批途径, 为我国医疗器械监管提供参考。

1 美国食品药品监督管理局

美国食品药品监督管理局 (Food and Drug

Administration, FDA) 根据医疗器械风险, 将其分为三类, 由医疗器械和放射卫生中心 (Center for Devices and Radiological Health, CDRH) 负责按照法规要求开展医疗器械产品的上市前审批工作。

I类为低风险产品, 通过常规管理能够保证其安全性和有效性; II类为中风险产品, 需要一般或特殊措施能够控制其安全性和有效性; III类为高风险产品, 需要特殊措施控制风险^[5]。

在美国医疗器械可通过两种途径合法上市, 一是开展临床研究并提出上市前批准申请 (PMA); 再就是提交510(k)通知, 论证医疗器械实质等同于已上市产品即参照器械, 不需要提交PMA^[6-8]。多数I类和部分II类产品可豁免510

作者简介: 塔娜; E-mail: antana88@126.com

通信作者: 李耀华; E-mail: liyh@cmde.org.cn

(k), 多数Ⅱ类产品需要510(k), 510(k)审评时间在90天内^[9]。当产品无已上市参照器械时, 可通过重新分类申请(De Novo)上市销售, De Novo申请仅限Ⅰ类和Ⅱ类产品^[10]。Ⅲ类产品常用于支持或维持生命、对保护人类健康起至关重要的作用, 或存在导致病痛或伤害的潜在、过度风险的产品, 例如人工心脏瓣膜、心脏起搏器、人工晶体、人工血管等, 为最大限度保证产品安全, 美国FDA要求Ⅲ类产品在上市销售前需要申请PMA, PMA是最严格的医疗器械上市申请批准程序, 类似于新药注册申请, 需要通过临床数据针对器械的安全性和有效性提供合理证据, 审评时间在180天以内^[11]。

目前, FDA为鼓励医疗器械创新, 满足危及生命的疾病的医疗需求并加速患者使用新器械, 制定了针对创新和临床急需医疗器械的特别审评审批程序, 主要包括优先审批(priority review of premarket submissions)和加速审批通道(expedited access pathway, EAP)。

1.1 优先审批

2013年5月17日, FDA发布了针对临床急需和创新医疗器械的优先审批(priority review)途径^[12], 该途径可用于PMA、510(k)或De Novo申请, 获批的产品可进入优先审批队列排队审评, 并获得小组审评、专家会审评等更多的审评资源。获得优先审批的医疗器械必须是用于治疗或诊断危及生命、不可逆衰竭性疾病或状况, 或满足下述任一个条件: 1) 产品运用的突破性技术可为现有临床治疗带来重要意义。比如经导管主动脉瓣能够通过股动脉送入介入导管, 将人工心脏瓣膜输送至主动脉瓣区打开, 从而完成人工瓣膜置入, 恢复瓣膜功能, 置入过程无需开胸, 术后恢复快, 这对于患者而言多了一种治疗选择, 临床意义重大。2) 现有市场无可替代的治疗或诊断手段。3) 产品有突出的、优于现有已批准产品的临床优势。临床优势指能够更早期或更准确进行诊断, 或者与现有治疗方法相比较其有效性和安全性大幅提升, 比如对无法耐受现有治疗手段的患者提供有效治疗, 相同疗效下大幅降低治疗的毒副作用, 或者诊断子痫前期的体外诊断试剂等。4) 产品的使用符合患者利益, 比如肿瘤标志物检测相关的试剂, 可指导临床用药, 使患者能够有针对性地接受治疗。

值得一提的是, 优先审批通道不仅能由申报

人提出, 也可由审评人员根据产品特性提出, 一个在审产品一旦进入优先审批通道, 类似产品也将纳入优先审批通道。

1.2 加速审批通道

加速审批通道面向那些着眼于未解决的危害生命的、或不可逆衰弱疾病的临床需求的医疗器械, 该通道旨在缩短此类器械的上市所需时间, 使患者更早地使用以提高生命质量或维持生命, 加速审批通道仅适用于PMA和De Novo申请^[13]。

不同于优先审批通道, 加速审批通道仅通过申请人申请并经FDA批准后方可进入。产品获准进入加速审批通道后, 可享受互动式审评、高级管理层介入(办公室级别或中心级别)、FDA指定的项目经理人参与数据开发计划^[14]以及审评排队优先等权利。加速审批通道的申请流程: 1) 提出加速审批通道申请: 加速审批通道的申请只能由申请人以提交数据开发计划(data development plan)草稿的方式提出。FDA规定同类产品可同时进入快速审评通道, 直到有类似产品的安全性和有效性经上市前和上市后数据得到充分验证。2) 审核数据开发计划草稿: FDA收到数据开发计划草稿后, 30天内作出是否同意产品进入快速审批通道的决定。对允许进入加速通道的产品, FDA将介入产品研发、临床研究器械豁免(investigational device exemption, IDE)、PMA、De Novo等程序的申请。3) 审核上市申报资料: 完成数据开发计划并按照计划要求获得规定数据后, 申请人根据产品风险程度来决定提交申请的类型。4) 上市后数据收集和评估: 对部分产品而言, 为加速上市, 将部分上市前数据的要求转移至上市后, 并要求申请人根据上市后数据评估, 及时变更标签内容, 即附加条件的批准^[15]。5) 加速审评通道的撤销: 加速审批通道的申请不会因同类产品上市而被撤销, 但如遇申请人提供虚假申报资料, FDA有权在批准上市前的任何时期撤回快速审评通道决定。

2 我国药品监督管理局

与美国类似, 我国根据医疗器械产品风险, 将其分为三类, 第一类为低风险产品, 第二类为中等风险产品, 第三类为高风险产品。《医疗器械监督管理条例》规定: 第一类产品的上市销售需要申请人向所在地区的市级人民政府食品药品监督管理部门备案; 第二类由省级食品药品监督管理部门实施产品注册管理; 第三类由国家药品监督管理局实施产品注

册管理。为鼓励医疗器械创新,使患者及时用上安全可靠的创新医疗器械,我国发布了《创新医疗器械特别审批程序》和《医疗器械优先审批程序》。

2.1 创新医疗器械特别审批程序

《创新医疗器械特别审批程序》^[16]按照早期介入、专人负责、科学审批的原则,在标准不降低、程序不减少的前提下,对创新医疗器械予以优先办理。创新指具有核心技术发明专利^[17]、产品工作原理或机理为国内首创、有显著的临床应用价值的产品。

创新医疗器械特别审批程序要求申请人在提交申请前应已完成产品的前期研究,具有基本定型的产品,并在提交产品注册申请前提出创新医疗器械特别审批申请。获得特别审批后,申请人可与监管部门指定的专人及时沟通获得指导,享受优先接受质量管理体系检查和注册检验的权利^[18-19]。

2.2 医疗器械优先审批程序^[20]

自《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号)^[3]发布后,为了更好地激励创新、营造创新的社会氛围,国家药品监督管理局针对境内第三类和进口第二、三类医疗器械发布了《医疗器械优先审批程序》,并提出各省药品监督管理部门可依据自身情况制定行政区域内第二类医疗器械注册优先审批工作规范。

《医疗器械优先审批程序》有严格的准入条件,对病种(适用罕见病、恶性肿瘤、老年人特有和多发疾病)、人群(老年人、儿童)、临床需求(临床急需,尚无有效诊断或者治疗手段)、临床效果(有明显临床优势)等均有要求。获得优先审批的申请人可享受技术审评过程单独排序、优先审评,优先安排注册质量管理体系核查和优先进行行政审批等权利。但已按照创新医疗器械特别审批程序进行审批的产品,不可申请优先审批程序。

3 对比研究

中美两国对创新和临床急需产品的审评审批程序均有明确规定,为加速产品上市,采取的共性措施有加强申请人和审评人员间的沟通、加快审评审批、进入优先审评排序序列等。除上述共性措施,FDA的有些做法值得我们学习借鉴。

3.1 FDA对创新产品的早期介入方式更加明确、介入更彻底

FDA提出数据开发计划这一全新概念,通过与申请人共同完善数据开发计划来完成对产品研发的

早期介入。数据开发计划要求由申请人向FDA提供数据开发计划草稿,草案内容包含申请人计划收集的上市前和上市后数据,PMA申请时拟提交的数据类型,上市前和上市后数据的分析利用方法等等。FDA基于草稿,对申请人的数据开发计划能否支持注册申报产品安全性和有效性进行判断,并派审评人员与申请人共同改进数据开发计划。通过与申请人共同完善数据开发计划,实现FDA从产品研发就开始介入,包括研发过程的关键阶段、动物试验、临床试验、质量体系建立、注册申报材料填写等。

我国监管部门发布的《创新医疗器械特别审批程序》也提出了早期介入的概念,但其本质是申请人提交申报材料后,经监管部门审核,对满足创新要求的由专人负责一路绿灯依照规定程序进行审评审批,仅仅是一种程序优先,而对产品研发过程的介入很少^[21-23]。

3.2 FDA的监管更加科学、系统

FDA的审评结论是基于申请人提交的申报资料 and 同类产品上市后的种种表现。但面对全新的医疗器械时,无同类产品上市后表现供参考,因此,出于对患者负责的态度,技术审评人员希望申请人尽可能多地提供临床试验数据,可这一过程无疑将大大延缓新产品上市。

通过不断地探索,FDA意识到对于临床急需的新产品或新技术而言,通过衡量产品携不确定性上市后的风险和患者获益两个因素,更能够作出利于患者获益的决定,而且大大减轻申请人负担,鼓励研发。基于此种考虑,FDA在2012年3月发布了在上市申报资料的审核中考虑风险-获益因素的指导原则^[24],接着2017年12月发布了申请人最小负担原则的指导原则草案^[25],风险-获益原则和最小负担原则作为FDA监管科学的核心要义,在创新或临床急需医疗器械的审评制度中均有体现,如在对创新医疗器械的技术审评过程中,减少上市前数据提交要求而提高对上市后数据的收集和监控要求等。

反观国内监管,《创新医疗器械特别审批程序》这样的制度性文件,多是对监管程序的阐述,缺乏监管科学理论支撑^[26-28]。这也导致在制度的制定过程中,总是难以涵盖所有情况,一旦遇见特殊情况,只能按照制度执行,而无理论作指导。

3.3 FDA对上市后数据的利用率更高

FDA对多数创新或临床急需产品的批准均带有

附加条件,即通过对上市后数据的收集分析为产品安全和有效提供进一步的证据,也为今后同类产品的技术审评提供支持。而凡此种是依赖FDA将上市后数据纳入内部数据库实现的。FDA上市后数据库免费对外开放,供临床大夫、患者和技术审评人员了解产品上市后的表现,如有无不良事件、不良事件级别和描述、不良事件的处置等信息^[29-32]。上市后数据库不仅协助临床大夫避免选择不佳事件频出的医疗器械,同时也为FDA科学监管提供基础,使上市后数据替代部分上市前数据成为可操作性极强的监管措施。

再看国内,对产品上市前的审评审批极其严格,产品一旦上市后,对其监管略显薄弱和不够全面,对医疗器械的监管整体原则是严进宽出。对上市后产品不良事件的监控一直是监管部门的责任,且相关数据未对外公开,即使各监管部门之间数据也未能实现互通有无,这就造成了产品上市前的技术审评缺乏同类产品作参考^[33]。对创新或临床急需器械而言,“附条件审批”缺乏制度来源,其技术审评依然以上市前数据作支撑,仅仅是通过技术审评优先、注册检验优先、体系核查优先等程序优势加速审评,无法从根本上加快创新或临床急需医疗器械的审评审批。

4 启示

4.1 加大科学监管的研究力度

美国提出监管科学已有10余年,正是在这套监管科学理论的支持和不断完善下,FDA出台了一系列制度文件和指导原则,使审评更加科学合理。笔者建议我国监管部门加大对监管科学的研究力度,总结已有监管经验,同时结合中国国情和医疗器械行业特点,创建中国自己的监管科学理论,用科学的监管引导行业发展。

4.2 重视上市后数据的利用

2017年10月中共中央办公厅、国务院办公厅印发的《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》^[3]已提出对于临床急需和支持罕见病治疗的药品医疗器械可附带条件批准上市,但尚未发布详细规定。笔者建议完善现有注册法律法规体系,使“附带条件批准上市”更具可操作性,同时建立上市后监管数据库,建立多部门互通机制,最大限度发挥上市后监管数据作用,为上市前和上市后监管服务。

4.3 优化现有制度

FDA提出的数据研究计划,实现了监管部门参与产品研发到上市的全过程,缩短了上市时间,极大节约了企业成本,并保证了产品安全有效。建议我国借鉴美国的数据开发计划,对创新或临床急需产品的加快上市的方式不要仅停留在程序优先,而是更多地参与到产品设计、研发、论证和注册全过程,真正做到“早期介入”。

医疗器械作为技术密集型产业,关系人民福祉,一直受到国家重点关注。现正值中国制造向中国创造转变的机遇期,全面建成小康社会的关键期,监管部门更应加大鼓励创新力度,革新监管思路,通过合理的顶层设计,做到合理配置监管资源,宽严有别、松紧适度的监管,以此保障人民用械安全和行业创新。

参考文献:

- [1] 国务院. 国务院令680号 医疗器械监督管理条例[S]. 2017.
- [2] 谢俊祥. 浅谈医疗器械产业创新发展[J]. 中国医疗器械信息, 2012, 18(12): 1-4.
- [3] 中共中央办公厅、国务院办公厅. 厅字〔2017〕42号 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见[S]. 2017.
- [4] 宋华琳. 创新背景下的药品医疗器械监管改革——《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》之我见[J]. 中国食品药品监管, 2017(10): 24-25.
- [5] 张世庆, 邓洁, 章金刚. 美国医疗器械监管模式概述[J]. 中国医疗器械信息, 2009, 15(10): 62-66+82.
- [6] Daniel B Kramer, Shuai Xu, Aaron S Kesselheim. How Does Medical Device Regulation Perform in the United States and the European Union? A Systematic Review[J]. PLOS Medicine, 2012, 9: 1-10.
- [7] Jonas Zajac Hines, Peter Lurie, Eunice Yu, et al. Left to Their Own Devices: Breakdowns in United States Medical Device Premarket Review[J]. PLOS Medicine, 2010, 7: 1-8.
- [8] Carl Heneghan · Mathew Thompson. Rethinking Medical Device Regulation[J]. J R Soc Med, 2012: 186-188.
- [9] US Food and Drug Administration. 510(k) Clearances[EB/OL]. [2018-09-28]. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/510kClearances/default.htm>.
- [10] US Food and Drug Administration. Evaluation of

- Automatic Class III Designation (De Novo) [EB/OL]. [2018-09-28]. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/ucm462775.htm>.
- [11] US Food and Drug Administration. PMA Approvals[EB/OL]. [2018-09-28]. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/default.htm>.
- [12] Priority Review of Premarket Submissions for Devices[EB/OL]. (2013-05-17) [2018-09-28]. <https://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/ucm405405.htm>.
- [13] Expedited Access for Premarket Approval and De Novo Medical Devices Intended for Unmet Medical Need for Life Threatening or Irreversibly Debilitating Diseases or Conditions[EB/OL]. (2015-04-13) [2018-09-28]. <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm393978.pdf>.
- [14] US Food and Drug Administration. Requests for Feedback on Medical Device Submissions: The Pre-Submission Program and Meetings with Food and Drug Administration Staff [EB/OL]. (2017-09-29) [2018-09-28]. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176>.
- [15] Balancing Premarket and Postmarket Data Collection for Devices Subject to Premarket Approval [EB/OL]. (2015-04-13) [2018-09-28]. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM393994>.
- [16] 国家药品监督管理局. 食药监械管〔2014〕13号 创新医疗器械特别审批程序[S]. 2014.
- [17] 刘文博, 石浩. 对创新医疗器械特别审批程序所涉及知识产权问题的思考[J]. 广东化工, 2016, 43 (11): 128+146.
- [18] 杨勇, 雷孝锋, 李尔华, 等. 《创新医疗器械特别审批程序(试行)》解读[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2016, 8 (02): 142-144.
- [19] 宋铎. 创新医疗器械特别审批的相关要求探讨[J]. 中国医疗器械信息, 2015, 21 (09): 16-19.
- [20] 国家药品监督管理局. 2016年第168号公告 医疗器械优先审批程序[S]. 2016.
- [21] 刘清峰, 莫国民. 中美创新医疗器械审批进展、差距及建议[J]. 上海医药, 2018, 39 (13): 58-61.
- [22] 王治胜. 试析第一类医疗器械备案的制度创新[J]. 中国医疗器械信息, 2014, 20 (11): 12-16+31.
- [23] 郭文姣, 欧阳昭连, 等. 医疗器械产业合作创新特点及研究现状[J]. 中国医疗器械信息, 2013, 19 (09): 1-6+20.
- [24] Factors to Consider When Making Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Approvals and De Novo Classifications, [EB/OL]. (2012-03-28) [2018-09-28]. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM517504>.
- [25] The Least Burdensome Provisions: Concept and Principles[EB/OL]. (2017-12-15) [2018-09-28]. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM085999>.
- [26] 冯云浩, 郭艳, 万锡铭, 等. 政策导向对国产医疗器械创新的影响[J]. 中国医疗器械信息, 2018, 24 (05): 47-49.
- [27] 胡丽君. 医疗器械创新考验监管智慧[N]. 中国医药报, 2016-09-20 (003).
- [28] 杜然然, 欧阳昭连, 李扬, 等. 我国创新医疗器械审评问题与策略探讨[J]. 中国医疗器械杂志, 2015, 39 (02): 142-145.
- [29] Benjamin N Rome, Daniel B Kramer, et al. FDA Approval of Cardiac Implantable Electronic Devices via Original and Supplement Premarket Approval Pathways, 1979-2012[J]. JAMA, 2014, 311 (4): 385-391.
- [30] Benjamin N Rome. Approval of High-Risk Medical Devices in the US: Implications for Clinical Cardiology[J]. Curr Cardiol Rep, 2014, 16 (6): 489-503.
- [31] Jason J Howard. Balancing Innovation and Medical Device Regulation: the Case of Modern Metal-on-metal Hipre Placements[J]. Medical Devices: Evidence and Research, 2016, 9: 267-275.
- [32] Sarah Y Zheng, Sanket S Dhruva, Rita F Redberg. Characteristics of Clinical Studies Used for US Food and Drug Administration Approval of High-Risk Medical Device Supplements[J]. JAMA, 2017, 318 (7): 619-625.
- [33] 宋家虎, 蒲川. 对医疗器械监管的思考[J]. 医学教育探索, 2007, (12): 1197-1199.

(收稿日期 2018年10月13日 编辑 邹宇玲)