

美国医疗器械上市前审批制度介绍及其对我国的启示

塔娜, 李耀华* (国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 北京 100081)

摘要 目的: 通过介绍美国高风险医疗器械产品的上市前审批(PMA)制度, 希望对我国医疗器械审评审批制度的完善提供参考。方法: 从申报方式、审评流程、沟通交流渠道等方面对美国高风险医疗器械产品的PMA制度进行介绍, 并就事前沟通机制、模块化PMA申报路径和缴费流程前置等提出优化建议。结果与结论: 美国PMA制度是医疗器械上市申报方式中最为严格的制度。其中, 模块化PMA申报路径、多种交流渠道和缴费前置的申报流程均对我国医疗器械审评审批制度有较大参考价值。建议我国监管机构能够借鉴美国医疗器械PMA制度的有益做法, 对我国监管体系进行不断优化和完善。

关键词: 医疗器械; 上市前审批; 申报方式; 审评流程; 沟通交流; 启示

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)09-1080-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.09.012

Introduction to Premarket Approval System of Medical Devices in the United States and Its Enlightenment to China

Ta Na, Li Yaohua* (Center for Medical Device Evaluation, NMPA, Beijing 100081, China)

Abstract Objective: To introduce the premarket approval system for high-risk medical device products in the United States in order to provide references for the improvement of China's medical device review and approval system. **Methods:** The premarket approval system of high-risk medical device products in the United States was introduced in terms of application methods, review processes and communication types. Optimization suggestions on the premarket communication mechanism, modular PMA declaration path and pre-payment process were put forward. **Results and Conclusion:** The premarket approval system in the United States is the most stringent one among all systems for medical device premarket applications. The modular PMA application method, various communication types and the pre-payment review processes all have great implications for the review and approval system of China's medical devices. It is suggested that China's regulatory agencies learn from the beneficial practices of the US medical device premarket approval system and continuously optimize and improve its own regulatory system.

Keywords: medical devices; premarket approval; application methods; review processes; communication types; enlightenment

作者简介: 塔娜, 硕士; 研究方向: 医疗器械监管; Tel: (010) 86452953; E-mail: antana88@126.com

通信作者: 李耀华, 硕士, 高级工程师; 研究方向: 临床医学以及骨科口腔类医疗器械技术审评; Tel: (010) 86452950; E-mail: 136033875@qq.com

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。如何对其有效管理,以保障上市产品的安全是我国医疗器械监管的主题。美国是最早立法管理医疗器械的国家,经过长期发展,已建立起较为成熟的医疗器械监管模式。本文通过介绍美国对高风险医疗器械的监管,即上市前审批制度,结合我国实际提出相关建议,为我国医疗器械监管提供借鉴。

1 概述

美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)下属医疗器械与放射卫生中心负责美国医疗器械的上市前审批工作。FDA根据医疗器械的风险等级、上市前安全性和有效性的评估要求,对其实施分类管理^[1]。风险较低的Ⅰ类产品,通过豁免上市前通告程序即可上市销售;中等风险的Ⅱ类产品,实施上市前通告制度(Premarket Notification),即申请人阐述拟申报产品与已上市参照器械(Predicate Device)在安全性和有效性上是否实质等同(Substantial Equivalence);Ⅲ类产品,因具有较高风险或危害性,或者属于维持生命的产品,如人工心脏瓣膜、心脏起搏器等,实施最为严厉的上市准入制度,即上市前审批(Premarket Approval, PMA)制度。PMA制度要求申请人提供一系列非临床和临床研究数据,以佐证产品的功能和安全性。FDA对申请人提交的资料开展形式审查和实质审评,经FDA审评同意,方可上市销售。

2 类医疗器械PMA申报方式

Ⅲ类医疗器械申报PMA方式共有3种,分别为传统PMA、模块化PMA和人道主义器械豁免申请。

2.1 传统PMA

传统PMA申请指申请人将申报资料一次性提交至FDA,再由FDA审评人员在规定时限内进行审评的申报形式。申报资料一般包括产品描述、预期用途、临床研究资料、非临床研究资料、病例报告、生产工艺、标签等^[2]。传统PMA申报途径适用于已完成临床试验或已在美国以外其他国家获得上市许可的产品。

2.2 模块化PMA

模块化PMA是指将PMA申报资料分为生产工艺、非临床研究、临床研究等几大模块分别提交^[3]。申请人每完成一个模块的研究工作即可向FDA提交

相关资料,FDA的审评工作也分模块进行,在收到模块化资料后的60天内将资料中存在的不足反馈给申请人。申请人完成全部模块资料的提交后,正式进入审评环节,开启审评计时。与传统PMA申请方式相比较,模块化PMA避免了FDA审评工作人员对大量申报资料进行集中审评的工作压力,并使FDA及时向申请人反馈各模块审评意见。FDA对申请模块化PMA的产品及各模块的区分有明确要求,模块化申请方式仅适用于研发周期长、临床研究耗时的产品,模块数量一般为3~4个。提交模块化申请前,申请人需向FDA提交PMA概览,详细地描述每个模块拟提交的内容及预计的提交时间。

2.3 人道主义器械豁免

美国将治疗或诊断罕见病的医疗器械称为人道主义用器械^[4]。经FDA审核认定的人道主义用器械可通过人道主义器械豁免(Humanitarian Device Exemption, HDE)途径申请上市^[5-6]。HDE途径对申报资料的提交、补充、变更和生产质量体系要求均与PMA一致,且HDE申请资料亦可按照模块化PMA要求分模块提交。与PMA申请途径相比较,HDE有以下不同之处:①HDE对产品有效性的要求较PMA申请低;②HDE审评速度较PMA快,经过初审的资料,一般于75天内完成审评,而PMA时限为180天;③HDE申请免费,PMA申请收费。

3 PMA审评流程

FDA对PMA的审评流程分为初审、实质审评和小组审评3个步骤。

3.1 初审

完成缴费的PMA申请事项进入初审流程^[7]。初审是申报资料的完整性审核,于收到申请资料后的45天内完成。如果申请资料不完整、申请资料存在明显错误或同一产品已在其他路径申请的情况,将作出“初审未通过”决定,并将初审未通过原因一并告知申请人。通过初审的申请事项,进入下一步实质审评环节。

申请人拿到“初审未通过”意见后,可根据FDA提出的修改意见完善后重新提交,亦可向FDA提出复审要求或申请与FDA讨论申请资料完善方案。

3.2 实质审评

经过初审的申请资料进入实质审评环节^[8]。实

质审评过程中, FDA根据审评需要提出补充提交资料的要求, 申请人也可根据后续研究进展主动向FDA补充提交资料。

3.3 小组审评

对同品种首个产品, FDA需要向咨询委员会咨询, 其成员全部由外部专家组成。小组审评环节, FDA充当协调人, 负责向咨询委员会提供申请资料、解答委员提问、要求申请人提供补充资料等^[9]。小组审评结束后, 咨询委员会向FDA提交最终的咨询报告, 阐述对产品的咨询意见。小组审评环节形成的全部沟通记录均将存档。

4 沟通交流渠道

4.1 早期正式合作会议

FDA现代化法案(FDA Modernization Act, FDAMA)规定申请人可于提交PMA申请前通过早期正式合作会议(Early Collaboration Meetings)与

FDA进行沟通^[10-11]。申请人应于产品研发早期即提出早期正式合作会议申请, 以便于申请人尽早了解FDA相关法规要求, 并结合法规要求, 将会议结果充分应用于产品研发过程中。早期正式合作会议适用于全路径的PMA申请。它是一种非常正式的沟通方式, 会议记录作为沟通结果载体, 于会后30天内送至申请人, 并对申请人和FDA产生约束力。FDA审评人员应在产品审评工作中遵循早期正式合作会议沟通结果, 不得随意更改。鉴于早期正式合作会议结果的约束性, 申请人和FDA在会议正式召开前常开展多次沟通, 其目的是使审评人员充分了解拟申报产品的各项性能、明确会议讨论事项和申请人希望获得的帮助等。早期合作会议包含决策会议(Determination Meeting)和协议会议(Agreement Meeting)两种形式。决策会议和协议会议的具体情况见表1。

表1 决策会议和协议会议的差异

对比项目	决策会议	协议会议
适用对象	适用于PMA申请产品	适用于Ⅲ类和植入类产品
讨论内容	确定是否需要临床研究及具体的研究方式	确定包括临床方案在内的关键技术指标
结果约束力*	具有约束力	具有约束力
不服从讨论结果的情况	仅当违背公众健康时可不服从讨论结果	申请人提出或具有足够科学证明时可不服从讨论结果

注: *讨论结果的约束力是基于所申报产品基础信息(如适应症、产品设计、研发计划和临床试验方案等内容)与会议召开时一致。

4.2 申请前沟通

提交申请前的咨询方式除早期正式合作会议外, 申请前沟通(Pre-Submissions)流程亦适用^[12]。该沟通方式适用于申请人就某个特定问题希望获得FDA反馈的情况。通过申请前沟通, 申请人可直接与具体审评部门联系, 且沟通方式灵活, 可通过纸质、面对面会议或电话会议等。申请前沟通是申请人的自愿行为, 无强制性, FDA也不要求申请人在后续申请中就前期沟通结果进行说明。

4.3 100天会议

进入审评阶段后, 申请人如希望与FDA审评人员开展正式沟通, 可提交100天会议(Day-100 Meetings)申请^[13]。100天会议主要用于与FDA沟通补充资料内容, 亦可就附条件批准项目讨论上市

前和上市后研究要求。FDA要求申请人应在收到初审通过通知后的70天内提出100天会议申请, 并在申请中明确希望的会议形式, 例如面对面会议、视频会议或电话会议等, 余下的30天用于FDA筹备会议。100天会议后, FDA仍将通过电话、电子邮件、传真等方式与申请人进行沟通, 并可根据审评需要要求申请人继续补充资料, 直至结束审评, 所有沟通记录都将作为审评资料的一部分予以归档。

5 对我国监管部门的建议

通过上述PMA制度的介绍, 笔者认为FDA建立的事前沟通机制、模块化PMA申请路径和缴费前置的申报流程对我国监管机构均有较大借鉴意义。

5.1 加强事前沟通

FDA开展的早期正式合作会议、申请前沟通

方式和100天会议均是较为正式的沟通方式,除此之外,FDA鼓励审评人员与申请人通过电话、邮件等方式随时开展互动。FDA与申请人的沟通特点:①FDA除正式的沟通方式外,亦鼓励申请人与FDA进行非正式沟通;②正式沟通多以会议方式,以保障沟通的充分性;③明确规定早期正式合作会议的讨论结果对后期审评工作有约束力。

我国国家医疗器械技术审评中心亦对外开展了形式多样的沟通方式,包括针对项目申报的受理前咨询,针对补充提交资料的现场咨询和网上咨询,以及针对咨询频率较高的共性问题解答等^[14],但因我国医疗器械审评人员短缺,现无法以会议方式开展沟通,且咨询时间有限,无法对咨询事项开展深入沟通。另外,我国沟通咨询后的记录形成机制不够完善,无法将沟通咨询内容有效地转化为文字记录,作为申报资料的一部分供审评人员参考。因此,希望监管机构进一步扩大审评队伍,加大与申请人的沟通力度,拓宽沟通范围,加深沟通深度,并建立有效的记录形成机制,将沟通与审评进行有效衔接,切实让沟通结果应用于技术审评。

5.2 提供多元化的申请方式

FDA的模块化PMA申请针对研发周期长、原理复杂的产品,允许申请人结束一部分研发即向FDA申报该部分研究资料。其优势有两点:一方面申请人能够及时获得FDA的审评反馈,及时调整产品研发;另一方面,使FDA审评人员有充足的时间完成各部分资料的审评,缓解审评压力。此种研发和审评交叉进行的申请方式,极大缩短了审评时限。

目前,我国医疗器械申报方式较为单一,仅支持传统的申请模式,即申请人提交全部申报资料后再由审评机构在规定时限内完成审评。传统申请模式遇到复杂产品申报时,往往加剧审评压力,存在审评超时的风险。笔者建议我国审评机构借鉴美国模块化PMA申请模式,提供灵活多样的申请方式。

5.3 缴费环节前置,减少重复提交

FDA仅对已缴费项目开展初审,即先缴费再审查。每个已缴费项目分配唯一编号,方便识别各个申报项目。而我国审评流程与FDA有所不同,监管机构收到申请后,首先对资料完整性进行审查,通过审查的项目才需缴费,未通过审查项目无需缴费,即先审查再缴费。同样的,已缴费项目也将获

得唯一编号。

对于审查一次性通过的申报项目而言,缴费前置或后置的审评流程并无明显区别,但当申请人提交项目未通过审查时,其再次提交事项如果未能关联前次申报,将极大地影响审查工作效率。目前尚无技术手段区分再次提交项目与全新申报项目,故只能依赖申请人主动提供唯一编号进行关联。缴费前置,如FDA审评流程,申请人出于避免重复缴费的考虑,主动提供唯一编号,将前后申报事项关联;但缴费后置时,如我国审评流程,因无经济手段约束,存在申请人将修正后申报事项作为全新项目申报或同一项目重复申报等现象。鉴于此,建议我国监管机构前置缴费环节,仅对已缴费项目开展立卷审查工作,利用申请人控制成本的考虑,提高关联主动性和审查效率。

近年,我国医疗器械监管机构进行了一系列改革,如引入立卷审查程序^[15]、开展电子申报^[16]、建立临床与生物统计部等等,亦获得了良好的效果。但面对医疗器械行业迅猛发展的形式,希望我国监管机构能够进一步优化申请和审评流程,提高审评效率。

参考文献:

- [1] 塔娜,李思,李耀华.美国医疗器械上市前通告制度的演变及启示[J].中国药事,2019,33(6):698-704.
- [2] US Food and Drug Administration. PMA Application Contents[EB/OL].(2020-01-31)[2020-02-17].<https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-approval-pma/pma-application-contents>.
- [3] US Food and Drug Administration. Premarket Approval Application Modular Review Guidance for Industry and FDA Staff[EB/OL].(2003-11-03)[2020-02-17].<https://www.fda.gov/media/73513/download>.
- [4] US Food and Drug Administration. Humanitarian Device Exemption (HDE) Program Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff[EB/OL].(2019-09-06)[2020-02-17].<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/humanitarian-device-exemption-hde-program>.
- [5] US Food and Drug Administration. Humanitarian Device Exemption[EB/OL].(2019-09-05)[2020-02-17].<https://www.fda.gov/medical-devices/premarket->

- submissions/humanitarian-device-exemption.
- [6] 闵玥, 蓝翁驰, 刘斌. 浅谈中美医疗器械监管创新[J]. 中国医疗器械杂志, 2018, 42(3): 206-209.
- [7] US Food and Drug Administration. Acceptance and Filing Reviews for Premarket Approval Applications (PMAs) Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff[EB/OL]. (2019-12-16) [2020-02-17]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/acceptance-and-filing-reviews-premarket-approval-applications-pmas>.
- [8] US Food and Drug Administration. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 Part 814 Premarket Approval of Medical Devices[EB/OL]. (2019-09-19) [2020-02-17]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=814&showFR=1>.
- [9] US Food and Drug Administration. Procedures for Meetings of the Medical Devices Advisory Committee Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff[EB/OL]. (2017-09-01) [2020-02-17]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/procedures-meetings-medical-devices-advisory-committee>.
- [10] US Food and Drug Administration. Early Collaboration Meetings under the FDA Modernization Act (FDAMA) Final Guidance for Industry and for CDRH Staff[EB/OL]. (2001-02-28) [2020-02-17]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/early-collaboration-meetings-under-fda-modernization-act-fdama-final-guidance-industry-and-cdrh>.
- [11] 关红, 胡鹏, 吕允凤, 等. 美国欧盟医疗器械审评过程中沟通机制的简介与思考[J]. 中国医疗器械信息, 2018, 24(1): 9-10+40.
- [12] US Food and Drug Administration. Requests for Feedback and Meetings for Medical Device Submissions: The Q-Submission Program Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff[EB/OL]. (2019-05-07) [2020-02-17]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program>.
- [13] US Food and Drug Administration. Guidance on PMA Interactive Procedures for Day-100 Meetings and Subsequent Deficiencies - for Use by CDRH and Industry[EB/OL]. (1998-02-19) [2020-02-17]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-pma-interactive-procedures-day-100-meetings-and-subsequent-deficiencies-use-cdrh-and>.
- [14] 国家药监局医疗器械技术审评中心. 食药监械审发〔2016〕20号 医疗器械技术审评咨询管理规范[S]. 2016.
- [15] 国家药监局. 《医疗器械产品注册项目立卷审查要求(试行)》等文件的通告: 2019年第42号[EB/OL]. (2019-07-10) [2020-02-17]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/338933.html>.
- [16] 国家药监局. 关于实施医疗器械注册电子申报的公告: 2019年第46号[EB/OL]. (2019-05-31) [2020-02-17]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2093/338094.html>.

(收稿日期 2020年2月20日 编辑 郑丽娥)