

医疗器械形式审查和技术审评比较研究

闵玥, 张家振, 刘英慧, 刘斌 (国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心, 北京 100081)

摘要 目的: 分析国内外医疗器械上市前注册中的形式审查和技术审评的要求, 为医疗器械审评审批改革提供参考。方法: 对比分析我国医疗器械形式审查环节和技术审评环节的工作内容、目标、操作流程和要求。同时, 介绍美国 FDA 形式审查的内容和方式。结果: 建立详细的审查清单, 有助于明确和公开形式审查与技术审评的职责和要求。结论: 医疗器械形式审查和技术审评的相关要求基本满足现有审评审批制度的需要, 流程优化和质量提高方面仍有提升空间。

关键词: 医疗器械; 上市前注册; 形式审查; 技术审评

中图分类号: R197; R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)11-1243-06
doi:10.16153/j.1002-7777.2017.11.004

A Comparative Study of Acceptance Review and Technical Review in Medical Device Review and Approval Process

Min Yue, Zhang Jiazhen, Liu Yinghui, Liu Bin (Center for Medical Device Evaluation of CFDA, Beijing 100081, China)

Abstract Objective: In order to provide references for the reform of medical device pre-market review and approval process. **Methods:** This article compares the similarities and differences of current medical device acceptance review and technical review on workflow, objectives and requirements in China. And it also introduces steps and requirements of acceptance review in U. S.. **Results:** The use of review checklist could help identify and clarify the responsibilities and requirements of acceptance review and technical review process. **Conclusion:** The relevant requirements of medical device acceptance review and technical review basically meet the needs of the existing review and approval system, but there is still room for improvement in process optimization and quality improvement.

Keywords: medical device; pre-market regulation; acceptance review; technical review

笔者从事医疗器械技术审评工作, 也曾在医疗器械行政受理岗位工作。本文首先按照我国医疗器械审评审批流程, 纵向比较形式审查和技术审评的差异。同时, 浅析美国医疗器械形式审查的方式和流程。最终, 结合技术审评的要求和经验, 对医疗器械审评审批流程和机制提出一些感想和建议。

1 技术审评和形式审查的比较分析

1.1 工作内容和目标

医疗器械技术审评是对医疗器械产品的安全性、有效性及质量可控性等技术问题评价的过程。虽然在工作中技术审评人员直接面对的是书面材料, 而非医疗器械产品本身, 但审评人员需要“透过现象看本质”, 把握文字背后的实质

内容,建立起产品安全、有效的逻辑链条,做出审评结论。

一套完整且合规的申报材料是开展技术审评工作的先决条件,而医疗器械形式审查工作是确保达到这一条件的重要工序。根据现行《医疗器械监督管理条例》^[1],申报材料通过形式审查受理后,正式进入产品注册申请的法定流程,转入技术审评环节。形式审查就像搭乘航班必经的安全检查,有相对明确的通过、不通过标准,形式审查需要“就事论事”,基于文字,止于文字。

虽然技术审评环节常被外界聚焦和关注,但是形式审查环节也同样重要。首先,形式审查的应用更广泛。一般来说,医疗器械注册申请需要经过形式审查、技术审评、行政审批三个步骤。但并不是所有申请事项都需要经历上述完整流程。在目前国家食品药品监督管理总局受理的近35项医疗器械行政和非行政许可事项中,需要首先经过形式审查后再进行技术审评,或直接进入行政审批。由此可见,形式审查不仅是几乎所有医疗器械相关申请事项的入口,还是申请流程中重要的中转站,决定着后续流程的走向。其次,也是最重要的一点,形式审查是保证进入审评环节的申报材料在形式上相对统一,符合法规要求的重要环节。申请人编制申报材料时,可能会出现诸如申请表填写错误,资料未按要求签字盖章,甚至申报材料残缺等明显问题,对于后续书面资料和电子资料的流转、分配及技术审评的开展有很大影响。形式审查可以将上述不合规的、非技术性的问题排除在技术审评环节之前,使审评人员专注于产品相关科学技术问题,极大地提高了审评审批流程的工作效率。

1.2 操作流程和要求

形式审查和技术审评在流程上相对独立,相互关联。出于优化审评审批流程的考虑,为了使每一道工序更高效运行,技术审评和形式审查都有各自的操作规范和标准要求。

行政受理工作分为现场审查和后台审查两种方式,审查要求相同,流程稍有差别。现场审查需要审查人员针对申报材料当场出具结论。而对于邮寄或现场签收的申报材料,审查人员可以在后台处理,并在规定时限做出审查结论。申报材料如符合形式审查要求,受理人员向申请人发出受理通知单和缴费通知单,同时移送申报材料,保证及时流转

到相应部门进行处理。申报材料如不符合形式审查要求,需要向申请人发出补正材料通知单或不予受理通知单,一并退回所有的申报资料。

形式审查最大的特点和要求是时效性。一般情况下,形式审查应在5个工作日完成。特殊情形如现场审查时应即刻做出判断。而对于通过绿色通道申报的创新医疗器械,还应第一时间完成资料的流转。此外,合规性也是形式审查的基本要求。形式审查的结论要有据可循,“论据”就是监管部门发布的医疗器械相关法规、规章、通知、公告等文件。由于医疗器械存在产品类型多、风险差异大、申请事项繁多等特点,要求审查人员对医疗器械法规有全面的了解和认识。同时,作为窗口岗位的工作人员,还应具备良好的沟通能力。

相比形式审查,技术审评环节的周期长、要求复杂。根据申请事项类别的不同,审评人员应在法定时限内完成技术审评,可以得出审评结论的,应转入审批部门;需要进一步补充资料证明产品安全性和有效性的,应告知申请人,待申请人补回资料后再出具审评结论。目前,技术审评的时限从说明书更改告知的15个工作日,到第三类医疗器械产品注册申请的90个工作日,不同申请事项的时限差异较大;再加上申请人补正资料、就有关问题咨询专家等环节,整个技术审评环节可能会持续几个月,甚至更长时间。这就要求审评人员在时间维度上保持前后审评尺度的一致性。同时,不同审评人员之间也应保持一致的审查标准。一致性,是法规中明确的“一次发补”的核心所在。技术审评本质上是解决科学技术问题,还需要对医疗器械生命周期监管进行全局把握。所以,审评人员在具备一定专业背景的同时,应具有较强的学习能力,不断拓展医疗器械相关知识的宽度,了解新技术和新理论的发展。

2 美国形式审查的内容和方式浅析

2.1 审查内容

以下将重点介绍美国食品药品监督管理局(以下简称FDA)在两种常规医疗器械申请中形式审查的相关要求。

2.1.1 上市前通告申请

上市前通告[510(k)]的审查流程包括接受性审查(acceptance review)和实质性审评(substantive review),可以分别类比我国器械申请中的形式审

查和技术审评。其中,接受性审查旨在评估申报资料的形式完整性。当确认申报资料包含FDA开展实质性审评所需的全部信息后,对申报资料予以接收,并转入下一阶段^[1]。

2.1.2 上市前审批申请

对于上市前审批申请(PMA),在进行实质性审查前,需要进行接受性审查(acceptance review)和文档审查(filing review),两者共同组成了PMA流程中的形式审查^[2]。其中,PMA的接受性审查与510(k)的接受性审查相同,旨在确认资料的形式完整性。当完成形式审查后,将进入文档审查环节,对提交申请中临床试验相关问题的充分性进行初步确定,填写文档审查决策问题。具体包括3点:

1) 临床研究数据是否按照方案进行收集和析。如果临床研究目标、人群、假设、终点、样本量、随访时间等主要内容偏离临床试验方案的设定,且申请人没有给出合理性论证,那么该PMA申请将不被接受,不能进入实质性审评。

2) 非临床和临床数据是否从最终设计(拟上市产品设计)的器械上获得。如果非临床和关键性临床数据是在设计定型的器械上获得;或试验用器械与设计定型器械的差异不会影响产品安全性和有效性、临床转归;抑或是临床数据在早期设计的产品上获得,但申请人提供了科学或临床论证。那么可以通过文档审查。

3) 患者/临床研究人群和研究终点是否与申请的适用范围一致。如果关键性试验的患者人群或研究终点不匹配预期的适用范围,且没有提供其他合理性论证;或者临床研究中的关键性试验在美国境外进行,但申请人未能提供该医学操作和适用人群是否匹配美国患者、使用差异不会影响美国患者预期使用的适用性的相关证据,该申请则不会通过文档审查。

从流程上看,文档审查介于接受性审查和实质性审评之间。从内容上看,其重点针对PMA申请的临床试验部分,确认经论证的临床试验方案得到

切实执行。表1和表2提供的审查清单和问题不是简单的核对,而需要进行一定的分析,特别是当申请人采用论证的方式说明对既定临床试验方案的偏离时,审查人员需要确认其论证的合理性。所以,对于PMA申请,形式审查的范围扩大了,对于审查人员的能力也有了更高的要求。

2.2 审查方式

医疗器械技术审评的“风险-受益”评估是一个权衡利弊的过程,高性能、创新型产品有时可能伴有较高的风险,难以通过简单的量化比较得出审评结论。但是,形式审查是一个相对容易通过判断“是、否”得出结论的过程,这也为施行标准化操作提供了很好的基础。针对接受性审查和文档审查,FDA分别制定了用于审查的表格清单。其中对于文档审查,包含文档审查内容清单(详见表1)和决策问题清单(详见表2),一个用于客观记录申报资料的内容,一个用于辅助判断、得出审查结论。

在文档审查内容清单中,文档审查的3个问题被具体分解为多个小问题,审查人员只需要做“是、否或不适用”的客观判断。回答这些问题并不能直接得出文档审查通过与否的结论,但为填写文档审查决策问题清单提供了客观事实基础,也便于审查人员进行记录。在文档审查决策问题清单中,审查人员除了需要做判断题,还需要进行必要的论述,特别是当申请人未提交规定的内容时。当填写完成上述两个清单表格后,即完成了审查过程的记录,可以做出通过或不通过文档审查的决定。可以说,这两个清单文件是文档审查的审查报告。

“抽象问题具象化,主观问题客观化”,是建立审查清单的意义和目的所在。清单表格的形式,一方面,可以方便审查人员进行审查、记录和判断,在获得尽可能多的信息基础上,减少不必要的文字输入,将原本死板的规范化流程操作人性化。另一方面,审查内容的具体化和公开化,可以指导和规范申请人编写和提交申报材料。

表1 PMA 文档审查清单

| 审查清单问题 | 已提供 | | 未提供 |
|---|-----|-----|-----|
| | 是 | 不适用 | 否 |
| A 临床研究数据与相关要求的符合性: | | | |
| 1 已批准临床试验方案或申办者(美国)境外试验方案 | | | |
| 2 预申请交流时形成的建议(如有) | | | |
| 3 与器械相关的的指南文件(如有) | | | |
| B 临床试验方案主要项目: | | | |
| 1 样本量/入组和完成试验的患者人数(如在主要终点时间的可评价的患者人数) | | | |
| 2 用于主要分析的随访时间 | | | |
| 3 用于主要分析的随访评价 | | | |
| 4 研究目标 | | | |
| 5 研究群体/入组标准 | | | |
| 6 研究终点 | | | |
| 7 研究设计 | | | |
| 8 假设 | | | |
| 9 数据分析 | | | |
| a 有效性 | | | |
| b 安全性分析 | | | |
| C 试验方案主要部分的适用性: | | | |
| 1 患者/研究人群匹配器械适应证情况 | | | |
| 2 临床主要研究终点选取是否恰当 | | | |
| 3 如果主要研究基于境外的临床数据, 申请人应提供论证(患者人群和医疗操作与美国情况和实际操作的可比性; 如果没有可比性, 其差异不会影响适用性) | | | |

注: 如信息足以进入技术审评, 回答“是”; 如不适用, 回答“不适用”; 如未提供, 回答“否”。

表 2 PMA 文档审查决策问题

| | 先导问题和决策问题 | 是 | 否 |
|----|---|---|---|
| 1a | 是否根据试验方案进行试验并分析（对技术问题的文档审查中的问题 A1~A9） 如果“是”，问题 1 回答“是” 如果“否”，描述并回答问题 1b 评论： | | |
| 1b | 如果试验未按方案进行，申请人是否提供对该试验的科学或临床方面的论证，而不是意图后续提交其他数据 如果“是”，描述并对问题 1 回答“是” 如果“否”（如未提供论证、意图提供临床更新），描述并对问题 1 回答“否” 评论： | | |
| 1 | 临床研究数据是否按照方案进行收集和分析 | | |
| 2a | 临床试验用器械是否为最终设计器械（如拟上市器械） 如果“是”，问题 2 回答“是” 如果“否”，描述并继续回答问题 2b 评论： | | |
| 2b | 如果试验用器械为早期设计器械，申请人是否提供设计差异不影响安全性和有效性的科学或临床合理性论证 如果“是”，描述并对问题 2 回答“是” 如果“否”（如器械设计差异会影响安全性或有效性，且未提供合理性论证），描述并对问题 2 回答“否” 评论： | | |
| 2 | 非临床和临床数据是否从最终设计器械（拟上市器械）上获得 | | |
| 3a | 患者 / 研究人群是否匹配器械的适用范围，与临床研究终点相关，且如果关键性研究在美国境外进行，申请人论证该数据足以支持美国患者人群和临床操作的适用性（对技术问题的文档审查问题 B1~B3 的回答） 如果“是”，问题 3 回答“是” 如果“否”，描述并继续回答问题 3b 评论： | | |
| 3b | 如果问题 3a 的回答是“否”，申请人是否提供了详细的科学或临床合理性论证 如果“是”，描述并对问题 3 回答“是” 如果“否”，描述并对问题 3 回答“否” 评论： | | |
| 3 | 患者 / 研究人群和研究终点的选择是否恰当 | | |
| 决策 | 审查组建议：通过文档审查：_____；不通过文档审查：_____。 | | |

3 分析与讨论

对于医疗器械注册相关申请流程,从内部关联性来说,形式审查不仅是技术审评的前道工序,同时可以解决大部分非技术性问题(接受性审查)和一部分技术性问题(文档审查)。同时两者的审查内容实际上存在一定的交叉覆盖。“审查应该看什么”既是困扰审查人员已久的问题,也是实现流程优化的重要方向。虽然理论上应该由技术审评和形式审查两个环节的相关人员共同回答该问题;但实际操作中,会受到审评审批操作流程要求、时限要求、审查人员能力等多种因素的制约。当站在审评审批总流程角度考虑时,会发现形式审查最终是为技术审评环节争取时间和设定最低门槛服务的。所以,形式审查看什么这个问题应该从技术审评角度出发,才能真正将前后环节连贯,而不增加重复工作。

FDA采用表格清单的形式审查,对于复杂申请来说十分有效和明晰,但对于简单申请来说可能增加了不必要的工作量和时间,所以在吸收借鉴国外审查流程时一定要结合实际,考虑本地区应用的优势和劣势。对于我国的形式审查来说,进一步提高审查质量的目标包括统一尺度、缩短时间、优化流程。而面临的问题主要是申请数量多、申请类别多,以及法规要求到具体问题上仍有不同的演化。一部分问题可以通过监管部门发布通知、通告的形式获得统一处理;也有部分问题短时间内无法彻底

解决,仍需要通过打补丁的办法一一解决。但是这一过程中,可能造成审查尺度不统一。FDA形式审查模式虽然带有一定的启发性,但最终还是应该从我国医疗器械审评工作实际出发,分析不同申请途径、申报资料要求的特点,进一步优化受理审评流程。

此外,电子信息化管理也是提高审查质量的重要方法之一,其具有便于修改和优化审查流程和要求、减少手动输入错误、长时间保存审查记录等优点。可以说,未来很多监管新模式的运行和推广都需要依托信息化建设。

参考文献:

- [1] 国务院.国务院令第650号 医疗器械监督管理条例[S].2014.
- [2] FDA.Guidance for Industry and FDA Staff: Format for Traditional and Abbreviated 510(k)s [EB/OL]. [2015-07-07]. <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/guidances/ucm084365.htm>.
- [3] FDA.Acceptance and Filing Reviews for Premarket Approval Applications (PMAs) –Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff[EB/OL].[2012-12-31].<https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm313368.pdf>.

(收稿日期 2017年2月27日 编辑 范玉明)