

# 美国对高风险医疗器械的管理 上市前审批——PMA

常永亨

国家食品药品监督管理局

中国医药国际交流中心

2012. 11. 5

一. 美国的医疗器械分类



二. PMA 综述



三. 需要履行PMA的情形



四. 资料要求



五. PMA补充和修正



六. PMA审评程序



七. PMA收费



# 一. 美国的医疗器械分类

(依据Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)

第一类：“普通管理”产品——危险性小或基本无危险性的产品，例如医用手套、压舌板、手动手术器械、温度计等。

递交FDA—2891表格后，产品即可上市。

## 美国的医疗器械分类：

第二类：“性能标准管理”产品——具有一定危险性的产品，例如心电图仪、超声诊断仪、输血输液器具、呼吸器等。

在“普通管理”基础上增加实施标准管理，以保证产品的质量及安全有效性。

## 美国的医疗器械分类：

第三类：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的、过度的风险的产品，例如人工心脏瓣膜、心脏起搏器、人工晶体、人工血管等。

实行“上市前审批”(PMA)制度。

## 美国的医疗器械分类：

### 各类比例：

第一类：约占全部医疗器械品种的**25%**。

第二类：约占全部医疗器械品种的**55%**。

第三类：约占全部医疗器械品种的**20%**。



## 二. PMA 综述

### Premarket Approval (PMA)

— FDA按照科学性和法规的要求所履行的审查程序。

— 评价第三类医疗器械的安全性和有效性。

## **PMA 综述:**

基于与第三类器械相关的风险水平，**FDA** 断定单独依靠一般或特别的管理不足以保证第三类器械的安全性和有效性。

这些器械上市需要依据**FD&C Act** 第**515**条申请上市前审批 (**PMA**) 。

## PMA 综述:

注: 某些第三类的修正案前器械 (**Class III preamendment devices**) 可以履行第三类器械的**510(k)**程序。(基于历史验证)

## **PMA 综述:**

**PMA 是FDA要求的最严格的器械上市申请。必须得到FDA批准方可上市。**

**PMA 批准是基于FDA的判断：PMA申请资料包含了足够的有效科学证据，足以保证该器械就其预设用途而言的安全性和有效性。**

## **PMA 综述:**

**PMA**是准予申请人（或持有者）销售该器械的私人许可证。

但**PMA**持有者可以授权他人使用其资料。

**PMA**申请人通常是得到**FDA**批准而提交的资料的所有权人或授权使用人。

可以是个人、合伙企业、公司法人、协会、科学或学术团体、政府机关或社会组织、或其它法人实体。

常常是发明者或开发者，并且最终成为制造者。

## **PMA 综述:**

**FDA 法规规定的PMA审查决断时间: 180天。**

实际时间通常更长。

在作出一个批准或否定决断之前，相应的**FDA**顾问委员会可能会召开一个公开会议来进行审查，然后给**FDA**提供一个是否应批准该申请的委员会建议。

## PMA 综述:

FDA将批准与否的决定通知申请人后，在网上发布一个公告。

两个作用：1. 公布作出该决定所依据的资料；  
2. 给利益相关者提供一个在30天内向FDA诉求重新考虑该决定的机会。



### 三. 需要履行PMA的情形

**PMA**适用于医疗器械分类中最严格的第三类器械。

搜索产品分类数据库可以找到器械产品的类别。可以得到器械的名称、类别和一个连接到联邦规章法典“**Code of Federal Regulations**”（**CFR**）的链接（如有）。**CFR**提供器械类型名称、识别码和分类信息。

## 需要履行PMA的情形：

1976年医疗器械修正案之前已进入市场的第三类器械，CFR中给出了一个规则号。

对需要PMA的第三类器械，CFR指出该器械为第三类，并提出一个要求取得PMA的生效期限。

如果CFR的规定中指出“无要求上市前批准的生效期限”，则应提交第三类器械的510（k）。

## 需要履行PMA的情形：

注意：PMA器械常常牵涉到新的概念，许多都不是医疗器械修正案之前上市的同样类型的。因而，在CFR中没有分类规定。

此种情形，产品类别数据库只给出器械类型名称和产品代码。

## 需要履行**PMA**的情形：

如果不清楚该未分类器械是否需要**PMA**，使用**3**字母产品代码搜索**PMA**数据库和**510(k)**数据库（点击产品类别数据库网页顶端的超文本链接可以找到这两个数据库）。

如果有**FDA**通过的**510(k)**，且新器械与任意已获通过的器械实质性等同，则提交 **510(k)**。

## 需要履行PMA的情形：

此外，新型器械在产品类别数据库中可能找不到。

如果是一个高风险器械（具有第三类器械的特征）

且发现不与任何一个第一、第二或适用于510(k)的

第三类器械实质性等同，则该器械在美国上市前必

须得到PMA批准。



## 四. 资料要求

**PMA**申请资料是向**FDA**提交的用以展示第三类器械的安全性和有效性的具备科学性和法规性的文件。

**PMA**申请资料中有行政管理成分，但好的科学成分和科学撰文是获得**PMA**批准的关键。

## 资料要求:

**PMA**申请资料中缺少管理清单上列明的成分，**FDA**将拒绝此**PMA**申请并停止进行深度的科学和临床数据审查。

**PMA**申请资料中缺少建立在充分的科学推论基础之上的有效的临床信息和科学分析，将会延迟**FDA**的审查和批准。

## 资料要求：

不完整、不准确、不系统、缺少关键信息、粗劣编制的**PMA**申请资料可导致延迟批准或驳回。

器械制造商在向**FDA**寄送**PMA**申请资料前应进行质量控制审查，以保证申请资料具有充分的科学性并且制备完美。

## 资料要求：

技术部分：包含数据、信息，使FDA能据以判断批准或不批准该申请。

技术部分通常分为非临床的实验室研究和临床调查。

## 资料要求:

非临床的实验室研究部分: 包含微生物学、毒理学、免疫学、生物相容性、压力、磨损、保存期限等实验室或动物试验数据。

用于安全性评价的非临床研究必须按照 **21CFR Part 58 (Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies)**进行。

## 资料要求:

临床调查部分：包含研究方案、安全性和有效性数据、不良反应和并发症、器械失灵和替换、患者信息、患者投诉、所有个体受试者的数据列表、统计分析结果，以及临床调查中获得的任何其它信息。



## 五. PMA补充和修正

### (PMA Supplements and Amendments)

**PMA修正或补充**是向**FDA**提交的对最初的**PMA**申请资料做出变更或修正的文件。

**PMA**补充适用于已获批准的**PMA**，在很多情况下，对于一个还未获批准的**PMA**或**PMA**的补充文件也可以进行修正。

## **PMA**补充和修正:

**PMA**补充是申请人就一个已获**PMA**批准的器械所发生的对安全性和有效性有影响的变化所补充提交的资料。

就正在审查中的**PMA**补充资料再次向**FDA**提交的补充资料叫做补充资料的修正。

## **PMA补充和修正:**

**PMA修正包括对一个批准前的PMA或PMA补充所提交的所有补充资料，或就一个批准后的PMA或PMA补充所做的后续反应。**

## **PMA补充和修正:**

与“Investigational Device Exemption” (IDE) 情形的补充资料定义用语稍有不同:

**IDE补充**是一个**IDE**批准后对其提交的任何补充资料。

**IDE修正**是一个**IDE**获批前对其提交的任何补充资料。



## 六. PMA审评程序

四个步骤:

(一) 形式审查和有限的技术审查 (立档审查) 

(二) 深入的科学审查、形式审查和质量体系审查 

(三) 专家组审评 

(四) 最终审议、归档、发通知 



## **PMA审评程序**

### **（一）形式审查和有限的技术审查（立档审查） （21CFR.814.42）**

**FDA依据FD&C Act和PMA法规（21CFR814）**

**规定的资料要求以及拒绝立档政策对申请资料进行审查，以判断一项PMA申请是否应予立档。**

**FDA制定了专门的资料检查表用于PMA申请的立档决定。**

## PMA审评程序

### （一）形式审查和有限的技术审查（立档审查）

予以立档意味着**FDA**已作出门槛判断——该申请资料的完整度已足以开始进行深入审评。

在收到**PMA**申请的**45**天内，通知申请人是否立档。

通知函中有**PMA**参考号和 **FDA**对该**PMA**申请的立档日期。

如果适用于加快审评情形，也在此时告知。

立档日期表示审评机构收到一项接受立档的**PMA**申请的日期，**180**天**PMA**审评期限从此日算起。

## PMA审评程序

### （一）形式审查和有限的技术审查（立档审查）

不符合最低门槛要求的申请，不予立档。

信息或数据表达含糊、不完整，或经不起严格的科学审评，FDA可以认为该申请不完整，不予立档。

对不予立档的PMA申请，FDA将拒收的原因通知申请人。

通知中会给出申请资料中导致不予立档的缺陷，也会给出PMA参考号，建议制造商必须补充哪些资料，或采取哪些步骤，使申请得以符合立档要求。

## PMA审评程序

### (一) 形式审查和有限的技术审查（立档审查）

对不予立档的申请，申请人可以：

1. 补充符合FD&C Act第 § 515 (c) (1)(A)-(G)节和 21 CFR 814.20要求的资料，重新提交申请。

必须标明原始申请中的PMA参考号。

如果重新提交的申请被接受立档，则FDA接受重新提交的申请的日期为立档日期。

## PMA审评程序

### （一）形式审查和有限的技术审查（立档审查）

对不予立档的申请，申请人可以：

2. 收到拒绝立档通知**10**个工作日内，书面提出与器械审评办公室主任进行一次非正式会谈的请求。收到请求后的**10**个工作日内进行会谈，并在会谈后的**5**个工作日内作出立档与否的决定。

如果此时接受立档，则作出接受立档决定的日期为立档日期。

如果**FDA**不改变拒绝立档决定，申请人可向**CDRH**主任提出再次审议请求。

**CDRH**主任的决定为最终行政裁定。



## PMA审评程序

### (二) 深入的科学审查、形式审查和质量体系审查

对PMA申请进行实质性审查。

如果需要申请人补充任何必须的信息，FDA会向申请人发出重要缺陷或轻微缺陷通知书。

在立档后的100天内，申请人可以请求与FDA会谈，讨论审查情况。

“PMA百日会谈程序及后续缺陷指南——CDRH和企业使用，最终版”

如果提交了PMA修正申请，其中有重要新数据、重要更新数据、对先前数据的新分析结果、或先前遗漏的重要信息，审评期限可延至180天。



## PMA审评程序

### (三) 专家组审评

**FDA**可以委托外部专家组（顾问委员会）对**PMA**申请进行审评。

一般情况下，同种器械中第一个**PMA**申请，都会由顾问组进行审评、提出建议。

此后，一旦**FDA**确信在判断该种医疗器械的安全性和有效性方面所面临的关切问题已经明了，并且**FDA**已具备了处理这些问题的能力，便不再将后面同种器械的**PMA**申请交专家组审评（特殊情况例外）。

## PMA审评程序

### (三) 专家组审评

将PMA申请资料或其中的有关部分交给顾问委员会中的每一个成员进行审评。

审评过程中，FDA可与申请人或顾问委员会沟通，以对顾问委员会成员提出的问题做出反应，或向顾问委员会提供补充信息。

与申请人和顾问委员会进行的所有沟通，都会存档。

## PMA审评程序

### (三) 专家组审评

对交给顾问委员会进行审评的PMA项目，顾问委员会必须按照21 CFR 14的规定举行一次公开的审评会。

审评完成后，必须向FDA提交一份包括委员会对该PMA项目的建议和提出建议的根据的最终报告。

报告和建議的形式可以由委员会主席签名的会议记录。

## PMA审评程序

### (三) 专家组审评

**FDA**在综合考虑会议记录、专家组建议和其它信息之后，对**PMA**申请做出最终决断。

把是否同意专家组建议及还需申请人补充哪些信息的情况通知申请人（可予批准和不予批准的决定）。

如果可予批准，申请人必须同意“批准条件”。



## PMA审评程序

### (四) 最终审议、归档、发通知

**FDA应在PMA立档日之后的180天内完成审评**（包括顾问委员会报告和建议），并发出下列之一：

- 依据 § 814.44(d) 的批准令； 
- 依据 § 814.44(e) 的可予批准信函； 
- 依据 § 814.44(f) 的不可批准信函； 
- 依据 § 814.45 的否决令。 



## PMA审评程序

### (四) 最终审议、归档、发通知

#### 1. 批准令[依据 § 814.44(d)]

FDA审议顾问委员会的最终报告后，如未发现PMA否决条款（§ 814.45）中的任何适用项，即向申请人颁发该PMA已获批准的命令。

以产品说明（labeling）的最终文稿作为批准PMA申请的基础，条件是申请人要在产品进入市场前向FDA提交一份最终印刷版的产品说明。

## PMA审评程序

### (四) 最终审议、归档、发通知

FDA将该PMA的批准情况向社会公布，把宣布批准决定和作为批准依据的安全性有效性资料概要（SSED）的公告放到互联网上。概要中包括该器械可能存在的对健康的任何不良作用。

公告给申请人和其它利益相关者提供了依据FD&C Act 第515(d)(3)节的规定对该项FDA批准决定提请行政复议的机会。

## PMA审评程序

### (四) 最终审议、归档、发通知

每个季度，FDA在联邦公报（Federal Register）上刊登本季度发布过的批准公告的目录。

依据 § 814.9，每一个批准公告发布后，该PMA档案中的数据 and 资料即可供公众查阅。



# PMA审评程序

## (四) 最终审议、归档、发通知

### 2. 可予批准信函[依据 § 814.44(e)]

PMA申请实质上符合FD&C Act的要求，且FDA确信当申请人补交了有关具体资料或同意了具体条件以后可以批准该申请，FDA会向申请人寄发可予批准信函。

说明作为批准的前提要求申请人补交的资料或要求满足的条件。

例如：

## PMA审评程序

### (四) 最终审议、归档、发通知

- 提交批准信函中列出的资料，如产品说明终稿；
- 由FDA对生产场所进行一次现场审查，证明生产设施、方法和质量控制符合质量体系规定（21 CFR 820）；适用时，查证相关的记录；
- 依据FD&C Act第515(d)(1)(B)(ii)节或520(e)节，对该器械的销售、流通或使用设置一些限制；
- 批准后的一些要求：

## PMA审评程序

### (四) 最终审议、归档、发通知

可以要求申请人同意批准后继续进行研究，

仅限于处方使用，

或要求申请人对器械的使用者进行培训。

还可能要求申请人进行上市后监督、跟踪。

## PMA审评程序

### (四) 最终审议、归档、发通知

申请人回复可予批准信函时，可以：

- 按要求做出修正；
- 将可予批准信函视为对该PMA申请的否决（21 CFR 814.45），并以发再议请求书（21 CFR 10.33）的方式要求行政复议[FD&C Act第515(d)(3)节]；
- 撤回该PMA申请。



## PMA审评程序

### (四) 最终审议、归档、发通知

#### 3. 不可批准信函[依据 § 814.44(f)]

FDA确信由于不符合 § 814.45(a)中的一条或几条因而不能批准该申请，

或由于申请资料中缺乏关键信息而无法做出批准决定

，

会向申请人寄发不可批准信函。

## PMA审评程序

### (四) 最终审议、归档、发通知

说明申请资料中存在的缺陷，包括依据FD&C Act第515(d)(2)(A)-(E)节的规定而不予批准的每一个理由。

可行的情况下，FDA会告知使该PMA申请变为可予批准的必要做法。

## PMA审评程序

### (四) 最终审议、归档、发通知

申请人回复不可批准信函时，可以：

- 按要求做出修正[依据 § 814.37(c)(1)，此类修正属于重要修正]；
- 将不可批准信函视为对该PMA申请的否决（21 CFR 814.45），并以发再议请求书（21 CFR 10.33）的方式要求行政复议[FD&C Act第515(d)(3)节]；
- 撤回该PMA申请。

## PMA审评程序

### (四) 最终审议、归档、发通知

下列情况下，视为申请人主动撤回：

- FDA寄发修正要求后180天内，申请人未做出书面答复；
- FDA寄发可予批准或不可批准信函后180天内，申请人未做出书面答复；
- 申请人向FDA提交撤回该PMA申请的书面通知。



## PMA审评程序

### (四) 最终审议、归档、发通知

#### 4. 否决令[依据 § 814.45]

申请人不遵守PMA法规的要求，

或FDA认为FD&C Act第515(d)(2)(A)-(E)节中关于

否决PMA的任何一条理由适用，

FDA可以否决该PMA申请。

此外，FDA还可以依下列任一理由否决PMA：

## PMA审评程序

### (四) 最终审议、归档、发通知

- 在重要事实上存在不实命题；
- 器械的说明文字不符合第801部分关于说明的规定，或第809部分关于人用体外诊断产品的规定；
- 申请人不允许FDA审查人员到器械生产现场审查生产设施和管理控制措施，或获取、复制与该申请获得批准相关的全部现场记录；

## PMA审评程序

### (四) 最终审议、归档、发通知

- 资料中叙述的重要的实验室研究情况不符合21 CFR 58的GLP规定，且无解释该项不符合情况的原因。或者解释了原因，但该实验所用的方法与GLP要求之间的差别无法支持该研究结果的有效性；
- PMA资料中叙述的任一人体临床研究项目，未能按21 CFR 56关于机构审查委员会的规定或21 CFR 50关于知情同意的规定执行，因而受试人的权益或安全没有得到充分保护。

## PMA审评程序

### (四) 最终审议、归档、发通知

FDA依据 § 814.17发出对PMA申请的否决令。

否决令中告知申请人资料中存在的缺陷，包括依据FD&C Act第515(d)(2)节和第814部分的规定而予以否决的每一个理由。

可行的情况下，也会告知申请人以可予批准的形式提交该PMA申请的必要做法。

还包含申请人可以依据FD&C Act第515(d)(3)节的规定要求复议的告知。



## 七. PMA收费

2002年10月1日起，FDA开始收取PMA审查费。

2002年10月26日，医疗器械审查所收取的用户费（user fee）和2002现代化案（Modernization Act of 2002）被写入法律。

批准FDA就医疗器械审查收取费用。（包括PMA审查）

For 2012 (October 1, 2011 through September 30, 2012), the fees for PMA applications are:

<b>FY 2012 Device Review User Fees (U.S. Dollars)</b>		
<b>Submission</b>	<b>Standard Fee</b>	<b>Small Business</b>
<b>Premarket Application (PMA, PDP, BLA, PMR)*</b>	<b>\$220,050</b>	<b>\$55,013</b>
<b>First premarket approval submission (PMA) from firms with gross receipts or sales <math>\leq</math> \$30 million</b>	<b>Not Applicable</b>	<b>Fee is Waived</b>
<b>Panel-track Supplement</b>	<b>\$165,038</b>	<b>\$41,259</b>
<b>Efficacy Supplement (for BLA)</b>	<b>\$220,050</b>	<b>\$55,013</b>
<b>180-day Supplement</b>	<b>\$33,008</b>	<b>\$8,252</b>
<b>Real-time Supplement</b>	<b>\$15,404</b>	<b>\$3,851</b>
<b>Annual Report</b>	<b>\$7,702</b>	<b>\$1,925</b>
<b>30-day Notice</b>	<b>\$3,521</b>	<b>\$1,760</b>

**PMA=Premarket Approval; PDP=Product Development Protocol; BLA=Biologics License Application; PMR=Premarket Report (for a reprocessed device)**

## PMA收费:

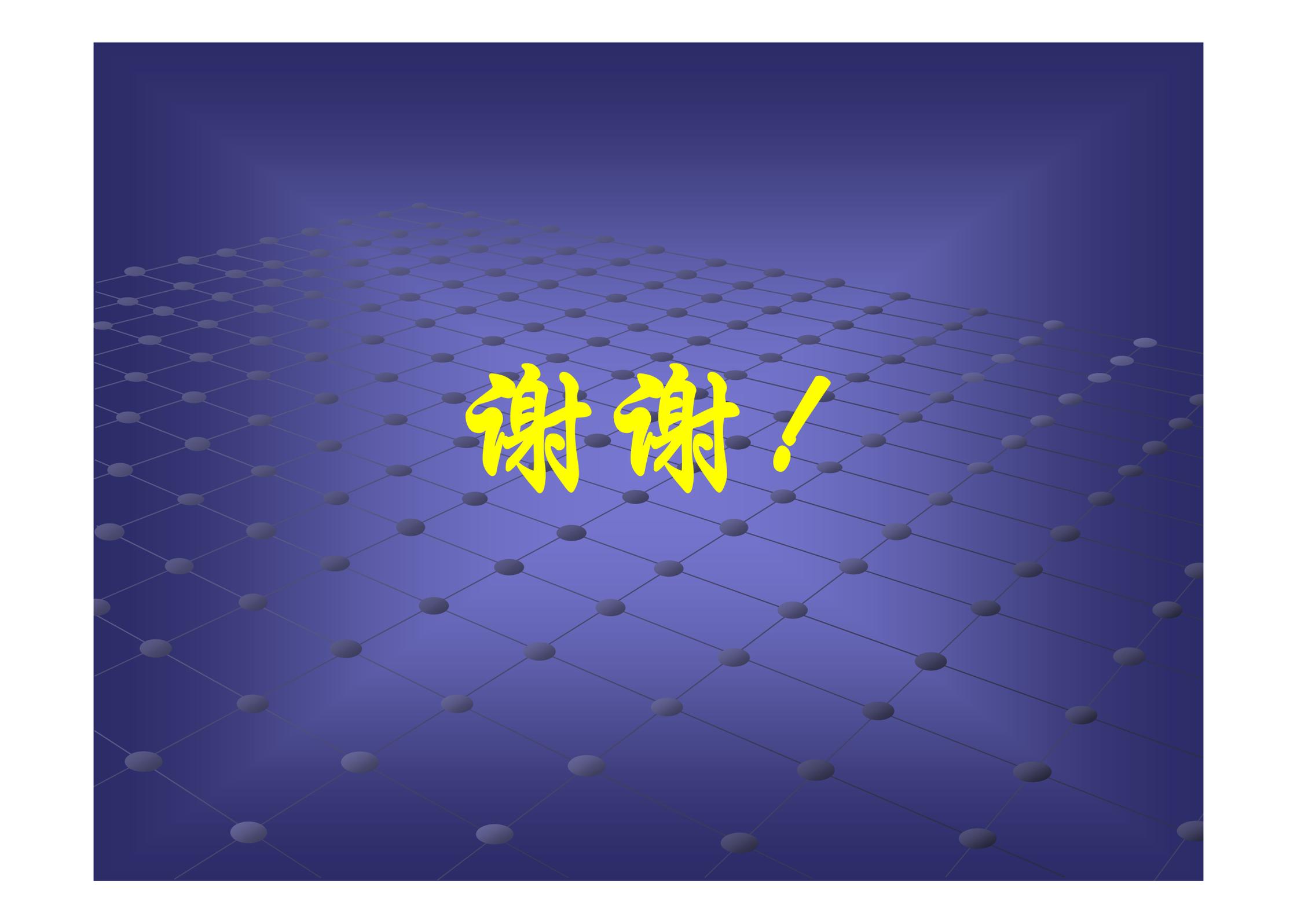
上表中所列的申请项目都必须交费，除非申请人有资格免除费用或得到豁免。

小企业有资格少交。

必须在提交申请的同时或之前交费。

如果没有付清所有欠费，**FDA**将按申请资料不全处理，不予立档。





谢谢!