

美国医疗器械监管流程

关键问题的研究、探讨和说明

监管问题会大大延迟医疗器械在目标市场的上市时间。

本文讨论了在美国(US)销售医疗器械前必须克服的关键监管障碍。

《医疗设计和制造OEM》出版的2011年《采购指南》

中详细介绍了欧盟的医疗器械监管体系。

Roger Gray

致力于研发创新技术以解决临床问题的公司应将主要精力集中在优化技术和保持公司的财务稳定上，这一点是很好理解的。但如果在开发项目的早期阶段不考虑监管合规性的相关问题，当产品准备上市时就可能出现，特别是造成严重的产品销售延误。这会引来一连串的重大影响或负面效应，尤其是对于处在发展早期的公司，造成的冲击更大，比如无法实现公司投资的关键目标，甚至会影响到公司的生存。

提早考虑监管问题

有鉴于此，公司的初始商业计划应包括与营销策略紧密相关的监管

您可以登录我们的网站www.cmdm.com，浏览本文以及更多有关医疗器械制造行业的文章。

策略。事实上，监管策略常会推动营销策略的发展。

即使在公司的早期阶段，获得可靠的专业监管建议也是确保技术和临床进步不会因为对监管问题了解不足而被浪费的关键所在。此类建议可以通过聘用的员工或者顾问获得，他们提供的建议有可能决定成败。

两大市场，两套体系

大多数公司最终都致力于将器械推向美国和欧盟市场。然而，两大市场的监管体制存在着巨大的差异，因此了解这两套体系十分重要。有些器械在一种体系下可能比在另一种体系下更容易获准销售，这会对公司的前进方向产生重大影响。

两套体系都根据对患者的感知风

险来进行器械分类，但最终形成的分类却不尽相同。每种体系下的分类确定好后，“上市途径”的要求和选择便更清晰，公司可据此确定其监管和营销策略，为投资者带来必要的信心。

本文重点关注美国的医疗器械监管体系。欧盟体系将在另一篇文章中介绍。

美国医疗器械法案

1976年的《医疗器械修正案》(1938年《联邦食品、药品和化妆品法案》修正案)引入了专门针对医疗器械的法规，为今天的美国医疗器械监管体系奠定了基础。目前的法规包括设计和开发、制造、商业化和上市后活动。1976年后又颁布了大量的修正案，但当时确立的原则一直沿用下来。

在1976年5月28日医疗器械修正案实施之前, 食品和药物管理局(FDA)在专家咨询小组协助下将所有合法销售的医疗器械分为三类。患者风险最低的器械属于第I类, 而第III类则是相对较少的一些高风险器械。

在现有监管环境下运营的医疗器械制造商主要借助FDA器械和辐射健康中心(CDRH)网站来了解目前的医疗器械要求(<http://www.fda.gov/MedicalDevices/default.htm>), 该网站的“CDRH学习”页面上还包括了极为有用的培训课程(<http://www.fda.gov/Training/CDRHLearn/default.htm>), 其中有一些中文和西班牙语教程。

分类

制造商可根据FDA网站上的数据库确定其器械的相关分类。

根据风险感知程度的不同, FDA将医疗器械分为三类:

第I类: 采取一般控制足以确保安全性和有效性。一般控制包括:

- 厂商注册
- 器械列名登记
- 遵循美国联邦法典第21章第820部分 (21 CFR 820或QSR) 中的质量体系要求
 - 根据21 CFR 801或809的要求粘贴标识
 - 提交上市前通告 (又称为510(k))

第II类: 采取一般控制和特殊控制足以确保安全性和有效性。特殊控制包括:

- 特殊标识要求
- 符合强制性或自愿性标准或FDA指导文件
- 进行规定的上市后监督活动的要求

第III类: 需要采取一般控制和上市前批准(PMA)确保安全性和有效性。PMA是对制造商提交的数据进行详细科学审核的过程, 由FDA执行。该过程旨在证明制造商已确保了器械的安全性和有效性。

约75%的第I类医疗器械可免除上市前(510(k))审查。这意味着免

法上市的器械, 或者与这样的器械实质等同的器械。

当要求申请510(k)时 (主要是第II类器械), 任何打算在美国出售器械的公司除需遵循QSR (包括设计控制) 外, 还需要在器械上市之前至少90天向FDA递交通告。在医疗器械修正案实施的早期阶段, 如果在90天内未收到FDA回复, 则认为是“默认许可”, 但这种官方立场很快改变。尽管FDA需在90天内回复510(k)申请, 但有时会要求申请方对某些方面进行说明或提交其它数据, 这时审核时间常常超过90天。

510(k)的目的是证明新器械与一种或多种“参比器械”具有“实质等同”的安全性和有效性。参比器械是1976年5月28日之前在美国合法上市的器械, 或者与这样的器械实质等同的器械。

除510(k)的第I类医疗器械在美国上市相对较为容易且低廉——只需质量体系符合QSR要求即可, 无需申请510(k)或PMA, 许多第I类器械甚至也无需符合QSR的设计控制要求 (第820.30部分)。

此外, 无需FDA或第三方的认证或质量体系检查——自愿遵循QSR, 但器械上市后可能遭遇FDA检查。

第II类和510(k)流程

510(k)的目的是证明新器械与一种或多种“参比器械”具有“实质等同”的安全性和有效性。参比器械是1976年5月28日之前在美国合

收集510(k)申请材料需要数周时间。尽管法律并没有规定510(k)的格式, 但FDA公布了相关指南 (<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm084365.htm>), 说明了应包含的内容。它建议申请书应包括20个章节, 尽管有些章节可能并不适用。

最重要的是, 510(k)申请必须根据适用情况包括器械详述、与一种或多种参比器械的比较以及实验室测试、动物测试结果和临床数据。

第III类和PMA流程

除少数例外, 第III类器械大多需

要通过PMA流程。必须准备十分详细的PMA申请材料。包括提供临床数据证明安全性和有效性,还可能需要根据FDA同意的研究方案计划并实施特定的临床研究。

尽管PMA审核没有监管时限, FDA必须在180个工作日内对接受的申请做出仲裁, 如果需要其它信息, 则可延长至320天。

在器械通过PMA流程审核批准前, FDA可安排检查制造商工厂是否符合QSR标准。如发现任何不合格之处, 必须妥善整改, 经FDA同意后即可获得上市批准。

分类策略

由此可见, 就时间和成本而言, 第I类、第II类和第III类器械的上市授权流程存在着明显差异。

分类的核心是器械的“预期用途”。如果在最初限制器械的预期用途, 以加快市场准入, 器械可能在较低的分类下获得上市批准, 然后将初期销售获得的收入用于支持其它申请, 促使器械被归入更高类别。

费用

2002年, 《医疗器械用户收费和现代化法》(MDUFMA)规定了医疗器械监管流程某些方面的用户收费。目前的费用(FDA2011财年)有:

- 厂商注册: 2179美元
- 510(k)申请: 4348美元
- 上市前申请(PMA):

236298美元

“小型企业”的510(k)费用可降低50%。年营业额低于1亿美元的美国国内公司和非美国机构均可

享受折扣。小型企业的PMA费用降低幅度更大, 仅为59075美元。登陆FDA网站, 可获取小型企业认证申请流程指南(<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/MedicalDeviceUserFeeandModernizationActMDUFMA/UCM220820.pdf>)。公司(营业额低于3亿美元)提交的第一份PMA申请可享受费用免除, 这对于生产高风险器械的新兴企业而言十分有用。

质量体系规范

在美国, 联邦法典第820部分(21CFR820)公布的QSR中详细规定

利用软件操作的器械在批准流程中将引起FDA的特别注意。尽管美国和欧盟对于软件设计和验证控制的要求相似, 但在美国上市批准或审批过程中软件文件的审查深度一般差异极大。

了医疗器械制造商的基本质量体系要求。QSR分为15个章节, 根据器械分类的不同, 全部或部分QSR要求为强制性的(豁免器械除外)。幸好QSR要求与ISO 13485标准中规定的欧盟要求类似, 但仍存在着重要的差异。

尽管拥有一套完全符合QSR和ENISO13485两组要求的QS是绝对可行的, 但在制定同时符合两组要求的体系时必须考虑到其差异。如果器械销售范围从一个主要市场延伸至另一个, 则应实施差异分析, 确定必须在QS中加入哪些内容, 使之同时符合两组要求。

软件

利用软件操作的器械在批准流程中将引起FDA的特别注意。尽管美国和欧盟对于软件设计和验证控制的要求相似, 但在美国上市批准或审批过程中软件文件的审查深度一般差异极大。

例如, 对于需要PMA或510(k)申请的第II类器械而言, FDA公布了两份文件, “医疗器械软件上市前申报指南”(www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089543.htm)和“软件验证一般准则: 行业和FDA工作人员最终指南”(<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegu>

[lationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085281.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085281.htm))。

两份文件说明了FDA有关软件设计和验证以及软件文档的要求, 在FDA审核过程中应提供上述内容。

在设计阶段未遵循上述指南的软件开发商将会发现, 即便该器械已经获得了CE标记, 可在欧盟销售, 大部分的软件风险分析、开发、确认和验证测试也需重新完成, 以满足FDA的要求。

后市场要求

FDA采用了特定的术语描述美国的上市后要求, 包括:

医疗器械报告(MDR): 将符合要求不良事件报告至FDA。

召回: 用于描述对不符合监管要求的器械进行“撤回或更正”。

更正: 不用撤回至其它地点对产品进行改装、调整、重贴标、销毁或检查(包括病人监控)。

撤回: 器械从使用地点撤回至其它地点进行维修、改装、调整、重贴标、销毁或检查。

忠告性通知: 通知客户需要采取上市后措施的建议。

如果需要报告不良事件或采取其它类型的上市后活动, 制造商必须在美国采取的措施在联邦法典中均有规定。主要的措施包括:

- 21 CFR第7部分: 召回
- 21 CFR第803部分: 医疗器械报告
- 21 CFR第806部分: 医疗器械; 更正和撤回报告

MDRs

美国的不良事件报告基本要求是当制造商知晓其某一上市器械可能导致或引起死亡或严重伤害, 或者已出现故障, 以及故障再次发生时制造商销售的器械或类似器械可能导致或引起死亡或严重伤害时, 需要报告。

此处的“知晓”意思是制造商的任一员工知晓任何信息来源的可报告事件。“故障”是器械不符合其性能规格或未达到预期性能。如果故障不会导致死亡或严重伤害, 则可以不报告。

制造商必须采用规定的格式填写报告(FDA 3500A表格), 明年或者以后在线报告可能会取代纸面系统。参见FDA医疗器械报

告指南(<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm094529.htm>)。

召回

在美国医疗器械上市后活动中使用“召回”这个词, 不仅仅是指产品撤回和返回制造地, 还包括现场和异地改装、调整、重贴标、检查或销毁。

21CFR第7部分提及了适用于所有FDA管理产品自愿召回的一般要求。21CFR第806部分则包括了特定器械的更正和撤回报告要求。例如, 如果采取措施降低器械引起的健康风险, 则制造商需要向FDA报告更正或撤回。

一旦FDA接到召回通知, 则将其分为第I、II或III类, 以表示召回产品带来的健康危害的相对程度, 第I类代表最高风险程度。FDA建议制造商制定召回策略并通知FDA, 解决下列召回要素:

召回深度: 根据危害程度和分销范围不同, 确定分销链中的召回范围。

公共警告: 公共警告的目的是提醒公众产品被召回意味着其对健康具有严重的危害。在采取其它方式仍不足以防止召回产品的使用时方可使用此方式。

有效性检查: 有效性检查的目的是确认全部收货人(在特定的召回深度下)已收到召回通知并已采取了适当的行动。

美国代理商

公司必须在第一款医疗器械进入

美国市场30天内, 指定一家美国代理商。

美国代理商必须来自美国, 负责协助FDA与非美国制造商之间的沟通, 应对关于该公司出口或即将出口至美国的产品的的问题, 并协助FDA安排对该公司进行质量体系检查。FDA不要求美国代理商按照医疗器械报告制度报告不良事件, 亦无需提交510(k)或PMA。

非美国制造商有时会误认为只有在美国境内的个人或机构(如美国代理商)方可提交510(k)和PMA。事实并非如此。任何国家的任何人都可提交510(k)和PMA。但制造商应小心确保以恰当的机构作为提交“所有者”, 一旦申请批准, 便无法更改。

总结

分类是了解新医疗器械在美国上市的成本和时间表等问题的关键, 第I类、第II类和第III类器械之间存在着显著差异。了解器械的预期用途会对上述差异产生何种影响是制定经济高效的监管策略的关键。如前所述, 对于想在美国销售器械的公司而言, FDA网站是一项宝贵的资源, 它可提供全面的指南和培训材料。■

Roger Gray 是 Donawa Lifescience-Consulting公司(www.donawa.com)质量和法规事务副总裁, 负责协助医疗技术客户获取欧盟和美国上市批准, 还负责管理公司的欧盟授权代表事务。在医疗器械行业拥有超过25年的经验, 并在医疗器械指令形成阶段参与了指令的制定。拥有机械工程理学学士学位。