

新法规体系下安徽省医疗器械技术审评工作现状调研

周冬, 张弦

(安徽省食品药品审评认证中心, 安徽 合肥 230051)

摘要:目的 探讨安徽省医疗器械产品注册现状、技术审评机构情况和存在问题,为加强和改进医疗器械产品技术审评工作提供合理化建议。方法 对安徽省新法规实施后的第二类医疗器械产品技术审评办件资料的特征、时间分布、产品类型分布、产品类别分布、注册申报问题分布进行统计学分析。结果与结论 省级技术审评机构应当通过强化集体讨论,完善技术审评制度,丰富审评员专业结构,加强对医疗器械企业的咨询服务,真正从源头上提升审评质量和效率,降低审评质量风险。

关键词: 医疗器械;技术审评;现状;建议

中图分类号:R954

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)05-0076-04

Investigation and Survey on Status of Technological Evaluation Process of Medical Apparatus and Instruments in Anhui Province Under the New Laws and Regulations

Zhou Dong, Zhang Xian

(Anhui Center for Food and Drug Evaluation & Certification, Hefei, Anhui, China 230051)

Abstract: Objective To investigate the status of medical apparatus and instruments registration, the situation of the technical evaluation institution and the existing problems, in order to provide reasonable suggestions for strengthening and improving the technical evaluation of medical apparatus and instruments in Anhui Province. **Methods** The characteristics, time distribution, product type, product category and registration declaration of the technological evaluation data of the class II medical apparatus and instruments were analyzed statistically after the implementation of new laws and regulations in Anhui Province. **Results and Conclusion** The provincial technical evaluation institution should improve quality and efficiency of the evaluation and reduce quality risk of the evaluation from the source by strengthening the collective discussion, perfecting the technical evaluation system, enriching the review professional structure and strengthening the consulting service of medical device companies.

Key words: medical apparatus and instruments; technical evaluation; status; suggestion

我国根据医疗器械产品的风险类别建立了分级审批体系,省级食品药品监管注册管理部门负责所辖范围内第二类医疗器械上市前审批。医疗器械技术审评是注册管理的重要技术支撑,技术审评主要依照法定程序,对拟上市医疗器械的安全性、有效性研究及其结果进行系统评价,提出是否准予注册的建议^[1]。技术审评意见是上市前行政审批的基础和依据,技术审评工作的科学性既保障了医疗器械上市后的安全和有效,也关系着医疗器械产业的发展。本调查中对2014年新版《医疗器械监督管理条例》《医疗器械注册管理办法》《体外诊断试剂注册管理办法》实施后,安徽省所有接收的医疗器械注册技术审评办件资料的特征、时间分布、产品类型分布、产品类别分布、注册申报问题分布进行统计学分析,并提出了加强和改进现有技术审评工作的合理化建议^[2]。

1 产品注册现状

1.1 2014年至2016年产品注册申报总量

2014年10月,新版《医疗器械监督管理条例》(以下简称《条例》)正式施行,进一步完善了产品注册类型和流程,生产许可和产品注册的顺序发生了变化。近年来,国家配套注册法规的持续出台,安徽省第二类医疗器械产品注册数量呈递增态势,申报数量逐年递增。特

别是2015年国家总局三类医疗器械注册收费细则的出台,以及企业受省级收费政策的影响,第二类医疗器械注册申报总量激增,当年增速为上年度的52%,详见图1。2015年和2016年拟上市注册量和许可变更注册量较2014年平均增幅为166%,详见图2。

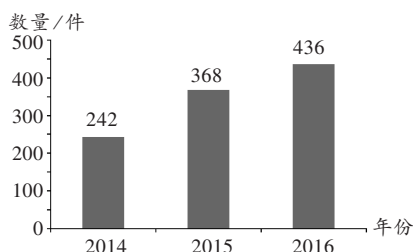


图1 2014年至2016年安徽省第二类医疗器械注册申报总量

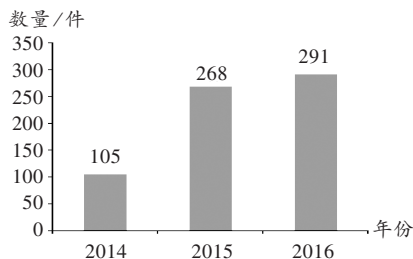


图2 2014年至2016年安徽省第二类医疗器械拟上市注册量和许可事项变更注册申报量

1.2 2015年至2016年产品注册完成总量

按照新版《条例》,将2015年至2016年注册完成量按医疗器械注册申报类型分为拟上市注册、延续注册和许可事项变更注册,并进行分类分析,结果见图3。可见,2015年拟上市注册完成量占当年全部注册量的22.1%,2016年上升至46.3%,年增长率接近110%。新法规执行后,许可变更注册完成量所占比例,2016年较2015年增长约67%。

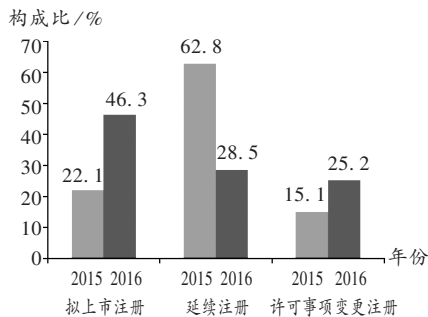


图3 2015年至2016年安徽省第二类医疗器械注册完成量分类年度构成比

1.3 全省医疗器械注册产品类型分布

按照2014年至2016年的拟上市注册产品完成数量的年度构成比,进一步将产品类型细分为无菌医疗器械、体外诊断试剂、定制式义齿、有源医疗器械及其他医疗器械,分类统计结果见图4。可见,2014年10月实施新注册法规后,2015年至2016年除了体外诊断试剂和定制式义齿,其他类别产品完成量占比都在逐年降低。无菌医疗器械和有源医疗器械完成量占比分别下降31.7%和24.2%。2016年体外诊断试剂完成量占比较上一年度增长52.2%。定制式义齿是唯一完成量占比逐年稳步增长的产品。

1.4 产品分类类别分布

为了解新法规实施后安徽省申报的医疗器械产品分类类别的分布,根据现行分类规则,对2015年至2016年完成的拟上市注册产品量占比按分类编码进行统计。可见,医用电子仪器设备、物理治疗及康复设备、临床检验分析仪器、口腔科材料、医用卫生材料及敷料

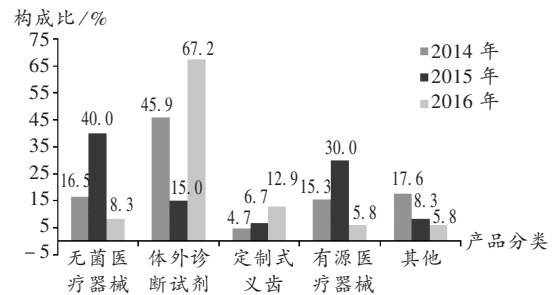


图4 2014年至2016年安徽省拟上市注册医疗器械产品分类年度构成比

和医用高分子材料及制品6类产品注册量占比约为85.2%,其中体外诊断试剂临床检验分析仪器占比约为63.1%。详见表1。

1.5 注册申报问题分布

2015年至2016年,安徽省共完成了301个拟上市医疗器械产品的注册技术审评。从审评情况来看,新法规实施后,医疗器械(体外诊断试剂)注册申报材料存在许多问题。为归纳总结注册申报过程中的高频次共性问题,按照医疗器械(体外诊断试剂)注册申报材料要求,分别将2015年至2016年非诊断类医疗器械和体外诊断试剂拟上市注册产品在补正资料过程中发现的问题进行频次分类统计。结果显示,除了侧重形式审查的3项资料申请表、证明性文件、符合性声明,以及必要时提供的主要原材料研究资料 and 主要生产工艺及反应体系的研究资料外,其他侧重技术性审查资料平均问题频次为医疗器械(非诊断类,51%)、体外诊断试剂(61%)。总体来看,医疗器械企业注册申报的整体质量不高。新注册法规实施后,企业对于一些新注册申报要求,出现问题的频次很高,如医疗器械(非诊断类)的医疗器械安全有效基本要求清单(70%)、研究资料(46%)、生产制造信息(68%)、产品技术要求(71%)、产品说明书和最小销售单元标签样稿(91%)。特别对于体外诊断试剂的分析性能评估资料和产品说明书,旧法规在注册申报时就已有明确要求,新法规实施后变化不大,但申报问题出现频次依然高(99%),说明企业对于法规的认识和理解一直不够准确,侧面反映出企业注册申报专员的专业水平

表1 2015年至2016年拟上市注册医疗器械分类类别占比(%)

产品分类编码	完成量占比	产品分类编码	完成量占比
6821 医用电子仪器设备	4.4	6815 注射穿刺器械	1.1
6826 物理治疗及康复设备	4.1	6820 普通诊察器械	1.1
6840 体外诊断试剂临床检验分析仪器	63.1	6822 医用光学器具、仪器及内窥镜设备	0.8
6863 口腔科材料	6.3	6830 医用X射线设备	0.8
6864 医用卫生材料及敷料	4.3	6854 手术室、急救室、诊断室设备及器具	1.1
6866 医用高分子材料及制品	3.0	6856 病房护理设备及器具	1.1
6801 基础外科手术器械	0.6	6857 消毒和灭菌设备及器具	1.5
6808 腹部外科手术器械	1.1	6858 医用冷疗、低温、冷藏设备及器具	0.8
6809 泌尿肛肠外科手术器械	0.6	6865 医用缝合材料及黏合剂	0.8
6810 矫正外科(骨科)手术器械	1.8	6870 软件	1.6

较低。详见图5和图6。

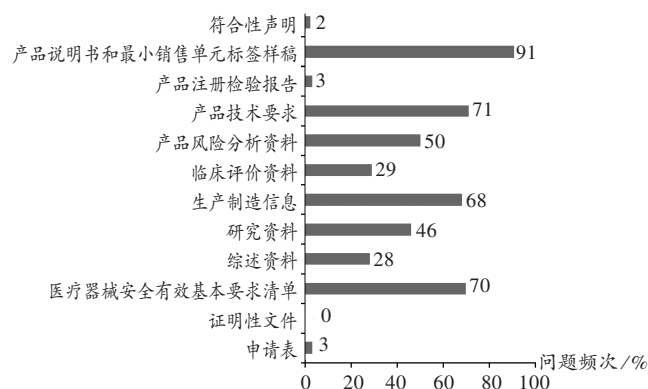


图5 2015年至2016年拟上市注册医疗器械产品(非诊断类)

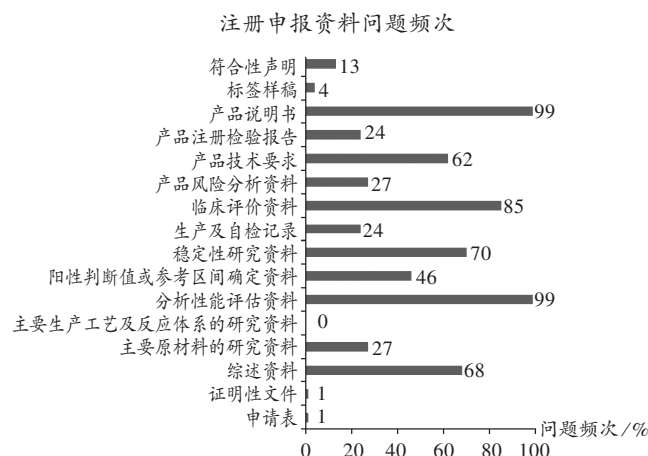


图6 2015年至2016年拟上市注册体外诊断试剂注册申报资料问题频次

2 技术审评机构现状

安徽省食品药品审评认证中心是省局直属的公益一类事业单位,作为技术支撑单位,承担着省局委托的第二类医疗器械行政审批前的注册技术审评工作。截至2016年底,中心内设医疗器械审评与检查部从事器械审评工作的人数共7人,其中分管主任1人,部门在编人员5人,外聘人员1人;本科3人,硕士4人;药学专业3人,临床医学专业1人,生物技术专业1人,电子信息专业2人;高级职称1人,中级职称3人,初级职称2人,无职称1人。

3 技术审评工作现状和存在的问题

3.1 产业规模小,发展不均衡

据统计,截至2016年底,安徽省医疗器械生产企业共有332家。其中第二类医疗器械生产企业198家,第三类医疗器械生产企业26家。拥有有效期内医疗器械注册证共855个,其中第二类医疗器械注册证791个,第三类医疗器械注册证64个,医疗器械产业整体规模较小。目前,全省生产企业主要集中在口腔科材料(占24%)、物理治疗及康复设备(占25%)等小规模、低附加值企业。体外诊断试剂作为全省医疗器械产业的重要分支,虽然生产企业数量只有19家(约占10%),但新

法规实施前,体外诊断试剂产品平均申报注册数量占全省拟上市注册申报数量的45%,新法规实施后上升至65%,说明目前该类产品的市场前景看好,临床使用量大。其中相当比例的产品都是普通生化检测试剂,产品已十分成熟,技术含量偏低,因此并未就此提升体外诊断试剂产品的技术附加值。近年来,受招商引资政策及科研院所产学研成果转化步伐加快的影响,省内出现了一些科技含量较高的新产品,注册申报量也逐渐增加,但新产品占比偏低,医疗器械产业整体创新动力不足,主要还是以仿制为主。如全省定制式义齿生产企业数量为45家,但产品品种主要集中在低技术、低附加值的非贵金属类产品,占据的多是义齿制作领域的低端市场。总体来看,全省医疗器械生产企业低水平重复偏多,创新、高端的医疗器械产业成果转化较少,缺乏具有区域特色和优势的产品。

3.2 企业法规意识淡薄,政策敏感性差

《医疗器械注册管理办法》《体外诊断试剂注册管理办法》规定:医疗器械注册证有效期届满需要延续注册的,注册人应当在医疗器械注册证有效期届满6个月前,向食品药品监督管理部门申请延续注册。但医疗器械生产企业法规意识不强,对新法规引发的政策变化不能及时应对,延续注册错过申报期限,只能按拟上市注册申报,增加了技术审评部门的工作量和企业注册申报成本,制约了企业的生存和发展。以定制式义齿生产企业为例,近2年申报的拟上市注册产品一半以上是延续注册超期申报造成的。全省多数医疗器械(非诊断类)产品都是按“列入《免于进行临床试验的医疗器械目录》产品的临床评价要求”提交的临床评价资料,按规定需要提供与已上市同类产品的对比资料,原本企业在设计开发策划阶段就应完成,但多数企业在注册申报时都不能提供详实的对比资料,反映出企业的设计开发过程不完整、流于形式。从质量管理体系角度分析,企业的设计开发环节未能做到有效运行并持续改进。2016年,无菌医疗器械和有源医疗器械拟上市注册量较上一年度下降幅度均超过50%。分析认为,无菌医疗器械的市场竞争激烈,低附加值、低水平重复产品多,除非具备极佳的市场空间,否则企业不会轻易投入资金用于新产品的开发、研制和注册上市。

鉴于YY0505-2012等涉及电磁兼容的相关强制性标准实施,医疗设备类产品在申报各类注册时必须提交符合电磁兼容标准的检测报告。由于检测时多数涉及产品性能的技术整改,因此延长了产品的注册检验周期,从而耽误了注册进程,延缓了产品上市进度。此外,2016年6月1日,新版《医疗器械临床试验质量管理规范》正式实施,进一步规范和细化了医疗器械临床试验的要求,同时增加了需要进行临床试验的医疗器械产品

上市的难度,影响了部分新产品注册申报的数量。

3.3 技术审评人员专业分布与工作不相适应

医疗器械审评检查部现有专职审评人员6人,根据2016年9月12日发布的《食品药品监督管理总局办公厅关于开展省级医疗器械审评审批能力考核评估工作的通知》中要求“年均申报(首次注册、许可事项变更)注册数每40件,应当配备1名专职审评员”。按照2015年至2016年安徽省拟上市注册和许可事项变更注册完成总量,每名审评员年均工作量40余件,人员配备基本上能够满足审评工作需要。但我省审评人员专业分布不均衡,未能覆盖医疗器械产品所涉及的主要学科专业,药学和生物类专业人员扎堆,高分子材料、电子科学与技术、临床医学和医学技术类专业人才紧缺。因此,审评人员只能边学边干、积累经验,审评工作探索出一些适合本省实际的工作思路和方法,但由于专业的限制,对于一些跨学科产品的审查能力提升缓慢,技术审查效率较低,客观上制约了医疗器械产业发展进程。通过与国家总局、发达省(市)审评机构人员的沟通、交流,本省的技术审评工作任重道远。

4 加强技术审评工作的建议

4.1 强化集体讨论,完善技术审评制度

对于医疗器械技术审评模式,必须坚持问题导向,以保障安全、有效为目标。一是打破“单一主审制”,强化集体决策,降低个人自由裁量权,从源头控制审评风险。针对在本省首次申报的,涉及重大注册变更、审评要求不明确,以及审评尺度难以把握的医疗器械,建议施行“集体讨论决定”方式,从防控技术审评质量风险角度来看,无论是发布补正资料通知书,还是形成注册技术审评报告,都提升了主审岗的审评质量。二是建立技术审评信息数据库。数据库能筛选、分析历史同类产品的审评数据,明确同类产品的审评要点和审评尺度,增强同类产品审评的一致性,降低审评差错,提升审评效率。三是尝试开展适合我省实际的“模块化审评”,对于无菌医疗器械的灭菌确认,与人体接触材料的生物相容性评价,以及医疗器械软件研究资料的技术审评,指定专人负责模块审评,既能确保审查模块的标准化、一致性的审评要求,又能强化“集体讨论决定”的效果,起到“1+1>2”的效果,提速增效,力促全省医疗器械产业发展。

4.2 丰富审评人员专业结构,提升专业水平

专业化的审评队伍是完善技术审评体系的重要保障。审评人员数量的合理配备与否,很大程度上决定了技术审评质量的优劣。此外,审评人员对产品涉及专业背景知识的了解程度,直接影响着技术审评的质量。医疗器械涉及专业繁杂、学科面广,每一学科都设置专职审评员不符合实际。就安徽省目前的审评人员结构分析,建议增加高分子材料学、电子信息工程、生物医学工

程等理工科和临床医学类专业人员,同时确保有源医疗器械、无源医疗器械和体外诊断试剂的主审岗各设置2名专职审评员(A角、B角)。鼓励审评人员参与到产品的注册质量管理体系核查中去,将技术审评工作深入到研制、生产现场,通过这种“核查+审评”的模式,真正加强了审评员对产品工艺、性能和质量风险的认识,做到理论与实际的有效结合。对于创新产品,审评人员要充分利用专家审评会审和函审的形式,一方面提高了自身审评水平,另一方面也用制度手段化解了审评质量风险,防止产品“带病上市”。

4.3 加强对医疗器械企业的咨询服务工作,提升申报水平

行政相对人的法规意识和素质高低,决定了医疗器械企业整体水平是否能步入良性发展轨道。新法规实施以来,全省医疗器械注册申报资料问题出现频次高达56%,故建议在开展日常咨询接待工作基础上,强化对行政相对人的培训、沟通和答疑。对于正在申报或即将申报产品注册的医疗器械企业,每月利用咨询接待日时间,结合现阶段申报产品情况,组织审评人员对注册申报中遇到的问题,对企业组织开展小范围、有针对性的培训和集中答疑,一方面引导企业在产品设计开发、检验和临床评价过程中严格遵循法规要求,促进企业产品研发开发科学严谨、技术文件科学规范;另一方面也切实从“服务+监管”角度改进企业的注册申报水平,引导企业少走弯路,降低注册申报成本,提升审评效率。

5 结语

随着《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度意见》^[1]的落地实施,审评审批制度改革将逐步建立以审评为核心、检查检验为支撑的技术审评体系,优化审评审批程序,不断提高医疗器械审评审批质量和效率,保障公众用械安全有效,推动医疗器械产业良性发展。技术审评是注册管理的关键控制环节,也是医疗器械产品注册质量风险要素之一^[4]。作为省级技术审评机构,应当通过强化集体讨论,完善技术审评制度,丰富审评员专业结构,加强对医疗器械企业的咨询服务,真正从源头上提升审评效率和质量,降低审评质量风险。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 医疗器械注册管理办法[Z]. 国家食品药品监督管理总局令第4号,2014.
- [2] 张慧. 2011年安徽省药品零售企业GSP认证缺陷项目统计分析和建议[J]. 安徽医药,2013,17(1): 176-178.
- [3] 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度意见(国发[2015]44号)[EB/OL]. (2015-8-9)[2017-11-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0056/126821.html>.
- [4] 周冬,张弦,杨士友. 医疗器械技术审评质量风险分析与控制[J]. 中国药业,2016,25(2): 13-16.

(收稿日期:2017-11-28)