

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)06-0004-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.06.002



中美医疗器械上市后监管模式对比

郭艳¹, 庆凌², 关怀²

(1. 河南省医疗器械检验所, 河南 郑州 450018; 2. 河南省药品监督管理局, 河南 郑州 450014)

摘要:目的 促进提升我国医疗器械上市后监管水平。方法 介绍美国医疗器械监管的基本情况(组织机构、法律法规和分类管理)、医疗器械上市后的监管机制,并比较中美两国医疗器械上市后监管模式的差异。结果与结论 两国医疗器械上市后监管制度主要在监督抽检、技术支持(检验检测)、质量体系监督检查、不良事件监测、行政手段等方面存在差异。建议加强企业主体责任意识引导,建立医疗器械信息数据库系统,为监管提供评估基础和信息导向,以进一步提升我国医疗器械上市后的监管水平。

关键词: 中国; 美国; 医疗器械; 上市后监管; 药品监管

Comparison of Post-Marketing Supervision Models of Medical Devices Between China and the United States

GUO Yan¹, QING Ling², GUAN Huai²

(1. Henan Institute of Medical Device Inspections, Zhengzhou, Henan, China 450018; 2. Henan Medical Products Administration, Zhengzhou, Henan, China 450014)

Abstract: Objective To promote the post-marketing supervision level of medical devices in China. **Methods** The basic situation of medical device supervision (organization, laws and regulations, and classified management), and the post-marketing supervision mechanism of medical devices in the United States were introduced, and the difference in post-marketing models of medical devices between China and the United States were compared. **Results and Conclusion** The post-marketing supervision systems of medical devices in the two countries are different mainly in the aspects of supervision and sampling, technical support (inspection and detection), quality system supervision and inspection, adverse event monitoring, administrative means, etc. It is suggested to strengthen and guide the sense of corporate responsibility, and establish the medical device information database system to provide the evaluation basis and information guidance for the supervision, so as to further improve the post-marketing supervision level of medical devices in China.

Key words: China; the United States; medical devices; post-marketing supervision; drug administration

随着医疗技术水平的日益提高,医疗器械技术创新更迭,行业发展迅猛。中美两国在医疗器械上市前准入及上市后监管模式上同中存异。本研究中比较了两国医疗器械上市后的监管模式,旨在为我国医疗器械上市后的监管提供新思路。现报道如下。

1 美国医疗器械监管概况

1.1 组织机构

美国食品和药物管理局(FDA)隶属美国卫生及公共服务部(HHS),是美国唯一的医疗器械管理(行政)机构,其基本职责是帮助安全有效的产品尽快上市,并继续监测其上市后的安全性,以促进和保护公众健康。FDA由生物制剂评估研究中心(CBER)、设备与放射健康中心(CDRH)、药物评价研究中心(CDER)、食品安全与应用营养中心(CFSAN)、烟草制品中心(CTP)、兽医中心(CVM)、国家毒理学研究中心(NCTR)、法规事务办公室(ORA)和业务厅(OO)组成^[1],医疗器械上市后的监督管理工作主要由CDRH负责。

根据FDA医疗器械风险管理的流程,CDRH通过制

订并实施上市前审批和上市后监测计划,使医疗器械从设计、上市使用到更新换代,形成了一个能维护公众健康安全的全链条系统。主要职责:保护公共卫生安全和促进公共卫生水平提升;确保患者和提供者能及时、持续地获得安全、有效和高质量的医疗设备产品;为患者及护理人员提供有关医疗设备的科学信息;推进监管科学,为行业提供可预测的、一致的、透明和高效的监管途径,并确保消费者对美国在售医疗器械的信心,促进医疗器械创新。下设机构:中心主任办公室(OCD)、产品评估与质量办公室(OPEQ)、管理办公室(OM)、科学与工程实验办公室(SEL)、交流与教育办公室(OCE)、政策办公室(OP)、战略伙伴关系和技术创新办公室(OSPT)^[2]。

1.2 相关法规

1938年,美国国会通过了世界上首部医疗器械法规——《联邦食品药品和化妆品法案》,但仅对医疗器械作了简单规定^[3]。1976年,美国国会正式通过了《医疗器械修正案》,确立了由政府行政部门负责医疗器械

监管的原则,这也是国际上首个有关医疗器械监管的国家立法^[3]。1990年通过的《医疗器械安全法案》新增许多上市后监管内容^[3]。《联邦法规汇编》(CFR)是美国联邦政府执行机构在《联邦公报》中发表与公布的一般性和永久性法律法规汇编,具有普遍适用性和法律效应。FDA依据法律制订了大量的技术法规,汇编于《联邦法规汇编》第21篇的第800~900部分^[3]。

1.3 医疗器械管理分类

根据风险等级、上市前安全性和有效性的评估需求及管理程度,FDA将医疗器械分3类管理。Ⅰ类,大多数风险较低,仅需进行普通管理,如听诊器、压舌板等;Ⅱ类,实行普通管理+特殊管理,如CT等;Ⅲ类,一般为风险较高、危害较大或属于维持生命的产品,如人工心脏瓣膜、心脏起搏器、人工晶体等,三者分别约占全部医疗器械的30%,62%,8%^[4]。

2 美国医疗器械上市后的监管机制

2.1 上市后监测体系^[5]

2.1.1 上市后安全性问题识别

不良事件报告制度:1984年建立了医疗设备上报系统;1997年底建立了医疗器械不良事件数据库(MAUDE),并向公众开放(其特点见表1),适用于使用者和医疗器械制造商的医疗器械报告制度开始生效。自此,国外医疗器械制造商也必须遵守FDA医疗器械

报告制度。

安全监测网络:FDA建立了严密的医疗器械安全监测网络,目前对外公布的监测数据库有10个,其中法规数据库(SD)、产品类别标识数据库(PCI)、器械唯一标识数据库(UDI)和产品全生命周期数据库(TPLC)等应用较广泛。不同的数据库在不同角度和方面记录了基本信息、不良反应、全生命周期信息,为医疗器械监测提供了庞大的数据基础,提高了监测决策效率。

2.1.2 上市后安全性问题评估

主要包括内部数据分析、补充数据分析、批准后研究、问题评估和“522上市后监测研究”。其中“522上市后监测研究”是由《联邦食品药品和化妆品法案》第522章节授权FDA对部分Ⅱ类、Ⅲ类医疗器械实施强制性上市后监测的行为,由生产企业主动、系统、科学、有效地收集已上市医疗器械的数据,并对数据及其他信息进行分析 and 判断,预测不良事件的实际发生率,属预防性监测。生产企业首先应提供相应的研究计划提交FDA审批,以确定研究计划的可行性,还应向FDA提交上市后监管的中期和最终报告。

《联邦食品药品和化妆品法案》规定,满足下列条件之一的医疗器械(Ⅱ类、Ⅲ类)均需进行“522上市后监测研究”:1)该器械的不良反应可能造成严重的不良健康后果;2)该器械预计在儿童群体中有重要用途;

表1 中美医疗器械上市后监管模式对比

Tab.1 Comparison of post-marketing supervision models of medical devices between China and the United States

项目	美国	中国
监督抽检	FDA不对企业进行上市后抽检,仅在GMP检查中进行实验室有关的GMP检查工作,并在必要时抽取样品	企业须严格按照注册或备案的产品技术要求进行生产,保证出厂的医疗器械符合强制性标准和技术要求。监管部门每年按计划进行国家级、省级和地市级医疗器械监督抽检;根据不同监管需求安排监督抽检、有因抽检、专项抽检及风险监测等
技术支持(检验检测)	责任主体在医疗器械生产企业,由其实验室完成检测工作及检测数据上报	由医疗器械国家级检验检测中心和各省(自治区、直辖市)医疗器械检验所构成医疗器械质量抽查检验的技术支撑机构,根据年度国家级和省级监督抽检计划安排,承担上市后医疗器械的质量检验工作。各检验机构在对上市后医疗器械的监管中发挥了重要作用,通过提供不合格数据信息,成为执法部门行政处罚的依据,督促生产企业高度重视产品质量的把关
质量体系监督	由FDA派出机构对生产企业进行日常监督检查。对于Ⅰ类医疗器械,每4年检查1次质量体系;对于Ⅱ类、Ⅲ类医疗器械,每2年检查1次。若有不良事件或其他报告,可随时检查	质量体系检查由国家和省级药品监督管理部门负责生产环节,地市和县级市场监督管理部门负责经营和使用环节;现场检查工作有规可循,对产品的原材料、生产过程、成品质量逐层进行检查,保证产品符合医疗器械产品技术要求;加大对高风险医疗器械监管力度,启动对医疗器械企业的飞行检查,扩大对境外生产企业检查规模
不良事件监测	系统建立起步较早,1997年底建立了MAUDE并向公众开放。目前,MAUDE数据内容较丰富,为国际医疗器械不良事件报告系统中数据完整性、有效性、可追溯性均较高的数据库。但也有漏报、误报、缺乏时效性等明显缺陷	现行系统自2012年运行至今,报告数量持续增长,信息可利用度不断提升,但与国外系统相比,来自企业的报告比例小,有效信息不足,报告质量有待提高;追溯制度不完整,无法全面了解产品使用后的效果和不良事件
行政手段	1)召回,FDA有完善的召回制度及召回数据库,由FDA要求企业对违规产品进行撤回或更正。召回级别包括一级、二级和三级。当发现违规产品时,大部分制造商会自愿启动召回程序。如制造商拒绝召回,FDA实施强制召回。2)行政处罚,由FDA实施,包括发警告信、扣押产品、对违法企业提起诉讼、强制召回产品等	1)召回,根据已发布的《医疗器械召回管理办法》 ^[8] ,分为主动召回和责令召回。目前缺乏完整并运行有效的配套追踪体系,导致存在监管人员执行不到位等问题。2)行政处罚,对违反修订《医疗器械监督管理条例》 ^[7] 的医疗器械生产企业、经营使用企业,根据案由和情节采取相应行政措施,主要有责令改正、给予警告、责令停止生产、没收违法所得、罚款、吊销医疗器械生产许可证、吊销医疗器械注册证、责令停止经营、吊销医疗器械经营许可证等;构成犯罪的,依法追究刑事责任

3)预计该器械将植入体内1年以上;4)该器械旨在为用户提供维持生命或支持生命的设备。FDA据此将预防性的风险防控放在重要位置,利用各种数据识别器械生命周期的每一个潜在风险,从而提前防范,保证了监测研究的严谨性、科学性、合理性和有效性^[6]。

2.1.3 上市后安全性问题反馈

用于上市后风险管理和交流,分为2个关键性步骤——风险交流和强制性措施。风险交流通过与器械使用者和公众互动交流实现,目的是使公众认识到可能的健康危害和需关注的安全性问题;强制性措施是基于上市后的风险识别与评价结果,通过行政或司法方式确保企业执行FDA相关法律法规的措施,目的是使企业意识到上市后存在的潜在风险。

2.2 质量体系监督检查

检查周期见表1。一旦发现违反规定,处理方式包括立即改正、重罚、吊销许可证。FDA通过长期的培训实践和相对稳定的工作岗位,培养起一支专业精通、综合素质较高且庞大(人数超过1 900人)的专职检查员队伍,平均每年约4个月出差检查,保证在FDA监管下的产品符合相应的公众健康法律和规章。

2.3 行政手段

FDA严密监控医疗器械上市后的状况,一旦发现违反法律,出现不良反应或抽检发现质量问题产品的,FDA会督促企业自动纠正或召回市场上的问题产品。召回是对违反FDA法律法规的产品进行清除或修正的有效方法,是制造商和销售商履行职责,保护公众健康不受存在风险的产品或缺陷产品影响的一种行为,也是FDA行政行为的一种备选方法。如制造商和销售商不能或不愿自动纠正其产品问题,FDA便予合法制裁,即行政处罚。FDA可通过法庭的支持迫使企业召回有问题的产品并予以查封和销毁,在有正当理由和证据的情况下,可同时行使犯罪调查与处罚,确保上市后医疗器械产品的安全性。

3 中美医疗器械上市后监管模式对比

虽然我国医疗器械监管体系是在学习、借鉴美国FDA法规体系的基础上不断发展起来的,但在对医疗器械的监管模式和方式上仍有所不同。在此,从监督抽检、技术支撑(检验检测)、质量体系监督检查、不良事件监测、行政手段等方面对两国医疗器械上市后监管体系进行了对比介绍,详见表1^[7-8]。

4 对我国医疗器械监管工作的启发

4.1 积极引导企业主体责任意识

FDA的法规机制和监测体系在多个方面体现了“企业才是安全风险责任主体”的观念。如在FDA质量管理体系对厂房设施和环境的要求中,FDA把对环境的控制类型和决定权留给了制造商,由后者根据产品

类型和特点来决定控制项目和监测频次。因为FDA认为,制造商最了解自己的产品,理应对产品的风险控制拥有一定权力,故为其预留了较大的自我管理空间^[9]。且制造商同时承担着保障公众安全的社会责任。提示我国考虑是否应通过积极引导企业自身主体责任意识,从而提高企业全过程风险管理意识。

4.2 建立信息数据库系统,助力及指导监管

从监测机制来看,我国现行不良事件监测系统虽取得了很大成绩,但与国外同类系统相比,来自企业的报告比例小,有效信息不足,报告的质量有待提高;追溯制度不到位,无法全面了解产品使用后的效果和不良事件。从召回机制来看,监管人员执行召回不到位的问题,其实也可归因于缺乏完整并运行有效的追踪体系。

美国医疗器械上市后监管机制一个重要特点,是通过对医疗器械上市后安全性问题的识别、评估和反馈进行的。为此,美国建立了功能相对完善的医疗器械信息资源体系,主要包括法规数据库、产品类别标识数据库、器械标识唯一数据库等^[10]。这些数据信息系统的互联互通和有效运行,有利于各方对监管政策进行更深入全面解读,使沟通更加高效,也使监管活动更加公开、公正和科学。

近年来,我国建立了医疗器械注册、评审、标准、分类、不良反应、唯一标识等多个信息平台,但多处于起步阶段,尤其是产品分类和唯一标识方面,数据信息量小而散,且各个数据库相互独立,即使在系统内部也不公开,难以满足监管对数据信息的要求。如监督抽检作为上市后监管的一个重要手段,在其过程中使用的医疗器械产品技术要求由生产企业提供,建议单独建立相应要求并在全中国范围内推行。这样不仅有利于简化抽样流程,且能有效避免检验机构使用虚假技术资料的情况。建议重视对数据库系统的建设,并在完善各数据库基础上实现互联互通,建成整体性、公开化、大的数据信息平台,为实现医疗器械监管的高效性和科学性提供有效的数据支撑,从而发挥数据库巨大的基础性作用。

参考文献

- [1] FDA. FDA Organization Charts[EB/OL]. (2020-01-17)[2022-05-18]. <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/fda-organization-charts>.
- [2] FDA. Center for Devices and Radiological Health[EB/OL]. (2022-02-03)[2022-05-18]. <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-devices-and-radiological-health>.
- [3] 马艳彬,李菲,李竹,等.中美医疗器械再评价的比較分析[J].中国执业药师,2010,7(11):32-35.
- [4] 张冬娟.美国和欧盟的医疗器械监管[J].中国信息界:e医疗,2012(7):30-31.
- [5] 沈翀译.美国FDA医疗器械放射和健康中心(CDRH)医疗器