

# Adverse Event Monitoring and Reevaluation of Compliance Management for Medical Device Listing License Holders

Hui Xu Rui Kang

Jiangsu Manxiu (Suzhou) Law Firm, Suzhou, Jiangsu, 215000, China

## Abstract

At present, medical device marketing authorization holders, who are the main responsibility for core safety, are not able to perform their duties in accordance with the regulations, and they lack the necessary attention to the monitoring of adverse events. There is still a misunderstanding of adverse event monitoring and a misjudgment of the scope of adverse events in the industry. With the continuous improvement of the whole life cycle responsibility system and the related regulatory policy orientation of the listed licensee, the licensee must pay attention to the adverse event monitoring compliance, or else there will be regulatory risks that cannot be addressed. On July 28, 2020, the State Drug Administration of the People's Republic of China issued the *Opinions on Further Strengthening the Monitoring and Evaluation System and Capacity Building for Adverse Drug Reactions* (SFDA [2020] No. 20), which provides systematic advice on further strengthening the monitoring and evaluation system and capacity building for adverse drug reactions, emphasizing guidance and urging holders to implement their main responsibilities for drug safety. In accordance with the requirements of the *Regulations on the Supervision and Administration of Medical Devices* and the *Measures for the Monitoring and Re-evaluation of Adverse Events of Medical Devices* (hereinafter referred to as "the Measures"), the holder of a medical device listing permit (hereinafter referred to as the holder) shall have the ability to ensure the safety and effectiveness of medical devices in terms of quality management and corresponding responsibility, establish a medical device adverse event monitoring system, and provide the medical device adverse event monitoring technical institutions (hereinafter referred to as the monitoring body) to report medical device adverse events directly. The business enterprise and medical device user unit authorized by the holder to sell shall report the medical device adverse event to the holder and the monitoring body.

## Keywords

medical equipment; monitoring; evaluation

# 医疗器械上市许可持有人不良事件监测和再评价合规管理

许慧 康瑞

江苏漫修(苏州)律师事务所, 中国·江苏苏州 215000

## 摘要

目前,作为核心安全主体责任人的医疗器械上市许可持有人并未能重视依规履职,对不良事件监测缺乏必要的重视。业界尚存在对不良事件监测的认识误区,存在对不良事件范围的误判。随着上市许可持有人全生命周期责任体系的不断完善和相关监管政策导向,许可持有人对不良事件监测合规必须引起重视,否则将出现无法应对的监管风险。2020年7月28日,中华人民共和国国家药品监督管理局出台了《关于进一步加强药品不良反应监测评价体系和能力建设意见》(国药监药管〔2020〕20号),对进一步加强药品不良反应监测评价体系和能力建设提出系统化的意见,强调指导和督促持有人落实药品安全主体责任。按照《医疗器械监督管理条例》和《医疗器械不良事件监测和再评价管理办法》(以下简称《办法》)的要求,医疗器械上市许可持有人(以下简称持有人)应当具有保证医疗器械安全有效的质量管理能力和相应责任能力,建立医疗器械不良事件监测体系,向医疗器械不良事件监测技术机构(以下简称监测机构)直接报告医疗器械不良事件。由持有人授权销售的企业、医疗器械使用单位应当向持有人和监测机构报告医疗器械不良事件。

## 关键词

医疗器械; 监测; 评价

## 1 目前中国医疗器械不良事件监测主体履职情况分析

### 1.1 未重视依规履职

作为核心安全主体责任人的医疗器械上市许可持有人并未重视依规履职。从相关规范的体系来看,医疗器械上市

许可持有人应该是建立医疗器械不良事件监测体系并直接报告医疗器械不良事件的核心主体,这也是落实上市许可持有人对医疗器械全生命周期责任的重要环节。但是根据历年发布的《国家医疗器械不良事件监测年度报告》(如表1所示)可以发现上市许可持有人在不良事件监测工作中的报告

数量与其第一责任人的地位明显不相匹配,履行职责的自觉性有待提升,同时这也说明上市许可持有人目前阶段未能感受到关于不良事件监测的合规风险压力,所以未给予必要的重视<sup>[1]</sup>。

表1 国家医疗器械不良事件监测年度报告汇总分析(2016-2019)

报告项目	单位/类别	2016年度	2017年度	2018年度	2019年度	备注
注册基层用户数量比例	生产企业	4.50%	4.70%	5.02%	6.16%	2019年修改为注册人
	经营企业	49.90%	50.79%	52.06%	55.89%	
	使用单位	45.60%	44.51%	42.92%	37.94%	
报告来源比例	生产企业	1.90%	2.30%	2.66%	2.17%	2019年修改为注册人
	经营企业	13.90%	10.83%	9.42%	7.53%	
	使用单位	84.20%	86.83%	87.88%	90.27%	
	个人或其他	0.06%	0.03%	0.04%	0.03%	口径引入其他2016区别于报告
报告对应器械类别比例	三类器械	41.50%	40.99%	40.48%	36.88%	
	二类器械	42.20%	48.16%	51.37%	42.61%	
	一类器械	11.00%	6.79%	3.75%	5.89%	
	未注明类别	5.30%	4.05%	4.40%	14.63%	
报告总体数量		353240	376157	406974	396345	

## 1.2 信息反馈存在差异

随着上市许可持有人全生命周期责任体系的不断完善和相关监管政策导向,许可持有人对不良事件监测合规必须引起重视,否则将出现无法应对的监管风险。

从总体的报告来源分析,并非不良事件不存在或者许可持有人无从获取相关信息。根据相关管理规范,每家许可持有人的质量管理体系中的重要一个部分就是构建不良事件监测体系,而使用单位当然是其最为主要的监控方向。面临使用单位注册用户比例逐年下降但是报告数量比例逐年上升的趋势,可以得出的一个明确的结论就是许可持有人对于不良事件的报告无法匹配于使用单位的反馈信息。虽然目前鲜见直接以不良事件报告为基础的监管反向核查以查证许可持有人是否履行了相关义务,但随着监管体系的不断完善和措施的加强,许可持有人应尽快重视不良事件监测合规问题,以有效规避合规风险。

## 1.3 来自业界的误判

业界尚存在对不良事件监测的认识误区,存在对不良事件范围的误判。《办法》已经明确:医疗器械不良事件是指已上市的医疗器械,在正常使用情况下发生的,导致或者可能导致人体伤害的各种有害事件。医疗器械不良事件监测,是指对医疗器械不良事件的收集、报告、调查、分析、评价和控制的过程。《办法》第17条规定,报告医疗器械不良事件应当遵循可疑即报的原则,即怀疑某事件为医疗器械不良事件时,均可以作为医疗器械不良事件进行报告。也就是说不良事件监测的原则是可疑即报,并非需要才进行不良事件报告。同时不良事件报告不能作为医疗纠纷、医疗诉讼和处理医疗器械质量事故的依据。根据《办法》第78条,医疗器械不良事件报告的内容、风险分析评价报告和统计资料等是加强医疗器械监督管理、指导合理用械的依据,不作为医疗纠纷、医疗诉讼和处理医疗器械质量事故的依据。对于属于医疗事故或者医疗器械质量问题的,应当按照相关法规的要求另行处理。但目前事件中反馈的情况来看,认知上的误区是客观存在的。

## 2 上市许可持有人关于不良事件监测的合规风险

笔者根据《医疗器械监督管理条例》和《办法》等规范,对于医疗器械上市许可持有人对于不良事件监测的合规风险进行了系统的梳理(如表2所示),相关企业必须充分重视相关风险。

## 3 医疗器械上市许可持有人的不良事件报告和再评价合规风险的应对建议

### 3.1 密切关注

企业必须紧密关注政策调整以及行政执法尺度的最新趋势。目前因为执法层面尚未对上市许可持有人的不良事件报告和再评价合规义务的履行情况以及违规行为进行严苛的调查,所以很多企业都没有给予应有的重视,相应的管理和应对体系都仅仅是建立在制度层面而未能落到实处,或者在执行过程中出于种种考虑回避了相关问题,但随着上市许可持有人责任体系的不断完善,以及行政执法政策的趋严,企业需要尽早完善相关合规工作,避免出现问题时仓促应对。

### 3.2 健全体系

企业要进一步完善不良事件报告和再评价管理体系,保证完全符合合规管理要求。如上所言,很多企业的相关制度

表 2 不良事件监测的合规风险

序号	类别	合规义务	合规义务依据(除注明外,均援引《办法》)
1	按照要求建立和实施不良事件监测和再评价制度体系	按照规定建立医疗器械不良事件监测和再评价工作制度	1.《医疗器械监督管理条例》第47条1款: 2.《办法》第3条1款、第14条、第15条、第21条
2		按照要求配备与其产品相适应的机构和人员从事医疗器械不良事件监测相关工作	第14条
3		按要求注册为医疗器械不良事件监测信息系统用户	第19条
4		主动维护用户信息,或者未持续跟踪和处理监测信息	第20条
5		按要求公布联系方式、主动收集不良事件信息	第14条(三)、第20条
6	按照要求开展不良事件监测和再评价	按照规定要求和年限保存不良事件监测记录	第22条
7		根据不良事件情况采取相应控制措施并向社会公布	第14条(四)、第48条、第51条2款
8		按照要求撰写、提交或者留存上市后定期风险评价报告	第14条(五)、第38条、第39条
9		按照要求报告境外医疗器械不良事件和境外控制措施	第53条
10		按照要求提交创新医疗器械产品分析评价汇总报告	第47条
11		按照要求开展医疗器械重点监测	第45条
12		主动收集并按照时限要求报告医疗器械不良事件	第25条、第27条、第31条、第32条
13	禁止性合规义务	按照时限要求报告评价结果或者提交群体医疗器械不良事件调查报告	第29条
14		不得进行瞒报、漏报、虚假报告	第17条、第18条
15		不得拒绝配合药品监督管理部门和监测机构开展医疗器械不良事件相关调查和采取控制措施	1.《医疗器械监督管理条例》第50条、第52条 2.第14条(七)、第3条2款
16		按照要求开展再评价、不得隐匿再评价结果、应当提出注销申请应及时提交	第14条、第55条、第56条、第57条、第58条、第59条、第62条
17		药监部门应当对持有人开展重点检查和可以要求停产整改,必要时采取停止产品销售的控制措施的情形	第67条、第68条1款

都停留在纸面,不能有效运行,一方面固然是企业的原始动因试图回避,但如果针对已经出现的问题不能给出有效的合规应对,仅仅存在相应的规范可能不仅不能成为抗辩的理由,反而会成为企业未能落实合规要求的证据。因此,企业要针对如果有效运行相关机制开展针对性的工作并确保可以有效呈现工作机制的运行情况和有效性。对于出现的问题和风险,可以在体系内根据规则有效处理。

### 3.3 有效实施

要确保合规体系能有效运行,有效管理和控制合规风险。一套完善的合规管理体系仅仅是开始,更为重要的是要把相应体系有效运转的团队和机制,目前普遍存在的是都是相关制度和体系都没有大的问题,但是实际仅停留在纸面上,

甚至相关的人员都不熟悉相关规则,更不要说有效运行。因为很多的体系都是第三方机构所提供,往往第三方很难对运行情况进行有效的监控和支持,所以如何真正有效落实是核心问题。

### 3.4 档案规范

相关档案管理工作必须落实到位,避免因此产生合规风险。《办法》对于相关档案的保存期限等有明确的规定,许可持有人应注意做好相关档案归集和整理的工作,避免因为档案未得到有效管理而产生不必要的合规风险。

### 3.5 有效处置

要真正把对不良事件的有效核查及处理作为工作的重心。针对不良事件报告和再评价工作,所有的工作目的及核

心应该在于及时有效发现和解决医疗器械的相关问题,可能会引发不良事件报告的原因很多,有的是因为医疗器械设计或制造的缺陷,有的则是因为在使用环节的不当使用或者出现之前未能关注到的限制或风险,也有的仅是因为使用不当或者不符合要求的使用等。许可持有人如何及时高效地进行甄别和处理,采取有效的措施是其中的关键所在,甚至出现过假冒伪劣产品被作为正品的不良事件被报告的情况出现,核心在于持有人在风险出现时,对于所有风险因素都进行了有效的处理,这才是解决问题的关键。

另外,不良事件报告和再评价工作也是企业有效监控产品品质、不断提升管理水平的重要途径。对于出现的问题及时进行修正以及改善,对使用注意事项在说明书以及相关推广培训中进行更加细致的完善,也将会有效提升企业产品的信誉和品质,有效避免不必要的不良事件的发生。

### 3.6 关注下游

对于经营和使用单位的报告情况进行有效的跟踪和关注。根据《办法》的规定,经营者和使用单位在报送的时候应同时向持有人进行报告,那么一般情况下持有人是很难解释未依规定进行报告或采取措施的理由的。因为目前采取的是可疑即报的原则,对经营和使用单位上报的内容进行及时有效的处理是一项非常重要的工作。这样可以第一时间掌握最新的情况并及时采取措施防止风险的扩大,第二方面也可以及时解决和说明并不属于医疗器械的原因所造成的

### 3.7 避触重查

对于重点风险予以充分关注,避免触发被列为重点检查对象等情况的发生。根据《办法》第条,对于企业未能遵守相关规范的,监管机构可以开展针对性的重点检查,尤其是《办法》所明确的五种情形,只要企业不能有效管理导致了相关情况就极有可能触发被重点检查的风险。对此,企业应当对相关的风险予以重点的关注,避免出现相关情形。比如持有人上报导致或可能导致严重伤害或者死亡不良事件的报告数量与医疗机构的报告数量差距较大的,监测系统可能提示其主体责任未落实到位。

根据目前的数据报告,鉴于使用机构和注册人报告数据之间的巨大差异,很多企业极容易被归入到此种情形,单纯地以各种理由回避和隐瞒数据的报告,是无法解决问题的,重视相关风险采取应对措施才是解决问题的正确途径,否则只有引起更大的合规风险。

### 3.8 重视后续

对于已出现的相关风险须采取切实措施防止后续风险发生。针对企业的违规以及在出现问题不能有效应对的情况,《办法》赋予监管机构采取进一步措施的相关权利。所以在出现相关问题时,如果企业的整改或者应对情况不符合相关的要求,监管机构可能会进一步采取各种措施,不仅仅停留在对原有违规行为的处罚,而可能包括:因为未能按要求履行再评价义务在必要时被组织开展再评价;采取的控制措施被认为不足以有效防范风险的,监管部门可以采取发布警示信息、暂停生产销售和使用、责令召回、要求其修改说明书和标签、组织开展再评价等措施,并组织对持有人开展监督检查;未按照要求建立不良事件监测制度、开展不良事件监测和再评价相关工作、未按照《办法》第48条规定及时采取有效风险控制措施、不配合药品监督管理部门开展的医疗器械不良事件相关调查和采取的控制措施的,药品监督管理部门可以要求其停产整改,必要时采取停止产品销售的控制措施。

以上措施的采取往往都是因为许可持有人在出现风险后仍然未能有效应对和采取措施,导致监管机构启动相关调查程序或者强制措施,对企业所可能造成的影响会远远大于企业在风险出现时自行采取控制措施。所以企业对于过程控制必须与监管机构进行及时和有效的对接,尽量自行解决相关问题,而避免进一步的监管措施。

## 4 结语

可以说,上市许可持有人责任体系的不断完善以及行政执法政策的趋严是未来发展的趋势,作为核心安全主体责任人的医疗器械上市许可持有人必须重视并积极应对不良事件的合规风险,通过全流程风险控制加强不良事件监测,降低不良事件的发生率,助力企业健康、长足发展。

### 参考文献

- [1] 中华人民共和国国务院. 国务院令 第680号, 医疗器械监督管理条例 [S]. 2014.
- [2] 中华人民共和国国家市场监督管理总局. 国家市场监督管理总局令 第1号, 医疗器械不良事件监测和再评价管理办法 [S]. 2018.
- [3] 中华人民共和国国家药品不良反应监测中心. 国家医疗器械不良事件监测年度报告 (2016-2019) [R]. 2016.