

基于 ISO13485-2016 构建医疗器械生产企业上市后监督体系

随着医疗器械行业的飞速发展和创新医疗器械的不断涌现, 产品的上市后监督 (PMS) 越来越受到企业、认证组织和政府监管部门的重视。最近发布的 ISO 13485: 2016 也反映了这个趋势, 在多个条款上增加和细化了对上市后监督的要求, 加强了与主流法规体系 (例如美国 FDA) 的协调性。本文分析了新版 ISO13485 在上市后监督方面与旧版的差异, 并就如何在新标准的框架下构建上市后监督管理体系作了探讨。

业界瞩目的 ISO13485:2016 标准, 《医疗器械质量管理体系 用于法规的要求》, 已于 2016 年 3 月正式发布。2016 版 ISO13485 标准 (以下简称 新版标准) 比 2003 版 ISO13485 标准 (以下简称 老版标准), 从术语到内容都有较大的变化, 新版本重要变化之一是在上市后监督环节细化医疗器械风险管控、反馈机制、投诉处理和数据分析等, 使上市后的监督管理体系更具可操作性。本文从 新老版本的差异性入手, 着重探讨如何做好换版 过程中上市后监督体系在组织中的实施。

表 1. ISO13485:2016 版与 ISO13485:2003 版上市后监督系统变化		
序号	术语/条款	ISO13485:2013&2016
1	3.4	修改术语: 把“客户抱怨”修改为“抱怨”
2	3.14	新增术语: 上市后监督
3	8.2.1 反馈	增加反馈过程收集的信息应做风险管理的产品实现的潜在输入
4	8.2.2 抱怨处理	新增条款, 从接收、评价、调查、报告、处置、纠正预防等方面详细规定了抱怨处理最低的要求和职责
5	8.2.3 向监管机构报告	新独立条款, 增加记录的要求, 强调重要性
6	8.3.3 不合格品控制	新增不合格品评价需要调查和通知不合格负责的所有外部方 分条款描述交付前和交付后发现的不合格的响应措施, 强调交付后不合格的响应措施的要求
7	8.4 数据分析	增加数据分析程序中应包括适当的统计技术的方法和使用程度
8	8.5 改进	增加需验证纠正措施和预防措施对满足适用法规要求的能力或对医疗器械安全和性能无不良影响

上市后监督体系主要包括第 8 章测量、分析和改进的全部内容, 除了 8.2.4 内部审核基本保持原貌外, 其余条款的要求均有不同程度的加强, 同时增加了 3.4 抱怨和 3.14 上市后监督两个术语 定义。

依据 ISO13485:2016 构建上市后监督体系，组织需要有系统性的思维，从关注新老标准的变 化入手，重点关注反馈和抱怨、向监管机构报告、 不合格品控制、数据分析和改进几个重点环节的 建立，考虑它们间的衔接，使之相互作用形成完整的上市后监督体系：

2.1 构建高效抱怨处理系统，有效整合不良事件法规

新版标准中，抱怨处理是一个新增条款，对 抱怨处理的要求和职责进行了详细的规定，并要求组织按照条款的要求构建抱怨处理的程序或文件。组织可在老标准 8.2.1 “反馈的收集和处 理程 序”基础上，依据抱怨的定义（3.4）建立抱怨的 评估准则，并对抱怨的调查、处理等活动进行规 定。在解读和实施中建议关注以下几个方面：

（1）新版法规将“顾客抱怨”修改为“抱怨”，并在抱怨定义中增加了可用性(usability)和服 务对器械的影响（related to a servicethat affects the performance）。一方面，定义更加简练和灵活， 老版法规称“顾客抱怨”，容易让使用者将目光局限于来自外部顾客的反馈，而忽略了抱怨的其 他来源，这个“误解”在实践中与一些法规，例 如 FDA QSR，是有出入的。新版标准的这处修改，提高了标准与法规的协调性。另一方面，新版法规增加的可用性（usability），在抱怨内容上 与 CFR820（有效性 effectiveness）等法规保持协调， 同时又有所扩展，这与组织遇到或接到的实际反馈是相一致的。

（2）接收到的反馈是否要纳入抱怨系统处理，需要依照抱怨的定义（3.4）即：宣称已从组织的控制中放行的医疗器械存在与标识、质量、耐用性、可靠性、可用性、安全或性能有关 的缺陷或宣称与影响这类医疗器械性能的服务存在不足的书面、电子或口头的沟通来判断。这里 需要引起注意的是，只要是“宣称”或涉及器械的标识、质量、耐用性、可靠性、安全或性能有 关的缺陷或不足，就应作为抱怨进行登记，不需 要去证实这些缺陷或不足是否真的存在，证实是 抱怨评估调查阶段的工作。另外，这里的“沟通” 可以来自组

织外部，也可以来自组织内部，并且与抱怨人的沟通方式、态度和情绪状态无关。组织还应注意各种新型沟通平台，如微信、微博、facebook 等可能也是抱怨信息的潜在来源。

(3) 标准要求“调查抱怨”，同时又讲“对任何没有经过调查的抱怨，应记录理由”说明并非所有的抱怨都需要调查，这为组织提升抱怨处理效率提供了便利。另外，组织还可以参考 FDA 法规 21CFR820.198 中“已经调查过类似的抱怨”的要求，来定义哪些抱怨可以不用再调查。这里还需要注意的是，investigation（调查）在英语中指的是“正式立案调查”。

(4) 如何在抱怨程序中满足“确定向监管机构报告的需要”？各主流国家或地区，为了监控、减少或者避免医疗器械不良事件的重复发生，保障公众用械安全，都出台了专门的不良事件法规和召回法规(欧盟为 MEDDEV, 美国 FDA 有 21 CFR 803, 21 CFR 806)，且各法规针对不良事件 / 召回的定义、报告时限、处理要求都有一定的差别。组织要在这些国家或地区销售，就应该满足相应的法规要求，那众多的不良事件法规文件和召回法规文件，以及抱怨处理文件之间该以什么样的框架来构建？新版标准中条款“d) 确定向适当的监管机构报告信息的需要”，为和各国医疗器械不良事件法规之间的协调提供了很好的接口。组织可以在框架上把抱怨处理文件当做父文件，把各国不良事件法规对应的文件当做子文件，在抱怨处理文件中对各国不良事件法规的子文件进行索引，并依照子文件判定是否需要向监管机构报告。如此就形成了“反馈—> 抱怨—> 不良事件/ 召回”的漏斗型筛选结构，有利于监视和测量体系的高效运行。为了方便管理和查询，将各国不良事件及召回法规的时限和概况性要求，作为抱怨文件的附录性资料，是一种可以参考的做法。

(5) 新版标准要求“如果一项调查确定是组织之外的活动导致了抱怨，则相关信息应在组织和所涉及的外部方之间交换”，导致抱怨产生的原因，有可能来自组织内部，也有可能来自外部方。例如，供应商的物料问题，可能导致抱怨；客户的一些非预期使用或使用

不当，也可能导致抱怨。当涉及时，组织应该就抱怨信息和调查结果和外部方进行沟通，促使外部方采取相应的改进活动，以达到减少重复抱怨、提高体系运行效率的目的。同时，这与新版标准强调采购及供方控制的要求是互相呼应的。

(6) 在组织处理过程中，还应对相关的产品进行调查和处理，并确定是否启动纠正措施。

2.2 加强向监管机构的报告

新版标准中将“8.2.3 向监管机构报告”的条款单列，同时规定管理评审的输入需包含“向监管机构报告”的内容，并在7.2.3中规定“组织应按照适用的法规要求与监管机构沟通”，包括前文抱怨处理条款中的评估向监管机构报告的需要。新版标准的这些变化，实际上还反映了各国法规中对不良事件报告的要求，有利于促使和指导组织通过和监管机构的沟通，加深对法规的理解并落实法规的要求。

2.3 加强不合格品控制，合理衔接召回流程

新版标准，不合格品控制分条款阐述了交付前和交付后发现的不合格的响应措施。老版标准在交付或使用之后发现的不合格也有要求，但比较模糊，仅要求“组织应采取与不合格的影响或潜在影响的。”而新版标准更加强调交付后不合格的响应措施的要求，同时要求组织应按照适用的法规要求将忠告性通知的发布程序形成文件。下面就几个主要差异点展开分析：

(1) 8.3.1 总则中新增“不合格的评价应包括 确定是否需要调查和通知对不合格负责的所有外部方”的要求，这跟前文分析的抱怨条款中“与 外部方进行沟通”是类似的。导致不合格的原因，可能来自外部。组织应该在文件中规定与外部 方的沟通途径和沟通方式等，并考虑和抱怨系统、采购系统等之间的关联关系。

(2) 增加了 8.3.3 交付后发现不合格的响应措施，交付后的不合格可能在用户端被发现，组织 需考虑不合格的影响建立相适应的措施，可能涉及服务、维修，满足抱怨定义的应纳入抱怨处理程序中，组织内部还应评估是否需纳入纠正预防 系统改善提升。

(3) “组织应按照适用的法规要求将忠告性通 知的发布程序形成文件”。一方面组织应该依照相关国家或地区的召回法规建立相应的文件，对召回的启动、执行、封闭等过程进行规定；另一方面， 组织还应依据“8.2.3 向监管机构报告”的要求建立发布忠告性通知的文件，以对忠告性通知的启动、执行、封闭等过程进行规定。抱怨和交付之后的不合格都有可能 导致忠告性通知或召回，而召回的深度和广度需“与不合格的影响或潜在影响的程度相适应”。

2.4 完善数据分析系统，强化纠正预防效果

新版标准，增加了统计技术的应用要求，这 与 FDACFR820 法规、巴西 GMP 法规等的要求是相契合的，体现了医疗器械法规全球协调的趋势。新版标准扩展了数据分析的输入，将审核和服务报告纳入分析的范畴。下文结合数据分析及 改进做进一步分析：

(1) 首先，要策划并建立数据源。标准对于组织应该监视和分析哪些数据源，看似具体其实是模糊的。例如“b) 与产品要求的符合性”，其 实所指是非常宽泛的。所以组织应该根据标准策划并建立数据源，包括但不限于来料质量数据、 不合格品、客户抱怨、服

务报告、不良事件、召回或忠告性通知、特殊过程的监控结果、审核发现、质量目标等，都应是组织需要监控分析的数据源。

(2) 其次，要在文件中定义对这些已经识别的数据源，包括收集方法、控制标准、分析方法、问题上升标准等要求。组织依照初期策划和定义的方法来收集数据。应确保所收集的数据是现行可用的，收集到的数据应作为质量记录进行保存。

(3) 再次，对数据进行分析。针对不同的数据源，组织需要定义合适的统计技术。例如统计过程控制（SPC）图、帕累托分析、数据趋势图等。组织在定义统计技术时，还应根据不同数据类型的特点，规定合适的统计技术。

(4) 最后，还需要对分析结果进行评价，识别改进需求。“如果数据分析表明质量管理体系并非适宜的、充分的或有效的”，组织应进行相应的改进。同时，新版条款要求“验证纠正措施对满足适用的法规要求的能力或对医疗器械的安全和性能没有不利影响”，这对纠正措施和预防措施都是适用的。从逻辑上讲，组织必须先进行原因分析，然后根据原因制定相应的纠正措施计划，并在措施实施前对纠正措施进行验证。验证应该是两方面的，一方面要验证措施是有效的，是能解决所发生的问题的。另一方面，要验证措施不能产生新的不良影响。简单的说就是纠正措施或预防措施必须是“安全、有效”的。同时，新版标准强调“组织应采取任何必要的纠正措施，无不当拖延。在实施纠正措施或预防措施之前进行验证，有利于保证纠正措施或预防措施一次性做对，有利于提升改进的效率。

(5) 需要注意的是，并不是所有的改进活动都要经过数据分析才启动，组织在日常监视过程，例如不合格或抱怨处理中，发现符合文件定义的问题上升标准的，也应及时启动

纠正措施和（或） 预防以防止不合格的再发生。

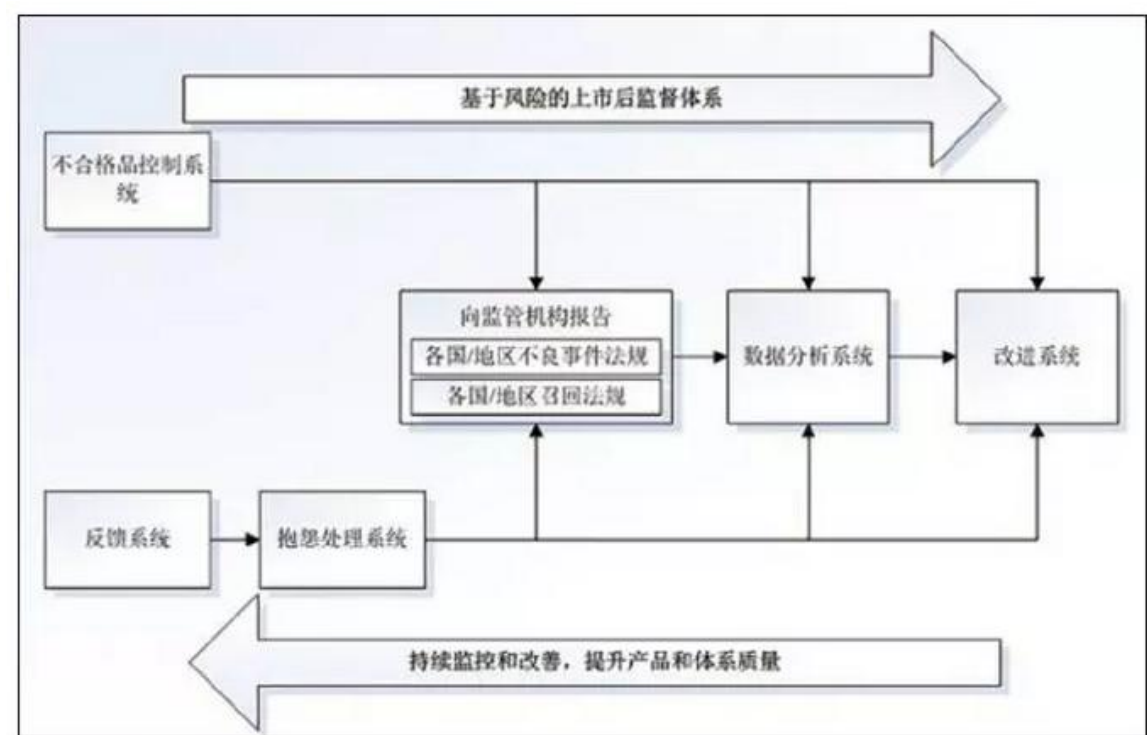


图 1. 上市后监督体系中几个系统的关联图

2.5 系统建立上市后监督体系，提升监控和运行效率

ISO13485:2016 增加了术语“上市后监督（post market surveillance）”，阐述上市后监督是指“收集和分析从已经上市的医疗器械获得经验的系统过程”，进一步明确上市后监督是一个系统过程的主导思想。由不合格品、反馈和抱怨到数据分析，再到改进，然后通过前端的监控来验证改进的效果，这是一个 PDCA 的循环改进过程。组织在构建上市后监督体系时，需要系统的考虑、理清几大系统的关联关系、接口关系，并考虑和其他的法规的可衔接性，如图 1 所示。

新版标准在上市后监督体系的各个系统都得到了加强，强调和法规的兼容关系。同时，新版标准明显加强了风险管理的要求，并在采购过程控制、生产和服务提供过程、人员培训、反馈信息收集等多个条款中均提到了风险的控制。建议 组织也要基于风险的思路来构建上

市后监督体系， 这在制定向监管机构报告的准则、数据分析的深度和范围、问题升级标准等多个方面均可能涉及。

医疗器械的上市后监督是一个综合系统，各个要素缺一不可，笔者在实践中深感只有将这些要素作为一个有机整体来管理，才能切实将标准、法规的要求与业务流程自然地融为一体，使得上市后监督真正发挥作用。

