附件5：

上市许可持有人个例医疗器械不良事件收集和报告

指导原则（征求意见稿）

一、目的

为规范医疗器械上市许可持有人（以下简称“持有人”）开展个例医疗器械不良事件的收集和报告工作，依据《医疗器械不良事件监测和再评价管理办法》（国家市场监督管理总局令第1号）的规定，制定本指导原则。

二、不良事件的收集

个例医疗器械不良事件是指，涉及可能与医疗器械相关的单个患者或操作者的死亡及严重伤害事件，以下简称“不良事件”。个例医疗器械不良事件报告是指持有人填写个例医疗器械不良事件相关信息，并通过国家医疗器械不良事件监测信息系统进行报告的过程，以下简称“不良事件报告”。

持有人应建立面向医疗器械经营企业、使用单位（医疗机构）和患者的不良事件信息收集途径，主动收集学术文献、上市后研究中的不良事件，拓展网络、数字媒体以及社交平台等信息收集途径。

1. **经营企业**

持有人应主动收集来自医疗器械经营企业的不良事件信息，并确保经营企业知晓向其报告不良事件的有效方式。

持有人应以签订委托合同等形式明确经营企业报告不良事件的责任，对经营企业相关人员进行培训，使其了解不良事件信息收集的目标、方式、内容、存储要求等。持有人应定期评估经营企业履行信息收集责任的能力，采取必要措施确保信息收集质量。

1. **使用单位（医疗机构）**

持有人应指定人员，通过日常拜访使用单位的使用者、维修人员，或通过电子邮件、传真等方式，收集在使用单位发生的不良事件信息。上述沟通应定期开展，进行准确记录并保存。持有人或其经销商与使用单位签订医疗器械购销合同时，应让使用单位充分知晓持有人的不良事件报告责任，鼓励使用单位向其报告不良事件，共同制定不良事件信息在使用单位的收集方案。

1. **患者**

持有人在医疗器械说明书、标签中公布的联系电话是患者报告不良事件、进行投诉或咨询的重要途径，电话应保持畅通。鼓励持有人设立专门的不良事件报告电话（如400热线电话），持有人应以有效方式将此电话及其功能告之公众，电话号码如有变更应在说明书和标签中及时更新。持有人应指定人员负责电话的接听，收集记录患者或其他个人（如医生、使用者、律师）报告的不良事件信息。

1. **学术文献**

科学或医学文献也是不良事件信息的来源之一，持有人应报告文献检索发现的不良事件。持有人应制定文献检索规范或程序，对检索频率、时间范围、文献来源、文献类型、检索策略等进行规定。

持有人应对广泛使用的文献检索数据库进行系统回顾。国内常用数据库包括中国知网、维普网、万方数据库等，国外数据库可使用PubMed、Embase、Ovid等。涉及不良事件的文献类型主要包括：个案报道、病例系列、不良事件综述等，此外临床有效性和安全性研究、荟萃分析等也可能包含不良事件信息。

持有人应制定合理的检索策略，确保检索结果的全面性、准确性，检索的时间范围应具有连续性。对于首次上市、创新、高风险以及其他关注的医疗器械，持有人应增加检索频率以及检索的数据库范围。

1. **上市后研究**

由持有人发起的上市后研究或项目包括：以了解医疗器械安全性、有效性为主要目的的上市后研究，以及以市场推广为主要目的的患者支持项目、市场调研、患者教育活动等。这些活动中发现的不良事件均应收集并按要求报告。

持有人及合同研究单位均可报告不良事件，为避免重复报告持有人应与研究单位在相关协议中明确报告主体。原则上报告主体为持有人，但持有人不得以任何理由和手段干涉研究单位（者）的报告行为。

1. **其他途径**

除以上途径外，持有人还需对通过其他途径发现或获知的不良事件进行收集报告，如互联网及相关途径。

持有人应在其发起或资助的网站中收集不良事件信息，对于从其他网站获知的不良事件，持有人应酌情考虑是否报告。持有人应利用公司网站收集不良事件信息，如在网站建立报告不良事件的专门路径，提供报告方式、报告表和报告指导等。持有人发起或承办的平面媒体、数字媒体、社交媒体/平台，如企业公众微信账号、微博、论坛、病例分享会等，也是收集不良事件信息的来源之一。

三、不良事件的处置

为确保不良事件收集、传递、报告的准确性以及可追溯性，持有人应建立并保存不良事件信息收集、报告的记录文件，并对不良事件进行核实确认。

1. **记录**

对于直接发现的不良事件，持有人应全面获取相关信息，包括不良事件发生情况、器械使用情况、患者情况、怀疑及并用药械情况等，如果确实存在困难，则尽量获取对产品风险评价更为重要的信息，并进行详细记录。

对于通过电子邮件、信函、电话、医生面谈等途径间接获知的不良事件，持有人应进行原始记录，记录内容除不良事件信息外，还应包括记录日期、报告人、其他信息提供人等。原始记录可以是纸质纪录，也可以是电子文档、录音或网站截屏等。

对于文献检索获知的不良事件，则应记录检索日期、人员、检索策略等，保存检索获得的原始文献，如果未检索到相关信息也应记录。

记录应真实、准确、客观并妥善保存。持有人应对不良事件记录进行编号，编号应有连续性，根据编号可追溯到记录。

1. **传递**

持有人应明确不良事件的传递时限，确保报告的及时性。记录信息在相关部门及人员传递中，应保持真实性和完整性，所有缺失的信息及对原始数据的改动均应备注说明。

1. **核实**

持有人应对不良事件信息的真实性和准确性进行审核，如存在疑问需对相关信息进行核实。如果不良事件来自持有人外的合作单位，如经营企业、使用单位、文献检索机构、研究合作单位等，双方协议中应有约束规定，确保合作方收集的信息真实、准确。持有人有责任对合作方提供的不良事件信息进行检查或复核，并对提交给监管部门的不良事件报告质量负责。

1. **确认**

对收集到的不良事件，持有人应确认其是否需要报告至监管部门。确认的内容主要包括：是否为有效报告、是否在报告范围之内、是否为重复报告等。

1. **有效报告**

有效的不良事件报告应包括以下要素：可识别的患者（医疗器械故障相关不良事件除外）、可识别的报告者、怀疑医疗器械产品、不良事件情况。如果四要素不全，视为无效报告，应补充信息后报告。

“可识别”是指能够确认患者和报告者存在。当患者的下列至少一项信息可获得，即认为患者可识别：年龄、出生日期、性别、姓名或姓名缩写、患者的其他识别代码。提供不良事件信息的其他人员也应是可识别。

1. **报告范围**

持有人报告不良事件应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。报告范围包括：导致或者可能导致严重伤害或者死亡的医疗器械不良事件应报告；创新医疗器械在首个注册周期内，应报告该医疗器械产品的所有不良事件。

进口医疗器械的境外持有人和在境外销售国产医疗器械的持有人，其产品在境外发生的导致或者可能导致严重伤害或者死亡的医疗器械不良事件，也属于向监管部门报告的范围。（详见《医疗器械不良事件报告范围指导原则》）

1. **重复报告**

为避免因收集途径不同而导致的重复报告，持有人应对收集到的不良事件进行查重，剔除重复信息后上报。如果不能确定是否重复则应报告。

1. **未提交报告的处理**

经确认无需向监管部门提交的不良事件，持有人应记录不提交的原因，并保存原始记录。

四、不良事件的原因分析及评价

持有人收到不良事件后，应对不良事件的严重程度进行判定，对不良事件发生原因进行分析，并对医疗器械与不良事件关联性，以及不良事件中产品可能存在的相关风险做出评价。

1. **严重程度判定**
2. 死亡；

2. 严重伤害：（1）危及生命；（2）导致机体功能的永久性伤害或者机体结构的永久性损伤；（3）必须采取医疗措施才能避免上述永久性伤害或者损伤。

1. **事件原因分析**

持有人应对不良事件的发生原因进行分析判定。不良事件的发生原因可能与以下因素有关：产品设计、原材料、生产工艺、产品质量、运输储存、临床使用、患者疾病进展、并用药械等。

持有人应广泛收集不良事件信息，如现有信息无法完成原因分析，持有人可先行填写初步分析结论或说明，待完成相关调查跟踪及资料汇总后，提交最终结论。

1. **关联性评价**

关联性评价也是因果关系评价，即评价医疗器械与发生的不良事件之间的相关性。关联性评价结论包括与产品有关、与产品无关以及无法确定三种。

1. **与产品有关**

医疗器械的使用与不良事件的发生存在合理的时间关系，从产品的机理、使用过程等进行综合分析，初步确认事件与产品存在联系。

1. **与产品无关**

医疗器械的使用与不良事件的时间相关性不密切，不良事件表现与医疗器械预期用途不相吻合。

1. **无法确定**

不良事件重要信息不齐全或无法获得，不能判断医疗器械与不良事件的相关性，或医疗器械与事件因果关系难以根据填报内容予以明确，无文献资料佐证等。

不良事件初始报告人（如报告不良事件的医生、维修人员等）可能会做出关联性评价。如果持有人的评价结果与初始报告人不一致，应以最严格的评价结果（严格程度：与产品有关>无法确定>与产品无关）作为关联性评价结果，持有人的不一致意见可在报告中备注说明。

关联性的判断受多因素影响如原患疾病、并用医疗器械、临床操作因素等，持有人应科学、客观的进行评价，不能盲目将这些因素作为排除医疗器械与不良事件关联性的理由。

1. **产品风险评价**

通过不良事件原因分析及关联性评价，提示医疗器械产品存在风险的，持有人还应对该风险是否合理，开展产品风险评价。（详见《上市许可持有人医疗器械产品风险评价指导原则》）

五、不良事件的报告

1. **报告途径**

对于符合报告范围的不良事件，持有人应通过监管部门指定的国家医疗器械不良事件监测信息系统予以报告（以下简称“信息系统”）。

持有人需在该信息系统中注册，准确填写注册信息，获取帐号并由监测机构审核通过后，即可在信息系统内报告不良事件。持有人应对帐号及关联信息进行维护，注册信息如有变更，应及时向帐号注册部门提交变更申请。

持有人应按要求在线填写《上市许可持有人医疗器械不良事件报告表》（以下简称《报告表》，见附件）并提交。

1. **报告时限**

报告时限的开始日期，为持有人首次发现或获知不良事件（且达到有效报告标准）的日期，记为第1天。第1天的日期需要被记录，以评估不良事件是否按时限报告（见下表）。对于持有人委托相关机构开展不良事件收集的，委托方发现或获知即视为持有人发现或获知。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **不良事件导致后果** | **境内报告时限** | **境外报告时限** |
| 死亡 | 7日 | 30日 |
| 严重伤害 | 20日 | 30日 |
| 可能导致死亡或者严重伤害 | 20日 | 30日 |

1. **报告质量**

持有人应确保报告内容真实、完整、准确。应真实记录所发现或获知的不良事件，不篡改、不主观臆断，严禁虚假报告。尽量获取不良事件的详细信息，《报告表》中的各项目均应填写。持有人对《报告表》的质量负责。

六、不良事件的调查随访

调查和随访的目的是获取更详细、更准确的不良事件信息资料，使持有人对不良事件做出更为科学、合理的评价，以及对医疗器械上市后风险进行深入分析。

1. **调查**

调查内容包括：对不良事件的一般情况、医疗器械使用情况、不良事件发生及控制等信息进行核实、补充和完善；向使用单位了解医疗器械的存储和使用环境、类似不良事件发生情况等；如患者转院救治，应对转院治疗情况进行调查。此外，应根据实际情况收集患者的病历、尸检报告等资料。调查过程中还应对医疗器械的产品质量进行回顾，必要时进行质量检验。

1. **随访**

首次获取的不良事件信息如不全面，持有人按照要求向监测部门报告不良事件的同时，应对缺失信息进行随访。随访应在不延误报告时限的前提下尽快完成。如随访结果无法在报告时限内获得，应先将不良事件（必须是有效报告）报告至监测部门，再补充随访信息。

持有人可通过信函、电子邮件、电话、探访等适宜的方式对《报告表》中缺失的信息以及其他不良事件信息进行追踪访问，并完整记录。记录内容应包括随访人（随访和被随访者）、时间、地点、方式、内容、结果（例如随访获取的回函、电话或访谈记录等），随访失败还应记录失败原因。随访记录应妥善保存。对于文献中的不良事件，持有人认为有价值的也可进行随访，以获取更全面的信息。

有以下情形之一的，可终止随访：（1）获得信息已足够；（2）已明确无详细信息或拒绝随访；（3）两次随访之后没有新的信息，且继续随访也无法获得更多信息；（4）不同日期三次以上均联系不上随访人员；（5）邮件、信函被退回且没有其他可用联系方式。

七、不良事件数据管理

本指导原则中的数据是指与不良事件的收集和报告工作相关的所有数据，包括不良事件信息的原始记录（如面访记录、电话记录、电子邮件或截图、文献检索记录、原始报告表）、随访记录、已经提交的《报告表》、未提交的《报告表》、监测系统反馈的报告、调查评价报告，以及其他与不良事件相关的调查与沟通内容。

根据数据的载体不同，可分为电子数据和纸质数据。电子数据应定期备份并保存在性能良好的电脑或存储介质中，防止因设备损坏或淘汰造成的数据丢失。纸质数据应清晰、可读、易于理解，分类并建立目录，制定安全控制和归档程序，防止被更改或丢失。所有电子和纸质数据均应按照生产质量管理规范中文件管理的要求进行存档。

数据的管理应便于查找、分析和评价，并确保数据的安全性和保密性。持有人可建立专门的不良事件信息平台进行信息的收集、传递和数据的管理。数据管理应贯穿整个数据的生命周期，从数据的采集、记录、传递、处理、审核、报告、储存到销毁，应坚持真实、完整、安全、可追溯的管理原则。

附件：上市许可持有人医疗器械不良事件报告表

附件：上市许可持有人医疗器械不良事件报告表

**报告日期：** 年 月 日 **编 码：**

**单位名称：**

**联系地址: 联系人： 联系电话：**

**发生地点：**□境内 □境外

Bottom of Form

|  |
| --- |
| 1. 医疗器械情况 |
| 产品名称：  |
| 注册证号： 型号规格：  |
| 产品类型：□有源 □无源 □体外诊断试剂 □进口 □国产 □III类 □II类 □I类 |
| 产品批号： 产品编号： UDI：  |
| 生产日期： 有效期至：  |
| 2. 不良事件情况 |
| 事件发生日期：  |
| 事件发现或获知日期：  |
| 伤害：□死亡 □严重伤害 □其他（非死亡和严重伤害）伤害表现： （可上传附件）姓名： 年龄： 性别：男□ 女□病历号： 既往病史：  |
| 器械故障表现： （可上传附件）  |
| 3. 使用情况 |
| 预期治疗疾病或作用：  |
| 使用场所： □医疗机构 □家庭 □其它（请注明： ） |
| 使用过程：  |
| 合并用药/械情况：  |
| 4. 事件评价与处置 |
| 是否开展了现场调查：□是 □否若是，调查情况（可上传附件）： |
| 产品是否进行了检测：□是 □否若是，相关检测报告（可上传附件）： |
| 事件原因分析与评价结论（可上传附件）： |
| 关联性评价：□与产品有关 □与产品无关 □无法确定 |
| 是否需要开展产品风险评价：□是 □否若是，产品风险评价报告（可上传附件）： |
| 是否采取了控制措施：□是 □否 若是，控制措施（可上传附件）：若否，原因： |
| 5. 事件跟踪情况 |
| （可上传附件） |
| 6. 事件审核 |
| 上报地设区的市级中心审核意见：□ 通过 □ 退回（退回原因： ） |
| 持有人所在地省级中心审核意见： □ 通过（通过意见： ）□ 退回（退回原因： ） |
| 国家中心复核意见： □ 通过（通过意见： ）□ 退回（退回原因： ） |

Bottom of Form