附件9：

上市许可持有人医疗器械不良事件监测工作检查指导原则

（征求意见稿）

一、目的

为规范对上市许可持有人（以下简称“持有人”）医疗器械不良事件监测工作的检查，提高持有人医疗器械不良事件监测体系运行质量，依据《医疗器械不良事件监测和再评价管理办法》，制定本指导原则。

二、检查类型

**（一）常规检查**

指按计划开展的检查，通常为系统性检查，可选取一个或多个特定医疗器械作为实例，检查持有人医疗器械不良事件监测体系运行情况。

常规检查通常包括以下内容：①组织机构与人员；②持有人职责与义务；③个例医疗器械不良事件；④群体医疗器械不良事件；⑤定期风险评价报告；⑥重点监测；⑦风险控制；⑧再评价。具体检查内容参见检查要点（见附件1）。

**（二）有因检查**

指因一个或多个特殊问题，对持有人开展的针对性检查，以确认持有人是否存在违反相关法规的行为。启动有因检查原因如下：

1.医疗器械安全性出现问题

医疗器械不良事件监测技术机构（以下简称监测机构）发现持有人产品存在风险隐患，或持有人未能及时发现或沟通相关产品风险。

2.未按规定建立监测体系

未按照规定建立医疗器械不良事件监测和再评价工作制度，未按照要求配备机构和人员，未注册为医疗器械不良事件监测信息系统用户或为主动维护用户信息等。

3.未履行报告责任及相关要求

主要包括：未主动收集并按照时限要求报告和评价医疗器械不良事件;医疗机构报告而持有人未报告，且报告数量差距比较大，即存在瞒报、漏报，提示其主体责任未落实到位的;提交虚假报告的；未按要求开展医疗器械重点监测和再评价;未按要求提交定期风险评价报告;未按照要求提交创新医疗器械产品不良事件监测分析评价汇总报告;不配合监管部门和监测机构开展相关调查和采取的控制措施等。

4.其他

延迟实施或没有充分实施整改措施，其他检查发现的相关问题，患者举报、投诉意见等。

三、检查方案

制定检查方案时，应对以下因素予以重点考虑：

1.既往医疗器械不良事件监测工作检查或其他检查中发现的相关违规问题。

2.批准上市时有附加安全性条件的医疗器械，如需开展上市后研究的医疗器械，因临床急需或治疗罕见病而加快审评、审批的医疗器械等，其他还应关注创新医疗器械、高风险的医疗器械等。

3.其他还应考虑的情况：从未接受过医疗器械不良事件监测培训的持有人；上市品种较多且销售量大的持有人；首次在中国境内获得医疗器械批准的持有人；组织机构方面发生变化的持有人（例如兼并与收购）等。

　三、检查地点、时间

1. 根据检查目的以及部门实际情况，确定检查地点、时间。持有人参与实施医疗器械不良事件监测的任何地点都可能被检查，检查的目的是确认这些部门是否具有履行医疗器械不良事件监测工作的能力。
2. 当持有人主要的医疗器械不良事件监测工作地点、数据库或者医疗器械不良事件监测活动在境外开展，而中国境内的工作地点无法有效确认相关工作是否符合现行法律法规时，可以开展境外检查。

　　四、检查实施

**（一）准备阶段**

1.通知持有人

在常规检查实施现场检查前应当正式通知持有人检查事宜。境内持有医疗器械注册证（备案号）的持有人（包括受进口医疗器械境外持有人委托的驻中国境内办事机构或者中国境内代理机构）应该随时做好接受检查的准备，有因检查事先可能不告知；确保可以在确定的检查地点接受检查，并在检查中提供检查员所需的信息和/或文件、面谈人员及相关问题的解释说明。

2.制定现场检查方案

在实施现场检查前，应充分了解持有人基本情况、监测工作开展情况、风险因素等，并制定现场检查方案，包括检查目的、具体品种、检查范围、检查时间、地点、日程安排、检查组成员及分工等。

　　现场检查时间一般为1～3天，可视具体情况适当缩短或延长。检查组一般由2名以上检查人员组成，实行检查组长负责制。

**（二）现场检查**

1.启动会议

　　现场检查开始时，召开由检查人员，持有人方的负责人、医疗器械不良事件监测负责人以及相关工作人员参加的启动会议。内容包括确认检查内容、落实检查日程、确定检查期间持有人方联络人员、以及介绍医疗器械不良事件监测体系及工作概况等。

2.开展检查

1. 检查方式：查阅文件、人员访谈、计算机系统检查等。
2. 检查内容：根据现场检查方案，对持有人医疗器械不良事件监测体系进行全面检查或者对具体问题开展针对性检查。
3. 检查记录：所有检查情况（包括受访人员姓名、职务等）、检查发现的问题均应记录在案。必要时，应将持有人未按相关法规要求执行情况进行证据保存，并应及时将证据移交持有人所在地监管部门。
4. 检查组应对现场检查情况进行分析汇总，并客观、公平、公正地对检查中发现的问题进行评估。

**（三）总结**

　　现场检查结束时，检查组召开总结会议，就检查发现的问题向持有人进行反馈。持有人如对现场检查发现的问题有异议，可做适当解释和说明。对现场检查发现的问题（见附件2），检查组全体成员、持有人方负责人应签字确认，双方各执一份。

**（四）检查报告**

　　现场检查结束后10个工作日内，检查组长负责组织完成检查报告，确认签字的相关现场检查资料附后，一并上报检查组织单位。检查报告内容包括以下方面：

1.检查开展总体情况，例如检查人员组成、检查计划制定、检查地点确认以及开展检查的总体情况等；

2.持有人执行《医疗器械不良事件监测和再评价管理办法》的基本情况；

3.发现的问题；

4.结论和建议。

**（五）整改及复查**

　　被检查的持有人根据检查中发现的问题，制定整改计划，落实整改及预防措施，对紧急和／或重大问题应予以优先处理，整改措施应当具有针对性、可评估性、切实可行且时限明确。持有人应当于检查结束后20个工作日内提交整改计划，并于检查结束后6个月内提交整改报告。

必要时，检查组织单位可以开展复查，以确保持有人的整改及预防措施有效落实。

**（六）信息共享**

　　检查中发现的相关问题，与医疗器械注册审评、稽查、审核查验等部门共享信息。

**（七）信息公布**

检查结果和监管措施等情况应当及时予以公开。

　　五、监管措施

　　对于检查中发现的不符合《医疗器械不良事件监测和再评价管理办法》要求的，监管部门可根据情况采取以下措施：

**(一)约谈持有人**

与持有人代表进行沟通，说明已确认的违规行为，提出明确的监管要求，如整改及预防措施等。

**（二）警告信**

通过书面形式与持有人沟通，说明已确认的违规行为，提醒其严格履行医疗器械不良事件监测与再评价的相关职责，或提出明确的监管要求，如整改及预防措施等。

**（三）行政处罚**

如遇违反《医疗器械不良事件监测和再评价管理办法》要求的，按照有关规定予以处理。

附件：1.医疗器械不良事件监测工作检查要点

2.医疗器械不良事件监测工作检查问题清单

附件1：

医疗器械不良事件监测工作检查要点

| **类别** | **编号** | **内容** | **要点** | **《医疗器械不良事件监测和再评价管理办法（试行）》条款** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 组织机构与人员 |  | 建立包括医疗器械不良事件监测和再评价工作制度的医疗器械质量管理体系。设立或指定部门开展医疗器械不良事件监测工作。 | 检查持有人的组织结构图和文件。1.组织构架中应该有负责不良事件监测工作的指定部门和涉及到不良事件监测的其它相关部门（如销售、维护等）；2.有相关文件规定指定部门和相关部门的不良事件监测职责。 | 第一章第三条第二章第十四条 |
|  | 配备与产品相适应的人员从事医疗器械不良事件监测相关工作。 | 检查不良事件监测指定部门工作人员的配备情况，包括人员的学历证书、资质证书和培训记录。1.从事医疗器械不良事件监测和再评价的人员应具有医学、药学或医疗器械相关专业的背景和实际监测工作能力；2.监测人员应接受过不良事件监测的相关培训，且每年不得少于1次。 | 第二章第十四条 |
| 持有人职责与义务 |  | 持有人应当注册为医疗器械不良事件监测信息系统用户，主动维护其用户信息，报告医疗器械不良事件。持有人应当持续跟踪和处理监测信息；产品注册信息发生变化的，应当在系统中立即更新。 | 1.查看持有人是否有注册用户能够登录国家医疗器械不良事件监测系统，是否及时对产品注册信息进行更新，是否通过该系统按照要求报告医疗器械不良事件；2.暂不具备在报告条件的，是否通过纸质报表向所在地县级以上监测机构报告，并由监测机构代为在线报告;3.查看原始纸质报表和监测机构代报的数据情况。 | 第二章第十四条第三章第十九条 |
|  | 持有人应当公布电话、通讯地址、邮箱、传真等联系方式，指定联系人，主动收集来自医疗器械经营企业、使用单位、使用者等的不良事件信息 | 通过查看书面文件或与工作人员交流了解持有人器械安全性信息收集途径，评估信息来源是否全面；查看具体收集途径的有效性，如电话、网站等；了解如何开展文献检索及报告工作等。 | 第三章第二十条 |
|  | 持有人应当建立并保存医疗器械不良事件监测记录。记录应当保存至医疗器械有效期后2年；无有效期的，保存期限不得少于5年。植入性医疗器械的监测记录应当永久保存 | 查看持有人是否有医疗器械不良事件监测记录，监测记录的保存年限是否符合要求。 | 第三章第二十二条 |
| 个例医疗器械不良事件 |  | **个例报告：**持有人发现或者获知可疑医疗器械不良事件的，应当立即调查原因，导致死亡的应当在7日内报告；导致严重伤害、可能导致严重伤害或者死亡的应当在20日内报告。 | 1.检查持有人是否按照要求报告个例医疗器械不良事件报告,登录持有人用户直接查看报告情况；2.核对国家医疗器械不良事件监测系统，查看来自医疗机构的报告数。如果跟持有人上报存在较大差距，需由持有人作出解释。**需检查的资料：**个例器械不良事件处理程序核对死亡及严重伤害事件的报告时限 | 第三章第二十五条 |
|  | **境外报告：**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，应当主动收集其产品在境外发生的医疗器械不良事件。其中，导致或者可能导致严重伤害或者死亡的，境外持有人指定的代理人和国产医疗器械持有人应当自发现或者获知之日起30日内报告。 | 1.检查持有人是否按照要求报告境外报告，登录持有人用户直接查看报告情况，核对报告时限；2.核对境外持有人是否与其指定的代理人建立了信息传递机制，并采取了及时处理措施。查看相关记录及在线报告情况。 | 第二章第十五条第三章第二十七条 |
|  | **个例报告的评价：**持有人在报告医疗器械不良事件后或者通过国家医疗器械不良事件监测信息系统获知相关医疗器械不良事件后，应当按要求开展后续调查、分析和评价，导致死亡的事件应当在30日内，导致严重伤害、可能导致严重伤害或者死亡的事件应当在45日内向持有人所在地省级监测机构报告评价结果。对于事件情况和评价结果有新的发现或者认知的，应当补充报告。 | 1.检查持有人是否按照要求对死亡、致严重伤害、可能导致严重伤害或者死亡的事件开展调查、分析和评价工作，是否符合时限要求。2.是否根据后续调查情况提交了补充报告（必要时）；3.如果各级监测机构对持有人的个例评价结果存在异议的，是否重新开展了调查和评价工作。 | 第三章第二十九条 |
| 群体医疗器械不良事件 |  | **群体事件的报告：**持有人发现或者获知群体医疗器械不良事件后，应当在12小时内通过电话或者传真等方式报告不良事件发生地省、自治区、直辖市药品监督管理部门和卫生计生行政部门，必要时可以越级报告，同时通过国家医疗器械不良事件监测信息系统报告群体医疗器械不良事件基本信息，对每一事件还应当在24小时内按个例事件报告。 | 如果曾经发生过群体事件，查看持有人提交的群体事件处理的相关资料。**需检查的资料:**1.12小时内电话或者传真报告的证明；2.在线填报的群体医疗器械不良事件基本信息；3.24小时内填报的群体事件涉及的所有个案报告 | 第三章第三十一条 |
|  | **群体事件的调查：**持有人发现或者获知其产品的群体医疗器械不良事件后，应当立即暂停生产、销售，通知使用单位停止使用相关医疗器械，同时开展调查及生产质量管理体系自查，并于7日内向所在地及不良事件发生地省、自治区、直辖市药品监督管理部门和监测机构报告。 | 查看持有人调查处理过程，调查应当包括产品质量状况、伤害与产品的关联性、使用环节操作和流通过程的合规性等。自查应当包括采购、生产管理、质量控制、同型号同批次产品追踪等。 | 第三章第三十二条 |
|  | **群体事件的控制：**持有人应当分析事件发生的原因，及时发布风险信息，将自查情况和所采取的控制措施报所在地及不良事件发生地省、自治区、直辖市药品监督管理部门，必要时应当召回相关医疗器械。 | 检查持有人对群体事件采取的控制措施，重点关注是否及时发布风险信息，是否按时限向监管部门报告，是否及时采取了控制措施。 | 第三章第三十二条 |
| 定期风险评价报告 |  | **PRER制度建立：**是否有医疗器械产品上市后定期风险评价报告相关制度规定 | 检查生产企业程序文件和相关管理制度，是否有医疗器械产品上市后定期风险评价报告相关规定，是否符合法规要求。**需检查的资料：**程序文件、相关制度 | 第二章第十四条 |
|  | **PRER报告提交：**持有人应当自产品首次批准注册或者备案之日起，每满一年后的60日内完成上年度产品上市后定期风险评价报告。其中，经药品监管总局注册的，应当提交至国家监测机构；经省、自治区、直辖市药品监督管理部门注册的，应当提交至所在地省级监测机构。第一类医疗器械的定期风险评价报告由持有人留存备查。 | 检查持有人每个产品注册近二年的《定期风险评价报告》，与其产品注册证明文件查对，是否按照法规要求时限形成报告并上报。**需检查的资料：**产品注册证明文件、定期风险评价报告。**重点关注：**获得延续注册的医疗器械，应当在下一次延续注册申请时完成本注册周期的定期风险评价报告，并由持有人留存备查。 | 第三章第三十九条 |
|  | **PRER报告内容审核：**定期风险评价报告内容应符合要求 | 报告内容至少应包含：对产品的不良事件报告、监测资料和国内外风险信息进行汇总、分析，评价该产品的风险与受益，记录采取的风险控制措施。**需检查的资料：**定期风险评价报告 | 第三章第五节第三十八条 |
| 重点监测 |  | 医疗器械重点监测品种涉及的持有人应当按照医疗器械重点监测工作方案的要求开展工作，主动收集其产品的不良事件报告等相关风险信息，撰写风险评价报告，并按要求报送至重点监测工作组织部门。 | 检查持有人是否按照重点监测方案的要求开展工作。**需检查的资料：**1.持有人重点监测实施方案，包括制定的程序文件及相关文件；重点监测方案报送至相关重点监测工作组织部门的记录；2.重点监测实施方案的内容应至少包含设立监测点、监测期、监测方法、数据分析方法、同类产品风险文献分析等要点；3.重点监测实施的过程性记录：包括设立监测点、主动收集不良事件报告、风险评估等工作；4.产品风险评价报告及报送记录。报告应至少包含产品概述、监测情况分析、文献及研究资料分析、风险分析和评价、控制措施等要点。 | 第四章第四十五条 |
| 4 | 创新医疗器械持有人应当加强对创新医疗器械的主动监测，制定产品监测计划，主动收集相关不良事件报告和产品投诉信息，并开展调查、分析、评价。创新医疗器械持有人应当在首个注册周期内，每半年向国家监测机构提交产品不良事件监测分析评价汇总报告。 | 检查创新医疗器械产品持有人是否制定了产品监测计划，并符合了上市前提出的相关持续研究要求。**需检查的资料：**注册证明性文件提出的上市后持续关注和研究的要求；产品监测计划制定程序文件及相关的记录；企业产品监测计划。**重点关注：**1.是否设立了监测点，主动收集产品主要用户的不良事件报告和产品投诉信息；2.是否对主动收集的不良事件报告和产品投诉信息开展调查、分析、评价。3.是否按时限提交监测分析评价汇总报告。 | 第四章第四十七条 |
| 风险控制 |  | 持有人通过医疗器械不良事件监测，发现存在可能危及人体健康和生命安全的不合理风险的医疗器械，应当根据情况采取风险控制措施，并报告所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门。持有人应当及时向社会公布与用械安全相关的风险及处置情况。 | 是否根据产品风险的情况，采取了不同控制措施，措施是否得当。查看具体产品风险控制的档案资料。 | 第五章第四十八条 |
|  |  | 省级以上监测机构在医疗器械不良事件报告评价和审核、不良事件报告季度和年度汇总分析、群体不良事件评价、重点监测、定期风险评价报告等过程中，发现医疗器械存在不合理风险的，应当提出风险管理意见，及时反馈持有人并报告相应的药品监督管理部门。持有人应当根据收到的风险管理意见制定并实施相应的风险控制措施。 | 查看持有人是否针对收到的风险管理意见采取相应的控制措施。查看监测系统的反馈记录和省级以上监测机构的书面文件，并一对一核对企业是否针对每项风险管理意见采取了措施。 | 第五章第五十一条 |
|  |  | 进口医疗器械在境外发生医疗器械不良事件，或者国产医疗器械在境外发生医疗器械不良事件，被采取控制措施的，境外持有人指定的代理人或者国产医疗器械持有人应当在获知后24小时内，将境外医疗器械不良事件情况、控制措施情况和在境内拟采取的控制措施报药品监管总局和国家监测机构，抄送所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门，及时报告后续处置情况。 | 检查持有人是否按照要求和时限报告境外医疗器械不良事件情况、控制措施情况和在境内拟采取的控制措施。 | 第五章第五十三条 |
| 再评价 |  | **持有人主动开展：**持有人主动开展医疗器械再评价的，应当制定再评价工作方案。通过再评价确定需要采取控制措施的，应当在再评价结论形成后15日内，提交再评价报告。其中，药品监管总局批准注册或者备案的医疗器械，持有人应当向国家监测机构提交；其他医疗器械的持有人应当向所在地省级监测机构提交。 | 1.检查再评价工作方案；2.检查是否开展以下工作：根据产品上市后获知和掌握的产品安全有效信息、临床数据和使用经验等，对原医疗器械注册资料中的综述资料、研究资料、临床评价资料、产品风险分析资料、产品技术要求、说明书、标签等技术数据和内容进行重新评价；3.检查再评价报告提交情况，再评价报告应当包括产品风险受益评估、社会经济效益评估、技术进展评估、拟采取的措施建议等。 | 第六章第五十五条、五十六条、五十七条、五十八条 |
|  |  | **监管部门责令开展：**省级以上药品监督管理部门责令开展再评价的，持有人应当在再评价实施前和再评价结束后30日内向相应药品监督管理部门及监测机构提交再评价方案和再评价报告。再评价实施期限超过1年的，持有人应当每年报告年度进展情况。 | 1.检查持有人是否按照要求在再评价实施前和结束后30日内提交再评价方案和报告。再评价报告应当包括产品风险受益评估、社会经济效益评估、技术进展评估、拟采取的措施建议等；2.是否根据监管部门的审核意见采取了相应风险控制措施；3. 药品监督管理部门对持有人开展的再评价结论有异议的，持有人应当按照药品监督管理部门的要求重新确认再评价结果或者重新开展再评价。 | 第六章第五十九条、六十条 |

|  |
| --- |
| 附件2：医疗器械不良事件监测工作检查问题清单 |
| **检查时间** | 　 | **检查编号** |  |
| **上市许可持有人名称** | 　 |
| **地址** | 　 |
| **检查依据** | **《医疗器械不良事件监测和再评价管理办法》****《医疗器械生产质量管理规范》** |
| **序号** | **检查项目编号** | **问题描述** |
| 　 |  |  |
| 　 |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| **需要说明的其他问题**： |
| **单位负责人意见：****负责人签字：****单位名称（公章）** 年 月 日 |
| **检查人员签字**：　 年 月 日 |

注：上市许可持有人应对检查中发现的问题，制定整改计划并实施。