

# 欧盟医疗器械监管流程

关键问题研究、探讨和说明

监管问题会大大延迟医疗器械在目标市场的上市时间。本文讨论了在欧盟销售医疗器械之前，您必须要克服的主要监管障碍。

Roger Gray, 服务于意大利罗马的Donawa生命科学咨询公司。

**致** 力于研发创新技术以解决临床问题的公司应将主要精力集中在优化技术和保持公司的财务稳定上，这一点是很好理解的。但如果在开发项目的早期阶段不考虑监管合规性的相关问题，则当产品准备上市时就可能出现严重的问题，特别是造成严重的产品销售延误。这会引发一连串的重大影响或负面效应，尤其是对于发展早期的公司，造成的冲击更大，比如无法实现重要的投资目标，甚至影响到公司的生存。

## 提早考虑监管问题

有鉴于此，公司的初始商业计划应包括与营销策略密切对应的监管策略。事实上，监管策略常会推动营销策略的发展。

即便是在公司的早期阶段，获得可靠的专业监管建议也是确保技术和临床进步不会因为对监管问题了解不足而浪费的关键所在。这些建议可能来自于雇员或顾问，他们提供的建议关乎企业成败。

## 两大市场，两套体系

大多数公司最终都致力于将器械推向美国和欧盟市场。然而，这两大市场的监管体制存在着巨大的差异，因此了解这两套体系是十分重要的。这是因为有些器械在一种制度下可能比另一种制度下更容易获准销售，这会对公司的前进方向产生重大的影响。

这两种制度都根据对患者的感知风险来进行器械分类，但最终形成的分类却不尽相同。每种制度下的分类确定好后，“上市途径”的要求和选择便更清晰，公司可据此确定其监管和营销策略，为投资者带来必要的信心。

本文重点关注欧盟的医疗器械监管体系。我们将在下期刊物介绍美国医疗器械体系的监管流程。

## 欧盟医疗器械指令

欧盟医疗器械指令主要有三个：医疗器械指令(MDD; 93/42/EEC)、有源植入式医疗器械指令(AIMDD; 90/385/EEC)和体外诊断医疗器械指令(IVDD; 98/79/EC)。本文将重点

介绍MDD，它覆盖了市场上绝大部分的医疗器械。MDD和AIMDD的最新版是指令修订版(2007/47/EC)，于2010年3月生效，本文讨论了2007/47/EC修订版MDD。登陆欧盟委员会网站([http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/regulatory-framework/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/regulatory-framework/index_en.htm))，获取上述三种指令的最新修订版。

这些指令目前已在下列国家获得了完全认可：

奥地利、比利时、保加利亚、塞浦路斯、捷克共和国、丹麦、爱沙尼亚、芬兰、法国、德国、希腊、匈牙利、冰岛、爱尔兰、意大利、拉脱维亚、列支敦士登、立陶宛、卢森堡、马耳他、荷兰、挪威、波兰、葡萄牙、罗马尼亚、斯洛伐克、斯洛文尼亚、西班牙、瑞士和英国。

此外还有四项分处不同入盟阶段的欧盟“候选国”：克罗地亚、马其顿、塞尔维亚和土耳其。

## 分类——欧盟规则体系

对于欧盟MDD涵盖的医疗器

械，建立上市途径的关键在于确定器械分类。欧盟分类体系是“基于规则”的，由制造商负责确定其生产的器械的分类。尽管这些规则都按数字顺序写在MDD的附录IX中，但也可被视为决策树。欧盟分类规则官方应用指南MEDDEV 2.4/1第9版([http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2\\_4\\_1\\_rev\\_9\\_classification\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2_4_1_rev_9_classification_en.pdf))包括了一组流程图，有助于制造商作出正确的分类决策。

在欧盟，可根据感知风险程度将医疗器械分为四类：

第I类：最低风险

第IIa类：中等风险

第IIb类：中等偏高风险

第III类：最高风险

尽管有源植入式器械有专门的指令，但在本篇监管概述文章中，可将它们视为等同于第III类器械。

器械分类为制造商提供了上市途径的选择（“合格评定途径”）。

器械获准在欧盟市场上市前，感知风险的提升会导致其监管审查程度的上升。实质上，根据MDD要求，对于第I类器械，一旦制造商确信达到MDD附录I中的基本要求(ER)，即可按MDD附录VII（“EC合格声明”途径）要求完成自我声明过程，获得CE标志。

### 分类中的临床风险程度

基于规则的欧盟分类体系根据介入程度和使用期限将器械分为不同的临床风险等级。此外还有专门针对“有源”器械（依靠电源供电而非人体或重力作用工作的器械，需

要转换能量发挥作用）和其它特定器械类型（如药物/器械组合产品、避孕器具、血液包和乳房植入物）的附加规则。如果有两种不同的规则均适用于一种器械，则必须采用分类更高的规则。

制造商为各种器械类型准备的技术文件中应包括分类理由。

### 认证机构参与

在第I类器械中，只有无菌器械或具有测量功能的器械需要由欧盟成员国之一指定的认证机构(NB)进行第三方监督。即便如此，NB活动也仅限于器械的上述特定方面。

对于第IIa和IIb类器械，则必须有NB参与，其职责是：

1) 根据附录II（全面质量保证，与ISO 13485:2003要求类似）、附录V（生产质量保证）或附录VI（产品质量保证）的要求，评估制造商的质量体系；或

2) 根据附录III（EC型式检验），确认器械已经过“型式检验”，且符合指定的器械设计；或

3) 根据附录IV（EC确认），确保在每个器械（或每批器械）上市前对其进行测试。

如果第IIa类器械制造商另外选择附录V或附录VI进行质量体系认证，则还可能采用附录VII。与此相反，由于第IIb类器械的风险较高，因此制造商不得采用附录VII。

NB也必须参与第III类器械的CE标志认证过程，包括下列两种不同的方式：

1) 制造商可选择申请NB对其全面质量保证体系进行认证（附录II），但还必须提交一份“设计档案”供NB审批（附录II第4款）；或

2) 可以完成型式检验（附录III）和EC确认（附录IV）两个过程或生产质量体系认证（附录V）。

上述任一种途径均意味着在第III类器械上市前，其产品设计必须经正式的NB评估和审批。

### 合格评定途径

对于生手而言，选择合格评定途径可能看似很复杂，因此常用图示法帮助制造商确定可选方案（参见下表1）。

就时间表而言，对于第I类器械，只要制造商在设计过程的起始阶段即考虑遵循相关的欧盟指令，并在开发的各阶段考虑到相关基本

表1：欧盟医疗器械合格评定途径

MDD附录	器械分类					
	第I类	第I类S/M*	第IIa类	第IIb类	第III类	
II+第4款					或	
II-第4款			或		或	
III					+	+
IV		或	或		或	或
V		或	或		或	
VI						
VII		+	+			

\*无菌或具有测量功能

要求, 则获得CE标志相对较快。

如果需要NB参与, 则最好尽早选择, 以便NB安排预审考察, 评定制造商质量体系的就绪情况或距离器械型式检验的时间。对于需要进行设计档案审查或型式检验的第III类器械, 则应该在选择前先获取多家潜在NB的预计时间表。

## 标准的使用

欧盟医疗器械监管体系在医疗器械指令附录I中包括一系列简要叙述的要求, 但大多数详情在欧盟协调标准中有所介绍, 遵循该标准则可“推断为符合”相关基本要求。登陆欧盟委员会网站([http://ec.europa.eu/enterprise/policies/european-standards/documents/harmonised-standards-legislation/list-references/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/policies/european-standards/documents/harmonised-standards-legislation/list-references/index_en.htm)), 查阅相关标准。

其中一项协调标准是EN ISO 13485:2003, “医疗器械 — 质量管理体系 — 监管要求”。遵循该标准则可推断为符合指令的质量保证要求。

## 质量体系要求

根据公司选择将其营销活动集中在美国还是欧盟, 公司应选择并建立符合公司目标和监管要求的QS。尽管拥有一套完全符合QSR和EN ISO 13485两组要求的QS是绝对可行的, 但在制定同时符合两组要求的QS时必须考虑到其差异。

## 符合基本要求

MDD的附录I中列出了约90条基本要求(ER)。证实符合特定器械

相关ER的可取途径是列出每种器械的ER检查清单。这是表格形式的ER列表, 各栏可用于标识ER是否适用于目标器械; 标识相关欧盟协调标准; 提供内部或外部测试报告参考, 确认符合所标识的标准或ER; 附加一个“备注”栏。

一般在设计和开发过程中对此检查清单进行更新, 直到所有适用ER在相关栏中均有验证参考。成功完成后, 即可发出合格声明, 并获得器械CE标志。

## 临床评估

为满足欧盟监管要求, 各器械的技术文件中必须包括临床评估, 除非可以仅根据非临床测试证明器械的安全和性能声明。临床评估必须遵循已定义和方法得当的步骤对下列任一方面进行评估:

欧盟委员会已公布了临床评估指南MEDDEV 2.7.1 ([http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2\\_7\\_1rev\\_3\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2_7_1rev_3_en.pdf)), 它与全球协调工作组(GHTF)此前公布的SG5/N2R8:2007指南报告([http://www.ghftf.org/documents/sg5/sg5\\_n2r8\\_2007final.pdf](http://www.ghftf.org/documents/sg5/sg5_n2r8_2007final.pdf))极为类似。

## 风险管理

风险管理是欧盟医疗器械监管体系的基石, 应在开发的早期阶段进行正式的风险分析, 并在随后的设计过程中及时更新。应将初始风险分析的结果视为器械的一种设计投入, 它是确定是否需要开展人体临床研究证明所有ER合规性的关键文

件。在风险分析过程中还必须考虑到可用性, 充分考虑并减少可以预见的误用风险。

## 上市后要求

“上市后要求”涉及制造商应在生产后期应开展的活动, 包括器械不良事件的适当管理, 以及对已出售器械采取适当的纠正和预防措施。

可用不同的术语来描述上述活动, 美国和欧盟采用的词汇有所差异。欧盟采用下列术语:

- 医疗器械警戒系统: 适用于(欧盟)不良事件报告和上市后纠正措施的系统。
- 警戒报告: 提交给欧盟主管当局有关不良事件详情的报告。
- 现场安全纠正措施(FSCA): 针对已出售器械的上市后活动, 旨在降低死亡或健康状况严重恶化的风险。
- 现场安全通报(FSN): 向客户传达现场安全纠正措施。

三项欧盟医疗器械指令均包括了针对器械制造商的上市后监督要求。所有指令均要求制造商建立系统化步骤对器械在生产后期的历程进行审查, 采取适当的途径实施必要的纠正措施, 并开展生产后期历程审查。此外, 如出现下列情况, 他们还必须通知主管当局:

- 器械特性和/或性能出现故障或退化, 使用说明不充分而可能导致或者已经导致患者或者使用者死亡或者健康状况严重恶化; 或
- 与器械特性或性能有关的任何技术或医学原因导致由于上述原因的器械系统召回。

“医疗器械警戒系统指南”(MEDDEV 2.12-1第6版, 2009年12月更新)这一文件([http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2\\_12\\_1-rev\\_6-12-2009\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2_12_1-rev_6-12-2009_en.pdf))供了有关指令警戒要求应用的全面指南。

此文件不仅包括不良事件报告, 且要求当出现不良事件报告或某种其它来源的信息时(如服务报告), 需要及时向相关主管当局报告制造商决定采取的所有上市后措施。

### 这些措施被视为FSCA, 其中包括:

- 将医疗器械退回制造商
- 器械改造
- 器械更换
- 器械销毁
- 购买者对制造商的产品改造或设计变更进行改型, 以及
- 制造商就器械使用给出建议。

### 此处的器械改造包括:

- 标签或使用说明的永久或临时变更

- 软件升级, 包括远程访问方式
- 改变患者临床管理方法来应对由于器械特性造成的死亡或健康状况严重恶化风险, 以及
- 与器械使用方法变更有关的建议。

MEDDEV文件还包括FSN模板, 用于将需要的FSCA传达给使用者。指南中还包括了初始和最终报告通用表格, 尽管许多欧盟主管当局都有自己的表格版本或拥有在线报告系统。

在美国和欧盟, 需要报告给监管当局的不良事件类型非常相似; 提供的信息类型也相当。使用的表格却有很多明显差异; 但如果要求出具并行报告, 则需要使用单独的表格。全球监管当局现在还会交换不良事件和FSCA信息, 因此提交给一个当局的报告常会收到世界其它地区当局的咨询, 他们想了解目标器械是否已在其市场上销售。

### 辅助性

指令中的某些方面属于“辅助性的”, 意味着成员国可以自由选择指令中列出的选项。辅助性内容包括标签语言、较高分类器械的地方性注册

及临床调查的授权要求。因此, 尽管指令对于欧盟在医疗器械方面的诸多要求进行了协调, 但各成员国之间仍存在着一些差异, 需要在该地区进行器械销售之前事先加以了解。

### 授权代表

非欧盟制造商必须在欧盟指定授权代表(AR)。这可以是非欧盟制造商在欧盟的姊妹公司, 或者是拥有一定专业知识和经验, 最能代表制造商在欧监管利益的独立公司。根据指令, AR担负的法律法律责任十分有限, 但只要双方同意, 制造商可自由将特定的监管责任指派给AR。此外, 合格的AR可以为欧盟以外的制造商提供宝贵的支持, 助其始终符合欧盟的监管要求。

### 总结

总之, 获得CE标志的途径可用一个主要步骤流程图来表示, 如图1所示, 其中一些步骤可同时进行。确定合适上市途径的关键是器械分类, 应当在开发的早期阶段确定, 以便将合格评定途径与公司的营销计划相关联。

### 作者简介:

Roger Gray是Donawa Lifescience Consulting公司([www.donawa.com](http://www.donawa.com))质量和法规事务副总裁, 负责协助医疗器械客户获取欧盟和美国上市批准, 还负责管理公司的欧盟授权代表事务。他在医疗器械行业拥有超过30年的经验, 并在医疗器械指令形成阶段参与了指令的制定。他拥有机械工程理学学士学位。

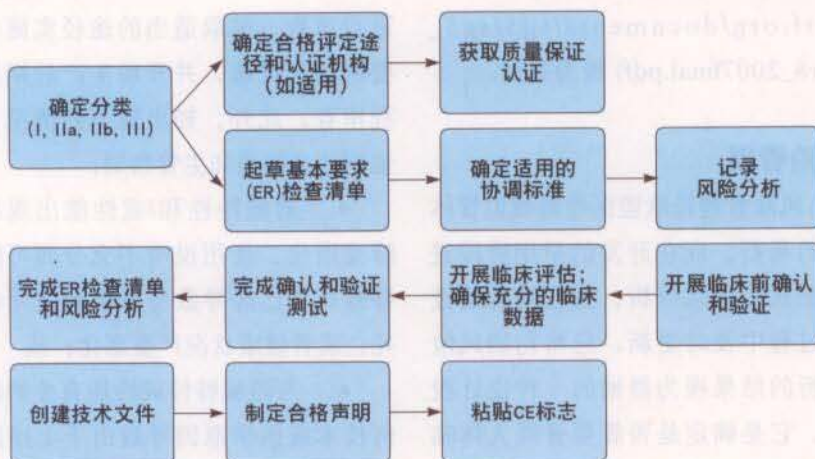


图1——CE标志流程图 (显示了主要步骤)