

医疗器械临床试验风险管理思考与建议

王健, 冯巧巧*, 刘珊珊 (山东省食品药品审评查验中心, 济南 250014)

摘要 目的: 提高医疗器械临床试验各参与方的风险意识, 提升质量管理水平, 为构建医疗器械科学监管提供保障和技术支撑。方法: 结合多年医疗器械临床试验监管经验和检查资料, 分析医疗器械临床试验各个环节的风险因素, 提出纠正预防措施。结果与结论: 医疗器械临床试验各产品之间风险差异大, 良好的方案设计较困难, 对主要研究者的依赖性强, 目前的监管模式单一。加强全方位的风险管理, 将有效提升医疗器械临床试验质量管理水平, 促进整个医疗器械行业的健康快速发展。

关键词: 医疗器械; 临床试验; 风险管理; 质量管理; 科学监管

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)03-0292-006

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.03.007

Thoughts and Suggestions on Risk Management of Medical Device Clinical Trials

Wang Jian, Feng Qiaoqiao*, Liu Shanshan (Shandong Center for Food and Drug Evaluation & Inspection, Jinan 250014, China)

Abstract Objective: To improve the risk awareness of all participants in clinical trials of medical devices, improve quality management level, to provide guarantee and technical supports for the construction of scientific supervision of medical devices. **Methods:** Combined with years of medical device clinical trial supervision experience and inspection data, the risk factors of all aspects of clinical trials of medical devices were analyzed, and corrective and preventive measures were proposed. **Results and Conclusion:** There were great differences in risks among products in clinical trials of medical devices. It was difficult to design a good scheme, and the dependence on the main investigator was strong. The current regulatory model was single. Strengthening all-round risk management will effectively improve the quality management level of medical device clinical trials and promote the healthy and rapid development of the entire medical device industry.

Keywords: medical device; clinical trials; risk management; quality control; scientific supervision

医疗器械临床试验是评价医疗器械有效性和安全性的核心方法,随着临床试验质量管理的需求增高,风险管理理念已越来越受到各参与方的重视。医疗器械临床试验从临床试验的方案设计、伦理审查、试验实施到数据的采集、记录等各个环节均存在多种风险因素。准确识别风险,采取多种纠正预防措施控制风险,是实现全过程风险管理的正确方法。本文旨在通过分析医疗器械临床试验全过程的风险因素,提出控制措施,提升医疗器械临床试验管理质量。

1 医疗器械临床试验现状分析

1.1 医疗器械行业特点

医疗器械种类多、范围广、多学科交叉、风险差异大。2017版《医疗器械分类目录》按照技术专业性和临床使用特点分为22个子目录、206个一级产品类别、1157个二级产品类别、产品名称举例扩充到6609个^[1],而这么庞大的数据也未能包含全部医疗器械。由于作用机理、结构组成、生产工艺的多样性和复杂性,需要多种学科共同参与,诸如机械、电子、物理、化学、医学、生物医学工程、计算机、材料、软件等学科。另外,医疗器械按照风险程度实施分类管理,生产企业有超大规模航母企业,也有十几名员工组成的义齿加工企业,还有相当一部分监管对象的层次低、规模小、品种散,种种原因导致产品之间风险差异大。

1.2 医疗器械临床试验特点

与药物临床试验相比,医疗器械临床试验没有界限清楚的分期。虽然也有一些医疗器械做上市后临床试验,但更多是带有学术推广的性质。试验周期比药物临床试验明显要短,有一部分体外诊断试剂(In Vitro Diagnostic Products, IVD)的临床试验甚至在一个月之内就能完成。由于结构组成的多样性,同类产品外观差异大,也导致在试验设计时设盲困难,很难达到双盲状态,多为单盲或非盲态。产品本身的风险差异加上生产企业层次差别,导致不同类别医疗器械风险差异大。在进行一些需要手术或临床操作的临床试验中,对研究者的技术和专业能力依赖性强,研究者的操作直接关系临床试验的质量,这也是医疗器械临床试验对研究者的挑战。

1.3 医疗器械临床试验监管现状

相较于药物临床试验,医疗器械临床试验风

险管理存在许多不完善之处^[2-4]。医疗器械临床试验起步较晚,自2000年国务院颁布《医疗器械监督管理条例》起,我国医疗器械法规体系发展不到23年,当前行业标准滞后,专家共识和指导原则欠缺,无法满足临床试验发展需求^[5]。由于医疗器械自身的独特属性,某些第三类植入性医疗器械需长期或终生置于受试者体内,技术含量和危险程度较高,加上生产企业层次水平存在差异,风险管理的重要性不言而喻^[6]。

2 医疗器械临床试验风险管理关注点及应对策略

2.1 方案设计与试验科学性保障

方案是临床试验的核心,是各参与方实施临床试验的依据和准绳。医疗器械效用主要通过物理学方式获得,不是通过药理学、免疫学或者代谢的方式获得,或者虽然有这些方式参与但是只起辅助作用^[7]。鉴于以上医疗器械的独特性,临床评价较多为主观指标,且通常无法达到双盲状态,方案设计比药物临床试验难度更大。某些植入类医疗器械会伴随受试者几十年甚至终生,良好的试验设计对于保证医疗器械的长期安全性和有效性至关重要^[6]。检查中发现方案设计的常见问题包括:未设计受试者日记卡,无法体现试验用医疗器械在院外的使用情况;入排标准未涵盖说明书声称的适应症,未包括对说明书中要求排除标本的筛查,难以保证试验的科学性;方案中规定的体外诊断试剂配套仪器的操作方法与说明书要求不一致。方案设计的缺陷将会严重影响临床试验过程的规范性,难以保证数据的可靠性,最终无法支撑产品的有效性和安全性。

监管部门和行业协会应充分发挥组织优势,展开广泛调研,制定各类医疗器械临床试验指导原则、行业标准和专家共识。通过科学的理论指导为注册申请人提供技术支撑,减轻其注册申报压力,控制方案设计缺陷带来的技术风险。主要研究者应和注册申请人共同制定方案,运用自己的专业优势和临床实践经验,审核方案的科学性和可操作性,保证临床试验顺利进行。

2.2 团队构建与筑牢质量管理基石

研究者是临床试验质量管理体系的重要基础,也是影响临床试验风险管理中最活跃、最难控制的因素。相较于药物临床试验,医疗器械临床试

验对研究者的技术和专业能力依赖性强。同一个产品的临床试验,不同研究者同一技术操作可能导致的结果差异较大,甚至会影响有效性指标的判定和出现安全性事件。医疗器械临床试验多在手术科室开展,研究者临床诊疗工作繁重,尤其是一线研究医生,难以抽出充分的时间和精力专注于临床试验。医务人员的职位晋升、职称评审、绩效考核与临床试验工作关联度不高,导致研究者参与临床试验积极性不大。研究者对相关法规不熟悉,未能充分意识到临床试验工作的严肃性和严谨性。在实施临床试验过程中惯用以临床诊疗工作的思维方式,难以切合临床试验思路,导致许多风险事件发生。既往检查中曾发现的真实性问题包括以下几类:试验用医疗器械不真实,如试验组受试者住院病历粘贴对照产品标签,对照组受试者住院病历中记录使用试验产品,住院病历中无标签粘贴、无任何器械使用记录,器械发放使用记录中的器械使用时间与住院病历中手术时间不一致;编造受试者信息,如在医院管理信息系统(Hospital Information System, HIS)/门诊病历系统均查询不到受试者就诊信息;临床试验数据无法溯源,如在某检测视力的医疗器械中无法溯源到视力检测报告;申报资料与机构存档资料不一致,如原始文件中记录的检测结果与提交至数据库中的结果不一致。以上问题的产生,多是由于研究者的临床试验规范性意识不足导致,属于试验重大失误。

建立一支能力全面、团结协作的临床试验团队,既可以吸引优质的医疗器械临床试验项目,也是保证临床试验质量的基础。卫生健康管理部门和医院应采取多种举措切实调动研究者参与临床试验的积极性,将号召落到实处。将临床试验机构和专业科室建设纳入医院等级评审,将临床试验能力和工作量与医务人员职务晋升、职称评定、绩效考核挂钩。鼓励研究者发表临床试验相关学术文章,并保障其科研权益。加快建设研究型医院和研究型病房,鼓励有意愿的能力型研究者专职从事医疗器械临床试验工作。临床试验机构应不断通过培训、考核等方式,提高研究者的临床试验能力和水平,提高风险防范意识。诸如通过公众号推送生动形象的培训课程,设计一系列趣味性的考核题库,在相对轻松的学习氛围下提高研究者参加培训的意愿。

2.3 伦理审查与质量管理把关

伦理审查是保障受试者权益的主要措施。对于医疗器械临床试验,尤其是创新医疗器械和第三类植入性医疗器械,缺乏同类产品可以借鉴的经验,加上产品自身的高风险,是对伦理委员会审查临床试验科学性和伦理性的挑战。目前国内医疗器械伦理委员会,多由各医院自行发起和组建,大多数委员为本院医务人员,还有部分机构办公室工作人员作为委员参与伦理审查。在伦理审查过程中,容易侧重审查项目的伦理性,忽视科学性的审查,而科学性审查对于创新医疗器械和第三类植入性医疗器械项目,以及经验和能力并不是非常强大的注册申请人来讲,是十分重要的。目前的伦理委员会组成和审查方式使得伦理委员会的运行受机构办公室的影响大、独立性欠缺,审查模式单一、难以满足伦理审查多样化的需求,伦理审查效率低下、影响产品注册审评进度^[8]。检查中发现的问题包括到会委员人员结构不符合法规要求,如初始会议审查委员未包括院外人员和法律人士;审查的文件不全,缺少研究者手册、招募广告等;审查方式不符合相关标准操作规程的要求,如重大方案偏离执行快速审查,人员机构不符合会议审查执行范围的规定;相关原始文件记录不全面,如审查决定为“必要修改后同意”,投票单及会议记录均未体现需要修改的内容。以上问题的产生,多是由于伦理委员会执行层面不规范导致,只有每一名委员认真学习相关法规和伦理审查知识,伦理秘书将伦理审查流程、各种伦理审查方式的标准都了然于胸,才能真正做到不负受试者的托付。

构建高素质区域伦理委员会,聘请本区域内有一定学术地位的医药专家、熟悉医药行业的法律人士等优秀委员,保障伦理委员会组织架构和委员的组成科学合理,以维护伦理审查的独立性和权威性。制定区域内伦理审查指南、指导原则、专家共识等,统一伦理审查标准和尺度,提高伦理审查效率,扩大区域伦理委员会的覆盖面和影响力,满足医疗器械伦理审查需求。鉴于医疗器械自身风险和对研究者技术操作的高度依赖性,伦理委员会应重点关注产品的临床前研究、长期植入对人体的持续影响、研究者的资质和经验以及对受试者的安全性评估和补偿、赔偿。

2.4 知情同意与受试者权益保护

对于研究者，充分告知情况和一份签署规范的知情同意书是履行职责的证据，也是对出现医疗纠纷时的保护措施。然而，在实际临床试验中不难发现，知情同意过程不规范导致的风险普遍存在。许多知情同意过程在门诊诊室或者医生办公室进行，其间可能有其他患者或家属在场，难以保障受试者的隐私权。在临床诊疗工作中，常常由首诊医生进行知情同意，而首诊医生如果是未经授权的医生，则不符合《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求。由于受试者大多缺乏医学专业知识而且受教育水平参差不齐，如果研究者在进行知情过程中未采用通俗易懂的语言和表达方式，受试者大概率不能完全理解知情同意书的内容。可能会出现受试者盲目信任研究医生，忽视参加临床试验的风险，过于积极参加。或者出现视参加临床试验为成为“小白鼠”，不信任研究医生，直接拒绝知情同意书的签署。另外，由于IVD临床试验样本量大、试验周期短、申办方投入相对较少，签署知情同意书在执行上也有一定困难。签署知情同意书的不规范问题有：受试者仅签署一份知情同意书，存放在研究中心；知情同意书中仅有受试者签字，研究医生未签字；未成年受试者监护人在“受试者签名”处为受试者代签；病例报告中记录的知情同意书签署时间点在知情同意书及研究病历等相关记录中均未体现。以上问题的出现多是由于研究医生仍采用临床诊疗的思维处理知情同意操作，这些不规范问题的产生，将难以保障受试者的知情权利。

伦理委员会应把知情同意书的审核作为工作重点，站在受试者的角度，切实维护受试者的权益，重点确保知情同意书内容全面、权责清晰、表达通俗易懂。2016年国家卫生和计划生育委员会颁布的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》和2021年国家药品监督管理局颁布的《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》中规定了免除知情同意的若干情形。为避免缺失知情同意过程带来的风险，伦理委员会在开展免除知情同意的审查工作时应严格遵守法规要求。研究者可选择利用图片、动画、视频等多种方式让受试者对试验医疗器械、试验流程及可能的风险有直观了解，并保障受试者有充分的时间考虑是否参加^[9-10]。

2.5 受试者/生物样本管理与试验过程规范性保证

植入类医疗器械临床试验的完成需要借助手术的方式，受试者对研究医生的依赖程度、对试验产品效果的期待值较高。在IVD临床试验中，试剂说明书中提及到的某些干扰因素将影响检测结果，但是许多机构在筛选生物样本时并未对这些干扰因素进行筛查，或者试验方案排除标准并没有包括上述干扰因素；国家药品监督管理局发布的医疗器械监督抽查真实性问题包括多次使用同一受试者的样本，如果研究者在筛选样本时，未对入组样本信息进行核查，就会导致重复使用样本的风险。常见的受试者/生物样本管理不规范的情形包括试验操作影响有效性评价，如评价某医疗器械的止血功能，但手术记录显示使用了止血粉或其他电凝刀；试验操作影响安全性评价，如某医疗器械的安全性评价指标包括手术部位出血和感染，但受试者在手术后使用了止血药物、预防性使用抗生素；受试者入组不符合方案规定的入选排除标准或无支持性证据，如既往病历显示受试者存在某种病史，符合排除标准，仍入组。筛选失败原因记录为“研究医生认为不适合入组”，未明确具体原因。原始文件中未体现对入排标准的筛查记录；安全性事件的处理不规范，如不良事件（Adverse Event, AE）未随防至稳定或转归。为切实维护受试者的权益、保证临床试验的顺利完成，受试者的筛选和管理应被视为医疗器械临床试验过程中的重要环节。

植入类医疗器械临床试验中，研究者应熟练掌握医疗器械的使用方法、了解可能会出现不良反应及器械缺陷，与受试者充分沟通，加强依从性教育，管理受试者预期。IVD临床试验生物样本应涵盖声称的适应证、排除干扰因素可能对样本的影响，在选择新鲜样本还是冻存样本时，应最大可能与试剂临床使用过程中样本的状态一致^[11]。样本筛选后应在HIS、实验室信息系统（Laboratory Information System, LIS）进行溯源，确保样本信息完整且无重复使用^[12]。方案中规定的样本筛选、处理、保存、仪器使用、结果判读应与IVD说明书保持一致。

2.6 试验记录与数据完整性、可靠性保证

IVD临床试验相较于普通医疗器械临床试验，样本量大、试验周期短，试验员需要在短时间内处理大量生物样本，导致试验过程记录不全或缺

失。诸如某些IVD要求在数分钟内判读结果,否则失效。在有源医疗器械临床试验中,原始记录在试验仪器中的溯源是一项重要的检查项目。某些试验仪器由于数据定期覆盖的原因,出现原始数据无法溯源的情况,会产生对真实性问题的怀疑。在需要进行手术的植入性医疗器械临床试验中,手术记录是临床试验过程的原始文件,而手术记录通常在手术完成后由助理手术者完成,可能会出现手术记录中的试验器械相关信息与器械发放使用记录表或者麻醉记录不一致的情况。检查中发现试验过程记录不规范的问题包括以下几种类别:以患者为受试者的临床试验,相关的医疗记录未载入门诊病历系统,如受试者访视在门诊完成,但是体格检查、生命体征仅记录在研究病历中;AE、合并用药未记录,如通过溯源HIS、LIS、受试者日记卡、护理记录单、麻醉记录单发现漏记AE或合并用药;原始文件之间记录不一致,如住院病历中记录的某项症状,在评分表中记录为未出现;未按照方案要求进行观察随访时间点的记录,如对受试者的观察时间应为配药开始至静脉给药结束后12小时,但原始文件未记录配药开始时间,无法判断相关安全指标的观察时间是否在规定范围内;医疗器械信息记录不全、不一致,未记录医疗器械批号、规格型号等信息,发放回收数量不一致;应由受试者评估的量表实际由研究者进行评估,如某凝胶由受试者自行使用,但关于该产品使用评价记录实际由研究者填写;受试者日记卡无受试者/监护人签名,无法保证填写记录的可靠性。方案中有明确要求的关键数据和时间节点的缺失将会严重影响数据的可靠性。

对于IVD临床试验,试验记录可设计填写重要数据或时间点的栏目,以提醒试验员填写,避免数据缺失、减轻试验员工作量。关注有源医疗器械数据溯源,通过技术手段解决数据覆盖问题,确保仪器设备能查询到临床试验原始数据和稽查轨迹。研究医生应保证临床试验手术记录的时效性,核查相关记录内容一致,如手术记录、病程记录、麻醉记录、护理记录、器械使用记录等。可将医疗器械标签粘贴在手术记录或耗材标签粘贴记录中,作为产品使用的佐证。

3 思考建议及未来展望

目前国内医疗器械临床试验监管方式为监督抽查,由于客观条件限制,无法对拟上市或已上市

产品的临床试验进行逐一核查。因此需要通过加强医疗器械临床试验风险管理的途径,提高各相关方对医疗器械临床试验全生命周期的重视,将法规意识贯穿到医疗器械临床试验全流程。需要增强申请人的主体责任意识,建立并持续完善医疗器械临床试验质量管理体系;充分调动医务人员参加医疗器械临床试验的积极性,提高研究者的临床试验水平;监管部门和行业协会制订更加完善的法规文件和指导原则,加强对医疗器械临床试验机构的日常监督管理;构建高素质区域伦理委员会,切实保障受试者权益,维护伦理审查的独立性和权威性。通过种种举措的执行进而促进医疗器械临床试验的科学化、规范化,使临床试验数据更好的作为产品审评的依据,为保障人民群众用械安全提供强有力的技术支撑和保障。

随着国际合作的不断深化,将会有更多创新医疗器械临床试验和国际多中心医疗器械临床试验进入中国市场,对国内临床试验机构来讲,既是重要机遇也是严峻考验。提升临床试验管理质量将成为把握机会、应对考验的重要途径。相信,随着各参与方风险防控意识的提高,加强临床试验全方位的风险管理,必将有效提升医疗器械临床试验质量管理水平,促进整个医疗器械行业的健康快速发展。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局发布《医疗器械分类目录》[EB/OL]. (2017-09-04) [2023-02-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/ylqx/ylqxjgdt/20170904143501257.html>.
- [2] Martin Robinson, Simon Cook. Clinical Trials Risk Management[M]. Florida: Taylor & Francis Group, CRC Press, 2006: 1-227.
- [3] Andersen JR, Byrjalsen I, Bihlet A, et al. Impact of Source Data Verification on Data Quality in Clinical Trials: an Empirical Post Hoc Analysis of Three Phase 3 Randomized Clinical Trials [J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 79 (4): 660-668.
- [4] 王翔. 浅谈药物临床试验数据管理中风险评估的应用研究[J]. 中国药物评价, 2019, 36 (5): 392-396.
- [5] 李文适, 陈文华, 李强, 等. 国内医疗器械临床试验现状的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35

- (19): 2448-2451.
- [6] 彭朋, 元唯安, 胡慧慧, 等. 载药医疗器械临床试验质量控制要点[J]. 药物评价研究, 2021, 44(2): 293-297.
- [7] 国务院. 《医疗器械监督管理条例》国务院令第739号[EB/OL]. (2021-03-18) [2023-02-04]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-03/18/content_5593739.html.
- [8] 蒋海洪, 弓志军. 区域伦理委员会建设: 定位、现状与路径[J]. 医学与哲学, 2018, 39(12A): 7-10.
- [9] 车宇航, 郑益略, 黄长瑾, 等. 整形与美容医疗器械临床试验风险管理探讨[J]. 中国医院, 2021, 25(9): 91-93.
- [10] Hagopian CO, Ades TB, Hagopian TM, et al. Attitudes Beliefs and Practices of Aesthetic Plastic Surgeons Regarding Informed Consent[J]. Aesthet Surg J, 2020, 40(4): 437-447.
- [11] 国家药品监督管理局器械审评中心. 体外诊断试剂临床试验中能否使用冻存样本[EB/OL]. (2019-02-22) [2020-02-12]. <https://www.cmde.org.cn/CL0113/18723.html>.
- [12] 吴建元, 陈博, 胡汉宁, 等. 体外诊断试剂临床试验样本管理的问题及对策[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1): 123-126.

(收稿日期 2023年2月4日 编辑 王丹)