

合规语境下的医疗器械行业数字化转型思考

岳磊^{1*} 卢铁林^{2, 3}

(1.西门子工业软件(北京)有限公司; 2.中国科学技术信息研究所; 3.机械工业仪器仪表综合技术经济研究所)

摘要: 本文聚焦于行业观瞻, 直入探讨合规与质量的“悖论”现象, 回顾了FDA质量案例计划, 厘清合规与质量的辩证关系, 提出在一个卓越制造运营体系中满足合规和质量要求的概念, 就卓越运营的数字化考量提供管窥之见, 以一例医疗器械制造商质量观念的转变, 印证从“关注合规”到“保证质量”转变的可行性。

关键词: 数字化转型, 医疗器械, 监管, 卓越运营, 质量最佳实践

DOI编码: 10.3969/j.issn.1674-5698.2024.02.014

Reflection on the Digital Transformation of the Medical Device Industry in the Compliance Context

YUE Lei^{1*} LU Tie-lin^{2, 3}

(1. Siemens Industry Software (Beijing) Co., Ltd.; 2. The Institute of Scientific and Technical Information of China; 3. Instrumentation Technology and Economy Institute)

Abstract: The paper focuses on industry hotspots and deeply dives into the paradoxical nature of compliance and quality phenomena. It critically examines the FDA Quality Case Initiative, explains the dialectical relationship between compliance and quality, and introduces the concept that all regulatory and quality requirements are satisfied in one operation system. Furthermore, it provides valuable insights into digital considerations for operation excellence by presenting a case study illustrating a medical device manufacturer's successful transition from compliance-focused to quality-assured.

Keywords: digital transformation, medical device, regulation, operation excellence, quality best practices

0 引言

合规性是一把双面利刃。一方面, 合规性成为受监管行业的安身立命之本, 例如: 医疗器械和生物制药行业, 其合规意识(知底线、守底线)比不受监管的行业更加强烈而牢固; 另一方面, 与不受法

规监管的行业不同, 在受法规监管的制造环境中实施精益、六西格玛等持续改进方法, 或引入信息系统用于生产和质量管理, 是需要验证的, 需要将涉及的变更提交给监管当局进行确认, 也因此, 合规为这类行业的数字化转型制造了“心理障碍”。

概括地说, 监管的负面影响可以有3方面: (1)

基金项目: 本文是科技部国家重点研发计划资助项目“标准数字化重点领域应用探索研究”(项目编号: 2022YFF0608005)研究成果。

作者简介: 岳磊, 通信作者, 高级工程师, 硕士, 主要从事制造运营管理标准化与信息系统技术理论。

卢铁林, 正高级工程师, 博士后, 主要从事标准数字化与智能装备研发。

法规考虑的焦点是风险,而不是持续改进,所以,医疗器械制造商高度关注合规性是有充分理由的,企业希望保护患者并保持市场授权,80%的精力都聚焦在合规性,而几乎没有时间来考虑消除浪费;(2)监管当局对错误零容忍的态度,仿佛是在向企业宣告“只有一次改善的机会,而且必须在第一次就做正确”,因为任何错误都将暴露在审核员所关心的纠正和预防措施(corrective and preventive action, CAPA)环节;(3)持续改善引起的流程变更需要重新验证,引入新的数字化工具,也需要经过验证,验证资源的消耗成为企业负担,企业宁愿在克服合规问题上用功,也不愿轻易引入数字工具。对持续改善抱持着“勿枉勿纵”的原则,进一步抑制了质量最佳实践和数字化转型的开展。

美国食品药品监督管理局(FDA)意识到这一负面影响后,开展了一项调查研究,其结论发表在2011年10月31日的《Understanding Barriers to Medical Device Quality》报告(以下简称《报告》)中,其中不乏FDA在自身与行业的互动关系上所做出反思^[1]。

(1) 高度关注合规环境,会分散管理层的注意力和有限的资源,距离对质量的投资渐行渐远。

(2) 行业追求一种基于现有器械产品增量式改善的创新范式,然而强监管减缓了产品改善的速度。

(3) 监管当局没有跟踪特定的高风险的器械领域,行业认为当局的执法是不集中的和不必要的严厉。

(4) FDA监管的“警察心态”给行业高管们留下负面印象,阻碍了围绕实现高质量的实质性合作,许多人将FDA与欧盟监管机构进行了对比,他们声称欧盟监管机构具有更协作和导师式的方法,以及更关注整体质量结果的调查人员。

此后,也有其他包括大学和咨询公司在内的研究机构,纷纷开展类似的调查研究,也得出同类的结论。

(1) 45%的受访者认为高度监管的环境是持续改进的障碍。受访者指出,在医疗技术和制药行

业,监管机构的批准和提交、对验证活动的恐惧以及合规性与质量文化是持续改进的障碍^[2]。

(2) 没有采取最适当的纠正措施来解决问题,因为这意味着要重新验证有问题的流程,因此需要更多的时间才能获得监管机构的批准^[3]。

由此可见,合规和质量之间似乎存在某种“悖论”现象,对合规的追求不见得能够获得质量的预期,相反,高质量的产品不见得是在合规环境中生产出来的。FDA在《报告》中指出这种“悖论”现象:绝大多数受访公司认为,保持符合FDA规定并不能确保良好的产品质量。一些受访者表示,他们知道一些设施非常合规,但生产的产品质量较低,或者相反,一些产品按高质量标准生产,表现优异,但没有保持良好的合规状况。

本文直接切入合规与质量的悖论,首先介绍FDA为调和合规与质量目标所作的努力——质量案例计划;然后承接FDA的卓越运营理想,厘清合规与质量之间的辩证关系,提出在一个卓越的制造运营体系框架中实现合规和质量目标调和的蓝图愿景,就卓越制造运营的数字化考量提供管窥之间;最后以案例说明数字化转型如何帮助医疗器械企业实现卓越运营,实现从“关注合规”到“保证质量”的观念转变。

1 探索合规和质量目标调和的可能性

1.1 合规不等于质量

FDA医疗器械与辐射健康中心(CDRH)主任Jeffrey Shuren博士更是直言不讳道出此一合规与质量的“悖论”:虽然一家医疗器械制造商可能符合FDA的要求,但是仍然会制造劣质的器械;而另一家制造商可能不符合FDA的所有要求,却能制造出高质量的器械。

显然合规和质量之间不能直接划等号。合规的结论是通过审核员审核现场证据得到的,只能证明健康良好运作的正常发挥效力的质量体系,只是高质量的必要条件,不是充分条件,所以合规是质量体系的合规,其产出不必然是高质量的产品。反过来,质量高的产品,不一定留下合规的证据,留

下合规证据的产品,也只是在文档工作上做了更多努力而已,质量方面很可能被忽略。

FDA希望找到真正影响产品质量的因素,推动医疗器械制造商把焦点放在质量上。为此,FDA制定了调和合规与质量目标的行动计划,本文概括为如下3点。

(1) 调整焦点: 将监管重点聚焦到质量风险高的环节。开展内部诊断与差距分析,理解和学习其他监管机构和行业的最佳实践,开展内外部培训、建立内部程序、开展行业指导或监管改革。

(2) 明辨根因: 提高运营可见性,利用数据驱动质量。定期向全行业报告质量和患者疗效、不良事件和产品召回原因、趋势等信息。重点关注拥有卓越质量和一流体系的公司,开展质量案例研究。质量根因导向,与第三方合作寻找解决质量挑战的典范做法。

(3) 积极对话: 建立广泛认可的合规与质量实践基准。加强执法的一致性和透明度,平复行业怨愤情绪。积极参与行业对话,建立一套广泛认可的实践基准,满足合规和质量目标。嵌入FDA内部程序和员工培训,吸取其他行业质量保证的经验。

1.2 FDA的质量案例

在获得FDA和行业的反馈后,CDRH启动了他们的质量案例计划(Case for Quality)^[4],目的是确定最佳制造实践,帮助医疗器械制造商将重点从合规性转向真正重要的方面——提高产品质量。通过与企业和其他机构有效合作,质量案例计划为医疗器械行业建立了制造标准,确立了明确的目标。

质量案例是一个自愿参与的试点计划,在2018年全年开展。采用一种能力成熟度模型集成(CMMI)框架,评估企业生产高质量器械的能力。参与到这项试点计划的医疗器械制造商不但可以豁免监督、批准后(post-approval)和基于风险的FDA检查,而且可以简化制造变更通知、现场变更和上市前批准(PMA)的提交。

质量案例试点的结果如预期一般,医疗器械制造商从提高产品和工艺质量中获益,同时还减轻了应对合规检查所需的内部资源压力。所有这些举措都旨在更快更好地将产品提供给患者,同

时缩短了上市时间和运营成本,加速营收的实现。

FDA质量案例计划给我们的启示在于: 聚焦质量——增加制造过程和产品的信心; 加速创新——强化数据在主动干预和预测趋势中的作用; 相称的监管框架——搭建与产品风险等级相匹配的质量体系,器械风险等级决定采取措施的深度和程度^[5]。

为了达成这一使命和愿景,医疗器械制造商应该迈向卓越运营(Operational Excellence),探索如何在降低合规风险的前提下,还能提高产品质量,实现医疗器械制造商的卓越运营。

2 在一个卓越的制造运营体系中满足合规和质量要求

2.1 质量是目的, 合规是“副产品”

FDA和其他监管机构依赖检查期间的数据审查,来确定医疗器械制造商是否在监管要求的期望内运营。这种审查逻辑建立在两个预设前提之上: (1) 记录的数据是反映质量体系运行好坏的晴雨表; (2) 数据可以反映事实真相。

FDA将数据的可靠性、有效性、真实性和可信度定义为数据完整性(Data integrity)。因为数据收集和记录是几乎所有cGMP和QSR(Quality System Regulation, 质量体系法规)要求的基础,所以,数据完整性的概念是监管合规性所有方面的基础。监管机构审查文件中的数据完整性问题,反映了质量体系运营的合规状态和制造系统的控制水平,也是483个不符合项和警告信中最常见的问题之一^[6]。

美国质量学会(ASQ)曾经发起过一项调查,调查公司高管对质量的理解。99%的受访高管回答说,他们相信产品质量直接有助于组织的盈利能力。92%的高管甚至表示,在运营质量上投资对于实现积极的回报至关重要^[7]。质量是企业组织追求的目标。

CDER(药物评估和研究中心)在一项制药行业的质量管理成熟度白皮书中也指出质量问题的根本原因: 管理层在设备、物料、维护、员工资质、

监督、过程控制和调查等众多问题上的日常决策，最终决定了药品的质量^[8]。

合规和质量分别建在不同的管理逻辑基础之上，不总是必然呈现相关性。但可以肯定的是，质量应该是医疗器械制造商追求的目标，质量决定因素在于诸多环节上的日常决策；合规性是体系运行的“副产品”，是印证体系运行合规的客观证据，数据完整性是合规性的基础。

2.2 质量与合规的“二八法则”

CDRH与CBER（生物制品评审与研究）中心在2022年9月联合发布了一份指导文件，题为《制造和质量系统软件的计算机保证》^[9]，期望通过将计算机系统验证（Computer System Validation, CSV）的重点转移到批判性思维、风险管理、患者和产品质量、数据完整性和质量保证，为简化文档创造机会。

如果说CSV方法激发的是一种遵从的心态，那么CSA（Computer Software Assurance，计算机软件保证）就旨在将企业从合规压力中解放，将焦点回归质量，激发创新的心态，参与数字化转型，采用最佳质量实践。

CSV方法使企业80%的时间花费在制作合规文档上，只有20%的时间思考改善质量；CSA希望企业将80%的时间用于批判性思考，只将20%的时间用于文档记录。CSA简化了CSV的验证模型，只对产品质量和患者安全至关重要的组件/功能进行严格的测试和验证，释放了验证资源，为更多增值活动，如：前文述及的“实施精益、六西格玛等持续改进方法”铺平道路。

从“关注合规”转向“保证质量”，并不是放弃合规只追求质量。正确的观念是：一方面，要借数字化以保证合规的基础——数据完整性，另一方面精益、六西格玛等质量改善措施也要借信息系统媒介获得强制执行力才能彰显效益。

2.3 卓越运营的数字化考量

数据完整性背后的思想，是设计信息系统时，要考虑到数据的产生、流动和消费这一系列过程，数据的真实可靠端依赖高质量的软件程序来保证，而不是依靠人力。

首先，数字化的信息系统至少在如下6方面保证数据完整性，从而降低合规风险：

（1）准确（Accuracy）：数据即刻产生即刻捕获，无逻辑错误，反映客观事实。

（2）可靠（Reliability）：按单一真相来源（Single Source of Truth, SSOT）原则设计的信息系统，能够保证数据源头清晰可辨，数据收集、计算和分析过程稳定一致。

（3）相关（Relevance）：保留数据之间的关联性（事件因果、业务上下文），使可追溯，所捕获数据与使用目的相关。

（4）有效（Validity）：数据符合格式和位数的规则，正确应用规则，得到的数据前后一致。

（5）及时（Timeliness）：数据在产生或观察的当时即被捕获，足够快速和频繁地支持决策需要，消除不合理的信息发布延迟。

（6）完整（Completeness）：所有数据操作有迹可循，可审计，确保数据不被未经授权地篡改，数据之间的关联性始终得到保持。

其次，数字化的信息系统可以在如下3个方面提高制造环节质量，驱动运营效能提升。

（1）控制（Control）：在生产过程中对5M1E（人、机、料、法、环、测）要素实施强制防错。

（2）速度（Speed）：利用数据和信息立即发现制造问题、快速控制问题，确定范围和诊断根本原因，同时消除非增值活动。

（3）可见（Visibility）：立即了解车间运营的健康状况，立即看到操作员、设备、班次等的效能。

无论是质量预期，还是监管要求，都必须通过企业的制造运营管理（Manufacturing Operations Management, MOM）体系付诸实现。此外，医疗器械制造商还面临他们最重要的商业目标，即通过最大化产量来最大化盈利能力，同时最小化生产成本。于是企业必须考虑建立一个“三位一体”的卓越运营体系（如图1所示），使质量预期、监管要求与运营诉求保持一致，在动态平衡之中求得最佳实践。

2.3.1 数字化抽样管理

法规间接指明，通过验证生产过程和统计工具

的使用来测量、控制和降低风险,也意味着,在一定的风险可接受准则前提下,可以使用一种可验证的、可重复的和高效的方式对生产批次进行抽样。这也就是抽样计划、统计工具和AQL(Acceptance Quality Limit, 接受质量限)的用武之地。

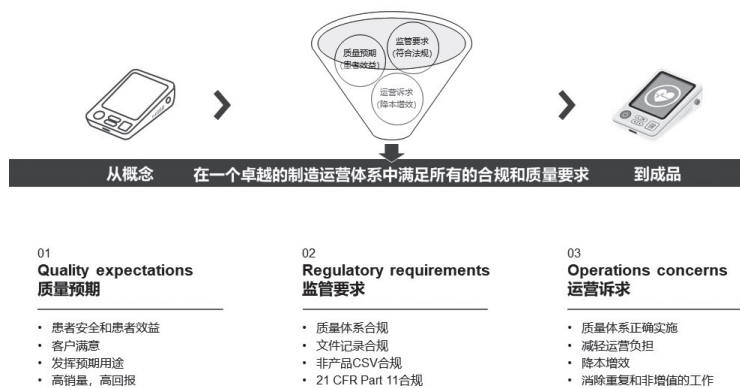


图1 在一个卓越的制造运营体系中满足合规和质量要求

AQL的数字化管理应参照GB/T 2828-2013制定的计数抽样检验标准进行,在信息系统中定义检验水平,基于批次的大小建立样本大小代码,自动计算抽样大小和允收/拒收的质量限,为每一个样本大小代码定义样本大小、合格判定数 and 不合格判定数,再根据实际检出的合格水平和转移规则(Switching Rules)自动切换检验水平,降低人为干预的程度。

2.3.2 强制执行设备维护

实施一个强制执行的设备维护系统,定义以资源为中心(resource-centric)的维护要求,将维护要求配置到资源之后,在生产作业中强制执行这些要求。根据维护要求定义的维护条件,资源将自动进入维护模式,强制改变资源的可用性状态。这种状态变化是全局性可见的,生产计划人员也会得到同样的资源可用性信息,确保生产计划不能逾越维护计划,促进生产计划与维护计划高效协同。预防性维护优于纠正性维护,预防性维护搭建了一个主动的环境,防止昂贵的损坏和修复事件。

另外,限定某些资源的操作资格,在执行车间作业时,系统会验证操作者是否具备使用资源的资质,实现设备对操作者的强制要求。

2.3.3 电子签名和电子记录

越来越多的制造企业都认识到,电子记录是解决问题的最佳方法与工具,是数字化转型初期最具投资价值的技术改造项目。一方面能从根源上解决数据真实性问题,消除手动填写错误和数据不一致的情况;另一方面促进产品审核放行科学化,降低人为干预。

电子记录(electronic device history record, eDHR)内置在各类作业执行系统内,用于执行生产流程并捕捉所有成品生产记录信息,具备防错功能,提供实时可见性,确保产品质量始终如一。

电子签名会生成审计跟踪(Audit Trail)记录,形成签名条目。每个签名条目包括签名要求、签名含义(责任和目的)以及如何满足签名的条件(签名者的姓名、角色、关联的活动和时间戳)。

2.3.4 强制验证操作人员资质和能力

管理之标的,不外乎人、事、物,其中尤以人的管理最为困难。除了物料、设备和工艺以外,人的因素也被认定为直接影响产品质量的重要因素之一,尤其是在以人工作业为主、机器生产为辅的企业里。其中技能、经验、熟练程度、习惯、体力、情绪、是否执行标准作业等更是直接决定了产品质量的高低、一致和稳定。

人员培训和认证状态的数据应与作业执行系统有效连结,对培训结果实施动态管理,自动化验证培训有效期,确保只有合格认证的人员才能执行车间作业,发挥强制执行效力,降低合规风险。

2.3.5 数字化的变更控制

复杂医疗器械的制造商每周都进行数百项的变更,而且往往运行着诸多作业执行系统,对主数据的引用相当分散,数据变更一旦疏漏导致数据不一致,很容易产生合规问题,甚至引发产品质量问题。

曾经有医疗器械制造商变更了仓库管理制度文件,却疏于同步变更仓库环境检验记录中的温湿度要求,致使FDA合规检查时被开具不符合项。这种合规问题或许不会立即产生质量问题,但足以引发监管当局的信任危机:质量体系运行尚存在纰漏,更何况保证产品质量,让企业信誉蒙受损失。

依靠数字化体系强制实施变更控制,使数据变更能遍及所有引用的角落,就是保证数据完整性。借助于信息系统对变更涉及的数据和流程进行有效的管理。

3 案例研究:一个百强医疗器械制造商质量观念的转变

3.1 业务挑战

150多页纸张、2100多个填写项、460多个签名的纸质器械历史记录(device history records, DHR)成为质量审核的沉重负担,降低了运营效率;人工质量管理流程容易出错,每年有7万个错误本可以避免;员工更加关注书面工作忽略了产品本身,与质量体系初衷背道而驰。这是某百强医疗器械制造商(以下简称E公司)在实施制造运营数字化转型之前的真实写照。

随着产品复杂度的与日俱增和质量流程的日渐繁琐,纸质记录工作变得越来越繁缛,分量也越来越重,其负面影响持续凸显,如:频繁出现错误、更长的审核周期、更加繁重的审核应对工作等等。久而久之,书面工作的合规风险耗费了人员的大多数心智,反而不能专心于产品质量提升上,这不但没有解决合规风险,反而增加了产品风险,这与E公司质量体系的初衷背道而驰。如何通过实施一套制造运营管理系统,同时实现降低合规风险和提高产品质量两个目标,成为E公司亟待解决的问题。

3.2 解决方案

E公司心血管植入类产品生产车间原有一套迷你MES系统,该系统只在报告层提供丰富的报表查询,在车间作业层没有管控和跟踪,因而基本不具备合规和追溯能力。车间质量控制仍然依靠人工,DHR仍然是纸质,整体控制力和执行力偏弱。

实施团队制定了eDHR(电子器械历史记录, Electronic Device History Record)方案,通过导入具有强制执行能力

的eDHR系统替换旧的迷你MES,将QSR820质量体系法规要求内置在eDHR中,通过强制执行来降低合规风险,生成的电子器械历史记录因为遵守了法规的逻辑而自然合规,同时满足21 CFR Part 11对电子记录和电子签名的审核要求。与QSR820质量体系法规相关的要求在新的eDHR系统中变成一个个具体的业务规则,在每一个具体的作业环节担任强制执行的角色,如:限制返修次数、强制设备校准、强制干燥等待时间、强制人员资质校验等等。

新的eDHR系统拉通了与周边系统的信息流,实现数据的整合,并由数据流驱动业务流程自动执行,尽可能多的避免了质量流程的人工干预。与ERP的集成实现计划下单车间管理自动化;与Ignite系统的集成实现SOP自动可视化;与Blue Mountain系统的集成实现设备调整、校准和维护任务自动化,资产状态自动更新;与Pilgrim系统的集成实现自动质量门。

3.3 应用成效

新的eDHR系统内置的强制执行功能帮助E公司实现自动合规,有效地将生产的焦点转移到产品质量(如图2所示),在同一套运营管理系统中实现合规和提高质量的双重目标。经测算,E公司车间现场不符合项减少59%;不符合报告NCR减少了80%;DHR审核时间压缩了80%;在制品等待DHR审核时间减少2天;操作员工作效率提高6%;从项目上线到收益仅用2个月。

eDHR系统带来的运营环境变化

导入eDHR之前	导入eDHR之后
操作员手动在纸上填写设备点检参数和清场记录	触摸屏式数据录入,并强制执行超限验证
操作员手动在纸上记录物料批次信息	扫描条形码
操作员手动在纸上跟踪每个作业站的良率	在触摸屏上点击Pass/Fail
主管手动在纸上跟踪培训活动	培训活动由系统强制执行
操作员手动检查设备校准状态	系统强制执行校准
物流团队预先打印工单	计划员/采购员在系统中发布工单
反复多次审核和纠正文档中的错误	淘汰了“纸上谈兵的车间”
关注在合规性	关注在良率、质量和操作员的建议
操作员对“书面工作”感受到压力	操作员专注在器械的生产

图2 内置合规推动焦点回归产品质量

4 结语

医疗器械行业作为与人类健康福祉休戚相关的制造业，一直在推动着诊断和治疗技术的进步。该行业既面临社会的善意期待又履行繁重的监管义务，在日渐激烈的竞争环境中，还必须考虑成本效益分析，确定如何最好地将资源投资于合规和质量目标。在合规活动的同时增加运营效能

(operational efficiency)。

因此，本文聚焦行业观瞻，直入探讨合规与质量的“悖论”现象，回顾了FDA质量案例计划，厘清合规与质量的辩证关系，提出“在一个卓越制造运营体系中满足合规和质量要求”的理念，就卓越运营的数字化考量提供管窥之见，以一例医疗器械制造商质量观念的转变，印证从“关注合规”到“保证质量”转变的可行性。

参考文献

[1] CDRH FDA. Understanding Barriers to Medical Device Quality[DB/OL]. <https://www.fda.gov/media/82284/download>, 2011-10-31.

[2] MCDERMOTT, OLIVIA, IDA FOLEY, JIJU ANTONY, et al. The Impact of Industry 4.0 on the Medical Device Regulatory Product Life Cycle Compliance[J]. Sustainability, 2022,14(21): 14650.

[3] MCGRANE VINCENT, OLIVIA MCDERMOTT, ANNA TRUBETSKAYA,et al. The Effect of Medical Device Regulations on Deploying a Lean Six Sigma Project[J] Processes, 2022,10(11): 2303.

[4] FDA. Case for Quality[EB/OL]. <https://www.fda.gov/medical-devices/quality-and-compliance-medical-devices/case-quality>. 2020-07-29.

[5] CDRH FDA. The FDA’s Case for Quality: Promoting Operational Excellence, Collaboration, and Simplification[EB/OL]. <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/Conference2/MDQC18Presentations/Vicenty-Enacting-the-Case-for-Quality.pdf>. 2023-10-30.

[6] Compliance Architects. Data Integrity: The Foundation of Medical Product Manufacturing Compliance[EB/OL]. <https://compliancearchitects.com/data-integrity-the-foundation-of-medical-product-manufacturing-compliance/>. 2023-10-31.

[7] FARIS T H. A guide to creating an efficient and effective quality system for software medical device organizations[D]. California State University, Dominguez Hills. 2004.

[8] CDER FDA. Quality Management Maturity: Essential for Stable U.S. Supply Chains of Quality Pharmaceuticals[R]. FDA, 2022-04.

[9] CDRH, CBER FDA. Computer Software Assurance for Production and Quality System Software[EB/OL]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/computer-software-assurance-production-and-quality-system-software>. 2022-09-13.