

# MAH 制度下药品持有人合规体系和 质量体系搭建的探索

赵 君

(北京华素制药股份有限公司, 北京 102488)

**摘 要** 人们的生活品质逐渐提升,我国人口患病率也呈逐年递增趋势,国家对于药品质量管理给予高度重视,在《中华人民共和国药品管理法》中也针对药物质量进行了明确分析,相关法律法规的完善推动了药品持有人合规体系以及药品质量体系的双向发展。现阶段,我国大部分药品的质量体系搭建主要围绕不良反应开展,体系内包含诸多内容,但细节处理无法满足整体需求,比如机构设置、人员调动、职责权限、工作对象等,这些问题的存在始终影响着药品持有人合规体系以及质量体系的共同搭建。基于此,本文针对 MAH 制度下药品持有人合规体现以及质量体系搭建进行全面分析,并提出了具有可行性的针对策略,以期为推动我国药品持有人合规体系以及药品质量体系的全面完善提供参考。

**关键词** MAH 制度; 药品持有人; 合规体系; 质量体系

中图分类号: R95

文献标识码: A

文章编号: 1007-0745(2023)06-0070-03

我国在 2019 年针对药品管理进行了法律修订,即《中华人民共和国药品管理法》,法律中明确介绍了药品质量制度、药品持有人制度(即 MAH 制度)、年度报告制度等内容。“十四五”会议中也针对提升国家药品安全未来发展进行了全面分析,其中涉及了建设“全生命周期药物质量体系”的重要内容。《药品年度报告管理规定》中提出,想要确保合规体系以及质量体系构建,就必须在报告中明确落实主体责任,确保报告中的相关数据准确性,让报告中的数据信息成为开展监督检查、风险评估等一系列工作的重要依据,全面提升整体工作效率,保障药品实际品质。药品持有人(MAH)需要将安全报告递交相关监管部门,对于报告内容以及报告中涉及的药品安全性也需要进行定期更新,为政府部门的相关药品活动开展提供更为可靠的依据。

## 1 MAH 制度下药品持有人合规体系搭建

### 1.1 我国对 MAH 药物持有人年度报告的要求

我国在 2019 年针对药品安全工作完善了相关法律规定,即《中华人民共和国药品管理法》,并且在 2021 以及 2022 年,药品监管部门也颁布了相应的一系列指导性文件,即为《药品质量管理检查指导原则》等,药品质量管理工作得到了更为有效的规范。现阶段,我国相关制度文件包含诸多内容,主要分为以下三大

类:首先是《中华人民共和国药品管理法》中规定的年度报告提交;其次是《药品不良反应报告检测管理办法》中要求的 PSUR 以及 ICSR;最后是《药品上市许可持有人针对药品不良反应公告》中涉及的药品质量管理年度报告<sup>[1]</sup>。三大年度汇报报告是构建合规体系以及质量体系的基础保障,并且还能够针对药物不良反应进行有效评价与监测,极大程度上保障了药品安全性。

### 1.2 药品年度报告和药品质量管理年度报告

药品的年度报告以及警戒报告,需要递交的机构不同,分别为省级药品监管部门与省级药品评价机构,两个部门同时针对 MAH 提供的年度报告进行全面评估,针对药品进行细致分析,以此保障相关活动的顺利开展,为检查活动以及警戒活动中的重要内容提供参考,并明确了 MAH 在该环节中需要具备的具体责任以及社会义务。我国在 2022 年提出了全新的《药品年度报告管理规定》,并且在实践中充分得到了全面落实,并且还启用了整体采集模块,以提高年度报告的准确性以及科学性。药品年度报告主导人为 MAH,该报告属于全新制度体系,报告中必须针对药品全周期管理进行清晰明确的工作内容划分,确保质量体系的有效构建。药品警戒年度报告需要针对药品的具体不良反应进行详细分析介绍,报告内容要确保真实性,通过不良反应年度汇报转述而来。在我国针对药品持

有人的相关规定中,也明确表示持有人必须针对药品不良反应监测体系运行状态、药品不良反应具体状况、风险识别情报、控制情况等诸多内容进行详细明确的阐述。

### 1.3 PSUR

关于药品 PSUR 指的是药品持有人在规定日期内针对某一药品进行全面汇总,并上报监管部门,以此获取审批上市之日,这个过程属于全面评价的过程,需要针对药品进行全方位分析判断,全面保障药品安全性。现阶段,我国新药在进行临床试验中,存在着病例少、时间短等问题的影响,许多 ADR 是在经历大范围推广使用后才逐渐被发掘,为了避免这种情况的发生,PSUR 就是实践行动中的重点与关键<sup>[2]</sup>。我国在 2012 年 5 月通过《药品不良反应包括与监测管理办法》提出,必须针对 PSUR 以及 ICSR 报告进行有效处置,针对报告具体内容进行了全面细化,规定了报告的具体提交日期以及实际时间限制。同年 9 月,我国拟定出了全新的《药品安全性更新报告》以及《药品安全性报告撰写规范》,MAH 在进行报告书写方面,必须关注药品基本信息、国内外情况、安全性防治手段、用药人数、说明书内容变更等内容,所以想要保障汇总报告的有效性,就必须针对 MAH 展开全面培训,确保专项培训能够做到全员参与,提升整体培训质量,提高亮度汇总报告有效性。

### 1.4 ICSR

ISSR 是针对药品不良反应开展的具体监测评价工作,其中包含着对于药品风险的发现、评估、处理、管理、控制等多项工作,是全面保障药品安全风险管理工作能够得到有效开展的重要前提与基础。ICSR 立足于药品质量管理机制,在主体人上与 PSUR 存在不同,ICSR 的主体人主要为医疗机构,通过逐步推进 ADR 监测,确保质量体系的整体成型,在这个过程中也实现了主体责任之间的转移。自从 1895 年,我国大力推行《中华人民共和国药品管理法》开始,ADR 监测工作的效率与品质都得到了全面提升,在 30 余年的发展路程中拥有着极为显著的成效。自 2010 年起,我国每年都会公开发布药品不良监测的最终年度报告,并且还成立了药物快讯等栏目内容<sup>[3]</sup>。在药品管理中,可疑即报是重点的工作原则之一,一旦发现存在疑点,就必须进行针对性措施的制定,全面保障药品安全性以及时效性,负责人能够收集各种相关的临床信息,还能够通过市场项目开展调研,也能够参考专业网站的学术文

献,全面保障原途径报告,还能够直接交予 MAH 进行报告处理。

## 2 MAH 持有人对生产工厂的质量管控

### 2.1 MAH 药物报告递交合规管理制度

在 MAH 质量管理体系中包含着风险管理内容,而药品质量制度就是质量体系风险管理中的重点,对于整个质量体系的建设具有十分重要的影响与作用。我国《药品持有人合规管理体系指南》中明确表示我国需要建立、发展、落实、优化合规体系以及质量体系,保障整体框架建设科学性,将药品安全风险问题降至最低,为人们提供更为安心的药品服务。2021 年,GVP 全面明确了药品持有人的主体责任,药品持有人必须全面保障药物治疗体系构建,确保警戒外部报告的有效性,推动医疗事业整体发展。

### 2.2 药物体系组织结构

我国发布了关于进一步加强药品不良反应监测的意见,其中明确表示了药品不良反应监测机构、MAH、医疗机构需要依法遵守的基本工作原则与实际工作指导,全面保障了药品质量体系的建立,对于推动医学事业未来发展也具有十分重要的作用。针对我国现阶段的药品持有人合规体系和质量体系搭建情况而言,我国药品警戒体系是十分重要的存在,省级的药品不良反应监测部门与相关机构是警戒体系中的重点内容,也是落实监测工作的重点机构。MAH 是药品质量管理体系外部报告递交的责任主体,医疗机构仍是我国 ICSR 快速报告机制的重要支撑。首先,MAH 的外部报告递交合规的主体责任,主要体现在药品质量管理体系主文件的详细描述上,包括药品质量管理的人员、机构、主文件、工作程序、数据库、培训、质量管理等方面;地方药品不良反应监测机构对 MAH 药品质量管理实施体系核查和外部报告审核。其次,药品质量管理体系组织结构中仍需要监管部门的投诉举报、舆情监测作为药品质量管理外部信息源,并与 MAH 药品质量管理报告递交体系实现数据共建共享;再者,依托于微信小程序、短视频平台、网络直播平台、智能软件、APP 等形式,构建和完善药品质量管理的强制报告体系和自愿报告体系,以形成多员参与的药品质量管理组织框架<sup>[4]</sup>。

### 2.3 加大 MAH 药品知识培训力度

当前,MAH/生产企业药品质量管理人员,其工作内容包括收集、核实、分析、评价和上报各类 ADR/ADE;管理和维护 ADR 监测数据;风险监测、识别、

评估与控制;撰写 PSUR 等工作,其主要是使用国家药品不良反应监测评价直报系统,以及从直报系统中接收医疗机构或零售药店反馈的 ADR。因此,建议加强 MAH 和基层人员药品质量管理知识和实训。MAH 承担药品全生命周期药品质量管理的主体责任,建议以药品年度报告、ICSR、PSUR 等外部报告递交质量为评价结果指标;《药品年度报告管理规定》要求 MAH 收集汇总药品生产销售、上市后研究、风险管理等情况,但仍没有相应撰写指南;因此,有必要建立以省级 ADR 监测中心为基础的 MAH 药品质量管理外部报告递交质量的培训和实训工作。

#### 2.4 药物融入企业数字化转型进程

以药物数据真实性和追溯管理为制度基础,将药物质量监测和制造执行系统(MES)技术改造的第三方数字化服务平台相融合,通过 MAH 及其委托 CMO 工艺参数数据信息汇集和分析,并将产品风险研判信息输入药品全生命周期药品质量管理数据链,以药品年度报告和 PSUR 等汇总方式,提升药品监管的精准化水平和加快企业数字化转型进程<sup>[5]</sup>。实施药品质量管理外部报告合规管理的社会共治体系,将药品质量管理报告体系分为强制报告体系和自愿报告体系,强化药品网络销售第三方平台的药品质量管理收集报告责任,并建立界面友好、简便的志愿报告体系。

#### 3 借鉴英国 NICE 发布的早期技术评估手段

NICE 是英国的国家类型研究机构,主要职责是为国家医疗卫生服务体系发展提供技术支持以及决策建议,最早成立于 20 世纪,经立法认可被广泛投入的医院发展实践中,最开始的名字是英国临床优化研究院,主要负责医疗服务现代化、标准化、规范化的管理过程当中。2005 年,英国发展中心与 NICE 实现了全面合并,这一合并使得 NICE 的工作内容得到了拓展与延伸,并且机构名称也进行了更改,由一开始的卫生服务优化研究院转变为国家卫生与临床优化研究院,药品质量与持有人体系也成为其中的重要内容。2013 年,基本法将 NICE 定位为公共机构,将其列入非部属内容,全面实现了 NICE 的整体法律地位。在一次次调整中,NICE 自身职责内容得到了进一步扩大,一方面工作内容主要由卫生部指导,而另一方面 NICE 又能够独立于政府开展实际机构运行,并且建议予以意见都是以委员会为主导,实现功能上的整体运行。作为评估的一部分,我国将对需要收集哪些进一步的证据以及需要收集多长时间提供专家判断。早期价值信号预计在有

许多具有相同用例(目的和益处)的有前途的技术领域中特别重要。数字是 EVA 的一个关键要素,但不是唯一的优先事项。我国认识到大量的数字医疗技术正在进入英国市场,EVA 的目标是给系统一个清晰的信号,告诉系统哪些工作物有所值,满足系统需求<sup>[6]</sup>。我国将选择反映临床、系统或服务用户问题的主题。这一情报将通过与英国国家医疗服务系统的合作提供信息,反映其在信号系统优先事项中的重要作用,以及在哪里采用技术将对卫生和社会保健系统产生最大的影响和价值,最终目标是支持技术开发人员为一个好的指南更新和一个关于在 NHS 中使用技术的明确建议提供证据,这将为 2023 年至 2024 年 EVA 方法和流程手册的制定提供信息,这里没有“一刀切”的做法,只有符合国情的有效借鉴,每项计划都将通过系统的方法制定,解决实际问题,并认识到产生新证据的挑战在一些优先临床领域,可能存在与 EVA 建议相关的既定资助计划,确保药品持有人体系的构建与完善,保障质量控制工作的有效进行。

#### 4 结语

综上所述,MAH 制度下药品持有人合规体系和质量体系的有效搭建,不仅能够极大程度上推动我国医学的发展,还能够全面保障药物使用过程中的时效性以及安全品质,为广大人民群众的身体健保驾护航。想要确保持有人合规体系以及质量体系的有效建设,就必须从国内外角度出发,针对国内外不同实际情况进行全面分析,积极借鉴国外先进技术手段,培养专业技术人才,充分明确整体体系组织结构,确保药品持有人能够按照相关规定开展建设工作,促进药品安全性的稳步提升。

#### 参考文献:

- [1] 张云,杜建冬.MAH 制度下放射性药品 CDMO 行业探究[J].标记免疫分析与临床,2022,29(11):1973-1976.
- [2] 王芸.我国上市许可持有人制度的长期机遇(下)[J].中国食品药品监管,2021(05):54-61.
- [3] 贾夏怡,朱岩冰,方宇,等.MAH 制度下我国药品不良反应损害赔偿保险模型初探[J].中国药房,2021,32(02):151-157.
- [4] 熊兴龙,丁志军.药品上市许可持有人制度相关法律问题的研究[J].药品评价,2022,19(20):1222-1225.
- [5] 赵静,蔡伟,阮景.基于药品缺陷的药品上市许可持有人责任保险研究[J].中国药业,2023,32(03):7-11.
- [6] 同[5].