

就警戒系统而言，趋势报告对于确定非严重事件是否会随着时间的推移导致严重问题至关重要。这些非严重事件可能是器械缺陷、包装问题或已知副作用数量的增加。趋势报告可以在非严重事件失控之前做出明智决策。制造商探测到与可能导致死亡或患者健康严重恶化的预期副作用相关报告数量的增加，可能是器械性能下降或器械超标范围使用的信号。虽然许多制造商可能不习惯向国家主管当局（NCA）提交非严重事件的趋势报告，但医疗器械法规（MDR）2017/745第88条款规定了这一要求。

制造商或其欧盟授权代表必须向其注册营业地址所属国家主管当局（NCA）提交趋势报告。上述行为已经是2013年1月发布的“MEDDEV 2.12-1医疗器械警戒系统指南第8修订版”中对医疗器械制造商的要求，其动机是探测器械误用或超标范围使用，或因未确认的制造或设计更改导致的器械性能意外。“GHTF SG2 N54R8 - 2006：上市后监督：医疗器械不良事件报告全球指南”提示，可免于报告事件的显著增加可能预示着制造商产品性能或临床医生、患者或其他用户在产品使用上的潜在变化。

同样的，MDR第88条款：趋势报告，第七章：上市后监督、警戒和市场监管第2节：警戒，将MEDDEV 2.12-1的期望转化为法规要求。考虑到上市后监督（PMS）的要求，制造商不仅需要依据第88条款执行趋势报告，还必须在PMS计划中包括管理趋势报告中事件的方法和方案。这包括用于确定事件频率或严重度的任何统计学意义的显著性以及观察期的方法和方案（依据附录3，第1.1节b：上市后监督技术文件）。



更多资讯，请扫码关注“医械圈交流学习”

第88条规定，“制造商应通过第92条所述的电子系统报告所有非严重事件或预期不良副作用在事件发生频率或严重度上有统计学意义显著增加的情况，这种情况可能对附录1第1节和第5节中所述的风险收益分析产生重大影响，导致或可能导致衡量预期收益后不可接受的患者、使用者或其他人员的健康安全。应当比较相关器械或器械类别或器械组此类事件可预见的发生频率或严重度，对应技术文件中定义的特定时期和产品信息，确立显著增加的含义。

首先，我们来研究一下哪些“非严重事件”和“预期不良副作用”属于趋势报告的内容。非严重事件通常是收到的没有报告的投诉，因为它们不符合“严重事件”的定义。这些类型的事件通常应在设计阶段进行预测、预估和记录，并作为器械风险管理文档的部分内容被捕获，特别是在设计、使用或应用PMEA（dFMEA、uFMEA、aFMEA）时，且被评价、缓解和记录在个别和整体的风险-收益分析中。预期的不良副作用也是一样。这些事件是器械信息的一部分，通常记录为“常见副作用或并发症”（如果适用）。与非严重事件类似，预期的不良副作用事件也应记录在风险管理文档中，根据文献数据、类似器械的历史数据等，预先定义发生频率和严重程度。这些是趋势报告所含的典型事件，但应注意，构成非严重事件或预期不良副作用的事件往往不会作为投诉报告给制造商，因此这些事件的基线除非对历史数据和文献、测试或上市后临床跟踪（PMCF）活动进行更彻底的评审，否则可能无法反映这些事件在临床领域的实际发生。

其次，第88条款规定，如果这些事件的发生频率或严重程度有“统计学意义显著增加”，就必须根据风险收益分析对其进行评价以确定是否需要报告。在定义频率的统计学意义显著增加的含义之前，必须指出，任何统计技术的使用必须是恰当和合理的。除非使用了适当的统计工具，例如非参数统计技术，否则不应使用非常少量的样本得出基于统计的结论。如果制造商在观察期内处理的总体投诉率低，只有2-5个相关事件，则应进行个别评价，并说明由于样本数量小而不使用统计方法的理由。另一方面，如果制造商正在统计趋势的事件事实上是频繁发生的，那么使用统计技术是恰当的且需要推动决策。有许多统计方法可以探测，但无论使用何种统计方法探测到显著增加的频率，都应增加的根源原因分析相结合。如果某趋势对风险收益分析有影响，则应向监管当局报告。单样本t检验可用于确定事件频率的样本均值是否与已知或假定频率平均值在统计上有所不同。单样本t检验是参数检验；因此，除非确认样本遵循正态分布，否则不应使用。除了使用假设检验外，还可用多种控制图绘制观测期间的发生率和探测Shewhart管制图规则定义的“趋势”。

第三，该条款还指出，如果这些事件的发生频率或严重程度“统计学意义显著增加”，则必须根据风险收益分析来评价这些事件，以确定是否需要报告。事件即将发生时，它可能产生预计与其相关的轻度危害（例如：1-5级中的第2级严重度），但事件发生后，其引发了严重性高于风险管理中预估的严重程度的危害。使用统计数据可能不适合探测严重度在统计学意义上的显著增加，因为按比例增加的数量并不构成任何统计意义。因此，引起伤害较重的事件必须基于个体进行评价，如果事件对风险收益分析有重大影响，比如使个体风险和整体风险不可接受，则应当做出报告的决定。

值得一提的是，依据“ISO 14971：医疗器械-风险管理在医疗器械中的应用”的要求，评价事件频率和严重程度的增加，意味着风险管理体系必须基于伤害发生概率和伤害严重度的定量分类，而不是在定性或定量分类中选一个。

最后，该条款要求，显著增加的确立应当基于和某一器械或器械类别或器械组此类事件可预见发生频率或严重度的比较。该陈述意味着制造商必须确保风险管理文档（动态文档）尽可能完整，以反映所有潜在的非严重事件和预期不良副作用，及其精确可靠的严重度和发生率预估。如果有以前未识别的新事件，则必须单独评价这些事件，并将其纳入风险管理文档，包括对风险收益分析的影响。因此，第88条款被视为MDR中挑战和确认器械风险管理文档是否充分的条款之一。

趋势报告如何与PMS计划相关联？附录11.1，第1.1b节：上市后监督的技术文件要求“上市后监督计划至少应包括：根据第88条款要求所提供的趋势报告所需的管理事件的方法和方案，包括用于确定事件发生频率或严重度在统计学意义上显著增加的方法和方案以及观察期”。

“GHTF SG2 N54：医疗器械不良事件报告全球指南”的附录C：提供了有关趋势统计过程的有用指南。鼓励读者阅读本指南文件并记录附录C笔记。以下是一些关键内容摘要，包括制造商必须定义或援引至PMS计划的趋势参数。

1. 适用趋势报告的事件：作为PMS计划的一部分，定义需要被监控的非严重事件或预期不良副作用的性质。一些制造商有所谓“危害清单”并保持更新，随着对器械了解的不断加深，器械使用的真实世界经验提供了更真实的事件发生频率和严重度。如果有清单，则可以在PMS计划中使用或引用该清单来定义哪些事件需要趋势报告。如果该清单不存在或制造商没有编制，则制造商应在PMS计划中列出引起器械安全和性能问题的特定事件。制造商还应考虑参考定义了投诉调查和确定可报告性标准的投诉处理和数据分析程序。2. 基线：为了建立现实可行（如避免少报）的基线，首先确定这些事件的趋势，应考虑若干信息来源，如风险分析、可靠性测试、历史数据或科学出版物。3. 观察期：观察期会因器械在市场上的销量而异。建议对大批量的产品使用1个月的典型观察期。还建议观察期足够短，以便及时采取纠正措施，尤其是高风险产品。4. 报告阈值：需要用一种方式定义阈值，以避免过度报告或少报。这也可以在公司政策中定义，附上恰当理由，比如作为风险管理可接受性标准的一部分，为这些事件的确定增加的百分比或严重度等级上升到的特定危害级别。5. 趋势统计技术和原理：必须明确所选趋势技术并证明其适当性，如果认为使用统计技术不适当，也必须提供理由。

以上讨论的大多数内容都来自器械标签、风险管理文档、数据分析程序（ISO 13485:2016，第8.4条：数据分析）、统计技术程序（21 CFR 820.250 统计技术）、公司政策和程序。因此，建议在PMS计划中引用这些来源，而不是包括其中的所有详细信息。如果任何趋势参数或事件类型需要更改，这种方法应能减少对PMS计划的频繁修改。

欧盟MDR关于PMS的解读

如何将MDR第88条款纳入PMS

如何满足第88条款要求

第88条款与PMS计划的联系

如何创建医疗器械上市后监督PMS计划的框架

医疗器械上市后监督（PMS）计划的框架

ISO/TR 20416 摘要

此标准为医疗器械制造商提供了关于上市后监督过程的指导，描述了医疗器械制造商可用收集和分析适当数据，来为反馈过程提供信息，并以此满足适用的法规要求，从后期生产活动中获取经验。此过程的输出可用于：

- 1、作为产品实现的输入；
- 2、作为风险管理的输入；
- 3、作为监管和维护产品的需要；
- 4、作为与法规监管机构的沟通；
- 5、作为改进生产的输入。

1、确定PMS计划的范围
应该考虑到这个产品的类型、是否可以在家中使用，生命周期，产品的分销国家；还应该考虑到产品货架寿命，预期使用频率，以及产品的安全和性能的信息

2、PMS计划的目的
建立PMS计划的目的是提供一种机制，将医疗器械的风险降到最低，并监测其生命周期的使用情况。

3、谁来负责
PMS团队应该是包括研发、监管、质量、生产、销售等多部门的人员组成的。重点是制造商明确哪一部分的PMS的信息的数据收集是有哪个部门来负责的。制造商可以创建一个执行计划的模型，对职能部门的责任以及权限做一个简要说明。

4、数据来源
制造商应明确数据的来源以及收集数据的频率，还应该考虑数据分析方法，样本量的数量等，这些都是上市后临床跟踪研究计划（PMCF）中需要考虑的内容。ISO/TR 20416的附录A中为我们提供了上市后监测的数据源的举例，大家可以进行参考

- （1）客户投诉，包括报告的不良事件
- （2）维护和安装记录
- （3）PMCF研究
- （4）退回的医疗设备
- （5）科学文献
- （6）公共数据库
- （7）社会和公共媒体
- （8）医疗设备的分布和跟踪
- （9）主管当局的市场监督活动
- （10）...

此外，在进行数据收集时还需要考虑时间跨度，可以参考此类产品当前的技术水平确定收集数据的时间跨度。

- 数据源列举：
- A：主动（审阅驱动）源
1. 相关专家或技术文献
 2. 有关类似医疗设备的公开信息
 3. 用户，分销商和进口商提供的调查和反馈
 4. 使用类似设备的经验
 5. 临床文献审查，数据库和/或注册
 6. 外植体检测研究
 7. 内部测试
 8. 上市后临床随访（PMCF）
- B：反应性（事件驱动）源
1. 检测制造问题
 2. 客户投诉和保修索赔
 3. 有关严重事件的信息，包括PSUR和现场安全纠正措施的信息
 4. 非严重事件和任何不良影响的数据
 5. 来自趋势报告的信息
 6. 服务记录
 7. 与其他医疗设备的兼容性
 8. 设备滥用
 9. 持续的市场生存能力
 10. 警觉
 11. 故障分析

5、如何分析数据
在ISO/TR 20416的5.6.2小节中提出了如下建议：应该确定哪些参数是需要被分析的，以及相应的参考值是多少，例如：批次，制造的产品总数，使用时间/频率，使用过程中医疗设备数量，病人人数等

6、数据分析报告
数据分析报告用来作为PMS计划的总结，PMS计划中的应该包含以下内容：

- （1）摘要；
- （2）医疗设备的背景资料；
- （3）对手机上市后监督数据的概述；
- （4）对原始数据来源的引用；
- （5）对数据的分析和评估；
- （6）后期应该进行哪些活动的建议；
- （7）关于受益与风险的分析以及结论。

7、回顾PMS计划
作为医疗器械制造商我们应该不断的考虑产品是否安全，并降低产品的风险，所以应该在PMS完成后再进行回顾总结，为下一阶段的进行的产品设计进行需要考虑并做准备。

8、PMS如何与其他质量管理程序建立联系
PMS不是独立的，它还会与其他的质量管理程序建立联系。PMS会为风险管理，临床评价，满足监管要求的活动，产品的升级改进，产品的销售提供信息。



上市后监管计划PMS | Plan内容

履行义务证明

可用信息的收集与利用

1. 上市后监管计划中应列出这6条信息的收集途径和方法（可采用5W1H）如为什么收集？谁去收集？什么时候收集？在哪里收集？收集什么内容？怎样去收集（方法和途径）？

2. 收集的这些信息怎么利用？利用在哪里？