

		2021年5月20日，国际医疗器械监管机构论坛（IMDRF）在其官方网站发布由国家药监局医疗器械技术审评中心牵头的IMDRF医疗器械临床评价工作组总结项目“上市后临床随访研究”的成果文件。
介绍	临床证据是上市前符合性评价过程的一个基本要素，以证明与安全有效符合基本原则。然而需认识到上市前阶段可获得的临床数据可能存在局限性。这些局限性包括但不限于：上市前临床试验的时间，临床试验涉及的受试者数量和试验机构，受试者和研究者的相对同质性，以及临床试验场景中各变量的控制与在常规使用中遇到的各种情形。此外，对于技术已经得到公认的器械，应认识到将对比器械临床数据用于待评价器械，适用性可能存在局限性。 当产品符合相关的安全有效基本原则时，包括受益和风险，产品即可上市。在上市前阶段，在上市前阶段完整的表明产品所有的潜在风险和受益也许不可行或不现实。因此，开展一个或多个系统性的上市后临床随访(PMCF)研究可以解决一些弊端在上市后阶段解决的不确定性(如罕见的不利事件、潜在受益、长期安全性、临床性能和/或有效性)。PMCF研究不能取代产品上市审批时所需的临床数据。 PMCF研究是上市后检测项目的设计、实施和适当使用提供以下指导： i) 需要进行 PMCF 研究的情况； ii) PMCF研究的目标； iii) PMCF研究的设计和实验；和 iv) 使用来自 PMCF 研究的结果。 有关完成临床评价报告以支持上市许可的信息，请参阅 IMDRF MDCE WG/N55FINAL:2019 临床证据 – 关键定义和概念。IMDRF MDCE WG/N56FINAL:2019 临床评价、IMDRFMDCE WG/N57FINAL:2019 临床研究。本文件不适用于体外诊断器械。	
范围		
引用文件	IMDRF文件： IMDRFRRP WG/N47FINAL: 2018Essential Principles of Safety & Performance of Medical Devices and IVD Medical Devices IMDRFMDCE WG/N55FINAL:2019 Clinical Evidence –Key Definitions and Concepts IMDRFMDCE WG/N56FINAL:2019 Clinical Evaluation IMDRFMDCE WG/N57FINAL:2019 Clinical Investigation IMDRFRegistry WG/N33FINAL:2016 Principles ofInternational System of Registries Linked to Other Data Sources and Tools IMDRFRegistry WG/N42FINAL:2017 MethodologicalPrinciples in the Use of International Medical Device Registry Data IMDRFRegistry WG/N46FINAL: 2018 Tools forAssessing the Usability of Registries in Support of Regulatory Decision-Making GHTF文件： SG1/N065:2010 Registration of Manufacturers and Other Parties and Listing of MedicalDevices SG1/N44:2008 The Role of Standards in the Assessment of Medical Devices 国际标准： ISO 14155:2020 Clinical investigation of medical devices for human subjects, Good clinical practice ISO 14971:2019 Medical devices -Application of risk management to medical devices 其它： Agency forHealthcare Research and Quality Registries for Evaluating PatientOutcomes: A User’ s Guide	
定义	临床数据：从医疗器械的临床使用中产生的安全性、临床性能和/或有效性信息。 临床评价：一组持续进行的行动，使用科学可靠的方法对临床数据进行评价和分析，以验证医疗器械在按生产商预期使用时的安全性、临床性能和/或有效性。 临床证据：与医疗器械有关的临床数据及其评价。 临床研究：为评估医疗器械的安全性、临床性能和/或有效性而对一个或多个人类受试者进行的所有系统性的研究。 上市后临床随访研究：产品上市批准后进行的研究，旨在解决按照批准范围使用的器械在安全性、临床性能和/或有效性方面的具体问题(不确定性)。	
可能 需要 开展 PMCF研究的情况	器械上市批准时进行整体受益-风险时，该器械的潜在受益和剩余风险的程度可能存在不确定性。PMCF研究可用于收集更多的临床数据，以解决器械的存在的不确定性。 PMCF研究也用于解决上市后不良事件趋势、文献信息、来自不良事件报告的信息、主动监测项目或其他来源提出的新问题。 在以下情形时，器械受益和风险的可能存在更多不确定性： • 上市前评价未解决的长期安全、临床性能和/或有效性问题。器械特定方面的长期安全、临床性能和/或有效性可能难以在上市前研究时进行评价，为了充分建立器械长期安全、临床性能和/或有效性，可能需要收集若干年的数据。此外，器械长期安全性、临床性能和/或有效性的未解决的问题可能来自其他信息，例如： - 现有临床研究的结果； - 上市后监测活动的不良事件； - 与其它医疗产品或治疗方法相互作用； • 新技术或新的预期用途。 • 扩展/扩大现有技术的预期用途，如新适应症或新患者群体； • 高风险器械和使用场景。高风险解剖部位，或严重程度更高的疾病/治疗挑战。 • 将临床试验结果进行扩展时存在的不确定性。将试验结果从试验人群推广到其他人群，例如从成人扩展到儿童，从一个种族推广到其他种族，将其它监管区域的试验结果扩展到拟申报的区域。 • 基于对比器械临床数据批准的产品。对于技术已经得到公认的器械，若通过对对比器械的临床数据和/或临床前数据获得上市批准，其中一些临床数据可能需要在上市后收集。 • 出现与安全性、临床性能和/或有效性相关的紧急信息。当器械上市后发生非预期的或难以解释的严重不良事件，或者预期严重不良事件的性质（例如，严重程度）或发生频率升高，PMCF研究可以评价器械和安全信号的潜在关联。 • 突发公共卫生事件时的紧急市场获得，发生公共卫生紧急事件（例如，大流行）时，对某些器械的受益和风险的考虑可能不同。	
就警戒系统而言，趋势报告对于确定非严重事件是否会随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确决策。 制造商检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签名范围使用的信号。 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(IMDR 2017/1745第88条款规定了这一要求。 制造商或其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“IMDR 2.12-1医疗器械或系统指南第88修订版”中对医疗器械制造商的要求，其动机是探测器械使用或超标签名范围使用，或因未确认的制造或设计更改导致的器械性能劣势。 “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，可用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条第10章，上市后监督：警戒和市场监测第9章，警戒，将MDR第9.19-1		

国际标准：

ISO 14155:2020 Clinical investigation of medical devices for human subjects, Good clinical practice

ISO 14971:2019 Medical devices -Application of risk management to medical devices

Agency forHealthcare Research and Quality Registries for Evaluating PatientOutcomes: A User’s Guide

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。**制造缺陷检测与可能致命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标签范围使用的信号**。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。上述行为已体现在2018年1月发布的“MDR/IVD 2.12-医疗器械警戒系统指南第88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签范围使用，或因未确认的制造或设计更改导致的器械性能意外。“**GHTF SG2 N5408 – 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、警戒和市场监督第2节：警戒，将MDDEV 2.12-1的预期转化为法规要求。考虑到上市后监管（PMS）的要求，制造商不仅需要根据第88条款执行趋势报告，还必须在PMS计划中包含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程度的任何统计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)；**上市后监督技术文件**）。

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事件作用在事件发生频率或严重程度上有统计学意义显著增加的情况，这种情况可能对应附录第1和节第5节中所述的风险收益分析产生重大影响，导致或可能导致预期收益无法可接受的损害。使用者和其他人员的健康安全风险。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程度，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“预期不良反应”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FMEA(dFMEA、uFMEA、aFMEA) 内部评价、解释和记录在个别和整体的风险-收益分析中。预期的不良反应作用也是一样。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，预期的不良反应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反应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89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。在定义术语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仅，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。如果趋势对风险收益分析有影响，则应向监管当局报告。单样本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，否则不应应用。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并探测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。事件何时发生至关重要，它可能产生预计与其相关的风险危害(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在统计意义上的显著增加，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，如使个体风险和整体风险不可接受，则应当做出报告的决策。

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频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择一个。

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率或严重度的比较。该条款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反应，及其精确可靠的严重程度和发生率风险。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III，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率或严重程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文檔 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反应的性质。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程度。如果有清单，则可以在 PMS 计划中使用或引用该清单来定义某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性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：观察期会随器械在市场上的销量而异。建议对大批量的产品使用1个月典型的观察期。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指标的一部分，为这些事件的确定增加的百分比或严重程度等级上升到的特定危害级别。
- 5.趋势统计技术和原理：必须明确所述趋势技术并证明其适当性。如果认为使用统计技术不当，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。

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收集临床和分析适当数据，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输入。此过程的输出可用如下：

1. 作为风险实现输入；
2. 作为风险管理的输入；
3. 作为监督和维护的需要；
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计划的目的提供一种机制，将医疗器械的风险降低到最低，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，重点是是需要明确哪一部分的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
制造商应该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) 维护和记录记录
- (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。

- 数据来源举例：
- 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. 体外检索研究
 7. 内部测试
 8. 上市后临床随访（PMCF）
 9. 反应性（事件驱动）源
 - 2.客户投诉和事件索赔
 - 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.设备适用
 - 9.持续的市场生存能力
 - 10.警告
 - 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的数量，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和做准备。

8、PMS与其他质量管理体系建立联系
PMS不是独立的，它还会与管理其他的质量管理体系建立联系。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，产品的提供提供信息。

如何创建医疗器械上市后监督PMS计划的框架

PMS、PSUR、PMCF

上市后临床随访研究PMCF

PMCF研究要素

PMCF研究信息的使用

附录A

附录B

附录C

附录D

附录E

附录F

附录G

附录H

附录I

附录J

附录K

附录L

附录M

附录N

附录O

附录P

附录Q

附录R

附录S

附录T

附录U

附录V

附录W

附录X

附录Y

附录Z

附录AA

附录AB

附录AC

附录AD

附录AE

附录AF

附录AG

附录AH

附录AI

附录AJ

附录AK

附录AL

附录AM

附录AN

附录AO

附录AP

附录AQ

附录AR

附录AS

附录AT

附录AU

附录AV

附录AW

附录AX

附录AY

附录AZ

附录BA

附录BB

附录BC

附录BD

附录BE

附录BF

附录BG

附录BH

附录BI

附录BJ

附录BK

附录BL

附录BM

附录BN

附录BO

附录BP

附录BQ

附录BR

附录BS

附录BT

附录BU

附录BV

附录BW

附录BX

附录BY

附录BZ

附录CA

附录CB

附录CC

附录CD

附录CE

附录CF

附录CG

附录CH

附录CI

附录CJ

附录CK

附录CL

附录CM

附录CN

附录CO

附录CP

附录CQ

附录CR

附录CS

附录CT

附录CU

附录CV

附录CW

附录CX

附录CY

附录CZ

附录DA

附录DB

附录DC

附录DD

附录DE

附录DF

附录DG

附录DH

附录DI

附录DJ

附录DK

附录DL

附录DM

附录DN

附录DO

附录DP

附录DQ

附录DR

附录DS

附录DT

附录DU

附录DV

附录DW

附录DX

附录DY

附录DZ

附录EA

附录EB

附录EC

附录ED

附录EE

附录EF

附录EG

附录EH

附录EI

附录EJ

附录EK

附录EL

附录EM

附录EN

附录EO

附录EP

附录EQ

附录ER

附录ES

附录ET

附录EU

附录EV

附录EW

附录EX

附录EY

附录EZ

附录FA

附录FB

附录FC

附录FD

附录FE

附录FF

附录FG

附录FH

附录FI

附录FJ

附录FK

附录FL

附录FM