参考Ares(2015)2066706-18/05/2015

**欧盟委员会**

**卫生和消费者总理事会**

消费者事务

卫生技术和化妆品

|  |
| --- |
| **MEDDEV 2.12/2修订版2** |
| **2012年1月** |

|  |
| --- |
| ***医疗器械指南*** |

|  |
| --- |
| **上市后临床随访研究**制造商和公告机构指南 |

注意

本指南是与医疗器械EC指令应用问题有关的一组指南的一部分。其并不具法律约束力。“指南”在各利益方（主管机关、委员会服务、行业、其他利益相关方）进行密切磋商后认真起草，在此过程中分发了中间草案并在文件中收集评论。因此，本文件反映了医疗器械部门中利益相关方代表的立场。

**目录**



[1. 引言 4](#_Toc483665587)

[2. 范围 5](#_Toc483665588)

[3. 参考文件 5](#_Toc483665589)

[4. 定义 7](#_Toc483665590)

[5. PMCF研究适用的情况 9](#_Toc483665591)

[6. PMCF研究的要素 11](#_Toc483665592)

[7. 研究数据使用 13](#_Toc483665593)

[8. 公告机构在PMCF中的作用 13](#_Toc483665594)

**前言**



本文件旨在就如何进行上市后临床随访（PMCF）研究为制造商和公告机构提供指导，履行医疗器械指令（93/42/ EEC）附件II第3.1节、附件IV第3节、附件V第3节、附件VI第3.1节或附件VII 第4节以及有源植入性医疗器械指令（90/385 / EEC）附件2第3.1节、附件4第3节、附件5第3.1节的上市后监管（PMS）义务。这些章节分别是指令93/42/EEC的附件X和指令90/385/EEC的附件7的要求。

应注意指令93/42/EEC第15条第8段，其中指出第15条的规定不适用带有CE标志的器械关于预期用途进行的临床研究。

类似地，对带有CE标志器械的预期用途进行PMCF研究时，指令93/42/EEC附件X第2.3.5节的规定不适用。然而，指令93/42/EEC中关于器械上市后发生事件的信息和通知的条款完全适用。

# 引言



虽然临床证据是用于证明与基本要求一致的上市前一致性评估过程中的基本要素，但重要的是要认识到，在上市前阶段可用的临床数据可能会受到限制。此类限制可能源于上市前临床研究的持续时间、参与研究的受试者和研究者的数量、受试者和研究者的相对异质性和/或临床研究的受控设置与一般医疗实践中存在的临床条件的全部范围。

将产品投入市场的一个先决条件就是证明与相关基本要求的一致性，包括有利收益/风险比。在上市前阶段可收集的数据范围并不一定可使制造商能够检测罕见并发症或仅在广泛传播或长期使用器械后才会变得明显的问题。作为制造商质量体系的一部分，适当上市后监管计划是确定和研究与使用已投放市场的医疗器械相关剩余风险的关键。这些剩余风险应通过进行系统性上市后临床随访（PMCF）研究，在上市后阶段中进行研究和评估。

从制造商进行的上市后监管和PMCF研究获得的临床数据并不是为了替代用于证明符合立法条款所必需的上市前数据。然而，临床数据对于在医疗器械整个生命周期中更新临床评价，并且在投入市场后确保器械的长期安全性和性能来说至关重要。

PMCF研究是上市后监管的几种选择之一，且有助于风险管理过程。



# 范围

本文件的目的是为关于适当使用以及进行PMCF研究来解决与剩余风险相关的问题提供指导。其并不旨在施加新的监管要求。

PMCF研究是PMCF或PMS计划中要考虑的重要因素。本指南中列出的PMCF研究原则并不旨在替代PMCF或PMS计划。其适用于或可能适用于为其他目的进行的PMCF研究。

本文件提供了有关以下方面的指导：

i) PMCF研究适用的情况；

ii) 涉及医疗器械的PMCF研究的一般原则；

iii) 研究数据使用（例如，更新使用说明和标签）；以及

iv) 医疗器械公告机构在评估PMCF计划以及计划获得的结果以作为一致性评估部分的作用。

本文件不适用于体外诊断器械。

# 参考文件

**1993年6月14日关于医疗器械的理事会指令93/42/EEC**，由欧洲议会和理事会2007年9月5日指令2007/47/EC最后修订。

1990年6月20日关于有源植入性医疗器械的成员国法律类似的**理事会指令90/385/EEC**，由欧洲议会和理事会2007年9月5日指令2007/47/EC最后修订。

## 解释性文件



**MEDDEV 2.7.1** 临床评价：制造商和公告机构指南

**MEDDEV 2.7.1, 附录1**

临床数据评价-制造商和公告机构指南-附录1：冠状动脉支架的临床评价

## GHTF最终文件：

**SG1/N41:2005** 医疗器械安全性与性能的基本原则

**SG1/N44:2008** 标准在医疗器械评价中的作用

**SG1/N065:2010** 制造商和其他方登记和医疗器械上市

**SG2/N47:2005** 上市后监管现行要求的审查

**SG5/N1:2007** 临床证据–关键定义和概念

**SG5/N2:2007** 临床评价

**SG5/N3:2010** 临床研究

## 国际标准

**EN ISO 14155:2011** 针对人类受试者良好临床规范的医疗器械临床研究；第二版2011-02-01

**EN ISO 14971:2009** 风险管理在医疗器械中的应用

## 其他：

**美国卫生与公众服务部，医疗护理研究和质量机构**：

评价患者预后的登记：用户指南（执行摘要，2007年4月）。

# 定义



## 临床数据1:

因使用器械生成的安全性和/或性能信息。

临床数据来源于：

- 有关器械的临床研究；或者

- 有关类似器械科学文献中报告的临床研究或其他研究，其中可以证明与该器械的等同性；或者

- 关于所讨论器械或者可以证明与所讨论器械等同的类似器械的其他临床经验已发布和/或未发布的报告。

## 临床评价2:

评价和分析与医疗器械有关的临床数据，以便在按制造商预期使用时验证器械的临床安全性和性能。

## 临床证据2:

有关医疗器械的临床数据和临床评价报告。

## 临床研究2:

对一个或多个人类受试者进行任何系统性临床研究或研究，以评估医疗器械的安全性或性能。

## 器械登记册3:

一个有组织的系统，其使用观察性研究方法在与一个或多个器械相关的正常使用条件下收集既定临床数据，以评价由特定疾病、病症或暴露定义的人群的具体结果，并且服务于预定的科学、临床或政策目的。

1理事会指令90/385/EEC和93/42/EEC

2 GHTF文件SG5/N1R8：2007：临床证据–关键定义和概念

3 GHTF文件SG5/N4：2010：上市后临床随访研究，根据医疗护理研究和质量机构的定义，《评价患者预后的登记：用户指南》，修订版。

注意：本指南中定义的术语“器械登记册”不应与器械登记和上市的概念混淆。（请参见GHTF SG1N065）



## 上市后临床随访（PMCF）研究：

对器械CE标志进行的一项研究，其旨在回答根据其批准标签使用时器械相关临床安全性或性能（即剩余风险）的具体问题。

## PMCF计划：

制造商设立的有文件记录、前瞻性且有组织的方法和程序，其根据使用与特定设计档案对应的带有CE标志器械或使用属于同一子类别或通用器械组（在指令93/42/EEC中定义）的一组医疗器械收集临床数据。目的在于在医疗器械的整个预期使用寿命内确认临床性能和安全性、确定风险的可接受性，并根据事实证据来检测新出现的风险。

## 剩余风险：

采取风险控制措施后仍然存在的风险4。

**4** EN ISO 14971

# PMCF研究适用的情况



在进行适当的上市前临床评价后，进行PMCF研究的决定必须基于可能剩余风险的识别和/或可能影响收益/风险比的长期临床性能的不确定性。

PMCF研究可能会审查长期性能和/或安全性、临床事件（例如延迟性超敏反应，血栓形成）的发生率、特定于患者人群的事件或器械在更具代表性的用户和患者人群中的性能和/或安全性等问题。

可能证明PMCF研究的合理性的情况包括，例如：

* 创新，例如，器械的设计、材料、物质、操作原理、技术或医疗适应症较为新颖；
* 产品或其预期用途的重大变化，其中，上市前临床评价和重新认证已经完成；
* 高产品相关风险，例如基于设计、材料、组件、创伤性、临床程序；
* 高危解剖部位；
* 高风险目标人群，例如儿童、老年人；
* 疾病的严重程度/治疗挑战；
* 推广临床研究结果的能力问题；
* 长期安全性和性能的未决问题；
* 任何先前临床研究的结果，包括不良事件或上市后监管活动；
* 鉴定可能显示不同收益/风险比例的先前未研究的亚群。例如不同种族人群的髋关节植入物；
* 在合理的上市后随访时间范围与产品的预期使用寿命之间存在差异的情况下，继续确认；
* 对类似已上市器械从文献或其他数据来源确定的风险；
* 与其他医疗产品或治疗的交互作用；



* 暴露于更大和更多样化的临床用户人群时，验证器械的安全性和性能；
* 出现关于安全或性能的新信息；
* CE标志基于等同性。

已从该器械的以前使用知晓中/长期安全性和临床性能，或者其他适用上市后监管活动将提供解决风险的足够数据时，可能无需进行PMCF研究。



# PMCF研究的要素

根据使用说明，应对器械的预期用途/目的进行上市后临床随访研究。重要的是要注意，PMCF研究必须根据适用的法律法规进行，并应采用适当的方法，并遵循适当的指南和标准。

必须按精心设计的临床研究计划或研究计划概述PMCF研究，并酌情包括：

* 明确的研究问题、目的和相关终点；
* 具有合理理由和统计分析方案的科学合理设计；
* 根据适当的标准实施的计划；
* 分析数据并得出适当结论的计划。

## PMCF研究的目的

研究的目的应该清楚说明，并应该解决已确定和拟定的剩余风险，解决与该器械的临床安全性或临床性能相关的一个或多个具体问题。应该明确表达一个正式假设。

## PMCF研究的设计

PMCF研究应该设计用于解决研究的目的。设计可能会因目的、研究假设研究问题和终点而有所不同，且应具有科学合理性，以得出有效的结论。

PMCF研究可以遵循几种方法，例如：

* 延长进行上市前研究的患者随访时间；
* 新的临床研究；
* 审查从器械登记册导出的数据；或者
* 审查来自先前暴露于器械的患者的相关回顾性数据。

PMCF研究应该有一个描述适用于解决所述目标的设计和方法的计划。临床研究计划/研究计划应至少确定需要进行说明的地方：



* 研究人群（相当于CE标志范围）；
* 入选/排除标准；
* 所选研究设计的原理和理由，包括使用对照/对照组（如果有关，随机或不随机）；
* 地点和研究者选择；
* 研究目的和相关研究终点和统计考虑因素；
* 所涉受试者的数量；
* 患者随访的持续时间；
* 要收集的数据；
* 分析计划，包括任何临时报告，酌情确保基于临床数据的持续风险管理；以及
* 早期终止研究的程序/标准；
* 伦理考虑因素；
* 酌情对数据进行质量控制的方法。

上述要点可能并不都适用于追溯性数据审查。

## PMCF研究的实施、数据分析和结论

研究应该：

* 具有适当的控制措施，以确保符合临床研究或研究计划；
* 包括数据分析，并由具有适当专业知识的人员根据分析计划得出的结论；以及
* 有带结论的最终报告，且结论与原始目标和假设相关。

# 研究数据使用



来自PMCF研究的数据和结论可用于为临床评价过程提供临床证据。这可能导致需要重新评估器械是否继续符合基本要求。此类评估可能需要采取纠正或预防措施，例如标签/使用说明更改、制造过程更改、器械设计更改或公共卫生通告。

# 公告机构在PMCF中的作用

在按照指令90/385 / EEC或指令93/42/EEC的其中一个一致性评估附件来审核制造商的质量体系之前，公告机构（NB）应审查制造商的一般上市后监管程序和计划的适用性，包括有关PMCF的计划（如果相关）。

公告机构应验证，作为整体临床评价的一部分，制造商的合格评估员将进行或代表PMCF（根据MEDDEV 2.7 / 1第10.3节）。

NB应验证作为PMCF计划的一部分进行的临床研究根据附件X的相关规定（按照93/42/EEC第15.8条）、相关指南和相关标准进行。

作为对特定医疗器械评价的一部分5，NB应：

* 验证制造商是否（基于根据本指南的第5节基于临床评价结果确定以及来源于医疗器械特性的剩余风险）适当考虑了PMCF作为上市后监管一部分的需要；
* 验证当临床评价完全依赖于等同器械最初一致性评估的临床数据时是否进行了PMCF以及PMCF是否解决了等同器械确定的剩余风险；

5根据指令93/42/EEC附件II.4、附件II.7、附件III和附件V.6与附件VI.6以及指令90/385 / EEC附件II.4、附件II.7、附件III和附件V.6

* 评估制造商为未进行具体PMCF计划以作为上市后监管的一部分而提出的任何理由的适当性，并在理由无效的情况下寻求适当的补救措施；



* 评估拟定PMCF计划在证明制造商规定的目的以及解决为特定器械确定的长期临床性能和安全性的剩余风险和问题方面的适用性；
* 验证制造商从PMCF收集的数据（无论是否有利）是否用于主动更新临床评价（以及风险管理系统）；
* 根据具体的器械评价，考虑从PMCF获得的数据是否应在预定评估活动（例如监测审核、重新认证评估）之间传输给NB；
* 考虑产品认证的适当期限，以便确定NB评估PMCF数据的特定时间点与随后进行随访认证相关的具体条件。（该决定可能基于剩余风险、第5节中介绍的特性以及初始评估时提出的临床评价。NB可能考虑的条件可包括制造商在认证审查PMCF和上市后监管系统产生的临床数据之间提交临时报告的必要性）。

