欧盟新法规MDR专题培训

主要内容


1
MDR实施情况
2
MDR法规核心变化解读
3
MDR法规下技术文件要求
4
MDR 法规下临床要求
5
MDR法规下市场后监管要求
6
MDR法规下风管vs ISO 14971:2019

1

MDR实施情况

谁需要CE

Supplier 供应商



CE xxxx

Authorised Representative 授权代表

EC REP

Health Institution卫生机构





Distributor 经销商



Importer 进口商

Manufacturer 制造商



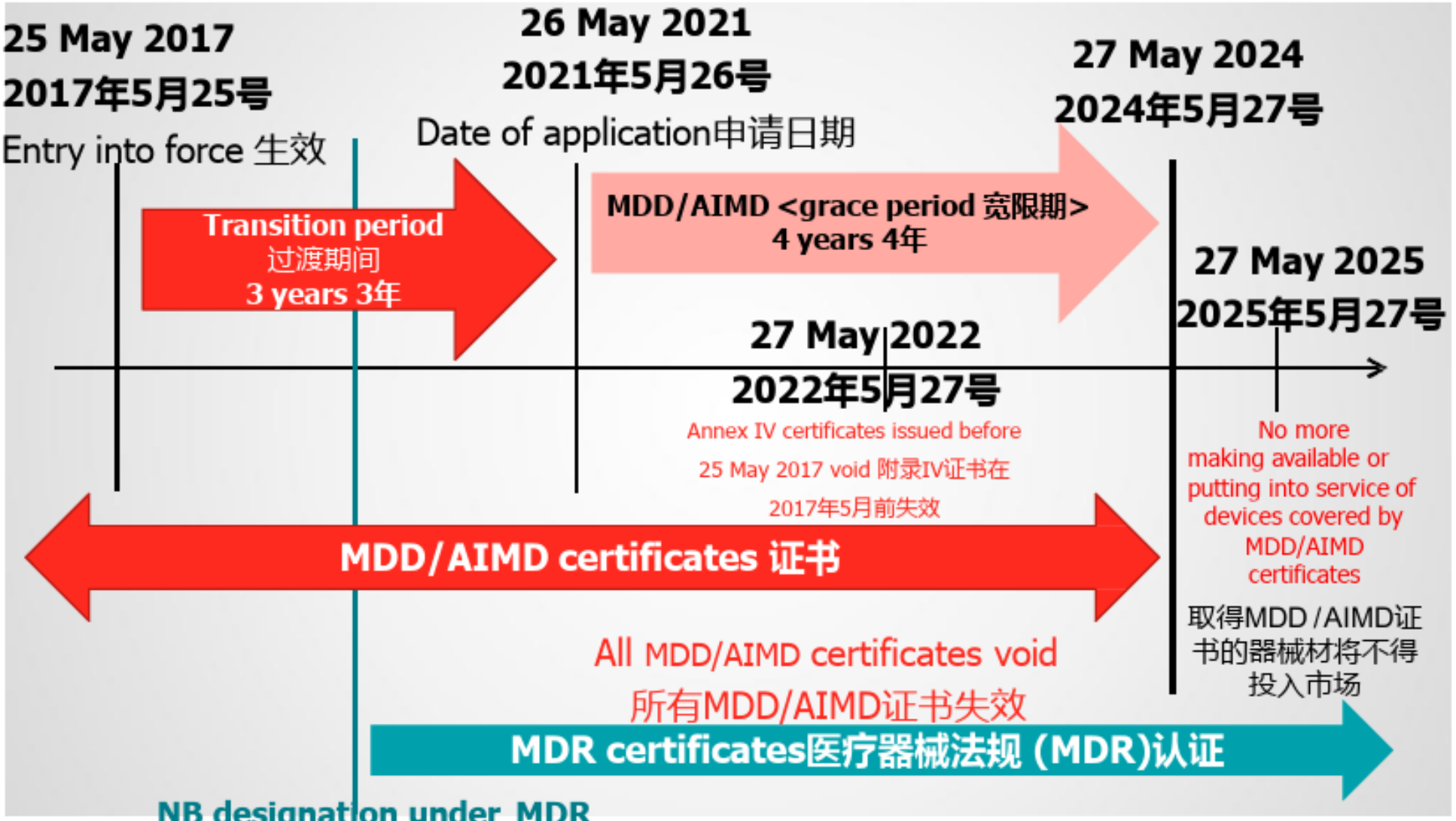
Subcontractor 分包方

All others rely on CE mark
依赖CE标志的所有方



Patient
and user
患者和用户

MDR当前进程



过渡期要求

MDR的发布之路

- 指令（Directive）升级为法规（Regulation）

指令（Directive）

- 需在转换期之后转变为国家法律。
- 对于实施指令的具体方式和方法，各成员国可以各不相同。

法规（Regulation）

- 是一种具有普遍适用性和总约束力的法令。
- 法规一经生效，各成员国都必须执行，没有必要再制定相应的本国法规。

医疗器械指令 93/42/EEC
+
有源植入器械指令 90/385/EEC

→ **医疗器械法规 (EU) 2017/745**

体外诊断医疗器械指令98/79/EC

→ **体外诊断医疗器械法规 (EU) 2017/746**

当前取得**MDR**资质的公告机构

http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=notifiedbody.main

Bodies Found : 17

Search criteria :

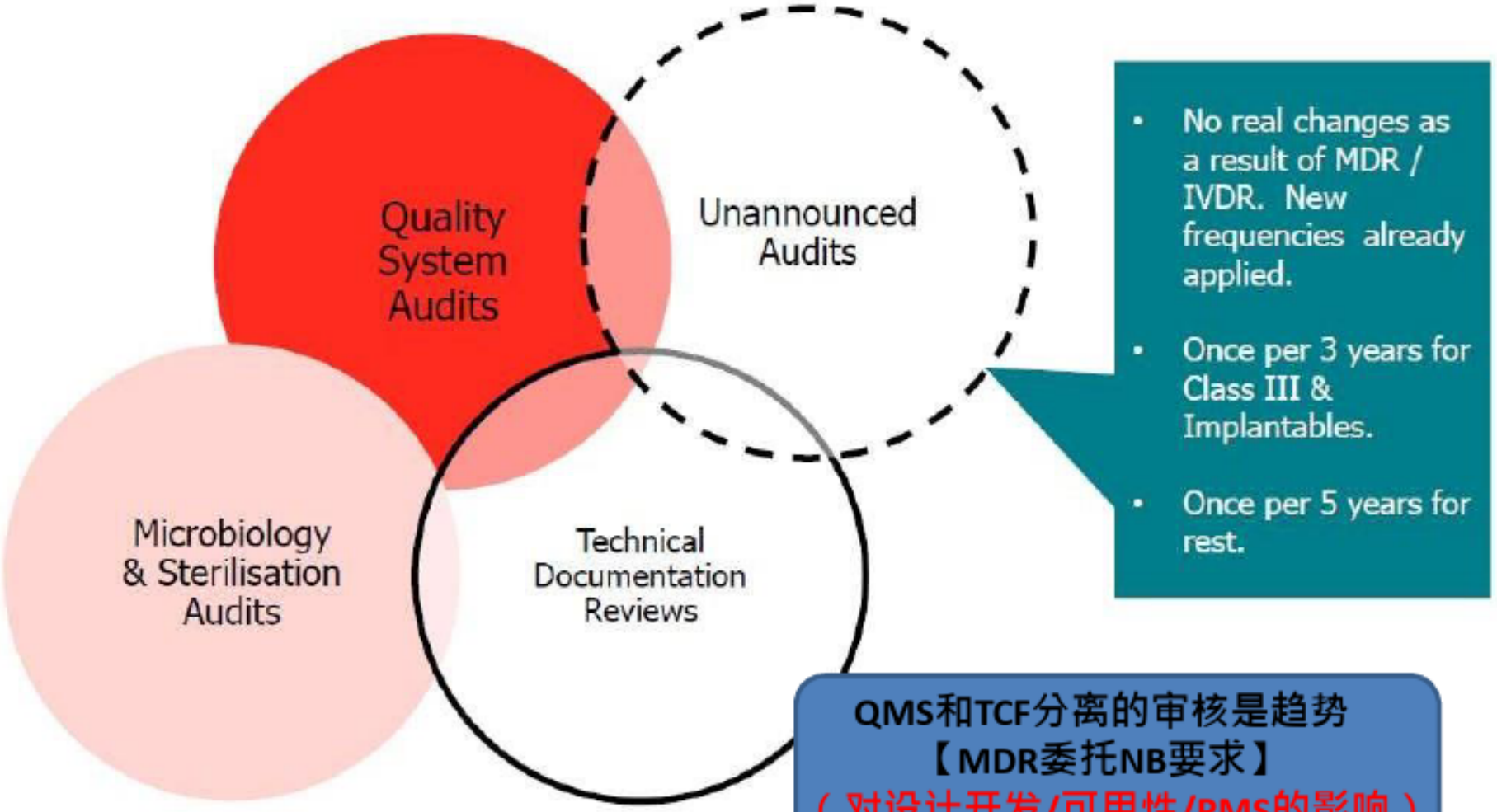
Legislation : 2017/745

机构之间的不同？
德国DAkkS，英国UKAS，荷兰RvA, ...

Withdrawn/Expired/Suspended Notifications/NBs are not displayed in this list, you can find them in the Body module under the hyperlink "Withdrawn/Expired/Suspended Notifications/NBs"

Body type	Name ▲	Country ▲
NB 0050	National Standards Authority of Ireland (NSAI)	Ireland
NB 0051	IMQ ISTITUTO ITALIANO DEL MARCHIO DI QUALITÀ S.P.A.	Italy
NB 0086	BSI Assurance UK Ltd	United Kingdom
NB 0123	TÜV SÜD Product Service GmbH Zertifizierstellen	Germany
NB 0124	DEKRA Certification GmbH	Germany
NB 0197	TÜV Rheinland LGA Products GmbH	Germany
NB 0297	DQS Medizinprodukte GmbH	Germany
NB 0344	DEKRA Certification B.V.	Netherlands
NB 0459	GMED	France
NB 0482	MEDCERT ZERTIFIZIERUNGS- UND PRÜFUNGSGESELLSCHAFT FÜR DIE MEDIZIN GMBH	Germany
NB 0483	MDC MEDICAL DEVICE CERTIFICATION GMBH	Germany
NB 1912	DARE!! Services B.V.	Netherlands
NB 2265	3EC International a.s.	Slovakia
NB 2409	CE Certiso Orvos- és Kórháztechnikai Ellenőrző és Tanúsító Kft.	Hungary
NB 2460	DNV GL Presafe AS	Norway
NB 2797	BSI Group The Netherlands B.V.	Netherlands
NB 2862	Intertek Medical Notified Body AB	Sweden

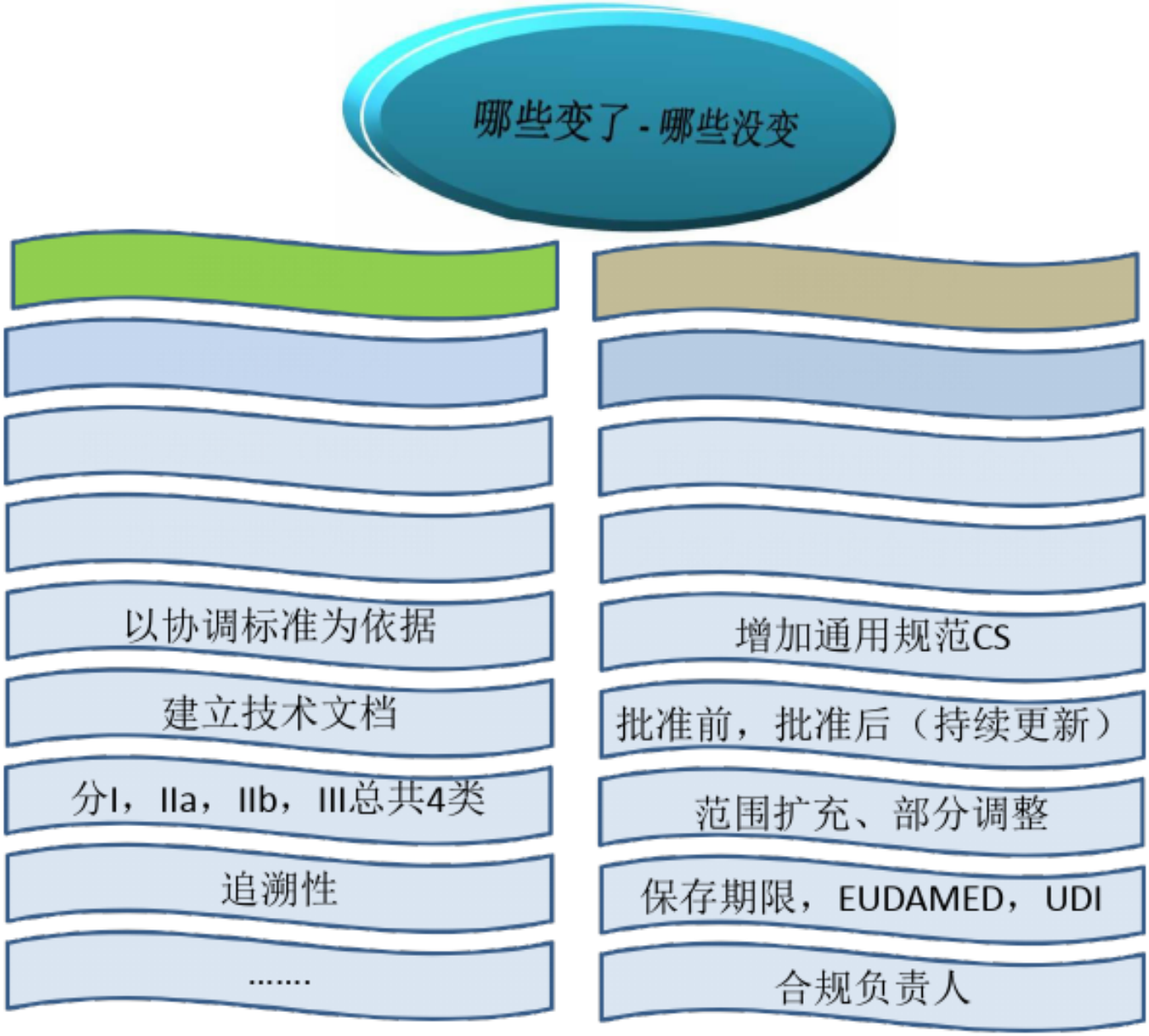
MDR审核形式



QMS和TCF分离的审核是趋势
【MDR委托NB要求】
（对设计开发/可用性/PMS的影响）

2

MDR核心变化解读


哪些变了 - 哪些没变
以协调标准为依据
建立技术文档
分I，IIa，IIb，III总共4类
追溯性
.....
增加通用规范CS
批准前，批准后（持续更新）
范围扩充、部分调整
保存期限，EUDAMED，UDI
合规负责人

MDR的主要变化

·可持续
·公开透明
·可预测

NO.	Item
1	法规本身的扩容
2	执行过程
3	强化制造商责任
4	加强产品批准前监管
5	适用范围增大
6	加强可追溯性和透明度
7	市场后监管力度和警戒
8	政府对公告机构的监管加强
9	EUDAMED影响

经济运营商，数据库导致

独立的微生物审核，风管Review

MDR扩充了定义


Manufacturer/ authorized representative (AR) 欧代
Competent authorities (CA) 主管当局
Notified bodies (NB) 公告机构
Importer 进口商
European Commission 欧盟
Distributor 分销商
MDCG 医疗器械协调组

MDR的主要变化（1）

➢制造商的责任（强化）

-经济运营商及其注册（Economic Operator，SRN， EUDAMED）



- 合规负责人（PRRC）

- 持续更新的要求（TCF，PSUR，CIE，SSCP）

- 财务证明& 保险

-UDI，ect

MDR的主要变化（1）

MDD指令	MDR法规
[指令中没有明确要求; 但德国法律已有类似的规定]	▪ **Article 15:** ▪ 制造商必须拥有至少一名具有医疗器械领域专业知识的合规负责人。 ▪ 合规负责人应确保: ▪ 按照QMS的要求对放行前的产品进行检验 ▪ 建立并保持最新的技术文件和符合性声明 ▪ 上市后监督 ▪ 警戒系统事故报告 ▪ 签署临床调查声明

MDD指令	MDR法规
▪ *没有相关要求*	▪ *财务及保险的要求：* ▪ **Article 10 (16)** ▪ **制造商**应以与风险等级，产品类型和企业规模相称的方式，采取措施，就85/374/ EEC指令下的潜在责任提供足够的财务保障，但不影响国家法律规定的更多保护措施。

MDR的主要变化（1）

MDD指令	MDR法规
▪ *制造商和欧盟授权代表必须保持技术文件（包括符合性声明）供主管部门检查。*	▪ **Article 10** ▪ 制造商应建立并持续更新技术文件。 - 植入物：不少于15年； - 其他产品：不少于10年 ▪ 当国家主管部门要求时，应提供技术文件。 ▪ 注册地址不在欧盟境内的制造商，应确保欧盟代表备有相关的文档，供政府主管部门检查。 ▪ **Article 10 (14)** ▪ 制造商应根据主管部门的要求，提供用于证明产品符合性的所有信息和文档，所采用的语言为该成员国所确定的欧盟官方语言。



制造商面临的监管

- 相关方的监督

➢政府主管部门：

-CECP/CEAR

- 市场监督
- 产品和技术文件抽查

- 公告机构：
  - 合格评定
  - 飞行检查



➢欧盟授权代表：

- 验证DOC、TCF、合格评定程序、SRN（包括UDI）。

➢进口商/分销商：

--

制造商面临的监管

QMS processes and Economic Operators

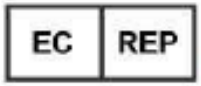
	Manufacturer (Article 10)	Authorised representative (Articles 11 and 12)	Importer (Article 13)	Distributor (Article 14)	Assembler (Article 22)
Eudamed registration	■	■	■		
Technical documentation	■	■	■		■
Design and development, Manufacture or assembly	■				■
Handling, storage and distribution	■		■	■	■
Nonconformities	■	■	■	■	■
FSCA	■	■	■	■	■
UDI/Labelling	■	■	■	■	■
Complaints	■	■	■	■	■
PMS	■	■		■	■
Person responsible for RC	■	■			

针对经济运营商！

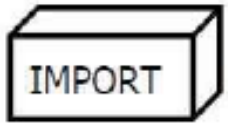
经济运营商Economic Operators



Manufacturer – Article 10



Authorised Representative – Article 11 & 12



Importer – Article 13



Distributor – Article 14

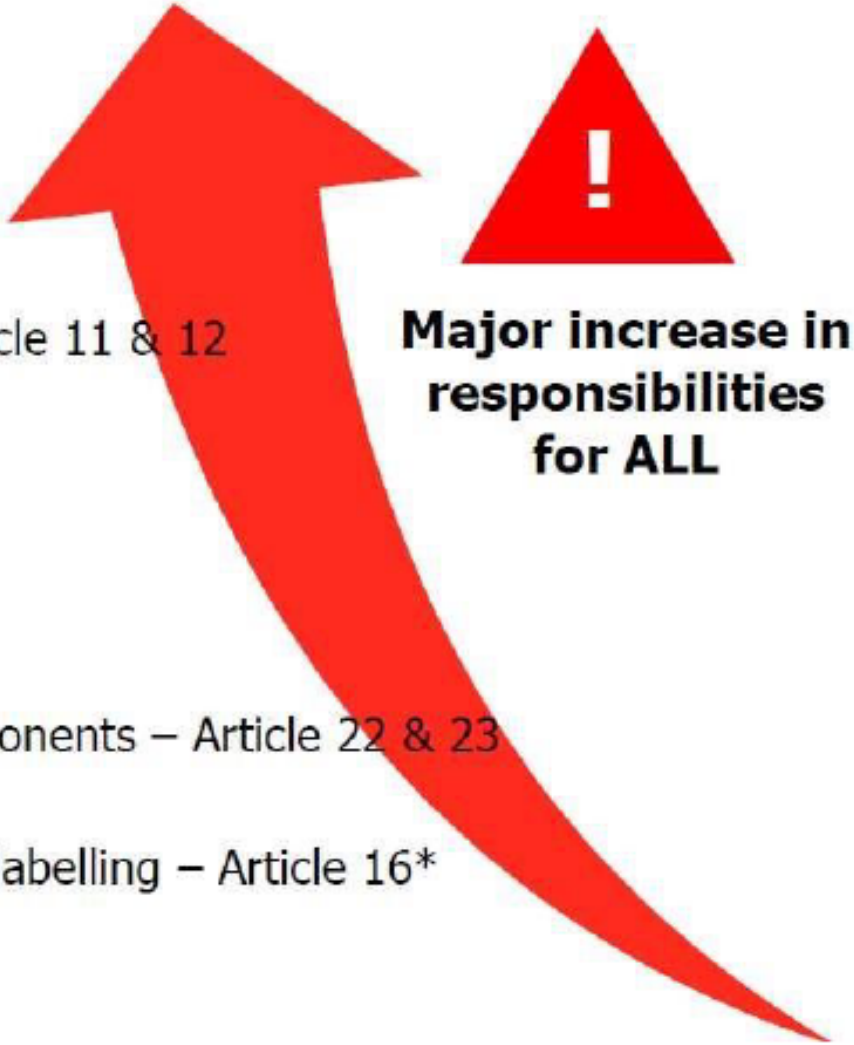


Procedure packs or parts / components – Article 22 & 23



Translation / Re-packaging / Re-labelling – Article 16*

*Need EC Certificate



Major increase in responsibilities for ALL

关于单一注册SRN

SRN的获得：

入口：第 30 条中所述的经济运营商电子登记系统。

前提：在申请SRN代码时，必须指定本地用户管理员LUA(Local User Administrator)。该用户管理员可从主管部门处获得数据库链接。

一个组织的每个参与角色都需要一个SRN代码。

即使一个制造商有多个生产地点，作为制造职能，多个点也仍然只需要一个SRN代码，除非这些地点在不同法定制造商的标签（及证书、IFU等）上面被标出来。

欧代AR，虽然是同时作为n家制造商的欧代，但其职能是一样的，又是一个组织，所以可以申请一个SRN。

MDR的主要变化（2）

➢更严格的上市前评审

-对高风险器械（III; 特定IIb）采用上市前审查机制，由欧委会专家组参与，进行更严格的事先评估。Clinical Evaluation Consultation Procedure (CECP)

-对III类器械及部分IIb类器械，在公告机构完成审评后，专家协调小组有权进行抽查。 Clinical evaluation assessment report (CEAR)

- 部分产品的分类变高

- 加强对临床证据的要求；强化市场后监管。（PSUR、PMCF）

MDR的主要变化（3）

- 适用范围扩大
  - 扩大了应用范围，非医疗用途，但其功能和风险特征与医疗器械相似的器械将同样纳入MDR 的管理范围；

- 新的概念和医疗器械的定义【纳米银，人工繁殖，等】；

- 原MDD指令内部分产品分类调整。
  （Ir-Artile 52第7句，脊柱置换&植入Annex VIII，rule8）

- 分类未变，但做新要求。（给药或去药的有源设备，需要临床调查，如泵类）【有源输注】

MDR的主要变化（3）

Rule 3

- Inclusion of organ storage solutions, IVF media into the rule which are class III 试管婴儿器械为三类

Rule 6*

- are reusable surgical instruments, in which case they are classified as class I
  I类重复使用医疗器械（需要认证）

Rule 8

- AIMD devices and accessories are class III
- Breast implants and surgical meshes are class III
- Total and partial joint replacements are class III
- Spinal disc replacement implants that come into contact with spinal column are class III with some exceptions…
- 有源植入、手术补片、半髋、椎间盘植入等器械为三类

Rule 11

- New rule on software
- Classifications range from class III – class I
- 软件可分为I类到三类

Rule 14
(Devices with medicinal substances)

- Rule 13 in MDD
- Clarification that medicinal product can be derived from human blood or plasma
- 'Liability to act' taken out
- 含药产品的澄清

Rule 18
(Devices utilizing human or animal derivatives)

- Rule 17 in MDD
- Addition of cells (to tissues)
- Addition of human origin cells and tissues or derivatives
- The exception about contact with intact skin only, applies only to animal tissue and does not apply to human tissues or cells
- 人源和动物源的产品

MDR的主要变化（3）

➢ 新III类医疗器械：

AIMD

- 全部和部分关节置换植入物
- 脊柱融合的植入物
- 包含纳米材料的设备（如果内部暴露的电位高或中等）
- 与人细胞直接接触进行IVF的非侵入性设备
- 包含人类衍生物质的设备
- 植入式避孕药
- 可吸收的非植入物（例如皮肤或胃肠道）
- 可能会导致人员死亡或不可逆转的健康状况恶化的软件

MDR的主要变化（4）

➢提高透明度和可追溯性

- 使用唯一器械标识（ UDI） 系统识别和追踪器械。

-将建立包含器械认证信息和临床研究、警戒和上市后监测信息的修订后的可公开访问的EUDAMED 数据库。

- 植入卡（患者将收到具有所有基本，包括UDI，等）。

-SSCP链接公示（谁上传？）

-宣传材料，企业官网内容列入监管。

MDR的主要变化（5）

- 加强警戒和市场监管
  - 一旦器械可以在市场上使用，制造商将必须收集有关其性能的数据，欧盟国家将在市场监管领域进行更密切的协调。

- -PSUR定期安全性更新报告的要求；SSCP安全性和临床性能综述要求。

- UA & Vigilance System (FSCA & Trending report)



MDR的主要变化（6）

➢强化对公告机构的监管

-公告机构重新申请MDR发证资质（NB合规负责人）

- 公告机构需要接受联合审核

-发证活动上传EUDAMED

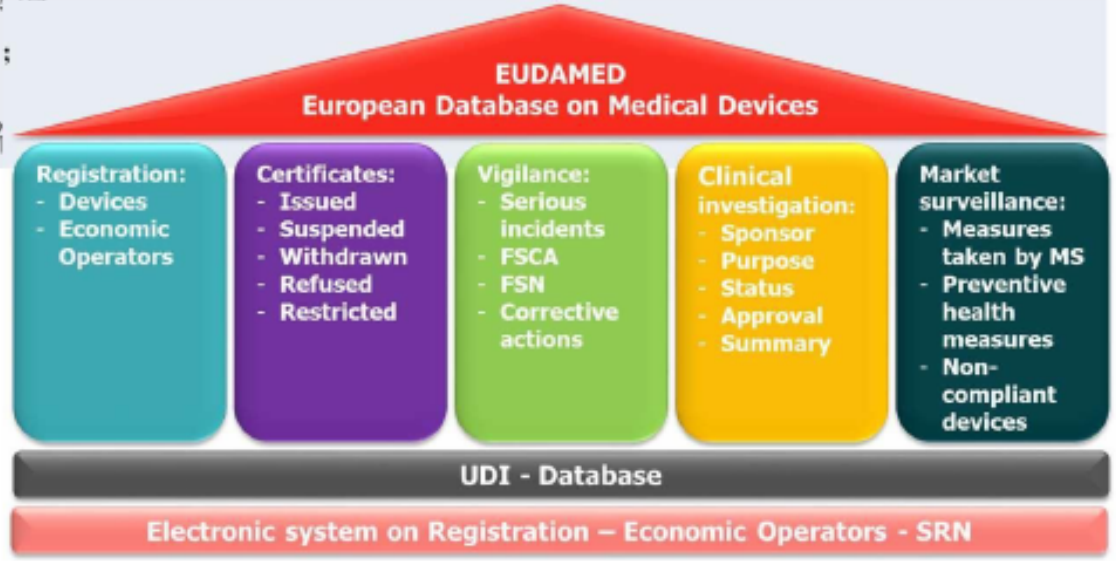
-III和植入产品受欧盟政府监督（主管机构，专家小组）

EUDAMED

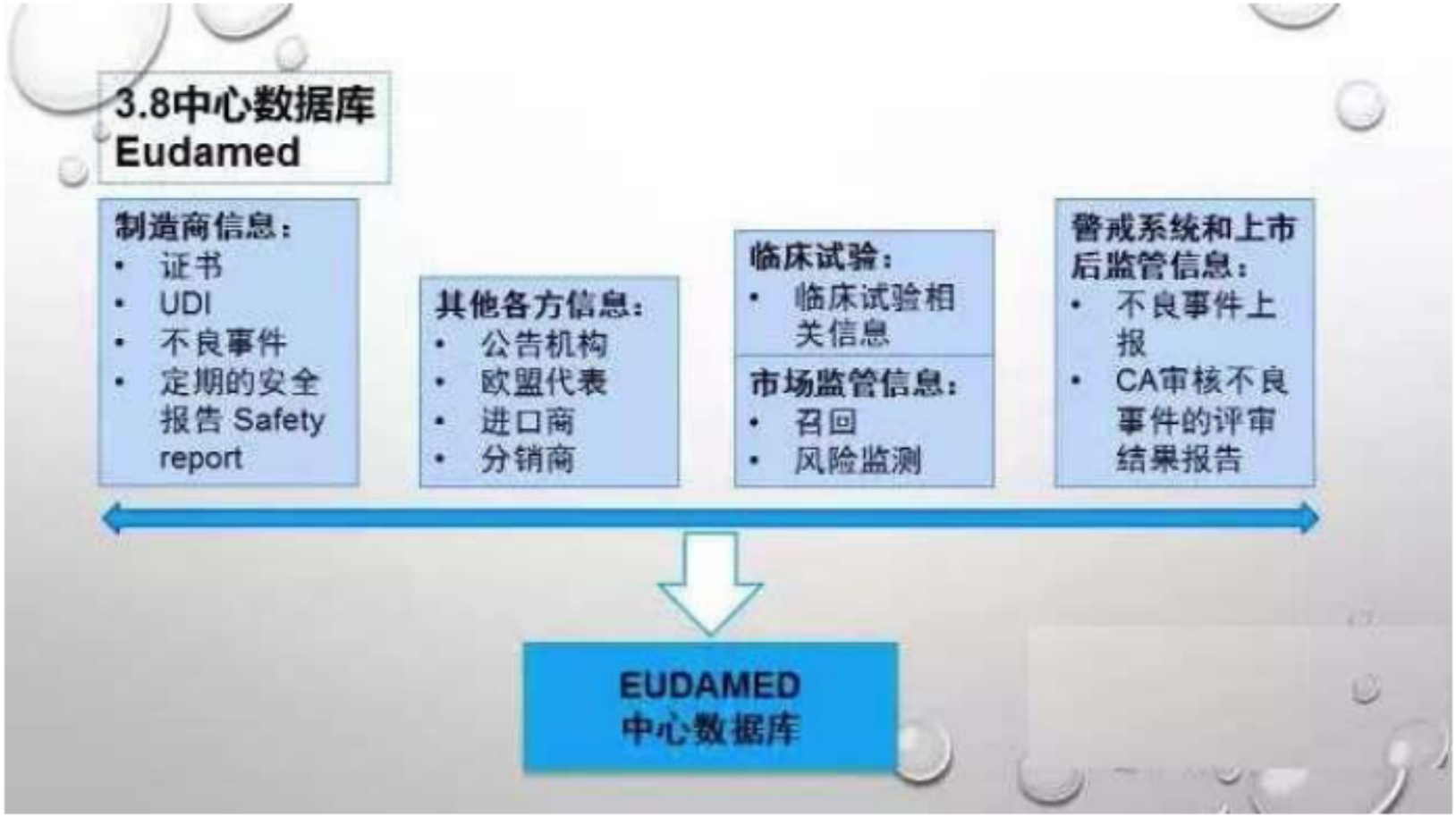
章节	内容	附录(Annex)	同MDD对应章节
Chapter 3 **第33条**	欧洲医疗器械数据库		新增

Eudamed 应包括以下电子系统：
(a) 在第 29（4）条中所述器械注册电子系统；
(b) 第 28 条所指的UDI 数据库；
(c) 在第 30 条中所述的经济运营商电子登记系统
；
(d) 在第 57 条中所述的认证机构和证书电子系统
；
(e) 在第 73 条中所述的临床研究电子系统；
(f) 第 92 条所指的警戒和上市后监管电子系统
(g) 第 100 条所指的市场监管电子系统。

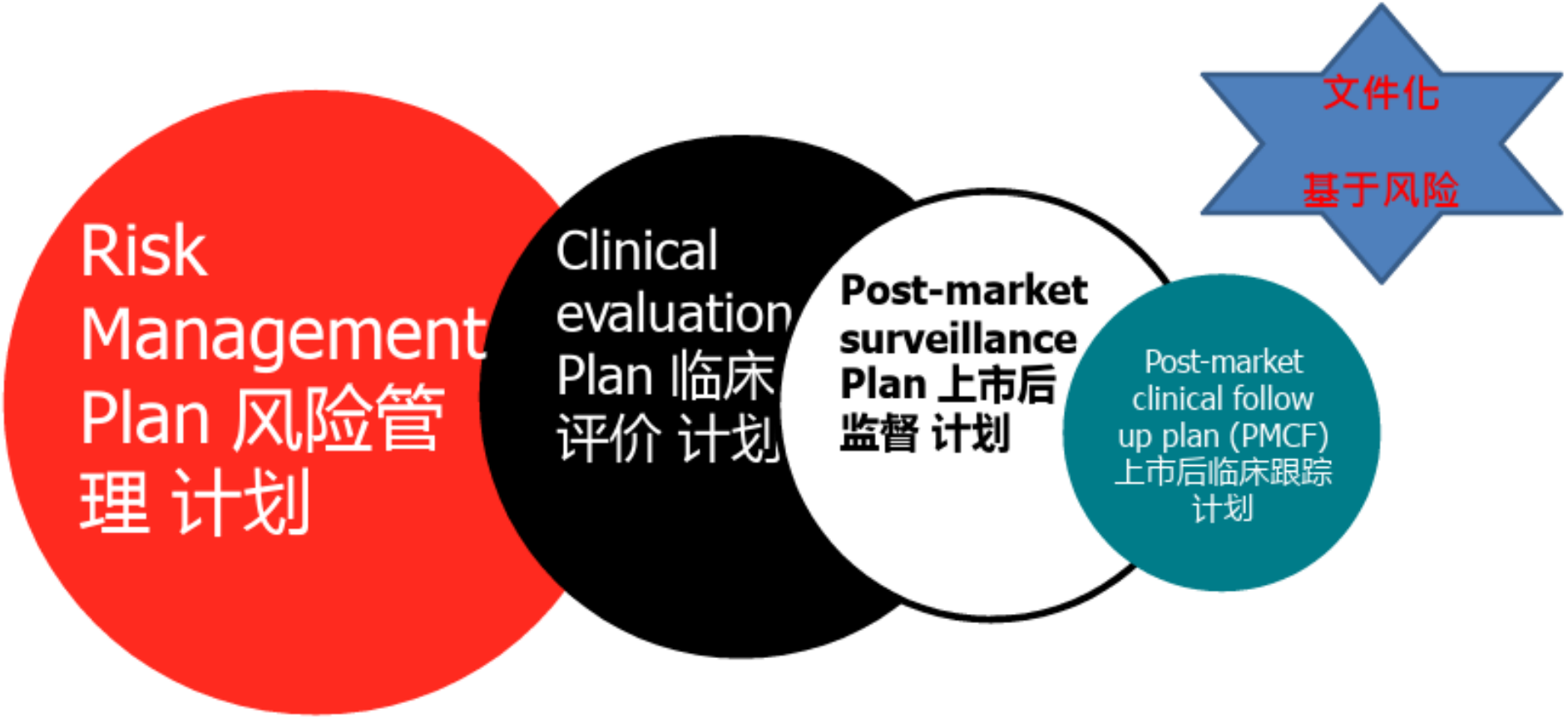
程序文件不能少



EUDAMED


3.8中心数据库
Eudamed
制造商信息：
• 证书
• UDI
• 不良事件
• 定期的安全报告 Safety report
其他各方信息：
• 公告机构
• 欧盟代表
• 进口商
• 分销商
临床试验：
• 临床试验相关信息
市场监管信息：
• 召回
• 风险监测
警戒系统和上市后监管信息：
• 不良事件上报
• CA审核不良事件的评审结果报告
EUDAMED
中心数据库

MDR其他变化（重视证据的过程-计划）



Consider both to match 考虑相到对应:

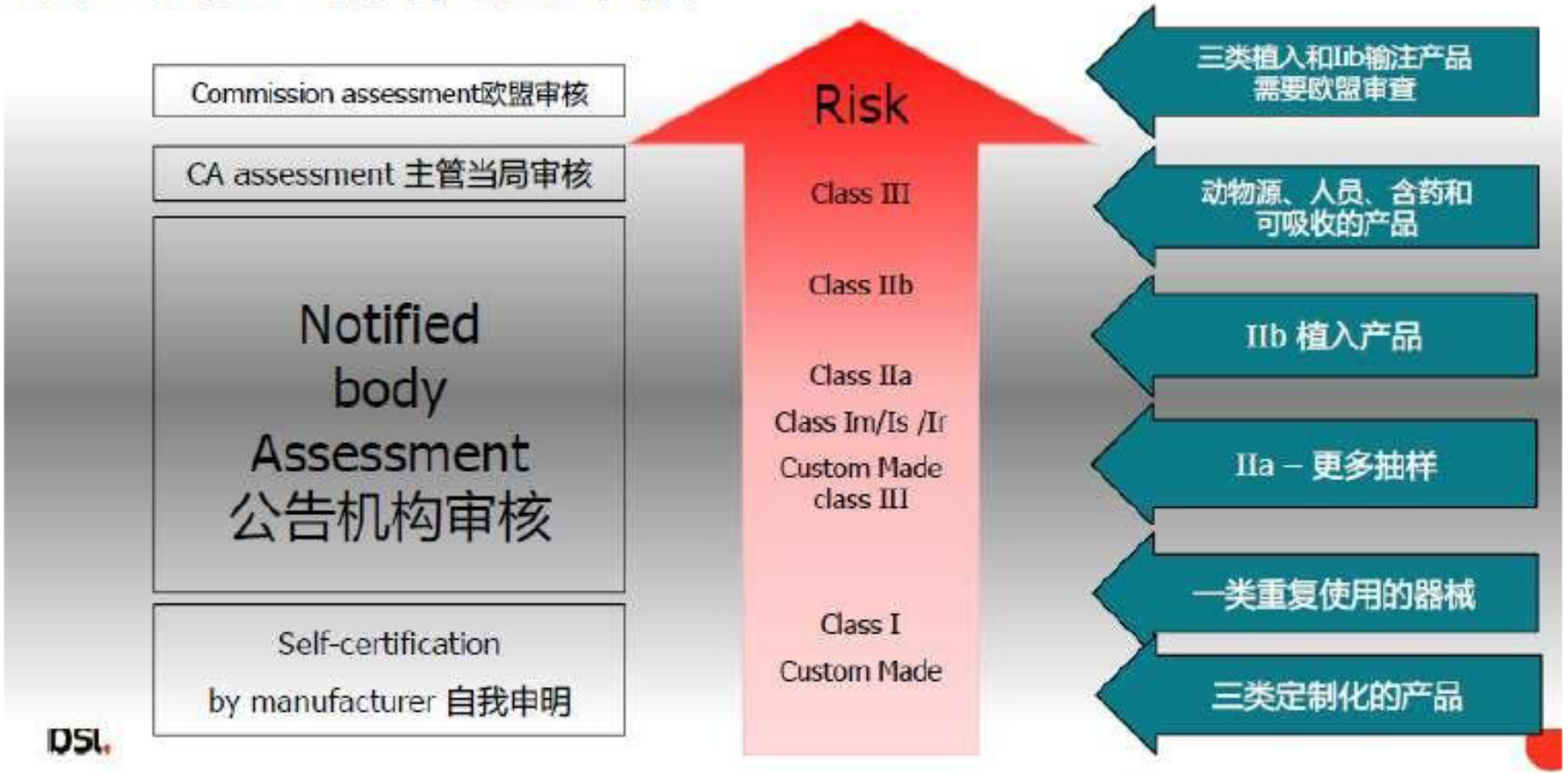
MDR 计划
MDR plan

⇔

EN ISO 13485
documented procedure
形成文件的程序

MDR其他变化（重视符合性评定-策划）

认证途径- 新增欧盟审核



MDR其他变化（符合性评定）

Regulation EU 2017/745 – Conformity Assessment

	Quality Management System	Microbiology	Technical Documentation	Unannounced Audit	Clinical Evaluation Consultation Procedure (CECP) (Article 54)	2001/83/EC EC/726/2004 2004/23/EC EU 722/2012	PSUR (Article 86) (*Annual)	SSCP (Article 32)
Class III Implants	✓	✓	✓	✓ 5 years	✓	✓	✓*	✓
Class III	✓	✓	✓	✓ 5 years		✓	✓*	✓
Class IIb Active intended to administer and/or remove medicines from the body	✓	✓	✓ sample per group	✓ 5 years	✓		✓* not submitted to NB	
Class IIb Implants	✓	✓	✓	✓ 5 years			✓*	✓
Sutures, staples, dental fillings, dental braces, tooth crowns, screws, wedges, plates, wires, pins clips connectors	✓	✓	✓ sample per group	✓ 5 years			✓	✓
Class IIb	✓	✓	✓ sample per group	✓ 5 years			✓* not submitted to NB	
Class IIa	✓	✓	✓ sample per category	✓ 5 years			✓ not submitted to NB	

MDR其他变化（术语和其他）

EO：Economic Operator经济运行商
CS：Common specifications通用规范（技术或临床要求，非生产或体系要求）
SRN：Single Registration Number单一注册码
CEP：Clinical Evaluation Plan临床评价计划
CER：Clinical evaluation report临床评价报告 CIE：Clinical Investigations and Evaluation临床调查与评价
PMS：post-market surveillance上市后监管（PMSP/PMSR）
PSUR：periodic safety update report定期安全性更新报告
PMCF: Post Market Clinical Follow-Up上市后临床跟踪
SSCP：Summary of safety and clinical performance安全和临床性能总结
CECP：Clinical Evaluation Consultation Procedure临床评价咨询程序
CEAR：Clinical Evaluation Assessment Report临床评价评估报告
FSCA：Field Safety Corrective Actions现场安全纠正措施 MDCG：Medical Device Coordination Group医疗器械协调小组 MDEG：Medical Devices Expert Group医疗器械专家小组 PRRC：Person responsible for regulatory compliance合规负责人 LUA：Local User Administrator当地管理员

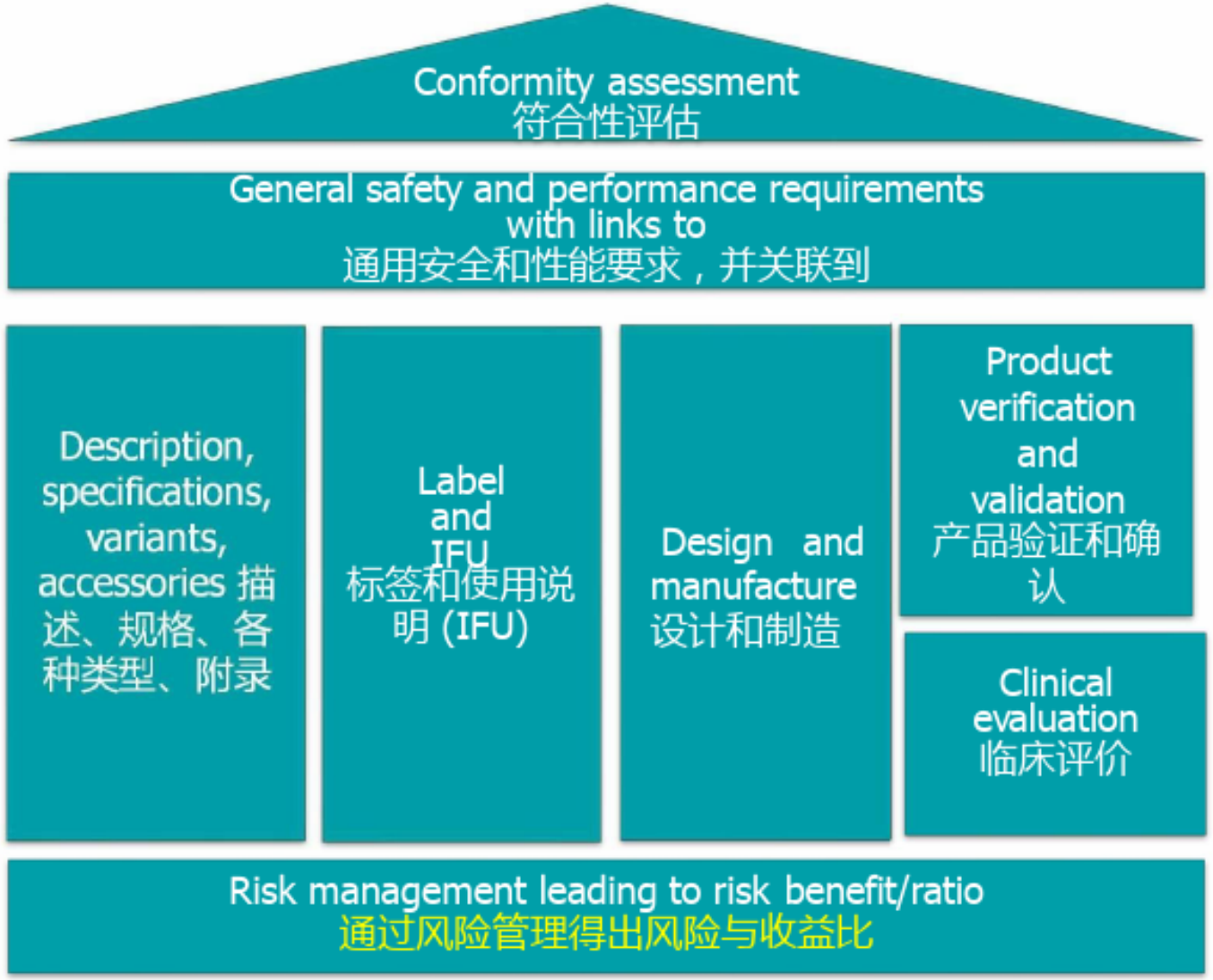
方向：重过程（几份计划！）

2个小组
2个豁免

3

MDR 技术文档要求

技术文档架构


Conformity assessment
符合性评估
General safety and performance requirements with links to
通用安全和性能要求，并关联到
Description, specifications, variants, accessories 描述、规格、各种类型、附录
Label and IFU
标签和使用说明 (IFU)
Design and manufacture
设计和制造
Product verification and validation
产品验证和确认
Clinical evaluation
临床评价
Risk management leading to risk benefit/ratio
通过风险管理得出风险与收益比

技术文档编写



- 制造商应该清晰、有组织、易于检索和表达明确的方式递交其编写的技术文件及总结，并应特别包含本附件中所述的要素....

- 关键更改：MDR对于技术文档的内容和格式具有非常明确的规定。

MDR 附录I 通用安全和性能要求



用安全与性能要
（附录I）



MDR 附录I 通用安全和性能要求

- 基本要求（ Essential Requirements） =>通用安全和性能要求（ General safety and performance requirements）
- MDD 13条=>MDR 23条，8页增加到20页。
- Chapter I 总要求： 1~9
- Chapter II 设计和制造的要求： 10~22
  -化学、物理和生物要求，感染和微生物污染，含有药物、生物来源材料
  - 结构和与环境的相互作用
  - 带诊断和测量功能，辐射防护，电子可编程系统
  - 有源器械及相连接器械，有源植入器械
  - 机械和热风险防护
  - 防护提供能量和物质的器械对病人和使用者的风险
  - 器械预期由外行人员使用的风险防护
- Chapter III 器械提供的信息的要求： 23

MDR 附录I 通用安全和性能要求

1. Safe, Perform as Intended, State of the Art  

2. Risk reduction as far as possible
3. **Risk Management** 
4. Risk Control
5. Risk of **Use Error** 

6. Lifetime  
7. Packaging, Transport, Storage
8. Undesirable side-effects minimised & Risks<Benefits
9. Annex XVI "no risk at all" or "no more than the maximum acceptable risk" 

10. **Chemical, Physical & Biological** Properties 
11. Infection & Microbial Contamination 

12. Devices incorporating a medicinal product and devices composed of substances that are absorbed by or locally dispersed in the human body
13. Devices incorporating **materials of biological origin** 
14. Construction and **interaction with the environment**
15. Devices with a diagnostic or measuring function 
16. Protection against radiation 

17. **Electronic programmable systems** 
18. Active devices and devices connected to them 
19. Requirements for AIMD 
20. Protection against mechanical and thermal risks
21. Protection against the risks posed to the patient or user by supplied energy or substances 
22. Protection against the risks posed by medical devices intended for use by lay persons 
23. **Information Supplied**  

附录I 通用安全和性能要求（GSPRs）



附录I 通用安全和性能要求（GSPRs）

- 强调State of the art
- 融入了ISO 14971要求，强调风险和收益分析。
- 关注可预见的Misuse和Use error的风险（可用性！！）
- 要求制造商剩余风险要告知用户

新的14155强调过程风险文件化



如何符合GSPRs



基本要求检查表：

基本要求	适用性？	标准与方法	支持性文件
7.1…	是	EN ISO 10993-1:2009+AC:2010	生物相容性评价报告 xxxx，日期

标准使用的顺序


EN和ISO中
最新标准
相同版本
EN标准
ISO标准
ASTM
等标准
标准的使用顺序!
什么是协调性标准?
什么是State of the art?
Common Specifications
Harmonised Standards
EN standards (not harmonized)
International (ISO/IEC)
EU National (BS/DIN/FN)
Other National (ASTM/ANSI)
Manufacturer's specifications

附录I 通用安全和性能要求（GSPRs）

- 第23条，标签

Medical device
- Currently undergoing ISO process
- MDR 2017/745 – Art. 18 - §1d (linked with Annex I §23.2q)

MD

Unique Device Identifier
- currently undergoing ISO process

UDI



Contains human blood or plasma derivatives



Contains a medicinal substance



en **Contains hazardous substances**

MDR 附录II 技术文件

- **附录II：技术文件**
  - 1. 器械描述和规范，上一代或相似产品的参照。（Legacy device）
  - 2. 制造商提供的信息（标签、说明书等）
  - 3. 设计和制造信息
  - 4. 基本安全和性能要求
  - 5. 风险收益分析和风险管理
  - 6. 产品验证和确认：临床前评价+临床评价

MDR 附录II 技术文件

序号	章节名称	内容
1	产品描述和特征，包括变体和附件	a) 产品或商标名称； b) 器械基本描述，预期用途和预期使用者； c) 基本UDI-DI； d) 预期病人群体，适应症，禁忌症警示信息等； 器械的操作原理及其作用方式 e) 产品作为医疗器械的理由； f) 器械的风险等级及分类 g) 预期组合使用的器械附件、其他器械或非器械产品描述； h) 预期在市场流通的器械型号说明或完整列表； i) 主要功能单元的基本描述； j) 包含在关键功能单元以及与人体接触的原材料描述； k) 器械和附件的技术参数，如特征、尺寸、性能属性等。
	以往和类似产品信息	a) 由制造商生产的前几代产品描述； b) 欧盟或国际市场上市的类似器械的概述。

MDR 附录II 技术文件

序号	章节名称	内容
2	制造商提供的信息	a) 标签 b) 说明书/随机文件 c) 病人相关的植入卡和信息 d) SSCP安全和临床性能摘要
3	设计和制造信息	a) 器械设计阶段的介绍 b) 生产过程和过程验证（工艺流程图，关键工序和特殊过程的描述，BOM表） c) 产品设计和制造活动的场所识别（包括外包方地址）
4	通用安全和性能检查表	a) 各条款适用和不适用的判断和解释 b) 用于证明适用的方法 c) 符合性证据 d) 协调标准，通用规范CS等
5	风险收益分析和风险管理	a) 风险管理计划 b) 风险管理报告

- Promotional materials宣传材料 (Article 20)
- Implant Card 植入卡(Article 18, SPR 23.4 aa)
- Summary of safety and clinical performance安全性和临床表现摘要(SSCP, Article 32)

“收益风险分析和风险管理”，基于14971，结合MDR对于风险管理的特殊要求（在标准ANNEX ZA-ANNEX ZC部分），比如“As far as possible原则”、“披露剩余风险不算是风险控制措施”等差异；

ISO 14971:2019已出版，增加了收益（Benefit）和现有技术水平（State of the art），重视收益，关注生产和生产后的风险；部分参考附录转移至ISO 24971技术标准。

MDR 附录II 技术文件

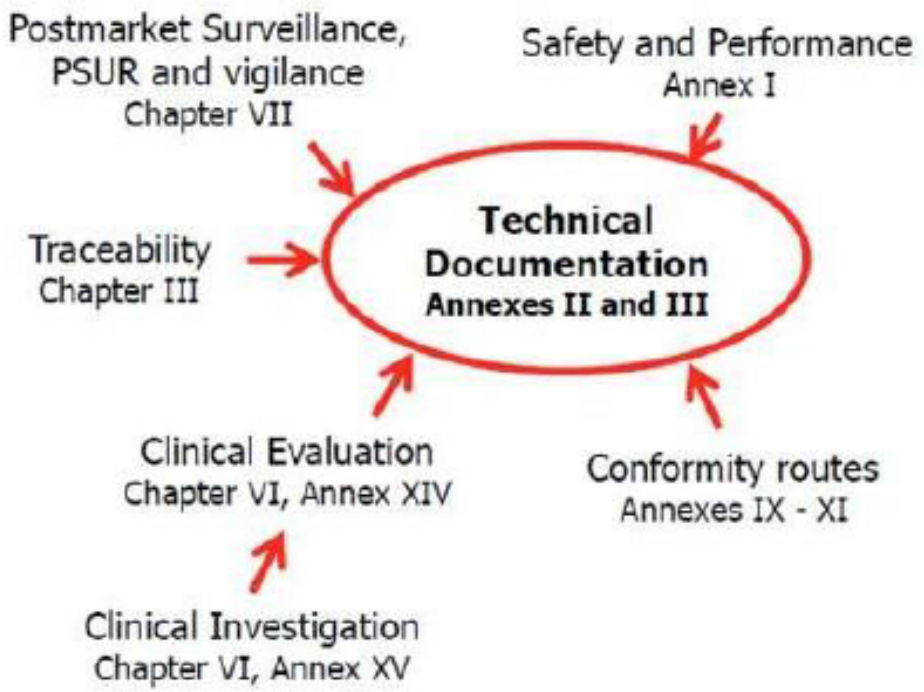
序号	章节名称	内容
6	产品验证和确认	临床前和临床数据： a) 测试和验证：动物试验，模拟使用，生物相容性，物理、化学和微生物特征，电气安全，电磁兼容性/电离辐射和非电离辐射，MRI安全测试，软件验证和确认，包装及有效期验证，产品性能和安全性测试； b) 临床评价计划和报告； c) PMCF计划和报告，或者PMCF不适用的理由。
	特定情况下需要的额外信息	针对含药器械； 针对使用人体或者动物源或其衍生物的组织或者细胞制造的器械； 针对由物质或者物质组成并用于引入人体并由人体吸收或局部分散的器械； 针对包含附录Ⅰ条款10.4.1中提到的CMR或扰乱内分泌的物质的器械； 针对灭菌或者特定微生物状态的器械； 针对具有测量功能的器械 针对预期与其他器械连接操作使用的器械。

MDR 附录III技术文件

- 上市后监督系统PMS
- 上市后监督计划PMSP
- 定期安全更新报告PSUR+上市后监督报告PMSR
- 上市后临床跟踪PMCF计划+报告
- 安全和临床性能摘要SSCP（植入和Ⅲ类器械）

注意：植入和Ⅲ类器械的PSUR和SSCP报告，由公告机构进行审核，必须通过欧盟数据库递交，报告和审核结论可被主管当局查看。

制造商应在说明书或者标签上列出获得SSCP的地址。



持续更新

MDR 附录III 之PMS

(a) 上市后监管计划应搜集和利用以下信息：

- 有关严重事件的信息，包括 PSUR 的信息和现场安全纠正措施；

IIa、 IIb 和 III 类器械制造商应针对各器械或类别或器械组编制定期安全性更 新报告（PSUR），在该器械的整个生命周期内，PSUR 应列出： 收益风险测定的结论；PMCF 的主要问题； 和

器械的销售量和使用涉及器械的群体大小和其他特征评估，以及实际可行时 器械的使用频率。

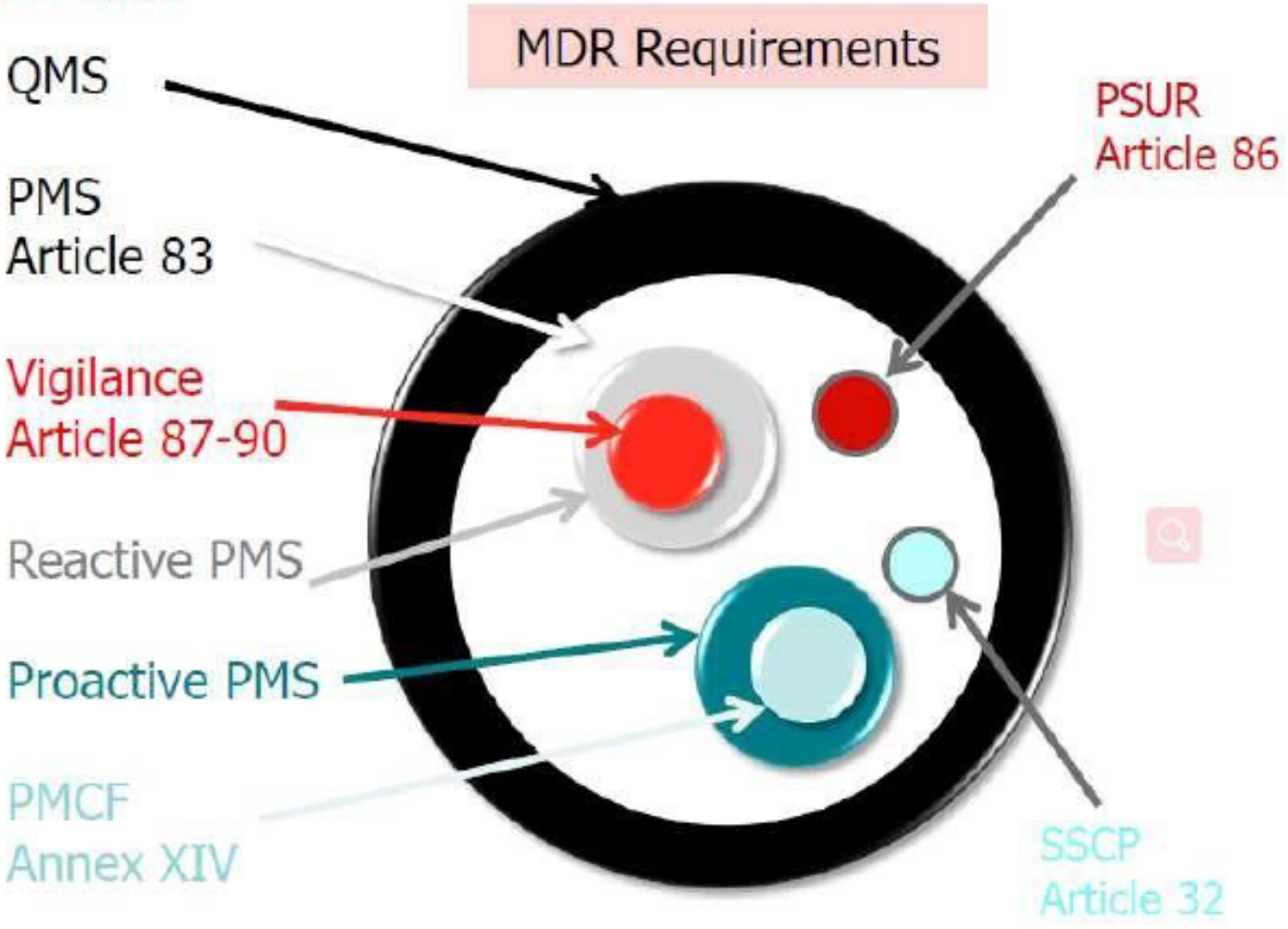
- 所述非严重事件的记录和有关任何不良副作用的数据；
- 趋势报告的信息；
- 相关专家或技术文献、数据库和/或登记表；
- 信息，包括使用者、经销商和进口商提供的反馈和投诉；
- 和关于类似医疗器械的公用信息。

(b)上市后监管计划至少应包括 ：

- 收集以上所述的所有信息的前瞻性的与系统化流程。
- 合适的指标和阈值，用于风险利益分析和风险管理连续的重新评估
- 有效且适当的方法和工具，用于研究现场收集的投诉并分析市场相关经验；
- 用于管理那些受制于趋势报告的事件的方法和方案
- 用于与主管机构、认证机构、经济运营商和使用者有效沟通的方法和方案
- 参照履行第83, 84条和第86条规定的制造商义务的程序；（83 制造商的上市后监管体系，84 上市后监管计划， 86定期安全更新报告）
- 系统化程序，用于确定并采取适当的措施，包括纠正措施；
- 跟踪和识别可能需要纠正措施的器械的有效工具；
- 根据附录 XIV 第 B 部分的 PMCF 计划，或为何不适用 PMCF 的理由。

制造商要符合的PMS系统

PMS in the MDR



获取CE标识的步骤



- Article 1
- Annex VIII
- Annex I
- Annex II+III，部分产品UDI-DI
- Art. 52, Annex IX~XI
- Art. 28~31, Annex VI
- Annex IV
- Art. 20, Annex V

合格评定程序

- **合格评定程序（Art. 52）**

	MDR		MDD
1	**附 录 IX** QMS+技术文件评审	第一章 质量管理体系 第二章 技术文件的评审 第三章 行政规定	附录II 全面质量保证体系 附录V 生产质量保证体系
2	**附录X** 型式试验	产品型式检验	附录III EC型式检验
3	**附录XI** 产品符合性验证	Part A 生产质量保证 Part B 产品验证	附录IV EC产品验证 附录VI 产品质量保证体系

合格评定程序的变化

附录IX 基于质量管理体系和技术文件评估的符合性评估

质量管理体系要求：
制造商应授权公告机构进行所有必要的审核，包括现场审核，并提供所有相关信息，特别是：

- 质量管理体系的文件；
- 使用上市后监管计划而获取的任何调查结果和结论，包括器械代表性样品，进行 PMCF 计划，以及警戒规定，
- 与设计相关的质量管理体系部分所规定的数据
- 与制造相关的质量管理体系部分所规定的数据，例如，质量管理报告和试验数据、校准数据、相关人员的资质记录等。

技术文件评估要求： 附录II 和 附 录 III

符合性声明

- **单独的附录**：附录IV
- 对于符合性声明的内容做了十分具体的规定：
  - 制造商、欧盟代表的名称和地址；
  - 声明制造商对符合性声明担负唯一责任；
  - 基本的UDI-DI信息；
  - 器械的名称、规格型号；
  - 所符合的指令和采用的符合性评定路径；
  - 进行合格性评定的公告机构的名称、地址和机构代码；
  - 声称符合的通用规范（CS）；
  - 符合性声明的签署日期和地点；
  - 具有法律效力的签名以及被授权人的职能。



2.5

MDR 法规下QMS要求

MDR质量管理体系附录

Annex IX, excl. Chapter II (Quality Management System) 附录IX，不包括第二章(质量管理体系):

Focus on full lifecycle of the device (Design, manufacture and final inspection) 关注器械的全生命周期(设计、制造和最终检验)

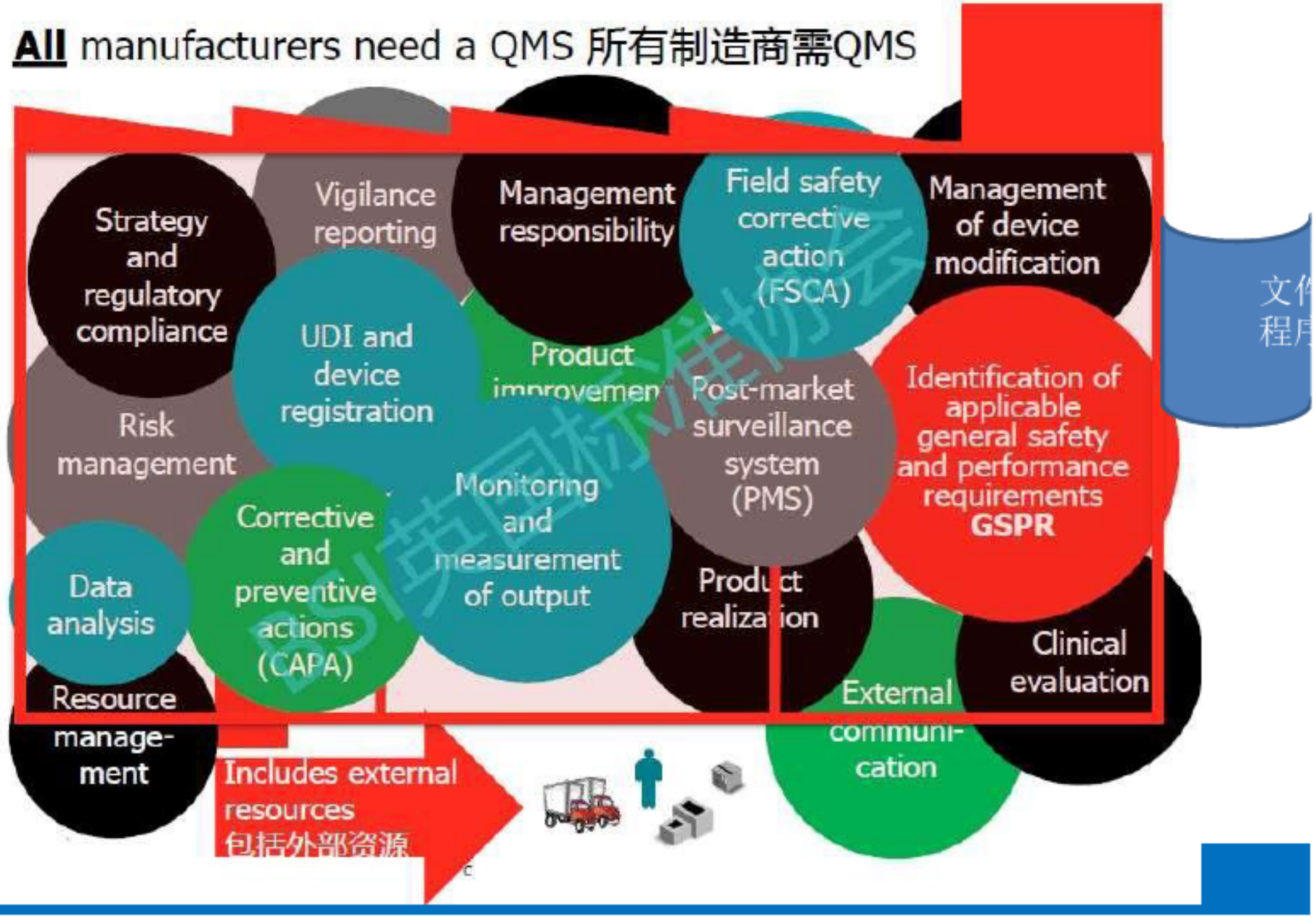
- ISO 13485
- Ensures there is a valid design process and that the device is manufactured, tested and inspected in compliance with the technical documentation 确保有一个有效的设计过程，器械的制造，测试和检查符合技术文件

Annex XI Part A (Production Quality Assurance) 附录XI A部分（生产质量保证）:

- Focus on manufacture and final inspection (excluding design) 关注器械的制造和最终检验（不包括设计）
- ISO 13485 (excluding design 不包括设计)
- Ensures device is manufactured, tested or inspected in compliance with the technical documentation 确保有一个有效的设计过程，器械的制造，测试和检查符合技术文件

MDR质量管理体系的关系

All manufacturers need a QMS 所有制造商需QMS



对质量管理体系的影响

Artile 10制造商的义务，第9句：

基于风险

- 质量管理体系应至少解决以下方面的问题：
- (a) 法规符合性战略，包括符合性评估流程的符合性和系统所涵盖的器械的变更管理程序；新增
- (b) 确定适用的通用安全与性能要求，寻找可选择的解决这些要求的方法；7.3.3设计开发输入
- (c) 管理责任；5章
- (d) 资源管理，包括选择和管理供应商和分包商；6.1资源提供7.4采购
- (e) 附录I第3节中规定的风险管理；4.1.2+7.1风险管理；
- (f) 临床评价，根据第61条和附录XIV的规定，包括PMCF；7.3.7设计开发确认
- (g) 产品实现规划，包括规划、设计、研发、生产和服务提供；第7章
- ……

对质量管理体系的影响

Artile 10制造商的义务，第9句：

基于风险

- 质量管理体系应至少解决以下方面的问题：
- (h) 验证UDI分配，确保所提供信息的一致性；7.5.8（标识）
- （i）建立，实施和维护PMS系统；8.2.1;8.5.1
- （j）与主管当局、公告机构、其他经济运营商、客户和/或其他利益相关方的沟通；7.2.3, 8.2.3
- (k)在警惕情况下报告严重事件和FSCA的流程；8.2.2, 8.2.3（抱怨+上报）
- (l) 管理纠正和预防措施以及验证有效性；8.5.2, 8.5.3（纠正/预防）
- (m) 监视和测量输出，数据分析和产品改进的过程。8章
- ……

对质量管理体系的影响

一：市场后监管

- 安全性和临床性能综述Summary of safety and clinical performance (SSCP) Article 32（植入和III类）
- 严重事故报告控制程序FSCAs – Article 87
- 趋势报告控制程序Trend Reporting – Article 88
- ……

二：注册及电子系统

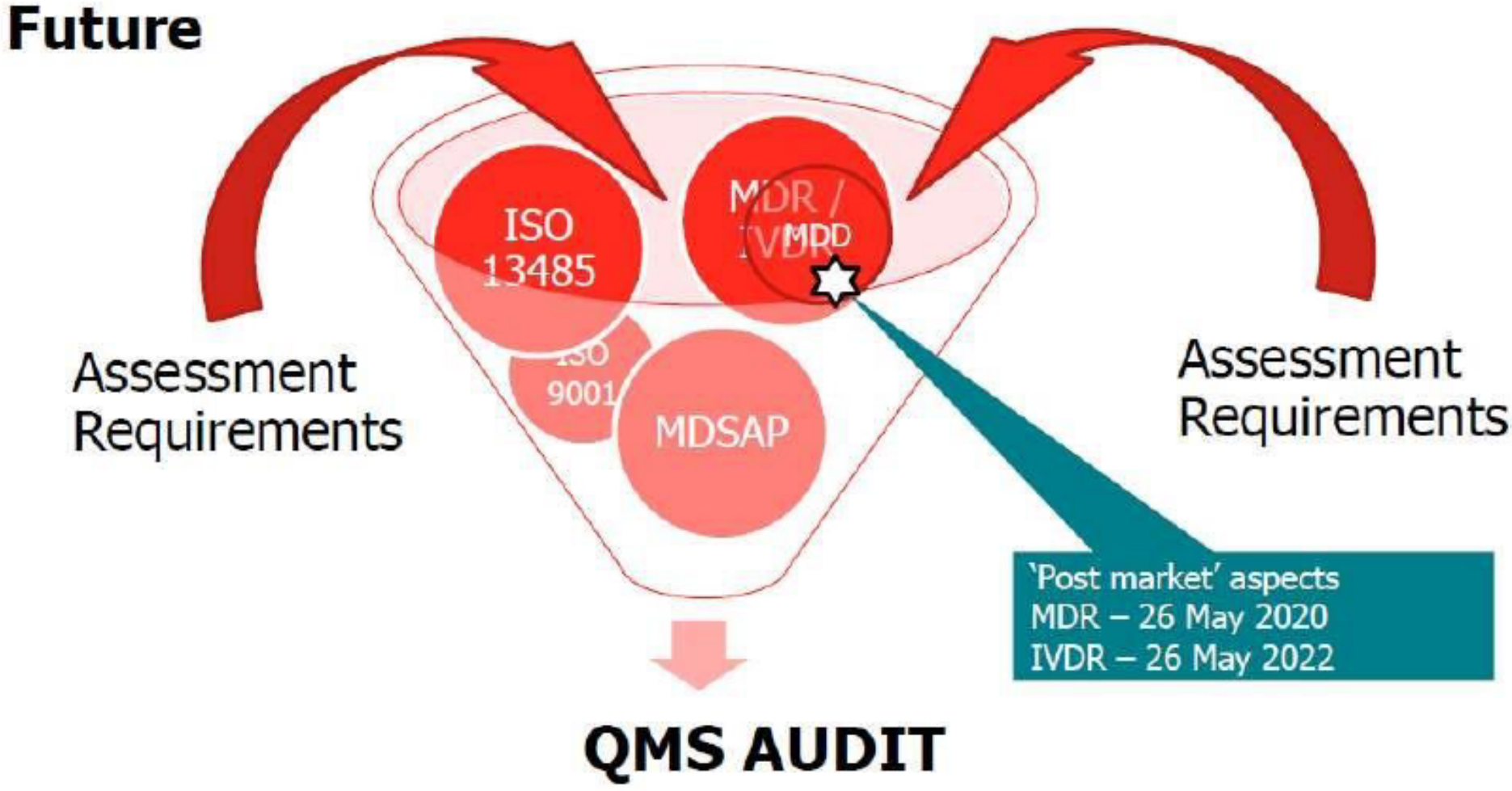
- EUDAMED（经济运营商电子登记控制程序SRN-Artile 30）
- UDI（产品）
- ….

三：技术文档管理

- 更新
- …..



对质量管理体系的影响


Future
ISO 13485
MDR / IVDR
ISO 9001
MDSAP
Assessment Requirements
Assessment Requirements
'Post market' aspects
MDR – 26 May 2020
IVDR – 26 May 2022
QMS AUDIT

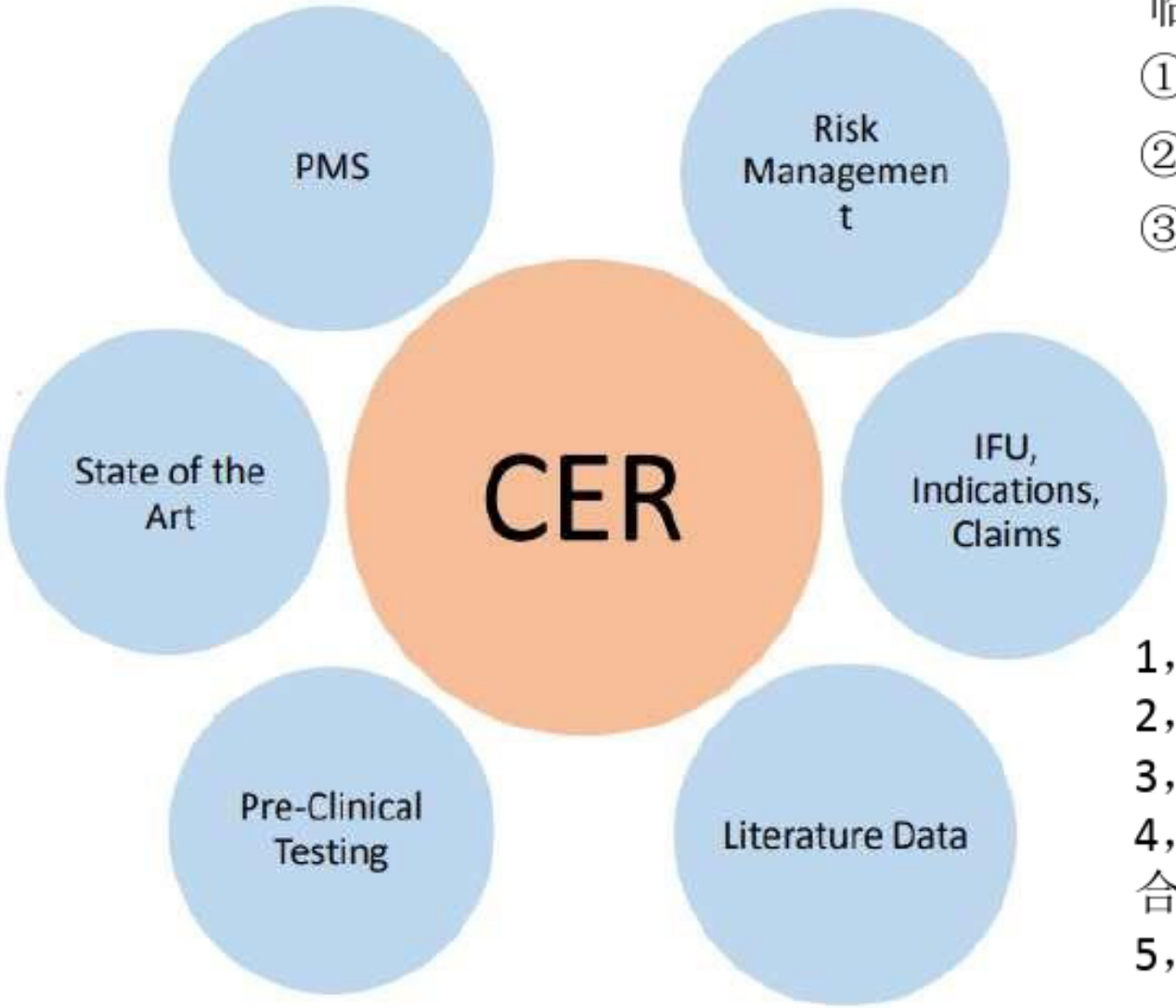
4

MDR 法规下临床要求

参考

- MDR Chapter 6（61~82）;Annex XIV
- MDCG 2020-5 Guidance on Clinical Evaluation – Equivalence
- MDCG 2020-6 Guidance on Sufficient Clinical Evidence for Legacy Devices
- MDCG 2020-7 Guidance on PMCF Plan Template
- MDCG 2020-8 Guidance on PMCF Evaluation Report Template
- MDCG 2019-9 Summary of safety and clinical performance- A guide for manufacturers and notified bodies
- MDCG 2020-10-1 Guidance on safety reporting in clinical investigations
- MDCG 2020-10-2 Clinical Investigation Summary Safety Report Form v1.0
- MDCG 2020-13 Clinical evaluation assessment report template
- EN ISO 13485:2016 QMS
- ISO 14155:2020 Clinical investigation of medical devices for human subjects
- ISO 14971:2019 & ISO 24971:2020 Risk management to medical devices
- **MEDDEV 2.7/1 Rev4 制造商临床评估指导原则**
- MEDDEV 2.12/1 欧盟警戒系统（参考）
- MEDDEV 2.12/2 GUIDELINES ON PMCF(上市后临床评价指南）（参考）

临床因素与持续更新的触发关系



临床的意义：

①GSPRs

②设计开发

③安全有效

1，分类导致

2，符合性评定

3，风险管理

4，临床（试验/评价）符合GSPRs

5，EUDAMED数据库？

什么时候需要临床评价

什么时候需要临床评价？



产品开发

风险管理	定义临床性能和安全性

申请CE证书

临床评估报告	上市后监督计划

阶段性更新临床报告

上市后监督信息	当前技术水平

临床评价指导文件衍变之路

MEDDEV 2.7/1 2003	系统学，资格鉴定，文件化
MEDDEV 2.7/1 Rev.3 (2009)	可比性，资格，可追溯性
MEDDEV 2.7/1 Rev. 4 (2016)	比对要求，资格，升级
Regulation (EU) 2017/745	**制造商临床数据**，升级，维护

非高风险产品的临床评价

基于MDR Annex IV Part A+MEDDEV 2.7/1 Rev4 做临床评价

格式上参考最新相关MDCG Guidance

Clinical investigation and evaluation

Reference	Title	Publication
MDCG 2020-13 - Word version	Clinical evaluation assessment report template	July 2020
MDCG 2020-10/1 MDCG 2020-10/2	Guidance on safety reporting in clinical investigations Appendix: Clinical investigation summary safety report form	May 2020 May 2020
MDCG 2020-8	Guidance on PMCF evaluation report template	April 2020
MDCG 2020-7	Guidance on PMCF plan template	April 2020
MDCG 2020-6	Guidance on sufficient clinical evidence for legacy devices	April 2020
MDCG 2020-5	Guidance on clinical evaluation – Equivalence	April 2020
MDCG 2019-9	Summary of safety and clinical performance	August 2019

MEDDEV 2.7.1, Rev4的显著变化

- 1. 临床评价报告（CER）的更新频率
- 2.对报告评估者、撰写者资质提出要求
- 3. CER明确、可衡量的目标
- 4.确定当前技术水平（State of art）
- 5.强调数据的科学性和有效性
- 6.等同性的要求
- 7.等同器械的数据获得
- 8.触发临床试验的情况(A2)
- 9.风险/收益
- 10.市场后的监督及临床跟踪
- 11.金标准的概念Gold Standard

当前技术水平

--该器械适用的标准和指南

--关于该器械对于某种特定的医疗情况以及患病人群治疗与诊断有关的标志性产品，其他器械，关键部件，以及其他医疗方法。

什么是当前技术水平？



当前技术水平举例

腰椎间盘突出的治疗

非手术治疗

生活管理、物理治疗、药物治疗

手术治疗

脊柱内镜下椎间盘髓核切除术、单纯椎板间开窗髓核摘除术、半椎板切除术、全椎板切除术、椎间融合术

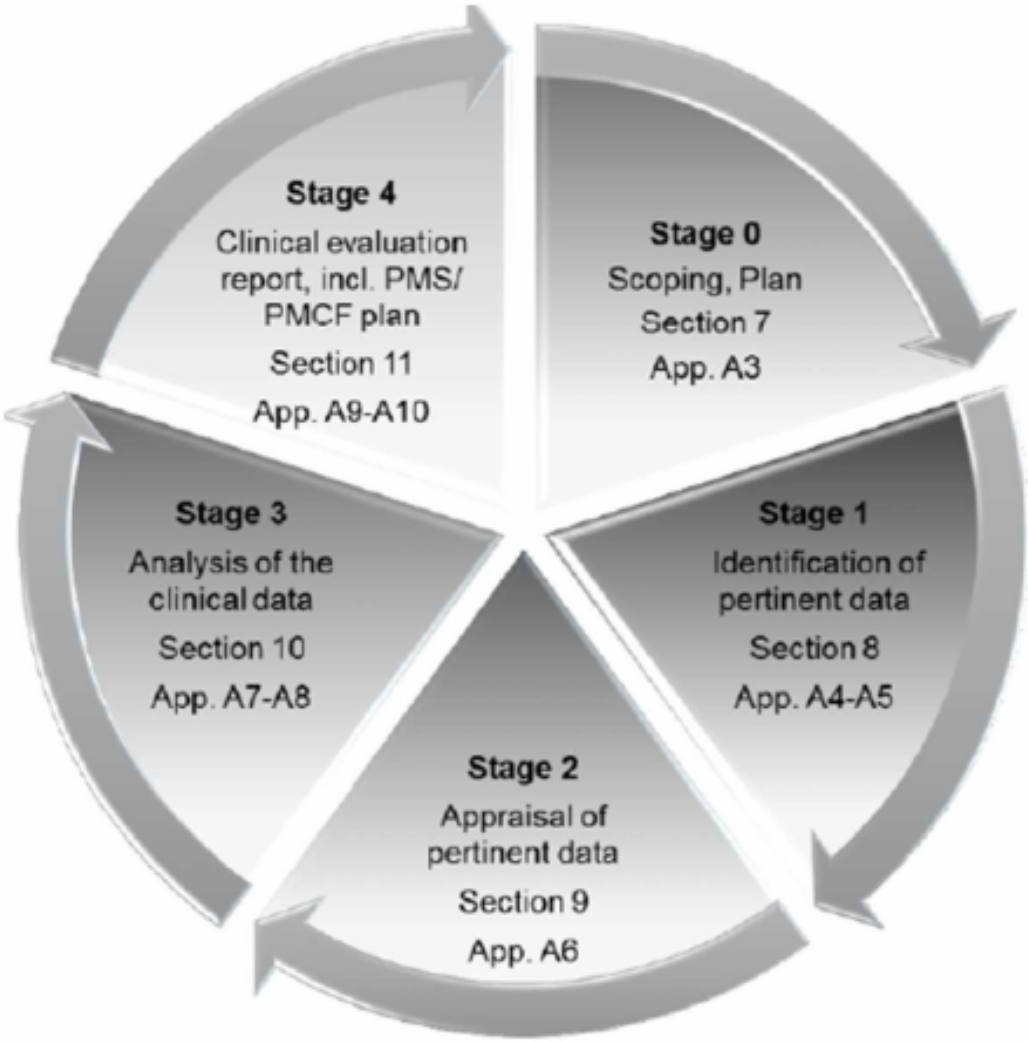
实施临床评价□ 人员

- 制造商定义临床评价者或团队的需求，

PRRC合规负责人的要求？
高1；低4

- 1. 临床评价者应有相关专业高等学历和5年的专业经验，若高等学历非指定□ 作的先决条件，需具备10年相关专业经验。
- 2.临床评价者应了解产品特性和其临床的性能和风险。
- 3. 熟悉临床调查的方法和统计学知识，熟悉法规和标准要求，能够进□ 信息处理，医学文件的编制，
- 4. 提供个□ 人简历，与制造商之间利益关系的声明，参考附录A11。

实施临床评价的五个阶段



临床评估报告

目录
Contents

NO.	Item
1	Summary
2	Device description
3	Clinical background, current knowledge, state of the art
4	Device under evaluation
5	Conclusions
6	Date of the next clinical evaluation
7	Dates and signatures
8	Qualification of the responsible evaluators and declaration of interest
9	References and attachment

临床监管最直观变化

临床的要求大幅提高 – 三类产品和植入产品需要临床

However:

- Narrower equivalence criteria 严格了等同的要求
- Requirements more explicitly defined 细化了要求

Article 61(4) & (5)

For implants and Class III devices, equivalence can only be claimed with:

- Manufacturer's own device
- Other manufacturer's device if contract is in place allowing full access to data on ongoing basis

For other device classifications, must demonstrate "sufficient levels of access to data"

Annex IX

NB must substantiate equivalence claims

对植入和三类产品的等同：除非是自己的产品，或者是和等同的产品的公司有合同协议

- Includes many aspects of EN ISO 14155 (clinical investigation)
- MedDev 2.7/1 rev 4 provides greater detail (clinical evaluation)
- More publicly available information via Eudamed (eg SSCP, clinical investigation status, etc)
- 强调ISO14155和 MEDDEV2.7.1要求

临床要求在MDR的比重

临床评价依然是最主要的符合形式，但临床评价已不同于之前

Clinical evaluation, investigation, and PMCF

MDR Chapters	Articles
CHAPTER VI: Clinical Evaluation and Clinical Investigation	61, Clinical evaluation
	62 – 82, Clinical investigations

篇幅

整个第六章
+2个附录）

MDR Annexes
ANNEX XIV: Clinical Evaluation and Post-market Clinical Follow-up
ANNEX XV: Clinical Investigations

MDR中临床内容的直观数字

MDR中与临床相关的条款的计数（非官方）。

316临床研究
135次临床评估（不包括“临床前评估”）
40 PMCF（上市后临床随访）
31项临床资料
18临床前
17临床证据
10临床实践
8临床表现
8临床前评估
6非临床
5临床随访
4临床发展
3临床程序

从MEDDEV 2.7/1 Rev4 的A.9附录开始，加大了临床调查的比重

CER在MDR中的意义

临床评估报告（CER）记录了与医疗设备有关的临床数据。 MDD的最新修订版更加重视CER中的临床研究。关于临床证据和评估的必要性，MDR更为明确（MDR附件XIV，A部分）。

建立等效性的标准将变得更加严格，临床评估中对科学文献的使用也将受到严格监管。这可能需要制造商更改其CER流程并从临床研究中获得更多数据。

公告机构（NB）将对CER进行更严格的审查。制造商应在其原有的和开发的产品组合中检查CER，并确保它们符合新的规范。在最初的CE标记得到有限的临床数据支持并且上市后监视活动产生了其他数据的情况下，这尤其重要。对于具有高风险特征的设备（例如III类设备或可植入设备），必须编制一份《安全性和临床表现摘要》，并将其存储在EUDAMED数据库中（请参阅下文）（《药品不良反应》第32条）。

MDR法规环境下临床要求的主要变化

变化：

① Clinical date 概念变化导致临床要素的变化

② Clinical evaluation的变化，反应了临床监管形式由注重等同到注重持续的数据有效。

③ Equivalence变了；围绕制造商披露的信息。

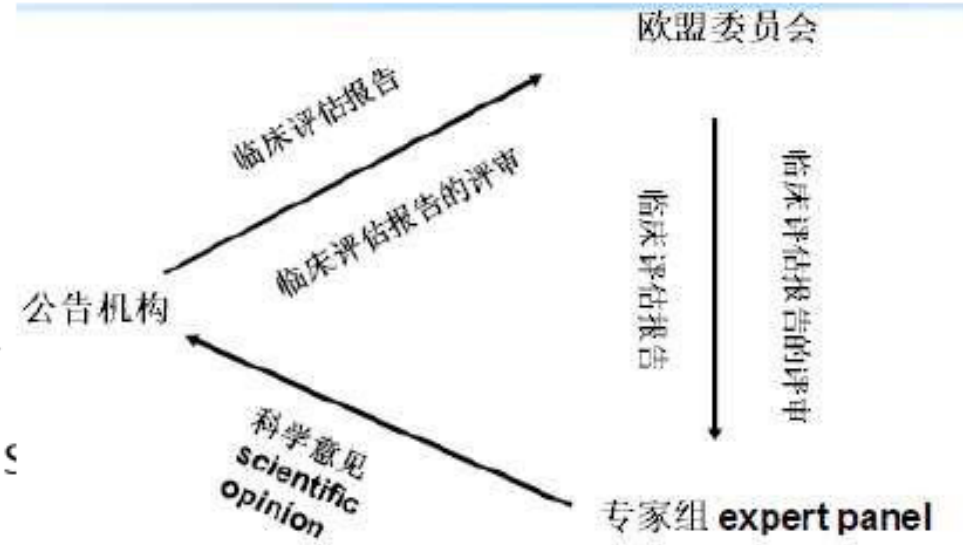
④CER → CIE

MDR中的临床要求

MDR 条款10：制造商应根据条款61和附录XIV的要求实施临床评价，同时包括上市后的临床跟踪(PMCF)

MDR 条款61：基本安全和性能要求符合性的确认应基于临床数据，以及上市后监督(PMS)的数据。制造商应按计划进行临床评价，并形成书面文件。

MDR条款54：针对特定Ⅲ类和Ⅱb类器械，公告机构应执行临床评价咨询流程：
—— Ⅲ类植入器械；
—— Ⅱb类有源器械，以潜在危险的方式从人体移除或向人体施用药物。



以下情况不需要临床调查：
a） 根据**本法规**换发证书；
b) 同一制造商对已上市产品的改型，这个不影响器械的收益-风险比；
c) 有相关的CS，且公告机构已确认符合C S关临床评价部分。

MDR中的临床要求

MDR 61条：植入器械和Ⅲ类器械应进行临床调查，除非以下情况：

III类和植入器械免于临床调查的情况：

（1）器械未根据MDD/AIMDD上市，但是：

- 器械是基于同一制造商已经上市的产品上进行的修改；
- 修改的器械已经被制造商证明和市售的产品等同，且得到公告机构的证实；
- 市售器械的临床评价可以充分证明修改器械符合相关的安全和性能要求。

（2）器械已经根据MDD/AIMDD上市，且：

- 临床评价基于充分的临床数据，也符合产品相关的通用规范（如果有）。

（3）器械与其他制造商的产品等同，且：

-双方制造商应有合同，允许第二器械的制造商持续完全访问对方的技术文件，且原始的临床评价已经根据本法规的要求进行。

利用等同器械的临床数据更加困难：

- 为了证实等同性，制造商应有充分的权限获得声称等同的器械的数据

MDR中的临床调查豁免

豁免MDR 18条要求的植入物：
植入器械和Ⅲ类器械，以下情况不需要进行临床调查：

—根据90/385/EEC指令或者93/42/EEC指令已合法投放市场，其临床评价：基于足够的临床数据或符合CS要求。

—临床评价**豁免清单**：缝合线、吻合钉、牙齿填料、牙齿矫形器、牙冠、螺钉、楔子、骨板、线、骨针、夹子和连接器。
且应针对这些器械的临床评估基于充分的临床数据且符合相关的CS要求。











临床数据定义的变化

MEDDEV & MDD

器械的临床研究； 科学文献中等同器械的临床研究； 有关设备或等同器械其他临床经验的已发布和/或未发布的报告。

MDR Art 61; Annex XIV

器械的临床研究； 科学文献中等同器械的临床研究； 该器械或等效器械相关的同行评审的科学文献报告； 来自PMS（特别是PMCF）的临床相关信息。

关于临床数据的变化

On other products 与其他产品

- **Equivalencet**
- **等同**
- Tightened criteria
- 收紧准则:
  - Technical 技术
  - Biological 生物
  - Clinical 临床

Tightened criteria 收紧准则

Of other companies 与其他公司

- **Access to data**
- **访问数据**
- For critcal evaluation关键评价
- To prove equivalence 提供证据
- compare §61比较:
  - „Full access" 全面进入
  - „On ongoing basis"持续基础上

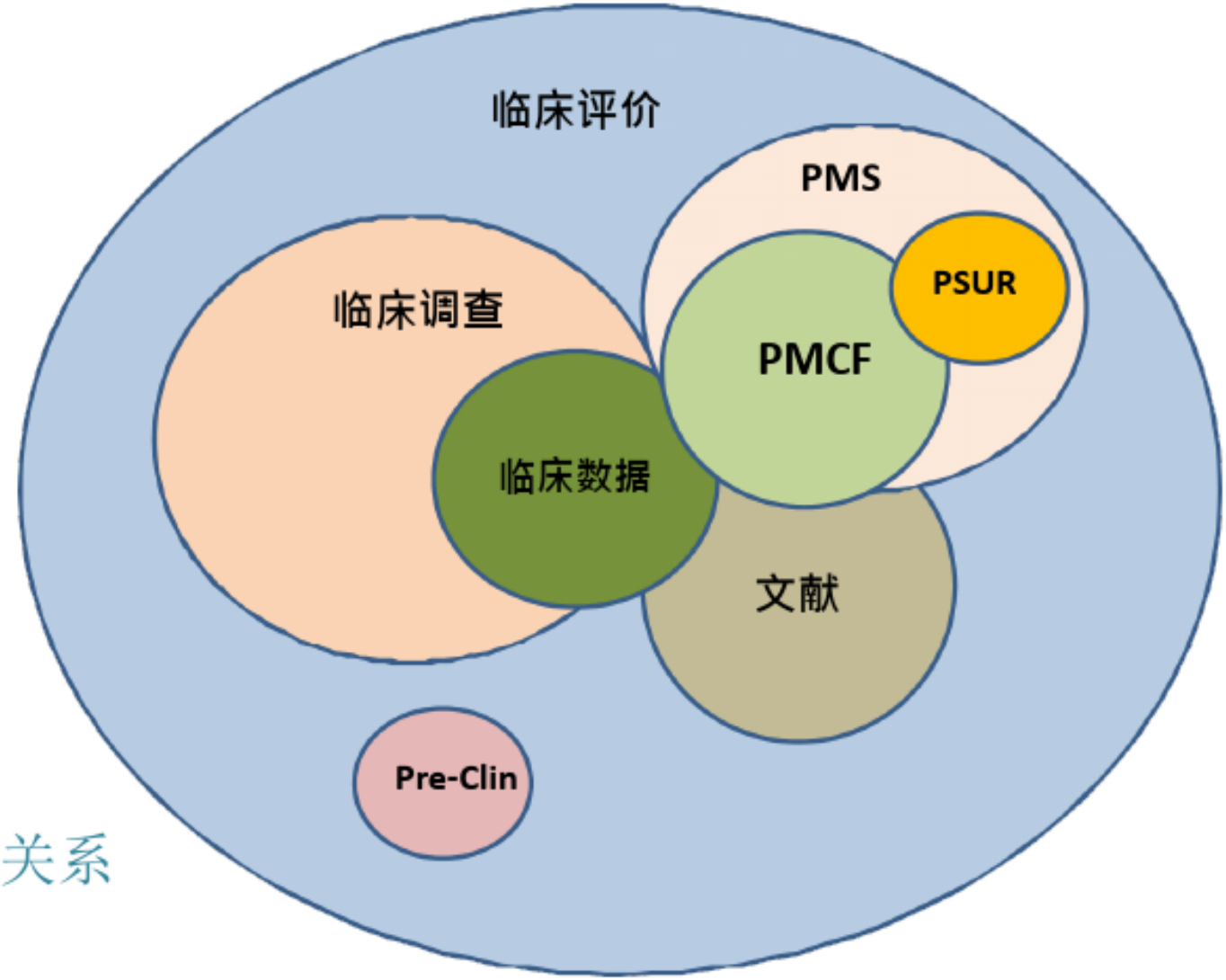
Manufacturer must present evidence 制造商必须提供证据

Updating更新

- **Follow-Up**
- **跟踪**
- Substitution of equivalence based evidence by PMCF 基于PMCF证据替代等同
- Comparison to other clinical options 与其他临床选项比较
- During lifetime 寿命期

(Public) reports Frequent updates 公开报告，频次更新

临床数据间关系



临床评价相互关系

临床评价的定义的变化

MEDDEV 2.7/1 Rev 4

临床评价是通过持续的先决的□ 法，来收集、评价、分析临床数据，通过充分的临床数据来确定符合相关的基本要求。

MDD中无定义

MDR Art 61; Annex XIV

临床评估是个系统性且被计划好的过程，用于持续产生、收集、分析和评估与器械有关的临床数据，以便在按照制造商的意图使用器械时验证器械的安全性和性能，包括临床收益；

临床证据定义的变化

MEDDEV 2.7/1 Rev 4

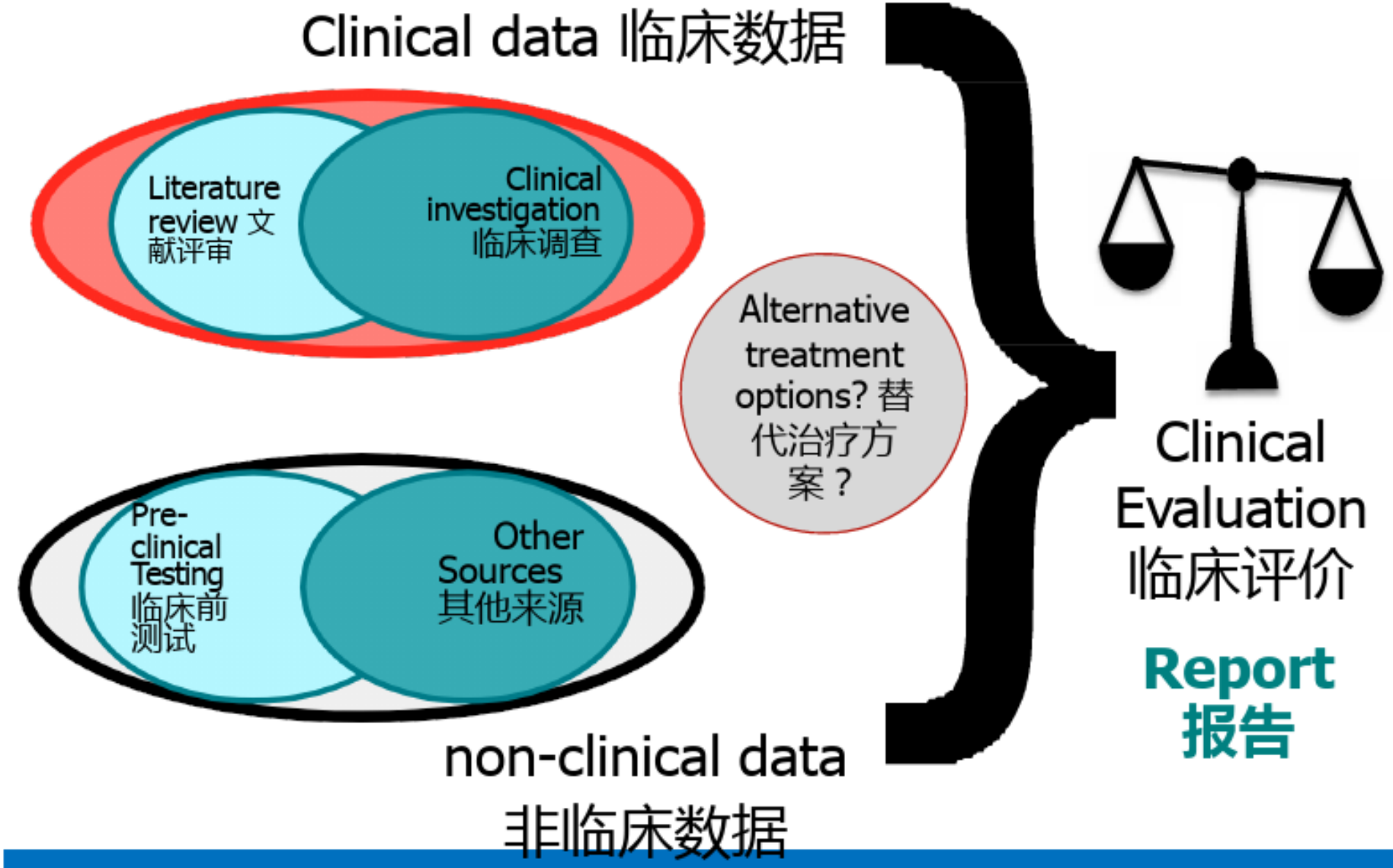
MDD中无定义

MDR Art 61; Annex XIV

第2条定义（51）条

“临床证据”是指与器械数量和质量有关的临床数据和临床评估结果，以便按制造商的意愿使用该器械时，可以对器械是否安全以及是否达到预期的临床效益进行合格评估；。

临床证据示意图


Clinical data 临床数据
Literature review 文献评审
Clinical investigation 临床调查
Alternative treatment options? 替代治疗方案？
Pre-clinical Testing 临床前测试
Other Sources 其他来源
non-clinical data 非临床数据
Clinical Evaluation 临床评价
Report 报告

等价性证明定义的变化

不再以证明等价为方向！

MEDDEV

A1. Demonstration of equivalence

Pursuant to Annex X of Directive MDD and Annex 7 AIMDD, the evaluation of [illegible] (i.e. the clinical evaluation), where appropriate taking account of any relevant harmonised standards, must follow a defined and methodologically sound procedure based on:

1. either a critical evaluation of the relevant scientific literature currently available relating to the safety, performance, design characteristics and intended purpose of the device, where:
   - there is demonstration of equivalence of the device to the device to which the data relates, and
   - the data adequately demonstrate compliance with the relevant Essential Requirements.
2. or a critical evaluation of the results of all clinical investigations made.
3. or a critical evaluation of the combined clinical data provided from 1 and 2.

MDR

3. A clinical evaluation shall follow a defined and methodologically sound procedure based on the following:

(a) a critical evaluation of the relevant scientific literature currently available relating to the safety, performance, design characteristics and intended purpose of the device, where the following conditions are satisfied:

— it is demonstrated that the device subject to clinical evaluation for the intended purpose is equivalent to the device to which the data relate, in accordance with Section 3 of Annex XIV, and

— the data adequately demonstrate compliance with the relevant general safety and performance requirements;

(b) a critical evaluation of the results of all available clinical investigations, taking duly into consideration whether the investigations were performed under Articles 62 to 80, any acts adopted pursuant to Article 81, and Annex XV; and

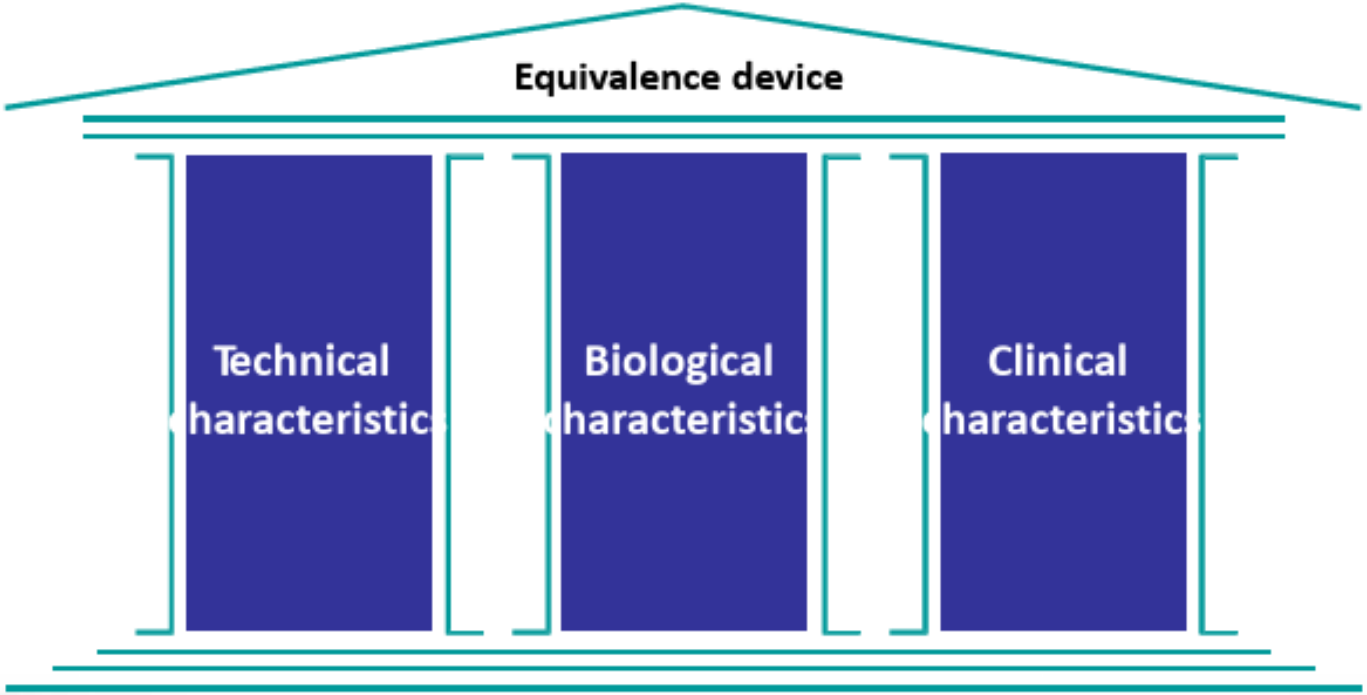
(c) a consideration of currently available alternative treatment options for that purpose, if any.

Article 61

MDCG-05等同器械

等同性器械

MDCG 2020-5 Clinical Evaluation – Equivalence： A guide for manufacturers and notified bodies



MDCG-05等同器械

MDCG 2020-5-设备等效MEDDEV 2.7 / 1 rev 4 vs MDR

在证明等效性时，在MDR和MEDDEV中，都需要考虑技术，生物学和临床特征。 但是，它们是针对三个特征中的每个特征所设定的标准的差异。

EU MDR缩小了MEDDEV 2.7.1 rev 4附录A1中包含的等效范围的较宽泛定义。EUMDR声明：“第一段中列出的特征应与没有临床意义的程度相似。设备安全性和临床性能的差异。对等性的考虑应基于适当的科学依据。”

MEDDEV 2.7-1 rev 4与EU MDR在医疗设备等效性方面的差异相同或相似？这是EU MDR与MEDDEV 2.7-1 rev 4指南之间冲突的一个例子。 MEDDEV声明该设备必须“具有相似的设计并在相同的使用条件下使用.....”，而欧盟MDR附件XIV第A（3）部分则指出“...在相似的使用条件下使用”。 MDCG 2020-5的第3.1节澄清了这一点：设备“应与所讨论的设备与假定等效的设备在安全性和临床性能上没有临床显着差异的程度相似。”

等价性证明定义的变化

临床评价只能基于可证明与所述器械同等的相关器械的临床数据；

应使得器械的安全性和临床性能方面无显著的临床差异。

对等同性的考虑必须始终基于合理的科学根据。

CEP的重要性

1，临床评估计划（CEP）是进行临床评估过程的Roadmap。它包括有关如何进行并得出临床评估结论的范围，方法和系统方法，以将其记录在CER中。

2, CEP是第一份准备的主要文件,为要进行的活动提供了逐步的计划。该计划有助于不断指导和记录临床评估。

3, 欧盟MDR第61章第六章详细介绍了对临床数据进行严格评估时应考虑的相关方面，这些方面支持总体安全性和性能要求。

4, 在MDR第.10条指示了规划，实施和记录临床评估。附录十四A部分专门解释了CEP所涵盖的细节。

MDR、MDCG、MEDDEV 间关系

1，隶属关系？

2， MEDDEV 2.7/1 Rev4 适用于MDR吗？

3，必须临床调查的器械？植入；III类；给药取药有源（CECP）；

4，3中豁免临床调查的条件？
（可获得技术文件--充足临床数据和临床证据--其他理由如：性能标准--通用规范）

PMS定义

Definition (§2 MDR)
定义 (§2 MDR)

- All activities carried out:
  进行的所有活动：
- By the manufacturers in cooperation with other economic operators
  由制造商与其他经济运营商合作
- To institute and keep up to date a systematic procedure
  制定并保持更新的系统的程序
- To proactively collect and review experience gained from their devices
  主动收集和评审从其器械获得的经验
- Placed on the market, made available on the market or put into service
  投入市场，在市场上销售或投入使用
- For the purpose of identifying any need to immediately apply any necessary corrective or preventive actions 为了确定是否需立即采取任何必要的 纠正或预防措施

Issues to consider:
需考虑的问题：

- Be comprehensive
  须全面
- Involve your distributors
  让经销商参与
- EN ISO 13485:
  Documented procedure
  程序文件化
- Sit and wait is not enough
  不应等待
- Know your devices
  熟悉您的器械
- Be ready to act
  准备采取采取行动



Also for devices CE marked under the Directive
也适用于指令下有CE标志器械

Post-market surveillance 上市后监督

- The PMS **plan shall specify how** post-market surveillance is done (methods, procedures, timeline, etc.) 上市后监督计划应规定如何进行市场后监督（方法、程序、时间表等）
- PMS must be **systematic**, **pro-active** and **with effective elements** PMS计划必须系统的、主动的和包含有效的要素
- PMS data must be presented **clear, organised, readily searchable and unambiguous** PMS数据必须清晰的，有组织的，易于搜索获取和不混淆
- Available information可获得信息:

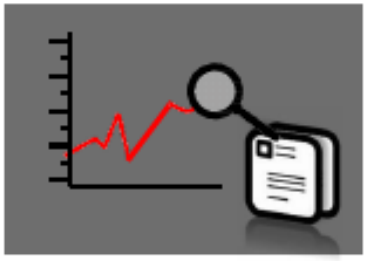


Information concerning serious incidents, including information from PSURs, and field safety corrective actions信息关于严重事故，包括来自PSUR和 现场安全纠正措施



Records referring to non-serious incidents and data

effects相关于非严重事故记录和任何不良副作用的数据



Information from trend reporting趋势报告信息



Relevant specialist or technical literature, Databases and/or registers相关专家或技术文献，数据库和/或注册



Information, including feedbacks and complaints, provided by users, distributors and importers包括反馈和投诉，用户，经销商和进口商提供的信息



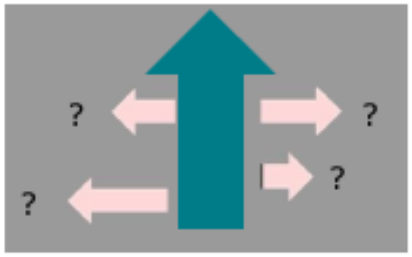
Publicly available information about similar medical devices关于相类似产品公开可获得信息

Post-market clinical follow-up
上市后临床跟踪

- The PMCF **plan shall specify how** the clinical follow-up is done (methods, procedures, timeline, etc.)
  PMCF计划应规定如何完成临床跟踪（方法、程序、时间线等）
- PMCF must be **continuously**, **pro-active** and **with schedule PMCF必须持续的、主动和有时间表**
- Aim of PMCF:PMCF目的：



Confirming the safety and performance of the device **throughout its expected lifetime证实该器械在其预期寿命内的安全性和性能**



Identifying previously unknown side-effects and monitoring the identified side-effects and Contraindications 识别先前未知的副作用并监视已识别的副作用和禁忌症。



Identifying and analysing emergent risks on the basis of factual evidence 识别和分析基于事实证据新的风险



Ensuring the continued acceptability of the risk-benefit ratio (Annex I)确保风险-收益率的持续可接受



Identifying **possible systematic misuse or off-label use** of the device, with a view to verifying that the intended purpose is correct识别器械可能的系统误用或未按标签使用，以验证预期用途是否正确

Post-market reports 上市后报告

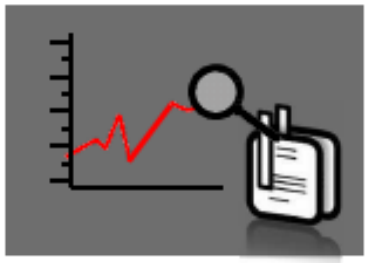
NB上传

Kind of report报告类型	Update at least 至少更新	Risk 风险
SSCP Summary of Safety and Clinical Performance 安全和临床性能摘要	Annual 每年	Implantable 植入式 and class III
PSUR Periodic Safety Update report 定期安全更新报告	Annual 每年	Class III
PSUR Periodic Safety Update report 定期安全更新报告	Annual 每年	Class IIb
PSUR Periodic Safety Update report 定期安全更新报告	Every two years 每两年	Class IIa
PMS report Post-market surveillance report 上市后监督报告	When Necessary 当必须时	Class I

PSUR定期安全性更新报告

- Throughout lifetime在整个寿命期
- Considering PMS Plan (and other plans) 考虑PMS计划 (和其他计划)
- Available Information:可用信息：

源于药品注册

PMS	Summary of data/conclusions 数据/结论总结		Benefit/risk conclusion 收益/风险结论
	Population, use frequency 人口、使用频率	PMCF	Main findings of Post-market Clinical Follow-up 上市后临床跟踪的 主要发现
	Main findings of Post-market Clinical Follow-up 上市后临床跟踪的 主要发现的措施	€	Sales Data, Sales Volume 销售数据、销售量

PMS与符合性评定的关系

Post Market Surveillance (PMS)

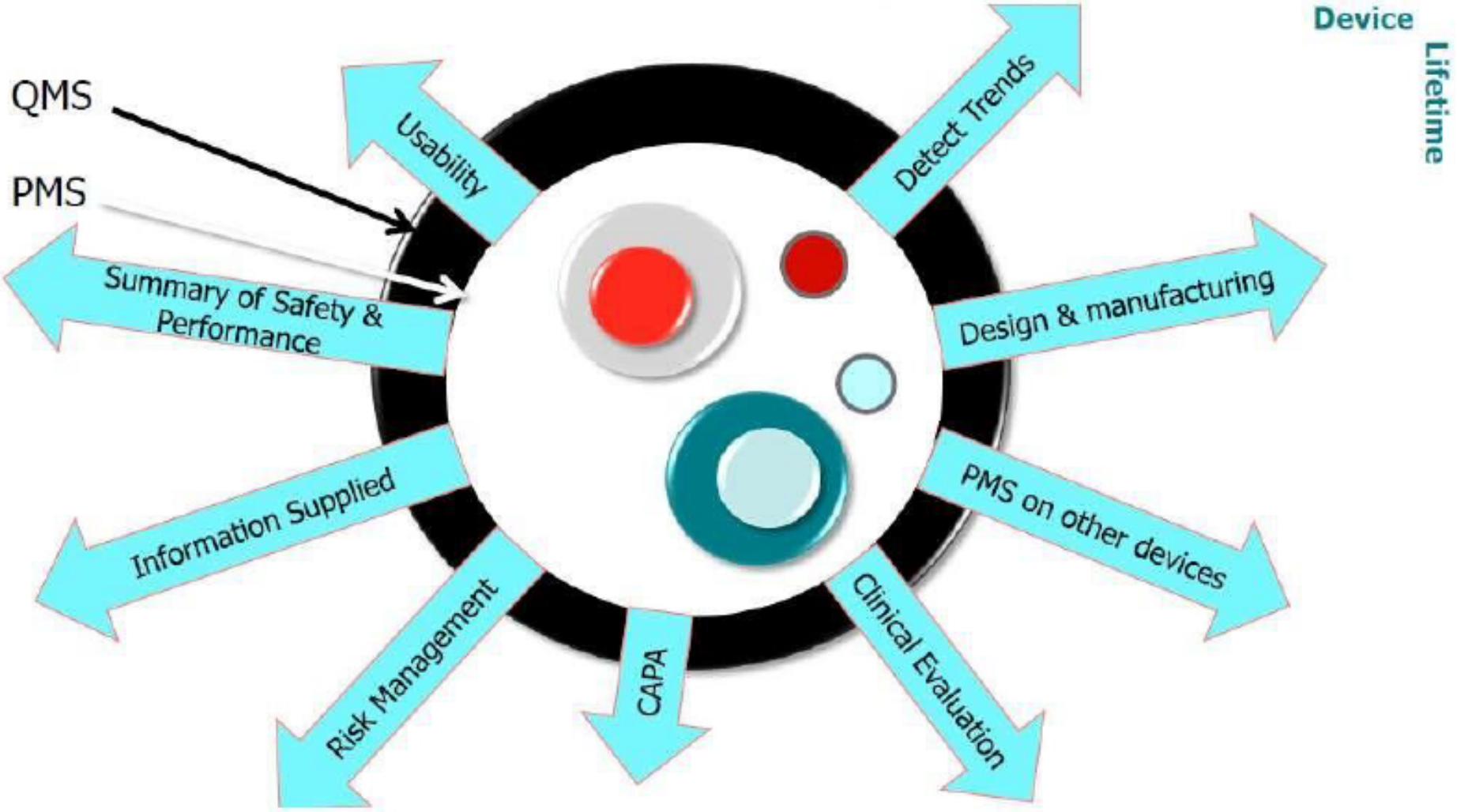
Specific Requirements in the MDR

PMS是个系统！
8.2.1 反馈？

1. PMS system of the manufacturer (Article 83)
2. PMS plan (Article 84)
3. PMS report (Article 85)
4. Post Market clinical follow-up (PMCF) report (Article 61, 11 and Annex XIV, Part B)
    - For Class III devices and implantables devices the PMCF evaluation report and if indicated the Summary of Safety and Clinical Performance (SSCP, Article 32) shall be updated at least annually
5. Periodic safety update report (PSUR, Article 86)
6. Summary of Safety and Clinical Performance (SSCP, Article 32)

制造商要符合的PMS系统

PMS system of the manufacturer shall be used for (Article 83):



MDR环境下的PMCF

MEDDEV 2.12/2第二版，新成立的MDCG发布的另一份文件将在2019年取代此MEDDEV。

MDR将把上市后临床跟踪（PMCF）数据与上市后监管和临床评价报告要求更为紧密地联系在一起。

医疗器械公司的PMCF研究将必须包含MDR所确定的具体组成部分。

PMCF研究需要获得伦理委员会的批准，在某些情况下，需要获得主管当局的批准。

MDR法规框架下PMCF

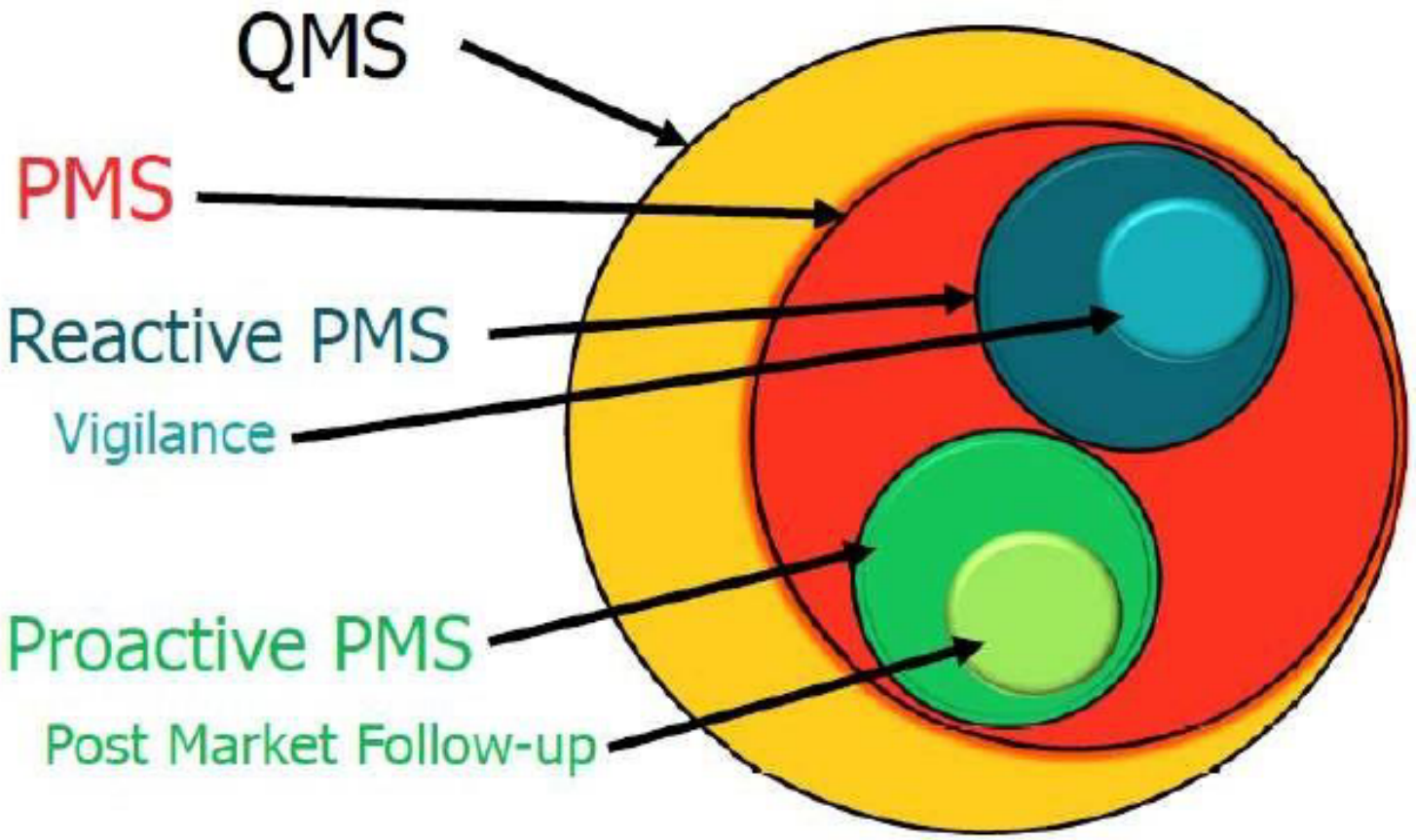
①伦理要求

②统计学意义

③批准前做了临床试验和没做的，都有可能实施PMCF

根据MDR，PMCF是一个连续过程，需要更新制造商的临床评估，风险管理文档和上市后监督计划。新指南以PMCF计划和评估报告的模板形式出现，应使用这些模板来管理这些更新。

临床评价CER与PMS & PMCF



高风险产品的特别程序

对输入或导出药物的III类植入产品和IIb有源产品，欧盟指定的专家组应复审企业的临床评估报告，并通告主管当局

III类产品和某些IIb产品，制造商在临床评估或临床试验之前，可以自愿地与专家组联系，咨询临床开发策略和临床试验方案。

符合性评估时的产品分类：按照国际实践分为四大类；有源植入器械分为最高级

高风险产品的特别程序

- 仅适用于以下高风险产品:
  III类植入器械
  预期向人体输入或移出药物的IIb类有源器械
-

  双重的安全机制
  第1步: 上市前临床咨询程序
  第2步: 上市后审查程序

（57） 对于 III 类和特定 IIb 类器械，制造商应在其临床评估和/或调查之前，可自愿就其临床开发策略和临床研究提案咨询专家小组。

高风险产品的特别程序

第1步: 上市前临床咨询程序CECP



高风险产品的特别程序

第2步: 上市后审查程序CEAR

MDD指令	MDR法规

没有审查机制
 	
仅在合格评定程序时由公告记录参与
 	
没有咨询程序（除了含药和动物源材料）
	▪ **审查程序适用于特定的高风险产品:**
	  ▪ III类植入器械
	  ▪ 预期向人体输入或移出药物的IIb类有源器械
	
	▪ 公告机构通过Eudamed（包括安全和临床性能总结，公告机构的评审报告，说明书，专家小组的科学意见）通知主管部门
	▪ 如果有疑问，主管部门和欧委会可以根据法规启动必要的措施，包括紧急措施。
	▪ 医疗器械协调小组（MDCG）或欧委会可以要求专家小组对器械的安全有效性给出意见

CECP临床评估咨询

Changes to Conformity Assessment Procedures

CECP (Chapter V, Article 54)

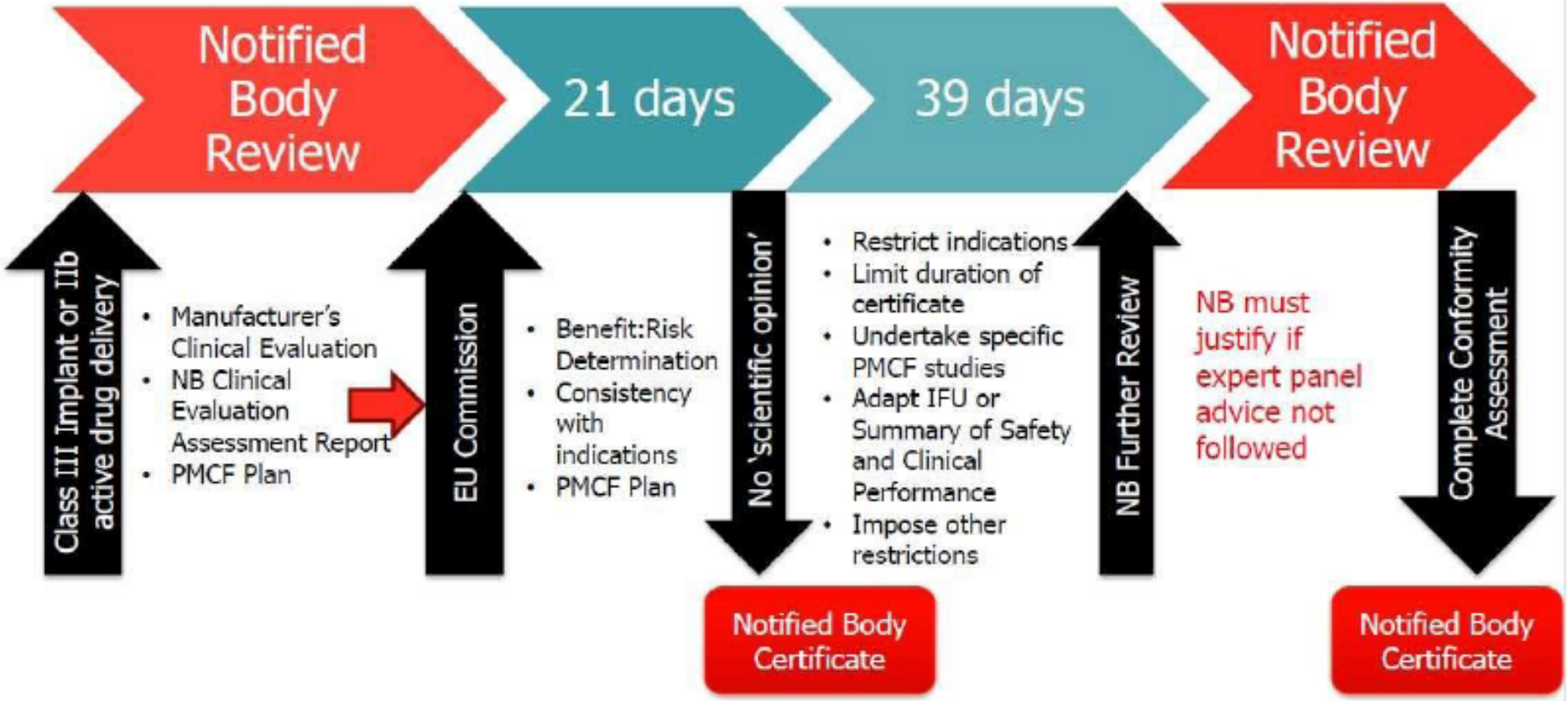
- **Applies to Class III implants and Class IIb active device intended to administer or remove a medicinal product**
- Does not apply to:
  - ⇨ Certificate renewals
  - ⇨ Design modifications where manufacturer satisfactorily demonstrates to NB that risk-benefit ratio is unaffected
  - ⇨ Clinical evaluation CS exists for that device type, and NB confirms that the CER meets CS requirements

Article 54(3):

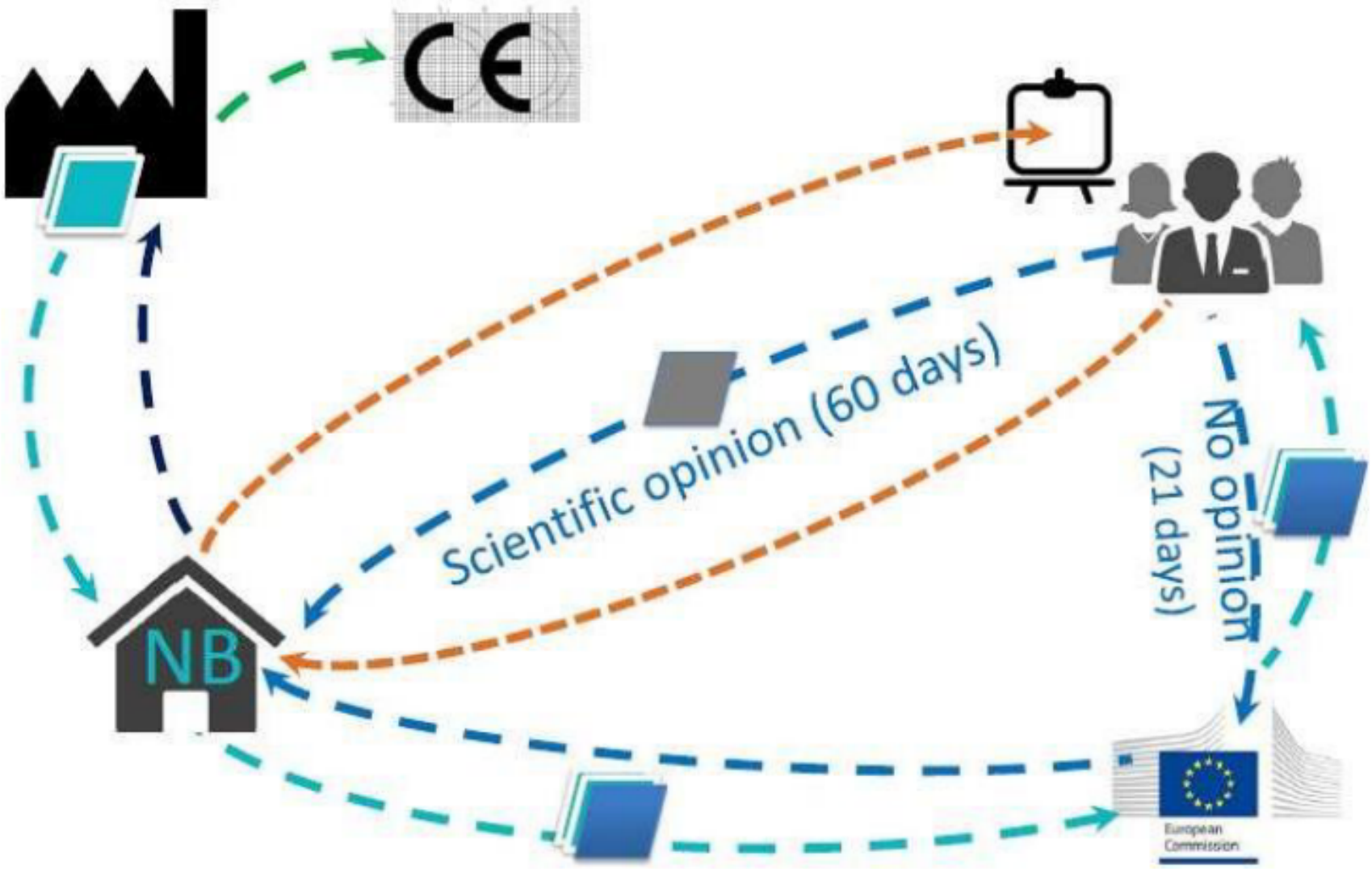
- NBs must notify CAs and Commission through Eudamed of decision of whether or not this consultation is to be applied
- Notification shall be accompanied by CEAR

CECP临床评估咨询

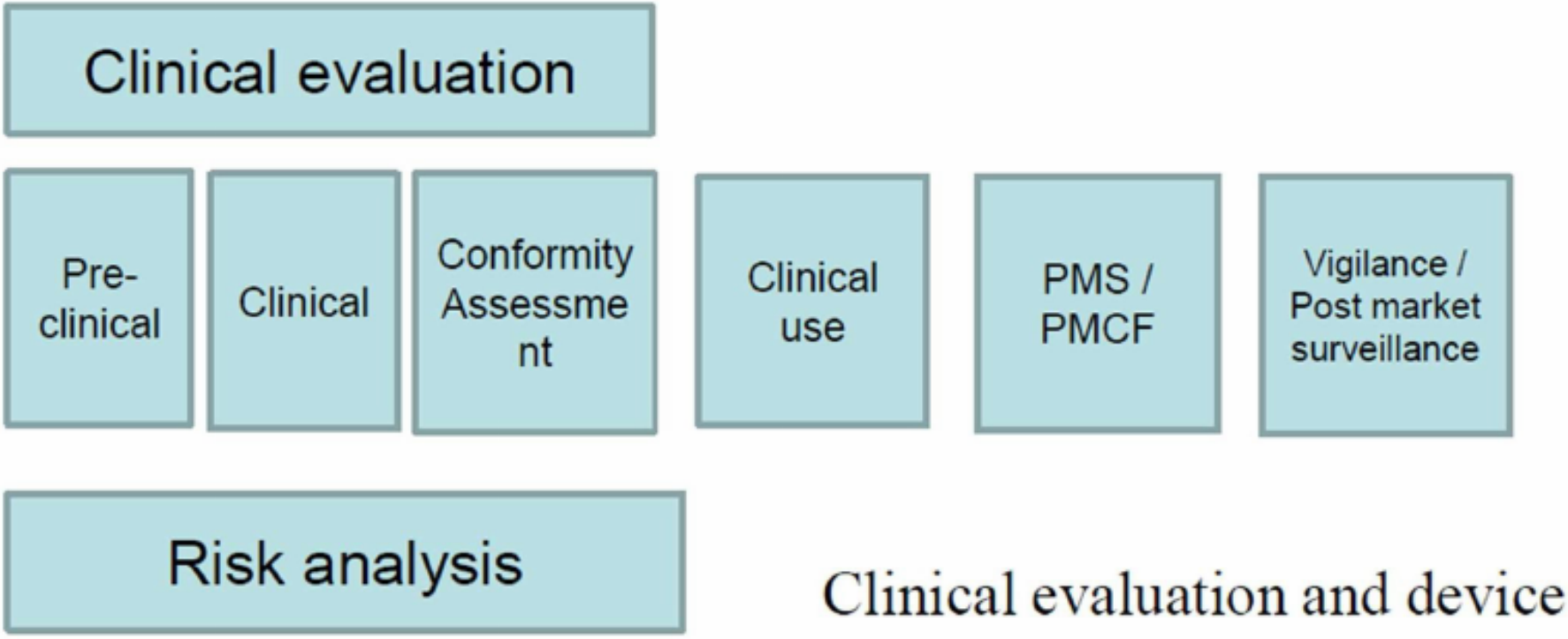
CECP for Class III implants and Class IIb devices (Article 54; Annex IX, Section 5.1, Article 55)



CECP临床评估咨询

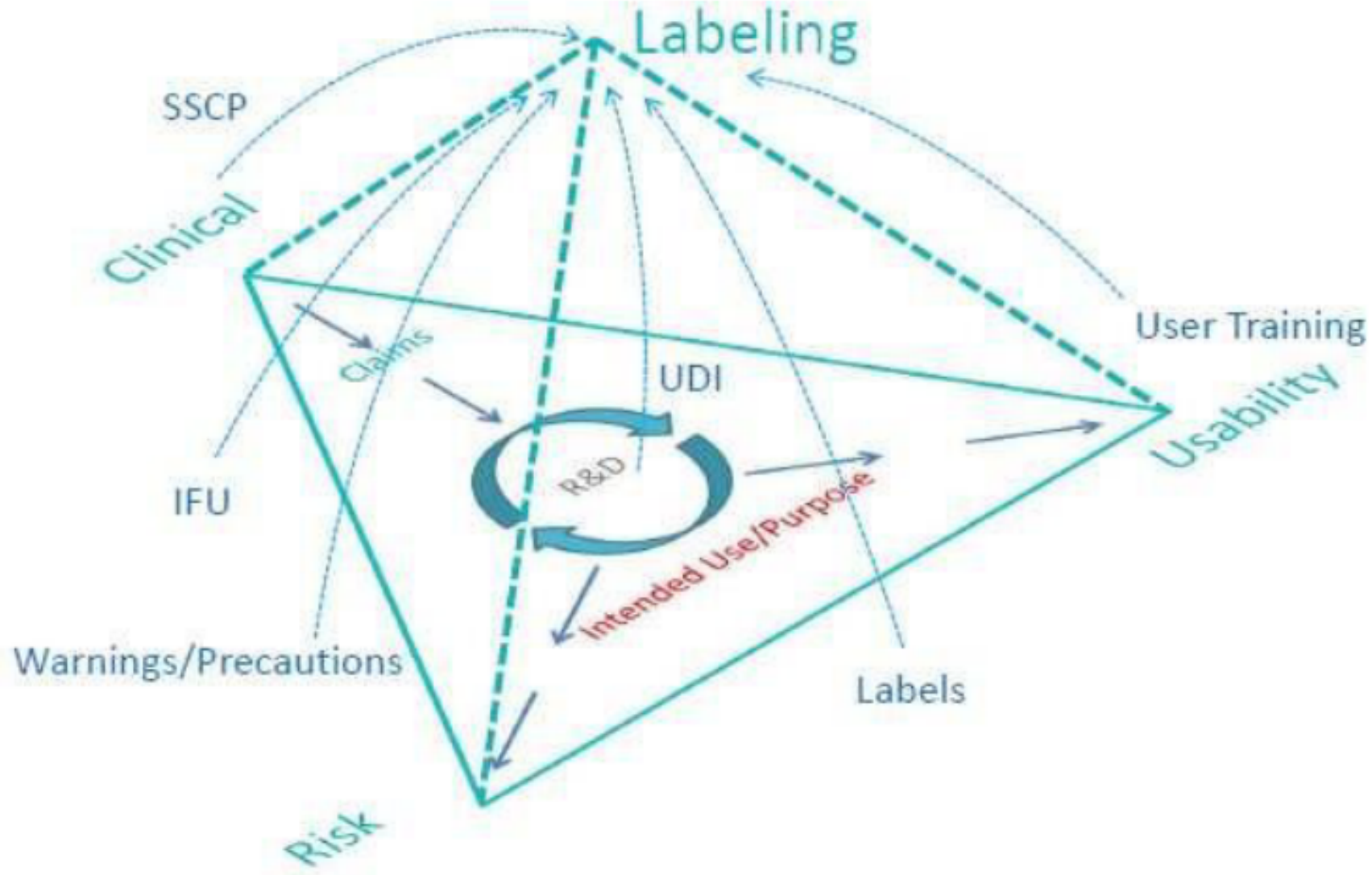

CE
Scientific opinion (60 days)
No opinion
(21 days)
NB
European
Commission

临床过程

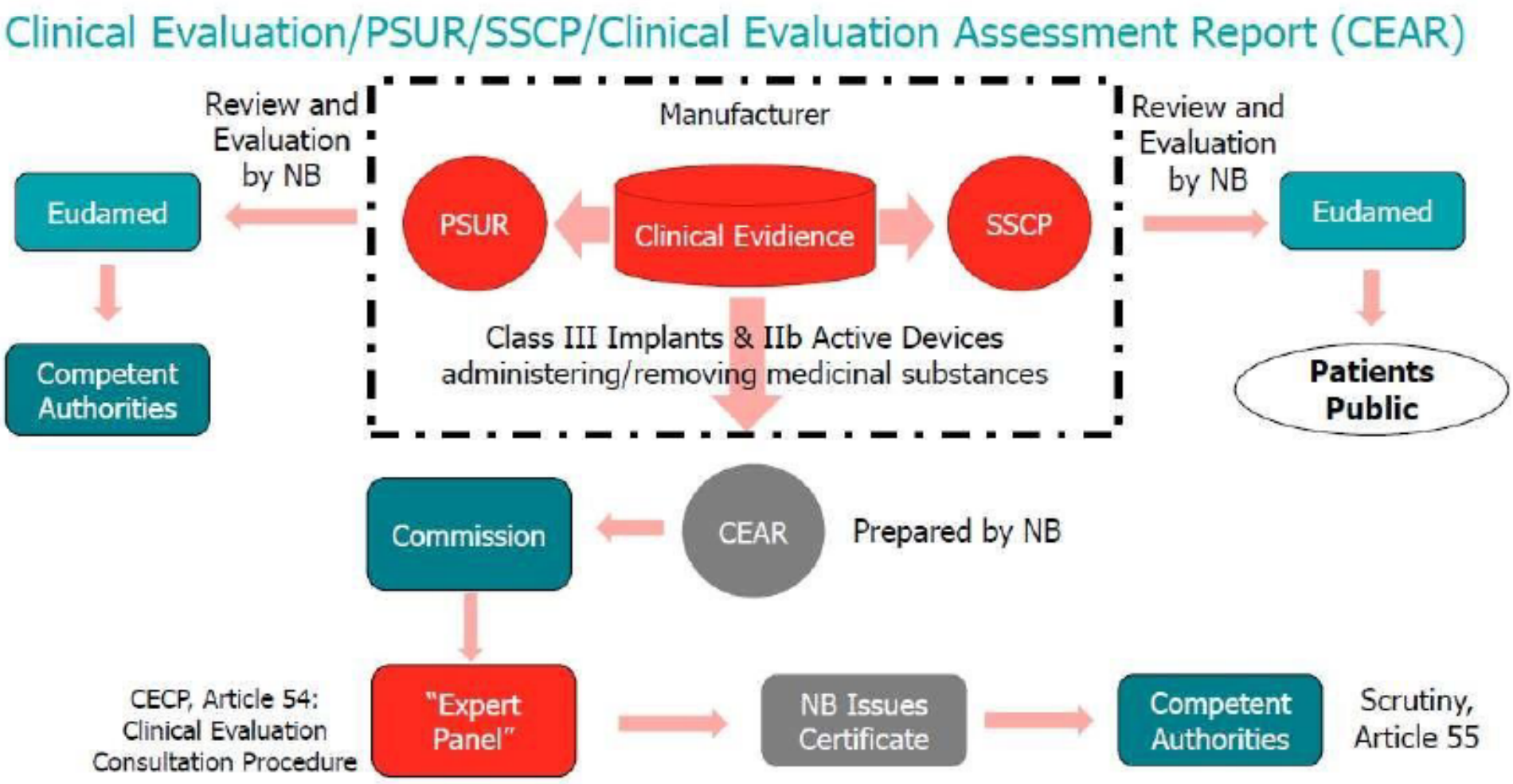


Clinical evaluation and device lifetime/ cycle

MDR-金字塔


Labeling
SSCP
Clinical
User Training
Usability
Claims
UDI
R&D
IFU
Intended Use/Purpose
Warnings/Precautions
Labels
Risk

批准前后临床过程示意图



持续更新的MDCG

MDCG Ongoing Guidance Development
MDCG正进行指南开发

- Last issued in Oct 2019
- 上次发行是在2019年10月
- 47 further guidance docs planned in various areas
- 47个进一步指南文件计划在各个领域
- 18 of the 47 expected to be published in 2019
- 47个中18个期待在2019年发布
- https://ec.europa.eu/docsroom/documents/37921

Commission Rolling Plan
委员会滚动计划

- List of essential implementing acts and other transitional provisions
- 基本实施法案和其他过渡性规定清单
- Timelines and state of play along with priorities
- 时间表和角色状态以及优先级
- Updated quarterly
- 每季度更新
- https://ec.europa.eu/docsroom/documents/31902

MDR/IVDR Roadmap 路线图

- Produced by Competent Authorities (CAMD) and Commission
- 由主管部门(CAMD)和委员会建立
- More comprehensive and lists the different initiatives that CAs are working on
- 更全面地列出CAs正在进行的各种活动
- https://www.camd-europe.eu/regulatory/medical-devices-regulation-vitro-diagnostics-regulation-mdr-ivdr-roadmap/

Other Stakeholders
其他相关方

- Competent Authorities
- 主管机构
- Notified Bodies, Team NB
- 公告机构，NB团队
- Trade Associations: MedTech Europe, Cocir, ABHI, Other National Associations
- 行业协会：MedTech Europe, Cocir, ABHI，其他国家协会

MDCG最新动态（含即将发布）

Ongoing guidance development within MDCG Subgroups – July 2020*

**This is not an exhaustive list of ongoing work performed by MDCG subgroups*

3. Clinical Investigations and Evaluation (CIE)				
MDR	*Clinical Evaluation - Equivalence*	NBO	TBD	Currently under extended consultation within the Work Package
MDR	*Clinical evidence needed for medical devices previously certified under Directives 93/42/EC and 90/385/EC (legacy medical devices)*	NBO	TBD	Currently under extended consultation within the Work Package
MDR	*Clinical evaluation assessment report template*	NBO	TBD	
MDR	*Clinical investigation application*	N/A	2019	Input to EUDAMED CIE
MDR	*Clinical investigation assessment template*	N/A	2019	Input to EUDAMED CIE
MDR	*Processes and templates relative to CI and PS Assessments*	N/A	2019	Input to EUDAMED CIE
MDR	*Template Post-Market Clinical Follow-up Plan*	NBO, PMSV	2019	
MDR	*Template Post-Market Clinical Follow-up Plan Update*	NBO, PMSV	2019	
MDR	*SAE reporting EUDAMED requirements - form*	N/A	2019	Input to EUDAMED CIE
MDR	*Report form for Serious Adverse Events*	N/A	2019	Input to EUDAMED CIE
MDR	*Process flow for SAE reporting*	N/A	2019	Input to EUDAMED CIE
MDR	*Q & A on clinical investigation*		2020	

几个程序文件？

https://ec.europa.eu/docsroom/documents

已发布的关于临床相关的Guidance

MDCG指导作为MDR实施过程的一部分，MDCG会发布有关各种主题的指导说明。指导说明不具有法律约束力，但是通常希望其应用（非常类似于当前系统下的MEDDEV指导）

Clinical investigation and evaluation

Reference	Title	Publication
MDCG 2020-13 - Word version	Clinical evaluation assessment report template	July 2020
MDCG 2020-10/1 MDCG 2020-10/2	Guidance on safety reporting in clinical investigations Appendix: Clinical investigation summary safety report form	May 2020 May 2020
MDCG 2020-8	Guidance on PMCF evaluation report template	April 2020
MDCG 2020-7	Guidance on PMCF plan template	April 2020
MDCG 2020-6	Guidance on sufficient clinical evidence for legacy devices	April 2020
MDCG 2020-5	Guidance on clinical evaluation – Equivalence	April 2020
MDCG 2019-9	Summary of safety and clinical performance	August 2019

ISO 14155:2020变化点解读

①将成为协调标准，服从于MDR，使用与否取决于产品

②注重PMCF

③强调GCP，全球认可的GCP中心

④除了配套MDR，还适用于IVDR

⑤配套MDCG和MEDDEV指导原则

ISO 14155:2020变化点解读

ISO于2020年7月发布了ISO 14155:2020（第3版），取代了自2011年起生效的第2版。类似于国际协调会议（ICH）指南E6（R2）的良好临床规范（GCP），ISO 14155规范了在人类受试者中进行的临床研究的设计、执行、记录和报告，以评估医疗器械的临床性能和安全性。与赫尔辛基宣言（DoH）保持一致，ISO 14155的最终目的是在临床研究中保护人类受试者的权利、安全和福利。

新版ISO 14155:2020本中，强调了其适用性扩展到“上市后临床调查”，并且在附件I中进一步定义了各种上市后类型的适用性，包括观察性PMCF调查。因为ISO 14155的适用性扩展到涉及人类受试者的所有临床研究，所以这也影响了研究者发起的研究（IIS）和注册表。此外，新ISO 14155的附件I描述了医疗器械的临床开发阶段，包括该标准在每个特定阶段的适用性。对于上市后的观察性研究，对设备责任，临床研究标签，需要研究者手册，向监管机构报告，完全知情同意以及研究现场小组成员的简历，可能会予以豁免。

ISO 14155:2020变化点解读

ISO 14155:2020中最大的更新是强烈强调了临床证据的作用，如欧洲医疗器械法规（MDR）中所述，ISO 14971风险管理原则在临床研究的各个阶段的应用以及改进后的临床研究设计指南。

ISO 14155的先前版本仅在“调查性设备风险”方面引用了ISO 14971，并支持风险收益评估以满足临床研究设计的基本要求。新的2020版本将“临床风险管理”添加到申办者职责列表中，引入了临床质量管理流程的概念，并要求申办者进行实施和监督，即使此任务已外包给第三方临床研究组织（CRO）。

此外，根据MDR，上市前和上市后临床研究均视为临床研究，这将遵守良好临床实践的要求扩展到了上市后试验（包括介入式和观察型）。

免于进行临床试验医疗器械目录
国家医疗器械临床试验管理办法

ISO 14155:2020变化点解读

与先前版本相比的主要变化有：

- 包括GCP原则的摘要部分（与ICH E6保持一致）；
- 在可公开访问的数据库中的临床研究的注册参考信息（与医疗主管部门一致）；
- 包括临床质量管理；
- 包括基于风险的监控
- 包括附录A中的统计考虑因素（临床研究计划，CIP）；
- 包括附录G中的伦理委员会（EC）的指南（EC职责）；
- 在整个临床研究过程中加强风险管理，包括附录H（ISO 14971在临床研究中的应用以及ISO 14971和ISO 14155之间的相互作用）；
- 在附录I中澄清对不同临床开发阶段要求的适用性；
- 包括附录J中有关临床研究审核的指南。

总之，新的ISO 14155强调了风险管理在产品开发各个阶段（包括临床研究）中的重要性，并与其他ISO指导文件（即ISO 13485和ISO 14971）相互助益。遵守ISO 14155:2020对于符合临床研究中的伦理要求和尊重人权至关重要。此外，它还有助于生成高质量的临床数据、合规以及对跨国研究实施和结果的可接受度。

ISO 14155:2020变化点解读

纳入临床质量管理是一项新的要求，必须遵循ISO 13485:2016的规定应用质量管理原则，以确保临床研究的设计、实施和监控及其数据的生成、文件化、记录、评估和报告都符合ISO 14155、CIP和任何其他适用标准要求，并满足法规要求。

ISO 14155的另一个新内容是基于风险的研究监控方法。器械风险评价的结果应用于制定基于风险的监控计划。特别是，申办方应确保迅速发现和调查非预期的不良器械影响，以便在必要时可以实施其他风险控制措施。ISO 14155的附录H中详细介绍了ISO 14971:2019在临床研究中的应用。与临床研究相关的风险管理过程可以识别与研究器械相关的危害和危险情境。识别并估计相关风险（风险分析）和评估（收益风险分析），并在需要时将风险降低到可接受的水平（风险控制）。在产品的整个生命周期（包括临床研究期间）评估风险控制的有效性。

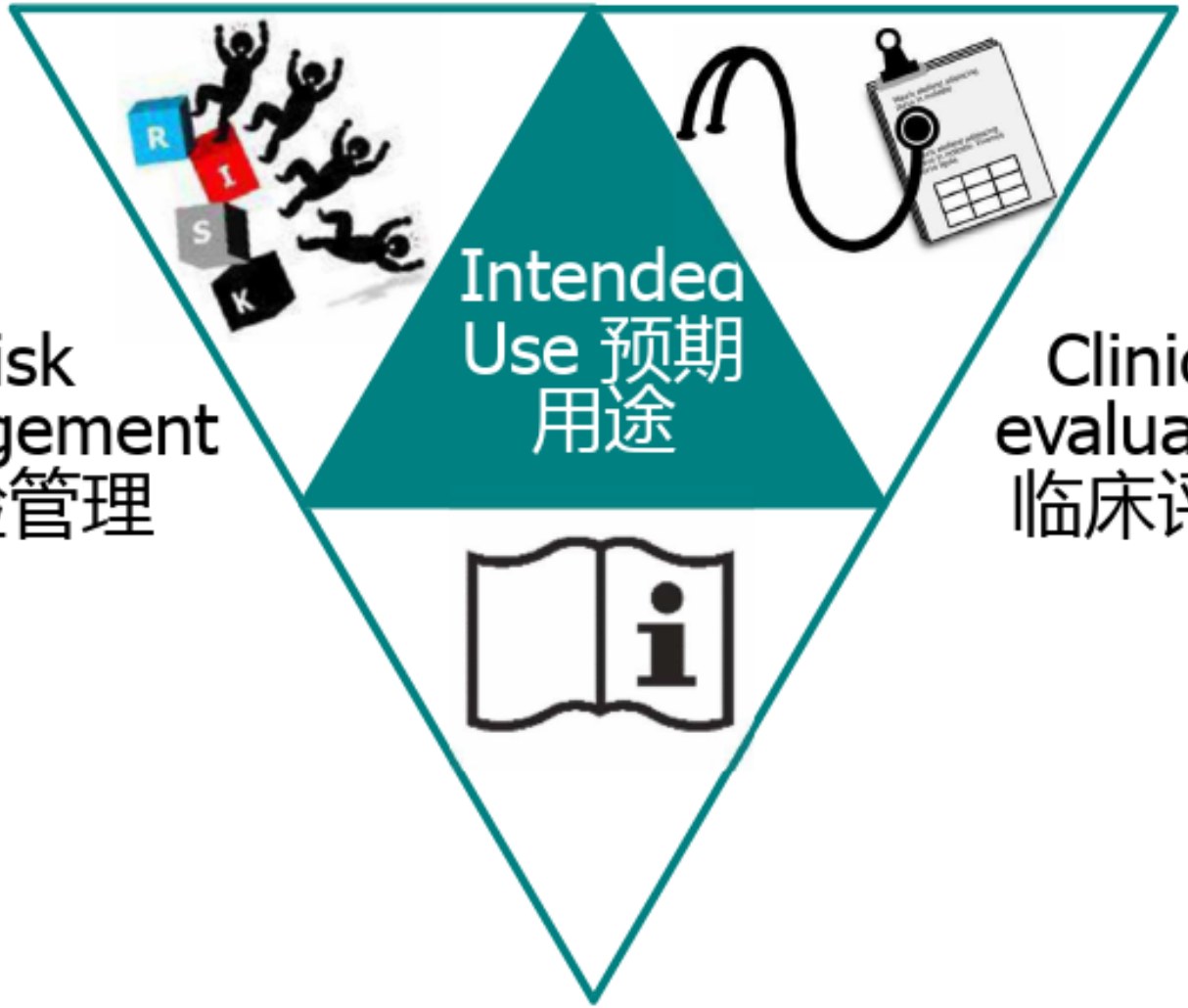
ISO 14155的附录I提供了与监管状态（上市前或上市后阶段）相关的不同临床开发阶段（初试、关键性试验或上市后阶段）可能进行的临床研究类型的一般说明。包括探索性、确认性或观察性研究（注册或上市后临床跟踪研究），介入性或非介入性研究。该概述有助于面对2017/745 医疗器械法规所带来的对临床研究的强化要求。

第六章

6

MDR下的风险管理 vs ISO 14971:2019

Trinity of consistency 三者一致性



Risk management 风险管理

Clinical evaluation 临床评价

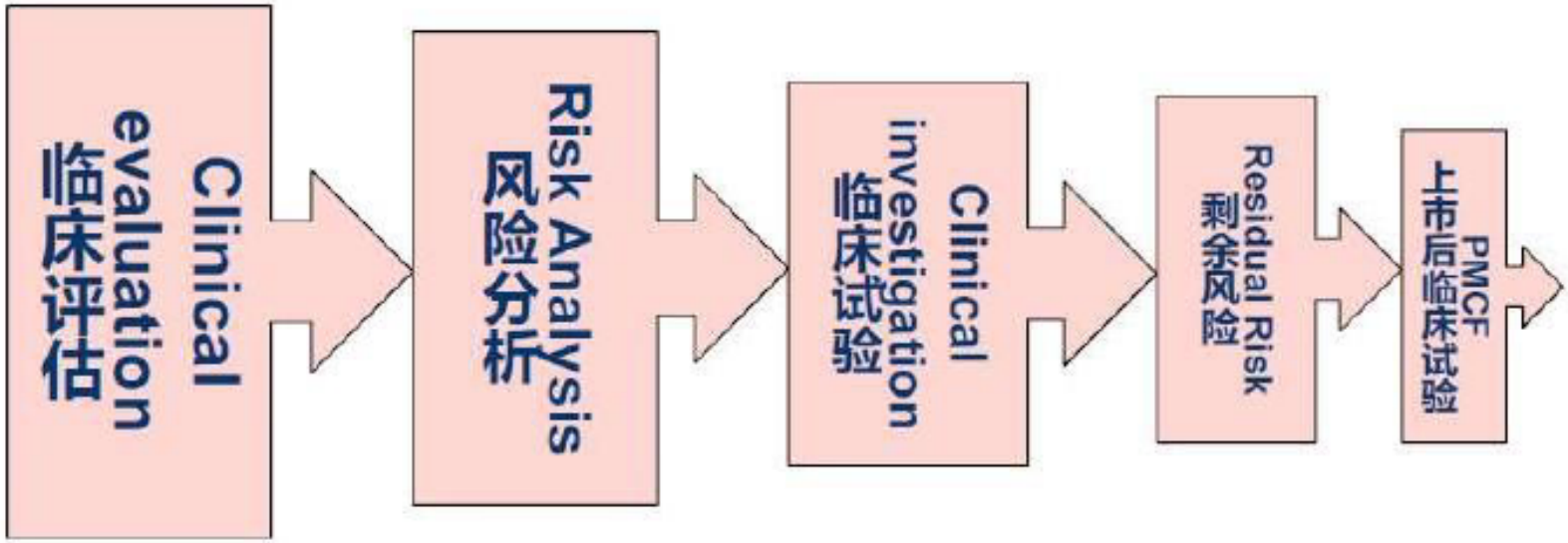
Information supplied with the device 器械提供的信息

Copyright

临床试验与风险管理的关系

Risk analysis and clinical data – audit trail

先做临床试验还是先做风险分析?
Which do you conduct first – clinical trail or risk analysis?



MDR法规下的风险管理



1，基于风险的意识：检测，临床评价，试验试验，QMS

2，风险与收益

3，重视上市后，结合ISO 13485第8.2.1章节

4，可预期的误用（Reasonably foreseeable misuse）；使用者误用（use error）。与可用性的关系。

5，5.3章节要求制造商识别和安全有关的特性（ ISO/TR 24971:2020附录A ）
-欧盟MDR附录一的基本安全和性能要求（GSPR）
-中国药监局IMDRF的文件发布《医疗器械安全和性能的基本原则（征求意见稿）》
-IEC 6060-1第三版也明确了电气医疗器械的基本安全和关键性能（Basic Safety and Essential performance）

制造商也可以将这些法规和标准的要求作为风险管理的输入。

ISO 14971:2019 风险

ISO 14971:2019 Overview of structure and contents

EN ISO 14971:2012

- Z Annexes (informative): 13 pages
- Main body of standard: 9 clauses, 14 pages
- 10 Annexes (informative): 68 pages

ISO 14971:2019

- Main body of standard: 10 clauses, 19 pages
- 3 Annexes (informative): 30 pages



ISO 14971:2019 风险

ISO 14971:2019

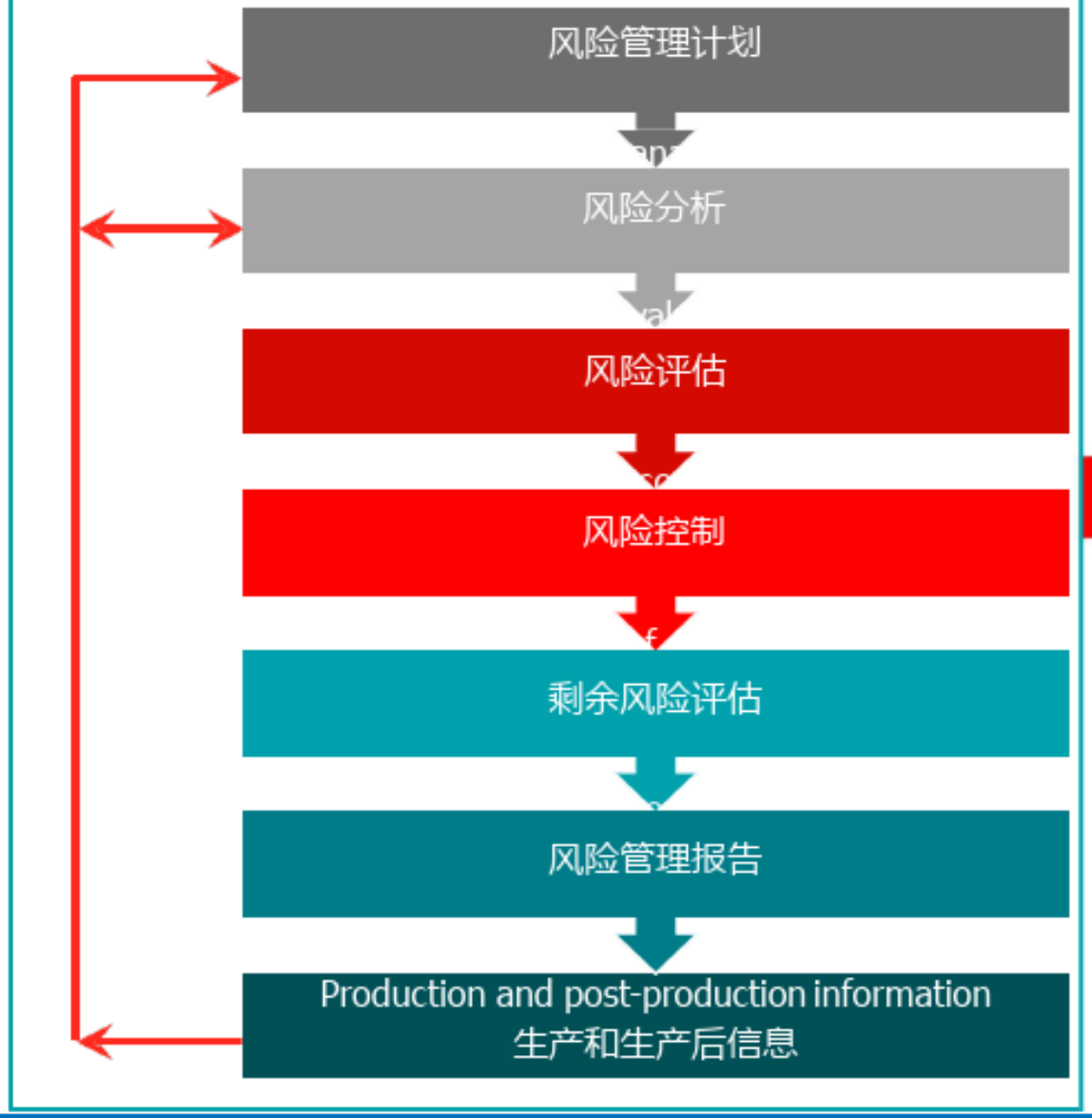
Introduction
1. Scope
2. Normative References
3. Terms and definitions
4. General requirements for risk management
    1. Risk management process
    2. Management responsibilities
    3. Qualification of personnel
    4. Risk management plan
    5. Risk management file
5. Risk analysis
    1. Risk analysis process
    2. Intended use and reasonably foreseeable misuse
    3. Identification of characteristics related to safety
    4. Identification of hazards and hazardous situations
    5. Risk estimation
6. Risk evaluation
7. Risk control
    1. Risk control option analysis
    2. Implementation of risk control measures
    3. Residual risk evaluation
    4. Benefit-risk analysis
    5. Risks arising from risk control measures
    6. Completeness of risk control
8. Evaluation of overall residual risk
9. Risk management review
10. Production and post-production activities
    1. Information collection
    2. Information review
    3. Actions

ISO 14971:2007 / EN ISO 14971:2012

Introduction
1. Scope
2. Terms and definitions
3. General requirements for risk management
    1. Risk management process
    2. Management responsibilities
    3. Qualification of personnel
    4. Risk management plan
    5. Risk management file
4. Risk analysis
    1. Risk analysis process
    2. Intended use and identification of characteristics related to the safety of the medical device
    3. Identification of hazards
    4. Estimation of the risk(s) for each hazardous situations
5. Risk evaluation
6. Risk control
    1. Risk reduction
    2. Risk control option analysis
    3. Implementation of risk control measure(s)
    4. Residual risk evaluation
    5. Risk/benefit analysis
    6. Risks arising from risk control measures
    7. Completeness of risk control
7. Evaluation of overall residual risk acceptability
8. Risk management report
9. Production and post-production activities

Copyright © 2019 BSI. All rights reserved

Risk management process 风险管理过程



Output
输出



to reduce risk
as far as possible
尽可能降低风险

Adapted from EN ISO 14971 Clause 3.1

ISO 14971:2019 风险

ISO 14971:2019

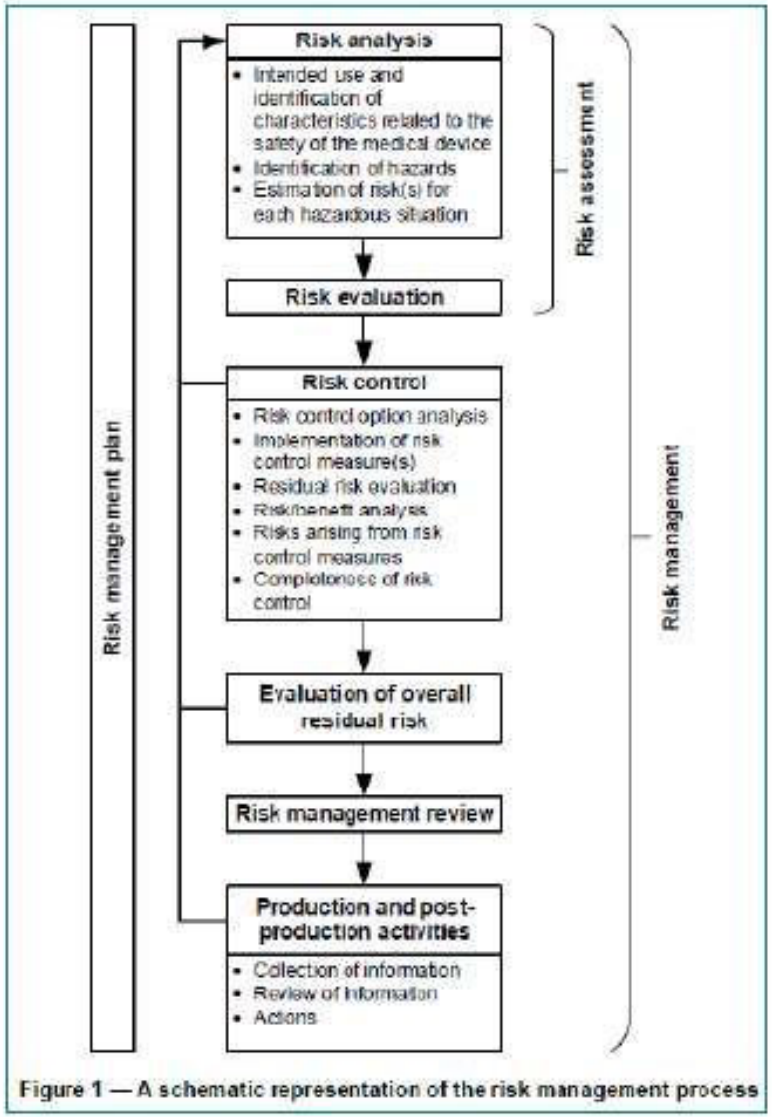


Figure 1 — A schematic representation of the risk management process

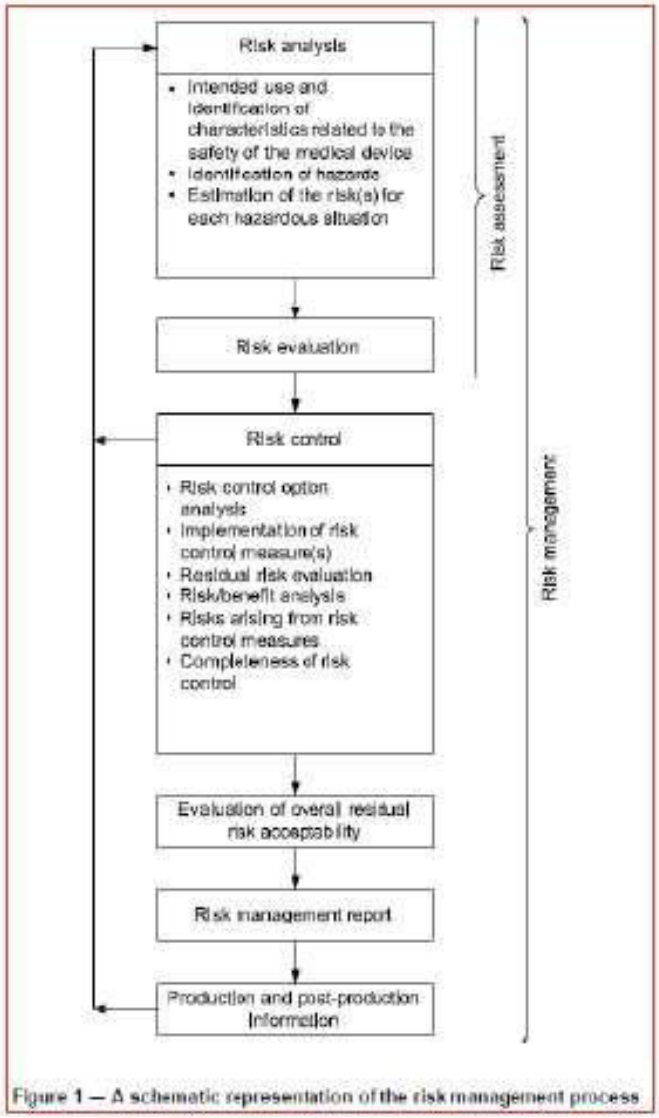


Figure 1 — A schematic representation of the risk management process

ISO 14971:2007 / EN ISO 14971:2012

ISO 14971:2019 风险（十大变化）

1、按照ISO/IEC指令（Clause 15 of ISO/IEC Directives, Part 2:2018）的架构调整，增加引用标准（Normative references）。

2、更新了部分定义，如：危害（Harm）定义去掉了物理的（Physical），使得危害的定义比原来更加广泛。

3、新增加三个定义：受益（Benefit）、合理可预见的误用（reasonably foreseeable misuse）、现有技术水平（state of the art ）。

4、更加关注使用医疗设备所带来的“受益”。“受益-风险分析”与有些法规的术语保持一致（比如欧盟的MDR和IVDR）。

5、澄清ISO 14971:2019规定的流程可以用于管理与医疗器械相关的风险，包括数据和系统安全的风险。

ISO 14971:2019 风险（十大变化）

6、综合剩余风险的评价方法和接受准则。披露。对综合剩余风险的接受准则可不同于单个风险接受的准则。

7、在对综合剩余风险进行评估和判断可接受后，将单个剩余风险的告知移入到综合剩余风险的告知的要求（条款8）。

8、医疗器械上市前，必须要评审风险管理计划的执行情况。评审的结果必须在包括在风险管理报告中。

9、生产和生产后信息的条款进行了澄清和重新调整，对信息的收集和针对安全相关信息所采取的措施的要求进行了细化。

10、几个参考的附录（尤其附录C）将转移动ISO/TR 24971，ISO/TR 24971也在同步修订。

其他焦点

UKCA

2021年1月1日起，英国接收UKCA标识

2022年1月1日之前还可以使用CE标识

MDSAP在MDR法规下，可以作为监督审核的替代!

医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED

hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES

医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER

医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE

MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE