

MDCG 2022-2 关于 IVD 临床证据 一般原则的指南

2022 年 1 月欧盟委员会发布了关于 IVD 临床证据一般原则的指南 - 《MDCG 2022-2: Guidance on general principles of clinical evidence for In Vitro Diagnostic medical devices (IVDs)》。该指南概述了临床证据的一般原则，并对持续的性能评估提供了指导，描述了在 IVD 投放市场或投入使用之前收集、生成和记录数据的方法。IVD 的临床证据是通过收集性能评估数据来建立的。

在本指南的 **Introduction** 中，明确指出 **IVD** 的预期用途是整个性能评估过程的关键驱动因素。因此，在开始性能评估之前一定要先确定 **IVD** 预期用途，清晰明确的描述预期用途。预期用途应包括如下内容：

- 1、检测和/或测量的是什么；
- 2、功能（例如筛查、监测、诊断或辅助诊断，预后、预测、伴随诊断）；
- 3、拟为以下情况提供的具体信息：
 - 生理或病理状态；
 - 先天性身体或精神缺陷；
 - 医疗状况或疾病的易感性；
 - 与潜在接受者的安全性和相容性；
 - 治疗反应的预测；
 - 治疗措施的决策或监测；
- 4、是否自动化；
- 5、定性的、半定量或定量；
- 6、所需样本的类型；
- 7、如适用，测试人群；
- 8、对于伴随诊断，作为伴随诊断相关药品的国际非专利名称 (INN)。

预期用途确定之后，以预期用途为基础开展性能评价。性能评估包括数据的评估和分析，用以建立和验证 IVD 的科学有效性、分析性能以及临床性能。性能评估是一个结构化的、透明的、持续更新的过程，是质量管理体系的一部分，在 IVD 的整个生命周期中进行。这里应该注意，在预期用途中声称的每个适应症和临床益处都应被评估，并有适当的临床证据支持。



性能评估的基本流程包括如下几个步骤：

1、性能评估计划（PEP）

应基于 IVD 的特点以及预期目的来确定评估方法和步骤，建立和维护性能评估计划。

2、建立数据

性能评估数据的三大支柱分别是科学有效性数据、分析性能评估数据以及临床性能评估数据。

3、性能评估报告和持续更新

对数据进行记录、分析、评估，形成性能评估报告，并作为附件添加到技术文档中。同时要根据 PMS 计划和 PMPF 计划定期更新性能评估，形成报告。

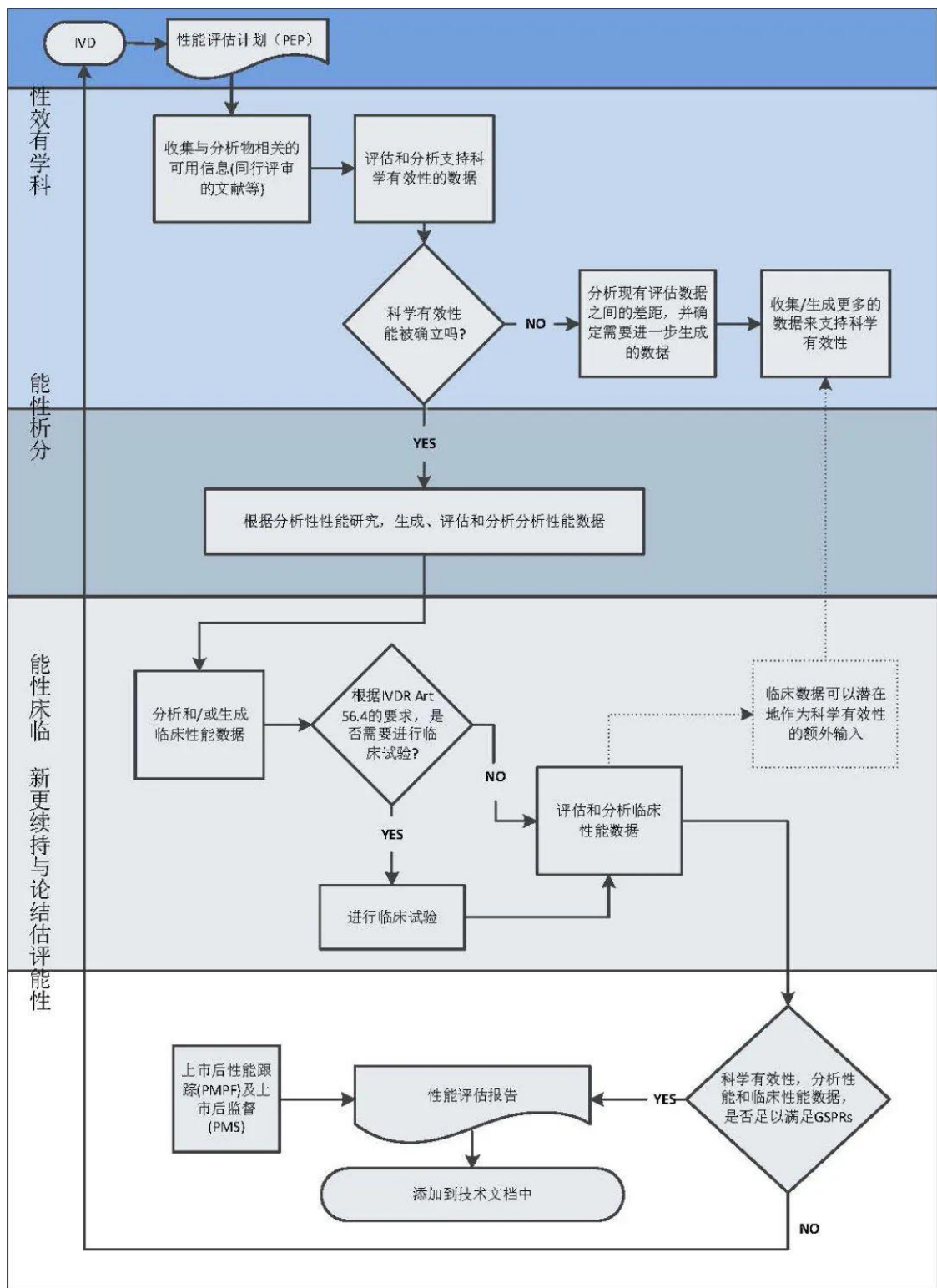


图 1 IVD 性能评估流程



下面针对以上步骤逐一进行详细介绍。

性能评估计划（PEP）

在性能评估开始之前，要制定性能评估计划。性能评估计划是非常重要且必须的。

性能评估计划中应明确指出器械的特征、性能，适用的流程和标准。性能评估计划至少应包括：

- ◆预期用途
- ◆器械特征的详细描述
- ◆被测分析物或标记物的详细说明
- ◆预期用户
- ◆确认已认证的参考物质或参考测量程序，以实现计量可追溯性
- ◆目标测试人群、适应症、局限性和禁忌症
- ◆目前先进的技术水平
- ◆根据 IVDR 附件 I 识别 GSPRs 要求
- ◆分析性能、临床性能研究的方法，包括统计工具
- ◆识别现有的相关标准、通用规范（CS）、指南或最佳实践文档等
- ◆收益-风险比的可接受标准及标准的确定依据
- ◆性能评估数据三大支柱的测定顺序和工具，包括关键指标及可接受标准
- ◆PMPF 计划
- ◆对于某些软件（如决策类软件等），还应识别为其决策提供依据的参考数据库和数据的其他来源，并详细说明。

数据建立

性能评估的数据包括三大部分：科学有效性数据、分析性能数据和临床性能数据，下面将依次介绍这三个部分。

科学有效性

分析物的科学有效性是指分析物与临床条件或生理状态的联系。每个器械的科学有效性应该被证明。科学有效性可以使用现有数据加以证明，在现有数据不充足的情况下，需要提供额外证据来加以证明，如临床性能研究。

证明科学有效性主要包括 4 个步骤：

1、制定数据检索方案。

检索策略应该是彻底和可观的，应该能确定所有数据，包括有利和不利的。检索过程应形成记录文件，以便于结果的验证与重现。

2、数据检索

数据来源可以有以下几种：

- ◆文献数据
- ◆同行评议数据
- ◆公布的临床数据，如安全与性能摘要(SSP)等
- ◆测量同一分析物的 IVD 器械的科学有效性信息
- ◆概念验证研究：一种小规模的科学验证，以确定分析物与临床状况/生理状态的基本关联，通常在 IVD 开发的可行性阶段进行。
- ◆来自专业协会的专家共识

3、对收集到的数据进行评估分析

分析数据的充分性，评估是否能够证实科学有效性，如果现有数据无法证实科学有效性，则需要分析数据之间的差距，然后通过临床研究或其他研究，如分析性能研究或 PMPF，进一步获得数据，综合检索的数据，证实科学有效性。

4、对以上过程进行分析总结，形成科学有效性报告。

分析性能

分析性能的重点是收集证据，以确保 IVD 可靠、准确、一致地测量和/或检测被分析物。

分析性能始终在分析性能研究的基础上进行论证，这里需要注意的是，不同的样本类型、样本采集条件均应被评估和论证。

分析性能研究主要包括以下几点内容，对于不适用的内容应加以标示并说明：

- ◆分析灵敏度，包括 LoB、LoD、LoQ
- ◆线性范围
- ◆测量范围：下限为 LoQ，上限为线性范围上限
- ◆分析特异性，包括干扰物质研究和交叉反应研究
- ◆准确度
- ◆精密度，包括重复性、单点精密度和再现性
- ◆Cut-off 值或阳性判断值或参考区间
- ◆稳定性，包括样本稳定性，运输、使用、储存、冻融稳定性等
- ◆校准品质控品量值溯源
- ◆适用仪器
- ◆携带和交叉污染
- ◆使用环境
- ◆其他分析性能测试

对于体外诊断医疗器械软件，还应考虑以下几点：

- ◆保密性
- ◆完整性
- ◆可靠性
- ◆通用性
- ◆数据产生的速率或质量
- ◆可用性

临床性能

临床性能是指器械根据目标人群和预期用户，产生与特定临床条件或生理、病理过程或状态的相关结果的能力。

临床性能的论证需要临床数据的支持，临床数据的来源主要有以下几种，数据可以来自其中之一或组合。

- ◆临床试验
- ◆文献
- ◆其他来源的临床数据

这里需要强调的是，对于“其他来源的临床数据”，不能单独作为论证临床性能的证据，需要有文献数据的支持。请注意，在 IVDD（即体外诊断医疗器械指令）下进行的临床性能研究应被视为“其他来源的临床数据”，除非其符合 IVDR 附录 13 中 2.3 对临床试验的要求。

IVDR 在 Article 2 (39)中规定，某些器械可能不需要具备临床性能，如未消毒的标本容器、显微镜载玻片和一些通用试剂。在这种情况下，不需要临床性能数据，也不需要临床性能报告。

不论以何种形式获得临床数据，均需对临床数据进行分析评估，评估的指标包括诊断灵敏度、诊断特异性、阴阳性符合率、似然比等。

当无法通过文献和/或其他临床数据来确定临床性能时，就需要开展临床试验。临床试验应按照该领域成熟的国际指导方针进行，如 ISO 20916:2019。需要对临床试验进行备案，制定临床试验方案，制定监察计划、整个临床试验过程符合 ISO 20916:2019 的要求，最终形成完整的临床试验报告。

性能评估报告和持续更新

收集了科学有效性、分析性能和临床性能数据之后，制造商应需要对数据进行评估，以验证器械是否符合 IVDR 附件 I 所述的安全性和性能的一般要求（GSPRs），确定收益-风险比，并将过程和结论记录到性能评估报告中。

性能评估是一个持续更新的过程，除进行上市前评估外，还需要对上市后的数据进行收集、分析、总结，并进行评估，同时更新性能评估报告。性能评估报告的更新频率根据产品分类不同而有所差别，A、B 类 IVD 根据 PMS 计划规定的频率更新，而 C、D 类 IVD 应根据需要至少每年更新一次。上市后的评估包括了上市后监督（PMS）与上市后性能跟踪（PMPF）。

依据 IVDR Article 78，IVD 制造商应制定 PMS 计划，建立 PMS 体系，定期输出报告。PMS 体系是制造商质量管理体系的一部分。PMS 的报告类型及更新频率根据产品分类而有所不同，A、B 类产品，制造商应在必要时更新 PMS 报告，而 C、D 类产品，制造商应每年更新 PSUR。

PMPF 是根据 PMS 计划开展的，并依照 PMPF 计划执行。PMPF 计划中必须包括适当的方法和流程、特定的触发因素。在制定 PMPF 计划时，应考虑如下因素：

- ◆ 监测和分析上市后使用情况的数据
- ◆ 对已发表的常规诊断检测经验的评估
- ◆ 参与外部质量控制计划
- ◆ 识别可能影响 IVD 性能的新突变、菌株或变异
- ◆ 上市后监督的输入，包括严重事故报告和现场安全纠正措施的信息
- ◆ 上市后的性能研究

通过 PMPF 数据的审查和评估获得的信息可能有助于为设备未来的发展提供信息，例如扩大预期用途或更改宣称或设计，以提高有效性。

IVD 的安全性、有效性和性能会随着科技的进步，标准的更新，认知水平的提高不断变化，是一个持续发展变化的过程，因此制造商应持续地监测、收集、更新性能数据，以维持 IVD 的安全有效性和性能。

