

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ИСО СТАНДАРТ 20916

Первое
издание
2019-05

Медицинские изделия для диагностики *in vitro* — Клинические испытания с использованием образцов, полученных от человека — Надлежащая клиническая практика

*Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro — Études des
performances cliniques utilisant des prélèvements de sujets humains
— Bonnes pratiques d'étude*



Ссылочный номер
ИСО 20916:2019(Е)

© ИСО
2019



ДОКУМЕНТ ЗАЩИЩЁН АВТОРСКИМ ПРАВОМ

© ИСО 2019

Все права защищены. Никакая часть данной публикации не может быть воспроизведена или использована иным образом в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотокопирование или размещение в Интернете или внутрикорпоративных сетях, без предварительного письменного разрешения, если иное не указано или не требуется по условиям применения настоящего документа. Для получения разрешения следует связаться либо с ИСО по указанному ниже адресу, либо с организацией-членом ИСО в стране заявителя.

Управление ИСО по охране авторских прав

СР 401 • Ch. de Blandonnet 8

CH-1214 Vernier, Женева

Телефон: +41 22 749 01 11

Факс: +41 22 749 09 47

Электронная почта:

copyright@ISO.org

Сайт: www.iso.org

Опубликовано в Швейцарии

Содержание

	Страница
Предисловие.....	v
Введение	vi 1
Область применения.....	1 2
Нормативные ссылки	1
3 Термины и определения	2
4 Этические соображения	11 4.1
Общие положения.....	11 4.2
Злоупотребление влиянием или незаконное вознаграждение.....	11 4.3
Ответственность.....	11
4.4 Привлечение этического комитета.....	11
4.5 Информированное согласие.....	12
5 Планирования клинических испытаний	12 5.1 Общие
положения.....	12 5.2
Оценивание риска.....	13
5.3 Разработка клинического исследования.....	14 5.4
Брошюра исследователя.....	14
5.5 Протокол клинического исследования.....	15
5.5.1 Общие соображения.....	15
5.5.2 Ответственность руководителя клинических испытаний.....	15 5.5.3 Содержание протокола клинического исследования..... 16
5.6 Индивидуальные регистрационные карты.....	19 5.7
Документирование информации о образцах.....	20 5.8
Учёт и целостность образцов.....	20 5.9
Выбор исследовательского центра.....	20 5.9.1
Квалификация клинической базы.....	20
5.9.2 Оценка клинической базы.....	20 5.9.3
Выбор клинической базы.....	20
5.10 План мониторинга.....	21 5.11
Соглашения.....	21
5.12 Маркировка.....	2
6 Начало работ в исследовательском центре	21 6.1
Общие положения.....	21 6.2

	Предварительные условия.....	22	6.3	
	Инструктаж.....			2
2	6.4 Начало работ в исследовательском центре.....	22		
7	Проведение клинического исследования			
	23	7.1	Общие
	положения.....			23 7.2
	Обязанности спонсора.....			23 7.3
	Осуществление контроля за исследовательским центром.....	23		
	7.3.1 Общие положения.....			23
	7.3.2 Текущий мониторинг.....			23
	7.3.3 Отчёт о мониторинге.....			24
	7.4 Безопасность и конфиденциальность данных.....	25		
8	Завершение клинического исследования			
	25	8.1	Деятельность по завершению
	исследования.....			25 8.2
	Отчёт о клиническом исследовании.....			25
	8.3 Хранение документации.....			27 8.4
	Приостановка или досрочное завершение клинического исследования.....	27		
9	Аудит			28
	Приложение А (нормативное) Дополнительные общие требования к конкретным исследованиям			29

Приложение В (нормативное) Протокол клинического исследования					
.....	32	Приложение С (приложение) Брошюра			
исследователя.....		36	Приложение D		
(нормативное) Отчёт о клиническом исследовании.....			38		
Приложение Е (нормативное) Взаимодействие с этическим комитетом					
.....	41	Приложение F (нормативное) Информированное			
согласие.....		43	Приложение G		
(нормативное) Классификация неблагоприятных					
событий.....	47	Приложение Н (нормативное)			
Документация функциональных характеристик надлежащей клинической					
практики.....	51	Приложение I (информативное)			
Аудит.....		56			
Библиография.....					
57					

Предисловие

ИСО (Международная организация по стандартизации) – это всемирное объединение национальных органов по стандартизации (организаций-членов ИСО). Деятельность по разработке международных стандартов обычно ведется силами технических комитетов ИСО. Любая из организаций-членов, заинтересованная в направлении деятельности, для изучения которого был создан соответствующий технический комитет, имеет право быть представленной в таком комитете. В соответствующей деятельности, во взаимодействии с ИСО, также принимают участие международные правительственные и неправительственные организации. ИСО тесно сотрудничает с Международной электротехнической комиссией (МЭК) по всем вопросам стандартизации в области электротехники.

Процедуры, использованные при составлении данного документа и необходимые для его дальнейшего ведения, приведены в части 1 Директив ИСО/МЭК. В частности, следует отметить различные требования к утверждению, предъявляемые к различным видам документов ИСО. Данный проект документа был подготовлен в соответствии с правилами, изложенными в части 2 Директив ИСО/МЭК (см. www.iso.org/directives).

Следует обратить внимание на то, что некоторые элементы данного документа могли бы попадать под действие патентных прав. Выявление случаев, к которым применимы какие-либо из таких патентных прав, в область ответственности ИСО не входит. Информация о каких-либо применимых патентных правах, выявленных в ходе составления настоящего документа, приводится во введении и (или) в перечне полученных патентных деклараций ИСО (см. www.iso.org/patents).

Любые торговые наименования, упоминаемые в настоящем документе, приводятся исключительно для удобства пользователя и не означают их одобрение.

С разъяснениями по поводу добровольного характера стандартов, значений внутренних терминов и выражений ИСО, относящихся к оценке соответствия, а также с информацией о соблюдении ИСО принципов Всемирной торговой организации (ВТО) в отношении технических препятствий торговле можно ознакомиться по адресу www.iso.org/iso/foreword.html.

Настоящий документ составлен Техническим комитетом ИСО/ТС 212, *Клинические лабораторные исследования и системы диагностики in vitro*.

Любые отзывы или вопросы по данному документу следует направлять в национальный орган по стандартизации. С полным перечнем таких органов можно ознакомиться по адресу www.iso.org/members.html.

Введение

Медицинские изделия для диагностики *in vitro* (медицинские изделия для IVD) используются для проведения исследований вне человеческого организма для того, чтобы получить ценную информацию о здоровье человека или его физиологическом состоянии. В это понятие входят исследования с использованием таких образцов, как кровь, ткань или моча, предназначенные для проведения скрининга, диагностики, предсказания дальнейшего течения болезни, прогностического тестирования и контроля состояния, а также используемые для проведения этих исследований изделия, такие как тест-полоски и реагенты. Медицинские изделия для IVD принципиально отличаются от других медицинских изделий тем, что они выполняют свою функцию вне тела на образцах, взятых из человеческого тела. Проходящие обследование люди, как правило, не подвергаются риску при эксплуатационных испытаниях медицинских изделий для IVD, за исключением риска, связанного с процедурами сбора образцов или с использованием полученной информации для ведения пациента. Образцы получают при осуществлении нормальных функций организма (например, мочу) или с помощью инвазивных медицинских изделий, позволяющих получить образец (например, биопсии). Эти образцы никогда возвращаются в организм человека. В связи с этими особенностями характеристики производительности и риска медицинских изделий для IVD отличны от характеристик других медицинских изделий и уникальны.

Большинство исследований в отношении медицинских изделий для IVD проводятся с использованием проб, полученных из остатков образцов, взятых в целях соблюдения стандарта лечения (остаточных или взятых из хранения). В этих исследованиях для субъектов исследования отсутствует риск, связанный либо с информацией, полученной при помощи медицинского изделия IVD, либо с процедурой сбора образца. Однако, если остаточные образцы не используются, следует учитывать дополнительные требования:

- если образцы собираются специально для исследования и процедуры их сбора создают дополнительный риск причинения вреда непосредственно субъекту (например, люмбальная пункция или биопсия тканей, забор крови у новорожденных или тяжелобольных пациентов), и/или
- если информация, полученная с помощью медицинских изделий для IVD во время исследования, используется для принятия решения по ведению пациента (т. е. в случае интервенционного исследования) и представляет риск косвенного вреда для субъекта (например, риск ложноотрицательного или ложноположительного результата, приводящий к неадекватным решениям по ведению пациента).

Для большинства клинических исследований *in vitro* вопросы, связанные с участием уязвимых субъектов исследования, могут не возникать, но должны рассматриваться в каждом конкретном случае.

Учитывая то, что в исследованиях *in vitro* используются образцы, взятые из тела, и отсутствует прямой контакт с пациентом, процедура получения информированного согласия на проведение клинического исследования *in vitro* отличается от таковой при использовании других медицинских изделий, особенно в случае исследований остаточных образцов или образцов, взятых из хранения. Этот документ является руководством по требованиям к использованию медицинских изделий для IVD в различных ситуациях, описанных выше.

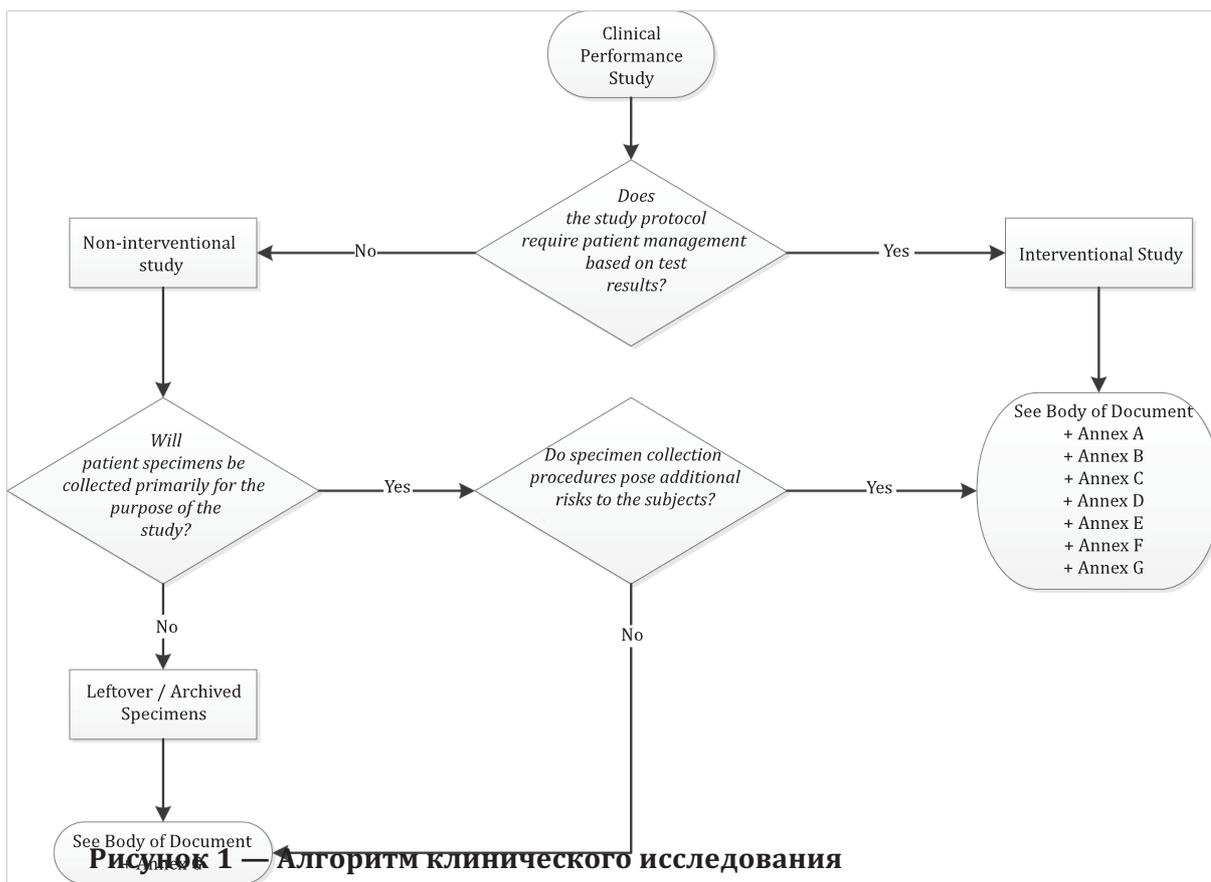
Требования этого документа применяются к клиническим исследованиям, поскольку в этих исследованиях используются образцы, взятые из человеческого тела. Если используются образцы, не остаточные и не взятые из хранения, то для субъекта во время их взятия может возникнуть дополнительный риск. Кроме того, в интервенционных исследованиях может возникнуть риск для субъекта, связанный с информацией, полученной в результате проведённой диагностики *in vitro*.

В этом документе рассматриваются вопросы использования только медицинских изделий для IVD, и поэтому в нём используются определения и понятия, применяемые для медицинских изделий для IVD. Этот стандарт является независимым и рассматривает клинические исследования с использованием медицинских изделий для IVD. Совместное применение медицинского изделия для IVD и медицинского изделия, используемого в

интегрированной системе (например, ланцет, тест-полоска для IVD и глюкометр), в зависимости от нормативных требований в данной юрисдикции может рассматриваться либо как применение медицинского изделия для IVD, либо как применение медицинского изделия, и, как следствие, возможно, потребуется рассмотреть положения как этого документа, так и ИСО 14155.

За исключением подобных ситуаций, этот документ не следует рассматривать вместе с ИСО 14155, действие которого не распространяется на медицинские изделия для IVD.

Алгоритм, представленный на [Рисунке 1](#), является руководством по использованию данного документа.



овная часть этого документа, а также [Приложение G](#), описывает минимальные требования ко всем исследованиям. К исследованиям остаточных образцов/образцов, взятых из хранения, или исследованиям, процедуры сбора образцов для которых не создают никакого дополнительного риска для субъекта, не изменяется никаких дополнительных требований

ако в [Приложениях A - F](#) содержатся дополнительные требования к интервенционным исследованиям, а также к исследованиям, процедуры сбора образцов для которых создают риск для субъектов, набранных преимущественно для ведения исследования. Характер этих исследований требует особой строгости соблюдения требований к ведению исследования. Алгоритм указывает на приложения, в которых описываются дополнительные требования к дому виду более сложных исследований. При необходимости в приложениях описываются различия в требованиях к различным видам исследований. Кроме того, в стандарт включены информативные приложения, содержащие информацию о документации по надлежащей исследовательской практике (см. [Приложение H](#)) и аудиту (см. [Приложение I](#)).

Медицинские изделия для диагностики *in vitro* — Клинические испытания с использованием образцов, полученных от человека — Надлежащая клиническая практика

1 Область применения

Этот документ описывает надлежащую клиническую практику для планирования, разработки, проведения, документирования и подготовки отчетности по клиническим исследованиям, проводимым для оценки клинической эффективности и безопасности диагностических медицинских изделий для IVD в целях регулирования.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Целью этих исследований является оценка способности медицинского изделия для IVD, находящегося в руках предусмотренного пользователя, давать результаты, характеризующие определенное медицинское состояние или физиологическое/патологическое состояние, в целевой популяции.

В рамках этого документа не рассматривается вопрос об адекватности приложения технических характеристик рассматриваемого медицинского изделия для IVD к целям клинического исследования.

Этот документ определяет принципы, лежащие в основе проведения клинических исследований, и определяет общие требования, необходимые для того, чтобы

- обеспечить получение надежных и устойчивых к ошибкам результатов в результате проведения клинического исследования,
- определить круг обязанностей спонсора и руководителя клинических испытаний,
- оказать содействие спонсорам, клиническим исследовательским организациям, специалистам, проводящим исследования, этическим комитетам, регулирующим органам и другим органам, участвующим в оценке соответствия медицинских изделий для IVD,
- защищать права, безопасность, достоинство и благополучие субъектов, предоставляющих образцы для использования в клинических исследованиях.

В область применения настоящего документа не входят исследования аналитических качеств.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Если при сборе образцов специально для исследования аналитических качеств возникает дополнительный риск для субъектов, отдельные части этого документа (особенно приложения) могут быть полезны для обеспечения безопасности субъектов.

Клинические исследования, которые проводятся не для соблюдения пред- и постпродажных требований, а, например, для выплат компенсаций, не входят в область применения настоящего документа.

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Некоторые из частей этого документа могут быть полезны для разработки таких исследований, в том числе в вопросах безопасности и целостности данных.

Этот документ не содержит информацию по технике безопасности для сотрудников лабораторий или других специалистов, осуществляющих сбор образцов для исследования.

ПРИМЕЧАНИЕ 4 Данная информация содержится в других публикациях[1][12][13].

ПРИМЕЧАНИЕ 5 Пользователи этого документа могут рассмотреть вопрос о применении к медицинскому изделию для IVD, которое является предметом клинического исследования, также других

стандартов и/или требований; например, в ситуации, когда совместно с ним используется другое медицинское изделие (например, скальпель, тест-полоска для IVD и глюкометр), могут быть рассмотрены положения как этого документа, так и ИСО 14155.

2 Нормативные ссылки

Для этого документа нормативные ссылки отсутствуют.

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применяются следующие термины и определения.

В целях поддержания терминологического единообразия ИСО и МЭК ведут соответствующие базы данных, расположенные по следующим адресам:

— Платформа ISO Online: доступна по адресу <https://www.iso.org/obp>

— IEC Electropedia: доступна по адресу <http://www.electropedia.org/>

3.1

неблагоприятное воздействие изделия

неблагоприятное событие (3.2), связанное с использованием исследуемого медицинского изделия.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Данное определение включает неблагоприятные события, вызванные недостатками или неадекватностью инструкции по эксплуатации, размещению, имплантации, установке, а также любой сбой в работе исследуемого медицинского изделия.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 к данному пункту: Данное определение включает любые события, вызванные ошибкой эксплуатации или намеренным неправильным применением исследуемого медицинского изделия для IVD.

[ИСТОЧНИК: ИСО 14155: —¹], 3.1, изменён — Адаптировано для медицинских изделий для IVD.]

3.2

неблагоприятное событие (adverse event AE)

любое неблагоприятное медицинское событие, ненадлежащее решение по вопросам ведения пациента, непреднамеренное заболевание или травма, а также неблагоприятные клинические симптомы у субъектов, пользователей или других лиц, имеющих какое-либо отношение к деятельности, связанной с исследованием, независимо от того, связано ли это с исследуемым медицинским изделием для IVD

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Неблагоприятные события могут быть вызваны, например, недостатками или неадекватностью инструкции по эксплуатации, размещению, имплантации, установке, а также любой сбой в работе исследуемого медицинского изделия.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 к данному пункту: Это определение включает сбой в работе или износ изделия, которые еще не привели к смерти или тяжёлому ущербу здоровью, но которые могут привести к смерти или тяжёлому ущербу здоровью.

ПРИМЕЧАНИЕ 3 к данному пункту: Это определение не предназначено для применения в процессе принятия решения об информировании о событии регулирующего органа.

ПРИМЕЧАНИЕ 4 к данному пункту: Для пользователей или других лиц это определение описывает только события, связанные с исследуемыми медицинскими изделиями для IVD.

ПРИМЕЧАНИЕ 5 к данному пункту: Ложноотрицательные или ложноположительные результаты не считаются неблагоприятным событием, если по причине этих ложных результатов не возникает вероятность неадекватных решений по ведению пациентов в интервенционном исследовании.

3.3

аналитические характеристики

способность медицинского изделия для IVD обнаруживать или измерять параметры определенного анализа

[ИСТОЧНИК: GHTF/SG5/N6:2012]

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Аналитические характеристики могут включать аналитическую чувствительность (например, предел обнаружения), аналитическую специфичность (например, чувствительность к помехам, перекрестную реактивность), тщательность (зависящую от систематической погрешности и точности), линейность и т.д.

3.4

исследование аналитических характеристик (analytical performance study)

исследование, проведенное с целью установления или подтверждения способности медицинского изделия для IVD обнаруживать или измерять параметры определенного аналита

1) В разработке. По состоянию на момент публикации: ИСО/DIS 14155:2019.

2

© ИСО 2019 – Все права защищены

3.5

ожидаемое серьёзное неблагоприятное (нежелательное) воздействие изделия (anticipated serious adverse device effect)

явление, которое в связи со своей природой, частотой встречаемости, тяжести или последствиям было отмечено в отчете об анализе рисков

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Ожидаемое серьёзное неблагоприятное воздействие изделия также может быть описано в протоколе исследования, брошюре исследователя и, в случае необходимости, в информированном согласии субъекта.

3.6

образец, взятый из хранения (archived specimen)

проба, взятая из хранения (archived sample)

образец или проба (3.42), которая была взята в прошлом и получена из хранилищ (например, банков тканей, запасов коммерческих поставщиков)

[ИСТОЧНИК: GHTF/SG5/N8:2012]

3.7

ауди т (audit)

систематическая независимая проверка действий и документов, связанных с клиническими исследованиями, для определения, проводятся ли эти действия и ведутся ли записи данных, анализируется ли точность передаваемых данных в соответствии с функциональными характеристиками клинического исследования, стандартными рабочими процедурами, настоящим стандартом и применимыми нормативными требованиями.

[ИСТОЧНИК: ИСО 14155:—1), 3.3, изменён — Адаптировано для медицинских изделий для IVD.]

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Предъявляются требования, описанные в настоящем документе, а также могут использоваться любые другие применимые требования, такие как положения регулирующих документов.

3.8

слепой метод (blinding) маскирование (masking)

метод, при применении которого одной или нескольким участвующим в клиническом исследовании сторонам неизвестна любая информация, связанная с патологическим или физиологическим состоянием, лечением, результатами предварительных исследований, демографическими данными и т.д. о человеке, у которого был взят образец для тестирования, чтобы уменьшить искажение из-за косвенного влияния этих сведений

3.9

индивидуальная регистрационная карта (case report forms CRFs)

набор документов в бумажном виде или на электронном носителе, в которых записана

информация согласно протоколу клинического исследования, которую необходимо предоставить спонсору

[ИСТОЧНИК: ИСО 14155:—1), 3.6, изменён — Адаптировано для медицинских изделий для IVD.]

3.10

клиническая эффективность медицинского изделия для IVD (clinical performance of an IVD medical device)

способность медицинского изделия для IVD давать результаты, которые коррелируют с конкретным клиническим состоянием или физиологическим/патологическим процессом/состоянием в соответствии с предусмотренным использованием (целью клинического испытания, целевой популяцией и предполагаемым пользователем)

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: В соответствии с предусмотренным использованием клиническая эффективность может выражаться в расчётном значении, диагностической чувствительности и специфичности, основанных на известном клиническом состоянии или физиологическом/патологическом процессе/состоянии индивида, а также отрицательной и положительной прогностической ценности, основанной на распространённости заболевания.

[ИСТОЧНИК: GHTF/SG5/N6:2012]

3.11

клиническое исследование (clinical performance study)

исследование, проведенное с целью установления или подтверждения *клинической* *эффективности медицинского изделия для IVD (3.10)*

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Исследование, проведенное до выхода на рынок и не предназначенное для оценки клинической эффективности медицинского изделия для IVD, не считается клиническим исследованием (например, исследование обратной связи с клиентами, внешние исследования аналитической эффективности, научные исследования).

[ИСТОЧНИК: GHTF/SG5/N6:2012]

3.12

протокол клинического исследования (clinical performance study protocol CPSP)

документ, в котором излагаются обоснование, цели, сведения о разработке, рисках, предлагаемом методе анализа, методологии, мониторинге, методике проведения и документировании *клинического исследования* (3.11)

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Протокол клинического исследования должен быть не одним документом, а серией документов, связанных друг с другом и ссылающихся друг на друга для целей создания протокола клинического исследования.

[ИСТОЧНИК: GHTF/SG5/N8:2012]

3.13

отчёт о клиническом исследовании (clinical performance study report CPSP)

документ, описывающий постановку задачи, этапы выполнения, статистическую оценку, результаты и клинического исследования основанный на результатах вывод (выводы)

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Некоторые части отчета о клиническом исследовании могут быть представлены в виде отдельных документов, на которые в отчете о клиническом исследовании даются ссылки.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 к данному пункту: Отчёт о клиническом исследовании должен быть не одним документом, а серией документов, связанных друг с другом и ссылающихся друг на друга для целей создания отчёта о клиническом исследовании.

[ИСТОЧНИК: GHTF/SG5/N8:2012]

3.14

контрактно-исследовательская организация (contract research organization)

лицо или организация, нанятые *спонсором* (3.49) для выполнения одной или нескольких обязанностей и функций, связанных с проведением клинического исследования, необходимого заказчику

3.15

регистрационный учёт изделий (device accountability records)

записи, документирующие физическое местонахождение всех медицинских изделий для IVD, изучение которых проводится, начиная с отгрузки устройств в исследовательский центр и заканчивая возвратом или утилизацией, а также записи, документирующие получение, использование, возврат и утилизацию медицинских изделий для IVD, изучение которых проводится

3.16

недостаток изделия (device deficiency)

несоответствие медицинского изделия требованиям к его идентификации, качеству, надежности, долговечности, безопасности или функциональным характеристикам.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Недостатки изделия включают отказы, ошибки эксплуатации и неадекватную маркировку производителя.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 к данному пункту: Под это определение попадают недостатки изделия, связанные с исследуемым медицинским изделием или компаратором.

[ИСТОЧНИК: ИСО 14155:—1), 3.19]

3.17

**конечно
е
состоян
ие**

**(endpoint
t)**

основной (первичный) или вторичный показатель, используемый в клиническом исследовании для оценки функциональных характеристик *медицинского изделия для IVD* (3.24)

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Например, конечные состояния могут представлять собой статистические показатели функциональных характеристик или клинических явлений/результатов.

3.18
этический
комитет (ethics
committee) ЭК
(ЕС)

независимый комитет, ответственный за анализ клинического исследования в целях защиты прав и обеспечения безопасности *безопасности* (3.41) и благополучия людей, принимающих участие в клиническом исследовании

[ИСТОЧНИК: ИСО 14155:—1), 3.24, изменён — Примечание 1 к данному пункту убрано.]

3.19
информированное согласие

процесс, в ходе которого лицу предоставляется полная информация о всех особенностях клинического исследования, которая может повлиять на его решение принять участие в нём, и берется его добровольное согласие на участие в клиническом исследовании

[ИСТОЧНИК: ИСО 14155:—1), 3.27]

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Для целей настоящего документа согласие обычно дается на предоставление образцов или участие в клиническом исследовании.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 к данному пункту: В информированном согласии перечисляются риски и выгоды для субъекта, если применимо.

ПРИМЕЧАНИЕ 3 к данному пункту: Предоставленная информация может быть всеобъемлющей, что позволяет использовать образец для будущих исследований, характер которых ещё не определён, или же эта информация может быть предназначена для конкретного исследования.

3.20
предназначенное
применение

(intended use, intended purpose)

объективное намерение изготовителя изделия для диагностики in vitro в отношении применения продукта, процесса или услуги, отраженное в спецификациях, инструкциях и информации, предоставленной изготовителем изделия для диагностики in vitro

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Заявление о предполагаемом применении для маркировки изделия для диагностики in vitro может включать в себя два компонента: описание функциональности медицинского изделия для диагностики in vitro (например, методика иммунохимического измерения для обнаружения аналита “х” в сыворотке или плазме) и заявление о предполагаемом медицинском применении результатов исследования.

[ИСТОЧНИК: ИСО 18113-1:2009, 3.31, изменён]

3.21
интервенционное клиническое исследование (interventional clinical performance study)

исследование, полученные в ходе которого результаты анализов могут влиять на решения по ведению пациентов и могли бы быть использованы для назначения лечения

ПРИМЕР Исследования для сопутствующей диагностики.

[ИСТОЧНИК: GHTF/SG5/N8:2012]

3.22
брошюра исследователя

сбор данных о функциональных и клинических характеристиках, имеющих отношение к клиническому исследованию

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: В брошюре исследователя вносится информация о риске/пользе исследуемого изделия для IVD и метод отбора проб

3.23

исследователь
(investigator)
субисследовате
ль (sub-
investigator)
соисследовател
ь (co-
investigator)

отдельный член команды исследователей, назначенный и подчиняющийся руководителю клинических испытаний в исследовательском центре для проведения основных процедур, связанных с клиническим исследованием, или для принятия важных решений, связанных с клиническим исследованием.

3.24

медицинское изделие для диагностики in vitro (для IVD) (IVD medical device)

медицинское изделие (3.28), используемое одиночно или в комплексе, предназначенное изготовителем для исследования in vitro проб, взятых исключительно или главным образом из тела человека, в целях получения информации для диагностики, мониторинга и определения совместимости

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: В состав компонентов медицинского изделия для IVD входят реагенты, калибраторы, контрольные материалы, ёмкости для образцов, программное обеспечение, приборы или аппараты, в которых оно используется, или другие компоненты, которые применяются, например, для следующих целей испытаний: диагностика, вспомогательное средство для диагностики, анализ, мониторинг, определение предрасположенности, предсказание дальнейшего течения болезни, прогнозирование, определение физиологического статуса.

[ИСТОЧНИК: ИСО 18113-1:2009, 3.27, изменён — ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту убрано, GHTF/SG1/N071:2012.]

3.25

остаточные образцы (leftover specimen)

остаточные пробы (leftover sample)

неиспользованные остатки образцов, взятых от человека, собранные в рамках плановой клинической практики, после проведения всех стандартных анализов

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Иногда такие образцы/пробы будут отправлены в отходы, поскольку в них больше нет клинической необходимости.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 к данному пункту: В эту категорию могут входить образцы, собранные в исследовательских или других целях, не связанных с данным клиническим исследованием.

3.26

законный полномочный представитель (legally authorized representative)

законный назначенный представитель (legally designated representative)

физическое или юридическое лицо, или иной субъект права, обладающий в силу закона правом давать согласие на участие в клиническом исследовании от имени потенциального субъекта исследования.

[ИСТОЧНИК: ИСО 14155:—1), 3.32, изменён — ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту убрано, был добавлен первый предпочтительный термин, а термин "законный назначенный представитель" был признан.]

3.27 сбой (malfunction)

отказ исследуемого медицинского изделия для IVD функционировать в соответствии с его *предназначенным применением* (3.20) при условии, что изделие *используется* в соответствии с инструкциями по эксплуатации или *протоколом клинического исследования* (3.12)

[ИСТОЧНИК: ИСО 14155:—1), 3.33, изменён — Адаптировано для медицинских изделий для IVD.]

3.28

медицинское изделие (medical device)

инструмент, аппарат, прибор, устройство, оборудование, имплантат, реагент для использования in vitro, программное обеспечение, материал или иные подобные или связанные с ними изделия, предназначенные изготовителем для применения к телу человека

по отдельности или в сочетании друг с другом в целях:

- диагностики, профилактики, мониторинга, лечения или облегчения заболеваний,
- диагностики, мониторинга, лечения, облегчения или компенсации последствий травмы,
- исследования, замещения, изменения или поддержания анатомического строения, физиологического состояния или процессов,
- поддержка или сохранение жизни;
- контроль зачатия;
- дезинфекции или стерилизации медицинских изделий,
- получения информации посредством исследования *in vitro* проб, взятых из тела человека,

при условии, что их предусмотренное функциональное воздействие на человеческий организм или в нём не реализуется за счет фармакологических, иммунологических или метаболических средств, но могло бы поддерживаться такими средствами

[ИСТОЧНИК: ИСО 18113-1:2009, 3.47, изменён — Незначительно изменена терминология; GHTF SG1/ N071:2012]

3.29

монито

р

(monito

r)

лицо, имеющее квалификацию по образованию, профессиональной подготовке или опыту, _____ ответственное за проведение *мониторинга* (3.30) клинического исследования

3.30

мониторин

г

(monitorin

g)

акт рассмотрения хода выполнения клинического исследования и обеспечение того, чтобы его проведение и регистрация, а также отчётность по нему осуществлялись в соответствии с протоколом клинического исследования, письменными инструкциями, процедурами, установленными требованиями

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Предъявляются требования, описанные в настоящем документе, а также могут использоваться любые другие применимые требования, такие как положения регулирующих документов.

3.31

момент включения в исследование (point of enrolment)

момент времени, следующий за *подбором субъектов* (3.34), в который субъект клинического исследования *подписывает* и датирует форму информированного согласия, если таково требование *этического комитета* (3.18), иным образом начинает участие в исследовании

[ИСТОЧНИК: ИСО 14155:—¹), 3.38, изменён — Определение сделано более подробным.]

3.32

руководитель клинических испытаний (principal investigator)

квалифицированное лицо, ответственное за проведение клинического исследования в исследовательском центре (3.50)

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Если клиническое исследование проводится в исследовательском центре группой лиц, руководитель клинических испытаний несет ответственность за руководство этой группой.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 к данному пункту: В зависимости от положений государственных нормативов ответственность может возлагаться на отдельное лицо или на учреждение.

3.33

отклонение от протокола (protocol deviation)

проявление несоблюдения, намеренно или непреднамеренно, требований *протокола клинического исследования* (3.12)

3.34 подбор

субъектов

(recruitmen

t)

активные действия по выявлению *субъектов* (3.51), которые могли бы подходить для участия в клиническом исследовании

3.35

референтная методика выполнения измерения (reference measurement procedure)

методика выполнения измерения, принятая как дающая результаты, пригодные для их использования при оценке правильности измерения значений измеренных величин, полученных от других методик выполнения измерения для величин того же рода, для калибровки или для характеристики стандартных образцов.

[ИСТОЧНИК: ИСО 15193:2009, 3.7, изменён — Примечания к данному пункту убраны.]

3.36**регулирующий орган (regulatory authority)**

государственный орган или иное юридическое лицо, уполномоченное на контроль за использованием или продажей медицинских изделий на территории, входящей в его юрисдикцию, которое может принимать правовые действия для обеспечения соответствия медицинских изделий, продаваемых на территории, входящей в его юрисдикцию, требованиям законодательства

[ИСТОЧНИК: GHTF/SG1/N68:2012]

ИСО 20916:2019(Е)

3.37

**рис
к
(ris
к)**

сочетание вероятности причинения вреда и тяжести этого вреда

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 51:2014, 3.9]

3.38

анализ риска (risk analysis)

систематическое использование имеющейся информации для выявления опасностей и оценки величины *риска* (3.37) для субъектов исследования и пользователей исследуемого медицинского изделия для IVD

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Анализ риска включает рассмотрение различных последовательностей событий, которые могут привести к возникновению опасных ситуаций и причинению вреда.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 к данному пункту: В случае диагностики *in vitro* в процессе анализа рисков следует рассматривать риски, связанные с предоставлением ошибочных результатов диагностики при интервенционном исследовании.

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 51:2014, 3.10, изменён — Определение адаптировано для диагностики *in vitro*, Примечание 1 к данному пункту изменено, Примечание 2 к данному пункту добавлено.]

3.39

оценка риска (risk assessment)

полный процесс, включающий в себя *анализ риска* (3.38) и *оценивание параметров риска* (3.40)

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 51:2014, 3.11]

3.40

оценивание риска

процесс сравнения риска, который уже определен, с установленными критериями риска для определения допустимости риска

[ИСТОЧНИК: ИСО 14971: —²], 3.23]

3.41

**безоп
аснос
ть
(safet
у)**

отсутствие недопустимого риска

[ИСТОЧНИК: Руководство ИСО/МЭК 51:2014, 3.14]

3.42

**проба
(sampl
е)**

одна или несколько представительных частей, взятых *отобразца* (3.47), и предназначенных для получения информации о системе.

ПРИМЕР Порция сыворотки, взятая из образца свернувшейся крови.

[ИСТОЧНИК: ИСО 18113-1:2009, 3.64, изменён — Изменена формулировка в определении.]

3.43

серьезное неблагоприятное воздействие изделия

неблагоприятное воздействие изделия (3.1), которое привело к любому из последствий, характерных для *серьезного неблагоприятного события* (3.44)

[ИСТОЧНИК: MEDDEV 2.7.1, rev 4, 2016]

3.44

**серьёзное
неблагоприятное
(нежелательное)
событие (serious
adverse event, SAE)**

Неблагоприятное событие, которое приводит к любому из следующих исходов:

- a) летальный исход,
- 2) В разработке. По состоянию на момент публикации: ИСО/FDIS 14971:2019.

- b) серьезное нарушение здоровья субъекта, которое, в свою очередь, приводит:
- 1) к заболеванию или травме, угрожающей жизни,
 - 2) необратимое ухудшение строения тела или работы организма, включая хронические заболевания,
 - 3) госпитализации или ее продлению,
 - 4) медицинскому или хирургическому вмешательству для предотвращения заболевания, угрожающего жизни, или увечья;
- c) приводит к травме плода, гибели плода или врожденным аномалиям или порокам его развития, включая соматические нарушения и нарушения психической деятельности

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Плановая госпитализация по причинам, существовавшим до возникновения серьезного неблагоприятного события, или для проведения процедур, необходимых согласно плану клинического исследования, без серьезного нарушения здоровья не считаются серьезными неблагоприятными событиями.

[ИСТОЧНИК: ИСО 14155:—1), 3.45]

3.45

исходные данные (source data)

вся информация в виде оригинальных записей, заверенных копий оригинальных записей о клинических находках, наблюдениях или другой деятельности во время клинического исследования, необходимая для реконструкции и оценивания клинического исследования.

[ИСТОЧНИК: ИСО 14155:—1), 3.47, изменён — Адаптировано для медицинских изделий для IVD, примечание к данному пункту убрано.]

3.46

исходная документация (source document)

распечатанные документы или документ в электронной форме, содержащий исходные данные (3.45)

ПРИМЕР Больничные записи/карты, лабораторные записи, результаты анализов, обследования пациентов, отчетные записи по оборудованию, фотографии и рентгеновские снимки, записи, хранящиеся в исследовательском центре, в лабораториях и в медико-технических отделах, вовлеченных в клинические исследования.

3.47

образец (specimen)

отдельная порция биологической жидкости или ткани, взятая для исследования, изучения или анализа одной или нескольких величин или характеристик для определения характера целого

[ИСТОЧНИК: ИСО 18113-1:2009, 3.54, изменён — Термин “образец” оставлен как предпочтительный, примечания к данному пункту убраны.]

3.48

процедура взятия образцов (specimen collection procedure)

все шаги, связанные со взятием образца от человека. Это понятие включает в себя все подготовительные этапы, осуществление взятия и любую последующую обработку, а также утилизацию любых связанных с процедурой материалов

ПРИМЕР Голодание, медикаментозная подготовка, анестезия, взятие крови, биопсия, утилизация использованных шприцев.

3.49

спонсор (sponsor)

г)

физическое лицо или организация, несущие ответственность и имеющие обязанности по инициации, проведению и контролю клинического исследования.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: если исследователь инициирует, запускает и несет полную ответственность за клиническое исследование, исследователь также выполняет роль спонсора и определяется как спонсор-исследователь.

3.50
исследов
ательски
й центр
(study
site)

учреждение (учреждения) или место (места) проведения клинического исследования под наблюдением *руководителя клинических испытаний* (3.32)

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: Для целей настоящего документа термин “study site” является синонимом термина “study centre”.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 к данному пункту: В категорию исследовательских центров входят места проведения исследований и места сбора образцов, но не входят организации, занимающиеся коммерческими поставками, - например, поставщики образцов, взятых из хранения (например, биобанки).

3.51
субъект
т
(subject)

человек, который участвует в клиническом исследовании или образец, взятый от которого используется в исследовании

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: В зависимости от исследования субъектом может быть либо здоровый человек, либо пациент.

3.52
непредвиденное серьезное неблагоприятное воздействие изделия

серьезное неблагоприятное воздействие изделия (3.43) которое по своей природе, частоте встречаемости, тяжести или последствиям не было выявлено согласно текущей версии отчета об анализе рисков

[ИСТОЧНИК: ИСО 14155:—1), 3.51, изменён — Второй по предпочтительности термин и примечания к данному пункту убраны.]

3.53
ошибка применения (use error)

выполнение или невыполнение действия, приводящее к функционированию медицинского изделия для IVD, отличающемуся от предусмотренного изготовителем или ожидаемого пользователем

ПРИМЕЧАНИЕ 1 к данному пункту: К ошибкам применения относят неспособность пользователя выполнить задачу.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 к данному пункту: Ошибки использования могут быть вызваны несоответствием между характеристиками пользователя, пользовательского интерфейса, задачи или окружающей среды, в которой происходит использование.

ПРИМЕЧАНИЕ 3 к данному пункту: Пользователи могут знать или не знать, что произошла ошибка применения.

ПРИМЕЧАНИЕ 4 к данному пункту: Неожиданная физиологическая реакция субъекта сама по себе не считается ошибкой применения.

ПРИМЕЧАНИЕ 5 к данному пункту: сбой в работе медицинского изделия для IVD, который служит причиной неожиданного результата, не считается ошибкой использования.

[ИСТОЧНИК: ИСО 14971:—2), 3.30, изменён — Адаптировано для медицинских изделий для IVD.]

3.54
валидаци
я
(validation)

верификация (3.55) того, что указанные требования являются адекватными для предполагаемого использования

[ИСТОЧНИК: ИСО 18113-1:2009 3.72, изменён — Определение перефразировано, пример и примечание к данному пункту убраны.]

3.55

верификация
(*verification*)

подтверждение, посредством представления объективных свидетельств, того, что установленные требования были выполнены.

[ИСТОЧНИК: GHTF/SG3/N99-10:2004]

3.56

уязвимый субъект (vulnerable subject)

лицо, на готовность которого к добровольному участию в клиническом исследовании может излишне влиять ожидание, обоснованное или нет, выгоды, связанной с участием или негативной реакцией администрации в случае отказа от участия.

ПРИМЕР Лица, ограниченные в дееспособности либо лишившиеся ее из-за нарушений развития или психических заболеваний, лица в домах престарелых, дети, бедные, лица в чрезвычайных ситуациях, этнические меньшинства, лица без определенного места жительства, бродяги, беженцы, лица, неспособные дать информированное согласие. К другим уязвимым субъектам относятся, например, члены групп с иерархической структурой, как, например, студенты университета, служебный больничный и лабораторный персонал, наемные рабочие спонсора, военнослужащие и заключенные.

[ИСТОЧНИК: ИСО 14155:—1), 3.55]

4 Этические соображения

4.1 Общие положения

Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, например, Хельсинкской декларацией^[14].

Клинические исследования должны разрабатываться и проводиться таким образом, чтобы права, безопасность, достоинство и благополучие субъектов, участвующих в таких клинических исследованиях, были защищены и превалировали над всеми другими интересами, а полученные данные были научно обоснованными, надежными и устойчивыми.

4.2 Злоупотребление влиянием или незаконное вознаграждение

Спонсор должен избегать злоупотребления влиянием по отношению к субъектам, мониторам, исследователям или другим сторонам, участвующим в исследовании клинической эффективности или вносящим свой вклад в него, а также получения ими незаконного вознаграждения.

Все исследователи должны избегать злоупотребления влиянием по отношению к субъектам, спонсорам, мониторам или другим сторонам, участвующим в исследовании клинической эффективности или вносящим свой вклад в него, а также получения ими незаконного вознаграждения.

4.3 Ответственность

Все стороны, участвующие в проведении клинического исследования, разделяют ответственность за этичность в соответствии со своими ролями в клиническом исследовании.

4.4 Привлечение этического комитета

До начала клинического исследования, спонсор должен определить и принять во внимание требования к клиническому исследованию и задействованным клиническим базам, необходимые для одобрения этическим комитетом. Спонсор несет ответственность за обеспечение того, чтобы образцы были собраны в соответствии с этическими требованиями. Этический комитет может принять решение о том, что для некоторых клинических исследований медицинских изделий для IVD не требуется его одобрение и/или признать, что информированное согласие не обязательно.

Для исследований, описанных в пункте [A.1](#), дополнительные требования по взаимодействию с этическим комитетом указаны в [Приложении E](#).

Руководитель клинических испытаний должен:

- a) предоставлять спонсору копии любых связанных с клиническим исследованием взаимодействий между руководителем клинических испытаний и этическим комитетом, если таковые происходят;
- b) получать письменное и датированное одобрение/положительное заключение или отказ от претензий этического комитета по вопросу проведения клинического исследования до инициирования и внедрения всех последующих поправок;

ПРИМЕЧАНИЕ В юрисдикциях некоторых контролирующих органов отсутствие ответа от этического комитета после определенного срока считается отказом от претензий.

с) осуществлять регистрацию неблагоприятных событий и сообщать о них, как указано в [Приложении G](#).

Взаимодействие с этическим комитетом по может осуществляться частично или полностью спонсором, и в последнем случае руководитель клинических испытаний должен получать от спонсора информацию об этом взаимодействии.

4.5 Информированное согласие

Для исследований, описанных в [пункте A.1](#), требования, касающиеся информированного согласия, указаны в [Приложении F](#).

Информированное согласие на остаточные образцы или образцы, взятые из хранения может быть получено и, в зависимости от локальных нормативных актов и требований этического комитета, отражено в документации различными способами, подходящими в контексте настоящего документа:

- информированное согласие, форма которого подписана и датирована донором образца/субъектом;
- отражённое в документации удостоверенное электронное подтверждение согласия и его дата, которая может быть представлена в виде временной метки в электронной базе данных;
- подтверждение донора образца/субъекта, если он физически не может предоставить подпись; в этой ситуации обычно присутствует свидетель или производится аудио - или видеозапись согласия;
- в тех случаях, когда согласно требованиям уполномоченных органов необходим отказ от использования остаточных образцов в медицинских исследованиях, отсутствие зарегистрированных возражений донора образца/субъекта.

В некоторых странах может быть получен отказ этического комитета от претензий.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 В некоторых случаях этический комитет может не обладать полномочиями на оценку предложения об участии в исследовании, например, когда предлагаемое исследование не представляет риска для донора. Иногда этический комитет поручает оценку другому комитету.

Для остаточных образцов и образцов, взятых из хранения, может быть взято информированное согласие в общей форме, охватывающее использование образцов в любых клинических исследованиях. Спонсоры могут не иметь прямого доступа к этому первоначальному информированному согласию, но должны иметь возможность получить сведения и проверить политику учреждения по вопросам получения информированного согласия.

Наилучший вариант в рамках надлежащей практики - исследование обезличенных образцов, если только это не является абсолютным препятствием для идентификации субъектов.

Руководитель клинических испытаний должен обеспечить наличие процедуры определения нормативных требований и этических принципов, которые могут применяться к процессу получения информированного согласия, если это требуется.

Одобрение комитета по этике следует запрашивать в тех случаях, когда возникают сомнения относительно валидированности и применимости первоначального информированного согласия.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Для целей настоящего подпункта и всех других статей настоящего документа понятие "подпись" подразумевает в том числе защищенные электронные подписи.

5 Планирования клинических испытаний

5.1 Общие положения

Клинические исследования должны проводиться с принятием всех мер предосторожности для защиты прав, здоровья и безопасности субъекта, пользователя и других лиц, с учётом всех нормативных и этических требований, с использованием валидированных научных методов. Если конфликт интересов или предвзятость не могут быть устранены, это обстоятельство должно быть должным образом отражено в документах и обосновано,

информация о нём должна быть полностью раскрыта. Клинические исследования должны проводиться с применением эффективной системы менеджмента качества для обеспечения соблюдения этих принципов. Спонсор исследования берет на себя ответственность за обеспечение соблюдения этих принципов.

Спонсор определяет роли и обязанности всех сторон, включая спонсора, наблюдателя, руководителя клинических испытаний и членов исследовательской группы, в соответствии с настоящим документом.

Все стороны, участвующие в проведении клинического исследования, должны быть квалифицированы для выполнения своих задач по образованию, профессиональной подготовке или опыту, и это должно быть надлежащим образом отражено в документации (см. 6.2).

Принципы обеспечения и контроля качества должны применяться к процессам клинического исследования. Спонсор должен:

- a) внедрять и поддерживать письменно установленные процедуры для обеспечения
 - 1) осуществить разработку, проведение и контроль клинического исследования
 - 2) должного учёта всех изделий и других материалов, связанных с исследованием
 - 3) документации, регистрации, включения в отчётность и архивирования полученных данных в соответствии с настоящим документом, протоколом клинического исследования и всеми последующими поправками к нему.
- b) вести записи для документирования согласованности действий всех сторон, участвующих в клиническом исследовании,
- c) обеспечить соблюдение требований к аудиту, содержащихся в [Приложении I](#), если применимо,
- d) обосновывать и отражать в документации существенные отклонения от требований настоящего документа.

Аспекты обеспечения качества и контроля качества клинических исследований могут быть интегрированы в общую систему качества спонсора.

При определенных обстоятельствах может оказаться целесообразным проводить испытания только на клинической базе изготовителя; в этом случае обоснование такого решения должно быть отражено в документации. Например, исследование для определения эталонных величин часто может быть выполнено только на клинической базе изготовителя. Исследования, проводимые на клинической базе изготовителя, могут проводиться в соответствии с политикой, процессами и процедурами системы качества производителя в целях соответствия применимым требованиям настоящего документа. При использовании этих документов системы качества следует сделать ссылки на них в протоколе клинического исследования.

Спонсор может передать внешней организации (например, контрактно-исследовательской организации или индивидуальному подрядчику) любые или все обязанности и функции, связанные с клиническим исследованием, включая мониторинг, однако окончательная ответственность за качество и целостность данных клинического исследования лежит на спонсоре. Все требования настоящего документа, предъявляемые к спонсору, должны также применяться к внешней организации в той мере, в какой эта организация берет на себя обязанности и функции спонсора, связанные с клиническим исследованием.

Спонсор должен перечислить в письменном соглашении любые связанные с клиническим исследованием обязанности или функции, принятые на себя внешней организацией; спонсор сохраняет за собой любые связанные с клиническим исследованием обязанности и функции, которые не были определённым образом переданы и приняты на себя внешней организацией.

Спонсор должен нести ответственность за проверку наличия и соблюдения внешней организацией письменных процедур, связанных с исследованием.

ПРИМЕЧАНИЕ Дополнительную информацию см. в ИСО 13485[3].

5.2 Оценивание риска

Перед проведением клинического исследования спонсор должен провести и отразить в документации оценку рисков, связанных с участием в исследовании и/или его проведением.

Анализ риска должен включать объективный обзор опубликованных и, при наличии

таковых, неопубликованных медицинских или научных данных, или ссылаться на них.

Ожидаемые неблагоприятные события, выявленные в процессе оценке риска, должны быть задокументированы в протоколе клинического исследования.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Предполагается, что такие ожидаемые неблагоприятные события будут редкими в большинстве исследований, но можно ожидать, что они произойдут в исследованиях, описанных в [A.1](#)

ИСО 20916:2019(Е)

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Кроме того, могут возникнуть риски для сотрудников, осуществляющих взятие образцов/проб. Эти риски не входят в сферу применения настоящего документа, но охватываются другими стандартами безопасности медицинских лабораторий^{[1][12][13]}.

5.3 Разработка клинического исследования

Клинические исследования должны проводиться с использованием продукта, отражающего характеристики окончательно готового медицинского изделия для IVD, предназначенного для коммерческого использования, с использованием контролируемых и утверждённых процессов и процедур, хотя масштабное производство еще может быть не налажено.

Выбор схемы клинического исследования может обосновываться следующими соображениями:

- a) цели исследования;
- b) результаты оценки рисков;
- c) предусмотренное применение, в особенности:
 - 1) цель (цели) анализа (например, диагностика, скрининг, мониторинг);
 - 2) применение к целевой популяции (популяциям) (например, к людям определённого возраста, расы, пола, живущим на определённой территории, в определённом клиническом состоянии, прошедшим определённое лечение);
 - 3) с использованием конкретного типа (типов) образцов (например, сыворотки, плазмы, мочи, цельной крови);
 - 4) предусмотренным пользователем (пользователями)/обслуживающим лицом (лицами) (лицом, выполняющим анализ, например, непрофессионалом).
- d) условия обращения с образцами/пробами и их хранения (например, образец не может быть заморожен);
- e) оценка размера выборки и описание планируемого статистического исследования;
- f) качество, наличие и доступность образцов (например, ограниченное количество имеющихся в распоряжении остаточных образцов);
- g) место проведения анализа (например, пункт оказания медицинской помощи, центральная лаборатория);
- h) условия окружающей среды, в которых осуществляется предусмотренное применение;
- i) установленные аналитические характеристики (например, точность, чувствительность к помехам, интервал (диапазон) измерения, пороговое значение, предел обнаружения, нижняя граница определяемых содержаний);
- j) предполагаемые клинические функциональные характеристики (например, чувствительность, специфичность, диагностическая ценность положительного или отрицательного результата, референтные интервалы, предел обнаружения);
- k) распространенность клинического, физиологического или патологического состояния;
- l) новизна технологии и/или применения в клинической практике (например, релевантный предыдущий опыт);
- m) наличие подходящего метода (методов) для установления клинического статуса субъекта;
- n) наличие материала для контроля качества;
- o) механизмы, позволяющие избежать систематических ошибок.

5.4 Брошюра исследователя

Для исследований, отличных от описанных в [Приложении А](#), инструкции по применению могут заменить брошюру исследователя.

Для исследований, описанных в пункте [А.1](#), должны соблюдаться дополнительные требования к содержанию брошюры исследователя, указанные в [Приложении С](#).

5.5 Протокол клинического исследования

5.5.1 Общие положения

Цель ведения протокола клинического исследования состоит в том, чтобы обеспечить проведение клинического исследования получением высококачественных, точных и надежных данных для об исследуемом медицинском изделии для IVD. Протокол клинического исследования разрабатывается исследователями или спонсорами, имеющими соответствующую квалификацию по образованию, профессиональной подготовке или опыту. Назначенный представитель спонсора подписывает и датирует протокол, что подтверждает то, что спонсор его принимает. Протокол клинического исследования и все последующие поправки к нему согласовываются спонсором и всеми главными исследователями и регистрируются с обоснованием необходимости каждой редакции.

Для исследований, описанных в пункте [A.1](#), требования, дополняющие указанные ниже, указаны в [Приложении В](#).

5.5.2 Ответственность руководителя клинических испытаний

Руководитель (руководители) клинических испытаний должен:

- a) в письменной форме отражать своё подтверждение протокола клинического исследования,
- b) руководить текущей деятельностью и обеспечивать этичность проведения клинического исследования в соответствии с протоколом клинического исследования,
- c) хранить любое соглашение, контракт или книгу записей, в котором оговариваются обязанности, полномочия и функции всех лиц, участвующих в клиническом исследовании,
- d) сохранять исходную документацию в течение всего времени проведения клинического исследования и предоставлять её по запросу в процессе мониторинга или аудита,
- e) гарантировать, что исследуемое медицинское изделие для IVD используется в соответствии с протоколом клинического исследования и инструкциями по применению,
- f) не вносить никаких изменений в протокол клинического исследования без согласия спонсора, а также, при необходимости, этического комитета,
- g) отражать в документации и объяснять любые отхождения от утвержденного протокола клинического исследования, произошедшие в ходе клинического исследования, а также определять действия, необходимые для предотвращения дальнейших отхождений,
- h) отражать в документации и объясняйте любые неблагоприятные события и принятые в связи с ними меры, а также отчитываться за них перед спонсором,
- i) обеспечить точность, целостность, полноту, удобочитаемость и своевременность данных, сообщаемых спонсору,
- j) вести записи учёта изделий,
- k) вести записи учёта образцов и их целостности,
- l) обеспечивать спонсору возможность проведения мероприятий по мониторингу и аудиту и способствовать им,
- m) быть открытым для контактов с монитором и отвечать на вопросы во время его визитов,
- n) обеспечивать этическому комитету возможность проведения мероприятий по аудиту и способствовать им,
- o) гарантировать, что все записи, связанные с клиническим исследованием, сохраняются,
- p) определять потенциальные конфликты интересов, в том числе финансовые, которые могут помешать

проведению клинического исследования или интерпретации результатов,
q) отражать в документации релевантные акты коммуникации, имеющие отношение к исследованию

5.5.3 Содержание протокола клинического исследования

5.5.3.1 Общие положения

Протокол клинического исследования должен включать релевантную информацию, определённую ниже. Содержание протокола клинического исследования и любых его последующих поправок должно освещать, помимо прочего, все вопросы, перечисленные в настоящем подпункте, а также описание каждого вопроса, если оно не очевидно.

5.5.3.2 Информация, идентифицирующая протокол клинического исследования

- a) Название клинического исследования.
- b) Ссылочный номер, идентифицирующий конкретное клиническое исследование, если таковой имеется.
- c) Версия или дата на каждой странице протокола клинического исследования.
- d) Краткое изложение перечня изменений в случае производства редакций.
- e) Номер страницы и общее количество страниц на каждой странице протокола клинического исследования

5.5.3.3 Идентификация и описание исследуемого медицинского изделия для IVD

- a) Краткое описание исследуемого медицинского изделия для IVD и его предназначения.
- b) Наименование медицинского изделия для IVD, включая программное обеспечение и комплектующие, если таковые имеются, предусмотренное применение медицинского изделия для IVD, исследуемого в рассматриваемом клиническом исследовании, включая целевую популяцию и определяемые показатели.
- c) Краткое изложение необходимой подготовки и опыта, необходимых для применения исследуемого медицинского изделия для IVD, когда применимо.

5.5.3.4 Спонсор

Имя и адрес спонсора клинического исследования, если испытание происходит вне клинической базы спонсора.

Если спонсор не является резидентом страны (стран), в которой будет проводиться испытание, связанное с клиническим исследованием, то имя и адрес его представителя в этой стране (странах) могут потребоваться в соответствии с национальными или региональными нормативными актами.

5.5.3.5 Исследовательский центр (центры)

Отдельные клинические базы не обязательно должны быть перечислены в протоколе клинического исследования, однако спонсор должен вести обновляемый список руководителей клинических испытаний, клинических центров и учреждений. Этот список можно вести отдельно от протокола клинического исследования. Окончательный список должен быть представлен вместе с отчетом о клиническом исследовании.

5.5.3.6 Обобщённый обзор клинического исследования

Резюме или обзор клинического исследования должен включать всю релевантную информацию, касающуюся разработки клинического исследования, такую как критерии включения/невключения, количество образцов и, когда это применимо, субъектов, продолжительность клинического исследования, цель (цели), конечное состояние (состояния).

5.5.3.7 Цели клинического исследования

- a) Цели, первичные и вторичные, если применимо.

b) Соответствующие первичные и вторичные конечные состояния.

- c) Заявленные и предусмотренные характеристики исследуемого медицинского устройства IVD, которые должны быть оценены.
- d) Риски и ожидаемые побочные явления неблагоприятного (нежелательного) воздействия изделия, подлежащее оценке.

5.5.3.8 Исследуемое медицинское изделие для IVD и компаратор (компараторы)

Список компараторов, если они используются. Название компаратора и его производителя, если он является коммерческим продуктом, а также, если применимо, версия или каталожный номер. Если компаратор является опорным методом или "эталоном", ссылки на адекватные опубликованные работы, обосновывающие эту методологию.

5.5.3.9 Образцы и, когда это применимо, субъекты, от которых они взяты

- a) Валидированный тип образца (например, только плазма, собранная с использованием валидированного антикоагулянта).
- b) Критерий включения.
- c) Критерий невключения.
- d) Информация, необходимая для характеристики субъекта/образца (например, состояние других анализов, сопутствующих лекарственных препаратов).
- e) Количество образцов и/или субъектов.
- f) Сведения о хранении, обработке, транспортировке и утилизации образцов.

5.5.3.10 Процедуры

- a) Если применимо, описание всех связанных с исследованием процедур, которые образцы будут проходить во время клинического исследования.
- b) Если применимо, описание процедуры определения того, когда и как следует сообщать субъектам/врачам о случайных находках.

5.5.3.11 План мониторинга

Общая концепция плана мониторинга, которой необходимо следовать, включая доступ к исходным данным и необходимую степень верификации исходных данных (например, подтверждение результатов контроля качества, калибровка).

5.5.3.12 Управление данными

- Процедуры, используемые для обзора данных, удаления информации из базы данных, а также выдачи информации по запросам и разрешения запросов.
- Процедуры верификации, валидации и обеспечения безопасности электронных систем клинических данных, если применимо.
- Процедуры хранения данных.
- Срок хранения данных.
- Другие аспекты обеспечения качества, согласно установленному порядку.

При использовании электронных баз данных или дистанционных электронных систем данных должны быть внедрены письменные процедуры, чтобы

- a) установить и отразить в документации требования к электронной информационной системе по

приему, передаче и обработке данных и информации/данные, передаваемые спонсору, должны быть обезличены,

b) верифицировать и валидировать возможность последовательного соблюдения требований к электронной системе данных,

ИСО 20916:2019(E)

- c) обеспечить отслеживание, полноту, надежность, согласованность и логичность вводимых данных,
- d) обеспечить достоверность отчетов,
- e) обеспечение того, что изменения данных отражены в документации и что введенные данные не пропали (например, ведение журнала аудита, журнала данных, журнала редактирования),
- f) использование системы безопасности, предотвращающей несанкционированный доступ к данным, как внутренний, так и внешний,
- g) ведение списка физических лиц, имеющих доступ к электронной системе данных, а также дат доступа и полномочий, предоставленных каждому пользователю,
- h) подтверждение того, что все заполненные документы подписаны руководителем клинических испытаний или уполномоченным лицом,
- i) обеспечение надлежащего резервного копирования, хранения и возможности извлечения данных,
- j) обеспечение отражения в документации прохождения пользователями обучения правильному использованию системы.

ПРИМЕЧАНИЕ Можно представить подробный план управления данными отдельно от протокола клинического исследования.

5.5.3.13 Статистические аспекты

Описание и обоснование

- a) статистический план, метод и методика анализа,
- b) размер выборки,
- c) уровень значимости и статистической мощности клинического исследования,
- d) критерии прохождения/непрохождения, применяемые к результатам клинического исследования,
- e) положение о проведении промежуточного анализа, если применимо,
- f) процедуры, обеспечивающие рассмотрение всех данных,
- g) обработка недостающих, неиспользуемых или сомнительных данных.

ПРИМЕЧАНИЕ Можно представить подробное описание статистических аспектов отдельно от протокола клинического исследования.

5.5.3.14 Редакции протокола клинического исследования

Описание процедур внесения поправок в протокол клинического исследования.

5.5.3.15 Отклонения от протокола клинического исследования

- a) Заявление о недопустимости отклонений от протокола клинического исследования, инициируемых исследователем, за исключением случаев, когда отклонение необходимо для защиты прав субъекта, безопасности и благополучия или научной целостности клинического исследования.
- b) Процедуры регистрации отклонений от протокола клинического исследования, отчетности по ним и их анализа.
- c) Описание процедур корректировки и предупреждения повторных и/или крупных отклонений от протокола клинического исследования.

5.5.3.16 Учёт исследуемых медицинских изделий для IVD

Описание процедур учёта исследуемых медицинских изделий для IVD, включая процедуры, обеспечивающие контроль доступа к исследуемым медицинским изделиям для IVD, и использования этих устройств исключительно в рамках клинического исследования и в соответствии с протоколом клинического исследования.

Спонсор должен вести записи, документирующие физическое местонахождение всех медицинских изделий для IVD, изучение которых проводится, начиная с отгрузки устройств в исследовательский центр и заканчивая возвратом или утилизацией.

Руководитель клинических испытаний или уполномоченное им лицо должны вести записи, документирующие получение, использование, возврат и утилизацию исследуемых медицинских изделий для IVD, в которых должно быть отражено, если применимо, следующее:

- a) дата получения,
- b) идентификация каждого медицинского изделия для IVD (например, номер партии, серийный номер или уникальный код),
- c) срок годности,
- d) дата или даты использования,
- e) дата, когда исследуемое медицинское изделие для IVD было возвращено или утилизировано, если применимо,
- f) дата возврата неиспользованных, просроченных или неисправных исследуемых медицинских изделий для IVD, если применимо.

ПРИМЕЧАНИЕ Государственные нормативные акты могут предписывать наличие письменных процедур.

5.5.3.17 Заявление о соответствии

- a) Заявление о том, что клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, например, Хельсинкской декларацией^[14].
- b) Заявление с указанием того, что клиническое исследование не должно начинаться до тех пор, пока не будет получено требуемое одобрение/положительное заключение или отказ от претензий со стороны этического комитета и/или регулирующего органа, если применимо.

5.5.3.18 Получение информированного согласия

- a) Описание процесса получения информированного согласия в целом, включая процесс предоставления субъектам новой информации по мере необходимости.
- b) Описание процесса получения информированного согласия в обстоятельствах, когда субъект не имеет возможности его дать.

5.5.3.19 Неблагоприятные события, неблагоприятное воздействие изделия и недостатки изделия

Описание того, как следует классифицировать и оценивать неблагоприятные события и недостатки изделия, которые могут привести к серьёзному неблагоприятному событию, а также как следует о них отчитываться.

Если в клиническом исследовании используются остаточные образцы или образцы, взятые из хранения, субъекты не подвергаются риску воздействия на них неблагоприятных событий любого рода.

Если в исследовании используются процедуры сбора образцов, которые не представляют никакого дополнительного риска для субъекта, только в исключительных случаях могут иметь место неблагоприятные события, влияющие на субъекта.

Также возможно неблагоприятное воздействие изделия на пользователя/обслуживающее лицо. В таких случаях могут быть уместны соображения, приведённые в [Приложении G](#).

5.5.3.20 Библиография

Список библиографических ссылок, относящихся к клиническому исследованию, если применимо.

5.6 Индивидуальная регистрационная карта

При проведении клинических исследований, в которых клиническая информация не регистрируется, индивидуальная регистрационная карта не требуется, поскольку соответствующая информация фиксируется другими средствами (в формах для сбора данных,

ИСО 20916:2019(Е)

вывода информации на печать и т.п.). Необходимость индивидуальной регистрационной карты слудует обсуждать на этапе планирования исследования. [Если индивидуальная регистрационная карта необходима, то должны применяться требования, включенные в Приложение А.](#)

5.7 Документирование информации о образцах

Должен быть внедрен стандартизированный метод сбора и фиксации информации о каждом образце, используемом в клиническом исследовании, в соответствии с протоколом клинического исследования. Исследовательские центры должны фиксировать необходимую информацию о всех образцах, включенных в исследование, например, в книге учёта образцов для исследования.

Никакая личная информация субъекта не должна отражаться в записях спонсора.

ПРИМЕЧАНИЕ Соотнесение результатов анализа и субъекта может быть произведено в том учреждении, в котором первоначально был взят образец.

Руководитель клинических испытаний или учреждение должны обеспечить прямой доступ к исходным данным во время и после клинического исследования для мониторинга, аудита и, если уместно, анализа этическим комитетом и инспекций регулирующего органа. При необходимости руководитель клинических испытаний или учреждение должны получить разрешение на прямой доступ к исходным документам от субъекта и/или администрации больницы до начала клинического исследования.

5.8 Учёта образцов и их целостность

Клиническое исследование должно проводиться таким образом, чтобы обеспечить учёт, отслеживаемость, пригодность и качество всех образцов на всех этапах клинического исследования - от сбора до анализа и предоставления результатов. Вся соответствующая информация должна быть отражена в документации и сохраняться в течение всего периода исследования, чтобы обеспечить точность и достоверность данных клинического исследования.

Образцы должны собираться, транспортироваться, использоваться и храниться в условиях, определенных в протоколе клинического исследования.

5.9 Выбор исследовательского центра

5.9.1 Квалификация клинической базы

Спонсор несет ответственность за выбор исследовательского центра (центров). Критерии выбора клинической базы должны устанавливаться в соответствии со схемой или параметрами исследования и предусмотренным применением исследуемого медицинского изделия для IVD. Эти критерии могут включать в себя

- a) соответствующий уровень квалификации руководителя клинических испытаний и персонала,
- b) наличие соответствующих ресурсов, включая оборудование, лаборатории, надлежащим образом валидированное оборудование и процедуры,
- c) доступ к достаточному количеству подходящих образцов,
- d) использование лаборатории, в которой применяется соответствующая система менеджмента качества.

5.9.2 Оценка клинической базы

Оценка клинической базы должна проводиться на основе критериев отбора, установленных в пункте [5.9.1](#).

5.9.3 Выбор клинической базы

Итоговый выбор клинической базы должен быть отражён в документации, как и обоснование выбора исследовательского центра. Выбора исследовательского центра должен быть основан на оценке клинической базы, включая такие факторы, как предыдущий опыт совместной работы спонсора и руководителя клинических испытаний или исследовательского центра.

5.10 План мониторинга

Мониторинг исследования должен обеспечивать:

- a) соблюдение исследователями принципов протокола клинического исследования,
- b) точность и полноту данных исследования,
- c) этическое проведение исследования, например, с учётом прав и благополучия субъектов исследования.

Назначается один или несколько квалифицированных мониторов.

Мониторы должны быть

- квалифицированы по образованию и опыту, а также научным или клиническим знаниям,
- осведомлены о конкретных мероприятиях, подлежащих мониторингу, положениях протокола клинического исследования и любых других соответствующих требованиях,
- обучены соответствующим процедурам обеспечения качества, а также любым специальным процедурам для мониторинга конкретного клинического исследования. Обучение должно отражено в личном деле монитора.

Спонсор должен оценить объем и характер мониторинга клинического исследования на основе оценки риска исследования. Спонсор также оценивает стратегию проверки исходных данных на основе таких соображений, как цель, структура, сложность, объем выборки, характер важнейших данных и конечные состояния клинического исследования. Результаты этой оценки должны быть использованы для разработки плана мониторинга. Мониторинг может происходить во время и/или после проведения клинического исследования.

Спонсор может определить и отразить в документации обоснование проведения дистанционного мониторинга (без посещения клинической базы) наряду с такими процедурами, как отражённое в документации обучение исследователя, встречи и объемлющие письменные руководства или телефонная связь.

5.11 Соглашения

Между спонсором, руководителем (руководителями) клинических испытаний/исследовательским центром (центрами) и любыми другими соответствующими сторонами (например, исследователями, контрактно-исследовательской организацией (организациями) и лабораториями) должно быть заключено соглашение, в котором определяются роли и обязанности каждой стороны в клиническом исследовании (см. 5.1). Установление наличия финансовых или иных конфликтов интересов осуществляется руководителем клинических испытаний и исследователями. Все соглашения должны быть зафиксированы в письменной форме, подписаны и датированы всеми заинтересованными сторонами.

Критерии отстранения руководителя клинических испытаний от работы могут быть описаны в соглашении.

5.12 Маркировка

Если медицинское изделие для IVD не доступно к продаже в стране, в которой оно изучается, маркировка должна указывать, что исследуемое медицинское изделие для IVD предназначено исключительно для использования в клиническом исследовании.

6 Начало работ в исследовательском центре

6.1 Общие положения

Посещение, служащее началом работ в исследовательском центре, или, как альтернативный вариант, совещание исследователей должно быть проведено (очно или дистанционно) и отражено в документации спонсором или монитором в начале клинического исследования. Имена, подписи, функции и согласованные полномочия руководителя клинических испытаний и участвующих в исследовании сотрудников исследовательского центра должны быть отражены в документации.

6.2 Предварительные условия

В начале работы в исследовательском центре должно быть установлено, что

- a) документация подготовлена и подписана соответствующими лицами с указанием даты; при необходимости копии предоставляются всем заинтересованным сторонам; подписи и указания даты получены соответствующим образом,
- b) при необходимости обеспечивается точность перевода документов,
- c) поставка исследуемых медицинских изделий для IVD для проведения клинического исследования осуществляется своевременно; исследуемые медицинские изделия для IVD не должны предоставляться в распоряжение руководителя клинических испытаний до тех пор, пока не будут выполнены все требования для начала клинического исследования. Материалы для обучения и проверки квалификации могут быть отправлены до начала исследования,
- d) любые финансовые договоренности между спонсором и руководителем клинических испытаний или исследовательским центром отражаются в документации,
- e) любая заявка (заявки), необходимая для начала клинического исследования в данной стране, была подана в соответствующий регулирующий орган (органы) для рассмотрения, принятия или разрешения (в соответствии с применимыми нормативными требованиями),
- f) При необходимости, одобрение/положительное заключение или отказ от претензий со стороны этического комитета был получен и отражён в документации, а также были приняты соответствующие положения для выполнения любых условий, установленных этическим комитетом,
- g) любые изменения, внесения которых требует этический комитет или регулирующий орган, производятся и отражаются в документации руководителем клинических испытаний и получают одобрение/положительное заключение этического комитета или регулирующего органа.

6.3 Инструктаж

Сведения о подготовке, опыте и научных или клинических знаниях всех вовлеченных сторон должны быть отражены в документации, чтобы надлежащим образом провести клиническое исследование, включая инструктаж, в части, касающейся:

- a) использования исследуемого медицинского изделия для IVD,
- b) процедуры учёта устройств;
- c) протокола клинического исследования;
- d) способа получения и использования данных об образцах и информации о результатах испытаний;
- e) письменного информированного согласия и процесса его получения, а также другой информации, предоставляемой субъектам в письменном виде, если применимо;
- f) письменные процедуры, внедрённые спонсором, настоящий документ и любые применимые требования нормативных документов.

Любые члены исследовательской группы, привлекаемые к работе дополнительно, должны пройти соответствующий инструктаж в соответствии с требованиями клинического исследования, и это должно быть отражено в документации.

6.4 Начало работ в исследовательском центре

Монитор или назначенное им лицо должно утвердить начало работ в каждом исследовательском центре для подтверждения того, чтобы руководитель клинических испытаний и сотрудники исследовательского центра

- a) успешно прошли полный инструктаж,

- b) имеют доступ к достаточному количеству исследуемых медицинских изделий для IVD,
- c) ознакомлены с обязанностями руководителя клинических испытаний и членов исследовательской группы.

Монитор или назначенное им лицо также должны убедиться в том, чтобы вся документация, которую необходимо оформить до исследования, оформлена - например, одобрение/положительное заключение этического комитета, письменные соглашения о клиническом исследовании и т.д.

7 Проведение клинического исследования

7.1 Общие положения

Если требуется письменное одобрение/ положительное заключение этического комитета и/или соответствующих регулирующих органов стран, в которых проводится клиническое исследование, то клиническое исследование не должно начинаться до тех пор, пока это одобрение/заключение не будет получено.

Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с протоколом клинического исследования.

7.2 Обязанности спонсора

Спонсор несет ответственность за

- a) учёт исследуемых медицинских изделий для IVD на протяжении всего клинического исследования,
- b) создание механизма пересмотра для обеспечения постоянного соблюдения принципов, описанных в пункте 5.1, в ходе исследования,
- c) отражение в документации взаимодействия со всеми сторонами, участвующими в клиническом исследовании, включая, если применимо, этические комитеты и регулирующие органы,
- d) обеспечение надлежащего контроля за клиническим исследованием в соответствии с планом мониторинга,
- e) рассмотрение отчета (отчётов) о мониторинге и последующее выполнение любых действий, требуемых в отчете (отчётах) о мониторинге,
- f) принятие оперативных мер для обеспечения соответствия клинического исследования всем требованиям,
- g) если применимо, предоставление отчетов о ходе работы, включая отчёты о безопасности, отклонениях от плана и/или соответствующих изменениях в исследовательской группе, всем контролирующим этическим комитетам и регулирующим органам,
- h) обеспечение наличия соответствующих механизмов для покрытия ответственности спонсора за проведение исследования (например, страхование);
- i) поддержание целостности любых исследуемых образцов, что также необходимо для соблюдения стандарта клинической практики.

7.3 Осуществление контроля за исследовательским центром

7.3.1 Общие положения

Целью мониторинга клинического исследования является проверка того, что проведение исследования соответствует протоколу клинического исследования, последующей редакции (редакциям), настоящему документу и применимым этическим и нормативным требованиям (требованиям).

Мониторинг клинического исследования должен проводиться в соответствии с планом мониторинга.

7.3.2 Текущий мониторинг

Монитор должен выполнять в рамках текущего мониторинга действия, необходимые для проверки

- a) сохранения соответствия протоколу клинического исследования, любой сделанной редакции (редакциям) и настоящему документу; отклонения обсуждаются с руководителем (руководителями) клинических испытаний или уполномоченным назначенным лицом, отражаются в документации, и о них сообщается спонсору,
- b) участия в клиническом исследовании только уполномоченных лица,

ИСО 20916:2019(E)

- c) того, что исследуемое медицинское изделие для IVD используется в соответствии с протоколом клинического исследования или инструкциями по применению,
- d) уведомления спонсора о проблемах с изделием, его способом использования или протоколом клинического исследования и их отражения в документации,
- e) достаточности ресурсов исследовательского центра, включая лаборатории, оборудование и сотрудников на протяжении всего периода проведения клинического исследования,
- f) того, что руководитель клинических испытаний и исследовательская группа по-прежнему имеют доступ к достаточному количеству образцов и исследуемых медицинских изделий для IVD,
 - g) если применимо, получения подписанных и датированных форм информированного согласия от каждого субъекта в момент включения в исследование или до проведения любых процедур, связанных с клиническим исследованием,
- h) точности, полноты, актуальности, хранения и использования должным образом записей клинического исследования,
- i) регистрации и доведения до сведения спонсора, а в соответствующих случаях - до сведения этического комитета и регулирующих органов всех неблагоприятных событий своевременно или в соответствии с указаниями соответствующего органа (см. Приложение G),
- j) извещения спонсора о всех недостатках изделия,
- k) хранения и учёта исследуемого медицинского изделия для IVD и образцов верным образом и с осуществлением прослеживаемости,
- l) хранения и использования всех остальных записей, отчетов, уведомлений, заявлений, документов и корреспонденции в личном деле исследователя, а также их точности, полноты, своевременности, понятности, отнесённости к конкретной дате и клиническому исследованию,
- m) проведения технического обслуживания и калибровки оборудования, имеющего отношение к проведению и оценке клинического исследования, надлежащим образом, и отражения в документации, когда это применимо,
- n) отражения в документации исключения субъекта и/или образца из клинического исследования,
- o) отражения в документации любого несоответствия требованиям, изложенным в информированном согласии или протоколе клинического исследования,
- p) информированности и осведомлённости в должной мере руководителя клинических испытаний и сотрудников исследовательского центра обо всех соответствующих обновлениях в документации, касающихся клинического исследования,
- q) осуществления, по мере необходимости, любых корректирующих и предупреждающих эффективных мер.

7.3.3 Отчёт о результатах мониторинга

Все мероприятия по мониторингу включая взаимодействия, связанные с клиническим исследованием должны быть отражены в письменном отчете спонсору и включать в себя

- a) дату, сведения об исследовательском центре, имя монитора, а также имена руководителя клинических испытаний или других лиц, с которыми монитор взаимодействовал
- b) краткое изложение аспектов исследования, проверенных монитором, и его заключение в отношении совершённых ранее действий, значимых сведений, фактов, отклонений, выводов и для обеспечения соответствия рекомендуемых действий.

Руководитель клинических испытаний должен получить копию отчета о мониторинге или краткое содержание ключевых выводов в текстовой форме, печатной или электронной.

7.4 Безопасность и конфиденциальность данных

Конфиденциальность данных должна соблюдаться всеми сторонами, принимающими участие в клиническом исследовании, в течение всего периода его проведения. Все данные должны быть защищены от несанкционированного доступа.

Конфиденциальность каждого субъекта, предоставляющего образцы для клинического исследования, и конфиденциальность его данных должны соблюдаться в отчетах и при публикации любой информации.

ПРИМЕЧАНИЕ В зависимости от локальных нормативных актов на разных территориях могут предъявляться разные требования к конфиденциальности и раскрытию данных.

8 Завершение клинического исследования

8.1 Деятельность по завершению исследования

Плановое закрытие должно проводиться в соответствии с условиями соглашения об исследовании и отражаться в документации для обеспечения того, чтобы записи руководителя клинических испытаний были полными, все необходимые спонсору документы были им получены, оставшиеся материалы клинического исследования были утилизированы или возвращены спонсору, возникшие вопросы были решены, и все стороны были уведомлены о закрытии исследования. Это можно сделать непосредственно на клинической базе или удаленно. Вся деятельность по закрытию осуществляется в случае, если исследование прекращено.

- a) Выполнение письменной фиксации включает в себя обеспечение того, что
 - 1) все необходимые документы являются актуальными, полными и подписанными,
 - 2) все возникшие вопросы решены,
 - 3) все возникшие неблагоприятные события отражены в документации,
 - 4) приняты для хранения архивов и записей
 - 5) отражена в документации информация о дальнейших действиях в отношении:
 - i) исследуемых медицинских изделий для IVD;
 - ii) оставшиеся образцы (например, кровь или ткани) с учетом права собственности на них;
 - iii) другие материалы клинического исследования.
- b) Уведомление о закрытии исследования включает в себя, по необходимости,
 - 1) уведомление этического комитета по этике, и/или
 - 2) уведомление регулирующих органов.

8.2 Отчёт о клиническом исследовании

По завершении клинического исследования, включая преждевременное прекращение, должен быть составлен отчет об исследовании, содержащий информацию, перечисленную ниже. Для исследований, описанных в пункте [A.1](#), необходимо учитывать дополнительные требования к содержанию отчета о клиническом исследовании, которые указаны в [Приложении D](#).

- a) отчет об клиническом исследовании должен быть составлен в письменной форме (в электронном или печатном виде);

b) на титульном листе следует указать следующую информацию:

- 1) название клинического исследования;
- 2) информация, идентифицирующая клиническое исследование (например, его номер), если применимо;
- 3) краткая информация об исследуемом медицинском изделии (изделиях) для IVD, включая название, модель и т.д., в соответствии с полной информацией;

ИСО 20916:2019(Е)

- 4) если уместно, заявление, указывающее, что клиническое исследование производилось в соответствии с требованиями настоящего документа или любыми другими применимыми руководствами и правилами;
 - 5) дата составления отчета;
 - 6) автор (авторы) отчёта.
- с) в оглавлении, если оно имеется, должен быть указан номер страницы или информация о местоположении каждого раздела; введение должно содержать краткое описание связи клинического исследования и разработки исследуемого медицинского изделия для IVD, а также важнейшие параметры клинического исследования (например, цели и гипотезы, целевая популяция, лечение и продолжительность наблюдения), связанные с разработкой.

Должны быть определены или описаны руководства или стандарты, которые принимались во внимание при разработке протокола клинического исследования, а также любые другие соглашения или итоги совещаний спонсора и регулирующих органов, имеющие отношение к конкретному клиническому исследованию.

- d) описание исследуемого медицинского изделия для IVD, включающее:
- 1) описание исследуемого медицинского изделия для IVD, включая информацию, позволяющую его идентифицировать;
 - 2) предусмотренное применение исследуемого медицинского изделия (изделий) для IVD;
 - 3) любые изменения в медицинском изделии для IVD, внесённые во время клинического исследования.

ПРИМЕЧАНИЕ Любое изменение может оказаться критическим - повлиять на характеристики устройства, что сделает исследование невалидным.

- e) должно быть представлено краткое содержание или ссылка на протокол клинического исследования, в том числе информация о всех последующих редакциях с обоснованием каждой поправки. Последняя версия протокола клинического исследования может быть добавлена к отчету;
- f) результаты клинического исследования, в том числе информация о:
- 1) дате начала клинического исследования;
 - 2) дате завершения/приостановления клинического исследования;
 - 3) список исследовательских центров, на базе которых проводилось клиническое исследование, с указанием дат и описания действий на каждой клинической базе, например сбора, анализа;
 - 4) описание специфического инструктажа, проведённого для сотрудников клинической базы;
 - 5) утилизация исследуемых образцов и медицинских изделий для IVD;
 - 6) демографическая характеристика субъекта/характеристика взятых от него образцов, если применимо;
 - 7) соответствие протоколу клинического исследования (в том числе количество и тип отклонений от протокола);
 - 8) анализ, который включает в себя:
 - i) статистический анализ данных, отражённых в протоколе клинического исследования,
 - ii) используемый метод статистического анализа и критерии приемлемости,
 - iii) краткие сведения о всех неблагоприятных воздействиях изделия
 - iv) таблица, содержащая все выявленные недостатки изделия, которые могли бы привести к серьёзному неблагоприятному воздействию изделия, и любые корректирующие действия, предпринятые в ходе клинического исследования, если

таковые имели место,

- v) любые аналитические выводы, касающиеся особых популяций (например, гендерных, расовых/культурных/этнических подгрупп), если необходимо,

- vi) учёт всех субъектов и образцов, использованных в исследовании, с описанием того, как учитывались при анализе недостающие данные или отклонения - например, образцы, не прошедшие предварительную проверку, некорректные результаты.
- g) обсуждение результатов исследования и общие выводы. Выводы должны включать:
 - 1) критическую оценку результатов исследования с задачей определить, были ли достигнуты цели исследования;
 - 2) результаты оценки безопасности или производительности и любые другие конечные состояния;
 - 3) любые особые преимущества или особые меры предосторожности, необходимые для отдельных субъектов или групп, считающихся подверженными риску;
 - 4) любые сведения, имеющие значение для проведения будущих клинических исследований;
 - 5) любые ограничения клинического исследования.
- h) список сокращений, а также определения специализированных или не общепринятых терминов;
- i) раздел об этических соображениях, который должен включать:
 - 1) подтверждение того, что протокол клинического исследования и любые его редакции были рассмотрены этическим комитетом (при необходимости);
 - 2) список всех этических комитетов, с которыми проводились консультации по вопросам клинического исследования.
- j) обзор административной структуры, который должен включать:
 - 1) краткое описание организации, проводящей клиническое исследование;
 - 2) список исследователей, включая их принадлежность к какой-либо организации, и указание на потенциально возможный конфликт интересов;
 - 3) имена и полные контактные данные любых третьих лиц, которые были непосредственно вовлечены в проведение исследования.

Если применимо, отчет о клиническом исследовании должен быть официально предоставлен всем руководителям клинических испытаний для рассмотрения и предъявления замечаний.

Поощряется публикация результатов клинического исследования для того, чтобы они служили основой для будущих исследований и были полезны для оказания медицинской помощи.

ПРИМЕЧАНИЕ Дополнительные требования к содержанию отчета о некоторых видах клинических исследований приведены в [Приложении D](#).

8.3 Хранение документации

Спонсор и руководитель клинических испытаний должны быть осведомлены о нормативных требованиях к ведению документации клинического исследования. Они должны принимать меры для предотвращения случайного или преждевременного уничтожения этой документации. Руководитель клинических испытаний или спонсор может поручить хранение записей другому лицу/стороне и отразить данное поручение в документации исследовательского центра или учреждения, к которому принадлежит спонсор.

Если отсутствуют нормативные требования, спонсор должен вести документацию в соответствии с требованиями к ведению документации соответствующей системы

менеджмента качества (например, ИСО 13485).

8.4 Приостановка или досрочное завершение клинического исследования

Спонсор может приостановить или досрочно прекратить клиническое исследование либо в отдельном исследовательском центре, либо полностью по существенным и документально подтвержденным причинам. Все задействованные в нём

ИСО 20916:2019(Е)

исследователи должны быть проинформированы соответствующим образом, а когда исследование будет прекращено, должна быть осуществлена деятельность по завершению исследования.

ПРИМЕЧАНИЕ Уведомление и срок, в которое оно должно быть осуществлено, могут быть предметом требований законодательства.

9 Аудит

Рекомендуется проводить аудит исследований медицинских изделий для IVD, особенно в случае более сложных исследований. Дальнейшая информация представлена в [Приложении I](#).

Приложен ие А (норматив ное)

Дополнительные общие требования к конкретным исследованиям

А.1 Введение

В дополнение к требованиям, изложенным в тексте настоящего документа, нижеприведенные требования применяются к любому клиническому исследованию,

- a) которое является интервенционным клиническим исследованием
- b) в которых сбор образцов проводится главным образом для проведения клинического исследования, и когда процедуры сбора образцов создают дополнительные риски для субъекта
- c) проведение которого сопряжено с дополнительными рисками для субъектов исследования.

А.2 Одобрение этического комитета

Для исследований, описанных в пункте [А.1](#), анализирующих медицинские изделия для IVD, должно быть получено одобрение этического комитета. Требования об исходном постоянном взаимодействии с этическим комитетом излагаются в [Приложении Е](#).

А.3 Информированное согласие

Требования к получению информированного согласия должны быть установлены в соответствии с положениями [Приложения F](#).

А.4 Учёт субъектов

Все субъекты, вовлечённые в клиническое исследование (включая тех, кто был исключен из клинического исследования или стал недоступен для последующего наблюдения), должны быть учтены и упомянуты в документации.

Если субъект исключается из клинического исследования, причина (причины) этого должна быть зафиксирована. Если такое изъятие происходит из-за проблем, связанных с безопасностью или характеристиками исследуемого медицинского изделия для IVD, исследователь должен запросить у субъекта разрешение на наблюдение за ним вне рамок клинического исследования, если применимо. (Требования к отчетности по неблагоприятным событиям см. в [Приложении G](#).)

А.5 Индивидуальная регистрационная карта

Индивидуальные регистрационные карты должны быть разработаны для сбора данных по каждому зарегистрированному субъекту/образцу в соответствии с требованиями протоколом клинического исследования. В индивидуальную регистрационную карту должна быть включена информация о каждом субъекте/образце в начале и в ходе клинического исследования, использовании исследуемого медицинского изделия для IVD и любая другая

релевантная информация.

Если возникает необходимость внесения правок в протокол клинического исследования, спонсор изучает индивидуальную регистрационную карту, чтобы определить, необходимо ли вносить правки и в неё.

А.6 Приостановка или завершение клинического исследования

А.6.1 Процедура приостановки/завершения

Руководитель клинических испытаний, этический комитет или регулирующий орган могут приостановить или преждевременно прекратить клиническое исследование в исследовательских центрах, входящих в зону их ответственности.

Если в процессе клинического исследования возникает подозрение, что существует недопустимый риск для субъектов, спонсор приостанавливает клиническое исследование для проведения оценки риска. Спонсор должен прекратить клиническое исследование, если будет подтвержден недопустимый риск.

Спонсор должен рассмотреть возможность прекращения или приостановления участия в клиническом исследовании конкретного исследовательского центра или исследователя, если мониторинг или аудит выявляют серьезные или повторяющиеся отклонения со стороны исследователя.

В случае приостановления или досрочного прекращения исследования, сторона, принявшее решение о прекращении, обосновывает его в письменной форме и незамедлительно информирует об этом другие стороны, с которыми она напрямую взаимодействует. Руководитель клинических испытаний и спонсор должны информировать друг друга о любом взаимодействии либо с этическим комитетом или регулирующим органом.

ПРИМЕЧАНИЕ Обычно взаимодействие происходит между спонсором и руководителем клинических испытаний, спонсором и этическим комитетом, а также между спонсором и регулирующим органом.

Если по какой-либо причине спонсор приостанавливает или досрочно прекращает клиническое исследование в отдельном исследовательском центре, спонсор должен проследить за тем, чтобы руководитель клинических испытаний или сам спонсор уведомил этический комитет. Если приостановление или досрочное прекращение деятельности было сделано в интересах безопасности, спонсор должен проинформировать об этом всех других руководителей клинических испытаний.

В случае приостановления или досрочного прекращения

- a) спонсор по-прежнему должен нести ответственность за обеспечение выполнения обязательств, вытекающих из требований протокола клинического исследования и существующих соглашений по наблюдению за субъектами, включенными в клиническое исследование,
- b) руководитель клинических испытаний или уполномоченное им лицо должны незамедлительно уведомить об этом субъектов, вовлеченных в исследование, в своем исследовательском центре, если применимо.

ПРИМЕЧАНИЕ Метод и сроки взаимодействия такого рода будут зависеть от обстоятельств и выявленных рисков.

Все действия, перечисленные в [8.1](#), также должны быть произведены.

А.6.2 Процедура возобновления клинического исследования после временной приостановки

Если спонсор производит анализ причины (причин) приостановки, осуществляет необходимые корректирующие действия и принимает решение о возобновлении исследования, он информирует соответствующие стороны об этом обоснованном решении и предоставляет соответствующие данные, обосновывающие его.

ПРИМЕЧАНИЕ Обычно взаимодействие происходит между спонсором и руководителем клинических испытаний, спонсором и этическим комитетом, а также между спонсором и регулирующим органом.

Если субъекты были проинформированы о приостановлении, руководитель клинических испытаний или уполномоченное им лицо информирует их об обосновании

возобновления исследования.

Спонсор должен незамедлительно сообщать о любом отклонении от протокола клинического исследования, которое затрагивает права, безопасность или благополучие субъекта или научную целостность клинического исследования, включая отклонения, происходящие в чрезвычайных обстоятельствах.

A.7 Медицинское обслуживание субъектов

В протоколе клинического исследования должно быть конкретно указано, будет ли субъектам после завершения клинического исследования оказана какая-либо медицинская помощь.

Руководитель клинических испытаний должен:

- a) обеспечить соответствующую медицинскую помощь субъекту во время и после участия субъекта в клиническом исследовании в случае неблагоприятных событий, описанных в информированном согласии,
- b) сообщить субъекту о характере и возможной причине возникновения любых неблагоприятных событий,
- c) предоставлять субъекту необходимые инструкции по правильному использованию, обращению, хранению и возврату исследуемого медицинского изделия для IVD, если оно используется или эксплуатируется субъектом,
- d) информировать субъекта о выявлении любых новых значимых факторов в ходе клинического исследования, включая возможную необходимость в дополнительной медицинской помощи,
- e) предоставить субъекту четко определенные процедуры действий в возможных чрезвычайных ситуациях, связанных с клиническим исследованием, и принять меры для возможности оказания неотложной медицинской помощи, включая процедуры восстановления информации в клинических исследованиях, проводимых с использованием слепого метода/маскирования при возникновении необходимости,
- f) обеспечить, чтобы клинические записи четко указывали на участие субъекта в конкретном клиническом исследовании,
- g) если применимо, предоставить субъектам, включенным в клиническое исследование, некоторые виды документации, в которых зафиксировано их участие в клиническом исследовании, а также информацию об идентификации и мерах сопутствующей терапии (должны быть указаны контактный адрес и номера телефонов),
- h) проинформировать, с согласия субъекта, личного врача субъекта о его участии в клиническом исследовании,
- i) приложить все разумные усилия, чтобы при полном соблюдении прав субъекта установить причину (причины) его преждевременного выхода из клинического исследования.

A.8 Компенсация

Компенсация субъектам расходов, связанных с участием в клиническом исследовании (например, транспортных расходов), может быть целесообразной, но сумма компенсации не должна быть настолько большой, чтобы ненадлежащим образом поощрять их участие.

Условия компенсации и возмещения ущерба должны быть указаны в информированном согласии, если применимо.

Должно быть предусмотрено оказание дополнительной медицинской помощи субъектам, пострадавшим от неблагоприятного события в результате участия в клиническом исследовании, в соответствии с информированным согласием или условиями страховки субъекта.

ПРИМЕЧАНИЕ Предусмотрение таких мер могут регулировать государственные нормативы.

A.9 Уязвимые популяции

Клинические исследования должны быть проводиться для того, чтобы решить проблемы со здоровьем, возникающие у уязвимых популяций, и обеспечить возможность получения ими прямой пользы для здоровья.

Приложение В (нормативное)

Протокол клинического исследования

В.1 Общие положения

В настоящем приложении указываются требования к содержанию протокола клинического исследования, в дополнение к требованиям, изложенным в пункте 5.5, для исследований, описанных в пункте А.1. Содержание протокола подобного клинического исследования и любые последующие его редакции должны включать все вопросы, перечисленные в настоящем приложении, вместе с описанием каждого вопроса, если он не очевиден.

В.2 Идентификация и описание исследуемого медицинского изделия для IVD

В дополнение к требованиям пункта 5.5.3.7 необходимо указать наименование и адрес изготовителя исследуемого медицинского изделия для IVD.

В.3 Информация, идентифицирующая протокол клинического исследования

Номер версии/издания и ссылочный номер указывается на каждой странице протокола клинического исследования.

В.4 Спонсор

Адрес спонсора клинического исследования.

ПРИМЕЧАНИЕ Если спонсор не является резидентом страны (стран), в которой будет проводиться клиническое исследование, то имя и адрес его представителя в этой стране (странах) могут потребоваться в соответствии с национальными или региональными нормативными актами.

В.5 Руководитель клинических испытаний и исследовательский центр (центры)

- a) Имя, адрес и должность руководителя (руководителей) клинических испытаний.
- b) Название и адрес исследовательского центра (центров), в котором будет проводиться клиническое исследование.
- c) Названия и адреса других учреждений, имеющих отношение к проведению клинического исследования.

Спонсор должен вести обновляемый список руководителей клинических испытаний, клинических центров и учреждений. Этот список можно вести отдельно от протокола клинического исследования. Окончательный список должен быть представлен вместе с отчетом о клиническом исследовании.

В.6 Обобщённый обзор клинического исследования

Обзор клинического исследования должен включать соответствующую информацию, касающуюся, если применимо, наблюдения за субъектами, от которых взяты образцы.

В.7 Риски и преимущества исследуемого медицинского изделия для IVD и клинического исследования

а) Ожидаемые неблагоприятные воздействия изделия.

- b) Ожидаемые неблагоприятные воздействия изделия, связанные с исследованием, а не непосредственно с медицинским изделием для IVD, например, возникающие во время сбора образцов.
- c) Остаточные риски, связанные с данным исследованием, определены в отчете об анализе рисков.
- d) Меры, которые будут предприняты для контроля рисков или сведения их к минимуму.
- e) Обоснование соотношения риска и выгоды.

В.8 Разработка клинического исследования

В.8.1 Общие положения

- a) Обоснование необходимости разработки интервенционного исследования или необходимости использования образцов, собранных специально для исследования, что создаёт дополнительные риски для субъекта.
- b) Обоснование выбора типа и метода проведения планируемого клинического исследования с учётом предусмотренного применения исследуемого медицинского изделия для IVD.
- c) Описание мер, которые должны быть приняты во избежание смещения (соображения о возникновении смещения, например, из-за выбора популяции, протокола испытаний, эталонной процедуры измерения; метода интерпретации и анализа), в том числе, когда это если применимо, рандомизации и слепого метода/маскирования.

В.8.2 Исследуемое медицинское изделие для IVD и компаратор (компараторы)

Обоснование выбора компаратора (компараторов).

В.8.3 Образцы и, когда это применимо, субъекты, от которых они взяты

- a) Метод сбора образцов.
- b) Критерии включения субъектов, от которых берутся образцы.
- c) Критерии невключения субъектов, от которых берутся образцы.
- d) Критерии и процедуры исключения субъекта или приостановки работы с ним.
- e) Общая ожидаемая продолжительность клинического исследования.
- f) Если применимо, ожидаемая продолжительность участия каждого субъекта.
- g) Необходимое для проведения клинического исследования количество образцов, которое нужно собрать, и количество субъектов, от которых они должны быть взяты, .
- h) Если применимо, расчетное время, необходимое для обеспечения этого количества (т. е. срок включения в исследование).
- i) Хранение образцов, их обработка, транспортировка и утилизация.

В.8.4 Процедуры

Описание всех связанных с исследованием процедур, которые субъекты будут проходить во время клинического исследования.

В.8.5 План мониторинга

Детальный план мониторинга клинического исследования, которому необходимо следовать, включая доступ к исходным данным и необходимую степень верификации исходных данных.

ПРИМЕЧАНИЕ Возможно представить подробный план мероприятий по мониторингу отдельно от

протокола клинического исследования.

В.8.6 Управление данными

Детальный план управления данными клинического исследования, которому необходимо следовать, включая доступ к исходным данным и необходимую степень верификации исходных данных.

В.8.7 Статистические аспекты

Описание и обоснование

- a) ожидаемого процента пациентов, исключённых из исследования, если применимо;
- b) критериев прекращения клинического исследования по причинам, обусловленным статистическими данными, если применимо;
- c) определения подгрупп для проведения анализа;
- d) обработки данных, включая данные о выходе и исключении из исследования.

ПРИМЕЧАНИЕ Для первичных клинических исследований - например, клинических исследований возможности практической реализации - могут быть необходимы особые обоснования и размер выборки (выборок).

В.8.8 Отклонения от протокола клинического исследования

Описание и обоснование

- a) процедур отчёта о любых отклонениях от первоначальных статистических расчётов;
- b) контактные данные для срочных сообщений о серьезных неблагоприятных событиях и серьёзном неблагоприятном воздействии изделия;
- c) порядок уведомления и его сроки.

В.8.9 Учёт исследуемых медицинских изделий для IVD

Дополнительные требования отсутствуют.

В.8.10 Страхование

Заявление о типе страхования, которое должно быть предоставлено субъектам, если применимо.

В.8.11 Неблагоприятные события, неблагоприятное воздействие изделия и недостатки изделия

В исследованиях, в которых применимы требования этого положения, как субъект, так и пользователь/обслуживающее лицо могут подвергаться воздействию неблагоприятных событий.

- a) описание неблагоприятных событий и неблагоприятных воздействий изделия;
- b) описание недостатков устройства;
- c) описание серьёзных неблагоприятных событий и серьёзных неблагоприятных воздействий изделия, а также, если применимо, непредвиденных серьёзных неблагоприятных воздействий изделия;
- d) перечень прогнозируемых неблагоприятных событий и предвиденных неблагоприятных воздействий изделия, а также вероятная причина их возникновения, пути недопущения их негативных последствий или действий в случае их возникновения;
- e) срок, в течение которого руководитель клинических испытаний должен фиксировать все неблагоприятные события и недостатки устройства и сообщать о них спонсору;
- f) детали процесса фиксирования исследователем неблагоприятных событий и отчёта по ним (дата возникновения неблагоприятного события, связанные с

ним действия, итог его возникновения, оценка как серьезности, так и связи с исследуемым медицинским изделием для IVD);

Для интервенционных исследований должны быть четко определены подробности, которые следует включить в отчет о неблагоприятных событиях (например, в отчет производителю медицинского изделия для IVD и фармацевтическому предприятию).

- g) подробное описание процесса оценки недостатков изделия и отчетности по ним;
- h) контактные данные для срочных сообщений о серьезных неблагоприятных событиях и серьезном неблагоприятном воздействии изделия.

В.8.12 Уязвимая популяция

- a) Описание уязвимой популяции, если применимо.
- b) Обоснование включения в исследование уязвимой популяции, если применимо.
- c) Описание ответственности этического комитета по данному вопросу.
- d) Описание того, будет ли какая-либо медицинская или иная помощь (например, предоставление транспорта, консультирование и т.д.) будет оказана субъектам после завершения клинического исследования, и какая.

В.8.13 Приостановка или досрочное завершение клинического исследования

- a) Критерии и механизмы приостановки или преждевременного прекращения клинического исследования полностью или в одном или нескольких исследовательских центрах.
- b) Критерии доступа к деталям исследования, скрываемым в рамках использования слепого метода/маскирования, и раскрытия этих деталей в случае приостановления или преждевременного прекращения клинического исследования, в котором используется слепой метод/маскирование.
- c) Подробные сведения о требованиях, которые необходимо соблюсти для восстановления работы над приостановленным исследованием, и процессе восстановления.
- d) Требования по уведомлению субъектов, если применимо.

В.8.14 Политика в отношении публикации и предоставления информации

Заявление, в котором указываются условия, при которых результаты клинического исследования будут предложены к публикации.

ПРИМЕЧАНИЕ Если планируется публикация результатов, может потребоваться внесение клинического исследования в общедоступную базу данных.

В.8.15 Библиография

Список библиографических ссылок, относящихся к клиническому исследованию, если применимо.

Приложен ие С (норматив ное)

Брошюра исследователя

С.1 Введение

С.1.1 Общие положения

В настоящем приложении указываются требования к содержанию брошюры исследователя для исследований, описанных в разделе А.1. В брошюру исследователя следует включить информацию, имеющую отношение к клиническому исследованию in vitro. Брошюра исследователя включает в себя результаты исследований продукта и регулярно обновляется.

Если информация, которую требуется указывать в брошюре исследователя, содержится в другой документации (например, в протоколе клинического исследования или инструкции по применению), ссылки на такие документы, предоставляющиеся по запросу, должны быть приведены в брошюре следователя.

Брошюре исследователя должна охватывать, как минимум, все вопросы, перечисленные в настоящем приложении.

С.1.2 Идентификация брошюры следователя

- a) Название исследуемого медицинского изделия для IVD
- b) Ссылочный номер документа, если таковой имеется.
- c) Версия или дата брошюры исследователя.
- d) Заявление о конфиденциальности, если применимо.
- e) Краткое изложение перечня изменений в случае производства редакций, если применимо.
- f) Номер версии/выпуска и ссылочный номер, если таковой имеется; номер страницы и общее количество страниц на каждой странице брошюры следователя.

С.1.3 Спонсор

- a) Имя и адрес спонсора исследования медицинского изделия для IVD.
- b) Имя и адрес законного представителя или контактного лица, если применимо.

С.2 Информация о исследуемом медицинском изделии для IVD

- a) Обзор литературы и заключений, подтверждающих обоснование конструкции и предусмотренное применение исследуемого медицинского изделия для IVD.
- b) Заявление о нормативной классификации исследуемого медицинского изделия для IVD, если необходимо.
- c) Общее описание исследуемого медицинского изделия для IVD и его частей.

- d) описание предусмотренного применения исследуемого медицинского изделия для IVD, а также вспомогательная научная литература.
- e) Инструкции производителя по установке и использованию исследуемого медицинского изделия для IVD, включая любые требования к хранению и обращению, которые необходимо соблюдать, указания по подготовке к использованию, мерам безопасности

или проверки характеристик перед ним, а также любые меры предосторожности после использования (например, утилизация, обеззараживание), если уместно.

- f) Описание предусмотренных клинических характеристик, если применимо.

C.3 Аналитическое исследование

Обзор проведенного аналитического исследования медицинского изделия для IVD, а также оценка результатов такого исследования, обосновывающая его использование в клиническом исследовании.

C.4 Данные о имеющихся клинических характеристиках

- a) Обзор предшествующего релевантного клинического опыта работы с исследуемым медицинским изделием для IVD и с медицинскими изделиями IVD, имеющими сходные характеристики, включая те, что задействованы при других видах предусмотренного применения исследуемого медицинского изделия для IVD.
- b) Анализ неблагоприятного воздействия изделия и история всех модификаций или запросов производителя на возврат изделия.

C.5 Менеджмент риска

- a) Обзор анализа рисков, связанных с медицинским изделием для IVD, включая указание остаточных рисков.
- b) Результат оценки риска (диаграмма анализа рисков).
- c) Ожидаемые риски, предупреждающие признаки, опасности и т.д., связанные с исследуемым медицинским изделием для IVD.
- d) План доведения результатов до сведения практикующих врачей или учреждений общественного здравоохранения в случаях, когда результат можно оперативно применить в сфере общественного здравоохранения (например, в случае распространения инфекционного заболевания).

ПРИМЕЧАНИЕ См. руководство по оценке и менеджменту риска в ИСО 14971 и ИСО/TR 24971.

C.6 Нормативные и другие ссылки

- a) Перечень международных стандартов, которые соблюдаются полностью или частично, если таковые имеются.
- b) Заявление о соответствии государственным нормативам, если применимо.
- c) Список литературы, если уместно.

Приложение D (нормативное)

Отчёт о клиническом исследовании

D.1 Общие положения

В настоящем приложении указываются требования к содержанию отчёта о клиническом исследовании, в дополнение к требованиям, изложенным в [пункте 8.2](#), для исследований, описанных в [пункте A.1](#). В отчёте о клиническом исследовании следует отразить разработку, этапы выполнения, статистическую оценку и результаты клинического исследования.

Приведенный здесь формат может использоваться для докладов о ходе работ, оперативных, годовых или окончательных отчетов, если такие отчеты необходимы.

D.2 Страница для подписей

Спонсора и координатора исследования можно попросить предоставить свои подписи, свидетельствующие об их согласии с содержанием отчета о клиническом исследовании. Если координатор исследования не назначен, то должна быть получена подпись руководителя (руководителей) клинических испытаний

D.3 Титульная страница

На титульном листе следует указать имя и контактные данные спонсора или представителя спонсора.

D.4 Оглавление

В оглавление следует включить перечень приложений и их расположение.

D.5 Обзор

Обзор должен включать:

- a) название клинического исследования;
- b) введение;
- c) цель клинического исследования;
- d) описание популяции, включённой в клиническое исследование;
- e) количество исследовательских центров;
- f) используемый статистический метод;
- g) критерии принятия исследования;
- h) результаты клинического исследования;
- i) заключение;

- j) дата начала клинического исследования;
- к) дата завершения клинического исследования или дата преждевременного прекращения, если клиническое исследование прерывается в процессе.

D.6 Введение

Во введении следует привести краткое описание связи клинического исследования и разработки исследуемого медицинского изделия для IVD, а также важнейшие параметры клинического исследования (например, цели и гипотезы, целевая популяция, лечение и продолжительность наблюдения), связанные с разработкой.

Следует определить или описать руководства или стандарты, которые принимались во внимание при разработке протокола клинического исследования, а также любые другие соглашения или итоги совещаний спонсора и регулирующих органов, имеющие отношение к конкретному клиническому исследованию.

D.7 Исследуемое медицинское изделие для IVD и методы

D.7.1 Описание исследуемого медицинского изделия для IVD

В описание исследуемого медицинского изделия для IVD следует включить:

- a) ранее использовавшиеся виды предусмотренного применения, если уместно;
- b) любые изменения в медицинском изделии для IVD, внесённые во время клинического исследования
 - 1) исходные материалы,
 - 2) программное обеспечение,
 - 3) компоненты,
 - 4) срок хранения,
 - 5) условия хранения,
 - 6) инструкции по применению
 - 7) другие изменения.

ПРИМЕЧАНИЕ Любое упомянутое выше изменение может оказаться критическим - повлиять на характеристики устройства, что делает исследование невалидным.

D.7.2 Протокол клинического исследования

Дополнительные требования, помимо описанных в [Пункте 5](#), отсутствуют.

D.8 Результаты

В отчёт о результатах следует включить:

- a) список клинических характеристик;
- b) детали включения в исследование каждой клинической базы;
- c) полученная квалификация обслуживающих лиц, работающих в исследовательском центре, полученная, если применимо или требуется в соответствии с протоколом;
- d) анализ, который включает в себя:
 - 1) обзор всех неблагоприятных событий и неблагоприятных воздействий изделия, в том числе степень тяжести, потребовавшиеся корректирующие действие, итог и соответствующее решение руководителя клинических испытаний относительно связи с исследуемыми или применимыми медицинскими изделиями для IVD;

ИСО 20916:2019(E)

- 2) учёт всех образцов, с описанием того, как учитывались при анализе недостающие данные или отклонения, в том числе невалидные, сомнительные и другие недостающие результаты, например, которые должны были быть получены от субъектов:
 - i) непрохождение предварительных испытаний;
 - ii) недоступность для последующего наблюдения;
 - iii) изъятие или отказ от использования в клиническом исследовании с указанием причины;
- 3) оценка рисков и выгод.

D.9 Обсуждение и общие выводы

В выводы следует включить обсуждение клинической значимости и важности полученных результатов с учётом других имеющихся данных.

D.10 Сокращения и определения

Дополнительные требования отсутствуют.

D.11 Этика

Дополнительные требования отсутствуют.

D.12 Исследователи и административная структура клинического исследования

В обзор административной структуры следует включить имена и адреса спонсоров или представителей спонсоров.

D.13 Приложения к отчёту

Приложения к докладу могут включать следующую информацию:

- a) протокол клинического исследования, включая редакции;
- b) инструкции по применению, в том числе используемые для контрольного измерения или сравнений;
- c) список руководителей клинических испытаний и соответствующих исследовательских центров, проводящих клиническое исследование, в том числе сведения об их квалификации или копия их профессиональной биографии;
- d) список имен и полных контактных данных любых третьих сторон (например, ведущих лабораторий, контрактно-исследовательских организации, консультантов или других лиц), которые внесли свой вклад в проведение клинического исследования;
- e) список мониторов;
- f) все релевантные наборы данных, представленные в виде таблиц, в том числе:
 - 1) данные об отклонениях от протокола клинического исследования, которые могли бы затронуть права, безопасность или благополучие субъекта или повлиять на научную целостность клинического исследования,
 - 2) все неблагоприятные события, неблагоприятное воздействие изделия и недостатки изделия
 - 3) данные об исключении из исследования или приостановке работы.

Приложение Е (нормативное)

Взаимодействие с этическим комитетом

Е.1 Введение

В настоящем приложении указываются требования к взаимодействию с этическим комитетом в отношении исследований, описанных в пункте А.1, в дополнение к требованиям, изложенным в пункте 4.4 основной части. Эти требования могут также применяться к другим исследованиям, если для этих клинических исследований и/или клинических баз в соответствии с государственными или региональными нормативными документами требуется одобрение этическим комитетом.

Е.2 Исходная заявка в этический комитет

Как минимум, в этический комитет должна быть представлена следующая информация и любые её редакции:

- a) протокол клинического исследования;
- b) брошюра следователя или заменяющая её документация;
- c) форма информированного согласия и любая другая информация, предоставляемая субъектам на их родном языке, и её перевод;
- d) описание процедуры подбора субъектов, если уместно, и рекламных материалов для них, если таковые имеются, на их родном языке, и их перевод;
- e) копия профессиональной биографии руководителя (руководителей) клинических испытаний, контролируемых этическим комитетом.

В зависимости от схемы клинического исследования и государственных или региональных требований, в этический комитет, возможно, также потребуются предоставить:

- f) документы, связанные с выплатами и компенсациями субъектам;
- g) сведения о планируемом вознаграждении учреждения или руководителя клинических испытаний;
- h) документация, подтверждающая любой конфликт интересов исследователя, в том числе по финансовым причинам, в соответствии с государственными нормативами;
- i) подтверждение страхования клинического исследования.

Е.3 Информация, которую следует получить от этического комитета

Перед началом клинического исследования спонсор должен получить документ об одобрении/положительным отзыве этического комитета с указанием документов и их редакций, на которых основывалось это заключение.

ПРИМЕЧАНИЕ Спонсор может запросить у этического комитета по этике данные по голосованию по вопросу данного клинического исследования, чтобы документально подтвердить, что сотрудники

исследовательского центра в голосовании не участвовали.

Е.4 Продолжение взаимодействия с этическим комитетом

Этическому комитету должна быть предоставлена следующая информация, если это требуется государственными нормативами, этическим комитетом или в соответствии с протоколом клинического исследования, в зависимости от того, какие из требований более строгие:

- a) информация о серьёзных неблагоприятных событиях;
- b) запросы на отступления и сообщения об отступлениях, независимо от того, влияет ли отступление на права, безопасность и благополучие субъектов или на научную целостность клинического исследования;
- c) отчеты о ходе работы, включая сведения об обеспечении безопасности и отступлениях;
- d) редакция любых документов, одобренные этическим комитетом ранее;

ПРИМЕЧАНИЕ Если изменения незначительны (например, незначительные материально-технические или административные изменения, смена монитора (мониторов), телефонных номеров, продление страховки) и не затрагивают права, безопасность и благополучие людей или не связанных с целями или конечными состояниями клинического исследования, может быть достаточно просто уведомить этический комитет и, если применимо, регулирующие органы.

- e) когда это применимо, уведомления о приостановлении или досрочном прекращении исследования;
- f) если применимо, обоснование и запрос на возобновление клинического исследования после приостановления работы;
- g) отчёт о клиническом исследовании или его краткое содержание.

Е.5 Информация, которую необходимо запрашивать у этического комитета постоянно

Как минимум, перед осуществлением несогласованных ранее действий, в рамках клинического исследования, от этического комитета должно быть получено в письменном виде:

- a) одобрение/положительное заключение по редакциям, в соответствии с пунктом Е.4 d);
- b) одобрение запроса на отступление, которое может затронуть права, безопасность и благополучие субъекта, а также повлиять на научную целостность клинического исследования, в соответствии с пунктом Е.4 b);
- c) одобрение возобновления приостановленного ранее клинического исследования в соответствии с пунктом Е.4 f), если применимо.

Приложение F (нормативное)

Информированное согласие

F.1 Общие положения

Для проведения исследований, описанных в пункте A.1, требуется информированное согласие. Процесс получения информированного согласия должен быть отражён в документации. Получение информированного согласия от субъекта должно произойти и быть отражено в документации до осуществления с субъектом или взятым от него образцом какой-либо процедуры в рамках клинического исследования, за исключением особых обстоятельств, описанных в F.3.

Для отражения в документации наличия информированного согласия субъекту предоставляется информация (например, в виде формы или в электронном виде) (см. F.4) и форма для подписания информированного согласия (см. F.5). Могло бы быть произведено отражение наличия информированного согласия в электронной документации: подтверждение согласия в электронном виде и его дата, которая может быть представлена в виде временной метки, сохраняются в электронной базе данных.

F.2 Процесс получения информированного согласия

В протоколе клинического исследования должно быть приведено общее описание процесса получения информированного согласия, в ходе которого:

- a) удостоверяется, что руководитель клинических испытаний или уполномоченное им лицо получает информированные согласия,
- b) если для получения информированного согласия назначается уполномоченное лицо, от руководителя клинических испытаний требуется обеспечение и отражение в документации его соответствующей подготовки
- c) освещаются все аспекты клинического исследования, которые могут повлиять на решение субъекта участвовать в течение всего клинического исследования,
- d) избегается любое принуждение субъекта, неоправданное злоупотребление влиянием на него или побуждение его к участию,
- e) не пренебрегается законными правами субъекта и не создаётся видимости пренебрежения ими,
- f) используется родной для субъекта язык, не перегруженный терминами и понятный ему,
- g) субъекту предоставляется достаточное времени для изучения и понимания содержания формы информированного согласия, а также для рассмотрения вопроса об участии в клиническом исследовании,
- h) оно собственноручно подписывается и датируется субъектом и руководителем клинических испытаний или уполномоченным лицом, ответственным за получение информированного согласия,
- i) субъекту предоставляется копия подписанной и датированной формы информированного согласия и любой другой информации в письменном виде,

- j) предоставляются контакты, по которым могут быть получены ответы на вопросы и замечания, которые могут возникнуть,
- к) описываются процедуры получения и наличия информированного согласия в особых обстоятельствах (см. F.3), когда субъект не имеет возможности предоставить его собственноручно,
- л) обеспечивается предоставление важной новой информации новым и действующим субъектам на протяжении всего клинического исследования.

Вышеуказанные требования должны применяться также к информированному согласию, полученному от законного представителя субъекта.

F3 Особые обстоятельства получения информированного согласия

F3.1 Общие положения

Применение положений, приведённых в пунктах [F.3.2](#) - [F.3.3](#), регулируется государственными нормативами.

F3.2 Субъект, интересы которого должны представлять законные представители

Информированное согласие могло бы быть дано законным представителем только в том случае, если субъект не может самостоятельно принять решение об участии в клиническом исследовании (например, младенец, ребенок, несовершеннолетний, тяжелобольной или находящийся в бессознательном состоянии субъект, психически больной человек, психически неполноценный человек). В таких случаях субъект также должен быть проинформирован об клиническом исследовании в пределах своей способности понимать.

F3.3 Субъект не может читать или писать

Если субъект или законный представитель не может читать или писать, информированное согласие должно быть получено в устной форме при свидетелях. В течение всего процесса должен присутствовать независимый свидетель. Письменная форма информированного согласия и любая другая информация должны быть прочитаны вслух и разъяснены потенциальному субъекту или его законному представителю; в любом случае физическое лицо должно подписать и лично датировать форму информированного согласия. Свидетель также подписывает и лично датирует форму информированного согласия, подтверждая то, что информация была точно донесена до субъекта и что информированное согласие было дано добровольно.

F4 Информация, которую необходимо предоставить субъекту

Вся информация, относящаяся к клиническому исследованию, должна быть предоставлена на родном для субъекта языке, не перегруженном терминами и понятном ему (или его законному представителю субъекта), и по крайней мере включать:

а) Описание и цель:

- 1) утверждение о том, что клиническое исследование проводится в научных целях;
- 2) цель клинического исследования;
- 3) ожидаемая продолжительность клинического исследования, а также степень вовлечённости и ответственность каждого субъекта в процессе клинического исследования;
- 4) описание исследуемого медицинского изделия для IVD и компаратора, если таковой имеется;
- 5) если в ходе интервенционного клинического исследования используется медицинское изделие для IVD, которое не продаётся в стране, в которой оно изучается, в форме информированного согласия должно быть указано, что к субъекту будет применяться исследуемое медицинское изделие для IVD (т.е. не лицензированное для широкого использования);
- 6) описание всех процедур, в которые вовлечён субъект, включая тип и количество берущихся от него образцов, а также метод сбора образцов;
- 7) экспериментальные (т.е. не лицензированные для коммерческого использования на территории, где проводится исследование) элементы клинического исследования (не связанные с медицинским изделием для IVD);
- 8) описание клинического исследования, включая деление на любые группы сравнения и способе отнесения к каждой группе, если применимо;
- 9) ожидаемое количество субъектов, участвующих в клиническом исследовании;

10) возможность использования этих образцов в будущих исследованиях;

11) инструкции по отзыву согласия субъекта, если он пожелает;

12) информация о том, будут ли результаты исследования будут предоставлены субъекту, и, если будут, то когда.

b) Возможные выгоды:

- 1) описание обоснованно ожидаемых выгод для субъекта (если не ожидается прямого терапевтического эффекта, это должно быть отмечено);
- 2) описание возможных выгод для других лиц.

c) Риски и неудобства для субъекта, а также, если применимо, для эмбриона, плода или грудного ребенка:

- 1) описание остаточных рисков, выявленных в результате анализа рисков;
- 2) описание рисков, связанных с клиническими процедурами, требуемыми протоколом клинического исследования;
- 3) риск ложных результатов (например, ложноположительных или ложноотрицательных) интервенционного клинического исследования, повлекших неадекватные решения по ведению пациентов;
- 4) описание рисков, связанных с процедурами взятия образцов;
- 5) заявление о том, что возможно возникновение непредвиденных рисков;
- 6) описание доставляемых неудобств.

d) Альтернативная процедура (процедуры):

Информация об альтернативных методах лечения или процедурах, которые могут быть доступны субъектам, а также об их потенциальных рисках и преимуществах.

e) Конфиденциальность:

- 1) заявление, подтверждающее, что участие субъекта является конфиденциальным;
- 2) заявление, подтверждающее, что записи, идентифицирующие субъекта, будут храниться конфиденциально, насколько это позволяет законодательство;
- 3) заявление, подтверждающее, что субъект понимает, что регулирующие органы, представители этического комитета и представители спонсора, задействованные в клиническом исследовании, будут иметь прямой доступ к медицинским записям;
- 4) заявление о том, что результаты клинического исследования могут быть опубликованы с условием нераскрытия личности субъекта.

ПРИМЕЧАНИЕ В соответствии с национальными или региональными нормативными актами могут возникать дополнительные требования, касающиеся защиты персональных данных.

f) Компенсация:

- 1) информация об источниках компенсации в случае травмы, возникшей из-за участия в клиническом исследовании;
- 2) информация о дополнительной медицинской помощи субъектам, пострадавшим от неблагоприятного события в процессе клинического исследования;
- 3) информация о финансовой компенсации участия, если применимо.

g) Предполагаемые расходы, если таковые имеются, которые понесёт субъект, участвуя в клиническом исследовании.

h) Информация о роли представителя спонсора в клиническом исследовании.

ИСО 20916:2019(Е)

- i) Контактные лица:
 - 1) к кому обращаться с вопросами о клиническом исследовании;
 - 2) к кому обращаться в случае получения травмы;
 - 3) к кому обращаться с вопросами о правах субъекта;
- j) Заявление о том, что до сведения субъекта должны быть доведены все новые сведения или основания для внесения каких-либо поправок в протокол клинического исследования, которые могут повлиять на дальнейшее участие субъекта.
- k) Информация о том, когда и при каких условиях будут сообщены результаты.
- l) Прекращение исследования:
 - 1) обстоятельства, в которых участие субъекта может быть прекращено руководителем клинических испытаний, если применимо;
 - 2) обстоятельства, при которых спонсор может приостановить или преждевременно прекратить клиническое исследование.

F.5 Подписание информированного согласия

Форма для подписания информированного согласия должна содержать:

- a) добровольное согласие на участие в клиническом исследовании и следование инструкциям исследователя;
- b) заявление о том, что отказ от участия или исключение из исследования не влечет за собой никакого наказания для субъекта (например, субъект не утратит право на получение медицинской помощи в соответствии со стандартами её оказания);
- c) заявление о том, что прекращение участия в любой момент не влечет за собой никакого наказания для субъекта;
- d) заявление о возможных последствиях исключения из исследования;
- e) подтверждение верности предоставленной информации и того, что на все вопросы субъекта были даны ответы;
- f) заявление, подтверждающее согласие субъекта или его законного представителя на использование персональных данных субъекта в целях проведения клинического исследования;
- g) заявление, подтверждающее, что субъект или его законный представитель согласен с тем, что представителям спонсора, контролирующим органам и представителям этического комитета по этике будет предоставлен прямой доступ к медицинским записям о субъекте.

F.6 Новая информация

Когда появляется новая информация (например, недавно выявленные риски, связанные с участием в исследовании), которая может существенно повлиять на здоровье субъекта в будущем и его потребность в медицинской помощи, эта информация должна быть доведена до сведения субъекта (субъектов) в письменной форме. При необходимости всем субъектам, интересы которых затрагиваются, должно быть предложено в письменной форме подтвердить то, что их информированное согласие действительно.

Приложен ие G (норматив ное)

Классификация неблагоприятных событий

G.1 Прямой и косвенный ущерб

Отказ или сбой в работе медицинского изделия для IVD может повлечь косвенный или прямой ущерб.

Косвенный ущерб возникает, когда некорректные результаты анализа, полученные с использованием медицинского изделия для IVD (например, ложноположительные, ложноотрицательные) приводят к неправильным врачебным решениям, что оказывает влияние на субъекта. В контексте клинического исследования это происходит, например, если в интервенционном исследовании некорректный результат анализа приводит к неправильному выделению групп лечения, что влечёт за собой ущерб.

Прямой ущерб возникает, если отказ или сбой в работе медицинского изделия для IVD является причиной травмы пользователя или другого лица. Кроме того, в контексте клинического исследования прямой вред может также возникать, если сбор дополнительных образцов, которые собираются главным образом для целей исследования, приводит к причинению ущерба субъекту.

G.2 Категории неблагоприятных событий

Все произошедшие неблагоприятные события должны быть отражены в промежуточном или окончательном отчёте о клиническом исследовании. Категории неблагоприятных событий см. в Таблице G.1.

Таблица G.1 — Категории неблагоприятных событий

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ	Не связанные с	Связанные с изделием	
	<i>Применимо к:</i> — — Интервенционным исследованиям — Прямой ущерб субъекту в процессе	<i>Применимо к:</i> — — Интервенционным исследованиям: неточный результат анализа приводит к косвенному ущербу для субъекта — Всем исследованиям: устройство наносит	
Не серьёзные	Неблагоприятное событие ^a	Неблагоприятное воздействие изделия	
Серьёзные	Серьёзное неблагоприятное событие ^b (3.44)	Серьёзное неблагоприятное воздействие изделия	
		Ожидаемые	Непредвиденные
		Ожидаемое серьёзное неблагоприятное воздействие	Непредвиденное серьёзное неблагоприятное воздействие
^a Включая все категории.			
^b Включая только категории серьёзных событий.			

G.3 Оценка безопасности и мониторинг

Спонсор несет ответственность за классификацию неблагоприятных событий и текущую оценку безопасности клинического исследования и должен:

- a) рассмотреть оценку всех неблагоприятных событий, проведенную исследователями, осуществить признание их факта и зафиксировать в письменной форме их серьезность и связь с исследуемым медицинским изделием для IVD;

ИСО 20916:2019(Е)

в случае отсутствия согласия между спонсором и руководителем (руководителями) клинических испытаний спонсор должен сообщить оба мнения заинтересованным сторонам, как это определено в пунктах с), d) и e) ниже,

- b) рассмотреть все недостатки изделия, а также и определить и зафиксировать в письменной форме возможность серьезного неблагоприятного воздействия изделия из-за них; в случае отсутствия согласия между спонсором и руководителем (руководителями) клинических испытаний спонсор должен сообщить оба мнения заинтересованным сторонам, как это определено в пунктах с), d) и e) ниже,
- c) убедиться, что руководитель (руководители) клинических испытаний сообщают этическому комитету, когда это требуется им или протоколом клинического исследования, обо всех серьезных неблагоприятных событиях и недостатках изделия, которые могут привести к серьезному неблагоприятному воздействию изделия,
- d) обеспечить, чтобы в течение требуемого периода времени регулирующие органы уведомлялись обо всех серьезных неблагоприятных событиях и недостатках изделий, которые могли бы привести к серьезному неблагоприятному воздействию изделия, если это требуется государственными нормативами или протоколом клинического исследования,
- e) если клиническое исследование проводится на базе нескольких исследовательских центров, проинформировать всех руководителей клинических испытаний во всех исследовательских центрах в письменной форме обо всех серьезных неблагоприятных событиях, о которых было сообщено спонсору, и обеспечить, чтобы о них был уведомлен этический комитет, если это требуется государственными нормативами, протоколом клинического исследования или этическим комитетом, в соответствии с наиболее строгими из их требований; эта информация должна быть направлена всем руководителям клинических испытаний в течение срока, установленного исходя из выявленного риска, определенного в отчете об анализе риска,
- f) обеспечить, чтобы существенная новая информация о клиническом исследовании была доведена до сведения этического комитета и регулирующих органов,
- g) определить, необходимо ли провести заново анализ риска в случае выявления серьезных неблагоприятных воздействий изделия и его недостатков, которые могут привести к серьезным неблагоприятным воздействиям изделия, определите, нуждается ли анализ риска в обновлении, и требуются ли корректирующие или профилактические действия.

G.4 Документация и отчетность о безопасности

Руководитель клинических испытаний должен:

- a) регистрировать каждое неблагоприятное событие и наблюдаемый недостаток изделия и оценку наличия связи между этим событием и медицинским изделием для IVD или процедурой взятия проб,
- b) сообщать спонсору незамедлительно, если нет причин для задержки, обо всех серьезных неблагоприятных событиях и недостатках изделия, которые могут привести к серьезному неблагоприятному воздействию изделия; затем ему должен незамедлительно быть послан подробный письменный отчет в соответствии с инструкциями протокола клинического исследования,
- c) убедиться, что этический комитет уведомлен, если это требуется им, государственными нормативами или протоколом клинического исследования, о серьезных неблагоприятных событиях и недостатках изделия, которые могут привести к серьезному неблагоприятному воздействию изделия,
- d) обеспечить уведомление регулирующих органов обо всех серьезных неблагоприятных событиях и недостатках изделий, которые могли бы привести к серьезному неблагоприятному воздействию изделия, если это требуется государственными нормативами, и предоставить спонсору по его просьбе любую дополнительную информацию, связанную с сообщением о конкретном событии, повлекшем угрозу безопасности.

На [Рисунках G.1](#) и [G.2](#) приведен алгоритм отнесения неблагоприятных событий и недостатков

изделий к различным категориям, формулировки шагов которого, однако, не предназначены для того, чтобы показать взаимосвязь этих категорий.

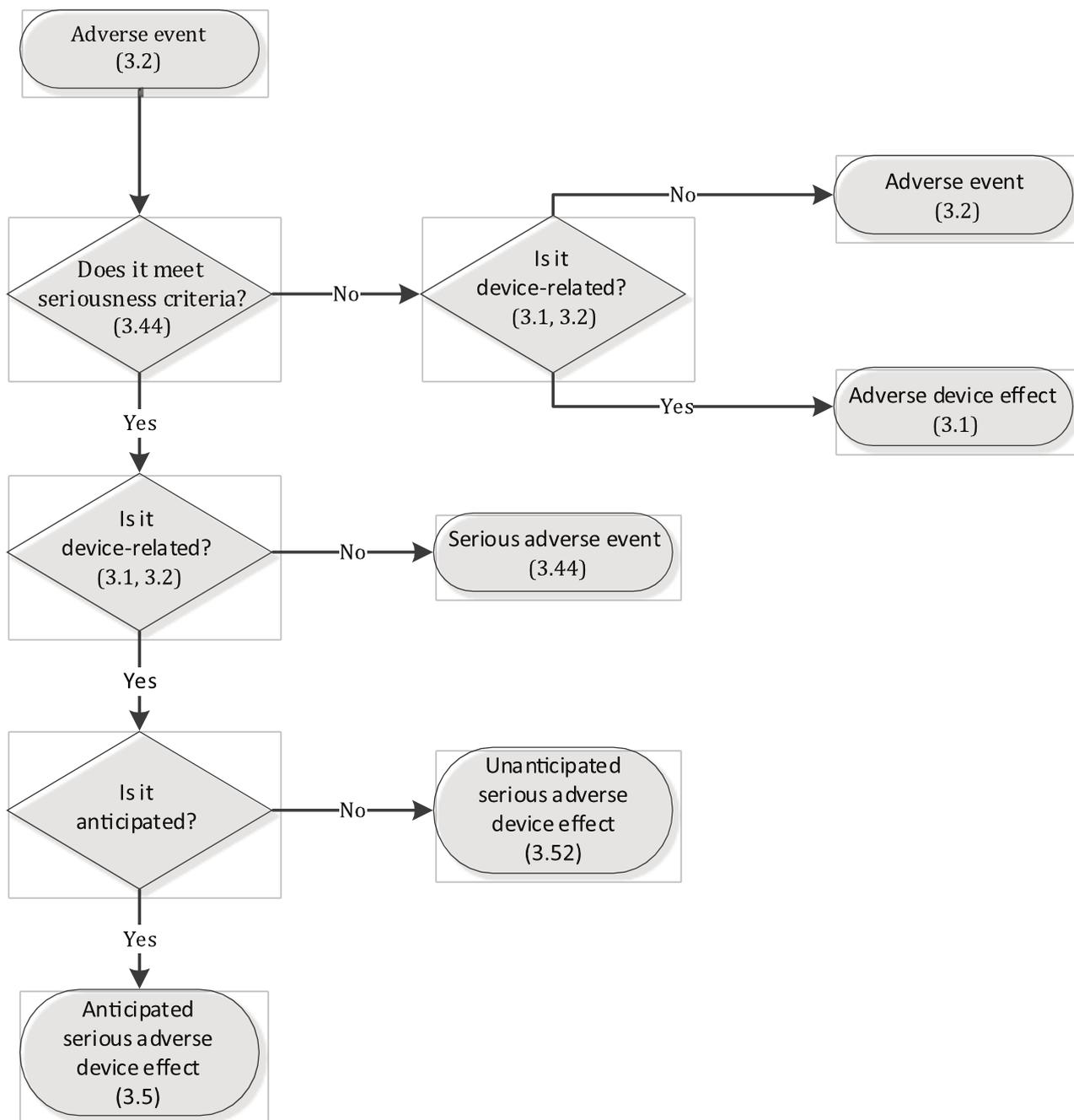


Рисунок G.1 — Алгоритм категоризации неблагоприятных событий

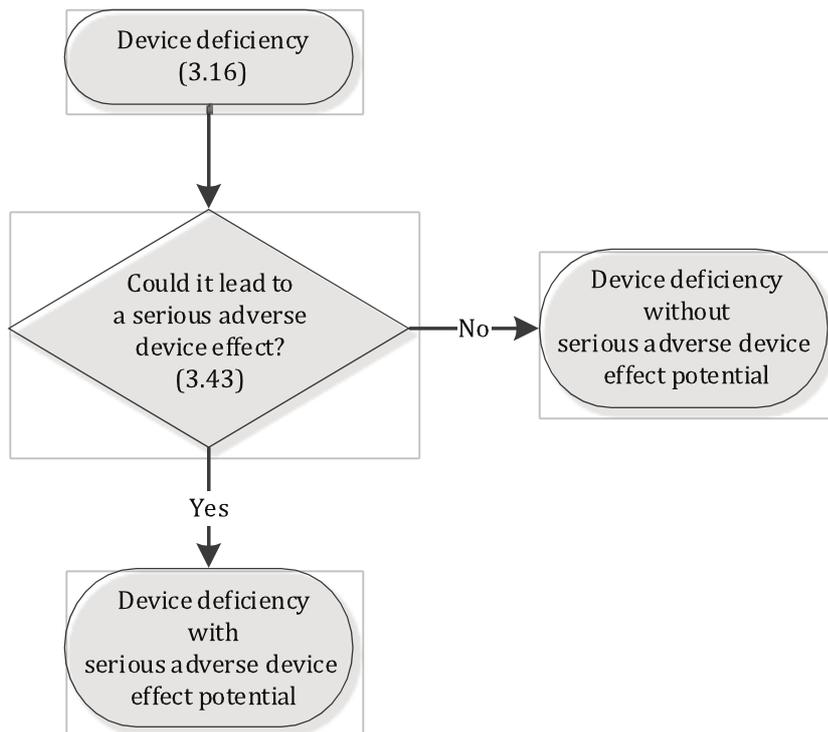


Рисунок G.2 — Алгоритм категоризации недостатков изделия

Приложение Н (информативное)

Надлежащая документация клинического исследования

Для того клинические исследования проводились надлежащим образом, в связи со спецификой медицинских изделий для IVD был разработан отдельный набор особой документации для них, помимо требуемой для других медицинских изделий [например, описанной в ИСО 14155:—1), Приложение Е].

В следующем списке приведены виды документации, которая может быть составлена для того, чтобы продемонстрировать надлежащий образ проведения клинического исследования. Перечисленные ниже особые документы не обязательно составлять для всех исследований, а также допустимо объединить информацию из нескольких документов в один.

Для любой документации, упомянутой в этом перечне, исходная документация должна храниться в течение всего периода проведения исследования.

В [Таблице Н.1](#) перечислена документация, предусмотренная для проведения различных видов исследований.

Как использовать [Таблицу Н.1](#):

- Свод требований А применяется к исследованиям с использованием остаточных образцов или образцов, взятых из хранения, либо к исследованиям, в которых образцы берутся главным образом для целей исследования и процедура взятия которых не создаёт никакого дополнительного риска для субъекта.
- Свод требований В относится к интервенционным исследованиям или исследованиям, в которых образцы берутся главным образом для целей исследования и процедура взятия которых создаёт дополнительный риск для субъекта.

Колонки “Свод релевантных требований А” и “Свод релевантных требований В” содержат ссылки на пункты этого документа, описывающие требования.

Таблица Н.1 — Надлежащая документация клинического исследования

№ п/п.	Документация	Цель или комментарий	Релевантны е	Релевантны е
Н.1	Уведомление этического комитета, взаимодействие с ним и его заключение/ одобрение	Подтверждает, что квалифицированный, независимый этический комитет рассмотрел клиническое исследование и контролирует его	4. 4. 5. .3.1 b) d 6. f) и g) 6. 7.1 7.2 c) 7.3. i)) 8. l1) 8.)	4. 4. 5. .3.1 b) d 6. f) п g) 6. р и 7.1 7.2 c) 7.3. i 8. l) 8.)) А. .1 А.6. В.8.11) Прил
Н.2	Сообщения о неблагоприятных событиях, неблагоприятном воздействии изделия и недостатках изделия	Содержит сведения о наличии неблагоприятных событий, неблагоприятного воздействия изделия и	4. c) G.	4. c) G.
Н.3	Образец утвержденных форм информированного согласия, если таковые используются, информация для субъектов и рекламная информация, включая переводы и редакции, если они сделаны	Удостоверяет содержание форм информированного согласия и информации, предоставленной субъекту в ходе клинического исследования.	4. 5. .3.1 7.3.2 g)	4. 5. .3.1 7.3.2 g) А. Е. :) Прлже
Н.4	Доказательства наличие информированного согласия	Подтверждает, что информированное согласие было дано. Этот документ следует хранить только на	4. 7.3. g)	4. 7.3. g) Пр же
Н.5	Документация о соответствующей квалификации руководителя клинических испытаний (обновляется при замене руководителя клинических испытаний)	Даёт характеристику руководителю клинических испытаний.	5. 5. . а) 6. 6.	5. 5. . а) 6. 6. Е. :)
Н.6	Отражение в документации ролей и обязанностей руководителя клинических испытаний и ключевых сотрудников	Отражает в документации заверенное подписью распределение обязанностей, должностей и	5. 5. 1	5. 5. 1
Н.7	Сведения о квалификации ключевых сотрудников исследовательского центра: (обновляются по мере	Даёт характеристику ключевым сотрудникам исследовательского центра.	5. 6. 6.	5. 6. 6.
Н.8	Брошюра исследователя и отчет о внесении редакций, если применимо	Описывает исследуемое медицинское изделие для IVD, включая инструкции по	5.	5. Прлож

Таблица Н.1 (продолжение)

№ п/п.	Документация	Цель или комментарий	Релевантны е	Релевантны е
Н.9	Протокол клинического исследования	Описывает план клинического исследования и процедуры	5.	5. Прлож D.7.2
Н.10	Документация о мониторинге;	Удостоверяет, что проводится соответствующий мониторинг. Включает: — План мониторинга — Документацию о мониторинге клинической базы	5.5.2 d) 5.5.2 m) 5.1 7.2 e) 7.3.	5.5.2 d) 5.5.2 m) 5.1 7.2 e) 7.3. D.1 e)
Н.11	Отчёты о транспортировке и учёт исследуемых медицинских изделий для IVD	Верифицирует физическое обладание изделиями, обеспечивает целостность изделия. Согласовывается с отчётами о	5.5.2 j) 5.5.3.17 8. a) 5)	5.5.2 j) 5.5.3.17 8. a) 5)
Н.12	Записи об учёте образцов и их целостности	Удостоверяют учёт всех образцов на всех этапах исследования	5.5.2 k) 8. a) 5)	5.5.2 k) 8. a) 5)
Н.13	Список исследовательских центров	клинические базы, на которых проводится исследование, с указанием названий и адресов.	5.5.3.6 8. g)	5.5.3. 8. g) B. D. e)
Н.14	Документация о возврате или утилизации исследуемого медицинского изделия для IVD, если применимо	Документирует надлежащую утилизацию биологически опасных материалов или других материалов,	5.5.3.17 8. a) 5)	5.5.3.17 8. a) 5)
Н.15	Уведомление регулирующего органа, взаимодействие с ним и его одобрение (где применимо)	Подтверждает, что информация была предоставлена регулирующим органам. Подтверждает уведомление или одобрение.	5.5.3.18 5.7 6. g)	5.5.3.18 5.7 6. g) A. .1 A.6. B.8.11
Н.16	Инструменты сбора данных	Это могут быть формы сбора данных, распечатки, индивидуальные регистрационные карты. Набор бланков для	5.	5. A.
Н.17	Записи об исследовании пробы	Фиксация необходимой информации обо всех	5.7	5.7
Н.18	Записи о техническом обслуживании и калибровке оборудования, если связано с клиническим исследованием	Отражает в документации процедуры технического обслуживания и калибровки оборудования, любые модификации оборудования, а также	5.9. b) 7.3.2 e) 7.3.2 m)	5.9. b) 7.3.2 e) 7.3.2 m)

Таблица Н.1 (продолжение)

№ п/п.	Документация	Цель или комментарий	Релевантны е	Релевантны е
Н.19	Документация выбора исследовательского центра	Верифицирует рассмотрение квалификации исследователя и	5.9.	5.9.
Н.20	Подписанное соглашение между руководителем (руководителями) клинического исследования/исследовательски	Демонстрирует понимание соответствующих обязанностей каждой из сторон.	5.11 6. 8.	5.11 6. 8.
Н.21	Подписанные соглашения между спонсорами и третьими сторонами, например, контрактно-	Демонстрирует понимание соответствующих обязанностей каждой из	5.11	5.11
Н.22	Раскрытие информации о конфликтах интересов, с внесением изменений по мере необходимости	Документирование наличия конфликтов интересов, например, финансовых.	5.11 8. c) 2)	5.11 8. c) 2) Е.
Н.23	Образец маркировки исследуемого медицинского	Удостоверяет соответствующую	5.12	5.12
Н.24	Документация начала клинического исследования	Верифицирует обучение исследователя и сотрудников исследовательского центра применению изделия и	Пункт 8. g)	Пункт 8. g) D. j)
Н.25	Финансовые соглашения, если они не рассмотрены в соглашениях об ответственности	Подтверждает финансовые договоренности между исследователем/исследова тельским центром и спонсором (может	6. d)	6. d)
Н.26	Документация по инструктажу	Подтверждает проведение инструктаже, как требуется в соответствующих пунктах	6. 8. g) 4)	6. 8. g) 4) F.2 b)
Н.27	Взаимодействие, связанное с клиническим исследованием, включая электронные письма, письма, протоколы совещаний и	Не обязательно в бумажной форме.	7.2 c) 7.3. a)	7.2 c) 7.3. a)
Н.28	Уведомление этического комитета и/или регулирующего органа о закрытии клинического исследования, сделанное руководителем клинических		8. b)	8. b) A. .1
Н.29	Отчёт о клиническом исследовании		8.	8. d)
Н.30	Поправки к индивидуальной регистрационной карте	Подтверждает любые изменения, дополнения или исправления, внесенные в индивидуальную		A.
Н.31	Индивидуальные регистрационные карты, полностью заполненные	Подтверждает собранные данные и то, что их достоверность была проверена руководителем		A.

Таблица Н.1 (продолжение)

№ п/п.	Документация	Цель или комментарий	Релевантны е	Релевантны е
Н.32	Процедуры восстановления информации в клинических исследованиях, в которых	Подтверждает, что при необходимости экстренной медицинской помощи		A. e)
Н.33	Доказательство страхования, если применимо	Подтверждает, что субъекту (субъектам) будет предоставлена компенсация за травмы, связанные с клиническим исследованием.	7.2 h)	7.2 h) A. B. .10 E. i) E. d)
Н.34	Описание метода рандомизации для клинических исследований, в которых она применяется	Верифицирует подтверждение рандомизации. В зависимости от методики проведения клинического исследования, эта информация может не предоставляться в исследовательский центр, в		B.8.1 c)

Приложение I (информативное)

Аудит

Аудит клинического исследования может проводиться для оценки соответствия требованиям протокола клинического исследования, письменным инструкциям и настоящему документу. Мероприятия в рамках аудита могут охватывать все вовлеченные стороны, системы и объекты; функции аудита являются независимыми и отдельными от функций планового мониторинга или контроля качества.

Аудит может быть необходим

- a) как плановое мероприятие в рамках проведения контроля качества спонсором,
- b) для оценки эффективности мониторинга,
- c) всегда, если имеют место серьезные или повторяющиеся отклонения от протокола клинического исследования или подозрение в мошенничестве,
- d) для обеспечения готовности исследовательского центра к проведению инспекции,
- e) по запросу или предложению регулирующего органа.

Аудиторы, осуществляющие аудит, должны быть квалифицированы для его проведения по профессиональной подготовке и опыту для и не нести прямой ответственности за исследование или клиническую базу, аудит которых проводится.

Аудит клинического исследования следует проводить в соответствии с письменными инструкциями спонсора или конкретными указаниями о предмете аудита, методах его проведения, частоты и формы и содержания аудиторского заключения.

План аудита, составляемый спонсором, и процедуры аудита клинического исследования должны быть разработаны в соответствии с типом, сложностью и риском клинического исследования, а также любыми выявленными проблемами.

Результаты аудита должны быть отражены в документации и доведены до сведения соответствующих сторон, если применимо. Кроме того, в случае выявления недостатков в ходе аудита следует выполнить действия, направленные на их исправление, и вновь провести аудит.

Библиография

- [1] ISO 15190:2003, *Medical laboratories — Requirements for safety*
- [2] ISO 13131:2014, *Health informatics — Telehealth services — Quality planning guidelines*
- [3] ИСО 13485, *Изделия медицинские — Системы менеджмента качества — Системные требования для целей регулирования*
- [4] ISO 14971:—²), *Medical devices — Application of risk management to medical devices*
- [5] ISO 14155:—¹), *Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice*
- [6] ISO 15193:2009, *In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for content and presentation of reference measurement procedures*
- [7] ISO 16142-2:2017, *Medical devices — Recognized essential principles of safety and performance of medical devices — Part 2: General essential principles and additional specific essential principles for all IVD medical devices and guidance on the selection of standards*
- [8] ISO 18113-1:2009, *In vitro diagnostic medical devices — Information supplied by the manufacturer (labelling) — Part 1: Terms, definitions and general requirements*
- [9] ИСО/TR 24971, *Изделия медицинские — Руководство по применению ИСО 14971*
- [10] ISO/IEC Guide 51:2014, *Safety aspects — Guidelines for their inclusion in standards*
- [11] Global Harmonization Task Force. Definition of the Terms ‘Medical Device’ and ‘In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Device’ [GHTF/SG1/N071:2012] available at: <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n071-2012-definition-of-terms-120516.pdf>
- [12] CLSI. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline — Fourth Edition*. CLSI document M29-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014
- [13] United States Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. *Part 1910.1030 – Bloodborne pathogens*. (Codified at 29 CFR § 1910.1030). US Government Printing Office; published annually, available at: https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_id=10051&p_table=STANDARDS
- [14] Declaration of Helsinki. available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects>
- [15] Global Harmonization Task Force, Principles of In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Devices Classification [GHTF/SG1/N077:2012], available at: <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n071-2012-definition-of-terms-120516.docx>
- [16] Global Harmonization Task Force, Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices [GHTF/SG1/N68:2012], available at: <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n68-2012-safety-performance-medical-devices-121102.pdf>
- [17] Global Harmonization Task Force. Clinical Evidence for IVD medical devices — Key Definitions and Concepts [GHTF/SG5/N6:2012], available at <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg5/technical-docs/ghtf-sg5-n6-2012-clinical-evidence-ivd-medical-devices-121102.pdf>
- [18] Global Harmonization Task Force. Clinical Evidence for IVD medical devices — Scientific Validity Determination and Performance Evaluation [GHTF/SG5/N7:2012], available at <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg5/technical-docs/ghtf-sg5-n7-2012-clinical-evidence-ivd-medical-devices-121102.pdf>

[//www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg5/technical-docs/ghtf-sg5-n7-2012-scientific-validity-determination-evaluation-121102.pdf](http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg5/technical-docs/ghtf-sg5-n7-2012-scientific-validity-determination-evaluation-121102.pdf)

Global Harmonization Task Force. Clinical Evidence for IVD Medical Devices — Clinical Performance Studies for In Vitro Diagnostic Medical Devices [GHTF/SG5/N8:2012], available at

<http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg5/technical-docs/ghtf-sg5-n8-2012-clinical-performance-studies-ivd-medical-devices-121102.pdf>

| GLOBAL HARMONIZATION TASK FORCE. Quality Management Systems – Process Validation Guidance [GHTF/SG3/N99-10:2004], available at <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg3/technical-docs/ghtf-sg3-n99-10-2004-qms-process-guidance-04010.pdf>

| EUROPEAN COMMISSION GUIDELINES ON MEDICAL DEVICES. Clinical Evaluation: A Guide For Manufacturers And Notified Bodies Under Directives 93/42/EEC and 90/385/EEC [MEDDEV 2.7/1 revision 4, June 2016], available at <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/17522/attachments/1/translations/>

