

Утвержден
Приказом Федерального
агентства по техническому
регулированию и метрологии
от 25 декабря 2008 г. N 667-ст

Дата введения -
1 сентября 2009 года

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РУКОВОДСТВО
ПО ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

ЧАСТЬ 1

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ

**CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICAL DEVICES
FOR HUMAN SUBJECTS.
PART 1. GENERAL REQUIREMENTS**

ГОСТ Р ИСО 14155-1-2008

Предисловие

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным [законом](#) от 27 декабря 2002 г. N 184-ФЗ "О техническом регулировании", а правила применения национальных стандартов Российской Федерации - [ГОСТ Р 1.0-2004](#) "Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения".

Сведения о стандарте

1. Подготовлен Закрытым акционерным обществом "Медитест" на основе аутентичного перевода стандарта, указанного в [пункте 4](#).
2. Внесен Техническим комитетом по стандартизации ТК 436 "Управление качеством и соответствующие аспекты для медицинских изделий".
3. Утвержден и введен в действие [Приказом](#) Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 25 декабря 2008 г. N 667-ст.
4. Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 14155-1:2003 "Руководство по проведению клинических испытаний медицинских изделий. Часть 1. Общие требования" (ISO 14155-1:2003 "Clinical investigation of medical devices for human subjects - Part 1: General requirements").
При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации, [сведения](#) о которых приведены в дополнительном Приложении D.
5. Введен впервые.

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе "Национальные стандарты", а текст изменений и поправок - в ежемесячно издаваемых информационных указателях "Национальные стандарты". В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячно издаваемом информационном указателе "Национальные

стандарты". Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования - на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет.

Введение

Международный стандарт ИСО 14155-1:2003 разработан техническим комитетом ИСО/ТК 194 "Биологическая оценка медицинских изделий".

Настоящий стандарт является первой частью международного стандарта ИСО 14155 под общим названием "Руководство по проведению клинических испытаний медицинских изделий":

- часть 1 "Общие требования";
- **часть 2** "Планирование клинических испытаний".

ИСО 14155-1 предназначен для международного применения с целью планирования и проведения клинических испытаний медицинских изделий, а также для выполнения технических требований различных национальных, региональных и международных нормативных документов.

Поскольку действующие нормативные требования в разных странах являются различными, национальные особенности этих требований исключены из области применения ИСО 14155-1. Эти особенности являются частью национальных или региональных нормативных требований.

1. Область применения

Настоящий стандарт устанавливает процедуры организации и проведения клинических испытаний медицинских изделий, а также общие требования к:

- защите субъектов клинических испытаний;
- обеспечению научно обоснованного проведения клинических испытаний;
- оказанию помощи организаторам, наблюдателям, исследователям, комитетам по этике, уполномоченным органам и органам, выполняющим оценку соответствия медицинских изделий.

Настоящий стандарт:

a) устанавливает требования к проведению клинических испытаний, а именно: к определению клинической эффективности медицинского изделия в ходе клинических испытаний, имитирующих применение данного изделия в широкой медицинской практике, к выявлению нежелательных событий при обычных условиях применения и к оценке допустимости рисков, связанных с предназначенным применением медицинского изделия;

b) устанавливает требования к организации, проведению, мониторингу, сбору данных и документированию клинических испытаний медицинского изделия;

c) применяется ко всем клиническим испытаниям медицинских изделий, клиническую эффективность и безопасность которых оценивают с участием людей в качестве субъектов клинических испытаний.

Настоящий стандарт не применяется к медицинским изделиям для диагностики *in vitro*.

2. Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ИСО 14155-2:2003. Руководство по проведению клинических испытаний медицинских изделий. Часть 2. Планирование клинических испытаний (ISO 14155-2:2003 "Clinical investigation of medical devices for human subjects - Part 2: Clinical investigation plans").

3. Термины и определения

В настоящем стандарте применяют следующие термины с соответствующими определениями:

3.1. Нежелательное воздействие изделия (*adverse device effect*): любая неблагоприятная и непредусмотренная реакция на медицинское изделие.

Примечания:

1. Данное определение включает в себя любое событие, являющееся результатом недостатков или несоответствий, допущенных в инструкциях по эксплуатации или при использовании медицинского изделия.

2. Данное определение включает в себя любое событие, являющееся результатом ошибки пользователя.

3.2. Нежелательное событие (adverse event): любой неблагоприятный медицинский случай, произошедший с конкретным субъектом клинических испытаний.

Примечание - Данное определение не предполагает обязательной взаимосвязи между нежелательным событием и испытываемым медицинским изделием.

3.3. Индивидуальная регистрационная карта (CRF) (case record form): документ, предназначенный для внесения всей предусмотренной планом клинических испытаний и подлежащей передаче организатору испытаний информации по каждому субъекту клинических испытаний.

3.4. Клинические испытания/исследования (далее - клинические испытания) (clinical investigation): любое разработанное и запланированное систематическое исследование с участием человека в качестве субъекта, предпринятое для оценки безопасности и/или клинической эффективности конкретного медицинского изделия.

3.5. План клинических испытаний/исследований (далее - план клинических испытаний) (CIP) (clinical investigation plan): документ, устанавливающий обоснование, цели, дизайн и предлагаемый анализ, методологию, мониторинг, ведение и хранение записей клинических испытаний.

Примечание - Термин "протокол" часто используют как синоним термина "план клинических испытаний". Однако термин "протокол" имеет много других значений, и некоторые из них не связаны с клиническими испытаниями; к тому же значения данного термина могут быть различными в разных странах, поэтому его не используют в настоящем стандарте.

3.6. Клинический исследователь/испытатель (далее - исследователь) (clinical investigator): физическое или юридическое лицо, ответственное за проведение клинических испытаний, а также за здоровье субъектов клинических испытаний.

Примечание - Независимо от того, будет ли это ответственность физического или юридического лица, она может быть определена в национальном законодательстве.

3.7. Брошюра для исследователя/испытателя (далее - брошюра для исследователя) (clinical investigator's brochure): сводное изложение клинической и неклинической информации об испытываемом медицинском изделии, значимой для клинических испытаний данного изделия с участием человека в качестве субъекта.

3.8. Клиническая эффективность (clinical performance): характеристики конкретного медицинского изделия и/или его функционирование в соответствии с назначением при правильном применении к надлежащим образом отобраннным субъектам клинических испытаний.

3.9. Координатор клинических испытаний/исследований (далее - координатор) (coordinating clinical investigator): исследователь, назначенный организатором для координации работы при проведении многоцентровых клинических испытаний.

3.10. Комитет по этике (ethics committee): независимый орган, обладающий необходимой компетенцией и имеющий надлежащую структуру, который обеспечивает защиту безопасности, здоровья и прав субъектов клинических испытаний.

Примечание - В настоящем стандарте термин "комитет по этике" является синонимом термина "комитет по этике испытаний" или "экспертный совет учреждения". Нормативные правовые требования, имеющие отношение к комитетам по этике или аналогичным организациям, могут быть различными в разных странах.

3.11. Заключительный отчет (final report): документ, содержащий описание, результаты и

оценку клинических испытаний после их завершения.

3.12. Информированное согласие (informed consent): имеющее законную силу документированное подтверждение субъектом клинических испытаний (его опекуном или иным законным представителем) добровольного согласия на участие в клинических испытаниях конкретного медицинского изделия после получения информации обо всех значимых для принятия решения аспектах клинических испытаний.

3.13. Исследовательский/испытательный центр (далее - исследовательский центр) (investigation centre, investigation site): организация или место, где проводят клинические испытания.

3.14. Медицинское изделие (далее - изделие) (medical device): любой инструмент, аппарат, прибор, устройство, программное обеспечение (в том числе необходимое для применения медицинского изделия по назначению), материал или иное изделие, применяемые по отдельности или в сочетании друг с другом и предназначенные изготовителем для применения к человеку с целью:

- профилактики, диагностики, наблюдения, лечения или облегчения заболеваний;
- диагностики, наблюдения, лечения, облегчения или компенсации последствий травмы либо нарушения/утраты функций;
- исследования, замещения или изменения анатомического строения или физиологических процессов;
- управления зачатием, при условии, что его функциональное воздействие на организм человека не реализуется за счет фармакологических, иммунологических или метаболических средств, но может поддерживаться такими средствами.

Примечание - Термин "медицинское изделие" обычно определяется в национальном законодательстве.

3.15. Наблюдатель/монитор (далее - наблюдатель) (monitor): назначенное организатором лицо, в обязанности которого входят контроль соблюдения плана клинических испытаний и проверка первичных данных.

Примечание - Наблюдатель также несет ответственность за информирование организатора о ходе клинических испытаний и о соблюдении исследователями плана клинических испытаний.

3.16. Многоцентровые испытания (multicentre investigation): клинические испытания, которые проводятся по единому плану в двух или нескольких исследовательских центрах.

3.17. Руководитель клинических испытаний (далее - руководитель) (principal clinical investigator): исследователь, ответственный за организацию клинических испытаний в одном исследовательском центре.

3.18. Серьезное нежелательное воздействие изделия (serious adverse device effect): нежелательное воздействие изделия, последствием которого стало любое серьезное нежелательное событие или которое могло бы привести к такому событию при отсутствии необходимого вмешательства или несовершении надлежащих действий, или при менее благоприятных обстоятельствах.

3.19. Серьезное нежелательное событие (serious adverse event): нежелательное событие, которое:

- а) привело к смерти;
- б) вызвало серьезное ухудшение состояния здоровья субъекта клинических испытаний и привело к:
 - угрожающему жизни заболеванию или травме;
 - стойкому нарушению строения или функций организма;
 - госпитализации или продлению сроков текущей госпитализации;
 - медицинскому, в том числе хирургическому вмешательству с целью предотвращения стойкого нарушения строения или функций организма;
- с) вызвало функциональные нарушения у плода, его гибель, врожденную аномалию или родовую травму.

3.20. Первичные данные (source data): вся информация, которая содержится в исходных и

идентифицированных записях и их заверенных копиях, описывающая результаты клинического обследования и наблюдения или других видов деятельности и необходимая для воссоздания хода клинических испытаний и их оценки.

3.21. Первичная документация (source documents): исходные документы, данные и записи.

Примечание - Примерами могут служить истории болезни или карты амбулаторных больных, результаты лабораторных анализов, журналы выдачи медикаментов, их верифицированные и заверенные копии или дубликаты, фотонегативы, рентгенограммы, а также записи, хранящиеся в аптеке, лабораториях и медико-технических отделах, участвующих в клинических испытаниях.

3.22. Организатор/спонсор (далее - организатор) (sponsor): физическое или юридическое лицо, ответственное за инициирование и/или проведение клинических испытаний.

Примечания:

1. В контексте настоящего стандарта термины "организатор" и "инициатор" являются синонимами.

2. Организатором также является исследователь, который самостоятельно инициирует, проводит клинические испытания и несет за них полную ответственность.

3.23. Субъект клинических испытаний (далее - субъект испытаний) (subject): физическое лицо, участвующее в клинических испытаниях в составе группы, в которой применяют испытуемое изделие, либо в составе контрольной группы.

4. Обоснование клинических испытаний

Для выбора и обоснования оптимального дизайна клинических испытаний необходимо провести и документировать объективный анализ опубликованных и доступных неопубликованных медицинских и прочих научных данных и информации.

Примечание - [Руководство](#) по выполнению анализа литературных источников приведено в Приложении А.

Решение о проведении клинических испытаний медицинского изделия требует, среди прочего, наличия благоприятного соотношения между предполагаемой пользой от клинических испытаний и остаточными рисками.

Примечание - Дополнительную информацию см. в [1].

5. Этические аспекты

5.1. Хельсинкская декларация

Права, безопасность и благополучие субъектов испытаний должны быть защищены в соответствии с этическими нормами, установленными в Хельсинкской декларации, которые следует понимать, соблюдать и применять на каждом этапе клинических испытаний.

5.2. Принуждение или неправомерное поощрение

Организатор и исследователь(и) должны избегать принуждения или неправомерного поощрения субъектов испытаний, наблюдателя, исследователей или других сторон, принимающих непосредственное или опосредованное участие в клинических испытаниях.

5.3. Компенсация и дополнительная медицинская помощь

Организатор должен предусмотреть и документировать возмещение, получаемое субъектами испытаний в качестве компенсации в случае причинения вреда их здоровью в результате участия в клинических испытаниях. Следует также предусмотреть и документировать договоренность об оказании дополнительной медицинской помощи субъектам испытаний, необходимость в которой может возникнуть в результате нежелательного воздействия изделия.

Примечание - Указанные меры могут быть предметом регулирования национального законодательства.

5.4. Ответственность

Все стороны, занятые в проведении клинических испытаний, должны нести ответственность за соблюдение этических аспектов клинических испытаний в соответствии со своими функциями.

6. Общие требования

6.1. Договор

Необходимо заключить договор(ы) между организатором, исследователем и другими участвующими сторонами, определяющий(е) обязанности и ответственность каждой из сторон. Любой договор должен быть заключен в письменной форме и подписан участвующими сторонами.

6.2. Квалификация

Все стороны, участвующие в проведении клинических испытаний, должны иметь необходимую квалификацию, подкрепленную соответствующим образованием и/или опытом работы.

6.3. План клинических испытаний

План клинических испытаний должен быть разработан в соответствии с ИСО 14155-2.

6.4. Дизайн клинических испытаний

Клинические испытания должны быть разработаны так, чтобы оценить пригодность изделия для достижения поставленной(ых) цели(ей) и определить популяцию(и) лиц, для которой(ых) данное изделие предназначено, а также гарантировать клиническую значимость и научную обоснованность полученных результатов с учетом целей клинических испытаний.

6.5. Конфиденциальность

На всем протяжении клинических испытаний все участвующие стороны обязаны соблюдать конфиденциальность. Все данные должны быть защищены от несанкционированного доступа.

При подготовке отчетов и публикации любых данных клинических испытаний должна быть обеспечена конфиденциальность информации о каждом субъекте испытаний.

Списки имен субъектов испытаний и идентифицирующую их информацию следует, по возможности, хранить отдельно от индивидуальных регистрационных карт.

6.6. Начало клинических испытаний

Клинические испытания начинают только при наличии следующих документов:

- a) разработанного и подписанного плана клинических испытаний;
- b) заключения и/или одобрения комитета(ов) по этике;
- c) разрешения или одобрения уполномоченных органов (при необходимости).

6.7. Информированное согласие

6.7.1. Общие положения

Информированное согласие должно быть получено в письменной форме и документировано прежде, чем субъект будет включен в клинические испытания.

Примечание - Форма информированного согласия обычно состоит из информационной части и собственно согласия/листа подписей. Эти две части могут быть объединены в один документ или представлены в виде информационного листа пациента и формы информированного согласия.

6.7.2. Процесс получения информированного согласия

В процессе получения информированного согласия необходимо:

- a) избегать любого принуждения или неправомерного поощрения потенциального субъекта испытаний;
- b) не пренебрегать или не создавать видимость пренебрежения законными правами субъекта испытаний;
- c) использовать язык, который не является техническим и понятен субъекту испытаний или его законному представителю;
- d) предоставлять субъекту испытаний достаточное время для принятия решения об участии;
- e) получить датированную подпись субъекта испытаний (или его законного представителя) и исследователя;

f) предусмотреть процедуру получения и документирования информированного согласия в обстоятельствах, когда субъект испытаний не в состоянии дать его самостоятельно.

Примечание - Субъект, которого планируют включить в клинические испытания, может быть не способен принимать необходимые решения (плод, новорожденный, ребенок, подросток, тяжелобольной или находящийся в бессознательном состоянии человек, психически больной, умственно неполноценный). При таких обстоятельствах информированное согласие может быть получено только от законного представителя субъекта испытаний.

g) предусмотреть получение информированного согласия в плане клинических испытаний.

6.7.3. Информация, предоставляемая субъекту испытаний с целью получения информированного согласия

Письменная информация, изложенная в доступной для субъекта испытаний (или его законного представителя) форме, должна содержать, как минимум, следующие сведения:

a) описание/цель клинических испытаний:

- указание на экспериментальный характер клинических испытаний;

- цель клинических испытаний;

- предполагаемая продолжительность клинических испытаний и участие в них субъекта испытаний;

- описание испытываемого изделия;

- описание процедур с выделением тех из них, которые являются экспериментальными;

b) прогнозируемые риски:

- описание всех прогнозируемых рисков и неудобств (для субъекта испытаний);

- возможные нежелательные воздействия;

c) потенциальная польза:

- описание потенциальной пользы для субъекта испытаний;

- описание потенциальной пользы для других лиц;

d) альтернативное лечение:

- информация о доступных альтернативных методах лечения и процедурах;

e) конфиденциальность:

- указание на то, что участие субъекта в клинических испытаниях является конфиденциальным;

- указание на то, что субъект испытаний дает разрешение представителям уполномоченных органов и организатора на доступ к его медицинским записям;

- указание на то, что при публикации результатов клинических испытаний персональные данные субъекта испытаний не раскрываются;

f) компенсация (медицинская/финансовая):

- информация об условиях предоставления компенсации в случае причинения вреда здоровью в результате участия в клинических испытаниях и дополнительной медицинской помощи субъекту испытаний в случае нежелательного воздействия изделия;

- информация о финансовой компенсации за участие в клинических испытаниях, если таковая предполагается;

g) вопросы и/или прекращение участия в клинических испытаниях:

- к кому обращаться с вопросами по клиническим испытаниям;

- к кому обращаться в случае причинения вреда здоровью;

- если применимо - обстоятельства, при которых участие субъекта в клинических испытаниях может быть прекращено исследователем;

h) новые данные:

- указание на то, что субъекту испытаний будут предоставлены новые данные, способные повлиять на его желание продолжить участие в клинических испытаниях.

6.7.4. Положения информированного согласия

Информированное согласие, изложенное в письменной форме, должно включать в себя следующие положения:

a) участие субъекта испытаний является добровольным;

b) отказ от участия не влечет за собой никаких санкций в отношении субъекта испытаний;

- с) отказ от продолжения участия в клинических испытаниях в любое время не влечет за собой никаких санкций в отношении субъекта испытаний;
- д) изложение возможных последствий выхода из клинических испытаний;
- е) подтверждение получения информации, изложенной в информационном листе пациента.

6.7.5. Договор об информированном согласии

Подписывая форму информированного согласия, субъект испытаний или его законный представитель дает согласие на:

- а) участие и соблюдение требований клинических испытаний;
- б) информирование лечащего врача о своем участии в клинических испытаниях или заявляет о несогласии на разглашение этой информации;
- с) использование соответствующих персональных данных для целей клинических испытаний.

6.8. Приостановка или досрочное прекращение клинических испытаний

Если клинические испытания досрочно прекращены или приостановлены, то организатор должен незамедлительно проинформировать об этом исследователя(ей)/исследовательский центр с указанием причины (причин). Организатор или исследователь/исследовательский центр также должны незамедлительно уведомить комитет по этике и указать причину(ы) досрочного прекращения или приостановки клинических испытаний.

Примечание - В зависимости от вида клинических испытаний может возникнуть необходимость в информировании уполномоченных органов и лечащих врачей субъектов испытаний.

6.9. Управление документацией и данными

Все документы и данные следует оформлять и хранить таким образом, чтобы обеспечить, насколько возможно, контроль и конфиденциальность документации и персональных данных субъектов испытаний.

Для сбора данных о субъектах испытаний, предусмотренных планом клинических испытаний, должна быть разработана индивидуальная регистрационная карта.

6.10. Учет субъектов клинических испытаний

Все субъекты, включенные в клинические испытания, а также исключенные из клинических испытаний или выбывшие из-под наблюдения, подлежат учету и регистрации.

6.11. Доступ к доклинической и клинической информации

Каждый исследователь, принимающий участие в клинических испытаниях, должен иметь доступ к значимой доклинической и имеющейся клинической информации, в том числе информации, касающейся безопасности. Вся предоставленная информация является конфиденциальной.

Наблюдатель должен иметь доступ к первичной документации и иной информации, необходимой для обеспечения соблюдения исследователем плана клинических испытаний и применимых нормативных требований, а также для оценки хода клинических испытаний.

6.12. Аудит

Исследователь(и) должен(ны) предоставлять возможность для проведения аудита процедур клинических испытаний.

7. Документация

7.1. Общие положения

Документы, перечисленные в 7.2 и 7.3., должны быть подготовлены до начала клинических испытаний. Информация, предоставляемая исследователю(ям), должна быть документирована.

7.2. Брошюра для исследователя

Брошюра для исследователя должна включать в себя следующие записи:

- а) анализ литературных источников и их оценку для обоснования предназначенного применения изделия, а также дизайна клинических испытаний;
- б) общее описание изделия и его компонентов в соответствии со стандартом ИСО 14155-2;
- с) описание механизма действия изделия со ссылками на научную литературу, включающее

- в себя в необходимых случаях инструкции изготовителя по эксплуатации и установке (монтажу);
- d) описание предполагаемой клинической эффективности;
 - e) описание материалов, из которых изготовлено изделие;
 - f) анализ и оценку данных, полученных *in vitro* и/или *ex vivo*, и/или *in vivo*, относящихся к изделию, включая доклинические данные, такие как результаты биологических исследований, неклинических лабораторных исследований и любых исследований на животных;
 - g) анализ значимого клинического опыта применения испытуемого изделия и других изделий с подобными характеристиками;
 - h) перечень стандартов, если таковые имеются, требованиям которых полностью или частично соответствует изделие;
 - i) результаты анализа рисков.

В брошюре для исследователя следует привести описание возможных рисков, противопоказаний, мер предосторожности для изделия и т.д.

В ходе клинических испытаний по мере получения новой важной информации брошюру для исследователя необходимо актуализировать, с последующей передачей ее исследователю(ям).

7.3. Другие документы

В файлах исследователя и/или организатора должны быть, как минимум, следующие документы:

- a) план клинических испытаний;
- b) актуальная, подписанная и датированная, научная автобиография каждого исследователя;
- c) название(я) организации(ий), в которой(ых) будут проводить клинические испытания;
- d) заключение и/или одобрение (в письменной форме) комитета по этике, а также соответствующая переписка;
- e) переписка с уполномоченными органами в соответствии с требованиями национального законодательства;
- f) договор(ы) между руководителем, координатором и организатором клинических испытаний;
- g) соответствующие страховые полисы (если применимо);
- h) информационный лист пациента, форма информированного согласия и другая информация, предоставляемая субъектам испытаний;
- i) индивидуальные регистрационные карты;
- j) формы сообщений о нежелательных событиях и нежелательных воздействиях изделия;
- k) имена/контактные данные наблюдателя(ей).

8. Организатор

8.1. Общие положения

До начала клинических испытаний организатор должен определить, установить, распределить и сообщить участвующим сторонам все обязанности и функции, связанные с клиническими испытаниями.

Организатор должен обеспечить документальное подтверждение соблюдения исследователем, организатором и наблюдателем требований настоящего стандарта, плана клинических испытаний с последующими поправками, а также всех применимых нормативных требований посредством использования системы качества.

8.2. Обязанности организатора

Организатор обязан:

- a) выбрать исследователя(ей) и исследовательский(е) центр(ы) и, при необходимости, координатора для проведения конкретных клинических испытаний;
- b) выбрать и назначить наблюдателя или иным способом обеспечить мониторинг клинических испытаний.

Всю ответственность за мониторинг несет организатор, даже если эта функция была передана другой стороне. Организатор должен предоставить наблюдателю инструкции по действиям в случае нарушений плана клинических испытаний и недостающих данных;

- c) подготовить и актуализировать брошюру для исследователя;

- d) предоставить исследователю план клинических испытаний и последующие одобренные поправки к нему, а также брошюру для исследователя;
- e) подписать одобренный план клинических испытаний;
- f) обеспечить поставку изделия, являющегося объектом клинических испытаний, с полным его описанием;
- g) обеспечить, если требуется, предоставление исследователю необходимой информации и/или обучить его работе с изделием в соответствии с планом клинических испытаний;
- h) обеспечить анализ всех отклонений от плана клинических испытаний вместе с исследователем(ями) и регистрацию этих отклонений в индивидуальных регистрационных картах и заключительном отчете о клинических испытаниях;
- i) обеспечить сообщение и обсуждение с исследователем(ями) всех нежелательных событий и нежелательных воздействий изделия, а при необходимости - предоставление информации обо всех серьезных нежелательных событиях и всех серьезных нежелательных воздействиях изделия соответствующим уполномоченным органам и комитету(ам) по этике и/или комитету(ам) по мониторингу безопасности;
- j) информировать в письменной форме всех руководителей клинических испытаний обо всех серьезных нежелательных событиях и всех серьезных нежелательных воздействиях изделия, возникших в ходе клинических испытаний, сведения о которых были предоставлены организатору. Эта информация должна быть передана исследователю(ям) с учетом предполагаемого риска;
- k) незамедлительно информировать исследователя(ей) в случае досрочного прекращения или приостановки клинических испытаний, а при необходимости информировать уполномоченные органы и комитеты по этике о прекращении или приостановке клинических испытаний с указанием причин;
- l) информировать исследователя(ей) о ходе разработки изделия и требованиях, необходимых для проверки его клинической эффективности и безопасности;
- m) рассматривать и утверждать все отклонения от плана клинических испытаний, а также необходимые корректирующие или предупреждающие действия;
- n) собирать, хранить, обеспечивать защищенность и гарантировать заполнение участвующими сторонами следующих документов:
- всех документов, перечисленных в [разделе 7](#);
 - подписанных и датированных индивидуальных регистрационных карт;
 - записей обо всех нежелательных событиях и нежелательных воздействиях изделия, о которых организатору стало известно в ходе клинических испытаний;
 - всех исходных данных и результатов статистического анализа;
 - заключительного отчета по клиническим испытаниям;
- o) обеспечить учет и прослеживаемость изделий.

9. Наблюдатель

9.1. Обязанности наблюдателя

Наблюдатель должен верифицировать:

- a) соблюдение плана клинических испытаний и тот факт, что все отклонения от плана обсуждены с исследователем(ями), документально оформлены и доведены до организатора;
- b) применение изделия в соответствии с планом клинических испытаний, а при необходимости модификации изделия, изменении способа его применения или плана клинических испытаний - уведомить об этом организатора;
- c) наличие в распоряжении исследователя(ей) необходимого персонала и ресурсов для безопасного и результативного проведения клинических испытаний;
- d) наличие у исследователя(ей) доступа к необходимому числу субъектов испытаний и испытуемых изделий;
- e) получение от каждого субъекта испытаний подписанной и датированной формы информированного согласия при включении его в клинические испытания и до начала проведения каких-либо процедур в рамках клинических испытаний;

- f) полноту и своевременность получения данных, которые внесены в индивидуальные регистрационные карты, и их соответствие первичным данным;
- g) соблюдение процедуры регистрации и информирования организатора о нежелательных событиях и нежелательных воздействиях изделия;
- h) наличие действующей системы учета и прослеживаемости изделий;
- i) проведение и документирование технического обслуживания и калибровки оборудования, применяемого в клинических испытаниях;
- j) регистрацию и обсуждение с исследователем(ями), а также сообщение организатору случаев исключения субъектов испытаний и/или нарушений в ходе клинических испытаний;
- k) выявление в ходе клинических испытаний фактов нарушений и необходимых изменений, подлежащих обсуждению с исследователем(ями) и доведению до организатора в форме письменного отчета наблюдателя.

10. Исследователь

10.1. Общие положения

Если в роли исследователя выступает организация, то следует назначить физическое лицо, обладающее необходимой квалификацией для выполнения обязанностей исследователя, изложенных в 10.2. и 10.3.

10.2. Квалификация исследователя

Исследователь должен:

- a) иметь надлежащую квалификацию и официальный допуск к практической работе;
- b) иметь опыт в области применения испытываемого изделия и надлежащую подготовку для работы с ним;
- c) знать основы проведения и методологию клинических испытаний;
- d) иметь подготовку по надлежащей процедуре получения информированного согласия.

10.3. Обязанности исследователя

Исследователь отвечает за проведение клинических испытаний, а также за безопасность и благополучие субъектов испытаний. Исследователь должен:

- a) располагать ресурсами для надлежащего проведения клинических испытаний;
- b) гарантировать, что проведение клинических испытаний не приведет к конфликту интересов;
- c) получить от организатора значимую для исследователя информацию об изделии и хорошо владеть этой информацией;
- d) внимательно изучить план клинических испытаний до его подписания;
- e) при необходимости оказывать помощь наблюдателю и аудитору в проверке соблюдения плана клинических испытаний, верификации первичных данных и внесении исправлений в индивидуальные регистрационные карты, в которых были выявлены несоответствия или пропущены данные;
- f) обсуждать с организатором и наблюдателем все вопросы по изменению плана клинических испытаний и получать письменное одобрение от организатора;
- g) обеспечивать соблюдение плана клинических испытаний всеми лицами, ответственными за проведение клинических испытаний в данной организации. Все отклонения от плана необходимо документировать и сообщить о них организатору;
- h) принимать необходимые меры для надлежащего проведения и завершения клинических испытаний;
- i) принимать надлежащие меры (при необходимости) для оказания неотложной медицинской помощи с целью защиты здоровья и благополучия субъектов испытаний;
- j) удостовериться в получении одобрения соответствующего комитета по этике перед началом клинических испытаний в исследовательском центре.

Примечание - Примеры информации для комитета по этике приведены в Приложении В.

- k) предоставить организатору заключение комитета по этике;
- l) информировать комитет по этике и запрашивать его заключение и/или одобрение в

отношении любого одобренного организатором значимого изменения плана клинических испытаний, а также информировать о причинах внесения данного изменения;

m) информировать комитет по этике о любых серьезных нежелательных воздействиях изделия;

n) своевременно информировать организатора обо всех нежелательных событиях и нежелательных воздействиях изделия;

o) прилагать усилия по надлежащему набору субъектов испытаний;

p) обеспечить предоставление субъектам испытаний надлежащей информации для принятия решения об участии в клинических испытаниях;

q) обеспечить получение и документирование информированного согласия;

r) обеспечить четкое указание в медицинских документах субъектов испытаний на их участие в конкретных клинических испытаниях. Субъектов, включенных в клинические испытания, следует при необходимости обеспечить свидетельствами об их участии в клинических испытаниях с идентификационными данными и информацией по проводимому лечению. Следует указать контактный адрес/телефон. С согласия субъектов испытаний следует (при необходимости) проинформировать их лечащих врачей об участии субъектов в клинических испытаниях;

s) в неотложной ситуации обеспечить оказание необходимой медицинской помощи субъектам испытаний и защищать их интересы. При таких обстоятельствах отклонения от плана клинических испытаний не требуют предварительного одобрения организатора и комитета по этике. Данные отклонения не будут расцениваться как нарушение договора, но их необходимо документировать и сообщить о них организатору;

t) доводить до сведения организатора информацию, которая получена в результате клинических испытаний и может иметь значение для здоровья субъектов и продолжения им клинических испытаний. Если эта информация имеет отношение к безопасности или благополучию субъектов испытаний, то следует также поставить в известность субъектов испытаний и их лечащих врачей;

u) информировать субъектов испытаний и/или их лечащих врачей о досрочном прекращении или приостановке клинических испытаний с указанием причин(ы);

v) нести ответственность за достоверность, точность и защищенность всех данных и документов клинических испытаний, а также медицинских документов субъектов испытаний в своем исследовательском центре как во время, так и по окончании клинических испытаний. Индивидуальная регистрационная карта должна быть подписана исследователем(ями). Любое изменение данных может быть сделано, подписано и датировано только уполномоченным лицом. Для сверки сохраняют оригинальные записи;

w) обеспечить хранение основных данных как минимум в течение времени, указанного в плане клинических испытаний;

x) обеспечивать общее руководство и распределение обязанностей между всеми лицами, ответственными за проведение и оценку данных клинических испытаний в соответствующем исследовательском центре;

y) обеспечить учет всех изделий, являющихся объектами клинических испытаний. Число полученных изделий должно соответствовать числу использованных, отбракованных или возвращенных изделий.

11. Заключительный отчет

11.1. Представление результатов

Составление заключительного отчета о клинических испытаниях является обязательной процедурой, в том числе в случае досрочного прекращения клинических испытаний.

11.2. Содержание заключительного отчета

Заключительный отчет должен быть составлен в письменной форме. Его подписывают организатор и координатор (если таковой был назначен), а также руководитель клинических испытаний в каждом исследовательском центре. Заключительный отчет необходимо предоставлять исследователям и комитету(ам) по этике по их требованию.

Заключительный отчет о клинических испытаниях должен включать в себя полные

идентификационные данные изделия (изделий), описание методологии и дизайна клинических испытаний, все отклонения от плана клинических испытаний, анализ данных, включающий в себя статистический анализ, а также критическую оценку в отношении целей клинических испытаний.

В заключительном отчете должны быть учтены данные, полученные от всех исследовательских центров по всем участвующим субъектам испытаний. Ни в заключительном отчете, ни в опубликованных результатах не должны быть приведены данные, позволяющие идентифицировать субъектов испытаний.

Каждый исследователь должен иметь возможность ознакомиться с заключительным отчетом и представить свои комментарии. Организатор должен вести записи, подтверждающие предоставление исследователю(ям) заключительного отчета для ознакомления и комментариев. Если исследователь не согласен с заключительным отчетом в целом или с его частью, то его комментарии должны быть документированы и представлены другим исследователям.

Если координатор или кто-либо из руководителей клинических испытаний не подпишет заключительный отчет, то должно быть представлено соответствующее обоснование.

Примечание - Более подробное руководство по содержанию заключительного отчета приведено в Приложении С.

Приложение А
(справочное)

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНАЛИЗУ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

А.1. Введение

Обзор и анализ литературных источников имеют существенное значение для обоснования и планирования клинических испытаний медицинских изделий. Цель такого анализа - создать основу для составления плана клинических испытаний и помочь в научном обосновании клинических испытаний. При этом также обеспечивается получение существенной информации для оценки соотношения риск/польза и проведения запланированных клинических испытаний в соответствии с этическими нормами.

Примечание - Анализ литературных источников позволяет также оценить, достаточно ли в литературе соответствующих клинических данных для демонстрации безопасности и клинической эффективности испытываемого изделия без получения новых данных в ходе дополнительных клинических испытаний, или сделать вывод о недостаточности имеющихся данных.

Анализ литературных источников - это научная деятельность, требующая точности и объективности; ее результаты должны быть доступны для проверки третьей стороной.

А.2. Методология

А.2.1. Общие положения

Перед выполнением анализа литературных источников следует составить план по идентификации, отбору, сопоставлению и рассмотрению всех доступных исследований/данных. Этот план должен быть документирован и, по возможности, основан на общепризнанной практике систематического анализа научной литературы.

А.2.2. Цель(и)

Цель(и) анализа литературных источников должна(ы) быть четко определена(ы). С учетом известных сведений об изделии следует также определить виды исследований, необходимые для достижения поставленной(ых) цели(ей).

А.2.3. Критерии отбора источников

Следует определить и обосновать критерии отбора или исключения данных из общепризнанных научных публикаций. Во избежание системных ошибок рекомендуется также

учитывать все доступные значимые неопубликованные данные, являющиеся уместными в данных обстоятельствах. Все данные должны быть снабжены ссылками на источники информации.

При выполнении анализа должны быть приведены ссылки на литературные источники и неопубликованные данные, а также сведения об объеме поиска в базах данных или других источниках информации.

А.2.4. Оценка документов

При анализе литературных источников следует оценивать качество документов и степень соответствия литературных данных конкретным характеристикам и свойствам испытуемого изделия с учетом его предназначенного применения.

Необходимо принимать во внимание следующие аспекты:

а) сходство изделия в выбранных документах с испытываемым изделием с точки зрения технологии, основных характеристик, конструкции и принципов работы с целью оценки применимости данных литературных источников;

б) характеристики популяции пациентов или субъектов испытаний, медицинское назначение, показания к применению, а также тяжесть и тип заболевания или патологического состояния в анализируемых источниках по сравнению с таковыми для испытуемого изделия;

в) условия применения изделия, описанные в анализируемых литературных источниках, и предназначенное применение испытуемого изделия.

При анализе литературных источников следует оценивать особенности дизайна клинических испытаний, а также значимость опубликованных и неопубликованных данных. Если в анализ включены неопубликованные данные, то должна быть дифференцирована их значимость.

Необходимо учитывать следующие факторы:

а) подкреплены ли выводы автора имеющимися данными;

б) отражена ли в литературных источниках современная медицинская практика и уровень развития соответствующих технологий;

в) имеются ли ссылки на общепризнанные научные публикации, предусмотрена ли экспертная оценка этих публикаций;

г) степень соблюдения научных принципов в клинических испытаниях, по результатам которых подготовлена публикация.

Следует стремиться к использованию данных контролируемых клинических испытаний, построенных как "когортные" испытания или испытания по типу "случай - контроль", четко документированных описаний случаев, составленных соответствующими экспертами, или отчетов по значимому опыту применения в клинической практике.

А.2.5. Критический анализ литературных источников

Анализ литературных источников должен содержать их критическую оценку.

После получения и оценки документов следует обосновать примененные критерии их отбора и исключения. Законченный анализ должен содержать данные об испытываемом изделии и его предназначенном применении, а письменный отчет об анализе должен включать в себя:

а) краткое описание изделия, включающее его функции, тип, техническое решение, характеристики и предназначенное применение;

б) анализ всех выбранных литературных источников и неопубликованных данных, как благоприятных, так и неблагоприятных;

в) критическую оценку опасностей, сопутствующих рисков и необходимых мер по обеспечению безопасности пациентов, медицинского персонала и третьих сторон;

г) описание подхода к определению значимости различных публикаций и применявшихся статистических методов анализа с учетом способов оценки, вида и продолжительности исследования, а также однородности рассматриваемой популяции. Особое внимание уделяют повторным публикациям одного и того же коллектива авторов, посвященным одной и той же группе пациентов, во избежание переоценки вклада многочисленных публикаций по одним и тем же данным;

д) ссылки на приведенный список публикаций;

е) обоснованное заключение с оценкой любой возможной пользы для здоровья от применения изделия по описанным изготовителем показаниям и возможным рискам, травмы или заболевания при таком применении, учитывая современный уровень развития технологий. Из

заключения должно быть ясно, каким образом удалось достичь целей анализа литературных источников и выявить пробелы в доказательствах, необходимых для освещения всех существенных аспектов безопасности и клинической эффективности изделия. Если сделан вывод о необходимости клинических испытаний, то в заключении следует привести подробное описание целей и дизайна испытаний на основании результатов анализа литературных источников;

g) дату и подпись(и) автора(ов) анализа.

Приложение В
(справочное)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОМИТЕТА ПО ЭТИКЕ

Для комитета по этике может быть важна следующая информация:

a) оценка научной значимости, обоснование дизайна клинических испытаний и предлагаемого плана клинических испытаний;

b) сводная информация о возможном воздействии на состояние здоровья субъектов испытаний;

c) оценка возможных рисков, предполагаемые методы и средства их устранения;

d) оценка любого возможного дискомфорта или нарушения состояния здоровья субъектов испытаний;

e) предлагаемый метод контроля проведения клинических испытаний, а также квалификация и опыт исследователя(ей), проводящего(их) клинические испытания;

f) все детали предлагаемой процедуры получения информированного согласия, включая информационный лист, составленный в доступной для субъекта испытаний или его законного представителя форме, с указанием целей, ожидаемой пользы для субъекта испытаний и/или других лиц, рисков, неудобств и альтернативных методов лечения;

g) краткое описание процедур, обеспечивающих конфиденциальность;

h) документированная процедура получения и оформления информированного согласия в неотложных ситуациях, когда субъект испытаний не способен выразить согласие;

i) документ(ы), обеспечивающий(ие) идентификацию субъекта испытаний, и информация по проводимому лечению и необходимым действиям в неотложных ситуациях;

j) копии страховых полисов, при наличии соответствующих законодательных требований;

k) план клинических испытаний и все поправки к нему;

l) брошюра для исследователя;

m) отчет(ы) о ходе клинических испытаний и заключительный отчет;

n) все сообщения о серьезных нежелательных событиях и нежелательных воздействиях изделия.

Приложение С
(справочное)

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

С.1. Общие положения

Настоящее Приложение устанавливает структуру и содержание отчета о клинических

испытаниях.

С.2. Титульный лист

Титульный лист должен содержать следующую информацию:

- a) наименование клинических испытаний;
- b) идентификационные характеристики изделия, включая наименование, модель и другую информацию, необходимую для полной идентификации;
- c) идентификационные данные организатора;
- d) идентификацию плана клинических испытаний;
- e) указание на проведение клинических испытаний в соответствии с настоящим стандартом;
- f) дату отчета;
- g) автора(ов) отчета.

С.3. Сводное изложение

Необходимо представить структурированное резюме с описанием клинических испытаний по следующим разделам: наименование, введение, цели, субъекты испытаний, методы, результаты, выводы.

Необходимо также указать ключевые даты, включая дату начала клинических испытаний (дата включения в испытания первого субъекта) и дату их завершения (выход из испытаний последнего субъекта) или (при необходимости) дату досрочного прекращения клинических испытаний.

С.4. Содержание

С.5. Введение

Введение должно содержать краткую информацию о значении клинических испытаний в контексте разработки изделия, а также идентификацию руководств, на основе которых разработан план клинических испытаний.

С.6. Материалы и методы

С.6.1. Описание изделия

Необходимо представить краткое описание изделия и его предназначенного применения. Следует описать все модификации изделия, произведенные в ходе клинических испытаний.

С.6.2. Краткое изложение плана клинических испытаний

Необходимо представить краткое изложение плана клинических испытаний. Следует описать все изменения плана клинических испытаний в ходе испытаний. Краткое изложение должно включать в себя:

- a) цели клинических испытаний;
- b) дизайн клинических испытаний:
 - вид клинических испытаний;
 - конечные точки клинических испытаний;
- c) этические аспекты;
- d) обеспечение качества данных;
- e) популяцию субъектов клинических испытаний:
 - критерии включения/исключения;
 - объем выборки;
- f) лечение и распределение лечения по группам;
- g) переменные клинических испытаний;
- h) сопутствующие лекарственные средства/методы лечения;
- i) продолжительность клинических испытаний и последующего наблюдения;
- j) статистический анализ:
 - проверяемую гипотезу или критерии оценки результатов клинических испытаний;
 - расчет объема выборки;
 - методы статистического анализа.

С.7. Результаты

Данный раздел должен содержать краткую информацию с описанием анализа и полученных результатов.

Раздел должен включать в себя:

- a) дату начала клинических испытаний;

- b) дату завершения/приостановки клинических испытаний;
- c) распределение пациентов/изделий;
- d) демографические данные пациентов;
- e) информацию о соблюдении плана клинических испытаний;
- f) анализ, содержащий:

- отчет по безопасности, включающий в себя краткое описание всех нежелательных событий и нежелательных воздействий изделия (связанных или не связанных с применением изделия), отмеченных в ходе клинических испытаний, в том числе обсуждение их серьезности, необходимого лечения, исхода, а также оценку исследователем связи с проводимым в рамках клинических испытаний лечением;

- анализ клинической эффективности изделия, предусмотренный в плане клинических испытаний;

- при необходимости, анализ всех надлежащих подгрупп (например по половому признаку, расовых/культурных) в конкретных популяциях;

- описание обращения с пропущенными данными (включая данные пациентов, выбывших из-под наблюдения или исключенных по какой-либо причине) при анализе.

С.8. Обсуждение и общие выводы

Необходимо кратко изложить и проанализировать результаты клинических испытаний в отношении клинической эффективности и безопасности изделия, а также соотношения риск/польза. Клиническую значимость и важность результатов следует проанализировать в свете других имеющихся данных. Следует описать любую конкретную пользу или специальные меры предосторожности, необходимые для отдельных субъектов испытаний или групп риска, а также любые рекомендации для проведения последующих клинических испытаний.

С.9. Сокращения и определения терминов

Необходимо привести список сокращений терминов и определений специальных или редко встречающихся терминов.

С.10. Этические аспекты

Необходимо подтвердить, что план клинических испытаний и все поправки к нему были рассмотрены комитетом по этике. В приложении к заключительному отчету следует дать список всех участвующих комитетов по этике (см. [С.13](#)).

С.11. Исследователи и организационная структура клинических испытаний

Рекомендуется включить в отчет краткое описание организационной структуры клинических испытаний. В приложении необходимо привести список исследователей с указанием их места работы. Необходимо также указать имя и адрес представителя организатора клинических испытаний.

С.12. Подписи

Должны быть соблюдены условия подписания, приведенные в [11.2](#).

С.13. Приложение к заключительному отчету

Приложение к заключительному отчету должно содержать:

- a) план клинических испытаний и все поправки к нему;
- b) список исследователей и организаций, в которых они работают;
- c) список других участвующих сторон (например базовых лабораторий, контрактных исследовательских организаций (CRO), экспертов и т.д.);
- d) список наблюдателей;
- e) список комитетов по этике;
- f) сводное представление данных, включая все отклонения от плана клинических испытаний, нежелательные события и нежелательные воздействия изделия, случаи исключения и выбывания субъектов из клинических испытаний.

(обязательное)

СВЕДЕНИЯ О СООТВЕТСТВИИ НАЦИОНАЛЬНЫХ СТАНДАРТОВ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ССЫЛОЧНЫМ МЕЖДУНАРОДНЫМ СТАНДАРТАМ

Таблица D.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ИСО 10993 (все части)	ГОСТ Р ИСО 10993 (все части). Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий
ИСО 14155-2:2003	<*>
ИСО 14971:2000	ГОСТ Р ИСО 14971-2006. Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям
<*> Соответствующий национальный стандарт отсутствует. До его утверждения рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта. Перевод данного международного стандарта находится в Федеральном информационном фонде технических регламентов и стандартов.	

БИБЛИОГРАФИЯ

- [1] ИСО 14971:2000 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям
(ISO 14971:2000) (Medical devices - Application of risk management to medical devices)
- ИСО 10993 (все части) Оценка биологического действия медицинских изделий
ISO 10993 (all parts) Biological evaluation of medical devices
- European Directives on medical devices, 93/42/EEC from 14 June 1993 and on active implantable medical devices, 90/385, EEC from 20 July 1990, as amended
- Essential Principles - Global Harmonization Task Force, 1999
- International Conference on Harmonization, Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice, 2nd edition, May 1996
- Ethical principles for medical research involving human subjects, World Medical Association, available at <<http://www.wma.net/e/approvedhelsinki.html>>
-