ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 14155— 2022

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, ПРОВОДИМЫЕ С УЧАСТИЕМ ЧЕЛОВЕКА В КАЧЕСТВЕ СУБЪЕКТА

Надлежащая клиническая практика

(ISO 14155:2020, IDT)

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2022

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН рабочей группой, состоящей из представителей Общества с ограниченной ответственностью «МЕДИТЕСТ» (ООО «МЕДИТЕСТ») и Общества с ограниченной ответственностью «Лаборатория ТОСКАНИ» (ООО «Лаборатория ТОСКАНИ») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 436 «Менеджмент качества и общие аспекты медицинских изделий»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 15 ноября 2022 г. № 1289-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 14155:2020 «Клинические исследования медицинских изделий, проводимые с участием человека в качестве субъекта. Надлежащая клиническая практика» (ISO 14155:2020, «Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice», IDT).

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им межгосударственные стандарты, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА

5 ВЗАМЕН ГОСТ Р ИСО 14155—2014

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «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 (*gost.e-ecolog.ru

© ISO, 2020
© Оформление. ФГБУ «Институт стандартизации», 2022

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 2
3 Термины и определения 2
4 Общие принципы надлежащей клинической практики (GCP) 8
5 Этические аспекты 8
6 План клинического исследования 14
7 Проведение клинического исследования 19
8 Приостановка, прекращение и завершение клинического исследования 24
9 Ответственность спонсора 27
10 Ответственность главного исследователя 33
Приложение A (обязательное) План клинического исследования (CIP) 36
Приложение B (обязательное) Журнал (брошюра) исследователя 42
Приложение C (справочное) Индивидуальная регистрационная карта 44
Приложение D (справочное) Отчет о клиническом исследовании 46
Приложение E (справочное) Основные документы клинического исследования 50
Приложение F (справочное) Категории неблагоприятных (нежелательных) событий 59
Приложение G (справочное) Ответственность этического комитета 62
Приложение H (справочное) Применение ИСО 14971 к клиническим исследованиям 65
Приложение I (справочное) Стадии клинической разработки 66
Приложение J (справочное) Аудиты клинических исследований 70
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов межгосударственным стандартам 72
Библиография 73

Введение

Международная организация по стандартизации (ИСО) является всемирной федерацией национальных органов по стандартизации (организаций — членов ИСО). Разработка международных стандартов обычно осуществляется техническими комитетами ИСО. Каждая организация-член, заинтересованная в деятельности, для которой был создан технический комитет, имеет право быть представленной в этом комитете. Международные правительственные и неправительственные организации, связанные с ИСО, также принимают участие в работе. ИСО работает в тесном сотрудничестве с Международной электротехнической комиссией (МЭК) по всем вопросам стандартизации в области электротехники.

Процедуры, используемые для разработки настоящего стандарта, а также те, которые предназначены для дальнейшего его применения, представлены в Директивах ИСО/МЭК, Часть 1. В частности, существуют различные критерии утверждения, необходимые для различных типов документов ИСО. Проект настоящего стандарта был подготовлен в соответствии с редакционными правилами Директив ИСО/МЭК, Часть 2 (см. gost.e-ecolog.ru).

Следует иметь в виду, что некоторые элементы настоящего стандарта могут являться объектом патентных прав. ИСО не несет ответственность за идентификацию какого-либо одного или всех патентных прав. Подробная информация о любых патентных правах, идентифицированных в ходе работы над настоящим стандартом, указана во введении и/или в списке полученных патентных деклараций ИСО (см. gost.e-ecolog.ru).

Любое торговое наименование, приведенное в настоящем стандарте, является информацией, предоставленной для удобства пользователей, и не может рассматриваться как свидетельство в пользу того или иного товара.

Относительно пояснения добровольного характера стандартов, значение специфических терминов и определений ИСО, относящихся к оценке соответствия, а также информации о соблюдении ИСО принципов Всемирной торговой организации (ВТО) в вопросе технических барьеров (ТВТ) см. gost.e-ecolog.ru org/forward.htvl.

Настоящий стандарт подготовлен Техническим комитетом ISO/TC 194, *Биологическая и клиническая оценка медицинских изделий*, совместно с Техническим комитетом CEN/TC 206 Европейского комитета по стандартизации (CEH), *Биологическая и клиническая оценка медицинских изделий*, в соответствии с Соглашением о техническом сотрудничестве между ИСО и CEH (Венское соглашение).

Настоящее третье издание отменяет и заменяет второе издание (ИСО 14155:2011), которое было технически пересмотрено. Основные изменения по сравнению с предыдущей редакцией заключаются в следующем:

- включен краткий раздел принципов GCP (см. раздел 4);
- даны ссылки по регистрации клинического исследования в публично доступную базу данных (см. 5.4);
- включена информация касательно клинического менеджмента качества (см. 9.1);
- включена информация по мониторингу, основанному на риске (см. 6.7);
- включены статистические аспекты в приложении A;
- включено руководство для комитетов по этике в приложении G;
- усилено значение менеджмента риска в ходе всего процесса клинического исследования (от планирования до анализа результатов), включая приложение H;
- разъяснена применимость требований настоящего стандарта на различных стадиях клинического исследования (см. приложение I);
- включено руководство по аудиту клинических исследований (см. приложение I).

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, ПРОВОДИМЫЕ С УЧАСТИЕМ ЧЕЛОВЕКА В КАЧЕСТВЕ СУБЪЕКТА

Надлежащая клиническая практика

Clinical investigation of medical devices for human subjects. Good clinical practice

Дата введения — 2023—09—01

1 Область применения

В настоящем стандарте приведена надлежащая клиническая практика в отношении разработки проекта (дизайна), проведения, ведения записей и составления отчетности по клиническим исследованиям, проводимым с участием человека, для оценки клинических функциональных характеристик или результативности и безопасности медицинских изделий.

Для постмаркетинговых клинических исследований принципы, установленные в настоящем стандарте, должны соблюдаться, насколько это возможно, с учетом характера клинического исследования (см. приложение I).

Стандарт устанавливает общие требования, направленные:

- на защиту прав человека как субъекта исследования, обеспечение его безопасности и благополучия;
- обеспечение применения научного подхода при проведении клинического исследования и обеспечение достоверности результатов клинического исследования;
- определение ответственности спонсора и главного исследователя;
- содействие спонсорам, исследователям, этическим комитетам, регулирующим органам и другим органам, участвующим в оценке соответствия медицинских изделий.

Примечание 1 — Пользователи настоящего стандарта должны учитывать необходимость применения других стандартов и/или национальных требований к исследуемому(ым) изделию(ям) или к клиническому исследованию. При существовании различных требований предпочтение следует отдавать наиболее строгим из них.

Примечание 2 — С целью демонстрации аналитической достоверности ПОкМИ — программного обеспечения как медицинского изделия (выходные данные ПОкМИ являются точными для заданных входных данных), и, при необходимости, научной достоверности (выходные данные ПОкМИ связаны с предусмотренным клиническим/физиологическим состоянием), а также клинических функциональных характеристик ПОкМИ (выходные данные ПОкМИ дают клинически значимую ассоциативную связь с целью применения), требования настоящего стандарта применяются, насколько это уместно (см. библиографию [4]). Обоснования исключений из требований настоящего стандарта могут учитывать уникальность косвенного контакта между субъектами исследования и ПОкМИ.

Настоящий стандарт не применим к медицинским изделиям для диагностики *in vitro*. Тем не менее, в зависимости от изделия и национальных или региональных требований, не исключены ситуации, в которых пользователи настоящего стандарта могут рассмотреть вопрос о применимости конкретных разделов и/или требований настоящего стандарта.

Издание официальное

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована нормативная ссылка на следующий стандарт [для датированной ссылки применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированной — последнее издание (включая все изменения)]:

ISO 14971, Medical devices — Application of risk management to medical devices (Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям)

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

ИСО и МЭК поддерживают терминологические базы данных для использования в целях стандартизации по следующим адресам:

- платформа онлайн-просмотра ИСО — доступна на gost.e-ecolog.ru ;
- электропедия МЭК — доступна на gost.e-ecolog.ru .

3.1 **неблагоприятное [нежелательное] воздействие изделия;** ADE (adverse device effect; ADE): *Неблагоприятное событие* (3.2), связанное с применением исследуемого *медицинского изделия* (3.34).

Примечание 1 — Данное определение включает неблагоприятные (нежелательные) события, вызванные недостатками / недостаточными или неадекватными инструкциями по применению, по введению в эксплуатацию, по имплантации, монтажу, или рабочими инструкциями, а также любым *отказом* (3.33) исследуемого медицинского изделия.

Примечание 2 — Данное определение включает любое событие, вызванное *ошибкой применения* (3.53) или преднамеренным неправильным применением исследуемого медицинского изделия.

Примечание 3 — Данное определение также содержит «*компаратор*» (3.12), если компаратор является медицинским изделием.

3.2 **неблагоприятное [нежелательное] событие;** AE (adverse event; AE): Нежелательный медицинский инцидент, непредвиденное заболевание, травма либо нежелательные клинические симптомы (включая отклонение от нормы лабораторных показателей) у *субъектов* (3.50), пользователей или других лиц, независимо от того, связаны ли они с *исследуемым медицинским изделием* (3.29) и являются ли они ожидаемыми или непредвиденными.

Примечание 1 — Данное определение включает события, связанные с исследуемым медицинским изделием или компараторами.

Примечание 2 — Данное определение включает события, связанные с применяемыми процедурами.

Примечание 3 — Для пользователей или других лиц данное определение ограничивается событиями, связанными с применением исследуемого медицинского изделия или компараторов.

3.3 **аудит** (audit): Систематическая проверка осуществляемой деятельности и документов, связанных с *клиническим исследованием* (3.8), проводимая *независимым* (3.26) лицом (лицами) для того, чтобы определить, проводилась ли эта деятельность, а также регистрируются и анализируются ли эти данные и точно ли они представлены в соответствии с CIP, стандартными операционными процедурами, настоящим стандартом и применяемыми регулирующими требованиями.

3.4 **аудиторский след** (audit trial): Документация, позволяющая реконструировать ход событий.

3.5 **слепой метод/маскировка** (blinding/masking): Метод, при применении которого одной или нескольким участвующим в *клиническом исследовании* (3.8) сторонам неизвестно, какое именно лечение было назначено.

Примечание 1 — Простой слепой метод обычно подразумевает, что *субъект(ы)* (3.50) не осведомлен(ы) о назначенном лечении. Двойной слепой метод обычно подразумевает, что субъект(ы), *исследователь(и)* (3.30), наблюдатель и, в некоторых случаях, главный эксперт не осведомлены о назначенном лечении.

Примечание 2 — Клиническое исследование называется «слепым наблюдением», если по крайней мере *первичная(ые) конечная(ые) точка(и)* (3.22) оценивается(ются) без данных о том, применялось ли *медицинское изделие* (3.29) или *компаратор* (3.12) для лечения субъекта.

3.6 **индивидуальная регистрационная карта;** CRF (case report forms; CRF): Набор документов в бумажном виде, на электронном или оптическом носителе для каждого *субъекта* (3.50), в которых в соответствии с CIP зарегистрирована информация для предоставления *спонсору* (3.49).

3.7 **заверенная копия** (certified copy): Копия (независимо от используемого носителя) первичной записи, которая была верифицирована (т. е. имела дату и подпись или была сгенерирована посредством валидированного процесса) и имеет такую же информацию, включая данные, контекст, содержание и структуру, как и оригинал.

3.8 **клиническое исследование** (clinical investigation): Системное исследование с участием одного или более человек в качестве *субъекта* (3.50), проводимое для оценки *клинических функциональных характеристик* (3.11) *результативности* (3.20) или безопасности *медицинского изделия* (3.34).

Примечание 1 — Для целей настоящего стандарта «клиническая апробация» или «клиническое изучение» являются синонимами термина «клиническое исследование».

3.9 **план [дизайн] клинического исследования;** CIP (clinical investigation plan; CIP): Документ, в котором установлены обоснование, *цели* (3.37), проект (дизайн) исследования и предполагаемый анализ, методология, *мониторинг* (3.35), проведение и ведение записей о *клиническом исследовании* (3.8).

Примечание 1 — Термин «протокол» является синонимом «CIP». Тем не менее слово «протокол» имеет много различных значений, некоторые из которых не связаны с клиническими исследованиями и в разных странах могут быть различными. Поэтому в настоящем стандарте используется термин CIP.

3.10 **отчет о клиническом исследовании** (clinical investigation report): Документ, описывающий проект (дизайн) исследования, его выполнение, статистический анализ и результаты *клинического исследования* (3.8).

3.11 **клинические функциональные характеристики** (clinical performance): Функционирование *медицинского изделия* (3.34) или реакция *субъекта(ов)* (3.50) клинического исследования в отношении медицинского изделия, связанная с его предусмотренным назначением при условии правильного применения к соответствующему(им) субъекту(ам).

Примечание 1 — «Клинические функциональные характеристики» могут быть определены в соответствии с национальным регулированием.

3.12 **компаратор** (comparator): *Медицинское изделие* (3.34), терапия (например, активное лечение, обычная клиническая практика), плацебо или отсутствие лечения, используемые в *контрольной группе* (3.15) при клиническом исследовании (3.8).

3.13 **компьютерная система** (computer system): Аппаратное и программное обеспечение (включая сопроводительную документацию, например, руководство пользователя), которое создает, изменяет, поддерживает, архивирует, извлекает или передает в цифровом виде информацию, относящуюся к проведению *клинического исследования* (3.8).

3.14 **контрактная исследовательская организация;** CRO (contract research organization; CRO): Физическое либо юридическое лицо, которое в рамках договора со *спонсором* (3.49) выполняет одну или более обязанностей и функций, связанных с проведением клинического исследования.

3.15 **контрольная группа** (control group): Группа *субъектов* (3.50), получающая *компаратор* (3.12).

Примечание 1 — Контрольная группа может быть параллельной либо ретроспективной, или субъекты самостоятельно могут являться контролем.

3.16 **исследователь-координатор** (coordinating investigator): *Исследователь* (3.30), назначенный *спонсором* (3.49) для помощи в координации работы в ходе многоцентрового *клинического исследования* (3.8).

3.17 **комитет по мониторингу данных;** DMC (data monitoring committee; DMC): *Независимый* (3.26) комитет, который может быть создан *спонсором* (3.49) для оценки хода *клинического исследования* (3.8) через определенные интервалы времени, данных по безопасности или критических *клинических функциональных характеристик* (3.11) либо *результативности* (3.20) *конечных точек* (3.22) для формирования рекомендаций спонсору о целесообразности продолжения, приостановки, изменения, остановки клинического исследования.

Примечание 1 — Для целей настоящего стандарта «орган по мониторингу данных по безопасности (data safety monitoring board, DSMB)» и «комитет по мониторингу данных по безопасности (data safety monitoring committee, DSMC)» являются синонимами DMC.

3.18 **отклонение** (deviation): Случай несоблюдения, умышленного или случайного, требований *CIP* (3.9).

3.19 **недостаток изделия** (device deficiency): Несоответствие *медицинского изделия* (3.34) требованиям к его идентификации, качеству, долговечности, надежности, эксплуатационной пригодности, безопасности или функциональным характеристикам.

Примечание 1 — Недостатки изделия включают *отказы* (3.33), *ошибки эксплуатации/применения* (3.53) и несоответствие информации, предоставляемой изготовителем, включая маркировку.

Примечание 2 — Данное определение включает недостатки изделия, относящиеся к *исследуемому медицинскому изделию* (3.29) или *компаратору* (3.12).

3.20 **результативность** (effectiveness): Достижение клинически значимого запланированного результата у определенной части целевой популяции, когда исследуемое *медицинское изделие* (3.29) применяется по назначению, в соответствии с инструкциями по применению, *брошюрой исследователя* (3.31) и *CIP* (3.9), как определено документально подтвержденными научными данными.

3.21 **электронная запись** (electronic record): Комбинация текста, графики, данных, аудио, изображений или иной информации в цифровом виде, которая создается, изменяется, поддерживается, архивируется, извлекается либо распространяется *компьютерной системой* (3.13).

Пример — Электронные CRF.

3.22 **конечная точка** [endpoint]: <Первичная> показатель(и), используемый(е) для предоставления доказательств *клинических функциональных характеристик* (3.11), *результативности* (3.20) или безопасности в *клиническом исследовании* (3.8).

3.23 **конечная точка** [endpoint]: <Вторичная> показатель(и), используемый(е) для оценки вторичных *целей* (3.37) *клинического исследования* (3.8).

3.24 **этический комитет;** ЭК (ethics committee; EC): *Независимый* (3.26) орган, в обязанности которого входит анализ *клинических исследований* (3.8) в целях защиты прав, обеспечения безопасности и благополучия *субъектов* (3.50), принимающих участие в клиническом исследовании.

Примечание 1 — Для целей настоящего стандарта термин «этический комитет» является синонимом терминов «комитет по этике исследования», «независимый этический комитет» или «экспертный совет организации». Регулирующие требования, предъявляемые к этическим комитетам или их аналогам, различаются в зависимости от страны или региона.

3.25 **гипотеза** (hypothesis): Утверждение, подвергающееся проверке, основанное на *целях* (3.37) *клинического исследования* (3.8), для получения выводов об этих целях на основе предварительно определенного статистического вычисления.

Примечание 1 — Первичная гипотеза формулируется на основе заранее определенной *первичной конечной точки* (3.22) и обычно используется для расчета размера выборки.

3.26 **независимый** (independent): Не вовлеченный в разработку медицинского изделия или в проведение *клинического исследования* (3.8), за исключением специально делегированной ответственности, для предотвращения предвзятого отношения либо конфликта интересов.

3.27 **информированное согласие** (informed consent): Процесс, в ходе которого лицо добровольно подтверждает готовность участия в конкретном *клиническом исследовании* (3.8) после того, как оно было проинформировано обо всех аспектах исследования, которые относятся к решению о принятии участия.

3.28 **исследовательский центр** (investigation site): Учреждение или место, где проводится *клиническое исследование* (3.8).

Примечание 1 — Для целей настоящего стандарта термин «место проведения исследования» является синонимом термина «исследовательский центр».

3.29 **исследуемое медицинское изделие** (investigational medical device): *Медицинское изделие* (3.34), которое оценивается на предмет *клинических функциональных характеристик* (3.11), *результативности* (3.20) или безопасности либо в ходе *клинического исследования* (3.8).

Примечание 1 — Настоящее определение включает медицинские изделия, уже представленные на рынке, оцениваемые для нового предусмотренного назначения/применения, новой популяции, на предмет использования новых материалов или изменений конструкции.

Примечание 2 — Настоящее определение включает медицинские изделия, уже представленные на рынке, оцениваемые в рамках их предполагаемого использования в постмаркетинговом клиническом исследовании (инвазивно или неинвазивно).

Примечание 3 — В настоящем стандарте термины «исследуемое медицинское изделие» и «исследуемое изделие» используются как синонимы.

3.30 **исследователь** (investigator): Отдельный сотрудник исследовательского центра (3.28), назначенный и подчиняющийся *главному исследователю* (3.39) в исследовательском центре для проведения процедур, связанных с клиническим исследованием, или для принятия важных решений, связанных с клиническим исследованием и лечением.

Примечание 1 — Отдельный член исследовательского центра может также называться «субисследователь» или «соисследователь».

3.31 **брошюра исследователя;** IB (investigator's brochure; IB): Данные клинической и неклинической информации об исследуемом *медицинском изделии(ях)* (3.29), имеющей отношение к клиническому исследованию (3.8).

3.32 **законный полномочный представитель** (legally authorized representative): Физическое или юридическое лицо либо иной субъект права, обладающий в силу закона правом давать согласие на участие в *клиническом исследовании* (3.8) от имени потенциального субъекта (3.50) исследования.

Примечание 1 — «Законный уполномоченный представитель» или «законно допустимый представитель» — это иные термины, применяемые в соответствии с национальными правилами для термина «законный полномочный представитель».

3.33 **отказ** (malfunction): Неспособность исследуемого *медицинского изделия* (3.29) функционировать в соответствии с его предусмотренным назначением при условии, что изделие применяется в соответствии с инструкциями по применению или CIP, или IB.

3.34 **медицинское изделие** (medical device): Инструмент, аппарат, прибор, оборудование, приспособление, имплантат, *in vitro* реагент, программное обеспечение, материал, иное подобное либо связанное с ним изделие, предназначенные его изготовителем для применения к человеку по отдельности или в комбинации для одной или нескольких конкретных целей:

- диагностики, профилактики, *мониторинга* (3.35), лечения или облегчения заболеваний;
- диагностики, мониторинга, лечения, облегчения или компенсации последствий травмы;
- исследования, замещения или изменения анатомического строения или физиологических процессов;
- жизнеобеспечения или поддержания жизненных функций;
- управления зачатием;
- дезинфекции медицинских изделий;
- получения информации посредством исследования *in vitro* проб, взятых из тела человека,

а также достигающее своего первичного предназначенного воздействия на организм человека не за счет фармакологических, иммунологических или метаболических средств, но чьи функции могут поддерживаться такими средствами.

Примечание 1 — Некоторые медицинские изделия в отдельных юрисдикциях могут не являться таковыми, например:

- дезинфицирующие вещества;
- вспомогательные средства для людей с ограниченными возможностями;
- изделия, содержащие ткани животных и/или человека;
- изделия для экстракорпорального оплодотворения или вспомогательных репродуктивных технологий.

[ИСО 13485:2016, статья 3.11]

3.35 **мониторинг** (monitoring): Деятельность, связанная с наблюдением за ходом клинического исследования (3.8) для обеспечения проведения исследования в соответствии с CIP, документированными процедурами, настоящим стандартом и применяемыми регулирующими требованиями.

Примечание 1 — Централизованный мониторинг — это удаленная оценка накопленных данных для обеспечения дополнительных возможностей мониторинга, которые могут дополнить или уменьшить объем и частоту мониторинга на месте.

3.36 **многоцентровые исследования** (multicentre investigation): *Клиническое исследование* (3.8), которое проводится в соответствии с единым CIP в двух или более *исследовательских центрах* (3.28).

3.37 **цель** (objective): Основная цель проведения *клинического исследования* (3.8).

3.38 **момент включения в исследование** (point of enrolment): Момент времени после *подбора субъектов* (3.43) и до проведения любых процедур, связанных с клиническим исследованием, в который субъект (3.50) клинического исследования подписывает и датирует *форму информированного согласия* (3.27).

3.39 **главный исследователь** (principal investigator): Квалифицированное лицо, ответственное за проведение клинического исследования (3.8) в *исследовательском центре* (3.28).

Примечание 1 — Если клиническое исследование проводится группой лиц в исследовательском центре, главный исследователь ответственен за руководство группой.

Примечание 2 — Является ли ответственным конкретное лицо или учреждение, может зависеть от национальных регулирующих требований.

3.40 **обеспечение качества** (quality assurance): Запланированные и систематические действия, устанавливаемые для обеспечения выполнения *клинического исследования* (3.8), сбора данных, документирования (регистрации) и формирования отчетности в соответствии с требованиями настоящего стандарта и применяемыми регулирующими требованиями.

3.41 **контроль качества** (quality control): Практические методы и деятельность, предпринимаемые в рамках *системы обеспечения качества* (3.40) с целью верификации выполнения требований к качеству деятельности, связанной с клиническими исследованиями.

3.42 **рандомизация** (randomization): Процесс распределения *субъектов* (3.50) в группы исследования *медицинского изделия* (3.29) или в *контрольные группы* (3.15) с использованием установленных признанных статистических методов с использованием элемента случайности для определения непредвиденного значения с целью снижения допустимой (систематической) погрешности (ошибки).

3.43 **подбор субъектов** (recruitment): Активные действия по выбору субъектов (3.50), подходящих для включения их в *клиническое исследование* (3.8).

3.44 **серьезное неблагоприятное [нежелательное] воздействие изделия;** SADE (serious adverse device effect; SADE): *Неблагоприятное (нежелательное) воздействие* изделия (3.1), которое приводит к появлению любых последствий, характерных для *серьезного неблагоприятного (нежелательного) события* (3.45).

3.45 **серьезное неблагоприятное [нежелательное] событие;** SAE (serious adverse event; SAE): *Неблагоприятное (нежелательное) событие* (3.2), которое:

a) приводит к летальному исходу;

b) к серьезному ухудшению здоровья *субъекта* (3.50), пользователей или третьих лиц хотя бы по одному из следующих перечислений:

1) к заболеванию либо травме, угрожающей жизни, или

2) стойкому нарушению строения тела либо функций организма, включая хронические заболевания, или

3) госпитализации либо ее продлению, или

4) медицинскому либо хирургическому вмешательству для предотвращения заболевания, угрожающего жизни, травме, необратимому нарушению структуры тела или функций организма;

c) к травме или гибели плода, аномалиям или дефектам, включая физические или умственное нарушение.

Примечание 1 — Плановая госпитализация по причинам, существовавшим до возникновения серьезного неблагоприятного (нежелательного) события или до проведения процедур, необходимых согласно CIP, без серьезного нарушения здоровья не считается серьезным неблагоприятным (нежелательным) событием.

3.46 **серьезная угроза здоровью** (serious health threat): Сигнал о любом неблагоприятном (нежелательном) событии или *недостатке* изделия (3.19), который указывает на неминуемый риск смерти или серьезного ухудшения здоровья *субъектов* (3.50), пользователей или третьих лиц и который требует немедленных корректирующих действий для других субъектов, пользователей или третьих лиц.

Примечание 1 — Это может включать события существенного и непредвиденного характера, которые вызывают тревогу в качестве потенциальной серьезной опасности для здоровья человека или вероятность множественных смертей, возникающих через короткие промежутки времени.

3.47 **первичные данные** (source data): Вся информация в виде оригинальных записей, заверенных копий оригинальных записей клинических данных, наблюдений или иной деятельности во время *клинического исследования* (3.8), необходимая для реконструкции и оценивания клинического исследования.

Примечание 1 — Сюда входят исходные данные, первоначально зарегистрированные в электронном формате.

3.48 **первичная документация** (source documents): Оригинал или заверенная копия (3.7) документа на оптическом или электронном носителе, содержащие первичные данные.

Примеры — Больничные записи/карты, лабораторные записи, отчетные записи по изделию, негативы фотографий, рентгеновские снимки, записи, хранящиеся в исследовательском центре (3.28), в лабораториях и в медико-технических отделах, участвующих в клиническом исследовании (3.8).

3.49 **спонсор** (sponsor): Физическое лицо, компания, учреждение или организация, берущие на себя ответственность за инициирование и управление *клиническим исследованием* (3.8), а также за организацию финансовых операций.

Примечание 1 — Если *исследователь* (3.30) инициирует, запускает и несет полную ответственность за клиническое исследование, исследователь также берет на себя роль спонсора и является спонсором-исследователем.

3.50 **субъект** (subject): Физическое лицо, которое является или становится участником *клинического исследования* (3.8) в качестве реципиента исследования или *компаратора* (3.12).

Примечание 1 — Субъектом может являться здоровый доброволец.

3.51 **непредвиденное серьезное неблагоприятное [нежелательное] воздействие изделия;** USADE (unanticipated serious adverse device effect; USADE): *Серьезное неблагоприятное (нежелательное) воздействие* изделия (3.44), которое по своему характеру, частоте возникновения и серьезности не было идентифицировано в текущей оценке риска.

Примечание 1 — Ожидаемое серьезное неблагоприятное (нежелательное) воздействие изделия (ASADE) является эффектом, который по своему характеру, частоте, тяжести или последствиям применения не был идентифицирован при оценке риска.

3.52 **ошибка эксплуатации [применения]** (use error): Выполнение или невыполнение действия пользователем при эксплуатации/применении *медицинского изделия* (3.34), приводящее к результату, отличающемуся от предусмотренного изготовителем или ожидаемого пользователем.

Примечание 1 — Ошибка применения включает неспособность пользователя выполнить задачу.

Примечание 2 — Ошибки применения могут быть вызваны несоответствием между характеристиками пользователя, пользовательского интерфейса, задачи или среды применения.

Примечание 3 — Пользователи могут знать или не знать, что произошла ошибка применения.

Примечание 4 — Непредвиденная физиологическая реакция пациента сама по себе не считается ошибкой применения.

Примечание 5 — Неправильное функционирование медицинского изделия, которое приводит к непредвиденному результату, не считается ошибкой применения.

[ИСО 14971:2019, статья 3.30]

3.53 **валидация** (validation): Подтверждение посредством представления объективных свидетельств того, что требования, предназначенные для конкретного использования или применения, выполнены.

3.54 **верификация** (verification): Подтверждение на основе предоставления объективных свидетельств того, что установленные требования выполнены.

3.55 **уязвимый субъект** (vulnerable subject): Лица, не способные полностью понять все аспекты исследования, которые имеют отношение к решению об участии или которые могут подвергаться манипуляциям либо неправомерному влиянию из-за скомпрометированной позиции, ожидающие выгоду или боящиеся репрессивной реакции.

4 Общие принципы надлежащей клинической практики (GCP)

a) Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, которые установлены Хельсинкской декларацией (см. [7]) и согласуются с настоящим стандартом.

b) До начала клинического исследования должна быть проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования и общества. Клиническое исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск.

c) Права, безопасность и благополучие субъекта исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.

d) Доступная неклиническая и клиническая информация об исследуемом изделии должна быть достаточной для обоснования предлагаемого клинического исследования.

e) Клинические исследования должны быть научно обоснованными и четко и подробно описаны в CIP.

f) Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с CIP, который получил предварительное одобрение / положительное заключение этического комитета и, если применимо, одобрение/отсутствие возражений регулирующих органов.

g) Ответственность за оказываемую субъекту медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера всегда должен нести квалифицированный специалист в области здравоохранения.

h) Каждый человек, участвующий в разработке, проведении, документировании и составлении отчетов о клиническом исследовании, должен обладать квалификацией в соответствии с образованием, подготовкой и опытом для выполнения возложенных на него задач.

i) Добровольное информированное согласие каждого субъекта должно быть получено до его включения в клиническое исследование.

Примечание 1 — Могут иметь место некоторые исключения (см. 5.8.3).

j) Вся информация, относящаяся к клиническим исследованиям, должна регистрироваться, обрабатываться и надежно храниться так, чтобы были обеспечены точность и правильность ее представления, интерпретации, мониторинга, аудита и верификации.

k) Должна быть обеспечена защита записей, которые позволяют идентифицировать субъектов исследования, с соблюдением правовых норм по обращению с персональными данными и прав на неприкосновенность частной жизни.

l) Исследуемые изделия должны проектироваться, изготавливаться, обрабатываться и храниться в соответствии с основными/существенными принципами (см. [7]). Изделия следует применять в соответствии с утвержденными CIP и IB, а также инструкциями изготовителя по эксплуатации/применению.

Примечание 2 — Основополагающие принципы могут быть дополнительно изложены в национальном регулировании.

m) Для обеспечения качества каждого аспекта клинического исследования должны быть внедрены соответствующие системы и процедуры.

5 Этические аспекты

5.1 Общие положения

Принципы, изложенные в разделе 4, следует понимать, соблюдать и применять на каждом этапе клинического исследования.

5.2 Злоупотребление влиянием или мотивация

Спонсор должен избегать мотивирования влияния на субъект, наблюдателя, исследователя(ей) или другие стороны, принимающие участие либо обеспечивающие проведение клинического исследования.

Все исследователи должны избегать мотивирования влияния на субъект, спонсора, наблюдателя, другого исследователя(ей) или другие стороны, принимающие участие или обеспечивающие проведение клинического исследования.

5.3 Компенсация и дополнительное медицинское обслуживание

Субъектам клинического исследования может выплачиваться компенсация затрат, связанных с участием в клиническом исследовании (например, транспортных расходов), однако такая компенсация не должна быть настолько большой, чтобы необоснованно мотивировать субъекта клинического исследования к участию или влиять на побуждение субъекта досрочно выйти из клинического исследования.

Должен быть приняты и задокументированы меры по дополнительному медицинскому обслуживанию субъектов, пострадавших от неблагоприятных (нежелательных) событий, связанных с участием в клиническом исследовании.

Примечание — Такие компенсации и меры могут определяться национальным регулированием.

5.4 Регистрация в общедоступной базе данных

В соответствии с Хельсинкской декларацией описание клинического исследования необходимо зарегистрировать в общедоступной базе данных до начала привлечения субъектов и его содержание должно актуализироваться на протяжении всего периода проведения исследования, а результаты — быть зарегистрированы по его завершении.

Примечание — В отношении сроков регистрации или актуализации данных может применяться национальное регулирование.

5.5 Ответственность

Все стороны, вовлеченные в проведение клинического исследования, несут ответственность за соблюдение этических принципов в соответствии с ролью каждой стороны в клиническом исследовании.

5.6 Обмен информацией с этическим комитетом

5.6.1 Общие положения

Если требования национальных или региональных ЭК являются менее жесткими, чем требования настоящего стандарта, спонсор должен применять требования настоящего стандарта в максимально возможной степени, независимо от любых менее жестких требований, и регистрировать предпринятые меры (см. приложение G).

5.6.2 Предоставление первичных данных в этический комитет

Как минимум, в ЭК должна быть представлена следующая информация и любые дополнения к ней:

a) CIP;

b) IB или эквивалентная документация;

c) форма информированного согласия и любая другая письменная информация, предоставляемая субъектам;

d) процедуры по подбору субъектов и рекламные материалы при их наличии;

e) копия резюме главного исследователя, за которым ЭК осуществляет надзор.

Следующие документы могут также при необходимости быть предоставлены в ЭК в зависимости от проекта (дизайна) клинического исследования и национальных или региональных требований:

f) образец или проект CRF, включая все инструменты сбора данных в соответствии с требованиями CIP;

g) документы, касающиеся оплаты и компенсаций, доступных для субъектов;

h) соглашение/контракт по клиническому исследованию и предполагаемые компенсации исследовательскому центру или главному исследователю;

Примечание — Необходимость предоставления проекта соглашения может регулироваться национальными требованиями.

i) документация, касающаяся любого конфликта интересов, включая финансовый, со стороны исследователя;

j) свидетельства страхования клинического исследования;

k) письмо спонсора, подтверждающее передачу обязанностей и функций на аутсорсинг.

l) копии резюме других членов группы исследовательского центра.

5.6.3 Информация, получаемая от этического комитета

До начала клинического исследования спонсор должен получить документально подтвержденное одобрение / положительное заключение ЭК с указанием документов и поправок, на основании которых принято данное решение.

Примечание — Спонсор может запросить отчет о голосовании ЭК по клиническому исследованию для документального подтверждения того, что лица, имеющие конфликт интересов или потенциально предвзятые (например, члены группы исследовательского центра), не принимали участия в голосовании.

5.6.4 Последующий обмен информацией с этическим комитетом

В ЭК должна быть предоставлена следующая информация согласно требованиям CIP или ЭК в соответствии с тем, какие из них более строгие:

a) серьезные неблагоприятные (нежелательные) события;

b) запросы на одобрение отклонений, отчеты об отклонениях, если отклонения затрагивают права, безопасность и благополучие субъектов либо научную целостность клинического исследования;

c) в чрезвычайных ситуациях отклонение от CIP для защиты прав, безопасности и благополучия субъектов-людей может быть осуществлено без предварительного согласования со спонсором и ЭК. Такое отклонение должно быть задокументировано и представлено спонсору и в ЭК, насколько это возможно быстро;

d) отчеты о ходе работ, включая сводку по безопасности и отклонениям;

e) поправки к любым документам, уже одобренным ЭК;

Примечание 1 — Для несущественных изменений (например, незначительных логистических или административных изменений, замены наблюдателя(ей), телефонных номеров, продления страховки), не затрагивающих права, безопасность и благополучие субъектов-людей или не затрагивающих цели либо критические точки клинического исследования, может быть достаточно простого уведомления ЭК и, если это необходимо, регулирующих органов.

f) если применимо, уведомление о приостановке или досрочном прекращении исследования;

g) если применимо, обоснование и запрос на возобновление клинического исследования после приостановки;

h) отчет о клиническом исследовании или его краткое изложение;

i) если применимо, копия резюме других членов группы исследовательского центра.

Примечание 2 — В дополнение к требованиям ЭК и CIP национальное регулирование может применяться к любой или ко всей вышеперечисленной информации.

5.6.5 Дополнительная информация, получаемая от этического комитета

В ходе клинического исследования до момента практической реализации от ЭК должна быть получена, как минимум, следующая информация в письменном виде:

a) одобрение/положительное заключение в отношении поправок, указанных в 5.6.4, перечисление e);

b) одобрение запроса на отклонения, которые могут повлиять на права, безопасность и благополучие субъекта клинического исследования или научную целостность клинического исследования, как указано в 5.6.4, перечисление b);

c) разрешение на возобновление приостановленного клинического исследования, как указано в 5.6.4, перечисление g), если применимо.

5.7 Уязвимые группы субъектов

Клинические исследования с участием субъектов, принадлежащих к уязвимым группам, должны проводиться только в том случае, если они не могут быть проведены с участием субъектов, не принадлежащих к уязвимым группам, при этом, если применимо, необходимо следовать дополнительным правилам ЭК.

Примечание 1 — Национальное регулирование может также предписывать дополнительные правила для клинических исследований, в которых принимают участие уязвимые группы.

Такие клинические исследования должны быть разработаны специально для решений проблем со здоровьем, возникающих у представителей уязвимых групп, и не должны проводиться, если не предвидится потенциальная терапевтическая польза.

Примечание 2 — Эти ограничения могут не распространяться на здоровых добровольцев.

5.8 Информированное согласие

5.8.1 Общие положения

От субъекта клинического исследования необходимо получить информированное согласие в письменной форме, и процесс должен быть задокументирован до применения к субъекту клинического исследования любых процедур в рамках исследования, за исключением особых случаев, описанных в 5.8.3.4.

Примечание — Датированные подписи могут быть электронными.

Форма информированного согласия состоит из информационной формы (см. 5.8.4) и формы для подписания информированного согласия (см. 5.8.5). Данные формы могут быть объединены в один документ или разделены на два документа.

5.8.2 Процесс получения информированного согласия

Главный исследователь и/или его уполномоченное лицо обязаны соблюдать общий процесс получения информированного согласия, который должен быть документально зафиксирован в CIP и:

a) включать все аспекты клинического исследования, существенные для принятия субъектом клинического исследования решения об участии в клиническом исследовании;

b) предотвращать любое принуждение или злоупотребление влиянием на желание субъекта клинического исследования принять участие в клиническом исследовании;

c) не нарушать и не производить впечатления нарушения законных прав субъекта;

d) использовать простой, нетехнический язык, понятный субъекту;

e) предоставить субъекту клинического исследования достаточно времени для прочтения и понимания формы информированного согласия для принятия решения об участии в клиническом исследовании;

f) включать личную датированную подпись субъекта клинического исследования и главного исследователя или его уполномоченного представителя, ответственного за осуществление процесса получения информированного согласия;

g) обеспечить субъекта клинического исследования копией формы информированного согласия с подписью, датой и другой письменной информацией;

h) обеспечить документирование процесса в первичных документах субъекта и иметь в исследовательском центре подписанные информированные согласия вместе с основными документами;

i) пояснить, как будет получено и зафиксировано информированное согласие в особых случаях (см. 5.8.3), если субъект клинического исследования не сможет предоставить его самостоятельно;

j) обеспечить предоставление новой важной информации вновь набранным и уже участвующим в клиническом исследовании субъектам на протяжении всего клинического исследования, т. к. это может быть связано с желанием субъекта продолжать участие в клиническом исследовании.

Приведенные выше требования также применяются в случае получения информированного согласия от законного полномочного представителя.

Примечание — Квалификация уполномоченного представителя главного исследователя может быть предметом национального регулирования.

5.8.3 Особые случаи получения информированного согласия

5.8.3.1 Общие положения

Положения, приведенные в 5.8.3.2—5.8.3.4, подчиняются национальным регулирующим требованиям.

5.8.3.2 Субъект клинического исследования, нуждающийся в законном полномочном представителе

Информированное согласие может быть получено от законного полномочного представителя только в том случае, если субъект клинического исследования не может самостоятельно принять решение об участии в исследовании (например, новорожденный, ребенок или подросток, субъект, имеющий серьезное заболевание или находящийся без сознания, лица с психическими нарушениями или умственной отсталостью). В таких случаях субъект клинического исследования также должен быть проинформирован об исследовании в рамках его возможностей понимания.

5.8.3.3 Субъект клинического исследования, не способный читать или писать

Если субъект клинического исследования либо законный полномочный представитель не может читать или писать, информированное согласие должно быть получено в ходе контролируемого устного процесса. Во время всего процесса необходимо присутствие независимого и беспристрастного сви-

детеля. Письменная форма информированного согласия и любая другая информация должны быть зачитаны вслух и объяснены потенциальному субъекту клинического исследования или его законному полномочному представителю. При наличии возможности субъект клинического исследования или его законный полномочный представитель лично подписывает и проставляет дату в форме информированного согласия. Свидетель также лично подписывает и проставляет дату в форме информированного согласия, подтверждая, что информация была объяснена верно и информированное согласие дано добровольно.

5.8.3.4 Неотложная помощь

Для клинического исследования, включающего неотложную помощь, когда предварительное информированное согласие субъекта клинического исследования невозможно получить из-за его состояния по медицинским показателям, требуется информированное согласие законного полномочного представителя, если таковой имеется.

Когда от субъекта клинического исследования невозможно получить предварительное информированное согласие, а законный полномочный представитель отсутствует, субъект клинического исследования может быть его участником, если в CIP описана специальная процедура, как указано в A.13, перечисление b).

Необходимо принять меры по информированию субъекта клинического исследования или его законного полномочного представителя настолько быстро, насколько это возможно:

a) о включении субъекта клинического исследования в клиническое исследование и

b) всех аспектах клинического исследования.

Информированное согласие на продолжение участия необходимо получить от субъекта клинического исследования настолько быстро, насколько позволяет состояние его здоровья, или от его законного полномочного представителя, как только он появится.

Главный исследователь может включить субъекта клинического исследования в список его участников без получения информированного согласия от него или его законного полномочного представителя при соблюдении следующих условий:

c) потенциальный субъект клинического исследования попал в чрезвычайную ситуацию, угрожающую его жизни;

d) от доступных в настоящее время средств лечения не ожидается существенной клинической пользы;

e) существует реальная вероятность того, что можно избежать риска, угрожающего жизни, если субъект получит лечение, как это указано в CIP;

f) преимущества участия в клиническом исследовании превышают ожидаемые риски;

g) невозможно оперативно связаться и проинформировать законного полномочного представителя.

Примечание — Требования к проведению клинических исследований в чрезвычайных ситуациях могут быть установлены национальным регулированием.

5.8.4 Информация, предоставляемая субъекту

Субъекту клинического исследования (или его законному полномочному представителю) должна быть представлена в письменном виде на понятном ему, родном языке, без обилия специальных терминов, вся доступная информация, касающаяся клинического исследования, включая, как минимум, нижеприведенную:

Примечание 1 — В соответствии с национальным регулированием могут потребоваться дополнительные элементы.

a) Описание и назначение:

1) заявление о том, что клиническое исследование является научным исследованием;

2) цель исследования;

3) предполагаемая продолжительность исследования, а также степень вовлеченности в него и ответственности каждого субъекта в ходе его проведения;

4) описание исследуемого изделия и компаратора, если они используются;

5) описание всех процедур, касающихся субъекта;

6) описание последующих действий с образцами биоматериала субъекта, если они были взяты у него и это применимо;

7) аспекты клинического исследования, относящиеся к экспериментальным;

8) описание клинического исследования, включая описание всех контрольных групп и методов распределения в каждую из групп;

9) предполагаемое число субъектов, принимающих участие в клиническом исследовании.

b) Потенциальная польза:

1) описание реально ожидаемой пользы для субъекта клинического исследования (если ожидаемая прямая терапевтическая польза отсутствует, это необходимо зарегистрировать);

2) описание потенциальной пользы для других.

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

1) описание ожидаемых неблагоприятных факторов, относящихся к изделию;

2) описание рисков, связанных с клиническими процедурами, предусмотренными CIP, отличающимися от местной стандартной практики;

3) заявления о возможности возникновения непредвиденных рисков;

4) описание неудобств.

d) Альтернативная процедура (процедуры):

1) информация об альтернативных методах лечения или процедурах, которые могут быть доступны субъекту клинического исследования, их рисках и потенциальной пользе.

e) Конфиденциальность:

1) заявление, подтверждающее конфиденциальность участия субъекта в клиническом исследовании;

2) заявление, подтверждающее, что записи, включая образцы, идентифицирующие субъекта, будут конфиденциальными;

3) заявление, подтверждающее, что субъект клинического исследования понимает, что регулирующие органы, представители ЭК и представители спонсора, вовлеченные в клиническое исследование, будут иметь прямой доступ к медицинской документации;

4) заявление, показывающее, что результаты клинического исследования могут быть опубликованы без раскрытия данных субъекта;

5) заявление о том, что субъект согласен на передачу персональных данных за пределы географического региона.

Примечание 2 — Национальные требования, касающиеся защиты персональных данных, могут применяться к перечислениям 2) и 5).

f) Компенсация:

1) информация о возможности предоставления компенсаций в случае причинения вреда в результате участия в клиническом исследовании;

2) информация о дополнительной медицинской помощи для субъектов, пострадавших от неблагоприятных (нежелательных) событий в результате участия в клиническом исследовании;

3) информация о денежном вознаграждении за участие в исследовании, если применимо.

g) Предполагаемые расходы, если таковые имеются, которые должен понести субъект при участии в клиническом исследовании.

h) Информация о роли представителя спонсора (например, наблюдателя, специалиста по медицинскому изделию, инженера по эксплуатации) в клиническом исследовании.

i) Контактные лица:

1) к кому обращаться по вопросам клинического исследования;

2) к кому обращаться в случае причинения вреда;

3) к кому обращаться по вопросам прав субъекта.

j) Заявление о том, что новые данные или основания для любых поправок к CIP, способных повлиять на решение субъекта клинического исследования продолжить участие в исследовании, будут доведены до его сведения.

k) Заявление о том, что личный врач субъекта клинического исследования будет проинформирован о его участии в исследовании только с согласия субъекта.

l) Если это применимо для клинического исследования, заявление, что в случае, если субъект будет недоступен для последующего наблюдения, то:

1) лицо, указанное субъектом, проинформировало главного исследователя о том, как связаться с субъектом, в т. ч. и о состоянии его здоровья;

2) главный исследователь может связаться со службой записи актов гражданского состояния для выяснения местонахождения субъекта.

Примечание 3 — Национальные требования, касающиеся защиты персональных данных, могут применяться к некоторым или ко всем вышеперечисленным пунктам.

m) Заявление о том, что описание клинического исследования зарегистрировано или должно быть зарегистрировано в общедоступной базе данных (см. 5.4).

Примечание 4 — Некоторые национальные требования могут допускать раскрытие идентификационного/регистрационного номера субъекту.

n) Досрочное завершение исследования:

1) обстоятельства, при которых главный исследователь может прекратить участие субъекта, если применимо;

2) обстоятельства, при которых спонсор может приостановить или досрочно завершить клиническое исследование.

5.8.5 Подписание информированного согласия

Форма для подписания информированного согласия должна содержать следующее:

a) добровольное согласие на участие в клиническом исследовании и следование инструкциям исследователя;

b) заявление о том, что при отказе от участия на субъекта клинического исследования не накладывается никаких штрафных санкций либо потери преимуществ, на которые субъект имеет право;

c) заявление о том, что отказ субъекта от продолжения участия в клиническом исследовании в любой момент времени, включая отзыв информированного согласия, не накладывает на него никаких штрафных санкций;

d) заявление о возможных последствиях отказа от участия;

e) подтверждение получения информации и подтверждение того, что субъект клинического исследования получил ответы на все вопросы и что субъект подтверждает информацию, предоставленную ему в процессе получения информированного согласия, и что у него было достаточно времени, чтобы принять решение об участии в исследовании;

f) заявление о том, что субъект клинического исследования или его законный полномочный представитель согласен на использование соответствующих персональных данных субъекта клинического исследования для целей клинического исследования;

g) заявление о согласии субъекта клинического исследования или его законного полномочного представителя с тем, что представители спонсора, уполномоченные органы и представители ЭК будут иметь прямой доступ к медицинским записям субъекта;

h) заявление, в котором субъект указывает имя человека, с которым должен связаться главный исследователь в случае, если субъект не может быть доступен для последующего наблюдения.

Примечание — Для защиты персональных данных могут применяться национальные требования.

5.8.6 Новая информация

Если получена новая информация, которая может существенно повлиять на здоровье и медицинское обслуживание субъектов клинического исследования в будущем, она должна быть предоставлена субъекту(ам) клинического исследования в письменном виде. Если целесообразно, от всех заинтересованных субъектов следует получить подтверждение информированного согласия на продолжение участия в письменном виде.

6 План клинического исследования

6.1 Общие положения

Все стороны, принимающие участие в разработке и проведении клинического исследования, обязаны иметь квалификацию, подтвержденную соответствующим образованием, подготовкой или наличием опыта выполнения задач, что должно быть соответствующим образом задокументировано (см. 9.2.1).

Спонсор должен иметь доступ к данным по квалификации всех сторон, имеющих отношение к клиническому исследованию.

Примечание — Медицинская экспертиза должна осуществляться имеющим квалификацию, образование, подготовку и опыт лицом, которое может давать заключение по клиническому исследованию и связанным с ним медицинским вопросам или проблемам. При необходимости для этой цели привлекают внешних консультантов.

6.2 Менеджмент риска

6.2.1 Общие положения

Для принятия решения о начале или продолжении проведения клинического исследования медицинского изделия необходимо, чтобы остаточный(е) риск(и), выявленный(е) в ходе анализа риска изделия, а также риск(и) для субъекта, связанный(е) с процедурой клинического исследования, включая процедуры последующего наблюдения, предусмотренные CIP, был(и) сбалансирован(ы) с ожидаемой пользой для субъектов.

Деятельность по менеджменту риска необходимо осуществлять на протяжении всего клинического исследования (см. рисунок Н.1).

Для исследуемого изделия, включая процедуру клинического исследования (см. 6.2.2), а также для процесса клинического исследования (см. 6.2.3), спонсор должен заранее определить или установить пороговые значения допустимости риска и инициировать оценку риска с целью определения действий, которые будут необходимы, как только пороговые значения будут достигнуты или превышены (см. приложение Н).

6.2.2 Исследуемое изделие, включая риски процедуры клинического исследования и их раскрытие

До начала разработки проекта (дизайна) и проведения клинического исследования, риски, связанные с исследуемым изделием и связанной с ним процедурой клинического исследования, необходимо оценить в соответствии с ИСО 14971 (см. приложение Н). Оценка риска должна включать или ссылаться на объективный анализ опубликованных и доступных неопубликованных медицинских и научных данных.

Краткое изложение проведенного анализа соотношения «риск — польза» необходимо раскрыть в соответствующих документах клинического исследования. Остаточный риск, включая описание характера и природы (опасности), частоту (возникновения), тяжести и последствий (вреда), должен быть раскрыт в IB (см. В.5), а также в инструкциях по применению. Необходимый уровень детализации определяется спонсором и проводится в интересах безопасности субъекта.

CIP должен включать все ожидаемые неблагоприятные (нежелательные) воздействия изделия и обоснование соответствующего соотношения «риск — польза» (см. А.4).

Все ожидаемые неблагоприятные (нежелательные) воздействия изделия необходимо раскрыть в форме информированного согласия (см. 5.8.4).

Если выводы отчета по менеджменту риска требуют обучения работе с исследуемым изделием, спонсор должен предусмотреть объем такого обучения (например, на моделях животных, на трупах, поддержка пользователей на протяжении всего клинического исследования).

6.2.3 Процесс клинического исследования

Принципы менеджмента риска должны применяться как к планированию, так и к проведению клинических исследований с целью обеспечения безопасности субъектов и надежности полученных клинических данных.

Спонсор обязан выявлять, оценивать риски, связанные с процессами клинического исследования, и управлять ими для обеспечения этического и научного проведения клинического исследования и достоверности результатов исследования.

Клинические риски, связанные с процедурами клинических исследований, включая последующие процедуры, требуемые CIP, за исключением относящихся к медицинскому изделию, необходимо идентифицировать на основе анализа литературных источников. Их раскрытие в CIP и, если применимо, в информированном согласии определяется спонсором и проводится в интересах безопасности субъекта.

Меры по управлению риском следует рассматривать как на уровне системы менеджмента качества клинической практики (например, стандартные операционные процедуры, компьютеризированные системы, персонал), так и на уровне планирования и проведения клинических исследований (например, при разработке проекта (дизайна) клинических исследований, сборе данных в ходе процесса получения информированного согласия).

6.3 Обоснование проекта (дизайна) клинического исследования

Обоснование проекта (дизайна) клинического исследования должно быть основано на оценивании доклинических данных, а также результатов клинического оценивания (см. [6] и [9]) и согласовано с результатами оценки риска.

Клиническое оценивание включает анализ и оценку клинических данных в отношении клинических функциональных характеристик, результативности и безопасности исследуемого изделия или аналогичного изделия, или методов лечения. Оценивание должно соответствовать предусмотренному назначению исследуемого изделия и предлагаемому методу применения исследуемого изделия или аналогичных изделий, или методов лечения. Данное оценивание относится к научной деятельности, которая должна осуществляться объективно и строго в соответствии с научными нормами (см. [6] и [9]).

Результаты клинического оценивания и оценки риска должны использоваться для определения необходимых стадий (см. приложение I) и обоснования оптимального проекта (дизайна) клинического исследования. Такие результаты также помогают идентифицировать соответствующие конечные точки и влияющие факторы, которые необходимо принимать во внимание, а также являются обоснованием выбора контрольной(ых) группы(групп) и, если применимо, компаратора(ов), использования рандомизации, слепого или других методов для минимизации систематической ошибки.

Клиническое исследование должно быть спроектировано таким образом, чтобы оценить, подходит ли исследуемое изделие для цели(ей) и популяции(й), для которой(ых) оно предназначено. Исследование должно быть спроектировано таким образом, чтобы обеспечить уверенность в том, что полученные результаты имеют клиническую значимость и научную достоверность, а также соответствуют целям клинического исследования, в частности соотношению «риск — польза» исследуемого изделия.

При разработке проекта (дизайна) любого клинического исследования медицинского изделия важны несколько факторов, которые включают общие аспекты об источниках систематической ошибки и минимизации систематической ошибки, а также конкретные аспекты, связанные с целями клинического исследования, выбором субъектов, конечными точками субъектов, стратификацией, выбором места исследования и сравнительными проектами клинических исследований (см. А.6 и А.7).

Клиническое исследование должно быть разработано таким образом, чтобы можно было подтвердить результат анализа соотношения «риск — польза» исследуемого изделия, как это отражено в отчете по менеджменту риска.

Примечание 1 — Необходимость проведения клинического исследования для соответствия регулирующим требованиям может быть определена национальным регулированием.

Примечание 2 — Требования к клинической оценке могут определяться национальным регулированием (см. [5] и [8]).

Примечание 3 — Дополнительные информационные материалы приведены в [9], [10] и [13].

6.4 План клинического исследования

CIP должен включать информацию, приведенную в приложении А.

CIP должен четко определять цели клинического исследования. Предлагаемый проект (дизайн) должен быть надлежащим образом обоснован посредством научных и этических принципов. Цель(и) исследования определяет(ют), подходит ли исследовательский или подтверждающий проект (дизайн) для установления того, что цели клинического исследования могут быть достигнуты.

CIP и все последующие поправки к CIP готовятся спонсором при взаимодействии со специалистом по медико-биологической статистике, а когда это необходимо, согласовываются между спонсором и координатором исследования, утверждаются главным исследователем и фиксируются с обоснованием каждой поправки.

6.5 Журнал (брошюра) исследователя

Целью IB является обеспечение главного исследователя и группы исследовательского центра достаточным объемом данных о функциональных характеристиках или безопасности, которые получены в ходе доклинических или клинических исследований, для обоснования указанного в CIP воздействия исследуемого изделия на организм человека. IB должен обновляться в течение всего клинического исследования по мере появления новой важной информации (например, значительного изменения риска). В случае изменения конструкции исследуемого изделия, которое может произойти в ходе клини-

ческого исследования, IB должен быть обновлен и должны быть предоставлены обоснования таких изменений, включая обновление раздела IB по менеджменту риска, если требуется.

Главный(е) исследователь(и) должен(ы) подтвердить получение IB и всех последующих дополнений к нему в письменном виде и сохранять конфиденциальность всей информации.

IB должен включать информацию, указанную в приложении B.

6.6 Индивидуальная регистрационная карта (формы истории болезни (CRFs)

Для регистрации данных о каждом включенном в исследование субъекте, в соответствии с требованиями CIP, должны быть разработаны CRF. CRF должны включать информацию о состоянии каждого субъекта клинического исследования на момент включения в клиническое исследование и в ходе клинического исследования, а также информацию о любых других методах лечения (см. приложение C).

Также могут быть разработаны документированные процедуры оформления CRF, чтобы предоставить группе исследовательского центра инструкции для правильного завершения, корректировки и подписания CRF наряду с представлением по оформлению отклонений при проведении клинических исследований и неизвестных данных, тем самым уменьшая потребность в запросах данных от спонсора.

Процедура должна обеспечивать такую ситуацию, чтобы в случае необходимости внесения изменений в CIP спонсор анализировал CRF для определения необходимости внесения поправок в эти формы.

6.7 План мониторинга

Спонсор должен определить объем и вид мониторинга, подходящего для клинического исследования на основе оценки риска (см. 6.2). Объем и вид мониторинга, включая стратегию верификации первичных данных по сравнению с централизованным анализом данных (оценивание без посещения исследовательского центра), защита субъектов и своевременная отчетность должны основываться на цели, проекте (дизайне), сложности, размере, критических точках данных и конечных точках клинического исследования, а также на степени отклонения от нормальной клинической практики — мониторинге на основе риска.

Примечание 1 — В разных странах методы мониторинга могут различаться, а меры по верификации первичных данных регулируются национальным или региональным регулированием в отношении защиты персональных данных.

Примечание 2 — Деятельность по централизованному мониторингу может включать, помимо прочего, проверку качества данных, удаленный контакт с исследовательским центром, взаимодействие с ЭК, анализ неблагоприятных событий, анализ DMC и подотчетность исследуемого изделия.

Как правило, на протяжении всего клинического исследования необходимо проводить мониторинг на месте. Централизованный мониторинг может выполняться в дополнение к мониторингу на месте. В исключительных обстоятельствах спонсор может определить, что централизованный мониторинг в сочетании с такими процедурами, как документированное обучение исследователя, встречи и подробные письменные инструкции или телефонная связь, может обеспечить надлежащее проведение клинического исследования. В таких обстоятельствах спонсор должен предоставить обоснование отказа от верификации первичных данных. Кроме того, спонсор должен обеспечить четкое определение процессов и ожиданий в отношении ведения записей, регистрации данных, отчетности, а также своевременный доступ к клиническим данным и сопроводительной документации.

Спонсор должен обеспечить посредством надзора за клиническим исследованием и своевременной отчетности о неблагоприятных (нежелательных) событиях следующее: неблагоприятные воздействия изделия выявляются и быстро расследуются, чтобы при необходимости могли быть реализованы дополнительные меры по управлению риском (см. 7.4.4).

Результаты оценки рисков должны использоваться для разработки плана мониторинга, основанного на оценке рисков с их обоснованием. План мониторинга должен описывать:

a) риски, связанные с клиническим исследованием (см. 6.2.3), и адекватную информацию о соответствующих мерах по управлению рисками;

b) процессы, которые необходимо отслеживать, включая данные, которые необходимо верифицировать в первичных документах;

c) методы мониторинга (на месте, сочетание локального и, где это оправданно, централизованного мониторинга, в зависимости от обстоятельств);

d) ответственность;

e) процедуры и требования к наблюдению за исследованиями;

f) методы документирования и передачи результатов мониторинга;

g) методы достижения соответствия;

h) процесс эскалации в случае постоянного или грубейшего несоответствия;

i) аспекты клинического исследования, которые требуют особого внимания, поскольку их неправильное или неадекватное выполнение может поставить под угрозу защиту людей или целостность данных;

j) особые требования к защите персональных данных.

План мониторинга должен быть адаптирован в соответствии со стадией клинической разработки и типом клинического исследования (см. [11]).

6.8 Выбор исследовательских центров

Спонсор должен определить критерии, необходимые для успешного проведения клинического исследования до начала процесса выбора центра, включая условия, необходимые в клиническом исследовательском центре, квалификацию главного исследователя и тип внешней среды (например, в больнице или на дому).

Помещения исследовательского центра должны быть аналогичны помещениям, необходимым для предполагаемого использования исследуемого(ых) изделия(ий), при этом дополнительное оборудование и возможности могут потребоваться в исследовательских центрах во время клинического исследования, чтобы гарантировать наличие необходимых мер безопасности.

До начала клинического исследования квалификация главного исследователя и соответствие исследовательского(их) центра(ов) должны быть верифицированы и документированы в отчете по выбору исследовательского центра. Обоснование выбора исследовательского центра должно быть документировано.

Примечание — Обоснование выбора исследовательского центра может быть основано на предыдущем опыте спонсора с главным исследователем или исследовательским центром.

6.9 Соглашение (соглашения)

Между спонсором и главным(и) исследователем(ми)/исследовательским(ми) центром(ами) и любыми другими участвующими сторонами (например, исследователями, CRO('s) и ведущими лабораториями), должно быть заключено соглашение, в котором определена ответственность каждого участника клинического исследования. Все соглашения должны быть выполнены в письменной форме, подписаны и датированы всеми участвующими сторонами.

В соглашении должны быть указаны случаи, в которых стороны разделяют ответственность со спонсором при участии в клиническом исследовании.

6.10 Маркировка

На исследуемом изделии на его упаковке и/или в инструкции по применению должно быть указано, что исследуемое изделие предназначено исключительно для использования в клиническом исследовании, если это требуется национальным регулированием.

Примечание — См. ИСО 15223-1, а также и национальные или региональные регулирующие документы для дополнительной информации о маркировке.

6.11 Комитет по мониторингу данных (DMC)

Спонсор должен рассмотреть необходимость создания DMC до начала клинического исследования.

Решение о создании DMC должно быть основано на оценке риска, учитывающем как риски, связанные с применением исследуемого изделия, так и риски, связанные с участием субъекта клинического исследования в клиническом исследовании.

Основные функции DMC должны быть описаны в CIP.

Спонсор или DMC должны разработать регламент, в котором задокументировано (но не ограничиваясь этим) следующее:

a) обязанности и сфера деятельности DMC;

b) частота, формат и документирование совещаний;

c) порядок действий в чрезвычайных ситуациях.

Примечание — Для получения дополнительной информации о создании DMC и содержании регламента см. [16].

7 Проведение клинического исследования

7.1 Общие положения

Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с CIP.

Клиническое исследование не должно начинаться до получения письменного одобрения/положительного решения ЭК и, если это требуется, соответствующих регулирующих органов стран, в которых проводится клиническое исследование.

Спонсор должен обеспечить постоянный менеджмент риска на протяжении всего клинического исследования, принимая во внимание все аспекты, связанные с исследуемым изделием, клиническими процедурами, требуемыми CIP, и процессом исследования (см. 6.2 и 7.4.4).

7.2 Подготовка исследовательских центров

В начале клинического исследования спонсором или наблюдателем должен быть проведен и документирован подготовительный визит в каждый участвующий исследовательский(ие) центр(ы) или, в качестве альтернативы, должна быть проведена встреча с исследователями. Должен быть оформлен регистрационный журнал, содержащий фамилии, инициалы, личные подписи, функции и полномочия главного исследователя и членов исследовательской группы.

Примечание — В зависимости от типа и сложности клинического исследования и связанных с ним рисков, подбор центра может быть выполнен посредством телефонии или иным способом связи, как это определено в плане мониторинга на основе рисков.

7.3 Мониторинг исследовательских центров

Проведение клинического исследования должно подвергаться мониторингу в соответствии с планом мониторинга (см. 6.7 и 9.2.4).

Результаты всех действий по мониторингу (на месте (см. 9.2.4.7) и централизованно) должны быть задокументированы.

7.4 Неблагоприятные (нежелательные) события и недостатки изделия

7.4.1 Сведения, требующие немедленных действий

Сведения о неблагоприятных (нежелательных) событиях или о недостатках изделия, которые могут указывать на серьезную угрозу для здоровья, могут быть обнаружены спонсором или главным исследователем, но оценка таких сведений должна проводиться спонсором.

Любое возникновение серьезной угрозы здоровью может потребовать особого процесса отчетности в соответствии с регулирующими требованиями, определенными в 9.2.5.

7.4.2 Неблагоприятные (нежелательные) события

Все неблагоприятные (нежелательные) события и любая новая информация, касающаяся этих событий, должны своевременно документироваться на протяжении всего клинического исследования и регистрироваться в соответствии с положениями 9.2.5 и 10.8 (категоризацию неблагоприятных (нежелательных) событий см. в приложении F).

Примечание 1 — Сюда входят неблагоприятные (нежелательные) события, определенные в CIP как критические, для оценки результатов клинического исследования.

Примечание 2 — Неблагоприятные (нежелательные) события, связанные с пользователями или другими лицами, должны быть задокументированы отдельно от неблагоприятных (нежелательных) событий, связанных с субъектом, с учетом правил конфиденциальности данных (см. 7.7).

Примечание 3 — Национальное регулирование может требовать направлять сообщения о неблагоприятных (нежелательных) событиях во время постпродажных клинических исследований.

Обо всех неблагоприятных (нежелательных) событиях следует сообщать в промежуточном или окончательном отчете по клиническому исследованию.

7.4.3 Недостатки изделия

Все недостатки исследуемого изделия должны быть задокументированы на протяжении всего клинического исследования и контролироваться спонсором в соответствии с письменными процедурами по управлению несоответствиями.

Спонсор должен предпринять, где это применимо, соответствующие корректирующие и предупреждающие действия для защиты безопасности субъектов, пользователей и других лиц. Недостатки компаратора, если применимо, должны быть задокументированы.

Спонсор должен организовать безопасный возврат исследуемого изделия, связанного с его недостатком (см. 7.9).

Недостатки изделия, которые не привели к неблагоприятному (нежелательному) событию, но могли привести к серьезному неблагоприятному воздействию изделия:

a) если не будут предприняты соответствующие действия;

b) если не будет выполнено вмешательство, или

c) если случай будет менее благоприятным, должны быть сообщены, как определено в 9.2.5 и 10.8. Там, где применимо, в качестве вспомогательной информации должен быть включен анализ использованных или эксплантированных исследуемых изделий.

7.4.4 Процесс оценки рисков для потенциально недопустимых рисков

Рисками, возникающими в ходе клинического исследования, следует управлять следующим образом (см. рисунок Н.1).

a) Любое лицо, идентифицирующее событие или информацию, которая может повлиять на безопасность субъектов, пользователей или других лиц, обязано проинформировать главного исследователя и спонсора о своих наблюдениях.

б) Риски подвергаются мониторингу относительно установленных пороговых значений допустимости риска.

c) Когда выявлены вызывающие беспокойство обстоятельства, спонсор должен провести всесторонний анализ риска после консультации с главным исследователем и, при необходимости, с другими консультантами. Всесторонний анализ рисков может привести к следующим результатам:

1) Новая информация адекватно отражена в существующей оценке риска, и индивидуальные и совокупный остаточные риски для субъектов, пользователей или других лиц остаются допустимыми.

2) Возможно, был выявлен недопустимый риск или серьезная угроза для здоровья, и спонсор должен немедленно приостановить клиническое исследование, а всесторонний анализ риска должен быть задокументирован и заинтересованные стороны должны быть об этом уведомлены, как это определено в 8.2.1, пока проводится дальнейшее расследование.

d) Если всесторонний анализ риска показал возможность наличия недопустимого риска, спонсор должен принять меры для всесторонней оценки риска в соответствии с ИСО 14971. В соответствующих случаях DMC или эксперты-консультанты должны участвовать в оценке рисков или проводить ее самостоятельно (см. 8.2.1).

e) Всесторонняя оценка риска может привести к следующим результатам:

1) Новая информация адекватно отражена в существующей оценке риска, и индивидуальные и совокупные остаточные риски для субъектов, пользователей или других лиц остаются допустимыми. Спонсор должен обеспечить, чтобы обоснование этой информации было зарегистрировано в документации клинического исследования и необходимые действия выполнены до возобновления клинического исследования (см. 8.2.2).

2) Могут применяться корректирующие действия, в том числе следующие варианты:

i) если корректирующие действия не влияют на достоверность клинического исследования, спонсор должен пересмотреть анализ соотношения «риск — польза», чтобы обосновать продолжение исследования; выполнить необходимые действия перед возобновлением клинического исследования (см. 8.2.2); см. рисунок Н.1, где показано влияние на документы клинических исследований;

ii) если корректирующие действия влияют на достоверность клинического исследования, клиническое исследование должно быть прекращено.

3) Если корректирующие действия не могут быть осуществлены, клиническое исследование должно быть прекращено.

7.5 Документы клинического исследования и документирование клинического исследования

7.5.1 Поправки

IB, CIP, CRF, форма информированного согласия и другая информация о субъекте клинического исследования или другие документы по клиническому исследованию, такие как инструкция по применению, должны по мере необходимости изменяться в течение клинического исследования в соответствии с письменными процедурами управления документацией и управления изменениями.

Документация по изменениям должна включать описание изменений, обоснование изменений и их потенциальное влияние на функциональные характеристики изделия, его результативность, безопасность или на другие конечные точки, а также идентификацию соответствующих этому документов.

Предполагаемые поправки к CIP должны быть проанализированы и утверждены теми же сторонами, указанными в 6.4, если не указано иное. Поправки к CIP и форме информированного согласия должны быть представлены в ЭК и утверждены ЭК и регулирующими органами, если это необходимо (см. 5.5.4). Номер версии и дата внесения изменений должны быть задокументированы.

Если поправка влияет на целостность клинического исследования, данные, собранные до и после поправки, должны быть проанализированы статистически, чтобы оценить влияние поправки на функциональные характеристики, результативность или безопасность. Этот анализ должен быть включен в отчет о клиническом исследовании.

7.5.2 Журнал идентификации субъектов

В каждом исследовательском центре должен вестись журнал регистрации всех субъектов, участвующих в клиническом исследовании, с присвоением им идентификационного кода, связанного с именами, альтернативной идентификацией субъекта клинического исследования или контактной информацией.

Примечание — В зависимости от проекта (дизайна) клинического исследования может вестись журнал с идентификацией всех лиц, прошедших предварительный отбор на возможность участия в клиническом исследовании.

7.5.3 Первичная документация

Первичная документация должна создаваться и поддерживаться группой исследовательского центра в течение всего клинического исследования. Тип и местонахождение таких документов должны быть задокументированы.

7.6 Дополнительные члены группы исследовательского центра

Время от времени могут привлекаться новые члены группы исследовательского центра, новые или существующие исследовательские центры. Новый персонал должен приступать к своим обязанностям только после прохождения соответствующего обучения требованиям к клиническому исследованию, и это обучение должно быть задокументировано. Также должны быть документированы фамилии, инициалы, личные подписи, функции и предусмотренные полномочия нового персонала.

Примечание — Утверждение ЭК новых членов группы исследовательского центра может потребоваться до начала выполнения ими своих обязанностей, в дополнение к внутренней документации центра об этих обязанностях и обучению новых членов.

7.7 Персональные данные субъекта клинического исследования и конфиденциальность данных

Конфиденциальность данных должна соблюдаться всеми сторонами на протяжении всего клинического исследования. Все данные должны быть защищены от несанкционированного доступа.

Защита персональных данных каждого субъекта и конфиденциальность этой информации должна обеспечиваться в отчетах и при публикации любых данных.

Главный исследователь или исследовательский центр должен предоставлять прямой доступ к первичным данным во время и по завершению клинического исследования для мониторинга, аудитов, проверки ЭК и инспекций регулирующих органов.

При необходимости главный исследователь или исследовательский центр должен получить разрешение на прямой доступ к первичным документам от субъекта, администрации больницы и регулирующих органов до начала клинического исследования.

7.8 Управление документами и данными

7.8.1 Прослеживаемость документов и данных

Все документы и данные должны создаваться и поддерживаться в рабочем состоянии таким образом, чтобы обеспечивать полноту, целостность, управление ими и прослеживаемость. Все документы и последующие их версии, относящиеся к клиническому исследованию, должны быть идентифицируемыми, прослеживаемыми и хранящимися надлежащим образом, чтобы обеспечить полную историю клинического исследования. Если необходимо, должна обеспечиваться и документально подтверждаться точность перевода. Вся документация с последующими версиями, касающаяся клинического исследования, должна быть идентифицируемой и прослеживаемой и храниться таким образом, чтобы предоставлять полную историю клинического исследования.

Исследователь должен обеспечивать подлинность, полноту, разборчивость и своевременность представляемых спонсору данных в CRF и всех необходимых отчетов. Все копии оригинальной первичной документации должны быть заверены, подписаны с указанием даты членами исследовательской группы, за исключением случаев, когда такие документы были созданы при помощи валидированного процесса.

К сбору, анализу и хранению электронных первичных данных должны применяться особые требования, чтобы обеспечивать их надежность, качество, целостность и прослеживаемость (см. [12]).

Если распределение в исследуемые группы лечения проводится с использованием слепого метода/маскирования, это должно быть безопасным на протяжении всего клинического исследования, включая получение и обработку данных. Необходимо следовать установленным процедурам по расшифровке клинического исследования, проводимого с использованием слепого метода/маскирования.

7.8.2 Запись данных

Данные, приведенные в CRF, должны быть получены из первичной документации и соответствовать ей, а любые расхождения с ней должны быть письменно объяснены. В CIP должно быть определено, какие данные могут быть записаны непосредственно в CRF.

Примечание 1 — Возможность прямого ввода первичных данных в CRF может зависеть от конкретных требований к документации клиники.

Примечание 2 — Данные, которые могут быть непосредственно записаны в CRF, также могут быть задокументированы в плане мониторинга.

CRF должны быть подписаны с указанием даты главным исследователем или его полномочным(и) представителем(ями). Любое изменение или исправление данных, содержащихся в CRF, должны быть подписаны с указанием даты с расшифровкой подписи и объяснены, если это необходимо, и не должны скрывать первичные записи (т. е. аудиторский след должен оставаться); это касается как письменных, так и электронных изменений или исправлений.

Спонсор обязуется:

a) давать указания главным исследователям или его/ее полномочному представителю по внесению таких исправлений; спонсор должен иметь письменные процедуры, обеспечивающие, что изменения или исправления в CRF были задокументированы, целесообразны, читаемы, прослеживаемы и одобрены главным исследователем или его полномочным представителем; записи об изменениях и исправлениях должны поддерживаться в рабочем состоянии;

b) обеспечить возможность сравнения первичных данных и наблюдений с обработанными данными, если данные преобразуются во время оформления результатов;

c) использовать однозначный идентификационный код субъекта, который позволяет идентифицировать все данные, представленные для каждого субъекта. Связь между кодом и каждым субъектом должна храниться главным исследователем в безопасном месте.

7.8.3 Электронные клинические системы данных

Валидация электронных систем клинических данных необходима для оценки аутентичности, точности, надежности и согласованности предполагаемой работоспособности системы данных от проектирования до вывода системы из эксплуатации или перехода к новой системе.

Эти требования применимы к любым электронным записям, как определено в 3.21, включая электронные CRF, электронные системы, используемые для ввода и обработки данных из бумажных CRF, полученных из исследовательских центров и других электронных систем, необходимых для клинического исследования.

При использовании электронных клинических баз данных или удаленных электронных клинических систем данных должны применяться письменные процедуры:

a) для описания валидации системы и тестирования ее функционирования, сбора и обработки данных, обслуживания системы, мер по обеспечению безопасности системы, управления изменениями, резервного копирования данных, восстановления, а также для планирования действий на случай непредвиденных обстоятельств и вывода из эксплуатации;

b) определения и документирования требований к электронным клиническим системам данных для получения и обработки данных;

c) верификации и валидации того, что требования к электронным клиническим системам данных согласованы и выполнены;

d) обеспечения полноты, надежности, согласованности и логичности получаемых данных;

e) обеспечения точности отчетов;

f) обеспечения документирования изменения данных, и того, что полученные данные не удаляются (т. е. поддерживаются аудиторский след, следы данных и следы их редактирования);

Примечание — Национальное регулирование может предусматривать в рамках правила защиты данных удаление таких данных.

g) поддержания системы безопасности для предотвращения как внутреннего, так и внешнего несанкционированного доступа к данным;

h) ведения списка лиц, имеющих доступ к электронным системам данных, а также периода доступа и прав для каждого пользователя и прекращение доступа;

i) обеспечения точности и полноты данных CRF, передаваемых спонсору, путем подписания главным исследователем или его полномочным представителем;

j) поддержания надлежащего резервного копирования, хранения и возможности восстановления данных;

k) обучения пользователей правильному использованию системы, и

l) обеспечения безопасности маскирования / слепого метода, если таковой имеется (например, поддержание маскирования / слепого метода во время ввода и обработки данных).

7.9 Учет исследуемых изделий

Доступ к исследуемым изделиям должен быть контролируемым, и исследуемое изделие должно использоваться только в клиническом исследовании и в соответствии с CIP.

Спонсор должен вести записи для документирования фактического местонахождения всех исследуемых изделий, начиная с доставки исследуемых изделий в исследовательский центр до возврата или утилизации. Спонсор должен иметь инструкции и обеспечивать наличие упаковочных материалов, если применимо, для безопасного возврата или утилизации исследуемых изделий, включая потенциально опасные изделия.

Главный исследователь или полномочный представитель должен вести документированные записи следующего:

a) имени лиц, которые получили, использовали, вернули или утилизировали изделие;

b) даты получения, идентификации и количества каждого исследуемого изделия (номер партии / серийный номер или уникальный код);

c) срока годности, если применимо;

d) даты или дат применения изделия;

e) идентификации субъекта;

f) даты возврата/эксплантации от/из субъекта клинического исследования исследуемого изделия, если применимо, и

g) даты возврата неиспользованных или неисправных исследуемых изделий или изделий с истекшим сроком годности, если применимо;

h) даты и документации по утилизации исследуемых изделий в соответствии с инструкциями спонсора, если применимо.

Письменные процедуры должны быть установлены для всего процесса отчетности для изделия.

7.10 Учет субъектов

Все субъекты, вовлеченные в клиническое исследование (включая отозванных из клинического исследования или выбывших из последующего наблюдения), должны быть учтены и документированы.

Исследователь может использовать существующие данные и запросить разрешение субъекта на сбор его последующих данных/статуса/состояния, включая информацию о клинических функциональных характеристиках, результативности или безопасности изделия. Если такое разрешение получено, соответствующие данные должны быть включены в отчет о клиническом исследовании.

Примечание — Сбор данных о наблюдении субъектов, прекративших лечение, может устанавливаться национальным регулированием.

7.11 Аудит

Аудиты клинического исследования могут проводиться для оценки соответствия CIP, документированным процедурам, настоящему стандарту и применимым регулирующим требованиям (см. приложение J). Такие аудиты могут включать все вовлеченные стороны, системы, процессы и объекты и являться независимыми и не связанными с функциями текущего мониторинга или контроля качества.

Аудит может быть осуществлен:

a) как составная часть программы спонсора по обеспечению качества;

b) для оценки результативности деятельности по мониторингу;

c) для выявления того, имеются ли серьезные или неоднократные отклонения от CIP или при подозрении в мошенничестве;

d) для приведения исследовательского центра к «готовности к инспекции», т. е. для подготовки исследовательского центра к возможным инспекциям регулирующих органов;

e) по запросу или рекомендациям регулирующих органов.

Аудиторы должны быть квалифицированными на основе подготовки и опыта для проведения аудита и быть независимыми от клинических исследований.

Аудит систем и процессов клинических исследований должен проводиться в соответствии с документированными процедурами или конкретным планом, включающим: что проверять, как проверять и с какой периодичностью, а также с указанием формы и содержания отчета по аудиту.

План аудита или процедуры аудита клинического исследования должен учитывать важность клинического исследования, число субъектов исследования, тип и сложность исследования, уровень риска для субъектов и любые выявленные проблемы.

Результаты аудита должны быть задокументированы и доведены до сведения соответствующих сторон. Если применимо, свидетельства аудита должны храниться в файлах спонсора.

8 Приостановка, прекращение и завершение клинического исследования

8.1 Завершение клинического исследования

Подразумевается, что завершение клинического исследования совпало с последним визитом последнего субъекта и по завершении последующего наблюдения за клиническим исследованием, независимо от того, завершено ли клиническое исследование в соответствии с заранее определенным планом клинического исследования или было прекращено досрочно, если иные сроки для такого завершения не указаны в плане клинического исследования.

Примечание — Завершение клинического исследования также можно назвать окончанием клинического исследования.

8.2 Приостановка или досрочное прекращение клинического исследования

8.2.1 Процедура приостановки или досрочного прекращения

Спонсор может приостановить или досрочно прекратить любое клиническое исследование в конкретном исследовательском центре или все клиническое исследование полностью при наличии объективно значимых причин, которые должны быть задокументированы, например по рекомендации DMC.

Главный исследователь, ЭК или регулирующий орган могут приостановить или досрочно прекратить участие в клиническом исследовании в исследовательских центрах, за которые они несут ответственность.

Если возникает подозрение о возникновении недопустимого риска для субъектов в ходе клинического исследования или если это указание ЭК или регулирующих органов, спонсор должен приостановить клиническое исследование до тех пор, пока данный риск оценивается. Спонсор должен прекратить

клиническое исследование, если подтвержден недопустимый риск, которым невозможно управлять (см. 7.4.4 и рисунок Н.1).

Спонсор должен рассмотреть возможность прекращения или приостановки участия в клиническом исследовании конкретного исследовательского центра или исследователя, если в ходе мониторинга или аудита выявлены серьезные или неоднократные отклонения со стороны исследователя.

В случае приостановки или досрочного прекращения сторона, инициировавшая прекращение, должна обосновать свое решение в письменном виде и незамедлительно проинформировать другие стороны, с которыми она напрямую взаимодействует.

Примечание 1 — Обычными схемами такого взаимодействия являются: «спонсор — главный исследователь» или «спонсор — ЭК» и «спонсор — регулирующие органы».

Главный исследователь и спонсор должны информировать друг друга о любых сообщениях, полученных либо от ЭК, либо от регулирующих органов.

Если по каким-либо причинам спонсор приостанавливает или досрочно прекращает исследование в конкретном исследовательском центре, он должен поставить в известность ответственный регулирующий орган и убедиться, что ЭК также поставлен в известность главным исследователем или спонсором. Если приостановка или досрочное прекращение были связаны с аспектами безопасности (см. 7.4.4 и рисунок Н.1), спонсор должен поставить в известность всех других главных исследователей.

В случае приостановки или досрочного прекращения:

a) спонсор остается ответственным за обеспечение ресурсов, необходимых для выполнения обязательств по наблюдению за субъектами, участвующими в клиническом исследовании, и

b) главный исследователь или полномочный представитель должны своевременно информировать субъектов в своих исследовательских центрах, если это необходимо.

Примечание 2 — Способ и сроки такого обмена информацией зависят от обстоятельств, возможных рисков и национального регулирования.

Все действия, перечисленные в 8.3, также должны быть выполнены.

8.2.2 Процедуры возобновления клинического исследования после временной приостановки

После завершения спонсором анализа причин(ы) приостановки, проведения необходимых корректирующих действий и принятия решения о завершении временной приостановки спонсор должен поставить в известность главных исследователей, ЭК и, если необходимо, регулирующие органы о причинах данного решения с обоснованием соответствующих данных, подтверждающих такое решение.

Примечание — Обычными схемами связи являются: «спонсор — главный исследователь» или «спонсор — ЭК» и «спонсор — регулирующие органы».

До возобновления клинического исследования должно быть получено одобрение от ЭК и, если необходимо, регулирующих органов.

Если субъекты были поставлены в известность о приостановке, главный исследователь или его полномочный представитель должен поставить их в известность о причинах возобновления.

8.3 Завершение/закрытие

Процедуры завершения/закрытия исследования должны проводиться для того, чтобы удостовериться в том, что записи главного исследователя являются полными, все документы, необходимые для файлов спонсора, получены, оставшиеся клинические материалы утилизированы, идентифицированные ранее проблемы решены и все стороны уведомлены.

a) Записи о завершении/закрытии исследования включают свидетельства того, что:
   1) все необходимые документы являются полными и актуальными;
   2) все CRF являются полными;
   3) все нерешенные вопросы разрешены;
   4) актуальный статус всех текущих неблагоприятных (нежелательных) событий документирован;
   5) предприняты меры для архивирования и хранения записей, и
   6) оформлены в виде документов:
      a) исследуемые изделия;
      b) оставшиеся образцы (например, крови или тканей);

c) иные материалы клинических исследований.

b) Уведомления, включающие:

1) уведомление ЭК;

2) уведомление регулирующих органов, если необходимо;

Примечание — Национальное регулирование может требовать, чтобы уведомления осуществлялись в установленные сроки.

3) уведомление о завершении клинического исследования в общедоступной базе данных (см. 5.4).

8.4 Отчет о клиническом исследовании

После завершения/закрытия клинического исследования должен быть оформлен отчет о клиническом исследовании, даже если клиническое исследование было прекращено. Отчет о клиническом исследовании должен включать информацию, указанную в приложении D.

Примечание 1 — Национальное регулирование может устанавливать требование к завершению/закрытию отчета о клиническом исследовании к его оформлению.

a) Отчет о клиническом исследовании должен быть представлен в письменной форме.

b) Отчет о клиническом исследовании должен включать идентификацию изделия(й), описание методологии и проекта (дизайна) клинического исследования, любые отклонения от CIP, анализ данных совместно со статистической и критической оценками результатов относительно целей клинического исследования.

c) Результаты, представленные в отчете о клиническом исследовании, должны быть получены на основе данных, представленных в CRF и других применимых методах сбора данных, воспроизводимым и прослеживаемым образом. Подтверждающие записи должны сохраняться.

d) Отчет о клиническом исследовании должен учитывать данные от каждого исследовательского центра и по всем субъектам. Ни один субъект клинического исследования не должен быть идентифицирован на основании отчета о клиническом исследовании или опубликованных результатов.

e) Отчет о клиническом исследовании должен быть доступным для анализа и комментирования координатору исследования и всем главным исследователям. Спонсор должен хранить записи, подтверждающие, что отчет о клиническом исследовании был предоставлен для анализа. Если рецензент не согласен с отчетом о клиническом исследовании полностью или частично, его комментарии должны быть записаны и переданы другим главным исследователям.

f) Спонсор и координатор должны подписать отчет о клиническом исследовании, подтверждая свое согласие с его содержанием. Если исследователь-координатор не был назначен, необходимо получить подпись главного(ых) исследователя(ей).

g) Отчет о клиническом исследовании должен быть предоставлен в ЭК и регулирующие органы.

h) Результаты клинического исследования должны быть внесены в общедоступную базу данных, в которой клиническое исследование было зарегистрировано (см. 5.4), и опубликованы вне зависимости от того, является ли такой отчет положительным, неоднозначным или отрицательным, для помощи и руководства в будущих исследованиях, разработки изделий и лечения.

Примечание 2 — Дальнейшие руководящие указания по содержанию отчета о клиническом исследовании приведены в приложении D.

8.5 Оценка риска и выводы

По завершении клинического исследования (см. D.8) необходимо провести официальный анализ информации о риске и включить его в анализ риска и клиническую оценку с обновлением выводов соотношения «риск — польза» в обоих документах.

8.6 Хранение документов

Спонсор и главный исследователь должны хранить документы по клиническому исследованию. Они должны предпринимать меры по предотвращению случайного или преднамеренного уничтожения таких документов. Главный исследователь или спонсор может передавать обязанности по хранению документов другим лицам/сторонам в исследовательском центре или учреждении спонсора, при этом необходимо документально подтвердить данную передачу.

Примечание — Перечень основных документов по клиническому исследованию, хранящихся в файлах спонсора или исследовательских центрах, приведен в приложении Е.

Документы клинических исследований, включая, помимо прочего, CIP, IB, CRF и отчеты о клинических исследованиях, должны быть включены в техническую документацию на изделие в соответствии с системой менеджмента качества изготовителя. В случае клинических исследований, инициированных спонсором-исследователем, это следует применять по мере возможности.

9 Ответственность спонсора

9.1 Менеджмент качества клинического исследования

Принципы менеджмента качества должны применяться к процессам клинического исследования для обеспечения того, что клиническое исследование было спланировано, проведено и подвергается мониторингу и что данные создаются, документируются, регистрируются, оцениваются и передаются в соответствии с требованиями настоящего стандарта, CIP и любыми последующими поправками к нему, любым другим применимым стандартам, а также в соответствии с регулирующими требованиями. Спонсор должен:

a) внедрять и поддерживать в рабочем состоянии письменные процедуры менеджмента качества клинического исследования;

b) поддерживать записи, документирующие соответствие всех сторон, включенных в клиническое исследование;

c) если применимо, обеспечивать выполнение требований к аудитам (см. 7.11);

d) обосновывать и документировать существенные исключения/отклонения от требований настоящего стандарта (примеры исключений см. в приложении I).

Процедуры менеджмента качества клинического исследования могут быть интегрированы в общую систему менеджмента качества спонсора.

Примечание — Для дополнительной информации см. ИСО 13485 или эквивалентные регулирующие требования.

9.2 Планирование и проведение клинического исследования

9.2.1 Подбор и обучение клинического персонала

До начала клинического исследования спонсор должен:

a) определить, установить и распределить все роли и ответственности, связанные с клиническим исследованием, в одном или нескольких письменных соглашениях, как это определено в 6.9;

b) если спонсор не находится в стране, в которой будут проводиться клинические исследования, то он должен выбрать представителя в стране, где будут проходить клинические исследования, который будет действовать от имени спонсора и выполнять его обязанности;

Примечание — Национальное или региональное регулирование может устанавливать требования к выбору локального представителя.

c) выбрать главных исследователей с соответствующей квалификацией, как это определено в 6.8 и 10.2;

d) выбрать координатора исследования, если необходимо, как, например, в случае проведения исследования в нескольких исследовательских центрах;

e) обеспечить отсутствие конфликта интересов между главным исследователем и исследователями;

f) убедиться, что члены группы исследовательского центра и их полномочные представители однозначно идентифицированы в регистрационном журнале, как определено в 7.2;

g) определить или назначить одного или нескольких наблюдателей, которые являются независимыми от исследовательского центра, либо взять ответственность за мониторинг на себя;

h) обеспечить надлежащим образом документальное подтверждение подготовки, опыта, научных или клинических знаний всех вовлеченных сторон для проведения клинического исследования, включая их подготовку:

1) по применению исследуемого(ых) изделия(й) и, в соответствующих случаях, компоратора;

2) процедурам учета изделий (см. 6.9);

3) IB;

4) CIP;

5) CRF's;

6) по форме и процессу письменного информированного согласия, а также иной информации, предоставляемой субъекту, и

7) письменным процедурам спонсора, настоящему стандарту и любым применимым регулирующим требованиям;

i) обеспечить, чтобы в многоцелевых исследовательских центрах все исследователи и все другие вовлеченные стороны получили инструкции по единообразной оценке и документированию клинических и лабораторных результатов;

j) обеспечить, чтобы любая связанная с клиническими исследованиями деятельность, включая потенциальный контакт с субъектами и представителями спонсора в исследовательском центре, была описана в CIP и форме информированного согласия, а также то, что данная деятельность выполняется не влияющим на целостность данных образом;

Примечание — Примерами представителей спонсора при проведении клинического исследования являются такие лица, как наблюдатели, инженеры по эксплуатации или специалисты по изделию, обладающие техническими знаниями.

k) рассмотреть необходимость DMC и, если необходимо, создать комитет.

9.2.2 Подготовка документов и материалов

До начала клинического исследования спонсор должен:

a) подготовить документы, как указано в разделах 4, 5 и 6, и убедиться, что они утверждены соответствующими лицами с указанием даты и их подписями; если необходимо, должны быть предоставлены копии всем вовлеченным сторонам и получены их подписи с указанием даты;

b) обеспечить точность перевода, если необходимо;

c) убедиться, что в ходе клинического исследования поставка исследуемых изделий, как описано в 6.9, возможна в установленные сроки; исследуемые изделия не должны быть доступны главному исследователю до тех пор, пока все требования до начала клинического исследования не будут выполнены;

d) определить процедуру, обеспечивающую учет и контроль изделий, которая позволяет незамедлительно идентифицировать и, при необходимости, изъять изделия, используемые в клиническом исследовании,

e) обеспечить страховку, покрывающую расходы на лечение субъектов в случае причинения вреда, связанного с клиническим исследованием, если применимо;

Примечание — Может быть применено национальное или региональное регулирование.

f) документировать любые финансовые соглашения между главным исследователем или исследовательским центром и спонсором;

g) предоставить в регулирующие органы конкретной страны любые необходимые для начала клинического исследования документы для рассмотрения, принятия или одобрения;

h) убедиться, что получено и документировано одобрение / положительное решение ЭК и что приняты соответствующие меры для выполнения любых условий, выдвинутых ЭК, и

i) обеспечить, чтобы любые изменения, которые требуются ЭК или регулирующими органами, были выполнены и документированы главным исследователем и в результате их получено одобрение/положительное решение ЭК или регулирующих органов;

j) зарегистрировать информацию о клиническом исследовании в общедоступной базе данных до набора первого субъекта (см. 5.4).

9.2.3 Проведение клинического исследования

Спонсор несет ответственность:

a) за учет исследуемых изделий в ходе всего клинического исследования;

b) документирование связи со всеми сторонами, вовлеченными в клинические исследования, включая ЭК и регулирующие органы;

c) обеспечение того, что клинические исследования должным образом охвачены мониторингом посредством определения объема и характера мониторинга, включая стратегии верификации первичных данных на основании таких параметров, как цель, проект (дизайн), сложность, объем, критические точки данных и конечные точки клинического исследования;

d) обеспечение выполнения и документирование деятельности по менеджменту риска (см. 6.2 и 7.1);

e) анализ отчета(ов) по мониторингу и выполнение любых действий, указанных в отчете(ах) по мониторингу (см. 9.2.4.7);

f) выполнение оперативных мер для обеспечения соблюдения всех требований к клиническому исследованию;

g) проведение и документирование анализа первопричин и выполнение соответствующих корректирующих и предупреждающих действий, если выявленное несоответствие существенно влияет или может существенно повлиять на защиту субъекта или надежность результатов клинического исследования;

h) предоставление отчетов о ходе клинического исследования по завершению подтверждения целостности данных, включая сводки о безопасности и отклонениях, по требованию всех участвующих в анализе ЭК и регулирующих органов.

9.2.4 Мониторинг

9.2.4.1 Общие положения

Мониторинг должен осуществляться в соответствии с планом проведения мониторинга (см. 6.7).

Целью мониторинга клинического исследования является проверка того, что:

a) права, безопасность и благополучие субъектов соблюдены;

b) предоставляемые данные точны, полны и могут быть верифицированы на основе первичных документов;

c) проведение клинического исследования соответствует утвержденному CIP, включая последующие поправки, настоящему стандарту, а также применимым регулирующим требованиям и требованиям ЭК.

9.2.4.2 Квалификация наблюдателей

Наблюдатели должны:

a) быть квалифицированными в области требований настоящего стандарта на основе подготовки и наличия опыта, а также иметь научные или клинические знания;

b) обладать знаниями по применению исследуемого(ых) изделия(ий) и соответствующим требованиям, CIP и процессам информированного согласия (см. 5.8);

c) быть обученными процедурам спонсора по менеджменту качества, относящимся к деятельности по мониторингу, а также любым специальным процедурам мониторинга конкретного клинического исследования.

Обучение должно быть задокументировано в файлах спонсора.

9.2.4.3 Оценка исследовательского центра

Наблюдатель должен оценить каждый исследовательский центр для подтверждения того, что главный исследователь:

a) обладает соответствующей квалификацией;

b) имеет достаточные ресурсы, включая помещения, лаборатории, оборудование и квалифицированную команду исследователей в исследовательском центре;

c) сможет обеспечить достаточное количество субъектов исследования.

9.2.4.4 Проверка исследовательского центра

Наблюдатель должен в соответствии с планом проведения мониторинга проверять каждый исследовательский центр для обеспечения того, что главный исследователь и группа исследовательского центра:

a) получили и понимают требования и содержание:
   1) CIP;
   2) IB;
   3) форм информированного согласия;
   4) CRF;
   5) инструкций по применению;
   6) любых письменных соглашений по клиническому исследованию, если это применимо;
b) имеют достаточное количество исследуемых изделий;
c) прошли подготовку по применению исследуемого изделия, и
d) ознакомлены с ответственностью главного исследователя, как описано в разделе 10.

9.2.4.5 Плановый мониторинг

Наблюдатель должен проводить плановый мониторинг, чтобы убедиться в том, что:

a) соблюдаются требования CIP, включая поправки к нему, требования настоящего стандарта и регулирующие требования; отклонения от требований рассматриваются главным(и) исследователем(ями) или полномочным представителем, документируются и сообщаются спонсору;

b) в клиническом исследовании принимают участие только уполномоченные члены группы исследовательского центра, как описано в 9.2.1, перечисление f);

c) исследуемое изделие и, если применимо, компаратор применяются в соответствии с CIP или инструкциями по применению, а также если требуется модификация изделия, его способа применения или CIP, об этом сообщается спонсору;

d) ресурсы исследовательского центра, включая лаборатории, оборудование и группу исследовательского центра, остаются достаточными на протяжении всего клинического исследования;

e) главный исследователь продолжает иметь доступ к достаточному количеству субъектов клинического исследования и исследуемых изделий;

f) до начала исследования от каждого субъекта клинического исследования или его законного представителя получены подписанные и датированные формы информированного согласия;

g) первичная документация, включая ее тип и местонахождение, и другие записи клинического исследования являются точными, полными, актуальными, хранятся и поддерживаются в рабочем состоянии;

h) CRF и запросы заполнены, своевременно регистрируются, соответствуют первичным данным и требованиям CIP;

i) необходимые исправления, дополнения или удаления из CRF датированы, обоснованы, если необходимо, завизированы главным исследователем или его полномочным представителем; наблюдатель не должен вносить исправления, дополнения или удаления из CRF;

j) в CRF регистрируются случаи непосещения субъектами исследовательского центра, непроведения тестов или отдельных исследований, а также исключения субъектов из исследования (включая причины, если таковые имеются);

k) вся информация о неблагоприятных (нежелательных) событиях и недостатках изделия сообщается спонсору, а все серьезные неблагоприятные (нежелательные) события и недостатки изделия, которые могут привести к серьезному неблагоприятному (нежелательному) воздействию изделия, сообщаются спонсору без необоснованных задержек;

l) вся информация о серьезных неблагоприятных (нежелательных) событиях и недостатках изделия, которые могут привести к серьезному неблагоприятному (нежелательному) воздействию изделия, передается в ЭК и, если требуется, в регулирующий орган;

m) отклонения [см. 5.6.4, перечисление b)] сообщаются в ЭК, а также в регулирующий орган;

Примечание — Может применяться национальное регулирование.

n) хранение и учет исследуемых изделий осуществляется правильно, а процесс прослеживаемости соблюдается и документируется в файлах исследователя;

o) все необходимые отчеты, уведомления, заявки, материалы и корреспонденция хранятся в файлах исследователя и являются точными, полными, своевременными, понятными, датированными и с идентификацией клинического исследования;

p) техническое обслуживание и калибровка оборудования, необходимые для проведения оценки в рамках клинического исследования, осуществляются надлежащим образом и документируются, где применимо;

q) действующие нормы лаборатории, лабораторные сертификаты, аккредитация или другие подтверждения включены в файлы исследователя, если необходимо;

r) факт прекращения участия субъекта клинического исследования документируется; наблюдатель должен обсуждать этот вопрос с главным исследователем или его полномочным представителем;

s) несоблюдение субъектом клинического исследования требований, установленных в форме информированного согласия, документируется; наблюдатель должен обсуждать этот вопрос с главным исследователем или его полномочным представителем;

t) главный исследователь и группа исследовательского центра информированы и осведомлены обо всех актуальных изменениях документов, касающихся клинического исследования;

u) в случае необходимости осуществляются корректирующие и предупреждающие действия, которые являются результативными.

9.2.4.6 Действия по завершению/закрытию

Наблюдатель должен выполнять действия по завершению/закрытию клинического исследования, как это определено в разделе 8.

9.2.4.7 Отчеты о мониторинге

Результаты деятельности по мониторингу следует документировать с достаточной детализацией, чтобы можно было проверить их соответствие плану проведения мониторинга (см. 6.7).

Все действия по мониторингу должны быть документированы в письменном отчете спонсору [см. также 9.2.3, перечисление c)], который должен включать:

a) идентификацию исследовательского центра, даты, фамилии и инициалы наблюдателя и главного исследователя или других лиц, с которыми осуществлялось взаимодействие;

b) результаты деятельности наблюдателя и его наблюдения с учетом решения предыдущих вопросов, требующих принятия действий, важные решения, факты, отклонения, заключения и рекомендуемые действия, которые необходимо предпринять для обеспечения соответствия.

Копия отчета о мониторинге или краткое изложение основных результатов должны быть переданы главному исследователю в письменном виде.

Примечание — Перечисленные выше требования могут также применяться к взаимодействию, связанному с клиническим исследованием, в зависимости от процедур спонсора или национальных регулирующих требований.

9.2.5 Оценка безопасности и отчетность

Спонсор несет ответственность за классификацию неблагоприятных (нежелательных) событий, постоянную оценку безопасности клинического исследования и должен:

a) анализировать проведенную исследователем оценку всех неблагоприятных (нежелательных) событий, определять и документировать в письменном виде их тяжесть и связь с исследуемым изделием и процедурами, требуемыми CIP; в случае разногласий между спонсором и главным(и) исследователем(ями) спонсор должен сообщить заинтересованным сторонам оба мнения, как определено ниже в перечислениях c), d) и e);

Примечание 1 — Классификация неблагоприятных (нежелательных) событий и оценка безопасности могут выполняться независимым комитетом по клиническим событиям (CEC) для снижения вероятности предвзятости и финансового конфликта.

b) анализировать все недостатки изделия, определять и документировать в письменном виде, могут ли они привести к серьезному неблагоприятному (нежелательному) воздействию изделия; в случае разногласий между спонсором и главным(и) исследователем(ями) спонсор должен сообщить заинтересованным сторонам оба мнения, как определено ниже в перечислениях c), d) и e);

c) сообщать или обеспечивать направление отчетов главного исследователя в ЭК обо всех серьезных неблагоприятных (нежелательных) событиях и недостатках изделия, которые могут привести к серьезному неблагоприятному (нежелательному) воздействию изделия, если это требуется CIP или ЭК;

Примечание 2 — Может применяться национальное регулирование.

d) сообщать в регулирующие органы в течение установленного временного периода обо всех серьезных неблагоприятных (нежелательных) событиях и недостатках изделия, которые могут привести к серьезному неблагоприятному (нежелательному) воздействию изделия, включая серьезную угрозу для здоровья, если это требуется CIP;

Примечание 3 — Может применяться национальное регулирование.

e) сообщать в DMC, если таковой определен, всю информацию, относящуюся к безопасности, в соответствии с письменными процедурами;

f) в случае многоцентрового клинического исследования письменно информировать всех главных исследователей обо всех серьезных неблагоприятных (нежелательных) событиях, о которых было сообщено спонсору во всех исследовательских центрах, и обеспечивать сообщение о них в соответствующие ЭК, если это требуется CIP или ЭК, в зависимости от того, чьи требования являются более строгими; эта информация должна быть разослана всем главным исследователям в сроки, установленные на основе предполагаемого риска, как это определено при оценке риска (анализе и оценивании);

Примечание 4 — Может применяться национальное регулирование.

g) убедиться, что ЭК и регулирующие органы информированы о новой существенной информации о клиническом исследовании;

h) в случае серьезных неблагоприятных (нежелательных) событий и недостатков изделия, которые могут привести к серьезному неблагоприятному (нежелательному) воздействию изделия, установить, необходимо ли провести дополнительный анализ риска, и оценить необходимость проведения корректирующих или предупреждающих действий.

9.2.6 Завершение/закрытие клинического исследования

Спонсор должен:

a) обеспечить, чтобы вся деятельность по завершению/закрытию клинического исследования была проведена надлежащим образом, как описано в разделе 8;

b) осуществить статистический анализ данных;

c) сформировать отчет о клиническом исследовании и представить его для анализа, как описано в 8.4;

d) обеспечить, чтобы отчет о клиническом исследовании, независимо от того, было ли клиническое исследование завершено или досрочно прекращено, был представлен в ЭК, исследователям и в регулирующие органы;

Примечание — Может применяться национальное регулирование.

e) обновить общедоступную базу данных с результатами клинических исследований, если применимо (см. 5.4).

9.3 Аутсорсинг обязанностей и функций

Спонсор может передавать все или отдельные обязанности и функции, связанные с клиническим исследованием, включая мониторинг внешней организации (например, CRO или индивидуальному подрядчику), однако окончательная ответственность за качество и целостность клинического исследования должна оставаться на спонсоре. Спонсор обеспечивает надзор за выполнением любых обязанностей и функций, связанных с клиническими исследованиями.

Передача обязанностей или функций сторонним организациям, включая субподрядчиков CRO спонсора, должна осуществляться спонсором в соответствии с письменными процедурами управления поставщиками. Спонсор должен письменно определять все обязанности и функции, связанные с клиническим исследованием, выполняемым внешней организацией, с сохранением за собой всех обязанностей и функций, связанных с клиническим исследованием, не предназначенных им для передачи и выполнения внешней организацией. Записи о передаче обязанностей и функций должны поддерживаться в рабочем состоянии.

Спонсор несет ответственность за верификацию наличия и точного соблюдения во внешних организациях письменных процедур.

Все требования настоящего стандарта, относящиеся к спонсору, должны также применяться к внешней организации, поскольку эта организация возлагает на себя обязанности и функции спонсора, связанные с клиническим исследованием.

9.4 Связь с регулирующими органами

Если требуется, спонсор должен:

a) уведомить или получить одобрение/отсутствие возражений со стороны регулирующих органов той страны, в которой проводится клиническое исследование;

b) уведомить или получить одобрение/отсутствие возражений со стороны регулирующих органов той страны, в которой проводится клиническое исследование, в отношении любых поправок к документам, уже согласованным с данными органами, до применения этих поправок;

c) сообщать о ходе и статусе клинического исследования;

d) сформировать отчет по безопасности, как это определено в 9.2.5;

e) сообщать о любых случаях изъятия исследуемых изделий из места исследования по причинам, связанным с безопасностью субъекта или клиническими функциональными характеристиками исследуемого изделия.

10 Ответственность главного исследователя

10.1 Общие положения

Задачами главного исследователя являются осуществление и ежедневный менеджмент проведения клинического исследования, а также обеспечение целостности данных и прав, безопасности и благополучия субъектов, вовлеченных в клиническое исследование.

Главный исследователь несет ответственность за обеспечение наличия надлежащего обучения и квалификации группы исследовательского центра, а также за поддержание надзора за их деятельностью. Главный исследователь может делегировать данные задачи квалифицированным членам исследовательского центра, но сохраняет ответственность за клиническое исследование (см. 7.6). Это также применимо при передаче главным исследователем деятельности на аутсорсинг. В этом случае он должен внедрить процедуры для обеспечения целостности всех выполняемых задач и любых данных, созданных внешней организацией.

10.2 Квалификация главного исследователя

Главный исследователь должен:

a) надлежащим образом в соответствии с настоящим стандартом быть квалифицированным на основе образования, подготовки и опыта для принятия ответственности за проведение клинического исследования; доказательства в отношении такой квалификации главного исследователя должны быть предоставлены спонсору в виде актуальных резюме или иной соответствующей документации;

Примечание — Может применяться национальное регулирование.

b) иметь опыт в области использования исследуемого изделия и пройти обучение по его применению;

c) выявлять возможные конфликты интересов, включая финансовые, которые могут повлиять на проведение клинического исследования или интерпретацию результатов, и

d) иметь знания о методах получения информированного согласия.

10.3 Квалификация исследовательского центра

Главный исследователь должен быть в состоянии продемонстрировать, что предполагаемый исследовательский центр:

a) имеет необходимое количество подходящих для исследования субъектов, которые могут быть набраны в согласованный промежуток времени;

b) имеет группу исследовательского центра, которая: обладает квалификацией исходя из образования, обучения и опыта, чтобы взять на себя ответственность за надлежащее проведение клинического исследования в соответствии с настоящим стандартом; доказательства квалификации членов группы исследовательского центра должны быть задокументированы посредством актуальных резюме или иной соответствующей документации;

Примечание — Может применяться национальное регулирование.

c) имеет необходимые условия, помещения и вспомогательные подразделения.

10.4 Связь с этическим комитетом

Главный исследователь должен:

a) представлять спонсору копии любых сообщений, связанных с клиническим исследованием, между главным исследователем и ЭК;

b) выполнять все требования, описанные в 5.6;

c) получать датированное письменное одобрение/положительное заключение ЭК по клиническому исследованию и убедиться, что одобрение регулирующего органа предоставлено спонсором в ЭК до набора субъектов и внесения любых последующих поправок при необходимости;

d) предоставлять отчетность по безопасности, как это определено в 10.8 (категоризацию неблагоприятных (нежелательных) событий см. в приложении F);

e) своевременно сообщать о любых отклонениях от CIP, которые влияют на права, безопасность или благополучие субъектов или научную целостность клинического исследования, включая те отклонения, которые возникают в чрезвычайных ситуациях, если это требуется ЭК или CIP;

Примечание — Может применяться национальное регулирование.

f) уведомлять о приостановке, досрочном прекращении или плановом завершении клинического исследования, как это описано в разделе 8. В определенных обстоятельствах взаимодействие спонсора с ЭК может осуществляться частично или полностью, и в этом случае спонсор должен информировать главного исследователя.

10.5 Процесс получения информированного согласия

Главный исследователь должен:

a) выполнять требования, определенные в 5.8;

b) обеспечивать соблюдение этических принципов к процессу получения информированного согласия, и

c) обеспечивать и документировать соответствующую подготовку, если для проведения процесса получения информированного согласия назначается полномочный представитель.

Примечание — Могут применяться регулирующие требования.

10.6 Соответствие с CIP

Главный исследователь должен:

a) письменно подтвердить свое согласие с CIP;

b) проводить клиническое исследование в соответствии с CIP;

c) создавать и поддерживать первичную документацию в течение всего клинического исследования и обеспечивать ее доступность по запросу во время визитов в целях мониторинга или аудита, а также поддерживать документацию о типе и местонахождении данной первичной документации;

d) обеспечить применение исследуемого изделия только авторизованными пользователями, как это определено в 7.2, и в соответствии с CIP и инструкциями по применению исследуемого изделия;

e) предлагать спонсору любые необходимые изменения в CIP, или в исследуемом изделии, либо в применении исследуемого изделия;

f) воздерживаться от внесения поправок в CIP без получения согласия спонсора, ЭК и регулирующих органов, если это необходимо;

g) документировать и обосновывать любые отклонения от одобренного CIP, которые возникают во время проведения клинического исследования;

h) обеспечить наличие, поддержание и документирование компетентной группы и необходимого оборудования в исследовательском центре во время клинического исследования;

i) надлежащим образом обеспечить документирование, где это необходимо, проведение обслуживания и калибровки оборудования, связанного с оценкой клинического исследования;

j) обеспечить точность, полноту, разборчивость и своевременность данных, сообщаемых спонсору в CRF и во всех необходимых отчетах;

k) поддерживать в рабочем состоянии записи по учету изделий;

l) соблюдать процедуру безопасного возврата исследуемых изделий, включая потенциально опасные изделия, и в случае выявления их недостатков взаимодействовать со спонсором для предоставления необходимой информации, позволяющей провести точный анализ, где это необходимо;

m) допускать и поддерживать проведение спонсором мониторинга и аудита;

n) быть доступным наблюдателю и давать ответы на вопросы во время визитов в целях мониторинга;

o) определять причины и выполнять необходимые корректирующие и предупреждающие действия для устранения значительных несоответствий;

p) допускать и поддерживать проведение аудита регулирующими органами и ЭК;

q) обеспечить сохранение всех записей, касающихся клинического исследования, как это определено в 8.3;

r) подписать отчет о клиническом исследовании, как это определено в 8.4.

10.7 Медицинская помощь субъектам клинических исследований

Главный исследователь должен:

a) оказывать субъекту клинического исследования адекватную медицинскую помощь во время и после участия субъекта в клиническом исследовании в случае неблагоприятных (нежелательных) событий, как это описано в информированном согласии;

b) информировать субъекта клинического исследования о характере и возможных причинах любых неблагоприятных (нежелательных) событий;

c) обеспечивать субъекта клинического исследования необходимыми инструкциями по правильному применению, обслуживанию, хранению и возврату исследуемого изделия, если оно применяется или эксплуатируется субъектом;

d) информировать субъекта клинического исследования о любых новых существенных результатах исследования, возникающих во время клинического исследования, включая необходимость дополнительной медицинской помощи, которая может потребоваться;

e) предоставлять субъекту клинического исследования четко определенный порядок действий в случае возможных аварийных ситуаций, связанных с клиническим исследованием, и давать необходимые указания по проведению неотложной помощи, включая процедуры декодирования в случае проведения клинического исследования с использованием слепого метода / маскирования;

f) обеспечивать понятную идентификацию клинических записей, указывающих на то, что субъект клинического исследования включен в конкретное клиническое исследование;

g) если необходимо, снабжать субъектов, включенных в клиническое исследование, определенными средствами, указывающими на их участие в клиническом исследовании, совместно с идентификацией и информацией по соблюдению мер сопутствующего лечения (должны быть указаны номер телефона и контактный адрес);

h) информировать, с согласия субъекта, его личного врача о том, что субъект клинического исследования принимает участие в клиническом исследовании;

Примечание — Может применяться национальное регулирование.

i) делать все возможное для определения причин(ы) досрочного выхода субъекта клинического исследования из клинического исследования с полным соблюдением прав субъекта.

10.8 Отчетность по безопасности

Главный исследователь должен:

a) регистрировать все неблагоприятные (нежелательные) события и наблюдаемые недостатки изделия, а также их оценку (категоризация неблагоприятных (нежелательных) событий приведена в приложении F);

b) сообщать спонсору без необоснованных задержек обо всех серьезных неблагоприятных (нежелательных) событиях и недостатках изделия, которые могут привести к серьезному неблагоприятному (нежелательному) воздействию; данная информация должна быть оперативной и снабжаться подробным письменным отчетом, как это определено в CIP;

c) сообщать в ЭК обо всех серьезных неблагоприятных (нежелательных) событиях и недостатках изделия, которые могут привести к серьезному неблагоприятному (нежелательному) воздействию, если это требуется CIP или ЭК;

Примечание 1 — Может применяться национальное регулирование.

d) сообщать в регулирующие органы обо всех серьезных неблагоприятных (нежелательных) событиях и недостатках изделия, которые могут привести к серьезному неблагоприятному (нежелательному) воздействию;

Примечание 2 — Может применяться национальное регулирование.

e) предоставлять спонсору по его запросу любую дополнительную информацию, связанную с отчетом по безопасности по конкретному событию.

Приложение А
(обязательное)

План клинического исследования (CIP)

А.1 Общие положения

А.1.1 Введение

В настоящем приложении установлено содержание CIP. Если необходимая информация представлена в другой документации, например в IB, то такая документация должна быть доступна по запросу и на нее должна быть приведена ссылка в CIP.

CIP и любые последующие поправки к нему должны включать все пункты, перечисленные в настоящем приложении и, если это нуждается в разъяснении, с расшифровкой каждого пункта.

Примечание — Некоторые требования могут быть неприменимы к поисковым и обсервационным клиническим исследованиям (см. I.7).

А.1.2 Идентификация плана клинических исследований

a) Наименование клинического исследования.

b) Идентификационный номер, определяющий конкретное клиническое исследование, если он есть.

c) Версия и дата подписания CIP.

d) Сводные данные об истории изменений, в случае внесения поправок.

e) Номер версии/выпуска и идентификационный номер, если он есть, а также номер страницы и общее число страниц на каждой странице CIP.

f) Аббревиатуры и сокращения.

А.1.3 Спонсор

Наименование и адрес спонсора клинических исследований и информация об источнике финансирования.

Национальное или региональное регулирование может требовать предоставление имени и адреса местного представителя, выступающего в качестве спонсора и выполняющего его обязанности в конкретной стране (странах), в случае если спонсор не является резидентом страны (стран), в которых проводится клиническое исследование.

А.1.4 Главный исследователь, исследователь-координатор и исследовательский(е) центр(ы)

a) Фамилия, инициалы, адрес, контактные данные и занимаемая должность:

1) главного исследователя (исследователей);

2) исследователя-координатора, если он назначен.

b) Наименование и адрес исследовательского(их) центра(центров), в котором(ых) будет(ут) проводиться клиническое(ие) исследование(я).

c) Наименование(я) и адрес(а) внешних организаций (таких как профильные лаборатории, CRO, консультанты или другие подрядчики), вовлеченных в клиническое исследование.

Должны быть указаны различные роли, обязанности и квалификация исследователей.

Спонсор должен поддерживать актуальный список главных исследователей и исследовательских центров. Этот список может храниться отдельно от CIP. Окончательный список должен быть предоставлен вместе с отчетом о клиническом исследовании (см. приложение D).

А.1.5 Общее краткое описание клинических исследований

Сводка или обзор клинического исследования должны включать всю необходимую информацию, касающуюся деталей проекта (дизайна) клинического исследования, такую как критерии включения/исключения, количество субъектов, продолжительность клинического исследования, последующее наблюдение, цель(и) и конечная(ые) точка(и).

Примечание — Может успешно применяться блок-схема, демонстрирующая основные этапы клинического исследования, или иная информация, которая может оказаться полезной для проведения клинического исследования.

А.2 Идентификация и описание исследуемого изделия

a) Общее описание исследуемого изделия.

b) Подробные сведения об изготовителе исследуемого изделия.

c) Наименование и номер типа или модели, включая, если применимо, версию программного обеспечения и принадлежности для полной идентификации.

d) Описание того, как достигается прослеживаемость во время и после клинического исследования, например с помощью присвоения номера серии, номера партии или заводских серийных номеров.

e) Предусмотренное назначение (применение) исследуемого изделия в планируемом клиническом исследовании.

f) Популяции пациентов и медицинские показания, для которых предназначено исследуемое изделие.

g) Описание исследуемого изделия, включая все материалы, которые будут контактировать с тканями или жидкостями организма. Описание должно включать подробную информацию о любых лекарственных веществах, тканях человека или животных, или их производных, а также о других биологически активных веществах и ссылку на соответствие применимому национальному регулированию.

h) Сводка об обучении и опыте, необходимом для использования исследуемого изделия на основе оценки риска.

i) Описание специальных хирургических и других медицинских процедур, связанных с использованием исследуемого изделия.

j) Ссылки на IB и инструкцию по применению.

Вышеуказанная информация, насколько это возможно, также должна быть представлена для компаратора, если применимо.

A.3 Обоснование проекта (дизайна) клинического исследования

Обоснование проекта (дизайна) клинического исследования должно быть основано на результатах проведенной клинической оценки, как это определено в 6.3, и включать:

a) оценивание результатов соответствующих доклинических испытаний/оценок и проведенных ранее клинических исследований, если применимо, проводимых для обоснования использования исследуемого изделия с участием человека в качестве субъекта;

b) оценивание клинических данных, уместных для планируемого клинического исследования;

c) описание стадий клинической разработки (см. приложение I) при необходимости.

A.4 Польза и риски исследуемого изделия, клинических процедур и клинического исследования

a) Ожидаемая клиническая польза.

b) Ожидаемое неблагоприятное (нежелательное) воздействие изделия (см. 6.2.2).

c) Риски, связанные с участием в клиническом исследовании (см. 6.2.3).

d) Возможное взаимное влияние сопутствующих лечебно-диагностических процедур, рассмотренное в рамках анализа риска.

e) Действия, которые будут предприняты для управления или снижения рисков.

f) Обоснование соотношения «риск — польза».

A.5 Цели и гипотезы клинического исследования

a) Цель клинического исследования, требования к клиническим функциональным характеристикам, результативности или безопасности исследуемого изделия, которые должны быть проверены.

b) Цели, основные и дополнительные, описываемые как доказательства «более высокой результативности», «не меньшей результативности» или «эквивалентности», если применимо.

c) Научное обоснование и клиническая значимость масштаба воздействия, предела не меньшей результативности или эквивалентности, если применимо.

d) Основные и дополнительные гипотезы, если применимо.

e) Риски и предполагаемые неблагоприятные (нежелательные) воздействия изделия, которые должны быть оценены.

Задача(и) должна(ы) служить цели клинического исследования и касаться гипотез (если применимо) и соответствующих конечных точек, относящихся к целевой популяции. Задачи клинического исследования должны быть напрямую связаны с предварительными спецификациями и ранее определенными первичными конечными точками. Заявления (утверждения) должны быть связаны с критериями пригодности для субъекта и пользователей.

A.6 Проект (дизайн) клинического исследования

A.6.1 Общие положения

a) Описание типа проекта (дизайна) проводимого клинического исследования (например, рандомизированное, слепое или открытое, параллельные или перекрестные группы, многоцентровое, международное), контрольной группы (например, сравнительное исследование лечения обратимого хронического состояния) и компаратора с обоснованием правомерности выбора.

Отсутствие контроля должно быть обосновано.

b) Описание мер, направленных на минимизацию или исключение предвзятости и необъективности, таких как рандомизация, сокрытие распределения, использование слепого метода/маскирования и управление потенциальными смешивающими факторами.

c) Первичные и вторичные конечные точки с обоснованием их выбора и измерения. Если применимо, комбинированные конечные точки с обоснованием их выбора и измерения.

Первичная конечная точка должна соответствовать предъявляемым требованиям к исследуемому изделию и быть клинически значимой.

Примечание — Комбинированная конечная точка — это заранее заданная комбинация более чем одной конечной точки, которую следует использовать осторожно, включая только компоненты, которые имеют относительно одинаковую клиническую значимость, частоту и ожидаемую реакцию на предполагаемый механизм воздействия;

d) Методы и временные моменты оценки, записи и анализа переменных.

e) Оборудование, используемое для оценки переменных факторов клинического исследования, включая порядок обслуживания и калибровки.

f) Любые процедуры по замене субъектов (как правило, не применимо к рандомизированным клиническим исследованиям).

g) Исследовательские центры: количество, расположение и, если необходимо, различия в конъюнктуре исследовательского центра.

h) Определение критериев завершения клинического исследования (см. 8.1).

A.6.2 Исследуемое(ые) изделие(я) и компаратор(ы)

a) Описание воздействия исследуемого(ых) изделия(й) или компаратора(ов), если они используется.

b) Перечень всех иных медицинских изделий или лекарственных средств, которые будут использоваться в ходе клинического исследования, если они не были указаны в инструкциях по применению.

c) Количество применяемых исследуемых изделий, с обоснованием (см. 8.1).

A.6.3 Субъекты клинических исследований

a) Критерии включения при выборе субъектов.

b) Критерии исключения при выборе субъектов.

c) Критерии и процедуры прекращения участия субъектов или утраты связи с субъектами в ходе наблюдения:

1) сроки и порядок исключения субъекта из клинического исследования или прекращение применения исследуемого изделия,

2) документирование мер, которые необходимо предпринять для отслеживания субъектов, недоступных для последующего наблюдения, и возможные причины этого,

3) необходимость и порядок замены субъектов.

d) Момент включения в исследование.

e) Момент рандомизации, если применимо.

f) Общая ожидаемая продолжительность клинического исследования.

g) Ожидаемая продолжительность участия каждого субъекта.

h) Количество субъектов, которых необходимо включить в клиническое исследование и, при необходимости, предполагаемое распределение включения субъектов в исследование среди участвующих исследовательских центров.

i) Предположительное время, необходимое для набора данного числа субъектов (период регистрации).

j) Отношение исследуемой популяции к целевой популяции.

k) Информация о субъектах, относящихся к уязвимым группам, беременным и кормящим женщинам, если применимо.

A.6.4 Процедуры

a) Описание всех процедур, которым подвергаются субъекты во время клинических исследований, включая любые отклонения от нормальной клинической практики.

b) Описание деятельности, выполняемой представителями спонсора (исключая мониторинг).

c) Любые известные или предполагаемые факторы, которые могут ухудшить результаты клинического исследования или отрицательно повлиять на интерпретацию результатов.

Пример — Факторы включают основные характеристики субъекта, сопутствующее лечение, применение других медицинских изделий и субъективные факторы, такие как возраст, пол или образ жизни.

d) Должны быть описаны методы учета этих факторов в ходе клинического исследования, например при выборе субъектов, определенного проекта (дизайна) клинического исследования, а также стратифицированная рандомизация или статистический анализ.

e) Период наблюдения в ходе клинического исследования должен обеспечивать демонстрацию клинических функциональных характеристик, результативности или безопасности в течение времени, достаточного для обеспечения достоверности исследования изделия, а также обеспечения идентификации любых рисков и их оценки, связанных с неблагоприятным (нежелательным) воздействием изделия.

f) Виды конкретной медицинской помощи, которая должна быть предоставлена субъектам после завершения клинического исследования, если применимо.

g) Рекомендации по дальнейшему наблюдению за субъектами после завершения клинического исследования.

h) Рассмотрение вопроса об окончательной утилизации или возможном использовании в будущем образцов, полученных от субъектов, если применимо.

A.6.5 План мониторинга

Общее описание плана мониторинга, которому необходимо следовать, включая доступ к первичным данным и глубину планируемой проверки первичных данных.

Допускается предоставлять подробный план мониторинга отдельно от CIP.

A.7 Статистический дизайн и анализ

С учетом A.5 и A.6, описание и обоснование статистического дизайна и анализа клинического исследования должно охватывать следующее.

a) Анализируемую популяцию (например, выборка «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению», выборка пациентов, выполнивших требования протокола, выборка пациентов, получившая лечение) и процедуры, учитывающие все эти данные.

b) Описательную статистику первичных данных, условий лечения, данных по безопасности и, если применимо, первичных и вторичных конечных точек.

c) Аналитические процедуры, включающие меры точности, такие как доверительные интервалы, если применимо.

d) Уровень и статистическую значимость первичной конечной точки (точек) и общую стратегию статистического тестирования, если применимо.

Если проверяется гипотеза, то уровень значимости альфа 0,05 (двусторонний) и 0,025 (односторонний) и степени между 0,8 и 1 минус альфа не нуждаются в обосновании. В зависимости от характеристик исследуемого медицинского изделия или клинического исследования могут использоваться более высокие или более низкие уровни значимости. Примеры обоснований включают (но не ограничиваются) стандарты на продукцию, научные соображения или обсуждения с регулирующими органами.

e) Расчет и обоснование объема выборки с учетом:

1) всех соответствующих клинических данных о зависимых переменных и величине воздействия, если применимо;

2) предположений об ожидаемых результатах по группам лечения, если применимо;

3) корректировок в связи с любыми заранее запланированными промежуточными анализами, если применимо;

4) величины обнаруживаемого воздействия (эффекта) и предела не меньшей результативности, который должен быть меньше величины обнаруживаемого воздействия и обоснован со ссылкой эффект компаратора, если применимо;

5) коэффициента отношения рандомизации (например, 1:1, 1:2), если применимо;

6) ожидаемой частоты исключения из исследования, например отказ от лечения, потеря возможности наблюдения, смерть (если смерть не является конечной точкой).

Все статистические параметры и методы, используемые для расчета размера выборки или предела не меньшей результативности, должны быть четко указаны.

Для поисковых и обсервационных клинических исследований (см. приложение I), в которых объем выборки не требуется вычислять, должно быть предоставлено научное обоснование объема выборки.

f) Обоснование количества процедур, которое должен выполнять отдельный пользователь в рамках обучения, и то, как эти данные должны быть проанализированы, если применимо.

g) Критерии успешного прохождения и непрохождения, применяемые к результатам клинического исследования.

h) Положения о промежуточном анализе, критерии прекращения клинического исследования по статистическим основаниям, если применимо.

i) Управление предвзятостью и, в случае применения рандомизации, сопоставление или слепой анализ, план для оценки успешности.

j) Управление потенциальными смешивающими факторами (например, корректировкой, стратификацией или стратифицированной рандомизацией).

k) Описания процедур контроля множественности и корректировки вероятностей ошибок, если применимо.

l) Определение подгрупп для анализа, если это применимо или если ожидается, что ответ на лечение в этих группах будет разным.

m) Управление, обоснование и документирование отсутствующих, неиспользуемых или ложных данных, включая выпадение.

n) Поисковый анализ и анализ чувствительности (например, для изучения воспроизводимости результатов первичного и вторичного анализа по отношению к различным методам, используемым для обработки недостающих данных), если применимо.

o) Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального плана статистического анализа.

p) Стратегии устранения потенциального дисбаланса количества субъектов в исследовательских центрах для многоцентровых клинических исследований.

q) Стратегии обобщения данных, если применимо.

Дополнительную или более подробную информацию можно найти в стандартах для различных типов медицинских изделий, в национальном регулировании или руководящих документах (см. ссылки [9], [10], [13]).

А.8 Управление данными

a) Методы (например, CRF) для сбора и ввода данных.

b) Процедуры, используемые для отслеживания CRF, анализа данных, очистки базы данных, а также для получения и разрешения запросов доступа к данным. В частности, своевременные и надежные процессы для регистрации данных, исправления ошибок и упущений, единообразия медицинского кодирования и согласования, если это применимо, необходимы для обеспечения качественной базы данных и достижения целей клинического исследования посредством проведения запланированного анализа.

c) Процедуры верификации, валидации и обеспечения безопасности электронных систем управления клиническими данными, если применимо.

d) Процедуры для хранения и защиты персональных данных субъектов.

e) Методы блокировки базы данных в начале анализа и хранение данных после завершения клинического исследования.

f) Процедуры хранения данных.

g) Установленный срок хранения.

h) Другие вопросы обеспечения качества в отношении клинических аспектов, если применимо.

А.9 Дополнения к CIP

Документирование процедуры внесения дополнений к CIP.

А.10 Отклонения от плана клинического исследования

a) Заявление, что исследователь не может отклоняться от CIP, за исключением случаев, указанных в 5.6.4, перечисление b).

b) Процедуры для записей, создания отчетов и анализа отклонений от CIP.

c) Требования к уведомлениям и их временные рамки.

d) Корректирующие и предупреждающие действия, а также критерии отстранения главного исследователя.

А.11 Учет изделий

a) Документирование процедур учета исследуемых изделий, как это установлено в 7.9.

b) Процедуры, отдельные материалы и инструкции по безопасному возврату исследуемых изделий, в том числе потенциально опасных.

А.12 Заявление о соответствии

a) Заявление, что клиническое исследование должно быть проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской Декларации (см. [7]).

b) Заявление, подтверждающее соответствие настоящему стандарту, а также любым региональным или национальным регулирующим документам, если необходимо.

c) Заявление, что клиническое исследование не должно начинаться до получения необходимого одобрения/положительного решения ЭК или регулирующих органов, если необходимо.

d) Заявление, что должны выполняться любые дополнительные требования, наложенные ЭК или регулирующими органами, если необходимо;

e) Заявление, определяющее тип страховых выплат, получаемых субъектом, если необходимо.

f) Заявление о финансировании клинического исследования, включая описание соглашения между спонсором и исследовательским(и) центром(ами) и, если применимо, с исследователем(ами), если это не оговорено в отдельном соглашении.

А.13 Процесс получения информированного согласия

a) Описание основного процесса получения информированного согласия, включая процессы предоставления субъектам новой информации и процесса поощрения субъектов, если необходимо.

b) Описание процесса получения информированного согласия, если субъект клинических исследований не может его дать; в случае чрезвычайных ситуаций должны быть включены пункты, перечисленные в 5.8.3.4.

А.14 Неблагоприятные (нежелательные) события, неблагоприятное (нежелательное) воздействие изделия и недостатки изделия

a) Четкие определения неблагоприятных (нежелательных) событий и неблагоприятного (нежелательного) воздействия изделия.

b) Четкое определение недостатков изделия.

c) Четкие определения серьезных неблагоприятных (нежелательных) событий, включая серьезную угрозу здоровью и серьезное неблагоприятное (нежелательное) воздействие изделия и, если применимо, не предполагаемое серьезное неблагоприятное (нежелательное) воздействие изделия.

d) Перечень неблагоприятных (нежелательных) событий, не подлежащих регистрации, если применимо, включая обоснование.

e) Период времени, в течение которого главный исследователь должен сообщить обо всех неблагоприятных (нежелательных) событиях и недостатках изделия спонсору и, если применимо, в ЭК и регулирующие органы.

f) Детали процесса для создания отчета о неблагоприятных (нежелательных) событиях (дата неблагоприятного (нежелательного) события, проводимое лечение, решение проблемы, оценка тяжести происшествия и взаимосвязи с исследуемым изделием и соответствующей процедурой).

g) Детали процесса для создания отчета о недостатках изделия.

h) Перечень предполагаемых неблагоприятных (нежелательных) событий и предполагаемого неблагоприятного (нежелательного) воздействия изделия, а также их вероятный масштаб, способы уменьшения последствий или необходимые действия.

i) Сведения о лице, с которым следует контактировать в случае чрезвычайных ситуаций, для сообщения о серьезных неблагоприятных (нежелательных) событиях и серьезном неблагоприятном (нежелательном) воздействии изделия.

j) Информация, касающаяся DMC, если он установлен.

A.15 Уязвимые группы (если применимо)

a) Описание уязвимых групп для включения в клиническое исследование.

b) Описание процесса скрининга для выявления и защиты уязвимых групп.

c) Описание особого процесса получения информированного согласия.

d) Описание особой ответственности ЭК.

e) Описание того, какое медицинское обслуживание будет предоставлено субъектам после завершения клинического исследования, если это предусмотрено.

A.16 Приостановка или досрочное завершение клинических исследований

a) Критерии и порядок приостановки или досрочного завершения всего клинического исследования или клинического исследования в одном или более исследовательском центре.

b) Критерии доступа или нарушения кодирования использования слепого метода/маскирования в случае приостановки или досрочного завершения клинического исследования, если клиническое исследование включает использование слепого метода/маскирования.

c) Требования к наблюдению за субъектом и медицинской помощи в случае приостановления или досрочного завершении клинического исследования.

A.17 Политика в отношении публикации

a) Заявление о том, что клиническое исследование будет зарегистрировано в общедоступной базе данных (см. 5.4).

b) Заявление о том, что результаты клинического исследования будут представлены для опубликования.

c) Заявление, определяющее условия и сроки, при которых результаты клинического исследования будут представлены для опубликования, включая роль спонсора и критерии авторства.

A.18 Библиография

Список библиографических ссылок на источники, касающиеся клинического исследования.

Приложение B
(обязательное)

Журнал (брошюра) исследователя

B.1 Общие положения

B.1.1 Введение

Если необходимая для IB информация установлена в других документах (например, в CIP или в инструкции по применению), то такие документы должны быть доступны по запросу и на них должна быть приведена ссылка в IB.

IB, как минимум, должен содержать все пункты, перечисленные в данном приложении.

Примечание — Не все элементы требований могут иметь отношение к постмаркетинговым клиническим исследованиям, информация может быть описана в иной документации на изделие (см. I.7).

Информация должна быть представлена в краткой, простой, объективной, взвешенной и лишенной рекламного оттенка форме, позволяющей клиницисту или потенциальному исследователю понять ее и сформировать свою собственную объективную оценку целесообразности предлагаемого исследования исходя из соотношения риска и пользы. По этой причине в редактировании IB обычно должен принимать участие медицинский эксперт, но содержание IB должно быть одобрено специалистами в тех областях, в которых были получены описываемые данные.

B.1.2 Идентификация IB

a) Наименование исследуемого изделия.

b) Идентификационный номер документа, если он есть.

c) Версия и дата подписания IB.

d) Заявление о конфиденциальности, если необходимо.

e) Сведения о пересмотрах в случае внесения изменений, если применимо.

f) Номер версии/выпуска и идентификационный номер, если он есть, а также номер страницы и общее число страниц на каждой странице IB.

g) Оглавление.

B.1.3 Спонсор/изготовитель

Наименование и адрес спонсора клинического исследования и изготовителя исследуемого изделия, если изготовитель не является спонсором.

B.2 Информация об исследуемом изделии

a) Сводка литературных источников и оценивания, обосновывающего выбор конструкции (проекта) и предусмотренного назначения (применения) исследуемого изделия.

b) Заявление в отношении классификации исследуемого изделия, если необходимо.

c) Общее описание исследуемого изделия и его компонентов, включая любые используемые материалы, а также подробную информацию о компонентах, которые будут контактировать с тканями или жидкостями организма. Описание должно включать подробную информацию о любых лекарственных веществах, тканях человека или животных или их производных, а также о других биологически активных веществах и ссылку на соответствие применимому национальному регулированию.

d) Перечень производственных процессов и связанных валидированных процессов для демонстрации того, что исследуемые изделия изготавливаются и проверяются в рамках управляемых процессов в соответствии с применимым регулированием.

e) Описание механизма действия исследуемого изделия со ссылками на соответствующую научную литературу.

f) Инструкции изготовителя по монтажу/установке, обеспечению санитарно-гигиенических условий и эксплуатации исследуемого изделия, включая любые необходимые требования по обработке и хранению, подготовке к использованию и любому предусмотренному повторному применению (например, стерилизацию), любые проверки безопасности или функциональных характеристик перед использованием, а также любые меры предосторожности, которые необходимо предпринять после использования (например, утилизацию), если применимо.

g) Образец этикетки, например стикер или копия, а также инструкции по применению или ссылки на них, а также информация о любом необходимом обучении.

h) Описание предусмотренных клинических функциональных характеристик.

B.3 Доклинические испытания

Сводная информация о доклинических испытаниях, которые должны быть проведены в отношении исследуемого изделия, включая оценивание результатов этих испытаний, обосновывающая применение изделия к человеку как к субъекту.

Сводная информация должна содержать или ссылаться на результаты:

a) проектных расчетов;

b) испытаний *in vitro*;

c) механических и электрических испытаний;

d) испытаний надежности;

e) валидации программного обеспечения, связанного с функционированием изделия;

f) всех испытаний в отношении функциональных характеристик;

g) испытаний *ex vivo*;

h) испытаний на животных *in vivo*;

i) оценивания биологической безопасности;

j) валидации процедур по очистке, дезинфекции или стерилизации.

Примечание 1 — Руководство по биологическому оцениванию медицинских изделий приведено в ИСО 10993-1.

Примечание 2 — Для испытаний на животных необходимо указать данные о видах, количестве животных в группе, используемых изделиях и продолжительности воздействия.

B.4 Существующие клинические данные

a) Сводная информация предшествующего уместного опыта клинического использования исследуемого изделия, а также медицинских изделий, имеющих аналогичные характеристики, включая те характеристики, которые относятся к другим показаниям к применению исследуемого изделия.

b) Анализ неблагоприятных (нежелательных) воздействий изделия, а также вся история изменений или отзывов.

B.5 Менеджмент риска исследуемого изделия

a) Сводная информация об анализе соотношения «риск — польза», включая идентификацию остаточных рисков.

b) Противопоказания и предупреждения, касающиеся исследуемого изделия.

B.6 Ссылки на регулирующие и иные требования

a) Перечень международных стандартов, которые были применены полностью или частично, если таковые имеются.

b) Заявление о соответствии национальному регулированию, если применимо.

c) Перечень ссылок, если уместно.

Приложение С
(справочное)

Индивидуальная регистрационная карта

С.1 Общие положения

CRF предназначены для выполнения CIP, облегчения наблюдения за субъектами, а также для записи данных о субъекте и исследуемом изделии в ходе клинического исследования в соответствии с CIP. CRF могут существовать в виде печатных документов, документов на оптическом или электронном носителе и могут быть отдельными для каждого субъекта. CRF должны отражать положения CIP, а также учитывать характер исследуемого изделия.

С.2 Содержание и формат

С.2.1 Общие положения

CRF могут быть составлены так, чтобы демонстрировать все данные отдельной процедуры или отдельного визита либо иметь иную структуру, удобную с клинической точки зрения или с точки зрения хронологии.

Формат CRF должен быть представлен таким образом, чтобы минимизировать ошибки, которые может допустить лицо, вносящее данные и переносящее данные в другие системы.

Категории данных и их формат, перечисленные в настоящем приложении, должны быть учтены при разработке CRF.

С.2.2 Титульный лист/экран при входе в систему

a) Фамилия, инициалы спонсора или логотип спонсора.
b) Версия и дата подписания CIP (если требуется).
c) Номер версии CRF.
d) Наименование клинического исследования или идентификационный номер (если применимо).

С.2.3 Верхний или нижний колонтитул CRF

a) Наименование клинического исследования или идентификационный номер.
b) Номер версии CRF.
c) Идентификационный номер исследовательского центра / главного исследователя.
d) Идентификационный номер субъекта клинического исследования и дополнительная его идентификация, такая как дата рождения или инициалы.

Примечание — Может быть применено определенное национальное регулирование.

e) Номер CRF, дата визита, номер визита.
f) Номер страницы/экрана и общее число страниц/экранов (например, «страница *N* из *nn*»).

С целью избегания многократного введения возможно заранее напечатать или заранее запрограммировать некоторые из элементов, перечисленных выше.

С.2.4 Типы CRF

Ниже предлагается перечень случаев, для которых могут быть разработаны CRF с целью обеспечения клинического исследования. Этот перечень не является исчерпывающим и предназначен для использования в качестве руководства.

a) Скрининг.
b) Документальное подтверждение информированного согласия субъекта.
c) Включение/исключение субъекта.
d) Первичный визит:
   1) демографические данные;
   2) медицинский диагноз;
   3) связанные предыдущие медикаментозное лечение или процедуры;
   4) дата включения в исследование;
   5) другие характеристики.
e) Медицинское(ие) вмешательство(а) или лечебно-диагностические процедуры.
f) Последующий(ие) визит(ы).
g) Процедуры в рамках клинического исследования.
h) Неблагоприятное(ые) (нежелательное(ые) событие(я).
i) Недостатки изделия.
j) Сопутствующее(ие) заболевание(я) / медикаментозное лечение / лечебно-диагностические процедуры.
k) Незапланированный(ые) визит(ы).
l) Дневник субъекта клинического исследования.
m) Исключение субъекта клинического исследования или потеря возможности наблюдения.

n) Форма, означающая завершение клинического исследования конкретного субъекта, подписанная главным исследователем или полномочным представителем главного исследователя.

o) Отклонение(я) от CIP.

С.3 Процедурные особенности

Должна быть определена система, позволяющая давать перекрестные ссылки на версии CRF и CIP.

При проведении исследований в нескольких центрах могут быть разработаны дополнительные CRF для сбора данных в конкретном исследовательском центре.

Приложение D
(справочное)

Отчет о клиническом исследовании

D.1 Общие положения

В настоящем приложении определено содержание отчета о клиническом исследовании, в котором описывают его проект (дизайн), проведение, статистический анализ и результаты клинического исследования.

Формат, приведенный в настоящем приложении, также может быть использован для промежуточных, текущих или ежегодных отчетов, если требуется формировать эти отчеты, однако некоторые разделы могут быть отнесены только к окончательному отчету.

D.2 Титульный лист

Титульный лист должен содержать следующую информацию:

a) наименование клинического исследования;

b) если не понятно из наименования исследования, достаточно одного предложения, описывающего проект (дизайн) исследования, сравнение, период, метод проведения и популяцию субъектов;

c) идентификацию исследуемого изделия, включая его наименование и модель, необходимые для полной идентификации;

d) фамилию, инициалы и контактную информацию спонсора или представителя спонсора;

e) идентификацию CIP;

f) регистрационный номер общедоступной базы данных;

g) фамилию, инициалы и отдел исследователя-координатора, а также и имена других задействованных лиц (например, экспертов, биостатистиков, персонала лабораторий);

h) заявление с указанием, проводится ли клиническое исследование в соответствии с настоящим стандартом или любыми другими применимыми руководствами и применимым регулированием;

i) дату составления отчета;

j) автора(ов) отчета.

D.3 Содержание

Содержание должно включать следующее:

a) номера страниц или информацию о расположении каждого раздела, включая сводку таблиц, рисунков и графиков;

b) список приложений с указанием их расположения в тексте отчета.

D.4 Аннотация

Аннотация должна содержать следующее:

a) наименование клинического исследования;

b) введение;

c) цель клинического исследования;

d) описание популяции субъектов клинического исследования;

e) используемый в клиническом исследовании метод;

f) результаты клинического исследования;

g) выводы;

h) дату начала клинического исследования;

i) дату завершения клинического исследования или, если клиническое исследование прекращено, дату досрочного завершения.

D.5 Введение

Введение должно содержать краткое указание на место(а) проведения клинического исследования в контексте разработки исследования изделия с указанием критических для данной разработки параметров клинического исследования (например, цели и гипотезы, целевая популяция, процедуры и продолжительность наблюдения).

Должны быть определены и описаны любые руководства, которые использовались при разработке CIP или любые другие соглашения или результаты совещаний между спонсором и регулирующими органами, ответственными за конкретное клиническое исследование.

D.6 Исследуемое изделие и методы

D.6.1 Описание исследуемого изделия

Описание исследуемого изделия должно включать следующее:

a) описание исследуемого изделия;

b) предусмотренное назначение исследуемого(х) изделия(й);

c) предыдущее предусмотренное назначение или показания к применению, если есть;

d) любые изменения исследуемого изделия во время клинического исследования или любые изменения относительно IB, включая:

1) сырье и материалы,
2) программное обеспечение,
3) компоненты,
4) срок годности,
5) условия хранения,
6) инструкции по применению,
7) другие изменения.

D.6.2 План клинического исследования

Должен быть приведен обзор CIP, включая все последующие дополнения с обоснованием каждого дополнения. Обзор должен включать краткое описание следующего:

a) цели клинического исследования;

b) проекта (дизайна) клинического исследования, включая:

1) тип клинического исследования,
2) конечные точки клинического исследования,
3) контрольную группу;

c) этических аспектов;

d) данных по обеспечению качества;

e) популяции субъектов клинического исследования, включая:

1) критерии включения/исключения субъектов,
2) объем выборки;

f) процедур и перечня центров, в которых проводятся процедуры;

g) любых сопутствующих процедур / медикаментозного лечения;

h) продолжительности наблюдения;

i) статистического дизайна, анализа и обоснования, включая:

1) гипотезу клинического исследования или критерии принятия/отклонения,
2) расчет объема выборки,
3) методы статистического анализа,
4) промежуточные анализы, если применимо.

D.7 Результаты

Раздел с результатами должен включать следующее:

a) дату начала клинического исследования;

b) дату завершения или приостановки клинического исследования;

c) местонахождение субъектов; количество субъектов, прошедших скрининг, рандомизированных и получивших терапию;

d) местонахождение исследуемых изделий;

e) демографические данные субъектов и прочие соответствующие исходные характеристики;

f) соответствие CIP;

g) анализ с обоснованием и подтверждением, который включает:

1) анализ клинических функциональных характеристик, результативности и безопасности, предусмотренный в CIP,

Примечание — Включая результаты для компонентов составных конечных точек, при условии их использования;

2) обзор всех неблагоприятных (нежелательных) событий и неблагоприятных (нежелательных) воздействий изделия, включая обсуждение тяжести, требуемого лечения, решений и соответствующих заключений главного исследователя, касающееся причинно-следственной связи с исследуемым изделием или процедурой,

3) таблицу, в которой указаны все наблюдаемые недостатки изделия, которые могут привести к серьезному неблагоприятному (нежелательному) воздействию изделия, а также любые корректирующие действия, предпринятые во время клинического исследования, если они есть,

4) любой необходимый анализ подгрупп в отношении особых популяций (т. е. подгрупп по половой принадлежности, расовых/культурных/этнических подгрупп), если применимо,

5) подотчетность всех субъектов с описанием того, как учитывается в анализе отсутствие данных или отклонения, включая субъектов:

- не прошедших скрининговое обследование,
- вышедших из-под наблюдения,

- исключенных из клинического исследования или в отношении которых участие в клиническом исследовании приостановлено с указанием причин,

6) четкие различия между первичными анализами, другими предварительно определенными анализами и дополнительными анализами;

h) списки умерших и причины смертей.

D.8 Обсуждение и общие выводы

Выводы должны быть основаны на предусмотренном назначении и целевой популяции исследуемого изделия и должны включать следующее:

a) показатели клинических функциональных характеристик, результативности и безопасности и любые другие конечные точки;

b) оценку пользы и рисков;

c) обсуждение клинической значимости и важности результатов в свете других существующих данных;

d) любую особую пользу или особые меры предосторожности, необходимые для отдельных субъектов или групп, считающихся подверженными риску;

e) любые предпосылки к проведению дальнейших клинических исследований;

f) любые ограничения клинического исследования, включая (но не ограничиваясь):

1) выбор, привлечение и соответствие субъектов,

2) выбор, привлечение, соответствие (CIP, инструкции по применению и требований настоящего стандарта) исследовательских центров и пользователей, а также типа(ов) конъюнктуры исследовательского центра,

3) систематическую ошибку, вызванную отсутствием наблюдений, искажающими факторами и вышеприведенными пунктами 1) и 2).

Требования в f) также применимы к контрольной(ым) группе(ам).

D.9 Аббревиатуры и определения

Должен быть приведен перечень аббревиатур и определений специальных или нестандартных терминов.

D.10 Этические аспекты

Раздел по этике должен включать следующее:

a) подтверждение того, что CIP и любые дополнения к нему были рассмотрены ЭК (если требуется);

b) перечень всех ЭК, с которыми проводились консультации (может быть приведен в приложении; см. D.13);

c) подтверждение того, что клиническое исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации;

d) заявление о получении информированного согласия и о том, когда оно было получено.

D.11 Исследователи и исполнительная структура клинического исследования

Обзор исполнительной структуры должен включать следующее:

a) краткое описание организации клинического исследования;

b) перечень исследователей, включая их принадлежность к определенной структуре (может быть приведен в приложении; см. D.13);

c) наименования и адреса любых внешних организаций (таких как профильные лаборатории, CRO, консультанты или другие подрядчики), вносящие свой вклад в клиническое исследование (могут быть приведены в приложении; см. D.13);

d) наименование или фамилии и инициалы и адреса спонсора(ов) или представителя(ей) спонсора.

D.12 Лист подписей

Должны присутствовать личные подписи спонсора и исследователя(ей)-координатора(ов), подтверждающие их согласие с содержанием отчета. Если исследователь-координатор не назначен, должна быть получена подпись главного исследователя. Лист подписей может быть отдельным от отчета о клиническом исследовании документом.

D.13 Приложения к отчету

В отчет могут быть включены приложения, содержащие следующее:

a) CIP, включая дополнения;

b) инструкцию по применению;

c) список главных исследователей и исследовательских центров, в которых они работают, включая обзор их квалификации или копии их резюме (CV);

d) список наименований и адресов любых внешних организаций (таких как профильные лаборатории, CRO, консультанты или другие подрядчики), принимающих участие в клиническом исследовании;

e) перечень наблюдателей;

f) перечень ЭК;

g) таблицы с любыми необходимыми наборами данных, включая:

1) отклонения от CIP, которые могут повлиять на права, безопасность или благополучие субъекта клинического исследования или научную целостность клинических исследований,

2) все неблагоприятные (нежелательные) события и неблагоприятные (нежелательные) воздействия изделия,

3) исключение субъектов и приостановка их участия;

h) сертификат прохождения аудита, если применимо.

Приложение Е
(справочное)

Основные документы клинического исследования

Национальные регулирующие органы могут требовать от исследовательских центров и спонсора поддерживать в рабочем состоянии документы, перечень которых приведен в таблицах Е.1, Е.2 и Е.3. Информация, приведенная ниже, может отличаться при различных клинических исследованиях.

Спонсор и главный исследователь/исследовательский центр должны вести запись о местонахождении соответствующих основных документов. Система хранения (независимо от используемого носителя) должна обеспечивать идентификацию документов, прослеживаемость истории версий, поиск и извлечение.

В зависимости от выполняемых мероприятий для отдельных клинических исследований могут требоваться дополнительные документы, как правило, не указанные в списке основных документов. Спонсор или главный исследователь/исследовательский центр должны включить их в файл основных документов клинического исследования.

Таблица Е.1 — Основные документы клинического исследования до проведения клинического исследования

№	Заголовок документа	Назначение или комментарии	Файлы центра	Файлы спонсора	Ссылка в настоящем стандарте
Е.1.1	IB	Описывается исследуемое изделие, включая инструкции по применению изделия	X	X	6.5, приложение В
Е.1.2	CIP	Описываются проект (дизайн) и процедуры клинического исследования	X	X	6.4, приложение А
Е.1.3	Пример маркирования, нанесенного на исследуемое изделие	Утверждает соответствующую маркировку (включая этикетки на упаковку и инструкции по применению)	X	X	6.10
Е.1.4	Резюме (CV) главного исследователя: актуальная (последняя) версия, подписанная и датированная	Указывается главный исследователь. В центре хранятся CV главных исследователей данного центра; спонсор имеет CV главных исследователей из всех исследовательских центров	x	X	5.6.2, перечисление e), 10.2, перечисление a), D.13, перечисление c)
Е.1.5	CV членов команды в исследовательских центрах, актуальные (последние) версии, подписанные и датированные	Указываются члены команды в исследовательских центрах. В центрах хранятся CV ключевых членов команды в данном исследовательском центре	X	X	5.6.2, перечисление l), 10.3, перечисление b)
Е.1.6	CV или другая документация, подтверждающая квалификацию лиц, отличных от приведенных в Е.1.4 и Е.1.5, вносящих существенный вклад в клиническое исследование	Документально подтверждается квалификация всех других сторон, вовлеченных в клиническое исследование	—	X	6.1, 9.2.1, 9.2.4.3
Е.1.7	Журнал (брошюра) главного исследователя и членов команды в каждом исследовательском центре	Документально подтверждается наделение ответственностью с подписью, указанием полномочий и ответственности в рамках клинического исследования	X	X	7.2, 9.2.1, перечисление f), 9.2.4.5, перечисление b)
Е.1.8	Перечень исследовательских центров	Свидетельства о том, кто проводит клиническое исследование с указанием имен и адресов	—	X	A.1.4

Продолжение таблицы Е.1

№	Заголовок документа	Назначение или комментарии	Файлы центра	Файлы спонсора	Ссылка в настоящем стандарте
Е.1.9	Уведомление ЭК, связь и одобрение/положительное решение	Предоставляются свидетельства того, что квалифицированный независимый ЭК рассмотрел данные клинического исследования	X	X	5.6.3, 7.1, 9.2.2, перечисление h), 10.4
Е.1.10	Лист голосования ЭК по клиническому исследованию	Предоставляются свидетельства того, что исследователь не участвует в голосовании (зависит от регулирующих требований)	X	X	5.6.3
Е.1.11	Уведомление регулирующих органов, связь и одобрение (если требуется)	Проверяется информация, предоставляемая регулирующим органам. Подтверждается уведомление или одобрение	X[a]	X	7.1, 9.2.2, перечисление g), 9.4
Е.1.12	Подписанное соглашение между главным исследователем(ями)/исследовательским центром(ами) и спонсором	Демонстрируется понимание ответственности, которая возложена, соответственно, на каждую из сторон	X	X	6.9, 9.2.1, перечисление a)
Е.1.13	Подписанное соглашение между спонсором и внешними организациями, например CRO, центральными лабораториями	Демонстрируется понимание ответственности, которая возложена на каждую из сторон	—	X	6.9, 9.2.1, перечисление a)
Е.1.14	Финансовые соглашения, если они являются отдельным от соглашений по распределению ответственности документом	Предоставляются свидетельства достижения финансовых соглашений между исследователем / исследовательскими центрами и спонсором (могут заключаться отдельно от подписания других документов в данном центре)	X	X	9.2.2, перечисление f)
Е.1.15	Страховые сертификаты, если применимо	Предоставляются свидетельства доступности для субъекта(ов) компенсаций вследствие причинения вреда, связанного с клиническим исследованием	X	X	54.3, 5.6.2, перечисление j), 9.2.2, перечисление e)
Е.1.16	Записи по транспортированию исследуемого изделия	Проверяется, кому материально принадлежит изделие	X	X	7.9, 9.2.2, перечисление c), 9.2.3, перечисление a), 9.2.4.5, перечисление n), 10.6, перечисление k)
Е.1.17	Записи по транспортированию документации и материалов, связанных с клиническими исследованиями	Проверяется физическая доставка документов и материалов	X	X	9.2.2, перечисление a), 9.2.4.4, перечисление b)

Продолжение таблицы Е.1

№	Заголовок документа	Назначение или комментарии	Файлы центра	Файлы спонсора	Ссылка в настоящем стандарте
Е.1.18	Образцы утвержденной формы получения информированного согласия, информации для субъектов и рекламных объявлений, включая переводы	Отображается содержание форм получения информированного согласия и информации, предоставляемой субъекту клинического исследования во время клинического исследования	X	X	5.6.2, перечислении c), d), 5.8.4, 7.8.1, 9.2.2, перечисление b)
Е.1.19	Лист рандомизации для клинических исследований, проводимых с рандомизацией	Подтверждается, что была проведена рандомизация. В зависимости от проекта (дизайна) клинических исследований список может быть недоступен в исследовательском центре для обеспечения слепого метода/маскирования	X	X	7.8.1
Е.1.20	Процедуры декодирования для клинических исследований, использующих слепой метод/маскирование, если применимо	Могут не применяться в исследовательском центре в зависимости от проекта (дизайна) клинического исследования	X	X	7.8.1, A.6.1, перечисление b), A.16, перечисление b), 10.7, перечисление e)
Е.1.21	Отчет о выборе исследовательского центра	Проверяется, что были рассмотрены квалификация исследователя и исследовательского центра	—	X	6.8, 9.2.1, перечисление c), 9.2.4.3, 9.2.4.7
Е.1.22	Отчет о контроле перед запуском клинического исследования	Проверяется, что исследователь и команда исследовательского центра были обучены применению изделия и выполнению CIP	—	X	7.2, 9.2.4.4, 9.2.4.7
Е.1.23	Идентификация типа и местонахождения первичной документации	Идентифицируются все типы первичной документации, имеющие отношение к клиническому исследованию, и их местонахождение, чтобы обеспечить доступ для просмотра и проверки и обеспечить идентификацию всех файлов центра	X	—	7.5.3, 10.6, перечисление c)
Е.1.24	Повторные сообщения перед запуском клинического исследования; связь с исследовательским центром	Определяются любые выводы или решения, а также выполняемые действия исследовательского центра	X	X	9.2.4.7
Е.1.25	CRF	Бланки, установленные для регистрации собираемых данных	X	X	6.6, приложение C
Е.1.26	Формы отчета о неблагоприятных (нежелательных) событиях	Документально фиксируются все нежелательные события, как требуется настоящим стандартом. Формы могут быть или не быть частью CRF	X	X	6.6, 7.4.2, приложение C
Е.1.27	Формы отчета о недостатках изделия	Документально фиксируются все недостатки изделия. Формы могут быть или не быть частью CRF	X	X	6.6, 7.4.3, приложение C

Окончание таблицы Е.1

№	Заголовок документа	Назначение или комментарии	Файлы центра	Файлы спонсора	Ссылка в настоящем стандарте
Е.1.28	Фамилия, инициалы / контактная информация наблюдателя (наблюдателей)	Документально фиксируются лица, обеспечивающие постоянное соответствие клинического исследования	X	X	6.1, 9.2.1, перечисление a), 9.2.1, перечисление g), D.13, перечисление e)
Е.1.29	Записи об обучении	Предоставляются свидетельства, что исследователь (исследователи) обучены использованию исследуемого изделия и всем необходимым аспектам клинического исследования	X	X	9.2.1, перечисление h)
Е.1.30	Нормальное(ые) значение(я)/диапазон(ы) показателей при клинических лабораторных исследованиях, необходимых в рамках клинического исследования	Документально фиксируются нормальные значения	X	X	9.2.4.5, перечисление q)
Е.1.31	Подтверждение пригодности оборудования, если необходимо в рамках клинических исследований	Документально фиксируются обслуживание и калибровка оборудования	X	X	9.2.4.5, перечисление p), 10.6 перечисление i)
Е.1.32	- Сертификация, аккредитация, иной установленный контроль качества или внешняя оценка качества или - Иная валидация в лаборатории, если необходимо в рамках клинического исследования, или - Идентификация и проверка квалификации руководства лаборатории, если необходимо в рамках клинического исследования	Документально фиксируются компетентность и ответственность подразделений при проведении необходимых испытаний, а также поддержание надежности результатов	X	X	6.1, 9.2.1, 9.2.4.5, перечисление q)
Е.1.33	Выявление конфликтов интересов	Документально фиксируются конфликты интересов, например финансовых	X	X	5.6.2, перечисление d), 9.2.1, перечисление e), 10.2, перечисление c)
Е.1.34	Соглашения между главным исследователем и внешними организациями (например, организацией по управлению центрами)	Демонстрируется понимание ответственности каждой стороны	X	—	10.1

[a] Регулирующие документы могут не требовать наличия этого в файле исследовательского центра.

Таблица Е.2 — Основные документы клинического исследования во время клинического исследования

№	Заголовок документа	Назначение или комментарии	Файлы центра	Файлы спонсора	Ссылка в настоящем стандарте
Е.2.1	Дополнения к IB, если есть	Документально фиксируются изменения IB	X	X	7.5.1
Е.2.2	Дополнения к CIP, если есть	Описываются изменения в плане клинического исследования	X	X	7.5.1
Е.2.3	Образцы дополнения к форме информированного согласия	—	X	X	7.5.1
Е.2.4	Положительное решение/одобрение ЭК любых дополнений	—	X	X	5.6.4, перечисление e), 5.6.5, перечисление a), 7.5.1, 9.2.3, перечисление b), 9.2.4.5, перечисление o), 10.4, перечисление c)
Е.2.5	Уведомление или одобрение регулирующими органами любых дополнений, если требуется	Проверяется информация, предоставляемая в регулирующие органы. Подтверждается уведомление или одобрение. Регулирование может не требовать наличия данного документа в файлах исследовательского центра, и, если необходимо, он может быть оригиналом или копией в зависимости от регулирующих требований	X	X	7.1, 7.5.1, 9.4, перечисления b)
Е.2.6	Резюме новых главных исследователей	Определяются главные исследователи. В центре хранятся резюме главных исследователей данного центра; спонсор имеет резюме главных исследователей всех исследовательских центров	X	X	5.6.2, перечисление e), 10.2, перечисление a), D.13, перечисление c)
Е.2.7	CV новых членов команды в исследовательском центре, актуальные (последние), подписанные, с указанием даты	Определяются члены команды в исследовательском центре. В центре хранятся CV членов команды в данном исследовательском центре	X	X	5.6.4, перечисление j), 10.3, перечисление b)
Е.2.8	Записи по транспортированию исследуемого изделия и записи учета исследуемых изделий	—	X	X	7.9, 9.2.2, перечисление c), 9.2.3, перечисление a), 9.2.4.5, перечисление n), 10.6, перечисление k)
Е.2.9	Записи по транспортированию документов, связанных с клиническим исследованием	—	X	X	9.2.2, перечисление a), 9.2.4.4, перечисление a)

Продолжение таблицы Е.2

№	Заголовок документа	Назначение или комментарии	Файлы центра	Файлы спонсора	Ссылка в настоящем стандарте
Е.2.10	Отчеты о визитах наблюдателей	Главному исследователю предоставляется обзор ключевых выводов	(x)	X	9.2.3, перечисление e), 9.2.4.7
Е.2.11	Обмен письмами, связанный с клиническим исследованием, включая электронные письма, письма, заметки о встречах и отчеты по телефону	—	X	X	9.2.3, перечисление b), 9.2.4.5, перечисление o) 10.6, перечисление h)
Е.2.12	Актуальный список, включающий главного исследователя и членов команды в каждом исследовательском центре, включая подписи, полномочия и ответственность за клиническое исследование	Документально подтверждается передача ответственности	X	X	7.2, 9.2.1, перечисление f), 9.2.4.5, перечисление b)
Е.2.13	Подписанные с указанием даты и полностью заполненные формы информированного согласия	Проверяется получение информированного согласия	X	—	5.8.1, 9.2.4.5, перечисление f), 10.5
Е.2.14	Первичная документация	—	X	—	7.5.3, 7.8.2 10.6, перечисление c), 10.7, перечисление f)
Е.2.15	Обновления документации по типу и местонахождению первичной документации	Определяется весь тип первичной документации, имеющей отношение к клиническому исследованию, и ее местонахождение для обеспечения доступа к просмотру и проверке, чтобы гарантировать идентификацию всех файлов центра	X	—	7.5.3, 9.2.4.5, перечисление g), 10.6, перечисление c)
Е.2.16	CRF, полностью заполненная	Приводятся свидетельства, что данные были собраны и их достоверность была проверена главным исследователем	X	X	7.3, 7.8.1, 7.8.2, 9.2.4.5, перечисления h), i) и j), 10.6, перечисление j)
Е.2.17	Отчеты о неблагоприятных (нежелательных) событиях, неблагоприятном (нежелательном) воздействии изделия и недостатках изделия	Документально фиксируются возникновение и разрешение неблагоприятного (нежелательного) события и неблагоприятного (нежелательного) воздействия изделия	X	X	7.4, 9.2.4.5, перечисления k) и l), 9.2.5, 10.8, D.13, перечисление g)
Е.2.18	Исправления CRF	Включаются любые изменения, дополнения или исправления, внесенные в CRF после даты первоначального подписания	X	X	7.8.2, 9.2.4.5, перечисление i), 10.6, перечисление j)

Продолжение таблицы Е.2

№	Заголовок документа	Назначение или комментарии	Файлы центра	Файлы спонсора	Ссылка в настоящем стандарте
Е.2.19	Сообщения/отчеты спонсора или главного исследователя в регулирующие органы о неблагоприятных (нежелательных) событиях или недостатках изделия, если применимо	Заносятся в файлы исследовательского центра только в тех случаях, когда национальное регулирование требует уведомлений со стороны главного исследователя	X	X	7.4, 9.2.4.5, перечисление l), 9.2.5, перечисление d), 9.4, 10.8, перечисление d)
Е.2.20	Сообщения/отчеты главного исследователя или спонсора, если требуется, о неблагоприятных (нежелательных) событиях в ЭК	—	X	X	5.6.4, 9.2.4.5, перечисление l), 9.2.5, перечисление c), 10.8, перечисление c)
Е.2.21	Отчеты спонсора для исследователей о неблагоприятных (нежелательных) событиях, происходящих в других исследовательских центрах	—	X	X	9.2.5, перечисление f)
Е.2.22	Промежуточные или ежегодные отчеты главного исследователя для ЭК, если применимо	—	X	X	5.6.4, перечисление d), 9.2.3, перечисление h), 9.2.4.5, перечисление o)
Е.2.23	Журнал регистрации субъектов	Находится в файле спонсора только при анонимности субъектов	X	X	7.5.2, примечание
Е.2.24	Журнал идентификации субъектов	—	X	—	7.5.2
Е.2.25	Записи учета исследуемых изделий в исследовательском центре, если применимо	Согласуются с записями спонсора по транспортированию и получению	X	X	7.9, 9.2.3, перечисление a), 9.2.4.5, перечисление n), 10.6, перечисление k)
Е.2.26	Обновленная информация об имени/контактах наблюдателя(ей)	Документально фиксируются лица, обеспечивающие постоянное соответствие клинического исследования. Файлы исследовательского центра содержат только специальную идентификацию наблюдателей	X	X	9.2.1, перечисление g), D.13, перечисление e)
Е.2.27	Обновления нормального(ых) значения(ий)/диапазона(ов) показателей в клиническом лабораторном исследовании, необходимых в рамках клинического исследования	Документально фиксируются изменения нормальных значений в ходе клинического исследования	X	X	9.2.4.5, перечисление q)

Окончание таблицы Е.2

№	Заголовок документа	Назначение или комментарии	Файлы центра	Файлы спонсора	Ссылка в настоящем стандарте
Е.2.28	Обновления подтверждения пригодности оборудования, необходимого в рамках клинического исследования	Документально фиксируются изменения оборудования, непрерывное обслуживание и калибровка в ходе клинического исследования	X	X	9.2.4.5, перечисление p)
Е.2.29	Обновления: - сертификации, аккредитации или иного установленного контроля качества или внешней оценки качества или - иного подтверждения (валидации) лаборатории, если это связано с клиническим исследованием, или - идентификации и проверки квалификации руководства лаборатории, если это связано с клиническим исследованием	Документально фиксируется корректность испытаний в ходе клинического исследования	X	X	6.1, 9.2.1, 9.2.4.5, перечисление t)
Е.2.30	Обновления, связанные с выявлением конфликтов интересов	Документально фиксируются конфликты интересов, например финансовых	X	X	9.2.1, перечисление e), 10.2, перечисление c)

Таблица Е.3 — Основные документы клинического исследования после клинического исследования

№	Заголовок документа	Назначение или комментарии	Файлы центра	Файлы спонсора	Ссылка в настоящем стандарте
Е.3.1	Учет исследуемых изделий в каждом исследовательском центре, если применимо	—	X	X	7.9, 8.3, перечисление a), 10.6, перечисление k), 10.6, перечисление q)
Е.3.2	Документальное фиксирование возврата или утилизации исследуемого изделия, если применимо	Документально фиксируется надлежащая утилизация биологически опасных материалов или других материалов, требующих специальной утилизации	X	X	7.9, 8.3, перечисление a), 10.6, перечисление k)
Е.3.3	Заполненный журнал идентификации субъектов	—	X	—	7.5.2
Е.3.4	Сертификат, подтверждающий проведение аудита (если требуется или проводится)	—	—	X	7.11, 9.1, D.13, перечисление h)
Е.3.5	Отчет по контролю после завершения	—	—	X	9.2.4.7

Окончание таблицы Е.3

№	Заголовок документа	Назначение или комментарии	Файлы центра	Файлы спонсора	Ссылка в настоящем стандарте
Е.3.6	Уведомление, если необходимо, ЭК главным исследователем или спонсором о завершении клинического исследования	—	X	X	5.6.4, 8.3, перечисление b), 9.2.6, перечисление d), 10.4, перечисление f)
Е.3.7	Уведомление, если необходимо, регулирующих органов главным исследователем или спонсором о завершении клинического исследования	Включается в файлы исследовательского центра, только если главный исследователь обязан уведомить регулирующие органы	X	X	8.3, перечисление b), 9.2.6, перечисление d)
Е.3.8	Статистический анализ, выполняемый спонсором, и отчет о клиническом исследовании	Включается в файлы исследовательского центра, только если это требуется процедурами спонсора	X	X	8.4, 9.2.6, перечисление c), приложение D

Приложение F
(справочное)

Категории неблагоприятных (нежелательных) событий

В таблице F.1 приведены категории неблагоприятных (нежелательных) событий.

Таблица F.1 — Категории неблагоприятных (нежелательных) событий

<table>
<tr><th rowspan="2">Неблагоприятные (нежелательные) события</th><th rowspan="2">Не связанные с изделием</th><th colspan="2">Связанные с изделием или исследуемой процедурой</th></tr>
<tr><td>Несерьезные</td><td>Неблагоприятное (нежелательное) событие (AE)[a] (3.2)</td><td colspan="2">Неблагоприятное (нежелательное) воздействие изделия (ADE)[c] (3.1)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Серьезные</td><td rowspan="3">Серьезное неблагоприятное (нежелательное) событие (SAE)[b] (3.45)</td><td colspan="2">Серьезное неблагоприятное (нежелательное) воздействие изделия (SADE) (3.44)</td></tr>
<tr><td>Прогнозируемые</td><td>Непрогнозируемые</td></tr>
<tr><td>Прогнозируемое серьезное неблагоприятное (нежелательное) воздействие изделия (ASADE)[c] (3.1, примечание 1)</td><td>Непрогнозируемое серьезное неблагоприятное (нежелательное) воздействие изделия (USADE) (3.51)</td></tr>
<tr><td colspan="4">[a] Включает все категории.
[b] Включает все категории, которые относятся к серьезным.
[c] Включает все категории, которые связаны с изделием или процедурой исследования.</td></tr>
</table>

На рисунках F.1 и F.2 приведено руководство с перечнем вопросов, ответив на которые, можно определить категорию неблагоприятных (нежелательных) событий и недостатков изделия. Однако это руководство не предназначено для иллюстрации взаимосвязей между категориями. На любом этапе процесса следует обращать внимание на сигналы, которые могут указывать на серьезную угрозу здоровью.

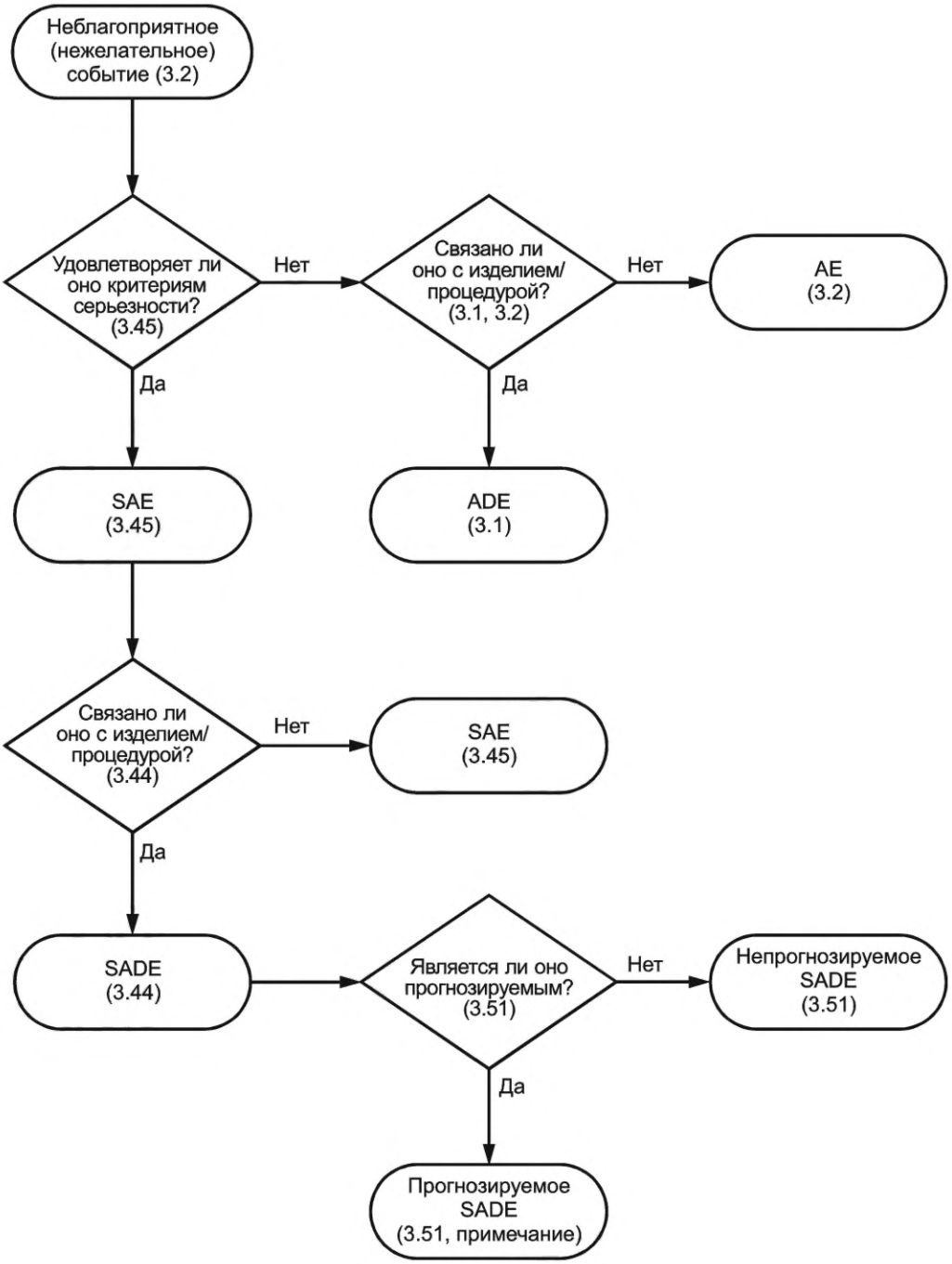

Рисунок F.1 — Деление неблагоприятных (нежелательных) событий по категориям

Приведенная ниже блок-схема о недостатках изделия должна быть использована только в том случае, если недостаток изделия не связан с неблагоприятным (нежелательным) событием.



Рисунок F.2 — Деление недостатков изделия по категориям

Приложение G
(справочное)

Ответственность этического комитета

G.1 Общие положения

Настоящее приложение содержит руководство по наилучшим практикам функционирования ЭК, вовлеченного в рассмотрение клинических исследований медицинских изделий.

Примечание — Требования к ЭК определяются национальным или региональным регулированием при наличии такового (см. 5.6.1).

G.2 Ответственность

Цель ЭК — гарантировать права, безопасность и благополучие всех субъектов клинического исследования. Особое внимание должно быть уделено клиническим исследованиям, включающим уязвимых субъектов.

ЭК должен получать документацию, описывающую предложенное проведение клинического исследования согласно 5.6. ЭК может запросить больше информации, чем описано в 5.6, если данная дополнительная информация внесет существенный вклад в защиту прав, безопасности и благополучия субъектов.

ЭК должен рассмотреть вопрос о проведении клинического исследования в разумные сроки и документально оформить свое мнение в письменной форме, четко указав тип и версии рассмотренной документации.

Если CIP указывает, что предварительное согласие субъекта клинического исследования или законно назначенного представителя субъекта невозможно, ЭК должен убедиться, что представленный CIP или другой(ие) документ(ы) адекватно соответствует(ют) и отвечает(ют) этическим нормам и применимым регулирующим требованиям для таких клинических исследований (например, в неотложных ситуациях).

ЭК должен рассмотреть размер и порядок выплат субъекту исследования, чтобы убедиться в отсутствии необоснованной заинтересованности или принуждения субъектов исследования. Размер выплат субъектам должен быть заранее определен и не должен целиком зависеть от того, завершил субъект исследование полностью или нет. ЭК должен убедиться в том, что информация, касающаяся выплат субъектам исследования, включая методы, суммы и график выплат, отражена в письменной форме информированного согласия и любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам. Должно быть указано, каким образом будет определен размер выплат.

ЭК должен оценить соответствие квалификации исследователя предлагаемому исследованию на основании его научной биографии (CV) и/или другой соответствующей документации, запрашиваемой ЭК.

В том случае, когда клиническое исследование, не приносящее терапевтической пользы, должно проводиться с согласия законного представителя субъекта, ЭК должен установить, что предложенный план исследования или иная документация адекватно отражают соответствующие этические проблемы.

ЭК должен анализировать каждое текущее клиническое исследование с периодичностью, адекватной степени риска для субъектов, но не реже одного раза в год.

G.3 Состав, функции и деятельность

ЭК должен состоять из членов, обладающих в совокупности квалификацией и опытом для рассмотрения и оценивания научных, медицинских, методологических, статистических и этических аспектов предложенного клинического исследования. В некоторых случаях ЭК должен быть организован в каждом медицинском учреждении, где будет проводиться исследование. В иных случаях должен быть организован один ЭК для обслуживания нескольких исследовательских центров, проводящих одно многоцентровое исследование. В качестве рекомендации ЭК должен включать как минимум:

- пять членов;
- одного неспециалиста или лицо, чья основная область интересов не является научной;
- одно независимое от исследовательского центра лицо;
- по одному члену каждого пола.

ЭК может приглашать лиц, которые не являются членами ЭК, но обладают опытом в определенных областях, для участия в заседаниях, при необходимости.

Список всех членов ЭК и их квалификации должен поддерживаться в рабочем состоянии.

Голосовать по вопросам, связанным с исследованием, должны только те члены ЭК, которые независимы как от главного исследователя, так и от спонсора.

ЭК должен выполнять свои функции в соответствии с письменными операционными процедурами, вести письменные отчеты о своей деятельности и протоколах своих заседаний, а также должен соответствовать GCP, как описано в настоящем стандарте.

ЭК должен принимать свои решения на объявленных заседаниях, на которых присутствует как минимум кворум, как это предусмотрено в его письменных операционных процедурах. Решения могут включать:

- положительное решение/одобрение;

- условное одобрение, изменения, необходимые до его положительного решения / одобрения;
- отрицательное решение / неодобрение;
- прекращение/приостановление любого предварительного положительного решения / одобрения.

Главный исследователь или исследователь-координатор может предоставить информацию по любому аспекту клинического исследования, но не должен участвовать в обсуждениях ЭК или голосовании.

В процедурах ЭК должны быть положения о том, что ЭК избегает предвзятости и конфликта интересов, включая доказательства независимого рассмотрения клинических исследований спонсора-исследователя.

Только члены, которые участвуют в рассмотрении и обсуждении ЭК, могут голосовать. Должен быть веден перечень всех участников заседания с указанием их квалификации.

G.4 Необходимая информация

При первичном рассмотрении в ЭК пакета документов исследования и при последующем рассмотрении ЭК прохождения исследования в ЭК следует направить интегрированные в CIP, IB и форму информированного согласия или же отдельно от них документы, содержащие следующую информацию:

a) оценку научной значимости и обоснования проекта (дизайна) клинического исследования и предложенного плана исследования;

b) краткое изложение того, какое влияние может быть оказано на здоровье субъектов, включая любую ожидаемую пользу;

c) возможные риски и планы по их устранению;

d) оценку ожидаемого дискомфорта или стресса;

e) предлагаемый план надзора за исследованием, а также квалификацию и опыт главного исследователя и ключевых сотрудников исследовательского центра;

f) предлагаемую процедуру информированного согласия и образцы форм;

g) описание процедур по обеспечению конфиденциальности;

h) документ(ы), предоставленный(ые) для идентификации субъекта и информации о соответствии для сопутствующих лечебных мероприятий и для любой чрезвычайной ситуации;

i) копию страхового полиса пациента, если она юридически значимая;

j) промежуточные и итоговые отчеты для дальнейшего рассмотрения;

k) все отчеты о серьезных неблагоприятных (нежелательных) событиях и серьезных неблагоприятных (нежелательных) воздействиях изделия для дальнейшего рассмотрения;

l) информацию об уязвимой популяции, если применимо.

G.5 Процедуры

ЭК должен разработать, документально оформить и соблюдать письменные процедуры, определяющие:

a) критерии и процесс выбора председателя и состав членов, имена и квалификацию действующих и бывших членов, а также установление их полномочий;

b) порядок планирования заседаний и уведомление членов ЭК о предстоящих заседаниях;

c) порядок проведения заседаний;

d) сроки и объем рассмотрения исследований;

e) критерии и процесс ускоренного рассмотрения и положительного решения/одобрения незначительных изменений в продолжающихся исследованиях, которые ранее имели положительное решение/одобрение ЭК;

f) сроки рассмотрения и утверждения ЭК в контексте начала исследования, включая рекламу перед исследованием, набор субъектов, скрининг пациентов/субъектов, раннее завершение получения информированного согласия и регистрацию. Ни один субъект не должен быть допущен к клиническому исследованию, пока ЭК не выдаст письменное положительное решение / одобрение исследования;

g) порядок подачи и рассмотрения изменений в CIP и сроков подготовки решений;

h) обязанности главного исследователя незамедлительно сообщать в ЭК в случае:

1) отклонения от CIP или его изменения в случае устранения непосредственной опасности для субъектов клинического исследования,

2) изменений, увеличивающих риск для субъектов и/или существенно влияющих на проведение исследования,

3) любых неблагоприятных (нежелательных) событий, как серьезных, так и непредвиденных,

4) получения новых данных (новой информации), которые(ая) могут(жет) отрицательно повлиять на безопасность субъектов или на ход проведения исследования;

i) обеспечение незамедлительного письменного уведомления ЭК главного исследователя об элементах, перечисленных в G.6.

G.6 Решение ЭК по положительному решению / одобрению

В решении ЭК по положительному решению / одобрению должны быть перечислены следующие элементы:

a) идентификация рассматриваемого клинического исследования;

b) идентификация документации и изменений, на которых было основано данное решение;

c) дата проведения заседания и дата положительного решения / одобрения;

d) четкое обоснование своего решения/заключения, связанного с клиническим исследованием, и его причин;

e) обязанности главного исследователя/спонсора по отчетности в период проведения клинического исследования, включая сроки;

f) перечень голосующих членов, присутствующих на заседании;

g) процедуры апелляции решений/заключений ЭК;

h) заявление о соответствии национальному регулированию и, если применимо, документы по аккредитации/регистрации в соответствии с национальным регулированием.

G.7 Регистрация записей

ЭК должен хранить всю соответствующую документацию и записи (например, письменные процедуры, списки членов, с указанием их должности и месте работы, документацию о первичных данных, протоколы заседаний и переписку) после завершения клинического исследования и получения заключительного отчета о клиническом исследовании, включая информацию всех исследовательских центров по данному клиническому исследованию и предоставляя ее по запросу регулирующих органов.

Примечание — Может быть применено национальное регулирование.

Приложение Н
(справочное)

Применение ИСО 14971 к клиническим исследованиям

В ИСО 14971 приведены основные принципы для систематического менеджмента рисков, связанных с использованием медицинских изделий. Процесс менеджмента риска, связанный с клиническим исследованием, позволяет проводить идентификацию опасностей и опасных ситуаций, связанных с исследуемым изделием. Связанные риски определяются (анализ рисков) и оцениваются (анализ соотношения «риск — польза»), и риски снижаются до допустимого уровня, если необходимо (управление риском). Результативность управления риском оценивают в течение всего жизненного цикла продукции, включая клинические исследования.

Клиническое исследование — это метод получения клинических данных, позволяющих сделать заключение о допустимости соотношения «риск — польза». Такое заключение документируется в отчете по менеджменту риска.

Все лица, вовлеченные в клинические исследования (включая спонсора, исследователей, иных сотрудников клинического исследовательского центра, членов DMC, наблюдателей и внешние организации), играют важную роль в процессе, представленном на рисунке Н.1.

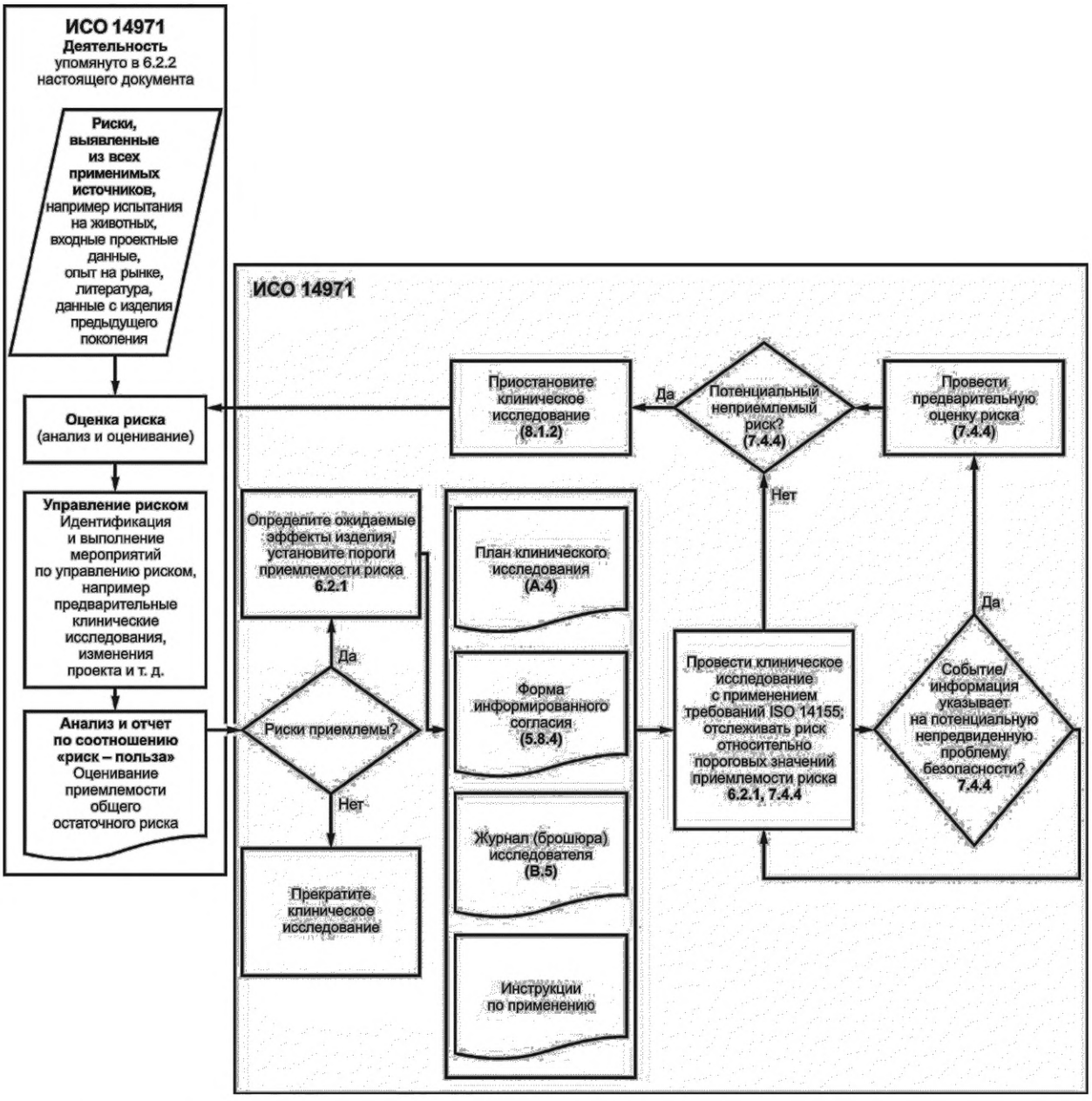

Рисунок Н.1 — Применение ИСО 14971 к менеджменту потенциальных проблем безопасности в клиническом исследовании

Приложение I
(справочное)

Стадии клинической разработки

I.1 Актуальность

В настоящем приложении приведено общее представление о возможных типах клинических исследований на различных стадиях клинической разработки, описанных ниже и схематически представленных в таблице I.1.

Таблица I.1 — Обзор стадий клинической разработки (терминология может отличаться в разных регионах мира)

Регуляторный статус	Предмаркетинговая стадия		Постмаркетинговая стадия	
Этапы клинической разработки	Пилотная стадия (I.3.2)	Основная стадия (I.3.3)	Постмаркетинговая стадия (I.3.4)	
Тип исследования (дизайна)	Поисковой или обсервационный (I.4.2)	Подтверждающий (I.4.3)		Обсервационный (I.4.4)
Характеристики клинических исследований	Клиническое исследование, впервые проводимое с участием человека (I.5.2) Раннее клиническое исследование для проверки осуществимости/выполнимости (I.5.3) Традиционное клиническое исследование для проверки осуществимости/выполнимости (I.5.4)	Основное клиническое исследование (I.5.5)	Постмаркетинговое клиническое исследование (I.2.3)	Реестр[a] (I.5.6) Постмаркетинговое клиническое исследование (I.2.3)
Нагрузка для субъекта	Интервенционное (I.6.2)		Неинтервенционное (I.6.3)	

[a] Данные реестра могут быть использованы для целей предмаркетингового регулирования (см. I.5.6), что также может относиться к данным постмаркетингового клинического исследования.

I.2 Регуляторный статус

I.2.1 Общие положения

Область применения настоящего документа указывает на его применимость как для предмаркетинговых, так и для постмаркетинговых клинических исследований, которые определены далее.

I.2.2 Предмаркетинговое клиническое исследование

Предмаркетинговое клиническое исследование — клиническое исследование, проведенное до выпуска исследуемого изделия в обращение.

Примечание 1 — Для целей предмаркетингового клинического исследования понятие «рыночное одобрение» является синонимом «доступности медицинского изделия на рынке».

Примечание 2 — Если выпускаемая в обращение продукция исследуется на предмет новых показаний, отличных от указанных в утвержденной маркировке, применяют нормативные указания для предмаркетинговых клинических исследований.

I.2.3 Постмаркетинговое клиническое исследование

Постмаркетинговое клиническое исследование — клиническое исследование, проводимое после выпуска медицинского изделия в обращение и предназначенное для ответа на конкретные вопросы, касающиеся клинических функциональных характеристик, результативности или безопасности медицинского изделия при использовании в соответствии с утвержденной маркировкой.

Примечание 1 — Для целей постмаркетингового клинического исследования понятие «рыночное одобрение» является синонимом «доступности медицинского изделия на рынке».

Примечание 2 — Постмаркетинговое клиническое исследование может быть частью процесса последующего постмаркетингового клинического наблюдения.

Если выпущенные в обращение медицинские изделия исследуются на предмет новых показаний, отличных от описанных в утвержденной маркировке, применяются требования для предмаркетинговых клинических исследований.

Примечание 3 — Может быть применено национальное регулирование.

I.3 Стадии клинической разработки

I.3.1 Общие положения

На основании оценки риска медицинские изделия могут пройти три основных стадии клинической разработки. Данные стадии могут зависеть друг от друга, и тщательная оценка каждой из стадий может значительно упростить следующую стадию.

На популяцию клинического исследования может влиять тип стадии клинической разработки, например популяция пилотной стадии может быть взята из подгруппы общей целевой популяции, для которой в результате показано к применению изделие. Однако к моменту достижения ключевой стадии популяция клинического исследования должна более точно отражать целевую популяцию.

I.3.2 Пилотная стадия

При необходимости пилотной стадии поисковое(ые) клиническое(ие) исследование(я) будет(ут) оценивать ограничения и преимущества медицинского изделия и широко использоваться для сбора предварительной информации о медицинском изделии (на ранней стадии проектирования, разработки и валидации), чтобы адекватно спланировать дальнейшие стадии разработки изделия, включая потребности в модификациях проекта (дизайна) или параметрах для основного клинического исследования.

Данный этап включает клинические исследования, впервые проводимые с участием человека, и клинические исследования для проверки осуществимости/выполнимости. Поисковые клинические исследования могут не требовать заранее определенных статистических гипотез, хотя проект (дизайн) клинического исследования и интерпретация результатов могут быть упрощены, если статистические аспекты представлены в CIP.

I.3.3 Основная стадия

На основной стадии может быть проведено одно или несколько подтверждающих клинических исследований для получения информации, необходимой для оценки клинических функциональных характеристик, результативности или безопасности исследуемого изделия. Подтверждающее клиническое исследование должно быть адекватно спроектировано с заранее определенной гипотезой для первичной конечной точки(ек) и заранее определенным надежным статистическим методом для анализа, изложенным в CIP.

I.3.4 Постмаркетинговая стадия

Постмаркетинговая стадия может включать дополнительные подтверждающие клинические исследования для установления клинических функциональных характеристик или результативности медицинского изделия в более широкой популяции пользователей и субъектов. Обсервационные клинические исследования также включены в постмаркетинговую стадию для лучшего понимания безопасности изделия [например, редкие неблагоприятные (нежелательные) события и отдаленные результаты].

I.4 Тип проектов (дизайна) клинического исследования

I.4.1 Общие положения

Три основных типа проекта (дизайна) клинического исследования, упомянутые в I.3, могут быть рассмотрены и определены далее.

I.4.2 Поисковое клиническое исследование

Поисковое клиническое исследование — клиническое исследование, например клиническое исследование, впервые проводимое с участием человека, или клиническое исследование для проверки осуществимости/выполнимости, как определено в настоящем приложении, которое может не иметь заранее определенных первичных гипотез и может быть проведено для выработки гипотез, подлежащих подтверждению в последующих клинических исследованиях.

I.4.3 Подтверждающее клиническое исследование

Подтверждающее клиническое исследование — это адекватно управляемое клиническое исследование, в котором гипотезы о первичных конечных точках формулируются до начала клинического исследования в CIP и анализируются в соответствии с CIP (т. е. надежные подтверждающие статистические тесты предварительно определены, предназначены и применены).

I.4.4 Обсервационное клиническое исследование

Обсервационное клиническое исследование — клиническое исследование, в ходе которого делаются выводы о возможном влиянии медицинского вмешательства на субъектов, но исследователь не распределял субъектов по экспериментальным группам и не предпринимал никаких попыток собрать данные о переменных, за исключением тех, которые доступны в ходе обычной клинической практики и создают нагрузку на субъекта.

I.5 Средства описания клинических исследований

I.5.1 Общие положения

В описанных выше стадиях клинической разработки могут применяться различные средства описания клинических исследований, и наиболее распространенные примеры определены ниже.

I.5.2 Клиническое исследование, впервые проводимое с участием человека

Клиническое исследование, впервые проводимое с участием человека — клиническое исследование, в котором медицинское изделие по определенному показанию впервые оценивается на людях.

I.5.3 Раннее клиническое исследование для проверки осуществимости/выполнимости

Раннее клиническое исследование для проверки осуществимости/выполнимости — ограниченное клиническое исследование изделия на ранней стадии разработки, как правило, до полного завершения разработки конструкции изделия, для определенного показания (например, инновационное изделие для нового или установленного предусмотренного назначения, выпускаемое изделие для нового клинического применения). Данное исследование может быть использовано для оценивания концепции проекта изделия в отношении исходной клинической безопасности и клинических функциональных характеристик или результативности изделия (если целесообразно) в соответствии с предусмотренным назначением у небольшого числа субъектов, когда данная информация практически не может быть предоставлена посредством дополнительных доклинических оценок или недоступны соответствующие доклинические испытания. Информация, полученная в результате раннего клинического исследования для проверки осуществимости/выполнимости, может помочь в модификации изделий. Раннее клиническое исследование для проверки осуществимости/выполнимости не обязательно содержит первое клиническое применение изделия.

Примечание — Раннее клиническое исследование для проверки осуществимости/выполнимости может быть также именовано «клиническим исследованием обоснованности концепции».

I.5.4 Традиционное клиническое исследование для проверки осуществимости/выполнимости

Традиционное клиническое исследование для проверки осуществимости/выполнимости — клиническое исследование, которое обычно используется для сбора предварительной информации о клинических функциональных характеристиках, результативности или безопасности практически завершенного или окончательного проекта изделия для адекватного планирования соответствующего основного клинического исследования. Поскольку клиническое исследование практически завершенного или окончательного проекта изделия происходит на более позднем этапе разработки, чем ранее клиническое исследование для проверки осуществимости, ожидается получение большего количества доклинических или предварительных клинических данных, чем в ходе раннего клинического исследования. Ранее клиническое исследование для проверки осуществимости/выполнимости необязательно должно предшествовать традиционному клиническому исследованию.

I.5.5 Основное клиническое исследование

Основное клиническое исследование — подтверждающее клиническое исследование, предназначенное для сбора данных о клинических функциональных характеристиках, результативности или безопасности изделия для конкретного предусмотренного назначения, как правило, на статистически обоснованном количестве субъектов. Данному исследованию как может, так и не может предшествовать раннее и/или традиционное клиническое исследование для проверки осуществимости/выполнимости.

I.5.6 Реестр

Реестр — организованная система, в которой используются методы наблюдения для сбора определенных клинических данных при нормальных условиях применения, относящихся к одному или нескольким медицинским изделиям, для оценивания определенных результатов для популяции, которая определена конкретным заболеванием, состоянием или воздействием и которая служит предварительно установленным научным, клиническим или стратегическим целям.

Примечание 1 — Термин «регистрационное исследование» является синонимом терминов «реестр изделий» или «реестр».

Примечание 2 — Отдельные регистрационные исследования могут быть использованы в контексте документа IMDRF N33R1 «Реестр пациентов; Система реестра существенных принципов» (охватывающая несколько применимых реестров), см. [14] и [15].

I.6 Нагрузка на субъектов

I.6.1 Общие положения

Клинические исследования в дальнейшем могут быть разделены на категории по характеру вмешательства в обычную клиническую практику, как определено далее. Данные категоризации применяют для установления требований в отношении этических аспектов (см. дальнейшую информацию в I.7).

I.6.2 Интервенционное клиническое исследование

Интервенционное клиническое исследование — это пред- или постмаркетинговое клиническое исследование, в ходе которого решение об отнесении субъекта к конкретному медицинскому изделию принимается заранее

в рамках CIP либо в требуемых в CIP процедурах диагностики или мониторинга, дополнительно к обычной клинической практике и нагрузке на субъекта.

I.6.3 Неинтервенционное клиническое исследование

Неинтервенционное клиническое исследование — это постмаркетинговое клиническое исследование, при котором медицинское изделие применяется в соответствии с утвержденной маркировкой. Решение об отнесении субъекта к конкретному медицинскому изделию не принимается заранее в рамках CIP, но подпадает под действующую клиническую практику. Применение медицинского изделия четко отделено от решения о включении субъекта в клиническое исследование. К субъектам не применяются никакие дополнительные инвазивные или отягощающие процедуры диагностики или мониторинга, а для анализа собранных данных используются эпидемиологические методы.

Примечание — Как правило, «обсервационные» клинические исследования являются неинтервенционными.

I.7 Применимость принципов настоящего стандарта

В зависимости от стадии клинической разработки и типа проекта (дизайна) клинического исследования принципы настоящего стандарта могут быть применены полностью или частично. Существенные исключения из требований настоящего стандарта должны быть должным образом обоснованы и отмечены в CIP или других регуляторных файлах спонсора.

Ожидается, что следующие категории применимости требований настоящего стандарта будут приняты во внимание в свете защиты прав, безопасности и благополучия субъектов, обеспечения достоверности научных результатов и клинических данных, а также полноценного менеджмента риска для достижения целей клинического исследования.

a) Предмаркетинговое поисковое клиническое исследование: применяются все принципы, изложенные в настоящем стандарте, за исключением того, что не требуется обязательного (предварительного) уточнения статистической гипотезы.

b) Предмаркетинговые подтверждающие клинические исследования: применяются все принципы, изложенные в настоящем стандарте.

c) Постмаркетинговое подтверждающее (интервенционное) клиническое исследование: применимость в настоящем стандарте с обоснованием минимальных исключений, например:

1) учет изделий для тех клинических исследований, в которых выпущенные в обращение медицинские изделия применяются в пределах их утвержденных показаний;

2) маркировка, предназначенная для клинических исследований;

3) IB, если имеется достаточно информации по применению медицинского изделия в рамках его одобренного показания;

4) отчетность перед регулирующими органами;

Примечание 1 — Национальное регулирование может устанавливать требования к отчетности.

d) Постмаркетинговое обсервационное (неинтервенционное) клиническое исследование. Применимость требований настоящего стандарта с обоснованием исключений, например:

1) учет изделий для тех клинических исследований, в которых применяется выпущенная в обращение коммерческая продукция;

2) маркировка, предназначенная для клинических исследований;

3) IB, если доступна достаточная коммерческая информация о продукции;

4) отчетность перед регулирующими органами;

5) информированное согласие, если оно отклонено комитетом по этике, за исключением согласия, которое включает требования по защите персональных данных;

Примечание 2 — Национальное регулирование может предусматривать различные требования к отчетности.

6) резюме (CV) членов команды исследовательского центра.

Примечание 3 — Некоторые элементы обязательных приложений A, B и D могут не требоваться для определенных типов клинических исследований с минимальными требованиями.

Приложение J
(справочное)

Аудиты клинических исследований

J.1 Общие положения

В настоящем приложении представлены общие рекомендации для аспектов, которые должны быть рассмотрены при проведении аудитов клинического исследования спонсора, клинического исследователя, практик и процедур исследовательского центра для определения соответствия настоящему стандарту и, при необходимости, национальному регулированию. Аспекты, проверяемые в ходе проверок национальными регулирующими органами, зависят от практики, процедур и политики этих органов.

Спонсор должен предоставить свидетельства по обеспечению того, что клиническое исследование проводится в соответствии с GCP, например посредством внутреннего или внешнего аудита.

J.2 Спонсор

Аудит организации и документации спонсора предназначен для оценивания соответствия собственным процедурам спонсора, настоящему стандарту и, при необходимости, национальному регулированию. Аудит должен включать проверку:

a) общей организации деятельности спонсора по клиническим исследованиям и мониторингу выбранных клинических исследований (см. 9.1);

b) организационных схем, в которых документируются структура и обязанности по всем видам деятельности, связанным с клиническим исследованием (см. 9.2.1);

c) квалификации и обучения лиц, участвующих на любой стадии процесса клинического исследования [см. 9.2.1. g) и h)];

d) компьютерных систем, используемых при проведении и управлении клиническим исследованием и, если применимо, статус валидации систем (см. 7.8.3);

e) клинических процедур по качеству (см. 9.1), касающихся следующего:

1) планирования, проведения и прекращения клинического исследования,
2) процесса выбора исследовательского центра,
3) требуемых соглашений,
4) раскрытия финансовой информации,
5) CIP и управления изменениями,
6) управления отклонениями в исследовательском центре от CIP и регулирующих требований,
7) управления серьезными или неоднократными несоответствиями CIP или регламента со стороны исследовательского центра, спонсора, подрядчика или третьей стороны,
8) наблюдения за критериями выбора,
9) процедур мониторинга,
10) контроля и учета исследуемого изделия,
11) недостатков изделия,
12) оценки безопасности и отчета о неблагоприятных (нежелательных) событиях,
13) проекта CRF, ввода данных и процесса исправления,
14) обработки данных, анализа данных и управления такой деятельностью,
15) отчета о клиническом исследовании,
16) хранения документов,
17) передачи обязанностей и функций по клиническим исследованиям на аутсорсинг,
18) компьютеризированных систем, используемых при проведении клинических исследований;

f) документов, относящихся к конкретному клиническому исследованию (см. 9.2.2):

1) по планированию, проведению и прекращению клинического исследования, таких как документы по внутреннему согласованию, распределению обязанностей, по выдаче документации, выбору исследователя, обучению, а также соглашения о клиническом исследовании, разрешительные документы ЭК и регулирующих органов,
2) регистрации клинического исследования в общедоступной базе данных;
3) CIP и любым изменениям в CIP,
4) квалификации наблюдателя,
5) деятельности по мониторингу (например, план мониторинга, мониторинг квалификации и обучения, отчеты о посещениях и рассмотрение, последующие действия по результатам мониторинга и корректирующие действия),
6) учету изделия (например, движение исследуемых изделий в исследовательском центре, системы слежения за исследуемым изделием, а также условия хранения и транспортировки),
7) оснащению, используемому для хранения исследуемых изделий,
8) недостатку изделия,

9) отчетам о безопасности и неблагоприятных (нежелательных) событиях,

10) CRF и свидетельству соответствия CIP и применимым клиническим процедурам по качеству,

11) документации по управлению серьезными или неоднократными несоответствиями CIP или регламента исследовательским центром, а также касательно приостановления или прекращения работы исследовательских центров,

12) обработке данных и отчету о клиническом исследовании,

13) доступности, точности, разборчивости и правильного заполнения документов клинического исследования,

14) компьютеризированным системам, используемым при проведении клинических исследований,

15) надзору за клиническими обязанностями, функциями и деятельностью, переданной на аутсорсинг.

J.3 Исследовательский центр

Аудит исследовательского центра предназначен для оценивания соответствия применимым соглашениям, процедурам спонсора, требованиям ЭК, CIP, требованиям настоящего стандарта и, при необходимости, национальному регулированию. Аудит должен содержать оценивание:

a) статуса одобрения клинического исследования регулирующими органами (например, наличие разрешений и переписки со стороны ЭК и регулирующих органов, а также страховых документов);

b) организации персонала и оснащения клинического центра (например, журнала со списком сотрудников, соответствующих квалификаций и опыта сотрудников центра, записей об обучении, наличия сотрудников центра, подписанных соглашений между спонсором и исследователем, пригодности помещений и оборудования, записей об обслуживании и калибровке оборудования и валидации применения компьютерных систем для конкретных центров);

c) раскрытия финансовой информации и любых обновлений;

Примечание — Национальные требования касательно обновлений могут отличаться.

d) целостности данных, срока хранения, доступности, полноты и хранения документов;

e) применения CIP, одобренного ЭК и регулирующими органами;

f) отклонений от CIP (например, документированных причин отклонений), управления, одобрения (если применимо) и отчета об отклонениях;

g) информированного согласия (например, использования формы информированного согласия, одобренной ЭК и регулирующими органами, при необходимости практики на местах для получения информированного согласия, свидетельств соблюдения требований информированного согласия и, если применимо, процедуры получения информированного согласия от уязвимых субъектов);

h) доступной первичной документации (например, организации, состояния, полноты и удобочитаемости);

i) CRF (например, процесса получения и регистрации информации по CRF, любых исправлений, внесенных в CRF, соблюдения процедур клинических исследований);

j) мониторинга (например, журнал мониторинговых визитов, объема посещений и последующих действий, учета субъектов, проверки первичных данных, критериев включения/исключения, графиков посещений субъектов, данных по безопасности, клиническим функциональным характеристикам или результативности, обработки данных пациентов, сохранения конфиденциальности пациентов, а также положений о хранении записей и данных);

k) обращения с исследуемым изделием (например, соответствия журнала учета изделий с проверкой первичных данных и физическим подсчетом, пригодности условий хранения, контролируемого доступа);

l) отчетности по безопасности (например, своевременности отчетов исследователя спонсору, ЭК и регулирующим органам при необходимости).

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов межгосударственным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального, межгосударственного стандарта
ISO 14971:2019	IDT	ГОСТ ISO 14971—2021 «Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям»

Примечание — В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандарта:

- IDT — идентичный стандарт.

Библиография

[1] ISO 10993 (all parts) Biological evaluation of medical devices (Оценка биологического действия медицинских изделий)

[2] ISO 13485:2016 Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes (Медицинские изделия. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования)

[3] ISO 15223-1 Medical devices — Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied — Part 1: General requirements (Медицинские изделия. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Общие требования)

[4] Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation [IMDRF/ SaMD WG/ N41 FINAL: 2017], available at: http:// www .imdrf .org/ docs/ imdrf/ final/ technical/ imdrf -tech -170921 -samd -n41-clinical -evaluation _1 .pdf

[5] Global Harmonisation Task Force. Clinical Evaluation [SG5/N2R8: 2007], available at: http:// www .imdrf .org/ docs/ ghtf/ final/ sg5/ technical -docs/ ghtf -sg5 -n2r8 -2007 -clinical -evaluation-070501 .pdf

[6] Global Harmonisation Task Force, Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices [SG1 -N41R9: 2005], available at: http:// www .imdrf .org/ docs/ imdrf/ final/ technical/imdrf -tech -181031 -grrp -essential -principles -n47 .pdf

[7] Declaration of Helsinki available at: gost.e-ecolog.ru -declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/

[8] MEDDEV 2.7.1 Clinical Evaluation: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies, available at: gost.e-ecolog.ru growth/sectors/medical-devices/guidance/index_ en.htm

[9] Design considerations for pivotal clinical investigations for medical devices — guidance for industry, clinical investigators, institutional review boards and Food and Drug Administration staff, November 7, 2013, available at: gost.e-ecolog.ru

[10] Exemptions I.D., (IDEs) for early feasibility medical device clinical studies, including certain first in human (FIH) studies, guidance for industry and Food and Drug Administration staff, October 1, 2013, available at: gost.e-ecolog.ru fda.gov/training-and-continuing-education/cdrh-learn/transcript-ides-early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including-first-human-fih-studies

[11] Oversight of clinical investigations — A risk-based approach to monitoring, August 2013, available at: gost.e-ecolog.ru gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM269919.pdf

[12] FDA guidance for industry; Electronic Source Data in Clinical Investigations; September 2013, available at: http:// gost.e-ecolog.ru

[13] MHRA Guidance on legislation; clinical investigations of medical devices — statistical guidance; September 2017, available at: gost.e-ecolog.ru considerations_-_September_2017.pdf

[14] IMDRF/REGISTRY WG/N33 FINAL:2016 ‘Patient registry; Essential Principles’ registry system’, available at: http:// gost.e-ecolog.ru

[15] IMDRF/Registry WG/N42 FINAL:2017 ‘Methodological Principles in the Use of International Medical Device Registry Data’ (covering multiple applicable registries), available at: gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

[16] Guideline on data monitoring committees, available at: gost.e-ecolog.ru guideline-data-monitoring-committees_en.pdf

УДК 006.83:006.354 ОКС 11.100.20

Ключевые слова: медицинские изделия, клинические исследования, надлежащая клиническая практика

Редактор *З.А. Лиманская*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *Е.Ю. Митрофанова*
Компьютерная верстка *Е.А. Кондрашовой*

Сдано в набор 16.11.2022. Подписано в печать 24.11.2022. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 8,84. Уч.-изд. л. 7,96.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении в ФГБУ «Институт стандартизации»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов,
117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.

gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru