

18 декабря 2008 г. № 216

**О некоторых вопросах проведения клинических
испытаний изделий медицинского назначения и
медицинской техники**

Изменения и дополнения:

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 марта 2010 г. № 24 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 8/22066 от 24.03.2010 г.) <W21022066>;

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 4 мая 2012 г. № 43 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 8/25417 от 10.05.2012 г.) <W21225417>;

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 апреля 2015 г. № 58 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 8/29948 от 29.05.2015 г.) <W21529948>;

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 февраля 2016 г. № 27 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 8/30705 от 26.02.2016 г.) <W21630705>;

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 3 апреля 2018 г. № 32 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 8/33019 от 23.04.2018 г.) <W21833019>

На основании частей восьмой, девятой статьи 40 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 года «О здравоохранении» в редакции Закона Республики Беларусь от 20 июня 2008 года Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить прилагаемую Инструкцию о проведении клинических испытаний изделий медицинского назначения и медицинской техники.

2. Утвердить:

перечень документации, которая сопровождает организацию, проведение и контроль качества клинических испытаний изделий медицинского назначения и медицинской техники, согласно приложению 2.

3. Установить, что медицинские, фармацевтические работники участвуют в проведении клинических испытаний при наличии:

опыта работы по специальности не менее 2 лет;

документа, подтверждающего прохождение ими обучения правилам проведения клинических испытаний в течение последних пяти лет на дату подачи заявления на проведение клинических испытаний;

справки, выданной заявителем клинического испытания, которая подтверждает ознакомление работника с программой (протоколом) клинического испытания и при необходимости проведение краткосрочной стажировки работника по обучению особенностям эксплуатации изделия медицинской техники.

4. Признать утратившим силу постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31 января 2001 г. № 5 «Об утверждении перечней учреждений, на базе которых проводятся медицинские, технические испытания, гигиенические исследования изделий медицинского назначения и медицинской техники» (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2001 г., № 23, 8/4965).

5. Настоящее постановление вступает в силу со 2 января 2009 г.

Министр

В.И.Жарко

ПЕРЕЧЕНЬ

документации, которая сопровождает организацию, проведение и контроль качества клинических испытаний изделий медицинского назначения и медицинской техники

Наименование документа	Участник клинического испытания, у которого находится на хранении документация	
	исследователь/исследовательский центр	заявитель (заказчик)
1	2	3
Документы, формирующиеся перед началом клинической фазы испытания		
1. Руководство для исследователя	x	x
2. Подписанная программа (протокол) и поправки к ней, отклонения от программы, образец индивидуальной регистрационной карты испытуемого	x	x
3. Предоставляемые испытуемым материалы: форма письменного (информированного) согласия (включая необходимые переводы) другие материалы объявления о наборе испытуемых (если используются)	x x x	x x
4. Документы по финансовым аспектам испытания	x	x
5. Страховое обязательство (если требуется)	x	x
6. Подписанный договор между сторонами: исследовательским центром и заявителем исследовательским центром и контрактной исследовательской организацией заявителем и контрактной исследовательской организацией исследовательским центром и уполномоченными органами	x x x (по усмотрению стороны)	x x (по усмотрению стороны) x x
7. Датированное и документально оформленное одобрение комитетом по этике следующих документов: программы (протокола) и поправок к ней индивидуальной регистрационной карты испытуемого (где необходимо) формы письменного согласия других предоставляемых испытуемым материалов объявлений о наборе испытуемых (если имеются) информации о выплатах испытуемым (если необходимо) других документов, одобренных комитетом по этике	x	x
8. Состав комитета по этике	x	x (по усмотрению стороны)
9. Разрешение на проведение испытания (направление УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»)	x (по усмотрению стороны)	x (по усмотрению стороны)
10. Служебная биография исследователя и субисследователей и другие документы, подтверждающие их квалификацию	x	x
11. Инструкция по обращению с исследуемым изделием медицинского назначения и медицинской техники и необходимыми расходными материалами, если они не включены в программу (протокол) или руководство исследователя	x	x

12. Накладные (почтовые квитанции) на поставку исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники и необходимых расходных материалов	x	x
13. Процедура раскрытия рандомизационного кода в рамках слепого метода	x	x (третья сторона, если необходимо)
14. Рандомизационный список	x	x (третья сторона, если необходимо)
15. Отчет лица, осуществляющего мониторинг о: предварительном визите стартовом визите	x	x x
Документы, формирующиеся в ходе клинической фазы испытания		
16. Новые редакции руководства для исследователя	x	x
17. Новые редакции: программы (протокола), отклонений или поправок к ней и индивидуальной регистрационной карты формы письменного согласия предоставляемых испытуемым материалов объявлений о наборе испытуемых (если используются)	x	x
18. Датированные и документально оформленные одобрения комитетом по этике: поправок к программе (протоколу) новых редакций: формы письменного согласия предоставляемых испытуемым материалов объявлений о наборе испытуемых (если используются) других документов результатов периодического рассмотрения документации по испытанию (если проводилось)	x	x
19. Утверждение Министерством здравоохранения Республики Беларусь поправок к программе (протоколу) и других документов	x (по усмотрению стороны)	x
20. Служебная биография нового исследователя и (или) новых членов исследовательского коллектива	x	x
21. Накладные (почтовые квитанции) на поставку исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники и необходимых расходных материалов	x	x
22. Отчеты лиц, осуществляющих мониторинг		x
23. Записи переговоров или переписка, связанные с испытанием: корреспонденция протоколы заседаний отчеты о телефонных переговорах	x	x
24. Подписанные формы письменного (информированного) согласия	x	
25. Первичная документация	x	
26. Заполненные, датированные и подписанные индивидуальные регистрационные карты испытуемых	x (копия)	x (оригинал)
27. Регистрация исправлений в индивидуальных регистрационных картах испытуемых	x (копия)	x (оригинал)
28. Уведомление заявителя исследователем о серьезных негативных проявлениях и соответствующие извещения (отчеты)	x	x
29. Уведомление органов контроля и комитета по этике исследователем и (или) заявителем о побочных реакциях и других проблемах, касающихся безопасности	x	x
30. Сообщение заявителем исследователю новой информации по безопасности	x	x
31. Ежегодные отчеты, представляемые комитету по этике и органам контроля	x	x (по усмотрению стороны)
32. Журнал скрининга испытуемых	x	x (по

		усмотрению стороны)
33. Список идентификационных кодов испытуемых	х	
34. Журнал регистрации включенных в испытание испытуемых	х	
35. Учет исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники в исследовательском центре	х	х
36. Лист образцов подписей	х	х
37. Журнал учета хранящихся образцов биологических жидкостей или тканей	х	х
Документы, оформляющиеся после завершения или досрочного прекращения испытания		
38. Документация, отражающая учет исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники в исследовательском центре	х	х
39. Акт передачи/возврата остатков изделия медицинского назначения и медицинской техники	х	х
40. Итоговый список идентификационных кодов испытуемых	х	
41. Аудиторский отчет (если имеется)		х
42. Заключительный отчет лиц, осуществляющих мониторинг		х
43. Информация о распределении испытуемых по группам и раскрытии идентификационных кодов		х
44. Итоговый отчет исследователя, представляемый комитету по этике (если требуется) и органам контроля	х	
45. Отчет о клиническом испытании	х (по усмотрению стороны)	х

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
18.12.2008 № 216

ИНСТРУКЦИЯ

о проведении клинических испытаний изделий медицинского назначения и медицинской техники

1. Настоящая Инструкция о проведении клинических испытаний изделий медицинского назначения и медицинской техники устанавливает общий порядок организации, проведения, документирования результатов и контроля качества клинических испытаний изделий медицинского назначения и медицинской техники на людях в государственных организациях здравоохранения Республики Беларусь.

В настоящей Инструкции используются термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь от 18 июня 1993 года «О здравоохранении» (Ведамасці Вярхоўнага Савета Рэспублікі Беларусь, 1993 г., № 24, ст. 290; Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2008 г., № 159, 2/1460) и Положением о государственной регистрации (перерегистрации) изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержденным постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 2 сентября 2008 г. № 1269 (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2008 г., № 213, 5/28269), а также следующие термины и их определения:

аудит – систематическая и независимая проверка документации и деятельности сторон, участвующих в проведении клинического испытания медицинской техники и изделий медицинского назначения, которая проводится для подтверждения факта проведения клинического испытания, а также для оценки соответствия процедур сбора, обработки и представления данных требованиям программы (протокола) клинического испытания, стандартных операционных процедур, данной инструкции и законодательства;

дизайн клинического испытания – научно обоснованная методология (простое или сравнительное, рандомизированное или нерандомизированное, открытое или «слепое», последовательное или параллельное испытание) проведения клинического испытания с участием физических лиц, с помощью которого планируется получить статистически достоверные доказательства клинической безопасности и эффективности исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники;

договор – договор о проведении клинических испытаний, заключаемый между заявителем (заказчиком) или контрактной исследовательской организацией, с одной стороны, и исследовательским центром – с другой;

документы клинического испытания – программа (протокол) клинического испытания, формы письменного согласия на участие в клиническом испытании и индивидуальной регистрационной карты испытуемого, информация о клиническом испытании;

заявитель (заказчик) – физическое или юридическое лицо, иницирующее клиническое испытание и несущее ответственность за его организацию, контроль и (или) финансирование;

идентификационный код испытуемого – уникальный идентификатор (идентификационное обозначение), присваиваемый исследователем каждому испытуемому для обеспечения его анонимности и используемый вместо фамилии в отчетах о негативных проявлениях или для другой отчетности по клиническому испытанию;

индивидуальная регистрационная карта испытуемого – документ на бумажном или электронном носителе, предназначенный для внесения в него всей информации по одному испытуемому, предусмотренной программой (протоколом) клинического испытания и подлежащей передаче заказчику;

инспекция – процедура официальной проверки представителем Республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» и (или) Министерства здравоохранения Республики Беларусь (в том числе с привлечением экспертов комиссии по изделиям медицинского назначения и медицинской технике) и органов других стран – участниц клинического испытания, ведающих вопросами здравоохранения, документов, помещений, записей, а также материалов, которые рассматриваются как относящиеся к клиническому испытанию и находятся в исследовательском центре, у заявителя или контрактной исследовательской организации;

испытуемый – участник клинического испытания, у которого применяется исследуемое изделие медицинского назначения, медицинская техника или контрольное изделие;

исследователь – лицо, несущее ответственность за проведение клинического испытания в исследовательском центре. В случае, если испытание проводится коллективом сотрудников исследовательского центра, ответственным исследователем является руководитель коллектива;

исследовательский центр – государственная организация здравоохранения, определяемая Министерством здравоохранения Республики Беларусь, в которой проводятся клинические испытания;

исследуемое изделие медицинского назначения и медицинская техника – изделия и оборудование, которые являются предметом испытания или используются для контроля в рамках клинического испытания, в том числе зарегистрированные изделие и оборудование, если способ их медицинского применения отличается от утвержденных при государственной регистрации, а также если они изучаются для получения дополнительной информации по ранее утвержденному при государственной регистрации показанию;

первичные медицинские документы – подлинные документы, данные и записи (медицинские карты стационарного или амбулаторного пациента, записи в лабораторных журналах, служебные записки, дневники испытуемых, их анкеты, журналы выдачи лекарственных средств, распечатки данных приборов, микрофиши, фотографические негативы, микро пленки или магнитные носители, рентгеновские снимки, административные документы и т.д.), которые отражают методы, процесс проведения и результаты клинического испытания;

клиническое испытание – любое испытание с участием человека в качестве испытуемого, проводимое с целью изучения безопасности и (или) эффективности исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники и (или) метода диагностики или лечения, связанного с его применением;

контрактная исследовательская организация – юридическое лицо, которое в рамках договора с заказчиком выполняет одну или более из его обязанностей или функций, связанных с проведением клинического испытания;

контроль качества – методы и меры, являющиеся частью системы обеспечения качества и используемые для проверки соответствия выполняемых в рамках испытания процедур предъявляемым к ним требованиям;

контрольное изделие медицинского назначения или медицинская техника – оборудование и изделия, используемые в клиническом испытании для сравнения с исследуемой медицинской техникой и изделиями медицинского назначения;

многоцентровое клиническое испытание – клиническое испытание, проводимое по единой программе (протоколу) более чем в одном исследовательском центре и, следовательно, более чем одним ответственным исследователем;

непредвиденная побочная реакция – побочная реакция, характер или тяжесть которой не согласуется с имеющейся информацией о данной медицинской технике и изделии медицинского назначения;

отклонения в программе (протоколе) клинического испытания – письменное описание изменений или формальных пояснений к программе (протоколу) клинического испытания, которые не затрагивают или не могут повлиять на достоверность получаемых результатов и исход клинического испытания;

письменное согласие (информированное согласие) – документ, в котором испытуемый (его законный представитель) подтверждает свое добровольное согласие на участие в определенном клиническом испытании после ознакомления со всеми его особенностями, которые могут повлиять на решение испытуемого;

побочное явление – любые неблагоприятные клинические проявления, обнаруженные у испытуемого, у которого было применено данное изделие или оборудование, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением;

поправка к программе (протоколу) испытаний – письменное описание изменений или формальное разъяснение текста программы (протокола), которые затрагивают или могут повлиять на достоверность получаемых результатов и исход клинического испытания;

программа (протокол) испытаний – документ, описывающий задачи, методику проведения исследований, процедуры, статистические аспекты и организацию клинического испытания; программа (протокол) испытаний дополнительно может содержать обоснование клинического испытания и полученные ранее данные, если они не представлены в иных документах, на которые ссылается программа (протокол) испытаний;

прямой доступ – разрешение исследовательского центра на изучение, анализ, проверку и копирование каких-либо записей и отчетов, необходимых для оценки клинического испытания. Все стороны, получившие право прямого доступа, должны принимать обоснованные меры предосторожности по сохранению анонимности испытуемых и конфиденциальности информации, принадлежащей заказчику;

рандомизация – процесс распределения испытуемых по опытным и контрольным группам случайным (не зависящим от воли исследователя) образом, позволяющий свести к минимуму систематическую ошибку;

серьезная побочная реакция – любые неблагоприятные клинические проявления, которые вне зависимости от частоты или длительности применения медицинской техники и изделий медицинского назначения приводят к смерти испытуемого, либо представляют угрозу для его жизни, либо требуют его госпитализации или ее продления, либо приводят к стойкой или выраженной нетрудоспособности (инвалидности), а также проявляются врожденной аномалией (пороком) развития или существенным образом ухудшают состояние испытуемого, что в отсутствие медицинского вмешательства может приводить к развитию вышеперечисленных состояний;

стандартные операционные процедуры (далее – СОП) – документы, содержащие описание технологического процесса или методики проведения определенных работ, которые не описаны подробно в нормативных правовых актах и методических пособиях, утверждаемые руководителем исследовательского центра, с указанием даты вступления их в силу;

субисследователь – член исследовательского коллектива, находящийся в подчинении исследователя и уполномоченный им для выполнения отдельных процедур клинического испытания и (или) принятия ответственных решений.

2. Клинические испытания должны быть основаны на следующих принципах:

2.1. до начала клинического испытания заявителем должна быть проведена оценка соотношения возможного риска побочных реакций на медицинскую технику и (или) изделия медицинского назначения с их предполагаемой эффективностью и безопасностью, которое отражается в отдельном разделе программы (протокола) клинического испытания. Клиническое испытание может быть начато и продолжено только в том случае, если величина риска будет ниже предполагаемой эффективности и безопасности;

2.2. имеющиеся результаты предыдущих этапов приемочных технических и гигиенических испытаний исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники должны служить достаточным обоснованием планируемого клинического испытания;

2.3. клиническое испытание должно быть научно обосновано, подробно и ясно описано в программе (протоколе) испытаний;

2.4. клиническое испытание проводится в соответствии с требованиями СТБ 1019-2000 «Разработка и постановка медицинских изделий на производство», утвержденного постановлением Государственного комитета по стандартизации Республики Беларусь от 30 августа 2000 г. № 26, и настоящей Инструкции только после того, как программа (протокол) будет согласована, утверждена и одобрена в соответствии с процедурой, предусмотренной пунктом 3 настоящей Инструкции;

2.5. участие пациентов (добровольцев) в качестве испытуемых в рамках клинического испытания не является обязательным при испытании изделий медицинского назначения и медицинской техники, которые не вступают в непосредственный контакт с организмом пациента. В этих случаях испытание может быть выполнено на типовых контрольных образцах, которые заявитель испытания представляет в клинический центр по его требованию;

2.6. до включения испытуемого в клиническое испытание у него должно быть получено письменное согласие на участие на основе предоставления всей информации об испытании;

2.7. принятие решений медицинского характера в рамках клинического испытания осуществляется только квалифицированным врачом-специалистом, который несет ответственность за оказание испытуемым медицинской помощи;

2.8. хранение исследуемого изделия и оборудования, а также обращение с ним осуществляется в соответствии с требованиями руководства по эксплуатации. Исследуемое изделие и оборудование должны применяться в соответствии с утвержденной программой (протоколом) клинических испытаний;

2.9. вся информация о клиническом испытании должна регистрироваться, обрабатываться и храниться таким образом, чтобы имелась возможность для ее корректного анализа и проверки достоверности;

2.10. данные, которые могут позволить раскрыть анонимность испытуемых, должны защищаться в соответствии с законодательством о защите права на их конфиденциальность и на неприкосновенность личной жизни.

3. Процедура согласования, утверждения и одобрения программы (протокола) клинического испытания должна проводиться с соблюдением следующего порядка.

Уполномоченный представитель заявителя и руководители клинических центров проводят согласование программы (протокола), удостоверяя своими подписями титульный лист окончательного варианта программы (протокола) клинического испытания.

После этого программа (протокол) клинического испытания проходит процедуру согласования главным специалистом Министерства здравоохранения Республики Беларусь по профилю применения изделия медицинского назначения и медицинской техники, уполномоченными лицами Республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» и утверждается Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Для проведения процедуры согласования заявитель представляет в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» для проведения экспертных работ следующие документы:

программу испытаний (протокол) и (или) поправки к ней;

образец индивидуальной регистрационной карты испытуемого;

форму письменного согласия и ее последующие редакции;
руководство для исследователя;
имеющуюся информацию по безопасности исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники;
информацию о выплатах и компенсациях испытуемым, если таковые предусмотрены;
иные документы по клиническому испытанию.

На основании экспертизы документов, указанных в части четвертой настоящего пункта, Республиканским унитарным предприятием «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» выносится экспертное заключение, которое представляется на рассмотрение Министерству здравоохранения Республики Беларусь для принятия решения о разрешении либо о запрещении проведения клинического испытания по данной программе (протоколу).

Утвержденный вариант программы (протокола) клинического испытания проходит процедуру одобрения комитетами по этике всех исследовательских центров, участвующих в испытании.

Процедура согласования, утверждения и одобрения поправок к программе (протоколу) клинического испытания проходит в том же порядке, что и программа (протокол) клинического испытания (пункт 3 настоящей Инструкции).

4. Программа (протокол) клинического испытания должна включать в себя следующие разделы:

4.1. раздел «Общие сведения», который включает:

4.1.1. название испытания, номер и дату принятия программы (протокола), номер и дату принятия поправки к программе (протоколу);

4.1.2. наименование заявителя, а также его адрес;

4.1.3. фамилию и должность лица, подписывающего со стороны заявителя программу (протокол) и поправки к ней;

4.1.4. фамилию и должность исследователя (исследователей), ответственного (ответственных) за проведение испытания, а также адрес и телефон структурных подразделений исследовательского центра, где проводится испытание;

4.1.5. фамилию, должность, адрес и телефон работника исследовательского центра (врача-специалиста), несущего ответственность за принятие всех решений медицинского характера в исследовательском центре (если данное лицо не является исследователем);

4.1.6. наименование и адреса исследовательских центров, участвующих в испытании;

4.1.7. сроки проведения данного клинического испытания. При этом следует руководствоваться принципами расчета ориентировочного минимального срока испытаний исходя из классификации изделий медицинского назначения и медицинской техники согласно глобальной номенклатуре медицинской техники и изделий медицинского назначения (ГНМТ) согласно приложению 1;

4.2. раздел «Обоснование испытания», который включает:

4.2.1. название и описание изделий медицинского назначения и медицинской техники;

4.2.2. резюме результатов предшествующих приемочных технических и гигиенических исследований, а также результатов клинических испытаний (при наличии), имеющих значимость для данного клинического испытания;

4.2.3. краткое описание известных и предполагаемых рисков и пользы для испытуемых;

4.2.4. указание на то, что данное клиническое испытание будет проводиться с соблюдением программы (протокола), настоящей Инструкции и иных нормативных правовых актов;

4.2.5. характеристику испытуемых, которые могут быть включены в испытание;

4.3. раздел «Цели и задачи испытания», в котором дается подробное описание целей и задач испытания:

цель – оценка безопасности и клинической эффективности испытуемых изделий медицинского назначения и медицинской техники в области реализации их функций;

задачи – изучить соответствие изделий медицинского назначения и медицинской техники своему назначению и декларируемым свойствам; оценить их удобство и

безопасность в работе и возможность практического применения; оценить полноту, правильность и доступность изложения информации в инструкции по применению изделий; при необходимости выдать рекомендации по совершенствованию изделий; оценить эксплуатационные свойства испытываемых изделий и оборудования;

4.4. раздел «Методология испытания», который включает:

4.4.1. характеристику основных и второстепенных показателей, измеряемых в ходе испытания;

4.4.2. описание вида испытания и схематическое изображение методологии, процедур и стадий испытания;

4.4.3. процедуру и методику действий исследователя (рандомизацию испытуемых), позволяющих снизить или избежать влияния систематической ошибки, связанной с ходом испытания;

4.4.4. описание изучаемых изделий медицинского назначения и медицинской техники;

4.4.5. планируемую длительность участия испытуемых в испытании, описание последовательности и продолжительности всех этапов испытания, включая период последующего наблюдения (если предусмотрен);

4.4.6. описание условий прекращения или прерывания всего испытания, его части или участия отдельных испытуемых;

4.4.7. процедуры учета исследуемых изделий медицинского назначения и медицинской техники;

4.4.8. процедуру сохранения шифра идентификационных кодов испытуемых в ходе испытания и процедуру их раскрытия;

4.4.9. перечень всех данных, вносимых непосредственно в индивидуальную регистрационную карту испытуемого (не перенесенных из других документов или компьютерных файлов) и рассматриваемых в качестве первичных данных;

4.5. раздел «Включение и исключение испытуемых», который включает:

4.5.1. критерии включения испытуемых в испытание;

4.5.2. критерии исключения испытуемых из испытания, прекращения испытания, а также процедуры, регламентирующие:

обстоятельства и порядок выбытия испытуемого из испытания и прекращения использования исследуемых изделий медицинского назначения и медицинской техники;

перечень данных по исключенным испытуемым, а также порядок и сроки их получения;

метод замены испытуемых, если это предусмотрено;

последующее наблюдение испытуемых, исключенных из испытания (или после преждевременного прекращения использования исследуемых изделий медицинского назначения и медицинской техники);

4.6. раздел «Лечение испытуемых», который включает:

4.6.1. сведения об исследуемых изделиях медицинского назначения и медицинской техники, включая их названия, периоды лечения, в том числе период последующего наблюдения (для каждой группы испытуемых);

4.6.2. процедуры проверки соблюдения испытуемым предписаний врача-специалиста;

4.7. раздел «Оценка эффективности», который включает:

4.7.1. перечень показателей эффективности;

4.7.2. методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки показателей эффективности;

4.8. раздел «Оценка безопасности», который включает:

4.8.1. перечень показателей безопасности;

4.8.2. методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки показателей безопасности;

4.8.3. требования к отчетности, процедуры регистрации и сообщения о негативных проявлениях и (или) сопутствующих заболеваниях;

4.8.4. вид и продолжительность наблюдения испытуемых после возникновения побочных реакций;

4.9. раздел «Статистика», который включает:

4.9.1. описание всех методов статистической обработки данных, а также этапы испытания, на которых проводится промежуточный анализ;

4.9.2. предполагаемое число испытуемых, включаемых в испытание. В случае многоцентрового клинического испытания число включаемых испытуемых указывается для каждого исследовательского центра отдельно. Обоснование размера выборки, включая объяснение или расчет числа испытуемых, лежащие в основе определения мощности критерия и клинической значимости различий, при этом следует руководствоваться номограммой согласно приложению 2 или проводить расчет минимального объема выборки с учетом обеспечения 5 %-го уровня чувствительности и мощности испытания не менее 80 %;

4.9.3. применяемый уровень значимости.

5. Заявитель должен удостоверить, что в программе (протоколе) или другом письменном соглашении есть указание на то, что исследователь и администрация исследовательского центра будут предоставлять лицам, осуществляющим мониторинг, аудиторам, представителям комитета по этике и представителям органов контроля прямой доступ к первичным данным и документации.

6. В программе (протоколе) испытания также должны быть отражены:

6.1. методы контроля качества испытания и указаны лица, ответственные за качество испытания;

6.2. этические аспекты данного клинического испытания;

6.3. методы сбора данных и ведения записей;

6.4. вопросы финансирования и страхования, если они не представлены в отдельном договоре;

6.5. вопросы публикации данных по испытанию, если они не рассматриваются в отдельном договоре.

7. Отдельными листами в программу (протокол) включают необходимые приложения.

8. Разработка программы (протокола) клинического испытания проводится заявителем клинического испытания с привлечением лиц, имеющих медицинское или фармацевтическое образование и прошедших обучение правилам проведения клинических испытаний или имеющих специализацию в области медицинского и фармацевтического товароведения. Лица, принимавшие участие в разработке программы (протокола) клинического испытания, удостоверяют своими подписями окончательный вариант программы (протокола) клинического испытания.

9. СОП являются техническим дополнением к программе (протоколу) клинического испытания и обеспечивают единообразие выполнения определенных функций.

10. Соблюдение СОП гарантирует качество, достоверность и воспроизводимость результатов клинического испытания.

11. СОП разрабатываются заявителем и передаются исследователю, что позволяет эффективно контролировать ход процесса клинических испытаний.

12. Исследователь имеет право разрабатывать СОП, если отдельные функции, выполняемые исследователем, не описаны в программе (протоколе), нормативных правовых актах и СОП, разработанных заявителем.

13. В случае возникновения необходимости СОП могут пересматриваться.

14. Все сотрудники исследовательского центра, участвующие в проведении клинического испытания, должны своевременно проходить обучение новым СОП и иметь их на своих рабочих местах.

15. В исследовательском центре должен вестись каталог действующих СОП с указанием версии, даты вступления в силу и даты пересмотра.

16. Информация в руководстве для исследователя должна быть изложена в краткой, доступной, объективной и лишенной рекламного оттенка форме, позволяющей исследователю разобраться в ней и сформировать свое собственное непредвзятое мнение относительно целесообразности планируемого исследования, основанное на сопоставлении риска и пользы для испытуемых.

17. С письменного согласия органов, в компетенцию которых входит проведение инспекции, вместо руководства для исследователя может быть использовано стандартное

руководство по эксплуатации изделия при условии, что оно содержит неустаревшую, всестороннюю и достаточно подробную информацию обо всех свойствах исследуемого изделия, знание которых может оказаться важным для исследователя.

18. Заявитель несет ответственность за разработку и представление исследователю текущей редакции руководства для исследователя, а исследователь отвечает за его представление в соответствующий комитет по этике.

19. В тех случаях, когда составление руководства для исследователя неосуществимо, в качестве альтернативы заявитель должен представить в дополнительном разделе программы (протокола) клинического испытания «Обоснование испытания» необходимую информацию, основанную на последних данных.

20. В состав руководства для исследователя входит титульный лист, на котором указываются название заявителя, идентификаторы каждого исследуемого изделия (то есть его код, утвержденное традиционное название) и дата издания руководства для исследователя, номер данного издания руководства для исследователя, а также номер и дата предыдущей редакции (при наличии).

21. Заявитель может включить в руководство для исследователя и получателей документа уведомление в том, что руководство для исследователя должно рассматриваться как конфиденциальная информация, предназначенная исключительно для ознакомления и использования коллективом исследователей, представителями Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» и комитета по этике.

22. Руководство для исследователя должно содержать следующие разделы (для упрощения представления данных и их последующего анализа часть из них может представляться в виде таблиц):

22.1. оглавление;

22.2. доклинические исследования (результаты приемочных технических испытаний, гигиенических испытаний);

22.3. клинические испытания (результаты ранее проведенных испытаний при их наличии);

22.4. безопасность и эффективность;

22.5. рекомендации для исследователя;

22.6. приложения (при их наличии).

23. Договор заключается в письменной форме и предусматривает проведение клинических испытаний исследовательским центром.

24. Заявитель может полностью или частично передать обязанности и функции, связанные с проведением испытания, контрактной исследовательской организации, однако ответственность за качество и полноту полученных в ходе испытания данных лежит на заявителе. Контрактная исследовательская организация должна соблюдать меры по обеспечению и контролю качества.

25. Факт передачи контрактной исследовательской организации любых связанных с испытанием обязанностей и функций должен быть документально оформлен.

26. Любые обязанности и функции, связанные с испытанием и не переданные контрактной исследовательской организации, остаются в компетенции заявителя.

27. На этапе подписания договора заявитель должен получить письменное согласие исследователя и исследовательского центра:

27.1. проводить клиническое испытание в соответствии с программой (протоколом) клинического испытания;

27.2. соблюдать установленные процедуры сбора и представления данных по испытанию;

27.3. не препятствовать проведению мониторинга, аудита и инспекций;

27.4. хранить документацию по испытанию до тех пор, пока заказчик не сообщит исследователю и исследовательскому центру об истечении срока хранения документации.

Заявитель и исследовательский центр подписывают протокол или отдельное соглашение в подтверждение достигнутой договоренности.

28. Исключен.

29. До начала испытания руководитель исследовательского центра формулирует и распределяет функциональные обязанности, связанные с проведением испытания.

30. Заявитель обеспечивает личное страхование испытуемых в порядке, установленном главой 48 Гражданского кодекса Республики Беларусь.

31. В договоре личного страхования заявитель является страхователем, а испытуемый – выгодоприобретателем.

32. Возмещение вреда, причиненного жизни и (или) здоровью испытуемых, осуществляется заявителем в порядке, установленном статьями 953–963 главы 58 Гражданского кодекса Республики Беларусь.

33. Исследователь (исследовательский центр) имеет право предъявления регрессных требований к заявителю в случае предъявления исков в связи с испытанием, за исключением тех из них, которые являются результатом преступной халатности или врачебной ошибки, допущенной исследователем (исследовательским центром).

34. В случае необходимости заявитель имеет право на основании договора делегировать полномочия по организации страхования испытуемых контрактной исследовательской организации или другой организации, компетентной в данных вопросах.

35. Заявитель должен убедиться в том, что программа (протокол) или договор с исследовательским центром предусматривает непосредственный доступ лиц, осуществляющих мониторинг, аудиторов, комитета по этике и органов контроля к исходным данным и документам клинического испытания.

36. Заявитель должен убедиться в том, что каждый испытуемый дал письменное согласие на прямой доступ лиц, осуществляющих мониторинг, аудиторов, комитета по этике и органов контроля к документации, содержащей сведения об этом испытуемом.

37. Клинические испытания медицинской техники и изделий медицинского назначения проводятся исследовательскими центрами, включенными в перечень государственных организаций здравоохранения, утверждаемый приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

38. Исключен.

39. Обязательным условием для включения исследовательского центра в перечень государственных организаций здравоохранения, проводящих клинические испытания изделий медицинского назначения и медицинской техники на людях, является наличие у организации здравоохранения:

39.1. исключен;

39.2. материально-технической базы для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях в соответствии с профилем своей медицинской деятельности и заявляемым профилем проведения клинических испытаний изделий медицинского назначения и медицинской техники;

39.3. медицинских, фармацевтических работников, прошедших обучение правилам проведения клинических испытаний в соответствии с требованиями настоящей Инструкции.

40. Исключен.

41. Исключен.

42. Исключен.

43. Исключен.

44. Исключен.

45. Исключен.

46. Исключен.

47. Исключен.

48. Вопрос о соответствии требованиям, указанным в пункте 39 настоящей Инструкции, рассматривается на заседании комиссии по изделиям медицинского назначения и медицинской технике, на котором путем голосования и записи в протоколе заседания принимается решение рекомендовать Министерству здравоохранения Республики Беларусь включить исследовательский центр в перечень государственных организаций здравоохранения, проводящих клинические испытания изделий медицинского назначения и медицинской техники на людях, или продлить срок его нахождения в данном перечне.

49. На основании выписки из протокола заседания комиссии по изделиям медицинского назначения и медицинской технике Министерство здравоохранения Республики Беларусь принимает соответствующее решение, которое оформляется в виде письма, подписанного заместителем Министра здравоохранения Республики Беларусь, в котором подтверждается факт включения исследовательского центра в перечень государственных организаций здравоохранения, проводящих клинические испытания изделий медицинского назначения и медицинской техники на людях. Срок включения исследовательского центра в перечень составляет 5 лет.

50. Исключен.

51. Исследователь на этапе планирования клинического испытания обязан:

51.1. подтвердить заявителю (например, на основании архивных данных) свою способность набрать необходимое число испытуемых, соответствующих критериям отбора, в течение установленного срока;

51.2. запланировать достаточно времени, чтобы надлежащим образом провести и завершить клиническое испытание;

51.3. проконтролировать наличие в своем распоряжении достаточного числа квалифицированных сотрудников и соответствующих помещений в течение всего срока клинического испытания для проведения его надлежащим и безопасным для испытуемых образом;

51.4. убедиться в том, что весь персонал, принимающий участие в проведении испытания, ознакомлен с его программой (протоколом), информацией об исследуемом изделии медицинской техники и изделиях медицинского назначения, а также своими функциями в клиническом испытании.

52. Исследователь обязан ознакомиться со способом применения (эксплуатации) заявляемого к испытанию изделия согласно программе (протоколу) клинического испытания, руководству исследователя, инструкции по применению (эксплуатации) и другим источникам информации, полученным от заявителя (производителя).

53. Руководитель исследовательского центра в установленном порядке согласно настоящей Инструкции назначает работников, которые обеспечивают проведение испытания.

54. В ходе планирования клинического испытания заявитель представляет данные (если последние имеются) о безопасности и эффективности исследуемого изделия, оправдывающие его применение у человека (в данной популяции испытуемых), при использовании данного режима эксплуатации.

55. Заявитель должен представить документацию на исследуемое изделие медицинской техники и медицинского назначения, соответствующую стадии его разработки, а также обеспечить его производство в соответствии с требованиями системы контроля качества.

56. Исследователь обязан письменно сообщить врачу общей практики (врачу-терапевту участковому) об участии испытуемого в клиническом испытании, если испытуемый состоит на диспансерном учете в амбулаторно-поликлинической организации здравоохранения и не возражает против такого уведомления.

57. При проведении клинических испытаний с участием здоровых добровольцев заказчиком должна быть предусмотрена обязательная выплата материального вознаграждения испытуемым. Размер и порядок выплаты вознаграждения устанавливаются в договоре. Договор может быть заключен между испытуемыми и исследовательским центром или между испытуемыми и заказчиком.

58. Заявитель отвечает за обеспечение исследовательского центра исследуемыми изделиями медицинского назначения и медицинской техники.

59. Исследуемые изделия медицинского назначения и медицинской техники поставляются заявителем в исследовательский центр только после того, как от комитета по этике и Министерства здравоохранения Республики Беларусь получены необходимые одобрения (разрешения) на проведение клинического испытания.

60. Заявитель обязан:

60.1. обеспечить своевременную поставку исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники исследователю;

60.2. документально оформлять процедуры доставки, приемки, возврата и уничтожения исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники;

60.3. указать температуру, срок и условия хранения исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники, а также иные факторы, которые могут повлиять на эксплуатацию исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники. Заявитель должен довести в письменной форме эти требования до сведения всех участников испытания (лиц, осуществляющих мониторинг, исследователей, лиц, ответственных за хранение исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники);

60.4. установить процедуры изъятия исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники и оформления соответствующих актов (отзыва серий некачественных изделий медицинского назначения и медицинской техники, возвращения изделий медицинского назначения и медицинской техники после окончания испытания или по истечении срока эксплуатации);

60.5. соблюдать процедуры консервации исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники и вести соответствующую документацию;

60.6. принять меры, обеспечивающие сохранность исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники на протяжении всего испытания;

60.7. при необходимости иметь достаточное количество исследуемых изделий медицинского назначения и медицинской техники для оценки их соответствия требованиям нормативного документа производителя;

60.8. хранить образцы изделий медицинского назначения и медицинской техники до окончания анализа данных по испытанию или в течение срока, определенного действующими нормативными правовыми актами, в зависимости от того, какой период хранения является более продолжительным (насколько позволяет срок эксплуатации исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники).

61. Упаковка исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники должна защищать его от повреждения или порчи при транспортировке и хранении.

62. Ответственность за учет исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники в исследовательском центре возлагается на исследователя.

63. В случаях, когда это требуется, исследователь может передать некоторые или все обязанности по учету исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники иному специалисту, находящемуся в подчинении исследователя или являющемуся сотрудником исследовательского центра.

64. Исследователь или иной специалист, назначенный исследователем, должен вести учет доставки исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники в исследовательский центр, проводить его инвентаризацию, регистрировать время эксплуатации исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники у каждого испытуемого, возврат исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники заявителю или другие способы утилизации неиспользованного исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники. В журнале учета указываются даты, количество, номера серий и коды исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники. Исследователь ведет записи, подтверждающие, что эксплуатация исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники происходит в предусмотренных программой (протоколом) условиях, и полностью учитывает количество изделий, полученное от заказчика.

65. Исследуемое изделие медицинского назначения и медицинской техники должно храниться в соответствии с инструкциями заявителя и действующими нормативными правовыми актами.

66. Исследователь должен объяснить правила эксплуатации исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники всем испытуемым (если процедура самостоятельной эксплуатации предусмотрена программой/протоколом) и проверять через определенные промежутки времени (в зависимости от характера испытания) соблюдение испытуемыми этих правил.

67. В рамках слепого метода система кодирования исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники должна включать в себя механизм,

позволяющий идентифицировать исследуемое изделие в случае неотложных состояний, но в то же время не допускающий возможности незаметного раскрытия кода.

68. Для идентификации конкретного испытуемого заявитель должен использовать не допускающие двоякой интерпретации индивидуальные коды.

Любые исправления ошибок, обнаруженных в индивидуальной регистрационной карте испытуемого, производятся следующим образом: обнаруженная ошибка исправляется путем зачеркивания тонкой чертой неправильных данных так, чтобы можно было прочитать зачеркнутое. Над зачеркнутыми данными делается верная запись. Одновременно на полях против соответствующей строки за подписями лиц, внесших исправления в документ, делается оговорка: «Исправлено».

Внесение дополнений производится аналогичным образом, на полях против соответствующей строки делается оговорка: «Дополнено» за подписями лиц, внесших дополнения.

69. Внесенные изменения и дополнения должны быть датированы и при необходимости письменно объяснены. Это относится к изменениям и исправлениям как в бумажной, так и в электронной формах карты испытуемого. Заявитель должен проинструктировать исследователя и его сотрудников о порядке внесения исправлений. У заявителя должна быть стандартная процедура по порядку внесения изменений или исправлений в карты испытуемых его сотрудниками, согласно которой все изменения и исправления должны быть зарегистрированы, обоснованы и согласованы с исследователем. Исследователь должен хранить записи об этих изменениях и исправлениях.

70. При использовании компьютерных способов сбора данных и (или) системы удаленного ввода данных заказчик обязан:

70.1. обеспечить и документально оформить соответствие систем компьютерного сбора данных требованиям, предъявляемым к производительности, точности, надежности и воспроизводимости операций, выполняемых системой (т.е. валидирование системы);

70.2. убедиться в том, что система позволяет корректировать первичные данные и одновременно регистрировать внесенные изменения, а также то, что однажды введенные данные не могут быть утрачены (т.е. иметь компьютерный «документальный след»);

70.3. иметь систему защиты данных от несанкционированного доступа;

70.4. иметь список лиц, уполномоченных редактировать данные;

70.5. осуществлять резервное копирование данных;

70.6. предусмотреть возможность соблюдения требований слепого метода (т.е. сохранять маскирование и обезличенность во время ввода и обработки данных).

71. Если первичные данные подвергаются изменениям в процессе обработки, всегда должна существовать возможность их сравнения с исходными первичными данными.

72. Выполнение клинического испытания изделий медицинского назначения и медицинской техники осуществляется в соответствии с программой (протоколом).

73. В процессе выполнения клинического испытания исследователь не имеет права допускать никаких необоснованных отклонений от программы (протокола).

74. В случае установления фактов, которые могут неблагоприятно повлиять на безопасность испытуемых, исследователь обязан незамедлительно отразить это документально и уведомить заявителя и исследовательский центр, а также органы контроля о таких фактах.

75. Внесение поправок в программу (протокол) осуществляется после: получения согласия заказчика;

получения документально оформленного одобрения комитетом по этике; утверждения поправок Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

76. Допускается внесение незначительных поправок в программу (протокол) в случаях, когда необходимо устранить непосредственную опасность, угрожающую испытуемым, или когда изменения затрагивают только материально-технические или административные аспекты испытания (замена лица, осуществляющего мониторинг, изменение номера телефона и т.п.).

77. Исключен.

78. Во время проведения клинического испытания исследователь должен представлять комитету по этике все подлежащие рассмотрению документы.

79. В процессе выполнения клинического испытания комитет по этике периодически рассматривает документацию с частотой, зависящей от степени риска, которому подвергаются испытуемые.

80. В ходе клинического испытания и после окончания участия испытуемого в нем исследователь и исследовательский центр должны обеспечить оказание испытуемому необходимой медицинской помощи в случае любых выявленных в ходе испытания негативных проявлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей. Исследователь обязан сообщить испытуемому о необходимости лечения интеркуррентных заболеваний, выявленных в ходе клинического испытания.

81. Заявитель должен назначить сотрудников, обладающих соответствующей медицинской квалификацией, для решения вопросов медицинского характера, возникающих в ходе испытания. В случае необходимости для этой цели могут быть привлечены независимые консультанты.

82. Исследователь должен соблюдать процедуру рандомизации в ходе испытания, если таковая предусмотрена, и следить за тем, чтобы раскрытие кода осуществлялось только в соответствии с программой (протоколом). Если испытание проводится слепым методом, исследователь должен немедленно зарегистрировать и объяснить заявителю любое преждевременное раскрытие рандомизационного кода (например, случайное раскрытие кода или раскрытие кода в связи с развитием серьезного побочного явления).

83. При проведении многоцентровых клинических испытаний заявитель должен обеспечить соблюдение следующих принципов:

83.1. все исследователи проводят клиническое испытание в строгом соответствии с программой (протоколом), согласованной с заявителем, одобренной комитетом по этике каждого исследовательского центра и утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь;

83.2. форма индивидуальной регистрационной карты испытуемого позволяет внести в нее необходимые данные во всех исследовательских центрах. Исследователям, осуществляющим сбор дополнительных данных, представляются формы индивидуальных регистрационных карт испытуемых, специально разработанные для регистрации этой информации;

83.3. исключен;

83.4. все исследователи получают инструкции по соблюдению программы (протокола), единых стандартов оценки клинических и лабораторных данных, а также по заполнению индивидуальных регистрационных карт испытуемых;

83.5. исследователи должны иметь возможность связаться друг с другом.

84. В случае преждевременного прекращения или приостановки клинического испытания по любой причине исследователь должен незамедлительно сообщить об этом испытуемым, а исследовательский центр – обеспечить им соответствующее лечение и последующее наблюдение, письменно уведомив о произошедших изменениях Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», а в случае проведения многоцентровых испытаний – органы, ведающие вопросами здравоохранения стран – участниц испытания. Дополнительно исследователь должен обеспечить выполнение следующих мероприятий:

84.1. если исследователь преждевременно прекращает или приостанавливает испытание без предварительного согласия заявителя, он должен сообщить об этом исследовательскому центру, который должен незамедлительно проинформировать заказчика и комитет по этике о прекращении или приостановке испытания с подробным объяснением причин в письменной форме;

84.2. если заявитель прекращает или приостанавливает испытание, исследователь должен незамедлительно сообщить об этом исследовательскому центру, который должен незамедлительно проинформировать комитет по этике о прекращении или приостановке испытания с подробным объяснением причин в письменной форме;

84.3. если комитет по этике окончательно или временно отзывает одобрение проведения испытания, исследователь должен сообщить об этом исследовательскому центру, который должен незамедлительно проинформировать заявителя об окончательном или временном отзыве решения с подробным письменным объяснением причин.

85. Испытуемый не обязан сообщать о причинах, побудивших его досрочно прервать участие в клиническом испытании, но исследователь должен попытаться выяснить эти причины, не нарушая при этом прав испытуемого.

86. Исследователь должен сообщить руководителю исследовательского центра о завершении клинического испытания. Исследовательский центр должен письменно уведомить Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» об окончании клинического испытания, представить резюме результатов испытания в комитет по этике, а также полный отчет заявителю клинического испытания. Представление отчета о завершенных клинических испытаниях в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» осуществляется заявителем.

87. Заявитель осуществляет оценку безопасности исследуемых изделий медицинского назначения и медицинской техники в течение всего клинического испытания.

88. С целью объективной оценки безопасности исследуемых изделий медицинского назначения и медицинской техники заявитель представляет письменные отчеты Республиканскому унитарному предприятию «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», комитету по этике и исследовательскому центру обо всех изменениях, оказывающих существенное влияние на проведение испытания и (или) увеличивающих риск для испытуемых.

89. Исследователь представляет комитету по этике краткие письменные отчеты о ходе испытания ежегодно или чаще по его требованию.

90. Заявитель обязан своевременно направить отчеты обо всех серьезных и непредвиденных побочных реакциях всем участвующим в испытании исследовательским центрам, комитету по этике и органам контроля. При этом отчеты о случаях смерти и случаях побочных реакций, представляющих угрозу для жизни, предоставляются в срок до 7 календарных дней с момента извещения о них заказчика, по остальным случаям серьезных побочных реакций – в срок до 15 календарных дней с момента извещения о них заказчика.

91. Исследователь должен немедленно уведомлять заявителя, органы контроля и комитет по этике обо всех серьезных побочных реакциях, исключая случаи, определенные в программе (протоколе) испытания или в другом документе (например, в руководстве для исследователя), как не требующие представления немедленного отчета. После немедленного устного уведомления о серьезной побочной реакции должен следовать подробный письменный отчет. Оба отчета должны позволить установить испытуемого по его идентификационному коду, а не по фамилии, адресу или другим данным, позволяющим раскрыть личность испытуемого. Исследователь должен соблюдать требования действующего законодательства, регламентирующего сроки, процедуру и форму представления отчетов о серьезных побочных реакциях органам контроля и комитету по этике. При этом срок представления сведений о выявленной исследователем серьезной побочной реакции не должен превышать 3 календарных дней с момента ее регистрации в медицинской карте стационарного (амбулаторного) больного. По требованиям органов контроля заявитель обязан представлять дополнительную информацию относительно изделий медицинского назначения и медицинской техники, которые применялись у данного испытуемого, в том числе относительно кода рандомизации данного испытуемого.

92. В соответствии с требованиями к отчетности и в сроки, определенные заявителем в программе (протоколе) испытания, исследователь должен сообщать заявителю о негативных проявлениях и (или) патологических изменениях лабораторных параметров, предусмотренных программой (протоколом) для оценки безопасности.

93. Вместе с сообщением о смерти испытуемого исследователь должен представить по требованию заявителя и комитета по этике любую дополнительную информацию (например, протокол вскрытия и посмертный эпикриз). В органы контроля данная информация представляется по отдельному требованию.

94. Исследователь должен вести документацию по исследованию согласно настоящей Инструкции и действующим нормативным правовым актам. Исследователь должен принимать меры, предотвращающие случайное или преждевременное уничтожение этих документов.

95. Заявитель должен хранить все относящиеся к испытанию документы в соответствии с требованиями органов контроля тех стран, в которых изделие медицинского назначения и медицинская техника зарегистрированы или планируется подача заявки на их регистрацию.

96. В случае если не поданы документы на государственную перерегистрацию либо в государственной перерегистрации отказано, первичные медицинские документы должны храниться не менее 2 лет после окончания срока действия регистрационного удостоверения (свидетельства о государственной регистрации) на изделия медицинского назначения и медицинскую технику в странах Союза Независимых Государств или не менее 2 лет после официального прекращения разработки исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники. Данная документация должна храниться в течение более длительного срока в случае, если это предусматривается действующими нормативными правовыми актами или договором с заявителем. Заявитель должен поставить исследователя и администрацию исследовательского центра в известность об истечении срока хранения документации.

97. При прекращении разработки изделия медицинского назначения и медицинской техники заявитель должен хранить документацию не менее 2 лет с даты официального прекращения разработки изделия медицинского назначения и медицинской техники или в течение более длительных сроков, если действующим законодательством установлено иное.

98. При прекращении разработки изделия медицинского назначения и медицинской техники заявитель обязан сообщить об этом всем участвующим в испытании исследователям, исследовательскому центру и органам контроля.

99. Заявитель сообщает исследователю и исследовательскому центру в письменной форме о необходимости хранить документацию по испытанию и уведомляет их об истечении срока хранения.

100. Заявитель получает от исследователя копии датированных документов: решения об отзыве или приостановке ранее выданного Министерством здравоохранения Республики Беларусь разрешения на проведение испытания либо решения о возобновлении ранее приостановленного клинического испытания.

101. Документация клинического испытания включает документы, которые вместе или по отдельности позволяют оценить качество проведения испытания и полученных данных. Эти документы служат для подтверждения соблюдения исследователем, заявителем и лицами, осуществляющими мониторинг, требований настоящей Инструкции и иного законодательства.

102. Документация должна помещаться в архив клинического испытания (в исследовательском центре и у заявителя) по мере завершения работы с ней. Испытание считается завершенным только после того, как лицо, осуществляющее мониторинг, проверит архивы исследовательского центра и заявителя и подтвердит наличие всех основных документов.

103. После выполнения программы (протокола) клинического испытания и завершения клинического испытания исследовательский центр в срок не позднее 60 дней подготавливает отчет о проведенном клиническом испытании, который должен включать следующие разделы:

103.1. основание для проведения клинических испытаний (направление на клинические испытания, а также согласованная и утвержденная программа (протокол) клинических испытаний);

103.2. даты начала и завершения клинических испытаний;

103.3. цель и задачи испытаний;

103.4. вид испытаний;

103.5. критерии включения и исключения испытуемых;

103.6. характеристика клинической группы испытуемых, отобранных для проведения клинических испытаний: распределение субъектов по возрасту, полу, нозологиям, продолжительности заболевания и другим параметрам;

103.7. схема проведения испытания;

103.8. описание критериев оценки клинической эффективности, переносимости и безопасности;

103.9. описание методов статистической обработки результатов.

Результаты клинического испытания изделий медицинского назначения и медицинской техники необходимо представлять в виде обобщающих таблиц (графиков) с соответствующей статистической обработкой и комментариев к ним. Отчет должен содержать раздел, посвященный обсуждению полученных результатов, и заканчиваться выводами с рекомендациями исследователей о целесообразности медицинского применения и регистрации изделия медицинского назначения и медицинской техники.

104. К отчету прилагается документация по учету и эксплуатации изделий медицинского назначения и медицинской техники.

105. Отчет подписывается руководителем коллектива сотрудников исследовательского центра.

106. Отчет направляется в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в двух экземплярах с сопроводительным письмом, подписанным руководителем медицинского учреждения.

107. Дополнительно к отчету прилагаются протокол и акт приемочных клинических испытаний, оформленные согласно приложениям 6 и 7.

108. Все документы, перечисленные в настоящей Инструкции, могут быть затребованы заявителем для аудита и органами контроля для инспекции, и это требование подлежит обязательному исполнению.

109. Контроль качества проведения клинических испытаний изделий медицинского назначения и медицинской техники осуществляется на всех этапах работы с данными с целью обеспечения их достоверности и правильности обработки.

110. Контроль включает в себя проведение мониторинга и аудита.

111. По требованию лиц, осуществляющих мониторинг, аудиторов, комитета по этике или уполномоченных органов контроля исследователь и исследовательский центр должны обеспечить им прямой доступ ко всей относящейся к испытанию документации.

112. Заявитель обеспечивает получение письменного согласия всех вовлеченных сторон на предоставление прямого доступа во все участвующие в испытании исследовательские центры (в том числе за пределами Республики Беларусь) и ко всем первичным данным, документам и отчетам для их мониторинга и аудита со стороны заявителя, а также инспекций – со стороны национальных и зарубежных органов контроля.

113. Проведение мониторинга осуществляется заявителем или контрактной исследовательской организацией, которой заявитель предоставил данные функции.

114. Заявитель определяет объем и особенности мониторинга, которые зависят от целей и задач, методологии, сложности и степени маскирования испытания, количества испытуемых и характера измеряемых показателей.

115. Мониторинг исследовательского центра проводится до, во время и после окончания испытания. Заявитель может решить, что мониторинг в сочетании с такими процедурами, как семинары и встречи с исследователями, предоставление исследователю подробного письменного руководства для исследователя, обеспечивает проведение клинического испытания в соответствии с требованиями настоящей Инструкции.

116. Мониторинг проводится с целью получения данных о том, что:

116.1. обеспечена охрана прав и здоровья испытуемых;

116.2. полученные данные являются точными, полными и не противоречат первичной документации;

116.3. испытание проводится в соответствии с утвержденной программой (протоколом) и поправками к ней, настоящей Инструкцией и действующими нормативными правовыми актами.

117. К лицам, осуществляющим мониторинг клинического испытания, предъявляются следующие требования:

117.1. лица, осуществляющие мониторинг, назначаются заявителем;

117.2. лица, осуществляющие мониторинг, должны иметь соответствующую подготовку и квалификацию, подтвержденные документально, а также обладать научными и медицинскими знаниями, необходимыми для надлежащего выполнения своих функций;

117.3. лица, осуществляющие мониторинг, должны быть хорошо знакомы со свойствами исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники, программой испытания (протоколом), формой письменного согласия и другими предоставляемыми испытуемому материалами, настоящей Инструкцией и действующим законодательством.

118. С целью обеспечения того, чтобы в соответствии с требованиями заявителя испытание проводилось и документально оформлялось должным образом, лицо, осуществляющее мониторинг, выполняет следующие основные функции:

118.1. действует как основное связующее звено между заявителем и исследователем;

118.2. в отношении исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники лицо, осуществляющее мониторинг, убеждается в том, что:

соблюдаются условия и сроки его хранения, а его количество является достаточным для проведения всего испытания;

эксплуатация исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники выполняется только у испытуемых, которые соответствуют критериям отбора в режимах, определенных программой (протоколом) испытания;

получение, использование и возврат исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники исследовательским центром контролируются и документально оформляются;

при необходимости уничтожения отработанного изделия медицинского назначения и медицинской техники в исследовательском центре оно осуществляется в соответствии с требованиями органов контроля и заявителя и действующих нормативных правовых актов;

118.3. лицо, осуществляющее мониторинг, контролирует, что:

исследователь обладает должной квалификацией, опытом и возможностями для проведения испытания и что помещения, отведенные для целей испытания, включая лаборатории, оборудование, а также квалификация персонала соответствуют требованиям к проведению испытания на протяжении всего испытания;

исследователь действует в соответствии с утвержденной программой (протоколом) и поправками к ней;

письменное согласие получено в письменной форме у каждого испытуемого до его включения в испытание;

исследователь получил руководство для исследователя в текущей редакции, все документы, оборудование и расходные материалы, необходимые для надлежащего проведения испытания, в соответствии с требованиями действующих нормативных правовых актов;

исследователь и его сотрудники получили всю необходимую информацию о проводимом испытании;

исследователь и субисследователь выполняли связанные с испытанием обязанности в соответствии с требованиями программы (протокола) и не передавали свои функции неуполномоченным лицам;

исследователь включал в испытание только тех испытуемых, которые соответствуют критериям отбора;

данные в документации испытания точные, исчерпывающие и заносятся своевременно;

данные в индивидуальных регистрационных картах испытуемых соответствуют первичной документации, из которой они перенесены, все расхождения объяснены;

отчеты, уведомления, заявки и другая документация представлялись исследователем заказчику своевременно, могут читаться, датированы, идентифицировали испытание и содержали точную и подробную информацию;

118.4. сверяет записи в индивидуальных регистрационных картах испытуемых с документацией на предмет полноты и точности представленных в них данных;

118.5. лицо, осуществляющее мониторинг, должно удостовериться в том, что:

данные, сбор которых предусмотрен программой (протоколом) испытания, правильно переносятся в индивидуальную регистрационную карту и соответствуют данным первичной документации;

любые изменения режима эксплуатации исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники или проводимой терапии документально оформляются для каждого испытуемого;

негативные проявления, сопутствующее лечение и интеркуррентные заболевания регистрируются в индивидуальных регистрационных картах испытуемых в соответствии с требованиями программы (протокола);

в индивидуальные регистрационные карты испытуемых вносятся сведения о пропущенных ими визитах к врачу-специалисту, обследованиях и осмотрах;

118.6. сообщает заявителю о скорости формирования группы добровольцев в испытании;

118.7. удостоверяется, что все случаи исключения и выбывания испытуемых из испытания регистрируются и объясняются;

118.8. сообщает исследователю об ошибочных, пропущенных и неразборчивых записях в индивидуальных регистрационных картах испытуемых. Лицо, осуществляющее мониторинг, следит за тем, чтобы необходимые исправления, добавления или вычеркивания были сделаны, датированы, объяснены (если необходимо) и подписаны исследователем;

118.9. контролирует своевременность предоставления отчетов о негативных проявлениях согласно настоящей Инструкции, требованиям комитета по этике, заявителя и контрольно-разрешительных инстанций;

118.10. следит за тем, чтобы исследователь вел необходимую документацию по испытанию;

118.11. указывает исследователю на нарушения программы (протокола), настоящей Инструкции, действующего законодательства, а также обеспечивает принятие надлежащих мер во избежание повторения обнаруженных нарушений.

119. Лицо, осуществляющее мониторинг, соблюдает все процедуры, установленные заявителем для данного испытания.

120. Каждый визит лица, осуществляющего мониторинг в исследовательский центр, или переговоры, или переписка с исследователем, исследовательским центром по вопросам проведения испытания сопровождаются письменным отчетом.

121. Отчет должен содержать дату, название исследовательского центра, фамилию лица, осуществляющего мониторинг, исследователя или другого лица, с которым велись переговоры или переписка.

122. В отчете уполномоченным представителем органов проверки документально оформляются полученные результаты, выявленные недостатки и нарушения, выводы.

123. Аудит является самостоятельной процедурой, не связанной с выполнением текущего мониторинга и контроля качества.

124. При проведении аудита аудитор должен принять во внимание следующие моменты:

124.1. целью проводимого аудита является оценка соответствия проведения испытания программе (протоколу), настоящей Инструкции и иным нормативным правовым актам;

124.2. для проведения аудита заявитель или органы контроля назначают лиц, не участвующих в проведении данного испытания и не зависящих от причастных к проведению этого испытания организаций;

124.3. заявитель или органы контроля должны убедиться в том, что аудиторы обладают достаточной подготовкой и опытом для проведения аудита должным образом, а квалификация аудитора документально подтверждена.

125. План проведения аудита и процедуры аудита должны зависеть от значимости данного испытания с точки зрения подачи заявки на государственную регистрацию в органы контроля, количества испытуемых, типа и сложности испытания, степени риска для испытуемых и выявленных в ходе испытания проблем.

126. Результаты аудита оформляются документально.

127. Органам контроля запрещается чаще чем 1 раз в год запрашивать аудиторские отчеты, чтобы сохранить независимость и ценность функции аудита. Органы контроля

могут ознакомиться с содержанием аудиторского отчета в случае выявления серьезных нарушений требований настоящей Инструкции или в ходе судебных процессов.

128. В случаях, определенных действующим законодательством, заказчик должен представить аудиторский отчет.

129. В случае нарушения требований программы (протокола), настоящей Инструкции и действующего законодательства исследователем или исследовательским центром, а также сотрудниками заявителя заявитель должен немедленно принять меры, направленные на устранение выявленных нарушений.

130. Если в ходе мониторинга или аудита выявляются серьезные или повторяющиеся нарушения требований к проведению испытания, заявитель должен расторгнуть договор с исследовательским центром на проведение клинического испытания. Если участие исследователя и исследовательского центра в испытании прекращено по причине нарушения ими вышеуказанных требований, заявитель должен немедленно сообщить об этом в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

131. Заявитель имеет право сформировать комитет по независимой оценке данных испытания.

132. Комитет по независимой оценке осуществляет периодический контроль за ходом испытания, оценку данных по безопасности, оценку основных показателей эффективности исследуемого изделия медицинского назначения и медицинской техники, консультирует заказчика по вопросам продолжения, изменения методологии или прекращения испытания.

133. Комитет по независимой оценке должен вести протоколы всех своих заседаний.

134. В случае если испытание преждевременно прекращено или приостановлено, заказчик должен немедленно сообщить об этом в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», а также исследовательскому центру и комитету по этике с указанием причин прекращения или приостановки испытания.

135. Вне зависимости от того, было ли закончено или преждевременно прекращено клиническое испытание, заказчик должен обеспечить создание отчета о проведении испытания и его представление в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в соответствии с действующим законодательством.

Приложение 1
к Инструкции о проведении
клинических испытаний изделий
медицинского назначения
и медицинской техники

Ориентировочные минимальные сроки проведения клинических испытаний изделий медицинского назначения и медицинской техники

Характеристика изделий медицинского назначения и медицинской техники	Классы по ГНМТ	Минимальный срок испытаний
Изделия не имеют непосредственной диагностической или лечебной направленности	Средства ухода и устройства для многоразового и одноразового применения (инструментарий, за исключением инструментов для соединения тканей; перевязочные материалы и подобные им изделия)	Временной промежуток, соответствующий длительности применения у пациента, необходимой для оценки безопасности и инертности в отношении организма, но не менее 5 рабочих дней
Изделия медицинского назначения и медицинской техники, которые предназначены для выполнения диагностических исследований	Изделия медицинского назначения и медицинской техники для лабораторной диагностики	Временной промежуток, достаточный для определения показателей чувствительности и специфичности диагностических возможностей данного изделия, но не менее 21 рабочего дня
	Медицинская техника и изделия для лучевой диагностики	Должен охватывать временной промежуток, достаточный для

Изделия медицинского назначения и медицинской техники, которые обладают непосредственным лечебным эффектом	Активные и неактивные имплантируемые изделия медицинской техники и медицинского назначения (искусственные части тела, ортопедические материалы и изделия в травматологии), изделия для анестезиологии и респираторной поддержки, электрические и механические изделия медицинской техники (физиотерапевтические приборы) Стоматологические изделия и техника (за исключением одноразового и многоразового инструментария) Офтальмологические и оптические изделия медицинского назначения и медицинской техники (за исключением одноразового и многоразового инструментария) Медицинская техника и изделия, предназначенные для помощи инвалидам	определения показателей чувствительности и специфичности диагностических возможностей данного изделия, но не менее 60 рабочих дней в случае изделий медицинской техники и 21 дня – в случае изделий медицинского назначения Должен охватывать временной промежуток, достаточный для определения достоверного лечебного (корректирующего) эффекта, связанного с применением вышеуказанных изделий Должен охватывать временной промежуток, достаточный для определения достоверного лечебного (корректирующего) эффекта, связанного с применением вышеуказанных изделий, но не менее 3 месяцев Должен охватывать временной промежуток, достаточный для определения достоверного лечебного (корректирующего) эффекта, связанного с применением вышеуказанных изделий, но не менее 14 рабочих дней Должен охватывать временной промежуток, достаточный для определения достоверного корректирующего эффекта, связанного с применением вышеуказанных изделий, но не менее 30 дней
--	--	---

Приложение 2
к Инструкции о проведении
клинических испытаний изделий
медицинского назначения
и медицинской техники

Номограмма для определения достаточного числа добровольцев при планировании клинического испытания

***На бумажном носителе

Пример. При проведении клинического испытания необходимо выявить отличия показателей в 28,6 ммоль/л, стандартное отклонение показателей в группах испытуемых составляет 48,32 ммоль/л. Стандартизованная разница, таким образом, составит:

$$\text{стандартизованная разница} = \frac{\text{выявленное отличие}}{\text{стандартное отклонение}} = \frac{28,6}{48,32} = 0,59.$$

Выбирая 0,8 за значения мощности, следует соединить значения 0,59 слева и 0,8 справа. Линия пересечет диагональ для $\alpha = 0,05$ на числе 90. Таким образом, 90 – минимальное число пациентов, которые должны быть включены в клиническое испытание для получения достоверных результатов испытаний при 5 %-м уровне значимости и 80 %-й мощности.

Приложение 3

ИСКЛЮЧЕНО

Приложение 4
исключено

Приложение 5
исключено

Приложение 6
к Инструкции о проведении
клинических испытаний изделий
медицинского назначения
и медицинской техники

ПРОТОКОЛ № _____
приемочных клинических испытаний

(вид изделия и его производитель)
по оценке общей безопасности и эффективности изделия

Испытаны _____
(вид изделия и его производитель)
серия _____ номер _____ с дополнительным оборудованием _____
(при наличии)

Место проведения испытаний _____

Оценка общей безопасности и эффективности:

Проверяемый параметр	Методика испытаний согласно программе

Результаты испытаний:

Параметр	Результаты	Референтное значение	Заключение

Исследование проводили:

(личная подпись)

(расшифровка подписи)

Приложение 7
к Инструкции о проведении
клинических испытаний изделий
медицинского назначения
и медицинской техники

УТВЕРЖДАЮ

(должность руководителя и наименование

организации, проводящей испытания)

(личная подпись)

(инициалы, фамилия)

«__» _____ 200__ г.

АКТ № _____
проведения приемочных клинических испытаний

	(вид изделия и его производитель)	
серия _____	номер _____	составлен _____
(наименование организации, проводящей испытания)		
1. В период с _____ по _____ комиссией в составе:		
председателя комиссии _____		
(должность, фамилия, инициалы)		
членов комиссии: _____		
(должность, фамилия, инициалы)		

на основании направления _____		
(наименование уполномоченного		
Министерством здравоохранения органа, выдавшего направление на испытания)		
№ _____	от «__» _____	200_ г. и приказа № _____ от «__» _____ 200_ г.
по _____		
(наименование организации, проводившей испытания)		
проведены приемочные клинические испытания _____		
(вид изделия и его производитель)		
2. Для проведения испытаний были предоставлены _____		

серийный № _____ выпуска _____ г. и документация в составе _____		

3. Комиссия рассмотрела протоколы приемочных медицинских испытаний и установила:		
испытываемое изделие _____		
(соответствует или не соответствует)		
требованиям программы медицинских испытаний.		
4. Заключение комиссии _____		
(дается оценка результатов испытания изделия,		

значения изделия для практической медицины и рекомендации		

о целесообразности применения изделия в медицинской практике и серийного выпуска)		
5. Рекомендации комиссии: _____		
(указываются замечания или предложения		

по улучшению изделия; в случае несоответствия изделия необходимым требованиям		

комиссия предлагает пути устранения выявленных недостатков)		

Приложение: протоколы медицинских испытаний; программа медицинских испытаний.		
Председатель комиссии	_____	_____
	(личная подпись)	(расшифровка подписи)
Члены комиссии:	_____	_____
	(личная подпись)	(расшифровка подписи)
	_____	_____
«__» _____ 200_ г.		