



ЦЕНТР ДИАГНОСТИКИ
И ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ

ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ СИСТЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Шарова Дарья Евгеньевна,
Руководитель отдела инновационных технологий
ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»
e-mail: d.sharova@nrcmr.ru

ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ»
Москва, 2021 год



Этическая часть характерна для всех этапов жизненного цикла СИИ, представляющего собой совокупность процессов — от разработки (научные, в том числе клинические исследования, проектирование, создание), эксплуатации (вывод на рынок, финансирование, техническое обслуживание, мониторинг и оценка эффективности, контроль работоспособности) и до вывода из эксплуатации.

Особенно актуально рассмотрение этических вопросов в процессе жизненного цикла при взаимодействии объектов с СИИ, при этом под задействованными с СИИ объектами понимаются любые стороны, вовлечённые в этапы жизненного цикла СИИ, — юридические и физические лица (исследователи — научные сотрудники, врачи; специалисты по обработке данных; инженеры; специалисты в сфере информационных технологий; коммерческие и государственные компании, университеты, научно-исследовательские центры и т.д.)

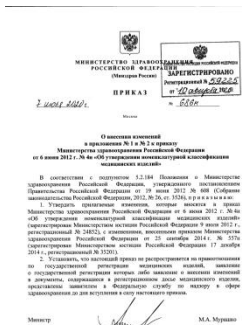
ИИ в медицине в **зоне строгого контроля**: требуется активное вмешательство регулирующих органов для оказания **безопасной, высококачественной и эффективной** медицинской помощи

1. Что регулировать?

Определить, какое программное обеспечение на основе ИИ относится к медицинским изделиям



Выполнено



Включены в номенклатуру классификации медицинских изделий

2. Как регулировать?

Классифицировать в зависимости от уровня риска.

Приказ Минздрава России от 06.06.2012 N 4н (в ред. от 07.07.2020) «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий» (вместе с «Номенклатурная классификация медицинских изделий по типам», «Номенклатурная классификация медицинских изделий по классам в зависимости от потенциального риска их применения»)

Присвоен **3 класс** – ПО с высокой степенью риска.

3. Какие инструменты?

Разработать единые процедуры оценки соответствия, чтобы установить требования к:

- системе контроля качества;
- клинической оценке при регистрации;
- пострегистрационному мониторингу.



В работе

11 национальных стандартов (ГОСТ Р)
1 международный стандарт (ИСО/МЭК)

Для вывода на рынок МПО с ИИ: требуется проведение технических и клинических испытаний (одноэтапное прохождение испытаний) и дальнейшее проведение экспертизы регулирующим органом.

Национальная система регистрации:

- Приказ Минздрава России от 06.06.2012 **№ 4н** (в ред. от 07.07.2020) «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий»
- Постановление от 27 декабря 2012 года **№ 1416** (с изменениями на 24 ноября 2020 года). Об утверждении Правил государственной регистрации медицинских изделий
- Приказ от 19 января 2017 года **№ 11н** Об утверждении требований к содержанию технической и эксплуатационной документации производителя (изготовителя) медицинского изделия (с изменениями на 20 ноября 2020 года)
- Приказ от 9 января 2014 года **№ 2н** «Об утверждении Порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий»
- Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 **№ 323-ФЗ**

Система регистрации по правилам ЕАЭК:

- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2016 года **№ 46** «О правилах регистрации и экспертизы безопасности, качества и эффективности медицинских изделий»
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2016 года **№ 26** «О специальном знаке обращения медицинских изделий»
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2016 года **№ 28** «Об утверждении Правил проведения технических испытаний медицинских изделий»
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2016 года **№ 29** «О Правилах проведения клинических и клинико-лабораторных испытаний (исследований) медицинских изделий»
- Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2015 года **№ 173** «Об утверждении Правил классификации медицинских изделий в зависимости от потенциального риска применения»
- Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2015 года **№ 174** «Об утверждении Правил проведения мониторинга безопасности, качества и эффективности медицинских изделий»

Технические и клинические испытания СИИ



решение
о необходимости
получения РУ
производителем



ТЕХНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

эксплуатационная и
техническая документация на
МПО с ИИ,
Протокол и акт ТИ



КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ



1 этап.
Подготовка
Программы КИ

2.1 этап. Испытания.
Определение
клинической связи

2.2 этап. Испытания.
Клиническая
валидация

протокол и акт
КИ



экспертная проверка,
РУ Росздравнадзора



ВЫВОД НА РЫНОК
ПРОДУКТА



Технические испытания: Испытания с целью определения соответствия характеристик (свойств) МПО с ИИ заявленным характеристикам.

В ходе проведения технических испытаний (ТИ) МПО с ИИ определяются:

- а) соответствие МПО с ИИ требованиям действующих национальных (международных) стандартов, нормативной документации, а также технической и эксплуатационной документации изготовителя;
- б) качество и полнота эксплуатационной документации изготовителя с точки зрения возможности применения МПО с ИИ по назначению;
- в) качество и безопасность МПО с ИИ согласно его назначению.



Клинические испытания: Испытание (исследование) с участием человека в качестве субъекта испытания (исследования), проводимое с целью изучения безопасности и (или) эффективности испытуемого (исследуемого) медицинского изделия и (или) метода диагностики или лечения, связанного с его применением.

Клинические испытания включают в себя **клиническую связь (association, корреляция)** и **клиническую валидацию на наборе данных**

Клиническая связь (корреляция): Научное обоснование соответствия результатов действия МПО с ИИ установленному изготовителем (производителем) её функциональному назначению.

Клиническая валидация (clinical validation): Подтверждение способности МПО с ИИ выдавать клинически значимые выходные данные, связанные с целевым использованием в рамках установленного изготовителем функционального назначения.



Отдельно стоит отметить этический вопрос применения искусственного интеллекта в системах здравоохранения / СИИ, которые являются медицинским изделием, становится всё больше, поэтому необходимо исключить или максимально снизить возможность возникновения ошибок, связанных с применением медицинских и персональных данных пациентов, используемых для разработки и тестирования в области технологий искусственного интеллекта.



КИ МПО с ИИ проводят **БЕЗ участия человека** в качестве испытуемого – так нужен ли этический комитет?



Осознание ответственности» за владение персональными данными пациентов



Наборы данных, на которых проводятся испытания, изначально собирались в момент оказания медицинской помощи (НЕ для целей КИ)

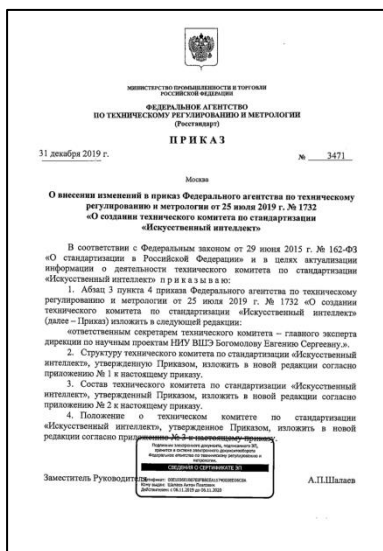
Создание Подкомитета 01/ТК 164

«Искусственный интеллект в здравоохранении»



Приказ Росстандарта от 31 декабря 2019 г. № 3471

«О внесении изменений в приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 25 июля 2019 г. № 1732 «О создании технического комитета по стандартизации «Искусственный интеллект»



Разработчики инновационных продуктов



«Искусственный интеллект в здравоохранении»

НАЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА РЕГУЛИРОВАНИЯ





ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО
ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ
СТАНДАРТ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р
—
2020

Системы искусственного интеллекта

Системы искусственного интеллекта в клинической медицине.
Часть 1. Клинические испытания

Москва
Стандартинформ
20



«Artificial Intelligence (AI) – Software testing of AI medical devices Part 1: Clinical evaluation»

Утверждено к разработке

Структура документа:

1. Introduction
2. Purpose
3. Scope
4. Normative references
5. Terms and definitions
6. Ethical consideration
7. Methodology of clinical evaluation
Procedure for conducting clinical trials
8. Quality metrics
9. Recommended set of metrics
10. Quality control of clinical trials
- Abbreviations
11. Bibliography

Artificial Intelligence (AI) – Software testing of AI medical devices –
Part 1: Clinical evaluation

Preparatory stage

Warning for WIs and CIs
This document is an ISO International Standard. It is distributed for review and comment. It is subject to change without notice and may not be referred to as an International Standard.
Participants of this draft are invited to submit, with their comments, notification of any relevant patent rights of which they are aware and to provide supporting documentation.

To help you, this guide on writing standards was produced by the ISO/TC242 and is available at <https://www.iso.org/standard/62010.html>.
A model manuscript of a draft International Standard Design as 'The Blue Model' is available at <https://www.iso.org/standard/62010.html>.

ISO XXXXX: XXXX/YY
ISO/TC242/JTC1/SC 42

FORM 4:
NEW WORK ITEM PROPOSAL (NP)

Circulation date <small>Click here to enter a date</small>	Reference number <small>To be given by ISO Central Secretariat</small>
Closing date for voting <small>Click here to enter a date</small>	ISO/TC ISO/IEC JTC1/SC 42
Proposer <input checked="" type="checkbox"/> ISO member body <input type="checkbox"/> Committee, labors or other* <small>Click here to enter text</small>	<input type="checkbox"/> Proposal for a new PC <input checked="" type="checkbox"/> N Click here to enter text
Secretariat <small>Click here to enter text</small>	

A proposal for a new work item within the scope of an existing committee shall be submitted to the secretariat of that committee.
The proposer of a new work item may be a member body of ISO, the secretariat itself, another technical committee or subcommittee, an organization in liaison, the Technical Management Board or one of the advisory groups, or the Secretary-General. See ISO/IEC Directives Part 1, [Clause 3.3.2](#).

The proposer(s) of the new work item proposal shall:

- make every effort to provide a first working draft for discussion, or at least an outline of a working draft.
- nominate a project leader.
- discuss the proposal with the committee leadership prior to submitting the appropriate form, to discuss an appropriate development plan (based on mutual needs) and draft a project plan including key milestones and the proposed date of the first meeting.

The proposal will be circulated to the P-members of the technical committee or subcommittee for voting, and to the C-members for information.

IMPORTANT NOTE
Proposals without adequate justification risk rejection or referral to originator.

Guidelines for proposing and justifying a new work item are contained in [Annex C of the ISO/IEC Directives, Part 1](#).

- The proposer has considered the guidance given in the Annex C during the preparation of the NP
- Resource availability
- There are resources available to allow the development of the project to start immediately after project approval* (i.e. project leader, related WG or committee work programme).

* If not, it is recommended that the project is first registered as a preliminary work item (Form 4 is not required for this) and when the development can start, Form 4 should be completed to replace the NP table.

1. Общие сведения на МПО с ИИ

- Наименование медицинского изделия;
- Заказчик;
- Описание объекта ИИ;
- Вид медицинского изделия;
- Группа пациентов и медицинские показания, для которых предназначено медицинское изделие;
- Назначение медицинского изделия;
- Объяснение новых свойств и характеристик медицинского изделия;
- Цель и задачи испытаний;
- Место проведения испытаний и тд.

2. Методика испытаний

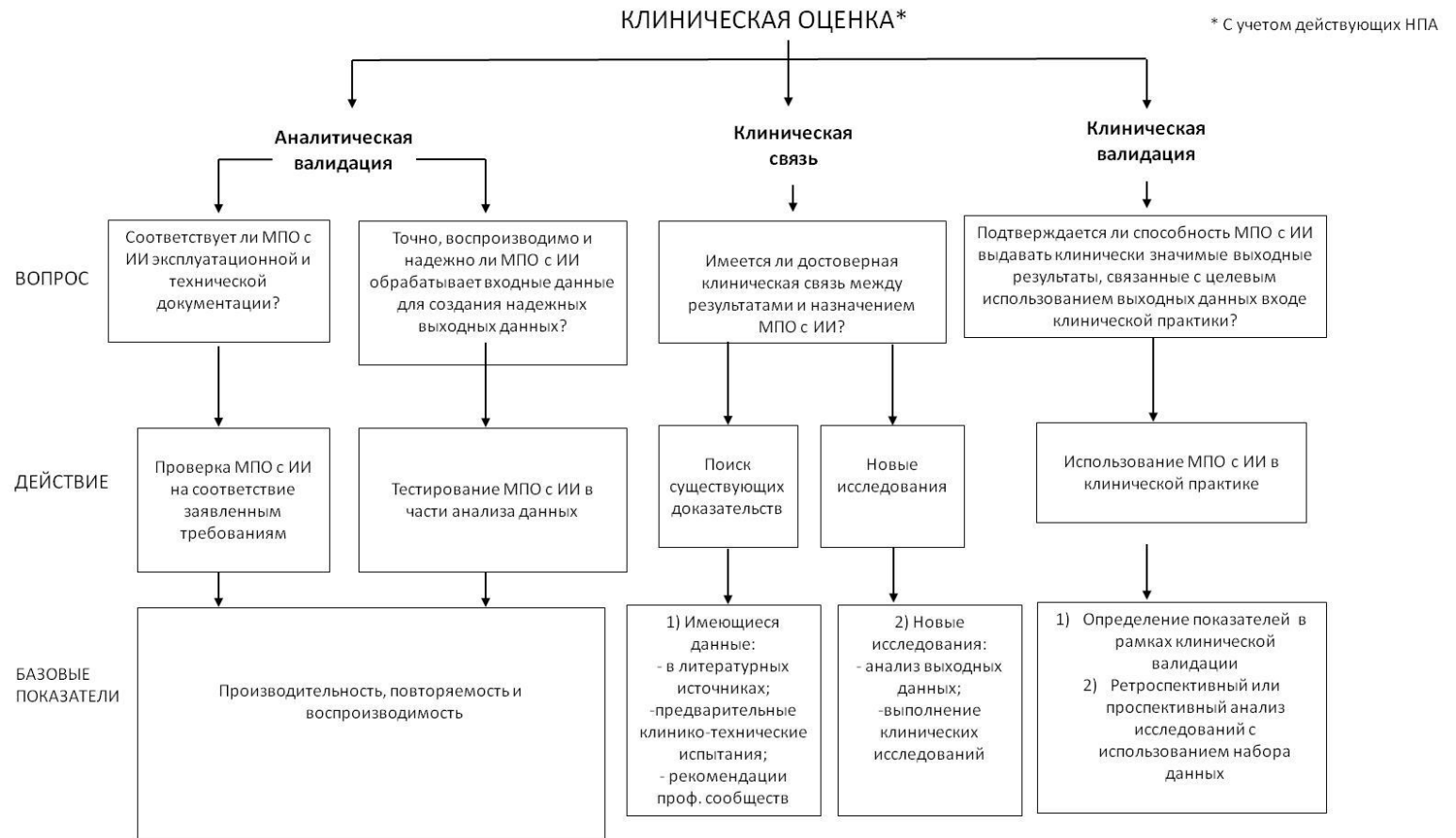
2.1. Клиническая оценка

2.1.1. Клиническая связь

Литературный обзор, сравнение с аналогами и тд

2.1.2. Клиническая валидация

Ретроспективная или проспективная оценка работы МПО с ИИ на наборе данных



- *Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика) / С.П. Морозов [и др.] / Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». — М., 2019. — Вып. 57. — 51 с.*
- *Проект ГОСТ Р ИСО Системы искусственного интеллекта. Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 1. Клинические испытания*
- *IMDRF/SaMD WG/N41 — Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation, 2017*

ГОСТ Р –
(проект - окончательная редакция)
Содержание

Введение	
1 Область применения и цель	
1.1 Область применения	
1.2 Цель	
2 Нормативные ссылки	
3 Термины и определения	
4 Обозначения и сокращения	
5 Методология проведения клинической оценки	
5.1 Общие положения	
5.2 Этапы клинической оценки	
6 Порядок проведения клинических испытаний систем искусственного интеллекта	
6.1 Общие положения	
6.2 Этические нормы при проведении клинических испытаний	
6.3 Требования к персоналу, проводящему клинические испытания (исследования)	
6.4 Подготовительные работы	
6.5 Проведение клинических испытаний	
6.6 Завершение клинических испытаний	
6.7 Приостановка и прекращение клинических испытаний	
7 Показатели эффективности систем искусственного интеллекта в рамках клинической валидации	
7.1 Общие положения	
7.2 Примеры показателей	
8 Контроль качества процедуры проведения клинических испытаний систем искусственного интеллекта	
Приложение А (справочное) Рекомендованная форма отчета о предварительных клинико-технических испытаниях системы искусственного интеллекта	
Библиография	

6.2 Этические нормы при проведении клинических испытаний (исследований)

В рамках подготовки и проведения клинических испытаний (исследований) (КИ) системы искусственного интеллекта (СИИ) возможно рассмотрение вопросов, связанных с этическими нормами применения искусственного интеллекта (ИИ).

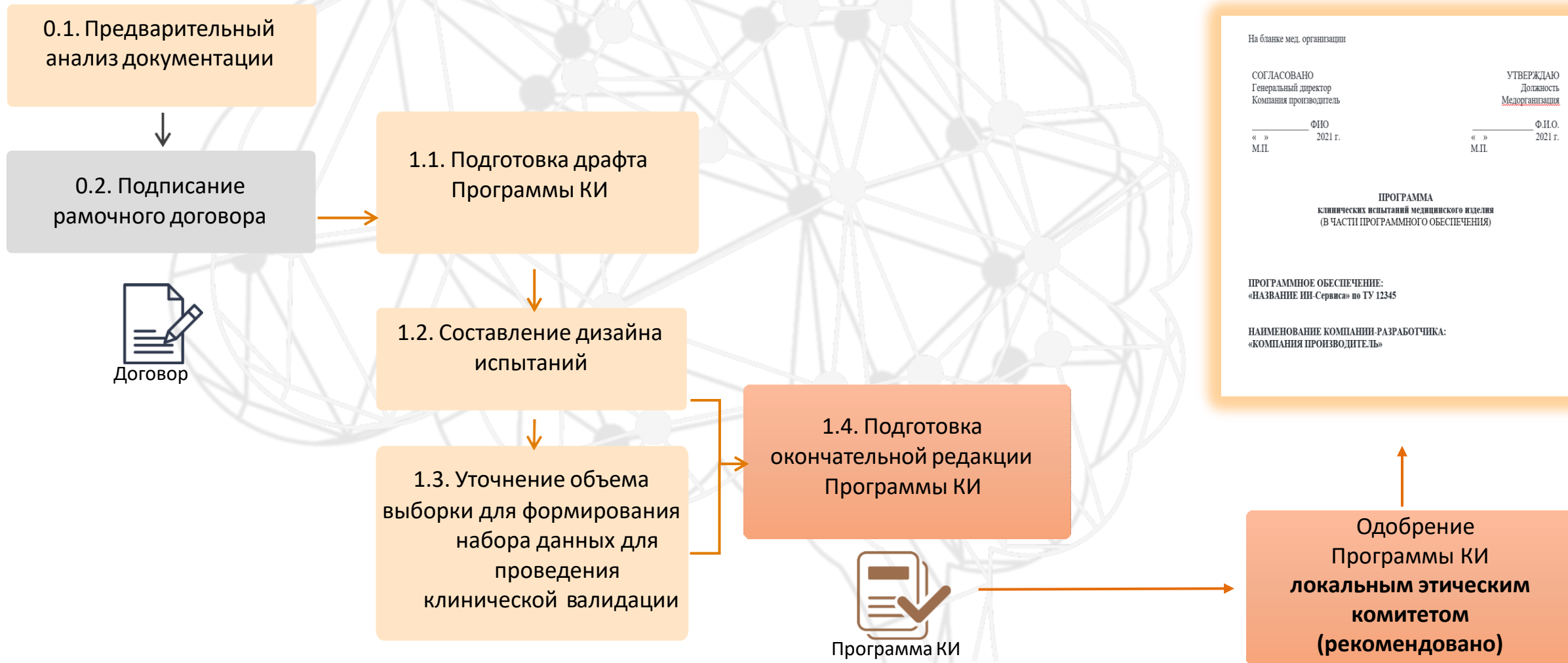
17

ГОСТ Р –
(проект - окончательная редакция)

Данные вопросы могут быть подняты на следующих этапах работы:

- при рассмотрении Программы: одобрение дизайна испытаний, процедуры формирования набора данных;
- при оценке соответствия квалификации исследователей предлагаемому испытанию;
- при контроле сбора данных и формирования наборов данных для проведения КИ СИИ;
- при анализе возможных неблагоприятных событий, возникающих при использовании СИИ;
- при анализе документов с результатами клинических испытаний;
- и др [2].


Этап 1. Анализ документации и составление Программы КИ



Национальный стандарт по требованиям к наборам данных для ИИ



ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО
ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

	НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	ГОСТ Р 20
---	---	----------------------

Системы искусственного интеллекта

Системы искусственного интеллекта в клинической медицине.
**Часть 5. Требования к структуре и порядку применения набора
данных для обучения и тестирования алгоритмов**

Москва
20

ГОСТ Р –

Содержание

- 1 Область применения
- 2 Нормативные ссылки
- 3 Термины и определения
- 4 Обозначения и сокращения
- 5 Общие положения
 - 5.1 Введение
 - 5.2 Классификация наборов данных по виду разметки
- 6 Рекомендуемые этапы подготовки набора данных
 - 6.1 Введение
 - 6.2 Определение целей
 - 6.3 Постановка задачи
 - 6.4 Одобрение комитета по этике
 - 6.5 Организация доступа к набору данных
 - 6.6 Сбор данных
 - 6.7 Де-идентификация
 - 6.8 Структурирование подготовленных данных
 - 6.9 Фильтрация набора данных
 - 6.10 Разметка данных
 - 6.11 Организация хранения и доступа к верифицированному набору данных
- 7 Требования по использованию верифицированных наборов данных для обучения и тестирования систем искусственного интеллекта
 - 7.1 Общие требования к описанию наборов данных
 - 7.2 Разделение набора данных на обучающую и тестовую выборку на этапе разработки системы искусственного интеллекта
 - 7.3 Требования по размеру набора данных для обучения и тестирования на этапе разработки систем искусственного интеллекта
 - 7.4 Требования к наборам данных для внешнего тестирования системы искусственного интеллекта
 - 7.5 Требования по характеристикам наборов данных
- 8 Система менеджмента качества при разработке и применении набора данных
 - 8.1 Общие положения
 - 8.2 Требования к персоналу
 - 8.3 Требования к аппаратному обеспечению
 - 8.4 Контроль качества
 - 8.5 Управление изменениями наборов данных

Приложение А (справочное) Рекомендованный список метаданных для хранения верифицированного набора медицинских изображений

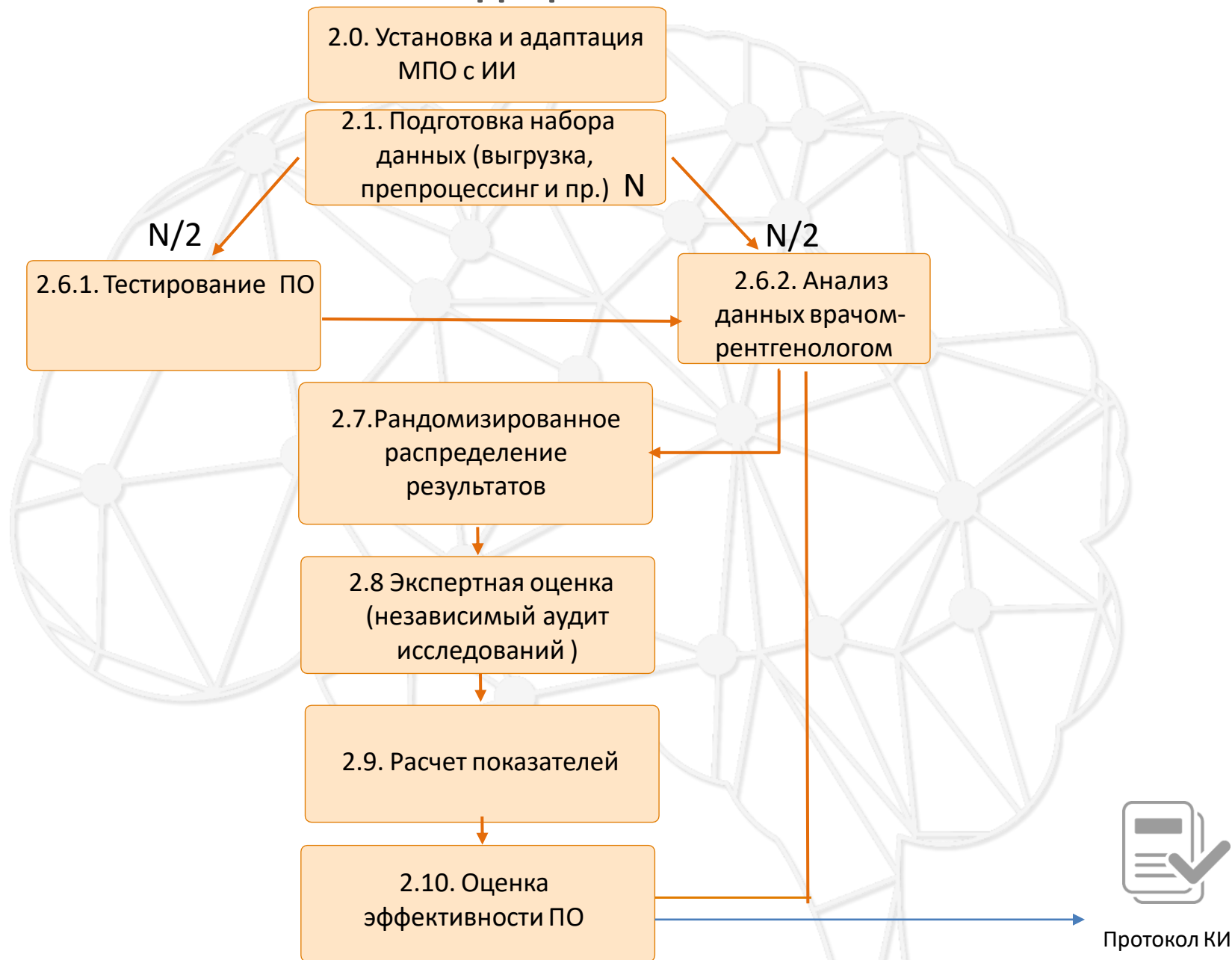
Приложение Б (справочное) Рекомендованный список метаданных для хранения верифицированного набора физиологических данных

Приложение В (справочное) Стандартизированные методы аннотации

3

Рекомендуется получить одобрение комитета по этике МО (при наличии такого органа в структуре МО) для сбора данных или использования де-идентифицированных данных с целью подготовки набора данных для разработки СИИ (включая этапы обучения алгоритма искусственного интеллекта и внутреннее тестирование на этапе разработки СИИ) и аналитической или клинической валидации СИИ.

Этап 2. Проведение клинической валидации



Принцип сбора данных для клинической валидации. Формирование набора данных



1. Соотношение «норма»/«патология» в наборе данных **должно соответствовать распространенности целевой патологии** в популяции, а также учитывать заявленные значения метрик от производителя.
2. При формировании набора данных **используют данные из разных медицинских организаций и разных моделей** производителя оборудования.
3. Демографические, социально-экономические характеристики и основные показатели здоровья пациентов (репрезентативная выборка) **должны соответствовать усредненным характеристикам популяции.**
4. Планируемый **размер набора данных должен быть обоснован** в документации испытаний (Программе испытаний), исходя из статистических соображений и желаемой точности оценки основных показателей эффективности.

Примеры оцениваемых показателей в рамках КИ (клинической валидации)



- ✓ Положительное предсказательное значение (PPV)
- ✓ Отрицательное предсказательное значение (NPV)
- ✓ Коэффициент вероятности положительный (LR-)
- ✓ Коэффициент вероятности отрицательный (LR+)
- ✓ Чувствительность (sensitivity)
- ✓ Специфичность (specificity)
- ✓ Время обработки одного исследования

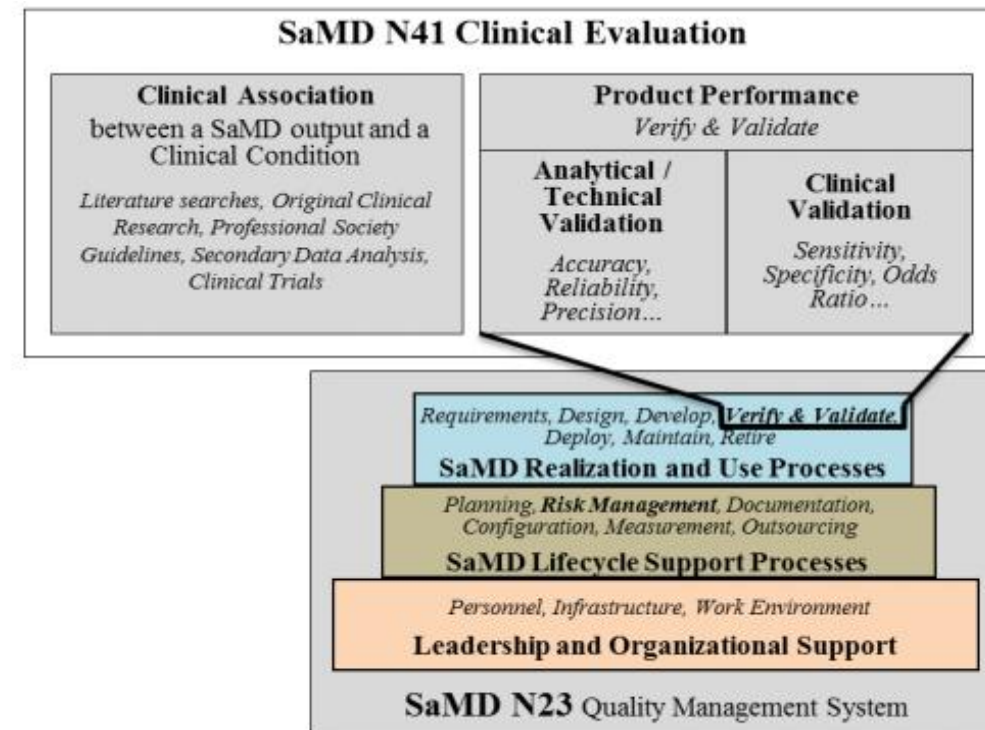


Figure 11 - SaMD Clinical Evaluation Landscape

- Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика) / С.П. Морозов [и др.] / Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». — М., 2019. — Вып. 57. — 51 с.
- Проект ГОСТ Р ИСО Системы искусственного интеллекта. Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 1. Клинические испытания
- IMDRF/SaMD WG/N41 — Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation, 2017



ЦЕНТР ДИАГНОСТИКИ
И ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

info@npcmr.ru

+7 (495) 276 - 04 - 36

<https://tele-med.ai/>

<http://mrororr.ru/>

<https://mosmed.ai/>

<http://ndkt.ru/>

<http://скрининграка.рф>

<http://pet-omc.ru/>

<http://tele-med.ai/obrazovanie/distancionnoe-obuchenie/>

Наши соц.сети:

[Facebook](#): Радиология Москвы

[YouTube](#): Радиология Москвы/Radiology of Moscow

[ВК](#): НПЦ Медицинской радиологии ДЗМ

[Instagram](#): medradiology.Moscow

[Telegram](#): MoscowRadiology

[Одноклассники](#): Радиология Москвы



1. The premarket approval pathway (most stringent review for high-risk devices)
2. The de-novo premarket review (for low and moderate-risk devices)
3. The 510(k) pathway

- Approval of artificial intelligence and machine learningbased medical devices in the USA and Europe (2015–20): a comparative analysis / Urs J Muehlematter, Paola Daniore, Kerstin N Vokinger / Lancet Digit Health, 2021.
- Artificial intelligence versus clinicians: systematic review of design, reporting standards, and claims of deep learning studies / Myura Nagendran et al / *BMJ* 2020

Пример: FDA 510(k) premarket notification

Zebra HealthPNX - это ПО сортировки исследований и оповещения о наличии пневмоторакса. ПО автоматически анализирует рентгеновские снимки грудной клетки PA / AP и предупреждает PACS / рабочую станцию, когда обнаруживаются подозрения на пневмоторакс.

FDA 510(k) premarket notification: K190362 (Zebra Medical Vision Ltd.)
https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/K190362.pdf

Этапы оценки:

- 1) Сравнение с аналогичным изделием – cmTriage (K183285)
- 2) Валидация

Выполнение исследования производительности изделия путем моделирования рабочего процесса с использованием достоверного набора данных

Выборка: ретроспективная когорта 588 кейсов, из которых 146 с пневмотораксом (442 норма), включая кейсы с артефактами.

Верификация набора данных (ground truth): 3 US Board Certified Radiologist.

Метрики: точность (цель >80%), AUC, чувствительность, специфичность.