
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО
ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ
СТАНДАРТ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р

*(проект, первая
редакция)*

МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДЕЛИЯ
Непрерывный мониторинг уровня глюкозы

Настоящий проект стандарта не подлежит применению до его принятия

Москва
Российский институт стандартизации

2023

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Федеральным государственным бюджетным учреждением «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Росздравнадзора Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (далее ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора)

2. ПОДГОТОВЛЕН Ассоциацией специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» (Ассоциация «ФЛМ»)

3 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 380 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы ин витро»

4 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от _____ 20 ____ г.
№ _____

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок – в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования – на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (www.rst.gov.ru)

© Оформление. ФГБУ «Институт стандартизации», 202

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

Содержание

1	Область применения.....	9
2	Нормативные ссылки	9
3	Термины и определения.....	10
4	Установление прослеживаемости измерений	20
5	Представлений данных по точности точек изделий НМГ	21
6	Точность тренда	26
7	Пороговое оповещение и оценка аварийного сигнала.....	30
8	Стабильность и надежность системы НМГ	33
9	Клинические исследования	38
10	Калибровка системы непрерывного мониторинга уровня глюкозы	46
11	Кибербезопасность НМГ	47
12	Маркировка устройства непрерывного мониторинга уровня глюкозы	49
	Приложение А.....	53
	Библиография.....	59

Введение

Использование изделий для самоконтроля уровня глюкозы в крови (СУГК) или глюкометров привело к контролю уровня глюкозы и снижению риска сердечно-сосудистых и долгосрочных осложнений при диабете как 1-го, так и 2-го типа. Пациенты обычно используют глюкометры для измерения уровня глюкозы в крови несколько раз в день, чтобы планировать диету и/или физические упражнения, принимать лекарства от диабета, включая инсулина и корректировать ненормальные значения глюкозы в крови. Хотя эти изделия проще в использовании, чем в прошлом, многие пациенты с диабетом не выполняют тестирование с помощью глюкометров с частотой, рекомендованной их врачом, из-за стоимости расходных материалов для тестирования, боли при повторных измерениях глюкометром, общего неудобства мониторинга и т.п.

Изделия непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) обычно прикрепляются к коже с помощью лейкопластыря или имплантируются под кожу. В отличие от глюкометров, которые измеряют уровень глюкозы в крови (капиллярной крови), изделия НМГ измеряют глюкозу в интерстициальной жидкости (ИЖС) под кожей. Циркулирующая глюкоза крови распределяется в ИЖС, где в конечном итоге поглощается клетками. Уровни глюкозы ИЖС связаны с уровнями глюкозы в крови, хотя и не обязательно точно такие же. В зависимости от физиологических обстоятельств, по сравнению с уровнем глюкозы в крови, уровень глюкозы в ИЖС могут быть выше или ниже в разное время.

Изделия НМГ предлагают пациентам возможность контролировать уровень глюкозы без повторных проколов кожи, которые необходимы при использовании глюкометров. Несмотря на то, что измерения НМГ является «непрерывным», НМГ могут на самом деле сообщать о показаниях глюкозы ИЖС только с перерывами, от нескольких секунд до нескольких минут между измерениями. Программное обеспечение изделий НМГ может комбинировать текущие уровни с предыдущими результатами, чтобы предсказать будущее направление изменения уровня глюкозы. Таким образом, изделия НМГ могут отображать не только один результат измерения уровня глюкозы, но и направление изменения уровня глюкозы (вверх, вниз или без изменений), а также величину изменения (количество скачков уровня глюкозы в минуту). Таким образом, изделия НМГ позволяют прогнозировать гипогликемические или гипергликемические события до их возникновения, предупреждать, когда они происходят, отслеживать изменения уровня глюкозы, которые могут быть не обнаружены при мониторинге глюкометром только несколько раз в день, и прогнозировать будущие значения уровня глюкозы для определения корректировок терапии. Кроме того, измерения уровня глюкозы с помощью изделий НМГ можно комбинировать с информацией о дозировке инсулиновой помпы, чтобы отображать как актуальные данные об уровне глюкозы,

так и информацию о дозировке инсулина на одном экране или включать в замкнутую систему искусственной поджелудочной железы, которая вводит инсулин автоматически на основе непрерывных измерений.

В настоящее время невозможно установить истинную прослеживаемость уровня глюкозы в ИСЖ поскольку референтные методики измерения глюкозы доступны только для образцов (матриц) плазмы, сыворотки и цельной крови, но не для ИСЖ. Для оценки точности важно указать метод отбора проб и тип пробы, а также использовать референтный метод измерения глюкозы, который является точным и прослеживаемым до первичного стандарта (например, международно-признанный референтный материал и/или метод) (как определено *Vocabulaire International de Metrologie* [Международный словарь метрологии - основные и общие понятия и связанные термины] [VIM]).

Данные НМГ можно классифицировать с помощью двумерной сетки для систем с поддержкой НМГ, которая представляет, как типы вариантов использования, так и типы управления изделиями, которые может поддерживать система с поддержкой НМГ. Персонализированные методы лечения, обеспечиваемые НМГ, включают управление инсулинотерапией с помощью НМГ в реальном времени и автоматизированных систем дозирования инсулина.

Точечная точность НМГ может быть определена как числовое совпадение результатов теста между НМГ и референтным методом измерения глюкозы. Не существует единого подхода, принятого для оценки эффективности НМГ. Несколько показателей часто используются для описания точности датчика по-разному. Эти показатели включают в себя:

- Показатели согласия (т.е. процент значений НМГ, находящихся в пределах заданного интервала от референтного измерения)
- Согласие, когда показания НМГ выходят за пределы отображаемого диапазона (т.е. соответствие измерений, которые указаны как «низкие» или «высокие», с референтными значениями в этих диапазонах)
- Совпадение с референтными значениям (т.е. процент значений НМГ в интервалах диапазона глюкозы по сравнению с процентом референтными значений в тех же интервалах)
- Точность относительно референса (т.е. разница в процентах между показаниями НМГ и референтным значением относительно референтного значения)
- Другие показатели, в том числе:
 - Стабильность датчика во времени

ГОСТ Р

(проект, первая редакция)

- Модифицированный график Бланда-Альтмана (который представляет разницу между показаниями НМГ и референсными показаниями, построенными по отношению к референсным показаниям)

- Коэффициент вариации (КВ) или парная абсолютная относительная разница (PARD) (которая измеряет точность датчика или то, насколько одинаково работают два НМГ на одном и том же объекте)

Точность тренда — это способность системы НМГ правильно измерять скорость и направление изменений концентрации глюкозы во времени. Скорость изменения (RoC) измерений (НМГ) может быть непосредственно вычислена из последовательных значений НМГ, ближайших ко времени опорных значений, разделенных на временной интервал между ними. Основным средством, с помощью которого можно судить о точности категориального тренда, является определение того, соответствует ли прогнозируемая категория (отображаемая) категории, в которой находится истинный тренд. Такая оценка обычно называется классификацией. Данные о точности тренда в верхней и нижней частях диапазона глюкозы, а также в периоды быстрого RoC глюкозы при любых концентрациях глюкозы являются наиболее важными значениями для принятия решений. Точность тренда НМГ относится к зависящим от времени характеристикам колебаний уровня глюкозы, в частности к краткосрочной или мгновенной скорости и направлению изменения концентрации глюкозы. Желательно, чтобы точность НМГ оценивалась при различных скоростях изменения уровня глюкозы и состояниях, включая гипогликемию, эугликемию и гипергликемию. Сетку или матрицу совпадения можно использовать, чтобы проиллюстрировать, соответствуют ли прогнозируемые тенденции гликемии измеренным тенденциям. Кроме того, рекомендуется проводить оценку сенсора в начале, середине и конце срока службы сенсора.

Когда оценивается пороговое оповещение, соответствие между гипогликемическим или гипергликемическим измерением вне порога оповещения и референсным значением, относится к способности НМГ обнаруживать и подтверждать гипогликемическое или гипергликемическое референсное событие с различными настройками отсечки оповещения. Возникновение подтвержденного или пропущенного порогового предупреждения определяется на основе НМГ, а возникновение истинного или ложного порогового предупреждения определяется на основе референсного значения уровня глюкозы в крови. Числа, используемые для расчета частоты подтвержденных и пропущенных предупреждений, могут отличаться от значений, используемых для расчета частоты истинных и ложных обнаружений, поскольку временное окно для каждого типа расчета различно; частота предупреждений о подтвержденном или пропущенном пороговом уровне основана на периоде времени до и после предупреждения о НМГ, а частота истинных или ложных предупреждений о пороговом уровне основана на периоде времени до и после

подтвержденного референсного показания уровня глюкозы в крови. Данные должны быть получены для диапазонов гипогликемии, эугликемии и гипергликемии.

Точность системы НМГ следует оценивать в клинических испытаниях, в ходе которых сравниваются измерения глюкозы сенсором с референсным методом измерения глюкозы, который является точным, а также прослеживаемым до первичного стандарта, такого как международно признанный референсный материал. Системы НМГ, требующие калибровки, обычно используют значения глюкозы из капиллярной крови для калибровки, тогда как для исследований точности значения НМГ часто сравнивают со значениями венозной крови, артериализованной венозной крови, глюкозы плазмы или капиллярной крови. Необходимо тестировать различные партии датчиков. Популяция клинических исследований должна отражать популяцию предполагаемого использования.

Чтобы оценить точность системы в диапазоне уровней глюкозы и точность тренда при различных скоростях изменения, может потребоваться проведение клинических исследований точности. Хотя оценка точности в домашних условиях с использованием глюкометра в качестве референсного метода обычно не используется для поддержки принятия нормативных решений, она может предоставить полезную информацию, дополняющую данные о точности в клинике. Для оценки непрецизионности измерения датчика может потребоваться более одного датчика на пациента.

Для оценки безопасности системы НМГ необходимо провести оценку риска: 1) тестирование биосовместимости, стерильности, стерильности упаковки, электробезопасности, тестирования программного обеспечения и кибербезопасности *in vitro* и 2) испытания на клиническую безопасность *in vivo*. Исследования человеческого фактора могут предоставить доказательства того, что разработанная система НМГ может безопасно и эффективно использоваться предполагаемыми пользователями в ожидаемых условиях использования. Валидация проекта системы НМГ должна учитывать человеческий фактор, в том числе опасности связанные с использованием изделия и пользовательские интерфейсы. Эксплуатационная пригодность НМГ должна включать основные задачи и задачи, критически важные для безопасности.

Калибровка внутритканевых систем НМГ часто необходима для преобразования концентрации глюкозы ИСЖ в концентрацию глюкозы в крови. Методологии калибровки для систем НМГ обычно основаны либо на заводской калибровке производителем, либо на нефабричной калибровке пользователем, либо на их комбинации. Калибровка во время использования обычно включает предоставление системе референсного значения, которое используется для минимизации разницы между референсным значением и измерением НМГ. В инструкциях по использованию изделия должны быть указаны обстоятельства, при которых необходима калибровка.

ГОСТ Р

(проект, первая редакция)

Эффективная кибербезопасность для обеспечения функциональности и безопасности систем НМГ важна из-за растущего использования беспроводной передачи данных и управления данными на основе облачных вычислений. Несоблюдение кибербезопасности подключенного устройства НМГ может привести к снижению эффективности. Нарушение кибербезопасности может привести к потере доступности, целостности и/или конфиденциальности данных, что создает риски для безопасности и конфиденциальности. Производители НМГ изделий должны разработать набор средств контроля кибербезопасности для поддержания функциональности и безопасности. Производители должны своевременно реагировать на выявленные уязвимости. Нужны программы управления рисками и контроля качества.

Маркировка системы НМГ должна содержать описание изделия и его компонентов, предполагаемое использование и четкие указания по применению. Маркировка должна содержать достаточную информацию для пользователей и лиц, осуществляющих уход, для безопасного и эффективного использования изделия, а любые предупреждения, противопоказания или ограничения использования должны быть четко отображены.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДЕЛИЯ

Непрерывный мониторинг уровня глюкозы

Дата введения – 202 – –

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к изделиям непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ) в интерстициальной жидкости, а также к оценке аналитической и клинической эффективности этих изделий.

В стандарте представлены варианты использования точности точек, точности трендов, оценки оповещений о пороговых значениях, стабильности и надежности систем НМГ, дизайн клинических исследований для оценки эффективности НМГ, калибровка, прослеживаемость измерений, кибербезопасность и маркировка изделий.

Стандарт предназначен для использования производителями диагностического и медицинского оборудования *in vitro*, регулирующих органов и медицинскими работниками.

Стандарт не предназначен для использования пациентами и не обсуждает изделия, которые не соответствуют определениям непрерывного, внутритканевого мониторинга и мониторинга уровня глюкозы.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты [для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированных – последнее издание (включая все изменения)]:

ГОСТ Р ИСО 5725-1 "Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения"

ГОСТ Р ИСО 3534-2 "Статистические методы. Словарь и условные обозначения. Часть 2. Прикладная статистика"

ГОСТ Р ИСО 14155 "Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика"

ГОСТ ISO 14971 "Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям"

ГОСТ Р

(проект, первая редакция)

ГОСТ ISO 10993-1 "Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования в процессе менеджмента риска

ГОСТ ISO 11737-1 "Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции"

ГОСТ ISO 11607-1 "Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 1. Требования к материалам, барьерным системам для стерилизации и упаковочным системам"

МЭК 60601-1-11 Электрооборудование медицинское. Часть 1-11. Общие требования к безопасности с учетом основных функциональных характеристик. Требования к медицинскому и системам, используемым для ухода за больными в домашних среде

ГОСТ Р МЭК 62366-1 "Изделия медицинские. Часть 1. Проектирование медицинских изделий с учетом эксплуатационной пригодности"

ГОСТ Р 58501/ISO/IEEE 11073-10425. Обмен данными с персональными медицинскими приборами. Часть 10425 Специализация прибора: глюкометр непрерывного действия (CGM)

Примечание – При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования – на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учетом всех внесенных в данную версию изменений. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учета данного изменения. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

3.1. Термины

Для целей настоящего стандарта применяют следующие термины и определения. Соответствующие термины и определения были адаптированы из Гармонизированной терминологии [1], если не указано иное.

3.1.1. Абсолютная относительная разность (absolute relative difference, ARD): абсолютное значение разницы между измерением и референсным значением, выраженное в процентах от референсного значения (референсное значение должно быть отлочно от 0):

$$ARD = \left| \frac{\text{Измерение} - \text{Референс}}{\text{Референс}} \right| \times 100\%$$

3.1.2. точность (измерения) (accuracy (of measurement)): степень соответствия между измеренным значением величины и истинным значением величины мезюранда.

[ИСО/МЭК Руководство 99, определение 2.13]

3.1.3. точность (измерения процесса) (accuracy (of process measurement)): степень соответствия результата измерения и истинной динамикой мезюранда.

3.1.4. дополнительный непрерывный мониторинг глюкозы (adjunctive continuous glucose monitoring): использование данных непрерывного мониторинга глюкозы для дополнения, а не замены самоконтроля измерений уровня глюкозы в крови при лечении диабета.

3.1.5. аварийный сигнал (alarm): сигнал, предназначенный для привлечения внимания пользователя к потенциально опасному состоянию.

3.1.6. порог тревоги (alarm threshold): концентрация глюкозы или скорость изменения концентрации глюкозы, при которой инициируется тревога.

3.1.7. предупреждение (alert): сигнал, предназначенный для привлечения внимания пользователя к наличию опасного или неопасного состояния, такого как показания уровня глюкозы, приближающиеся к гипогликемическому или гипергликемическому порогу;

Примечание. Предупреждения могут включать состояния, не связанные с уровнем глюкозы, например, «скоро заканчивается срок службы сенсора» или «потеря сигнала».

3.1.8. порог оповещения (alert threshold): концентрация глюкозы или скорость изменения концентрации глюкозы, при которых инициируется оповещение.

3.1.9. аналит (analyte): компонент пробы с измеримым свойством;

Пример - В "массе белка в 24-часовой моче" "белок" является аналитом. В "концентрации вещества глюкозы в плазме" "глюкоза" является аналитом. В обоих случаях вся фраза обозначает мезюранд.

[Адаптировано из ИСО 17511, определение 3.2]

3.1.10. смещение (bias): оценка систематической погрешности измерения.

Примечания

1 Смещение находится в обратных отношениях с правильностью.

2 Оценкой смещения является среднее значение ряда измерений минус референтное значение величины.

[ИСО/МЭК Руководство 99, определение 2.18]

3.1.11. калибровка (calibration): операции, которые в точно определенных условиях, во-первых, устанавливают отношение между значениями величины с неопределенностями измерения, выданными стандартами измерения, и соответствующими показаниями с сопутствующими неопределенностями измерения и, во-вторых, используют эту информацию для установления отношения при получении результата измерения на основании показаний.

Примечания

1 Результат калибровки позволяет или приписать значения мезюранда значениям, выданным измерительным инструментом, или определить коррекцию в отношении значений, выданных измерительным инструментом.

2 Калибровку иногда путают с регулировкой измерительной системы, часто ошибочно именуемой самокалибровкой, или с верификацией калибровки.

[ИСО/МЭК Руководство 99:2007, определение 2.39]

3.1.12. метод сравнения (comparison method): методика измерения, с которым сравнивается измерение непрерывного мониторинга глюкозы;

Примечание - Этот термин широко известен в индустрии НМГ как «референтный метод». Термин «референтный метод» часто используется как синоним метода сравнения или компаратора.

3.1.13. непрерывный мониторинг уровня глюкозы (НМГ) (continuous glucose monitoring, CGM): система мониторинга уровня глюкозы с датчиком, который измеряет уровень глюкозы с регулярными и частыми интервалами (например, каждые 15 минут или реже) в течение периода ношения.

3.1.14. время запаздывания непрерывного мониторинга глюкозы (continuous glucose monitoring lag time): интервал, необходимый для того, чтобы изменение концентрации глюкозы в крови вызвало изменение измеренного показателя глюкозы.

3.1.15. частота правильного обнаружения (correct detection rate): процент случаев, когда референтный уровень глюкозы в крови достигал настройки оповещения, а система непрерывного мониторинга глюкозы инициировала оповещение в течение заданного временного окна до или после того, как уровень глюкозы в крови достигал настройки оповещения.

3.1.16. доступность данных (data availability): отношение количества доступных показаний уровня глюкозы к количеству ожидаемых показаний уровня глюкозы, обычно выражаемое в процентах.

3.1.17. погрешность измерения (error measurement): значение измеренной величины минус референсное значение величины.

[ИСО/МЭК Руководство 99, определение 2.16]

3.1.18. частота ложных предупреждений (false alert rate): процент случаев, когда система непрерывного мониторинга глюкозы инициировала предупреждение, когда референтный уровень глюкозы в крови не достигал значений предупреждения в течение заранее заданного временного интервала (обычно от 15 до 30 минут) до или после предупреждения изделия.

3.1.19. уровень глюкозы (glucose level): определенная концентрация глюкозы в матрице образца, указанная в маркировке изделия (например, глюкоза в интерстициальной

жидкости, глюкоза в капиллярной крови, полученной в определенном анатомическом участке, или глюкоза в плазме).

3.1.20. мониторинг уровня глюкозы (glucose monitoring): процесс измерения уровня глюкозы *in vivo* или *in vitro* с течением времени с целью сбора клинической информации.

3.1.21. холтеровское мониторирование (Holter monitor): носимое устройство, непрерывно регистрирующее сердечный ритм.

3.1.22. порог гипергликемии (hyperglycemia threshold): уровень глюкозы, который определяется как высокий;

Примечание - Порог гипергликемии не обязательно должен совпадать с порогом оповещения для гипергликемии.

3.1.23. гипергликемическое событие (hyperglycemic event): случай или случаи, когда уровень глюкозы находится на пороге гипергликемии или превышает его.

Примечание - Многократные уровни глюкозы выше гипергликемического порога в течение этого интервала считаются единичным гипергликемическим событием.

3.1.24. порог гипогликемии (hypoglycemic threshold): уровень глюкозы, который считается низким по определению клинициста.

Примечание - Порог гипогликемии не обязательно должен совпадать с порогом оповещения о гипогликемии.

3.1.25. гипогликемическое событие (hypoglycemic event): случай или случаи, когда уровень глюкозы находится на уровне или ниже порога гипогликемии.

Примечание - Многократные уровни глюкозы ниже гипогликемического порога в течение этого интервала считаются единичным эпизодом гипогликемии.

3.1.26. непрецизионность (imprecision): степень, в которой повторяющиеся измерения расходятся друг с другом, независимо от их отношения к референсному значению;

Примечание - Неточность выражается численно как стандартное отклонение или коэффициент вариации.

[ИСО/МЭК Руководство 99, определение 2.15]

3.1.27. интегрированный непрерывный монитор глюкозы (иНМГ) (integrated continuous glucose monitor, iCGM): система непрерывного мониторинга глюкозы, предназначенная для надежной и безопасной передачи данных измерения глюкозы на изделия с цифровым подключением, включая автоматизированные системы дозирования инсулина, с целью лечения заболевания или состояния, связанного с гликемическим контролем.⁶

3.1.28. интерференция (interference): систематическое влияние на измерение, вызванное влияющей величиной, которая сама не вызывает сигнала в измерительной системе, однако вызывает усиление или подавление значений показаний.

Примечание 1 - . В клинической химии причина существенного с медицинской точки зрения различия в измеряемом и полученном результате из-за влияния другого компонента или свойства образца;

Примечание 2. Интерференция может возникать из -за неселективности системы обнаружения, подавления реакции индикатора, ингибирования измеряемой величины (ферментов) или какой-либо другой причины различий, зависящих от образца.

[ИСО 15193, определение 3.9]

3.1.29. интерстициальный мониторинг (interstitial monitoring): процесс сбора информации о концентрации анализируемого вещества во внеклеточной жидкости.

3.1.30. маскированный непрерывный мониторинг глюкозы (masked continuous glucose monitoring): система непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), которая не предоставляет данные о концентрации глюкозы пациенту в режиме реального времени.

3.1.31. средняя абсолютная разность (mean absolute difference (MAD): ожидаемое значение абсолютного отклонения между измерениями системой НМГ и соответствующими референсными значениями (или истинными значениями, если они доступны). Часто оценивается как среднее значение абсолютной разницы между N парами измерений/референс, проиндексированными i и может быть выражено как:

$$MAD = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |\text{измерение}_i - \text{референс}_i|$$

3.1.32. средняя абсолютная относительная разность (mean absolute relative difference, MARD): ожидаемое значение абсолютного относительного отклонения (ARD) между измерениями системой НМГ и согласованными референсными значениями (или истинными значениями, если они доступны). Часто оценивается как среднее значение абсолютной относительной разницы между N парами измерений/референс, проиндексированными i, и может быть выражено как:

$$MARD = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{\text{измерение}_i - \text{референс}_i}{\text{референс}_i} \right| \times 100\%$$

3.1.33. мезюрэнд (measurand): величина, которую предполагают измерить.

Примечание 1 Характеристика мезюрэнда в лабораторной медицине требует знаний о роде величины (например, концентрация массы), описания матрицы, в которой содержится величина (например, плазма крови), входящих в мезюрэнд химических объектах.

Примечание 2 - Мезюрандом может быть биологическая активность.

Примечание 3 - В химии "аналит", или наименование вещества либо соединения, является понятием, применяемым как "мезюранд". Такое применение является ошибочным, поскольку эти понятия не относятся к величинам.

[ИСО/МЭК Руководство 99:2007, определение 2.3]

3.1.34. методика измерения (measurement procedure): детальное описание измерения в соответствии с одним или несколькими принципами измерения и данным методом измерения, основанное на модели измерения и содержащее некоторые расчеты, необходимые для получения результата измерения.

[ИСО/МЭК Руководство 99:2007, определение 2.6]

3.1.35. пропущенная скорость обнаружения (missed detection rate): процент случаев, когда референсный уровень глюкозы в крови достигал настройки оповещения, но система непрерывного мониторинга глюкозы не инициировала оповещение в течение заданного временного окна до или после того, как уровень глюкозы в крови достигал настройки оповещения.

3.1.36. неадъювантное изделие для непрерывного мониторинга уровня глюкозы (nonadjunctive continuous glucose monitoring device): изделие, показания которого можно использовать непосредственно для руководства терапией без необходимости проверки с помощью теста самоконтроля уровня глюкозы в крови.

3.1.37. уведомление (notification): видимое или звуковое сообщение, доставляемое на дисплей пользователя, которое инициируется predetermined условиями, обнаруженными датчиком и проанализированными алгоритмами системы;

Примечание - Уведомление обычно связано с текущими или надвигающимися неблагоприятными ситуациями, такими как гипогликемия или гипергликемия.

3.1.38. сдвиг (offset): при пересечении линии может быть выражена формулой $y = mx + b$, в которой m - наклон, а b - y сдвиг (значение y когда $x = 0$).

3.1.39. парная абсолютная относительная разница (paired absolute relative difference, PARD): показатель эффективности непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), математически аналогичный средней абсолютной относительной разнице. Вместо сравнения системы НМГ с референсным измерением уровня глюкозы PARD сравнивает согласованные измерения двух систем НМГ, которые одновременно носил один и тот же пациент, в котором имеется N пар измерений НМГ (одно значение из НМГ^1 , другое из НМГ^2);

Примечание - PARD — это показатель точности системы НМГ.

$$PARD = \frac{100}{N} \sum_{i=1}^N \left(\frac{|\text{НМГ}_i^1 - \text{НМГ}_i^2|}{0.5(\text{НМГ}_i^1 + \text{НМГ}_i^2)} \right) \times 100\%$$

3.1.40. физиологическое отставание (physiological lag): степень, в которой наблюдаемое время отставания отражает разницу в концентрации глюкозы в венозной или капиллярной крови и в среде, измеряемой датчиком (например, интерстициальной жидкости);

Примечание - Поскольку транспорт глюкозы идет в обоих направлениях через клеточные мембраны, возможно, что концентрация глюкозы в интерстициальной жидкости может увеличиваться или уменьшаться до изменения уровня глюкозы в крови.

3.1.41. точечная точность (point accuracy): близость соответствия между результатом теста на глюкозу и принятым референсным значением в отдельные моменты времени.

3.1.42. прецизионность измерения (precision of measurement): прецизионность измерения является характеристикой, представляющей случайную погрешность измерения в серии результатов измерений гомогенной пробы. Прецизионность - это качественное понятие. Для его числового выражения использован термин "непрецизионность", который является дисперсией результатов измерений, полученных в оговоренных условиях, выраженной как среднее квадратичное отклонение и/или как коэффициент вариации.

[ИСО/МЭК Руководство 99, определение 2.15]

3.1.43. первичный стандарт (primary standard): эталон измерения, установленный с использованием первичной референтной методики измерения или созданный как артефакт, выбранный по соглашению.

[ИСО/МЭК Руководство 99, определения 5.4]

3.1.44. процесс (process): совокупность взаимосвязанных или взаимодействующих действий, преобразующих входы в выходы.

Примечание - Процесс — это естественная или спроектированная последовательность изменений во времени свойств или атрибутов объекта или системы. Например, $G(t)$ — это процесс колебаний уровня глюкозы за определенный период времени.

3.1.45. профессиональный непрерывный мониторинг глюкозы (professional continuous glucose monitoring): система непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), используемая медицинскими работниками для отслеживания или определения тенденций уровня глюкозы;

Примечание - Профессиональная система НМГ не обязана предоставлять пациенту данные об уровне глюкозы в режиме реального времени.

3.1.46. скорость изменения функции за интервал времени (rate of change (RoC) of a function over a time interval): изменение значения функции, деленное на прошедшее время.

Пример: RoC глюкозы рассчитывается как $\frac{\Delta G}{\Delta t}$

3.1.47. непрерывный мониторинг уровня глюкозы в режиме реального времени (real-time continuous glucose monitoring): система непрерывного мониторинга уровня глюкозы, которая отображает значения уровня глюкозы, совпадающие с уровнем глюкозы в крови пользователя.

3.1.48. референс (reference): тип измерения или тип изделия для проведения измерения, с которым можно сравнить метод непрерывного мониторинга глюкозы;

Примечание - Термин «референтный метод» часто используется как синоним метода сравнения или компаратора.

3.1.49. референтная методика измерений (reference measurement procedure): методика измерений, принятая как обеспечивающая результаты измерений, пригодные для использования по назначению при оценке правильности измерений значений измеряемой величины, полученных в результате других процедур измерений для величин того же рода, при калибровке или при определении характеристик референтных материалов.

[ИСО/МЭК Руководство 99, определение 2.7]

3.1.50. референтный метод (reference method): четко и точно описанная методика конкретного определения, которая, по мнению определенного органа, дает достаточно точные и прецизионные лабораторные данные для того, чтобы ее можно было использовать для оценки достоверности других лабораторных методов этого определения. Точность референтного метода должна быть установлена путем сравнения с окончательным методом, если таковой существует, и должна быть указана степень неточности и неprecизионности;

Примечание 1. Термин «референтный метод» часто используется как синоним метода сравнения или компаратора.

Примечание 2. С референтными методами для определения глюкозы можно ознакомиться на сайте Объединенного комитета по прослеживаемости в лабораторной медицине (The Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM))

3.1.51. проба (sample): одна или несколько репрезентативных частей, взятых из первичного образца

[Адаптировано из ИСО 15189:2022, определение 3.23].

3.1.52. датчик (sensor): элемент измерительной системы, на который непосредственно воздействует явление, тело или вещество, несущее измеряемую величину.

3.1.53. дрейф датчика (sensor drift): прогрессирующее и постепенное изменение отклонения между показаниями датчика и референсным значением с течением времени, которое в некоторых системах корректируется повторной калибровкой;

Примечание - Дрейф датчика обычно вызывается изменением в системе датчиков или изменениями на границе между поверхностью датчика и биологической тканью.

3.1.54. выходной сигнал сенсора (sensor output signal): выходной сигнал сенсора непрерывного мониторинга глюкозы, который содержит как специфичную для глюкозы информацию, так и шум.

Примечание 1: Шум — это изменение выходного сигнала, не связанное с изменением концентрации глюкозы. Специфический для глюкозы сигнал и шумовой сигнал изменяются со временем независимо друг от друга;

Примечание 2. Работа сенсора моделируется в стационарных условиях *in vitro* и *in vivo* для разработки алгоритма, отличающего сигнал, специфичный для глюкозы, от шума и дрейфа;

Примечание 3. Химические и физические изменения, внешние по отношению к датчику (граница между тканевой жидкостью и датчиком) и внутренние по отношению к датчику (загрязнение датчика и электрода), вызывают изменение выходного сигнала, не связанного с глюкозой.

3.1.55. время приработки сенсора // время прогрева сенсора (sensor run-in time // sensor warm-up time): время от установки сенсора до начальной калибровки или отображения первого показания глюкозы;

Примечание 1: Время приработки вызвано нестабильными химическими и/или физическими условиями вокруг датчика и изменениями внутри датчика. Подкожные и чрескожные датчики непрерывного мониторинга глюкозы повреждают кровеносные сосуды, внеклеточный матрикс и клетки во время введения под кожу. Могут быть активированы коагуляционная, иммунная и воспалительная системы. Датчик *in vivo* демонстрирует частые изменения шума и дрейфа;

Примечание 2: Когда требуется калибровка, производители должны принять соответствующие меры, чтобы убедиться, что сигнал датчика достаточно стабилен для первоначальной калибровки и/или повторной калибровки с использованием соответствующего образца.

3.1.56. стабильность датчика (sensor stability): постоянство точности датчика в течение срока его службы.

3.1.57. сенсорная система (sensor system): интегрированный набор аппаратных и программных компонентов, который обеспечивает контекст и функциональные возможности сенсора.

3.1.58. срок службы сенсора (sensor use life): интервал времени с момента установки сенсора до момента выхода сенсора из строя в пределах заданной точности. Этот интервал может быть короче, длиннее или совпадать с обозначенным сроком службы датчика (периодом износа) и может варьироваться от датчика к датчику.

3.1.59. срок годности (shelf-life): период времени до истечения срока годности, в течение которого реагент для диагностики *in vitro* сохраняет свою стабильность в своей первоначальной упаковке в условиях хранения, установленных изготовителем.

[Адаптировано из EN 375, определение 3.16].

3.1.60. образец (primary sample, specimen): отдельная часть жидкости организма, дыхания, волос или ткани, взятая для изучения, исследования или анализа одной или нескольких величин или свойств, которые, как предполагается, применимы ко всему.

[Адаптировано из ИСО 15189:2022, определение 3.16]

3.1.61. временной ряд (time series): последовательность точек данных, измеренных в последовательные моменты времени, для которых каждая точка данных связана с определенным временем;

Примечание Временной ряд отражает лежащий в основе процесс через дискретные интервалы времени. Например, непрерывный мониторинг уровня глюкозы регистрирует временные ряды колебаний уровня глюкозы во времени, т.е. основной процесс, идентифицируемый функцией $G(t)$.

3.1.62. тренд (trend): направление движения; преобладающая тенденция или склонность;

Примечание В статистике тренд — это долгосрочное движение данных временного ряда, также определяемое как очень низкочастотное изменение с длиной волны, превышающей длину временного ряда.

3.1.63. точность тренда (trend accuracy): способность системы непрерывного мониторинга глюкозы правильно измерять скорость и направление изменений концентрации глюкозы во времени.

3.1.64. тренд (база данных) trend (database): восходящая или нисходящая тенденция после исключения случайной ошибки и циклических эффектов, когда наблюдаемые значения откладываются в порядке наблюдений.

3.1.65. истинная частота предупреждений (true alert rate): процент случаев, в которых непрерывный мониторинг глюкозы выдавал предупреждения, когда референтный уровень глюкозы в крови достигал настройки предупреждения в заранее заданном временном окне (обычно 15–30 минут) до или после предупреждения устройства.

3.1.66. правильность (trueness): близость соответствия между средним значением бесконечного числа измеренных значений величины, полученным в параллельных измерениях, и референтным (опорным) значением величины.

Примечания

1 Правильность измерения не является величиной и поэтому не может быть выражена числами, однако меры для близости соответствия приведены в ИСО 5725-3.

2 Правильность измерения обратно связана с систематической погрешностью измерения и не связана со случайной погрешностью измерения.

3 Термин "точность измерения" не следует применять для правильности измерения и наоборот.

[ИСО/МЭК Руководство 99, определение 2.14]

3.1.67. истинно положительный (true positive): наблюдение, для которого предупреждение о событии сопровождается соответствующим гипогликемическим или гипергликемическим событием;

ГОСТ Р (проект, первая редакция)

Примечание - Уровень глюкозы, который определяет событие, должен определяться общепринятым методом, независимым от исследуемого устройства.

3.1.68 неопределенность измерения (uncertainty (of measurement)): неотрицательный параметр, характеризующий дисперсию значений величины, которые приписаны мезюранду, и основанный на использованной информации.

Примечание. Параметром может быть, например, стандартное отклонение (или заданное кратное ему) или полуширина интервала с заявленной вероятностью охвата.

[ИСО/МЭК Руководство 99, определение 2.26]

3.1.69. валидация (validation): подтверждение посредством предоставления объективных свидетельств того, что требования для конкретного предполагаемого использования или применения были выполнены

Примечание 1: Валидация также определяется как действие (или процесс) доказательства того, что используемая процедура, процесс, система, оборудование или метод работают, как ожидалось, и достигают намеченного результата;

Примечание 2: Компонентами валидации являются контроль качества, проверка квалификации, валидация компетентности сотрудников, калибровка приборов и корреляция с клиническими данными.

[ИСО/МЭК Руководство 99:2007, определение 2.45]

3.2. Сокращения

ARD	абсолютная относительная разница
CG-EGA	непрерывный анализ сетки ошибок глюкозы
НМГ	непрерывный мониторинг глюкозы
КВ	коэффициент вариации
иНМГ	интегрированный непрерывный монитор глюкозы
ИСЖ	интерстициальная жидкость
PARD	парная абсолютная относительная разница
КК	контроль качества
R-EGA	анализ сетки частоты ошибок
RoC	скорость изменения
SD	стандартное отклонение
SMBG	самоконтроль уровня глюкозы в крови
VIM	Vocabulaire International de Metrologie (Международный словарь метрологии - основные и общие понятия и связанные термины)

4 Установление прослеживаемости измерений

В настоящее время нет способа установить истинную прослеживаемость глюкозы в ИСЖ. НМГ измеряет уровень глюкозы в ИСЖ и использует алгоритмы для прогнозирования

уровня глюкозы в капиллярах или венах. Иногда, особенно в периоды быстрого изменения уровня глюкозы, может наблюдаться разница между уровнями глюкозы в капиллярной и венозной крови.

5 Представлений данных по точности точек изделий НМГ

Точность определяется как «близость совпадения между измеренным значением величины и истинным значением величины измеряемой величины». Это определение предполагает однократное измерение в дискретный момент времени. Таким образом, точечная точность представляет собой соответствие одного измерения по сравнению с истинным значением этого измерения во времени. Точность точки может быть дополнительно определена техническим соглашением, числовым соответствием результатов теста между непрерывным монитором и референтным методом глюкозы. В данном разделе описываются стандартные методы, которые можно использовать для анализа точности точек.

5.1 Процент совпадения

Анализ процентного совпадения выражает процент значений НМГ, попадающих в заданные пределы соответствующего референтного значения. Этот метод анализа сравнивает совпадение показания НМГ со значениями уровня глюкозы в крови, вычисляя процент показаний НМГ, которые находятся в пределах 15%, 20%, 30% и больше 40% от референтных значений. Сравнения при низких контрольных значениях обычно выражаются в виде разностей (с единицами концентрации), а не в процентах (без единиц). Исторически сложилось так, что границы между анализом расхождений в виде различий (для низких референтных значений) или процентных соотношений (для высоких референтных значений) устанавливаются регулирующими органами или производителями и обычно составляют от 70 до 100 мг/дл. Производители должны указать границу или контрольную точку для процентного содержания и мг/дл, сообщая о точности точек в маркировке НМГ.

Анализ процентного совпадения может отображаться как общее значение, включая все диапазоны уровня глюкозы и в течение продолжительности использования НМГ, но он также может быть разбит на определенные диапазоны уровня глюкозы или по времени, чтобы дифференцировать показатели в различных диапазонах и временных рамках (см. таблицу 1 Приложения). В таблице показаны проценты от общего числа показаний в пределах 15 мг/дл или 15 %, 20 мг/дл или 20 %, 30 мг/дл или 30 % или более 40 мг/дл или 40 %. Также показано типичное распределение парных точек в различных диапазонах концентрации глюкозы. Коэффициенты согласования для очень строгих граничных условий

ГОСТ Р

(проект, первая редакция)

(например, в пределах 5 мг/дл или 5% или в пределах 10 мг/дл или 10%) могут быть, но обычно не указываются. В этом примере система НМГ отображает значения глюкозы только между 40 и 400 мг/дл.

Данные, представленные в Таблице 1 Приложения, стратифицированы по диапазонам референтных значений (первая колонка). Также возможно представить данные о точности с диапазонами уровня глюкозы, стратифицированными по значениям НМГ. Может быть полезно представить распределение референтных результатов, когда результаты НМГ выходят за пределы динамического диапазона. Процент совпадения, представленный стратификациями на основе НМГ или референса, может отличаться, потому что маловероятно, что все совпадающие пары измерений НМГ-референса находятся в одних и тех же интервалах концентрации глюкозы. То есть распределение совпадающих пар в каждом интервале концентрации глюкозы в большинстве случаев различно, в зависимости от того, проводится ли стратификация по НМГ или эталонным значениям. По этой причине маркировка изделия НМГ может включать данные точности как НМГ, так и референса. Производители НМГ должны проконсультироваться с соответствующей регулирующей организацией о том, как представлять данные о точности НМГ в своей маркировке.

5.2 Представление результатов непрерывного мониторинга уровня глюкозы, которые выходят за пределы отображаемого диапазона

Системы НМГ часто ограничиваются физиологически значимыми уровнями глюкозы (например, от 40 до 400 мг/дл). Когда система НМГ определяет, что показания глюкозы ниже или выше диапазона отображения, она может отображать нечисловые значения, такие как «низкий» или «высокий». Поскольку система НМГ не отображает значения глюкозы за пределами указанного диапазона, сравнение с фактическими уровнями глюкозы в крови (определенными референсом) требует отдельного анализа, но должно быть включено в оценку эффективности.

Одним из методов оценки эффективности за пределами отображаемого диапазона является определение кумулятивных процентов, когда референтные значения меньше или больше некоторых уровней глюкозы. В примере данных (Таблица 2 Приложения), показано, что система НМГ отображает «низкий» уровень (15 случаев), 100% (15 из 15) контрольных значений ниже 80 мг/дл, а 93% (14 из 15) менее 60 мг/дл. Когда система НМГ показывает «высокий» уровень (40 случаев), 100 % (40 из 40) референтных значений превышают 240 мг/дл, а 100 % (40 из 40) превышают 280 мг/дл.

5.3 Совпадение с референтными методами

Оценка данных, указанная в Таблице 3 Приложения, показывает процент показаний НМГ, которые находились в а) том же диапазоне глюкозы, в диапазоне б) выше или в) ниже парных референсных показаний. Например, когда референтные показания находятся в пределах от 81 до 120 мг/дл, можно ожидать, что показания НМГ будут находиться в пределах от 81 до 120 мг/дл в 75% случаев. Процент значений для диапазона глюкозы, представленный стратификациями на основе НМГ или референса, может отличаться, потому что маловероятно, что все совпадающие пары эталонных измерений НМГ находятся в одних и тех же интервалах концентрации глюкозы. По этой причине маркировка изделий НМГ должна включать как НМГ-, так и референс- стратифицированные данные. Производители изделий НМГ должны проконсультироваться с соответствующей регулирующей организацией о том, как представлять данные о точности НМГ в своей маркировке.

5.4 Точность относительно референтных методов

5.4.1 Относительная разница и средняя относительная разница

Относительная разница оценивает точность между показаниями НМГ и референсным значением путем вычисления процентной разницы между показаниями НМГ и референсным значением относительно референсного значения. Например, если референтное значение равно 100 мг/дл, а показание НМГ равно 90 мг/дл, то сообщается о разнице -10% между показаниями НМГ и референсным значением. В приведенном выше примере показание НМГ меньше референсного значения, поэтому показание разницы в процентах отрицательное. Для показаний НМГ в диапазоне низкого уровня глюкозы (например, < 100 мг/дл) разница часто представляется в мг/дл, а не в процентах. Это соглашение было принято, чтобы избежать путаницы, потому что относительная разница имеет тенденцию становиться большой, когда знаменатель становится маленьким. Средняя относительная разница — это среднее значение всех положительных и отрицательных процентных различий между двумя изделиями; он указывает, выше или ниже показание НМГ в среднем относительно референсного значения.

5.4.2 Абсолютная относительная разница и средняя абсолютная относительная разница

Абсолютная относительная разница — еще один показатель, используемый для демонстрации точности НМГ. Абсолютная относительная разница описывает относительную разницу или «расстояние» между НМГ и референсными значениями относительно референсного значения, но не описывает направление смещения.

ГОСТ Р

(проект, первая редакция)

Средняя абсолютная относительная разница — это среднее «расстояние» (независимо от положительного или отрицательного) между показаниями НМГ и референсными значениями. Средняя абсолютная относительная разница широко используется производителями в качестве индекса производительности, потому что это простое число, которое легко вычислить. Однако средняя абсолютная относительная разница имеет некоторые важные ограничения. Это среднее значение всех парных эталонных измерений НМГ со всех датчиков, используемых в исследовании, у всех участников исследования, по всему диапазону измерений и на протяжении всего срока службы датчика. Использование средней абсолютной относительной разницы может маскировать распространенность и степень выбросов, которые могут возникать из-за неадекватного производственного контроля, изменчивости между пользователями (например, из-за реакции на инородное тело), неоптимальной работы сенсора в определенных диапазонах уровня глюкозы и несоответствий в точности во всем периоде износа сенсора (например, 1-й день работы).

5.4.3 Другие характеристики и анализ

5.4.3.1 Среднее против медианы

Хотя медиана абсолютной относительной разницы может быть полезной характеристикой, эти значения часто приводят к путанице. Аббревиатуры MRD и MARD следует использовать для обозначения только средней относительной разницы и средней абсолютной относительной разницы соответственно; среднее значение или медианная относительная разница или абсолютная относительная разница должны быть указаны, когда это требуется.

5.4.3.2 Стабильность сенсора и сегментация во времени

Эффективность НМГ изделия может изменяться в течение срока его использования. Исторически сложилось так, что точность системы НМГ, как правило, низкая в начале износа датчика (день 1). Из-за этой изменчивости следует характеризовать эффективность и сообщать о ней во времени, включая временные рамки с наихудшими показателями. Как минимум, о точности следует сообщать в начале, середине и конце срока службы, а в идеале — каждый день использования датчика.

5.4.3.3 Стабильность калибровки и сегментация между калибровками

Для систем НМГ, требующих калибровки, эффективность следует оценивать между калибровками. Рабочие характеристики изделия НМГ можно оценивать в правильно

разделенных сегментах в пределах рекомендуемой продолжительности калибровки (например, каждые два часа для датчика, требующего две калибровки в день). Об эффективности можно сообщать как процент совпадения, например, 20%/20 мг/дл, или как измерение точности, например, среднее абсолютная относительная разница.

В Таблице 4 Приложения показан типичный анализ точности, включая среднюю относительную разницу, медианную относительную разницу, среднюю абсолютную относительную разницу и медианную абсолютную относительную разницу. Показания НМГ показывает общую среднюю относительную разницу 2,4%, среднюю относительную разницу 2,0%, медианную абсолютную относительную разницу 9,0% и медианную абсолютную относительную разницу 7,0%. Средняя относительная разница показывает, что в половине случаев изделие НМГ показывает на 2,0% или меньше референсных значения, а медианная абсолютная относительная разница показывает, что среднее значение величины разницы между показаниями НМГ и референсными значениями глюкозы меньше больше или равно 7,0%.

5.5 Модифицированный график Бланда-Альтмана

Таблицы точности часто дополняются графическим представлением разницы в точках. Модифицированный график Бланда-Альтмана показывает разницу между каждым показанием НМГ и референсным значением по оси ординат и концентрацией эталонного значения по оси абсцисс. Границы ошибок, используемые для коэффициентов совпадения, такие как верхняя и нижняя границы, могут быть добавлены, чтобы помочь определить точки с плохой согласованностью. В некоторых случаях добавляется линия регрессии, чтобы обобщить погрешность как функцию концентрации. Модифицированные графики Бланда-Альтмана позволяют идентифицировать любую систематическую разницу между измерениями или возможные выбросы.

5.6 Характеристики для отдельных датчиков

Чтобы изучить неоднородность датчиков, можно использовать такие показатели точности, как средняя абсолютная относительная разница или средняя относительная разница. Данные могут быть представлены в виде частотной гистограммы, показывающей количество датчиков в различных диапазонах средней абсолютной относительной разницы в ходе исследования. Такое представление необходимо, чтобы идентифицировать выбросы.

5.6.1 Прецизионность как парная абсолютная относительная разница

Прецизионность системы НМГ может быть полезной характеристикой для оценки эффективности датчика. Прецизионность системы НМГ позволяет оценить, насколько одинаково функционируют две системы НМГ у одного и того же человека (точность датчика).

Данные для точного анализа генерируются путем одновременного ношения пациентом двух систем НМГ. Результаты часто сообщаются как PARD и KB.

5.6.2 Оценка клинического эффекта неточности непрерывного мониторинга глюкозы

Системы НМГ предоставляют дополнительные данные в отличие от глюкометров, такие как тенденции и исторические данные, наряду с точечным результатом глюкозы, что делает интерпретацию данных для принятия клинических решений более сложной, чем для данных глюкометров. Системы, разработанные для глюкометров, такие как таблица ошибок Кларка, таблица ошибок консенсуса и таблица ошибок наблюдения, могут быть адаптированы для использования НМГ для оценки клинического эффекта. Непрерывный анализ сетки ошибок глюкозы (CG-EGA) был разработан для оценки НМГ и включает как точечный анализ, так и анализ сетки ошибок частоты (R-EGA).

6 Точность тренда

6.1 Оценка точности тренда

Системы НМГ дают подробные временные ряды определений уровня глюкозы, обычно отображаемые через короткие интервалы времени (например, каждые пять минут). Таким образом, технология НМГ может предоставлять информацию в режиме реального времени не только о текущих уровнях глюкозы, но и о зависящих от времени характеристиках колебаний уровня глюкозы, в частности о краткосрочной скорости и направлении изменения уровня глюкозы (также известной как информация о тенденциях). Точные и надежные данные НМГ являются ключевым компонентом автоматизированных систем доставки инсулина; такие данные также способствуют своевременному и адекватному вмешательству для смягчения существующей или надвигающейся гипогликемии и гипергликемии.

Численно соответствие между измерениями датчиков НМГ и истинной динамикой лежащих в основе колебаний уровня глюкозы в крови отражается расстоянием между измеренными и референсными значениями и их колебаниями во времени; в первом приближении это согласие можно оценить по точечной точности (см. раздел 5) и «тренда точности» или согласию между производными по времени измерениями (значения НМГ) и референсом (истинная концентрация глюкоза). Производная истинной глюкозы аппроксимируется через заданные короткие интервалы времени Δt , указанные в протоколе тестирования (например, по частоте референсных измерений). Хотя доступно несколько методологий оценки, наиболее распространенной остается оценка $RoC = \Delta G / \Delta t$ для процесса

$G(t)$ на интервале времени Δt . Точно так же RoC измерений можно вычислить непосредственно из последовательных значений НМГ, ближайших ко времени референсных значений, разделенных на временной интервал между ними. Ни одна измерительная система не идеальна, и в случае НМГ шум датчика может повлиять на вычисление RoC, особенно при коротких интервалах измерения. Поэтому рекомендуется вычислять RoC НМГ для более чем двух последовательных значений.

Выбор количества измерений для включения зависит от метода, используемого для ограничения влияния шума НМГ на оценку RoC. Например, референтные измерения уровня глюкозы в крови обычно собираются в течение более длительных интервалов времени (например, каждые 15 минут) во время исследований клинической точности. Можно было вычислить наиболее подходящую линию наименьших квадратов для значений НМГ, лежащую между двумя референтными значениями, используемыми для истинного определения RoC глюкозы (см. рис. 1 Приложения). Результирующий коэффициент наклона (RoC_{cgm}) в синей пунктирной линии и формулу затем можно сравнить с референтной скоростью изменения (RoC_{ref}) в красном цвете. В качестве альтернативы, НМГ RoC можно вычислить по наклону двух измерений с отметками времени, ближайшими к времени сбора глюкозы крови (зеленая пунктирная линия и формула), но такое решение будет более чувствительным к высокочастотному шуму. Точность тренда также следует оценивать при различных RoC глюкозы и различных диапазонах (например, при гипогликемии, эугликемии и гипергликемии).

На рисунке 1 Приложения смещение составляет приблизительно 162 мг/дл. Хотя наклон или формула RoC не имеют смещения, как указано выше, уравнение, связывающее наклон с конкретным значением концентрации глюкозы, должно включать смещение. Формула НМГ выражает больше, чем просто наклон; он связывает наклон с абсолютным значением глюкозы, как показано на y оси.

6.2 Общие физиологические принципы: частота колебаний уровня глюкозы в крови

Нормальные колебания уровня глюкозы в крови физиологически ограничены по скорости. Оценка широкого диапазона показателей глюкозы и скорости изменения может быть достигнута в исследованиях, включающих значительное число пациентов с диабетом 1 типа. Кроме того, может оказаться необходимым активно манипулировать концентрацией глюкозы, давая пациентам продукты с высоким гликемическим индексом, изменяя дозу инсулина или вводя гипогликемические средства. Необходимо использовать соответствующие меры для обеспечения безопасности пациента.

Примечание Недавние данные свидетельствуют о том, что устойчивые колебания уровня глюкозы до ± 4 мг/дл в минуту в течение 15-минутного периода являются обоснованными (только 1% случаев может выйти за эти пределы) при сахарном диабете 1 типа, даже при воздействии инсулина и глюкозы.

проблемы. Кроме того, максимальное поглощение глюкозы при высокой инсулинизации может также указывать на то, что естественная постоянная времени колебания глюкозы составляет от 30 до 60 минут. точность вариабельности естественных кратковременных колебаний уровня глюкозы в крови. Эта предпосылка оправдывает рекомендуемый темп референтных показаний уровня глюкозы в крови во время проверки точности НМГ.

6.3 Представление результатов

Как и в случае с точечной точностью, существует два основных подхода к оценке эффективности оценки тренда НМГ. Первый является числовым, основанным на «расстояниях» между истинными значениями уровня глюкозы в крови и их оценками. Они не являются специфическими для оценок НМГ или RoC, а являются общим суммированием того, насколько близки оценки к референтным значениям. Например, средняя абсолютная разница и все линейные регрессии используют евклидово расстояние, тогда как модели логистической регрессии используют метод максимального правдоподобия. Второй подход основан на том, для чего нужны измерения; если они используются в клинических решениях, об изделии судят по клинической точности посылаемого им сообщения. В анализе сетки ошибок Кларка, сетке согласованных ошибок, CG-EGA и сетке ошибок наблюдения используются клинические подходы (см. разделы 6.4 и 6.5).

6.3.1 Оценка числового соответствия между показаниями датчика НМГ и истинной динамикой колебаний уровня глюкозы в крови

Рекомендуется общепринятое отображение точности. Например, среднее отклонение скорости и среднее абсолютное отклонение скорости, показанные ниже, можно использовать в качестве меры расстояния для определения близости между базовой скоростью колебаний уровня глюкозы в крови и скоростью, отображаемой НМГ. Среднее отклонение скорости и среднее абсолютное отклонение скорости аналогичны ошибке и абсолютной ошибке, статистическим инструментам, которые широко используются для оценки точности точек:

$$\text{Средняя отклонение скорости} = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RoC_{\text{НМГ}_i} - RoC_{\text{реф}_i})$$

$$\text{Среднее абсолютное отклонение скорости} = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} |RoC_{\text{НМГ}_i} - RoC_{\text{реф}_i}|,$$

в котором N пар референс/измерение датчика (и, следовательно, N-1 возможностей для вычисления RoC).

Должен быть представлен численный метод оценки согласованности, который суммирует данные по уровню глюкозы (аналогично анализу, выполняемому для точности

точек). Наконец, любая норма, основанная на абсолютных значениях (часто называемая нормой L_1), по своей природе преуменьшает значение редких больших ошибок, тогда как квадраты расстояний (нормы L_2) этого не делают.

6.3.2 Оценка клинического соответствия между показаниями НМГ и истинной динамикой скорости изменения уровня глюкозы

R-EGA является частью CG-EGA, которая была разработана для оценки клинической значимости соответствия между базовой скоростью колебаний уровня глюкозы в крови и скоростью, отображаемой НМГ. CG-EGA разработан для совместимости с традиционным анализом сетки ошибок Кларка, который широко используется для проверки клинической приемлемости глюкометров.

6.4 Матрица совпадений

Основным средством, с помощью которого можно судить о точности категориального тренда, является определение того, соответствует ли прогнозируемая категория (отображаемая) категории истинного тренда. Такая оценка обычно называется классификацией и приводит к определенному набору методов, обычно используемых в машинном обучении, в частности, к статистической классификации. В статистической классификации таблица матрицы совпадений (или матрицы ошибок) специально разработана для выделения согласованности (диагональных значений) и количества ошибочных классификаций по сравнению с истинным значением (см. таблицу 5 Приложения). Каждая строка матрицы представляет предсказанные интервалы, тогда как каждый столбец представляет истинные интервалы (или наоборот). Большие числа по диагонали указывают на точную классификацию, тогда как подсчеты вне диагонали являются ошибками. Для ситуаций, в которых интервалы являются порядковыми, а не номинальными, классы должны быть упорядочены соответствующим образом.

Сводная статистика для количественной оценки матриц известна с 1960-х годов. Наиболее распространенными статистиками являются каппа Коэна и тау Клецки или их производные. Сводные индексы могут быть получены из матрицы совпадений, таких как уровень согласия или уровень ошибок.

Например, уровень согласия (% пар на зеленой диагонали):

$$\text{Уровень согласия} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^p cm_{i,i} \times 100\%$$

ГОСТ Р

(проект, первая редакция)

Частота ошибок (% пар по диагонали):

$$\text{Частота ошибок} = 1 - \frac{1}{N} \sum_{i=1}^p cm_{i,i} \times 100\%$$

Частота ошибок j (% пар на j -й диагонали):

$$E_j = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{p-|j|} \text{diag}(CM_i - j)_i + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{p-|j|} \text{diag}(CM_{ij})_i \times 100\%$$

где ошибка $_j$ означает ошибку категории j , а $\text{diag}(CM_{i,j})$ — элементы j -й диагонали матрицы совпадения. Соответствующие цветовые коды: 0 = зеленый, 1 = желтый, 2 = оранжевый, 3 = красный и 4 = темно-бордовый, причем наибольшее число является наиболее несогласованным с точки зрения точности тренда, что может привести к наибольшим рискам для принятия решений. Для примера в Таблице 5 Приложения эти данные приводят к:

Уровень согласия = 72,3%, уровень ошибок = 27,7%

$E_1 = 25,71\%$, $E_2 = 1,93\%$, $E_3 = 0,07\%$, $E_4 = 0\%$

6.5 Клиническое значение точности тренда

Информация о тенденциях из систем НМГ в режиме реального времени обычно используется для принятия решений о лечении диабета, таких как время и количество углеводов или инсулина, которые необходимо принимать, чтобы избежать гипогликемии или гипергликемии. Таким образом, точность данных тренда в верхнем и нижнем диапазонах уровней глюкозы, а также в периоды быстрого RoC глюкозы при любой концентрации глюкозы более важна для принятия решений.

7 Пороговое оповещение и оценка аварийного сигнала

7.1 Общие положения

Время, когда НМГ выдает сигнал тревоги, относительно времени критического подъема референсного значения, должно быть указано. Таким образом, следует представить временной интервал, в течение которого НМГ оповещает пациента о состоянии. Примером является процент предупреждений, которые появляются в течение 15 минут после того, как НМГ должен предупредить. Можно использовать таблицу для представления процентного соответствия предупреждений НМГ референсу в пределах временных рамок, описанных

выше. Таблица с дополнительной оценкой может выглядеть как примеры в таблицах 6-7 Приложения, в которых обнаружение и подтверждение относятся к способности НМГ подтвердить гипогликемическое или гипергликемическое референсное событие с различными настройками порога оповещения.

Событие предупреждения о подтвержденном пороге определяется, как когда измерение НМГ (или прогнозируемое измерение НМГ) находится за пределами определенного заданного порога в течение 15 минут после того, как соответствующее референсное измерение также выходит за пределы выбранного порога. В отличие от этого, истинное пороговое событие предупреждения — это когда референсное измерение находится за пределами заданного порога предупреждения (гипергликемия или гипогликемия) в течение 15 минут после того, как соответствующее измерение НМГ также находится за пределами этого порога предупреждения.

7.2 Ситуации оповещения

В Таблице 8 Приложении и уравнения ниже показывают различные аварийные ситуации. Значения A, B, C и D, используемые для расчета частоты подтвержденных и пропущенных предупреждений, могут отличаться от значений, используемых для расчета частоты истинных и ложных обнаружений, поскольку временные окна для этих двух типов расчетов различны; временное окно подтвержденной или пропущенной пороговой частоты предупреждений основано на периоде времени до и после предупреждения НМГ, а временное окно истинной или ложной пороговой частоты предупреждений основано на периоде времени до и после подтвержденного референсного показания уровня глюкозы в крови. Эти два события обычно не происходят одновременно.

- Истинная частота предупреждений = $A / (A + C)$
- Частота ложных срабатываний = $C / (A + C)$
- Правильная скорость обнаружения = $A / (A + B)$
- Коэффициент пропущенного обнаружения = $B / (A + B)$

7.3 Предупреждения пользователя и протоколы тестирования предупредительных предупреждений

Протоколы для оценки эффективности пользовательских предупреждений, предупредительных предупреждений и сигналов тревоги должны быть специфичными для изделия. Концепция оценки оповещений может быть применена и к аварийным сигналам.

7.3.1 Протокол тестирования предупреждений пользователя

Протокол испытаний должен быть специфичным для изделия, заявленных требований и изучаемых характеристик НМГ. Для всех протоколов испытаний необходимо учитывать следующие моменты:

- Временной горизонт, в пределах которого оцениваются оповещения НМГ и референтные события уровня глюкозы в крови для расчета эффективности оповещения (например, 15 или 30 минут).
- Референтные значения следует получать с интервалом не более 15 минут.
- Точки данных должны быть получены при гипогликемии (<3,9 ммоль/л [<70 мг/дл]), эугликемии (от 3,9 ммоль/л до 10 ммоль/л [от 70 мг/дл до 180 мг/дл]) и гипергликемии (> 10 ммоль/л [> 180 мг/дл]), при условии, что заявлено, что изделие работает в каждом из этих диапазонов.
- Протокол может включать период, в течение которого пороги оповещения корректируются в соответствии с предписанными алгоритмами или процедурами, но в той части протокола, когда оцениваются данные об эффективности изделия у, не должно производиться никаких дополнительных корректировок.
- Дополнительные данные могут потребоваться для поддержки конкретных клинических заявлений (например, как результаты используются для помощи в лечении диабета).

7.3.2 Прогнозирующие оповещения

Прогнозная оценки предупреждений для НМГ может быть представлена как:

- Истинная прогнозируемая частота оповещения о гипогликемии — показатель того, как часто изделие НМГ предсказывало, что уровень глюкозы в крови пользователя будет ниже нижнего порога, а уровень глюкозы в крови пользователя действительно был ниже этого нижнего порога в течение заранее определенных временных рамок.
- Истинная прогнозируемая частота оповещения о гипергликемии показатель того, как часто НМГ предсказывал, что уровень глюкозы в крови пользователя превысит верхний порог, и уровень глюкозы в крови пользователя действительно был выше этого высокого порога в течение заранее определенных временных рамок.

Эти два метода оценки эффективности прогнозирования обычно используются вместе с эффективностью оповещения о пороговых значениях и могут считаться информационными. Строгая оценка точности прогностических предупреждений может быть затруднена, потому что, если прогнозируется низкая или высокая концентрация глюкозы, у пользователя, вероятно, возникнет соблазн вмешаться, чтобы предотвратить это, поэтому точность прогноза не всегда может быть определена. Любой протокол оценки должен включать планы действий в этой ситуации.

8 Стабильность и надежность системы НМГ

8.1 Функция датчика непрерывного мониторинга уровня глюкозы in vivo

После размещения под кожей пользователя датчик НМГ подвергается процессу уравнивания, при котором мембрана датчика гидратируется за счет поглощения ИСЖ. Кроме того, для электрохимических НМГ систем сенсорные электроды также должны пройти электрохимическую стабилизацию после развертывания. Нестабильность датчика НМГ in vivo можно определить как любой фактор, вызывающий изменение функциональных возможностей датчика после его калибровки.

8.1.1 Изменение реакции сенсора на определенную концентрацию глюкозы

Изменения реакции датчика на глюкозу или фоновый сигнал между калибровками могут привести к неточностям в отображаемых данных. Существует множество причин такого изменения реакции датчика, связанного с сенсорной системой НМГ, включая биообращение сенсора, нестабильность электроники сенсорной системы и изменения целостности или функциональности сенсорной мембраны.

8.1.2 Непоследовательность в сообщаемых значениях глюкозы сенсора

Ожидается, что сенсорная система НМГ предоставит пользователю непрерывный ряд измеренных значений уровня глюкозы, полученных с интервалом в несколько минут. Проявление этой проблемы заключается в том, что непрерывный поток измеренных значений глюкозы прерывается, о чем свидетельствует отсутствие одного или нескольких значений глюкозы. Эта временная неисправность может быть вызвана сбоем беспроводной связи, шумом датчика или артефактами сигнала датчика, такими как временная неисправность компонента системы датчика НМГ, который идентифицируется алгоритмом и не отображается пациенту. Например, отсутствие значений уровня глюкозы может быть вызвано физическим давлением, приложенным к датчику пользователем (например, сном на датчике).

8.1.3 Преждевременная потеря функциональности сенсора

Сенсорная система НМГ маркируется периодом времени использования in vivo. Крайним проявлением нестабильности сенсора является полная и необратимая потеря функциональности. В таком случае датчик НМГ может столкнуться с полным отказом системы или обнаружить нестабильность сигнала и предотвратить отображение информации о глюкозе до окончания указанного на этикетке срока службы сенсорной системы НМГ in vivo. Есть множество возможных причин преждевременной потери функциональности сенсора, в том числе сбой питания батареи или неисправность электронного компонента сенсорной системы. Алгоритм может определить, являются ли данные датчика физиологически

ГОСТ Р

(проект, первая редакция)

возможными и вероятными, на основе предыдущих отклонений уровня глюкозы и физиологии человека. Изготовитель должен рассмотреть возможность утаивания данных, которые считаются неточными, и уведомить об этом конечного пользователя. Например, НМГ не предоставляет конечному пользователю значение уровня глюкозы в реальном времени или стрелку RoC для обозначения направления и скорости изменения, если данные датчика определяются алгоритмом как физиологически невозможные на основе модели физиологии человека, предыдущие данные о тенденциях уровня глюкозы, данные об активности и фармакодинамические данные инсулина. НМГ предупреждает конечного пользователя о необходимости контролировать уровень глюкозы с помощью альтернативного метода.

8.1.4 Использование датчиков не по назначению

Сенсорная система НМГ должна иметь указанный срок службы, и эффективность системы должна быть продемонстрирована в течение всего срока службы сенсора. Система НМГ не должна допускать использования датчика по истечении указанного срока службы. Если систему можно использовать не по назначению, необходимо продемонстрировать работоспособность датчика в течение предполагаемого срока службы. Эффект использования НМГ за пределами его предполагаемого использования должен быть четко сообщен.

8.2 Клинические испытания сенсора НМГ

Датчик НМГ следует испытать в предполагаемом(ых) месте(ах) в предполагаемой группе(ах) для определения безопасности и эффективности методов и алгоритмов обработки сигнала, которые помогают отличить специфический для глюкозы сигнал и шумовой сигнал от комбинированного сигнала. Производителям следует рассмотреть возможность тестирования работы датчиков в клинических условиях с широким диапазоном значений уровня глюкозы при моделировании реальных условий, которые приводят к широкому диапазону значений шума. Изготовители должны оценивать стабильность калибровки и стабильность датчика, включая надежность, в течение всего периода предполагаемого износа и должны предоставить план оценки отсутствующих данных.

8.3 Стабильность при хранении *in vitro* или *in vivo*

Изготовители должны указывать верхний предел интервала времени, в течение которого могут быть обеспечены эксплуатационные характеристики материала, хранящегося в заданных условиях хранения. В идеале стабильность следует устанавливать с помощью исследования срока годности в реальном времени. В качестве альтернативы для

прогнозирования стабильности в реальном времени можно использовать ускоренные исследования стабильности, предпочтительно с последующим исследованием стабильности в реальном времени для подтверждения. Во время исследования стабильности в реальном времени датчики следует хранить при экстремальных условиях окружающей среды (например, температуре, влажности), указанных в условиях хранения, указанных на этикетке. Датчик следует оценивать в определенные моменты времени в течение целевого срока годности. Ускоренные исследования стабильности можно использовать для прогнозирования срока годности при рекомендованных условиях хранения при отсутствии достаточных данных в режиме реального времени. В этих исследованиях датчики подвергаются воздействию повышенной температуры и/или влажности. Прогнозирование срока годности сенсора в режиме реального времени должно основываться на предыдущем опыте использования аналогичных продуктов или с использованием уравнения Аррениуса или других моделей, учитывающих кинетику деградацию как ферментов, так и химических компонентов сенсора. Для определения срока годности необходимо оценить как минимум три партии датчиков. Как правило, стабильность оценивают в лабораторных условиях, которые коррелируют с данными *in vivo*. Методология оценки эффективности и количество датчиков, необходимых для каждой контрольной точки, должны быть задокументированы в плане исследования и должным образом обоснованы.

8.4 Надежность

Следует оценивать характеристики изделий НМГ между калибровками (если применимо) и в течение срока службы датчика. Также следует оценить способность изделия давать результаты измерения уровня глюкозы в течение всего срока его использования.

8.4.1 Стабильность калибровки

Для систем НМГ с пользовательской калибровкой соответствие между НМГ и референсными измерениями должно оцениваться между двумя калибровками. Продолжительность времени (X_i) между двумя последовательными минимально необходимыми калибровками делится на четыре или более равных временных окна для представления данных. Пример представления данных для демонстрации стабильности калибровки показан в Таблице 9 Приложения.

8.4.2 Срок службы датчика

Должна быть указана процентная доля датчиков, предоставивших результаты измерения уровня глюкозы за каждый день клинического исследования в течение указанного срока службы. Должен также быть представлен процент датчиков, вышедших из строя преждевременно. Все данные от преждевременно отказавших датчиков должны сообщаться.

ГОСТ Р

(проект, первая редакция)

Следует сообщать обо всех датчиках, которые не смогли сгенерировать данные из-за режимов отказа, которые, как ожидается, появятся в производственной среде.

8.4.3 Стабильность датчика в течение срока службы

Характеристики датчика НМГ могут меняться в зависимости от срока его использования. Исторически сложилось так, что точность НМГ обычно низкая в начале использования сенсора (день 1). Из-за этой изменчивости важно характеризовать и сообщать об эффективности с течением времени, включая периоды с наихудшими показателями. Следует оценить соответствие между НМГ и референсными измерениями в течение срока службы датчика. В зависимости от используемой системы отсчета определение согласованности может быть достигнуто путем разделения срока службы датчика на три или более сегментов или на фиксированные дни использования датчика. Как минимум, следует сообщать о точности в начале, середине и конце срока службы. Пример представления данных для демонстрации стабильности сенсора в течение срока службы сенсора показан в Таблице 10 Приложения.

8.4.4 Время задержки

НМГ измеряет уровень глюкозы в ИСЖ, поэтому обнаружение НМГ изменений концентрации глюкозы в крови часто задерживается. Время запаздывания НМГ — это интервал, необходимый для того, чтобы изменение концентрации глюкозы в крови вызвало изменение измеренного показания глюкозы НМГ в ИСЖ. Существует три основных источника отставания:

- Время транспорта глюкозы из венозной или капиллярной крови в среду, отобраемую датчиком (например, ИСЖ), которое отражает разницу в концентрации глюкозы между кровью и ИСЖ.

- Время отклика датчика: Как и в случае с другими аналитическими методами, датчику НМГ может потребоваться время (от секунд до минут), чтобы обнаружить изменения концентрации глюкозы ИСЖ. Время отклика системы НМГ зависит от таких факторов, как принцип работы и конструкция датчика.

- Задержка обработки: все системы НМГ имеют алгоритмы обработки сигналов для фильтрации случайного шума, чтобы обеспечить более плавные и надежные показания уровня глюкозы. В зависимости от алгоритма, запрограммированного в датчике, текущее отображаемое значение уровня глюкозы может быть (взвешенным) средним значением за период предыдущих измерений. Такое усреднение сигнала (или фильтрация) может задержать распознавание тренда уровня глюкозы.

8.4.5 Доступность данных

Системы НМГ предназначены для предоставления результатов измерения уровня глюкозы с регулярной периодичностью или по запросу. Однако по ряду причин система может не считывать уровень глюкозы. Доступность показаний глюкозы следует оценивать путем сравнения процента доступных показаний глюкозы с ожидаемыми показаниями глюкозы.

8.5 Интерферирующие вещества

8.5.1 Интерференты

Любое химическое вещество, которое вызывает ложный сигнала датчика глюкозы, является интерферирующим веществом, обычно называемым интерферентом. Потенциально интерферирующие веществ могут быть эндогенного или экзогенного происхождения. Эндогенный интерферент – это физиологически встречающееся вещество, которое мешает анализу и измерению другого вещества. Экзогенный интерферент — это вещество, происходящее извне (например, лекарство или его метаболиты, пищевое вещество), которое мешает анализу и измерению другого вещества.

8.5.2 Тестирование потенциально интерферирующих веществ

Химические вещества, которые необходимо оценить на предмет потенциального вмешательства, следует рассматривать на основе технологии измерения. Например, для технологии электрохимических измерений производители должны оценивать влияние обычных электрохимически окисляемых соединений, таких как ацетаминофен, аспирин, ибупрофен, мочевая кислота и витамин С (аскорбиновая кислота), на точность датчика. Для изделий, использующих технологию фотометрических измерений, следует оценивать химические вещества, обладающие оптической активностью на длине волны измерения или вблизи нее, в дополнение к другим обычным окислителям.

Как правило, интерференционные испытания проводятся в лабораторных условиях. Парный метод следует использовать для начального скрининга при тестовой концентрации, равной или превышающей максимальную терапевтическую концентрацию. Можно использовать традиционные источники информации для определения тестовых концентраций этих соединений для первоначального скрининга потенциально интерферирующих веществ. Кроме того, опубликованные рекомендации могут использоваться для выбора соединений и тестовых уровней, подходящих для устройства на основе используемой технологии измерения. Концентрация всех испытываемых соединений в ИСЖ неизвестна.

Если наблюдается интерференция, следует определить реакцию на дозу, чтобы определить концентрацию, при которой не наблюдается клинически значимой интерференции. Если концентрация ниже терапевтического уровня, производитель должен

ГОСТ Р

(проект, первая редакция)

предусмотреть адекватные меры для снижения риска воздействия этих мешающих веществ на пользователей. Если лабораторные методы не могут быть установлены, для оценки интерференции могут быть проведены клинические исследования, в которых пациентам получают максимальную терапевтическую дозу. Изготовитель может также представить данные клинических исследований, чтобы продемонстрировать, что максимально возможная доза не влияет на точность датчика, если при лабораторных испытаниях выявлены интерференция.

8.5.3 Заявление об интерферирующих веществах в маркировке продукции

Любое проверенное соединение, которое, как установлено, влияет на точность датчика, должно быть указано в маркировке изделия.

9 Клинические исследования

Точность системы НМГ следует оценивать путем сравнения измерений глюкозы сенсором с референтным методом. Все клинические оценки должны проводиться в соответствии с применимыми нормативными требованиями и должны быть направлены на защиту прав, безопасность и благополучие участников исследования.

9.1 Референтный метод измерения уровня глюкозы

Поскольку измерения НМГ, полученные с помощью ИСЖ, используются для получения информации о гликемическом статусе и вариабельности, которые исторически отслеживаются по результатам капиллярной цельной крови или капиллярной плазмы, для производителя важно предоставить прямое сравнение с этими историческими показателями при клинической оценке и инструкции по использованию документации. Неопределенность измерения референтного метода должна быть известна и должна быть как можно меньше. Применение стандартных процедур контроля качества обеспечивает точность результатов, полученных референтным методом. Методы, используемые для измерения уровня глюкозы в медицинских лабораториях, предпочтительнее, чем глюкометры, поскольку они обычно более точны и обеспечивают простоту повторного получения образца. Однако глюкометры более удобны для измерения в одиночных точках как в клинике, так и в домашних условиях. При выборе эталонного метода следует учитывать следующие факторы:

- НМГ измеряет уровень глюкозы в ИСЖ и использует алгоритмы для прогнозирования уровня глюкозы в плазме.
- Системы НМГ, требующие калибровки, обычно используют значения глюкозы, полученные из капиллярной крови. Такие системы должны быть откалиброваны в клинических исследованиях так же, как и в реальной жизни.

- В некоторых ситуациях может быть разница между ИСЖ и концентрациями глюкозы в крови, когда концентрация глюкозы в крови быстро меняется, например, после приема еды. Большинство систем НМГ предохраняют от калибровки изделия в такие периоды. Однако оценка точности НМГ в периоды быстрого RoC важна, когда оценивается точность тренда и предоставляется информация о времени запаздывания.

При оценке точности результаты системы НМГ часто сравнивают с результатами образцов венозной плазмы или капиллярной крови. Регулирующие органы могут потребовать сравнения с более точными методами измерения уровня глюкозы (например, точным анализатор глюкозы), чем с глюкометром, и эти более точные методы обычно требуют плазмы, а не цельной крови. Кроме того, трудно получить образцы капиллярной крови достаточного объема для непосредственного тестирования или центрифугирования для получения плазмы, а процесс отбора образцов является обременительным для пациента. Трудно использовать капиллярные образцы, когда сравнительные измерения происходят с высокой частотой (например, каждые 15 минут во время динамики глюкозы), но такое тестирование становится более осуществимым при меньшей частоте (например, несколько раз в день). Артериализация может приближать значения венозной глюкозы к значениям капиллярной глюкозы в динамических условиях, и это было показано в нескольких опубликованных исследованиях эталонного метода.

Для оценки точности важно указать метод отбора проб и используемое референсное измерение, а также использовать лабораторный метод измерения глюкозы, который является точным и прослеживаемым до первичного стандарта (например, международно признанного), референсного материала и/или метода (как определяется VIM). Изделие должно подвергаться клинической оценке в течение всего времени активного измерения уровня глюкозы. Если измерение предназначено для отображения в реальном времени, измерение в реальном времени следует использовать для оценки эффективности. Если система отображает только ретроспективные данные, эти данные можно использовать для оценки производительности.

9.2 Минимальная точность системы

Минимальные требования к точности системы для датчика не будут определены в этом стандарте, поскольку технология датчиков продолжает совершенствоваться с точки зрения как конструкции, так и алгоритмов обработки данных. Регуляторные организации, одобряющие конкретный продукт, могут учитывать предполагаемое использование устройства и зрелость технологии при определении адекватности характеристик точности системы для разрешения на продажу.

9.3 Проект программы исследования

ГОСТ Р

(проект, первая редакция)

Клиническую точность следует оценивать с помощью выбора различных партий датчиков, адекватно представляющих различные условия производства. Обычно рекомендуется использовать для клинического исследования не менее трех уникальных партий сенсоров. Исследование должно быть разработано для оценки факторов, влияющих на неточность, таких как погрешность измерения (систематическая ошибка) и nepřезиционность измерения (случайная ошибка), с которыми обычно сталкиваются предполагаемые пользователи.

Протокол должен определять конечную точку исследования, а также размер выборки и исследуемую популяцию.

9.3.1 Конечные точки исследования

В программе должна быть четко указана конечная точка исследования. Клинически продемонстрированные конечные точки, как минимум, должны отражать заявленные характеристики эффективности и, как правило, включать точность и безопасность, связанную с устройством.

9.3.2 Размер выборки

Расчет размера выборки должен поддерживать первичную конечную точку. Если оценивается несколько первичных конечных точек, исследование должно быть направлено на поддержку каждой отдельной первичной конечной точки. Хотя могут быть дополнительные вторичные конечные точки, полученные в результате исследования, само исследование может или не может быть направлено на поддержку этих конечных точек.

Примечание 1 - Исторически сложилось так, что эффективность систем НМГ у детей обычно хуже, чем у взрослых. Поэтому исследования точности НМГ для детей и взрослых следует оценивать отдельно.

Примечание 2 - Поскольку показатели НМГ также могут различаться в зависимости от анатомических областей, если исследование включает более одного места применения датчика, размер выборки должен быть достаточным, чтобы показать достоверность данных для каждого участка в отдельности.

9.3.3 Популяция пациентов

Популяция пациентов должна быть выбрана из группы предполагаемого использования датчика и адекватно представлять демографические характеристики с точки зрения возраста, пола и индекса массы тела. Население, предназначенное для использования, может включать взрослых и детей. Особое внимание следует уделить при включении уязвимых групп населения, таких как дети младшего возраста, в клинические сеансы (например, минимальный объем забора крови, отсутствие гипогликемических или гипергликемических тестов). Например, глюкометры можно использовать в качестве

эталонного метода вместо точного анализа глюкозы у очень маленьких детей (т.е. в возрасте до шести лет). Кроме того, если у участников исследования предпуберткового возраста используется забор венозной крови, количество амбулаторных сессий в этой популяции может быть уменьшено, чтобы избежать чрезмерного забора крови (размер образца должен быть соответственно увеличен, чтобы учесть меньшее количество амбулаторных сессий). Любое исключение из-за лекарств или медицинских или физиологических условий должно быть четко указано. Вероятность охвата диапазона концентрации глюкозы в системе выше у пациентов, использующих инсулин. Поэтому рекомендуется, чтобы такие пациенты представляли основную популяцию для оценки точности. Могут быть включены дополнительные пациенты, которые не используют инсулин, в зависимости от целевого населения.

9.4 Процедура оценки

9.4.1 Применение датчика

Датчик должен быть вставлен предполагаемым пользователем. Если предполагается, что датчик должен применяться медицинским работником, датчик должен устанавливаться обученным персоналом. Если датчик предназначен для использования пациентом, он должен устанавливаться пациентом без помощи персонала. Инструкции, предоставляемые пациенту или сотруднику исследования по подготовке и применению датчика, должны ограничиваться маркировкой продукта и любыми предварительно определенными учебными материалами, если это необходимо.

9.4.2 Калибровка датчика

Если датчик требует калибровки, требования к калибровке, представленные в протоколе, должны соответствовать спецификациям продукта, описанным в маркировке продукта. Например, если для калибровки требуется тестирование капиллярной крови с использованием глюкометра, датчик следует откалибровать соответствующим образом. Измерения и калибровки глюкометра должны выполняться пользователем. Частота калибровки должна быть не более указанной в маркировке изделия, а фактическая следует сообщать о частоте калибровки системы.

Примечание - Если системе НМГ требуются дополнительные калибровки, определенные заранее заданным алгоритмом, эти калибровки следует задокументировать. Система мониторинга уровня глюкозы в крови и партия тест-полосок должны быть задокументированы.

9.4.3 Оценка точности

ГОСТ Р

(проект, первая редакция)

Методология исследования точности зависит от метода сравнения глюкозы, выбранного для оценки. Точные анализаторы глюкозы, использующие венозную кровь, плазму или капиллярную кровь, обычно предпочтительны для получения измерений референсных значений. Таким образом, оценка точности для систем НМГ обычно проводится в клинике, когда образцы крови берутся из венопункции и измеряются точным анализатором глюкозы через заранее определенные интервалы времени. Использование образцов капиллярной крови, измеренных с помощью глюкометра, допустимо только в определенных ситуациях (например, у очень маленьких детей, у которых объем забора крови представляет потенциальную угрозу безопасности из-за низкой массы тела). При использовании глюкометра в качестве референсного метода в таких ситуациях показатели точности могут сильно различаться в зависимости от коммерческих систем мониторинга уровня глюкозы в крови. Для систем НМГ, требующих калибровки глюкометра, точность используемого глюкометра влияет на калибровку.

9.4.3.1 Оценка точности в клинике

Для оценки точности системы НМГ в диапазоне уровней глюкозы и точности тренда при различных скоростях изменения могут потребоваться клинические исследования точности. Эти оценки должны выполняться в разное время в течение периода предполагаемого использования датчика, чтобы продемонстрировать стабильность точности и точность тренда датчика за этот период. Для клинических исследований точности референсный образец берется через равные промежутки времени у каждого пациента и тестируется с помощью точного референсного метода, например, лабораторного анализатора глюкозы. Для определения точности тренда рекомендуется, чтобы референсные измерения выполнялись не реже одного раза в 15 минут и были как можно ближе по времени к соответствующим измерениям НМГ.

Примечание: Клинические исследования должны проводиться под наблюдением медицинского работника.

9.4.3.2 Интервал измерения уровня глюкозы

Концентрации глюкозы должны охватывать интервал измерения системы. Поскольку тестирование образцов ИСЖ *in vitro* невозможно, необходимо попытаться получить немодифицированные образцы, которые можно анализировать на точном анализаторе глюкозы. Распределение точек должно быть задано интервалом измерения НМГ. Точки референсного метода должны достигать статистически релевантного набора выборок в каждом из гликемических состояний (т.е. гипогликемии, эугликемии и гипергликемии), а также

при стратификации в таблицах согласия и совпадения (см. разделы 5 и 6), составляющих как минимум 8% всех эталонных результатов < 80 мг/дл и 5 % результатов > 300 мг/дл. Интервал измерения оцениваемого датчика может потребовать корректировки распределения например , ограничение диапазона измерения датчика до того, что подтверждается данными клинических исследований). Для достижения интервала измерения уровня глюкозы и скорости изменения можно использовать несколько подходов:

- Включение пациентов с различными уровнями гликемического контроля может быть облегчено путем отбора пациентов на основе распределения уровней гемоглобина А1с.
- Пациенты могут пройти провокацию инсулином для снижения уровня глюкозы или провокацию глюкозой для повышения уровня глюкозы. Следует позаботиться о том, чтобы целевые уровни глюкозы и время, проведенное на целевом уровне во время провокации, были безопасными для участников исследования.

Примечание При выполнении манипуляции с глюкозой должен присутствовать медицинский работник.

9.4.3.2.1 Продолжительность клинического исследования

Продолжительность и частота тестирования должны основываться на том, достаточно ли данных для демонстрации эффективности системы. Например, система НМГ, предназначенная для семидневного ношения, должна оцениваться в начале, середине и конце периода ношения. Для систем НМГ, предназначенных для более длительного ношения, могут потребоваться дополнительные сеансы в клинике. Продолжительность сеанса в клинике обычно составляет не менее восьми часов для небеременных здоровых взрослых пациентов, чтобы справиться с запланированной гипогликемической или гипергликемической нагрузкой. Для других пациентов продолжительность стационарного исследования должна основываться на состоянии их здоровья. Рекомендуется, чтобы сеансы в клинике для каждого дня ношения сенсора проводились поэтапно, чтобы охватить работу сенсора как в дневное, так и в ночное время, особенно в начале периода ношения сенсора, когда изменчивость характеристик сенсора обычно наибольшая.

Примечание 1 - Дополнительные сеансы в клинике или альтернативные продолжительности сеансов в клинике могут использоваться для получения необходимого количества парных датчиков и эталонных значений.

Примечание 2 Для обеспечения безопасности пациента у небеременного взрослого количество крови, которое может быть взято для исследования, не должно превышать 5 мл/кг в течение любых 24 часов или 7 мл/кг в течение любого восьминедельного периода. Для беременных или педиатрических пациентов количество, взятое не может превышать меньшее из 50 мл или 3 мл/кг в восьминедельный период. Клинические исследования следует проводить в течение всего предполагаемого срока использования сенсора, в идеале с одинаковым представлением всех периодов использования, но, по крайней мере, охватывая начало, середину и конец использования.

9.4.3.2.2. Референсное измерение

Референсные измерения должны выполняться обученным оператором с использованием утвержденной регулируемыми органами измерительной системы. Предпочтительно, чтобы референсные измерения проводились в двух повторностях, чтобы гарантировать качество референсных значений. Подходящие референсные методы описаны в подразделе 9.1.

9.4.3.3 Оценка точности в домашних условиях

Хотя оценка точности в домашних условиях с использованием глюкометров в качестве референсного метода обычно не используется для поддержки принятия нормативных решений, она может предоставить полезную информацию, дополняющую данные о точности в клинике. Например, полностью имплантируемое устройство НМГ может иметь гораздо более длительный срок службы (например, несколько месяцев), чем чрескожные системы НМГ игольчатого типа. Нецелесообразно, чтобы исследуемые пациенты участвовали в сеансах точности в клинике, даже еженедельно, чтобы охватить весь срок использования датчика. В этом случае домашние данные SMBG, если они собраны должным образом, могут предоставить дополнительную информацию о производительности устройства через более частые промежутки времени.

9.4.4 Оценка прецизионности

Для оценки непрецизионности измерения может потребоваться более одного датчика на пациента. Межсенсорная прецизионность определяется путем сравнения результатов двух или более сенсоров, надетых одновременно. Для оценки прецизионности рекомендуется использовать как минимум два датчика. Для датчиков с несколькими местами установки прецизионность в каждом месте следует оценивать отдельно. Поскольку эффективность датчика может варьироваться в зависимости от дня, расчет прецизионности должен быть ограничен перекрывающимся периодом времени двух датчиков.

9.4.5 Оценка безопасности

Документ с указаниями по применению для системы НМГ должен включать сведения, предупреждающие пользователя о том, что общие риски безопасности системы не оцениваются, когда система используется вне условий, описанных в заявлении о предполагаемом использовании. Примеры могут включать повторную активацию датчика, а также возрастные демографические данные, которые не указаны в показаниях к применению.

Для оценки безопасности системы НМГ необходимо следовать формальному процессу оценки рисков, который включает анализ рисков, оценку рисков, контроль рисков, а также производственную и послепроизводственную информацию, которая позволит выявить риски безопасности на основе конструкции системы НМГ и показаний к использованию. Для чрескожной системы НМГ типичные испытания безопасности включают оценку безопасности как *in vitro*, так и *in vivo*.

in vitro оценка должна включать:

- Биосовместимость
- Стерильность
- Стерильность упаковки
- Электробезопасность
- Тестирование ПО
- Кибербезопасность (см. раздел 11)

in vivo оценка должны выявлять возможные побочные эффекты изделия, такие как:

- Местная инфекция
- Воспаление
- Боль или дискомфорт
- Кровотечение в месте введения сенсора глюкозы
- Синяки
- Зуд
- Рубцевание или обесцвечивание кожи Гематома
- Раздражение ленты
- Датчик или перелом иглы во время введения

9.4.6 Недостатки НМГ

Все недостатки изделия, включая сбои в работе и ошибки использования, должны быть задокументированы, и должно быть определено, могли ли эти недостатки привести к серьезным неблагоприятным последствиям. Кроме того, любое раннее удаление датчика пациентом или исследовательским персоналом, а также причины (причины) удаления должны быть задокументированы.

9.5 Валидация эксплуатационной пригодности

Следует проводить исследования человеческого фактора, чтобы предоставить доказательства того, что разработанная система НМГ может безопасно и эффективно использоваться предполагаемыми пользователями в ожидаемых условиях использования. Опасности, связанные с использованием, могут возникать из-за аспектов дизайна

ГОСТ Р

(проект, первая редакция)

пользовательского интерфейса, из-за которых пользователь не может адекватно или правильно воспринимать, читать, интерпретировать, понимать или действовать в соответствии с информацией, поступающей от изделия. Опасности, связанные с использованием, могут возникнуть, даже если НМГ работает в соответствии со спецификациями. Такие опасности, как правило, не связаны с конкретными отказами из-за неисправных механических, электрических или программных компонентов, о которых было известно заранее или которые разумно предполагались. Чтобы понять эти опасности, связанные с использованием системы НМГ, необходимо иметь точное и полное представление о том, как будет использоваться НМГ и как пользовательский интерфейс обеспечивает безопасное использование. Оценки рисков, связанных с использованием, основываются на аналитических и эмпирических методах человеческого фактора, включая формирующие исследования. Любые проблемы, обнаруженные во время разработки, должны быть исправлены и переоценены соответствующим образом.

Проверка дизайна системы НМГ должна включать человеческий фактор и/или проверку удобства использования. Эта оценка должна быть сосредоточена на выявленных опасностях, связанных с использованием, и на оценке пользовательских интерфейсов, таких как дисплеи, оповещения или сигналы тревоги, инструкции по использованию и упаковка, чтобы продемонстрировать, что устройство безопасно и эффективно для предполагаемых пользователей, использования и условий использования в реальных или смоделированных условиях. валидации человеческого фактора должна включать предполагаемую группу пользователей. Эта деятельность по валидации должна включать тестирование основных задач для успешного использования системы и критических задач безопасности, связанных с опасностями, связанными с использованием, которые могут иметь негативные клинические последствия. Любые ошибки или проблемы использования должны быть проанализированы и представлены в отчете. Должен быть представлен любой остаточный риск, который не может быть устранен или уменьшен в большей степени, и общая выгода от использования системы должна быть оценена по сравнению с остаточными рисками.

10 Калибровка системы непрерывного мониторинга уровня глюкозы

Калибровка системы НМГ необходима для преобразования концентрации глюкозы ИСЖ в концентрацию глюкозы в крови. Калибровка во время использования обычно включает предоставление системе референсного значения, которое используется для минимизации разницы между референсным и НМГ измерениями уровня глюкозы. Этикетка изделия и инструкции по применению должны содержать достаточную информацию, чтобы

пользователь мог надлежащим образом откалибровать датчик. Эта информация обычно включает метод калибровки, обстоятельства, при которых калибровка необходима, приемлемые образцы и приемлемые системы измерения уровня глюкозы в крови для калибровки системы НМГ. Методологии калибровки для систем НМГ обычно основаны на заводской калибровке или обновлениях калибровки пользователем или на их комбинации.

10.1 Заводская калибровка

Некоторые системы НМГ калибруются производителем на заводе. Пользователь может ввести информацию о заводской калибровке во время активации датчика (например путем сканирования или ввода кода датчика). Некоторые системы НМГ с заводской калибровкой позволяют пользователю при необходимости выполнять дополнительную калибровку SMBG. Некоторые системы не требуют от пользователя последующих обновлений калибровки в течение всего срока службы датчика.

10.2 Обновления пользовательской калибровки

Другие системы НМГ, не откалиброванные на заводе, требуют обновления калибровки пользователем, использующим глюкометр, либо во время запуска датчика, либо с регулярной периодичностью в дальнейшем в течение срока службы датчика. Калибровочное устройство может представлять собой отдельный глюкометр или модуль глюкозы в крови, интегрированный в систему НМГ. Частота калибровки в течение срока службы датчика обычно определяется системой НМГ. Ожидания относительно частоты калибровки должны быть адекватно описаны в интерфейсе системы или в инструкциях по применению. Дополнительная калибровка обычно рекомендуется, когда показания НМГ не соответствуют симптомам пользователя. Более частые калибровки, если они выполняются правильно, обычно связаны с повышением точности показаний НМГ. Поскольку точность результатов глюкометра определяет точность показаний НМГ, очень важно соблюдать осторожность, чтобы свести к минимуму ошибки пользователя при выполнении теста на глюкозу крови. Пользователь должен следовать инструкциям по эксплуатации глюкометра.

11 Кибербезопасность НМГ

Эффективная кибербезопасность для обеспечения функциональности и безопасности устройств НМГ важна из-за растущего использования беспроводных и облачных систем НМГ для обмена медицинской информацией. Несоблюдение кибербезопасности подключенного устройства НМГ может привести к снижению производительности. Нарушение кибербезопасности может привести к потере доступности, целостности и/или конфиденциальности данных, что создает риски для безопасности и конфиденциальности.

ГОСТ Р

(проект, первая редакция)

Производители НМГ должны разработать набор средств контроля для обеспечения кибербезопасности и поддержания эффективности и безопасности. Эти средства контроля должны включать:

- Анализ опасностей, меры по их устранению и соображения по проектированию, связанные с рисками кибербезопасности
- Матрица отслеживания, которая связывает средства контроля кибербезопасности продукта с рисками кибербезопасности, которые были рассмотрены
- План предоставления проверенных обновлений программного обеспечения и исправлений по мере необходимости на протяжении всего жизненного цикла медицинского устройства для обеспечения безопасности и эффективности.
- Контроль, обеспечивающий целостность программного обеспечения системы НМГ и отсутствие вредоносного ПО до тех пор, пока оно не выйдет из-под контроля производителя.
- Для систем НМГ, подключенных к сети, инструкции по использованию и спецификации продукта, относящиеся к рекомендуемым элементам управления кибербезопасностью (например, антивирусное программное обеспечение), подходящие для среды предполагаемого использования.
- Производители должны своевременно реагировать на выявленные уязвимости.
Важнейшие компоненты такой программы включают:
 - Мониторинг источников информации о кибербезопасности для выявления и обнаружения уязвимостей и рисков кибербезопасности
 - Понимание, оценка и обнаружение наличия уязвимости и ее последствий
 - Создание и информирование о процессах приема и обработки уязвимостей
 - Разработка мер для защиты от угроз кибербезопасности, реагирования на них и восстановления после них
 - Принятие согласованной политики и практики раскрытия информации об уязвимостях
 - Развертывание средств смягчения, которые устраняют риски кибербезопасности на раннем этапе, до эксплуатации
- Чтобы управлять пострыночными рисками кибербезопасности для медицинских устройств, компания должна иметь структурированный и систематический подход к управлению рисками и системам управления качеством в соответствии с нормативными требованиями.

Такая программа должна включать:

- Методы выявления, характеристики и оценки уязвимости кибербезопасности
- Методы анализа, обнаружения и оценки источников угроз, например :

- Уязвимость кибербезопасности может затронуть все медицинские изделия в портфолио производителя в зависимости от того, как разрабатываются их продукты.
- Уязвимость кибербезопасности может существовать вертикально (т.е. в компонентах изделия), которая может появиться в любой точке цепочки поставок для процесса производства медицинского изделия.

12 Маркировка устройства непрерывного мониторинга уровня глюкозы

12.1 Общие положения

Маркировка системы НМГ должна содержать описание изделия и его компонентов, его предполагаемое использование и четкие указания по применению.

Маркировка должна содержать достаточную информацию для пользователей и лиц, осуществляющих уход, для безопасного и эффективного использования изделия, а также четко отображать любые предупреждения, противопоказания или ограничения использования.

Маркировка должна включать четкие и краткие инструкции, описывающие технологические особенности устройства, а также способы его использования. Следует учитывать понимание пользователем как текста, так и графики.

Маркировка должна быть проверена во время разработки, чтобы гарантировать, что она обеспечивает адекватные указания для понимания изделия и его эксплуатации, ухода и обслуживания. Понимание и удобство использования маркировки должны быть надлежащим образом оценены, например, в исследовании человеческого фактора (см. раздел 9.5).

Маркировка должна четко указывать:

- Предполагаемое использование и окружающая среда (например, больница, дом, клиника)
 - Противопоказания
 - Общие предупреждения и меры предосторожности, включая список интерферентов
 - Ограничения использования
 - Важность необходимости придерживаться инструкций изделия
 - Эксплуатационная информация о системе и ее компонентах
 - Спецификации конструкции и техническая информация
 - Инструкция по применению
 - Инструкции по настройке
 - Инструкция по эксплуатации

ГОСТ Р

(проект, первая редакция)

- Важность действий по мониторингу (например, описание и назначение значков и уведомлений)
 - Инструкции по очистке
 - Инструкции по обслуживанию
 - Инструкции по хранению
 - Ожидаемый срок службы (например, срок службы сенсора, срок службы преобразователя)
 - Инструкции по безопасной утилизации
 - Неблагоприятные события
 - Информация о гарантии
 - Идентификация совместимых электронных интерфейсов
 - Информация об электромагнитной совместимости и электробезопасности
 - Контактная информация и доступность службы поддержки клиентов (дни и часы)
 - Другая информация, позволяющая пользователю принимать обоснованные решения об устройстве или других доступных терапевтических вариантах.

12.2 Сведения об эффективности системы непрерывного мониторинга уровня глюкозы

Сведения об эффективности системы НМГ должны включать:

- Описание производительности системы НМГ
 - Оценка производительности на основе надежного клинического исследования, которое демонстрирует точность изделия (как точка, так и тенденция) и точность в предполагаемой популяции.
 - Аварийные сигналы и оповещения (описание частоты истинных, ложных, пропущенных и правильных предупреждений), условия ошибок и устранение неполадок
- Различия в эффективности в разных популяциях (например, у взрослых и детей) и/или в каждом месте введения датчика (например, на животе, руке, ягодице) в пределах показаний к применению, когда это применимо
 - Характеристики точности для системы, соответствующие международно признанной эталонной процедуре измерения (согласно определению VIM)
 - Характеристики точности, отражающие эффективность системы на протяжении всего интервала измерения изделия, со специальной таблицей данных для отображения:
 - o Эффективность с полным диапазоном интервала измерения датчика

о Конкретные характеристики в гликемических диапазонах гипогликемии (< 70 мг/дл), эугликемии (70–180 мг/дл) и гипергликемии (> 180 мг/дл)

- Характеристики точности, охватывающие период использования сенсора
- Описание частоты и продолжительности пропусков данных датчика (например, процент доступных показаний от общего количества ожидаемых показаний, информация о периодах прогрева датчика)
- Описание утвержденной продолжительности использования изделия
- Информация об известных или потенциальных интерферентах, которая включает клинически значимые уровни потенциально интерферирующих веществ, которые обоснованно присутствуют в популяции предполагаемого использования (см. раздел 8.5).
- Нежелательные явления, наблюдаемые в клинических исследованиях для каждой целевой группы пациентов.
- Средства контроля кибербезопасности, подходящие для среды предполагаемого использования

12.3 Маркировка интероперабельной системы непрерывного мониторинга уровня глюкозы

В результате совершенствования технологий несколько производителей внедрили более точные системы НМГ. Между тем, достижения в области бытовой электроники и автоматизированных систем дозирования инсулина также требуют расширения систем НМГ, чтобы обеспечить функциональное взаимодействие для взаимодействия с другими электронными устройствами и системами. В знак признания этой тенденции был предложен опубликованный стандартный набор специальных элементов управления и классификации устройств для создания версии интероперабельного НМГ, классифицированного как иНМГ. Эта категория изделий описывает систему, которая соответствует набору предварительно заданных критериев производительности. Хотя интероперабельные системы НМГ относятся к другой нормативной классификации, чем обычные системы НМГ, подходы к планированию клинических исследований и оценке эффективности интероперабельных систем НМГ не отличаются от подходов для обычных систем НМГ. Этот стандарт относится как к обычным системам НМГ, так и к интероперабельным системам НМГ, которые предназначены для бесшовной интеграции с другими устройствами для лечения диабета.

ГОСТ Р

(проект, первая редакция)

Обычные и интероперабельные системы НМГ часто классифицируются и оцениваются регулирующими органами по-разному. Для интероперабельной системы НМГ изделия с цифровым подключением не обязательно должны быть (и во многих случаях не являются) частью интероперабельной системы НМГ, разрешенной для продажи соответствующей регулирующей организацией. Эти изделия с цифровым подключением могут быть устройствами или компонентами изделий от другого производителя медицинского оборудования или даже потребительскими электронными устройствами, такими как смартфоны или планшеты. Однако, когда изделие предназначено для взаимодействия, требуется более широкий набор деталей в маркировке, чтобы определить его расширенную функциональность и обеспечить совместимость. В дополнение к маркировке, описанной в разделах 12.1 и 12.2, маркировка интероперабельной системы НМГ должна включать:

- Доступность данных датчиков в той мере, в какой это может повлиять на работу устройств с цифровым подключением.
Инструкции по обмену данными с устройством (устройствами) с цифровым подключением
- Информация о потенциально интерферирующих веществах и данные, демонстрирующие приемлемую клиническую эффективность в их присутствии.
- Точность и работоспособность при минимально необходимой частоте калибровки, независимо от того, откалибрована ли взаимодействующая система НМГ на заводе или способна принимать обновления калибровки вручную

Приложение А
(справочное)

Таблица А1

Пример данных, отформатированных для демонстрации совпадения НМГ в пределах диапазонов уровня глюкозы

Референсный интервал, мг/дл	Количество парных точек	В пределах 15% или 15 мг/дл	В пределах 20% или 20 мг/дл	В пределах 30% или 30 мг/дл	В пределах 40% или 40 мг/дл	За пределами 40% или 40 мг/дл
Общий	2242	86%	93%	98%	100%	0%
40-60	81	82%	86%	91%	99,5%	0,5%
61-80	142	82%	92%	95%	99,7%	0,3%
81-100	153	84%	92%	97%	100%	0%
101-180	625	86%	93%	97%	100%	0%
181-300	1005	86%	93%	99%	100%	0%
301-350	181	89%	94%	99%	100%	0%
351-400	55	89%	96%	99%	100%	0%

Сокращение: НМГ, непрерывный мониторинг глюкозы.

^a Критерии согласования перешли от мг/дл к процентам между эталонным интервалом 81-100 и эталонным интервалом 101-180 мг/дл.

Таблица А2

Пример данных для анализа согласования, когда показания НМГ выходят за пределы отображаемого диапазона (пример)

		Референсные значения, мг/дл				
Показания НМГ	Показания референс системы	<55	<60	<70	<80	≥80
Низкий (< 40 мг/дл)	N	13	14	15	15	0
	Совокупный процент	87	93	100	100	0
		Референсные значения, мг/дл				
Высокий (> 400 мг/дл)	N	>340	>	>280	>240	≤240
	Совокупный процент	38	40	40	40	0
		95	100	100	100	0

Сокращение: CGM, непрерывный мониторинг глюкозы.

ГОСТ Р
(проект, первая редакция)

Таблица А3

Совпадение показаний НМГ и референсных показаний (пример)

Ряды	Интервал НМГ, мг/дл представляет собой процент совпадающих пар в каждом референтном интервале											Число парных точек
	<40	40-60	61-80	81-120	121-160	161-200	201-250	251-300	301-350	351-400	>400	
Референтный интервал, мг/дл												
<40	63 %	34 %	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	15
40-60	3%	55 %	36 %	5%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	81
61-80	1%	15 %	68 %	14%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	142
81-120	0%	1%	12 %	75%	10%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	492
121-160	0%	0%	0%	17%	74%	6%	2%	1%	0%	0%	0%	473
161-200	0%	0%	0%	1%	20%	73%	4%	2%	0%	0%	0%	301
201-250	0%	0%	0%	0%	1%	17%	65%	12%	3%	2%	0%	291
251-300	0%	0%	0%	0%	0%	2%	19%	62%	15%	2%	0%	226
301-350	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3%	26%	55%	15%	1%	181
351-400	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	10%	35%	48%	5%	55
>400	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	15%	32%	53%	45

Сокращение: CGM, непрерывный мониторинг глюкозы.

а Пример данных, отформатированных для демонстрации степени совпадения в различных диапазонах концентрации глюкозы.

Таблица А4

Пример данных, показывающих среднюю и медианную относительную разницу показаний НМГ в различных диапазонах контрольных концентраций

Референтный интервал, мг/дл	Количество парных точек	Средняя относительная разница	Медианная относительная разница	Средняя абсолютная относительная разница	Медианная абсолютная относительная разница
Общий	2242	2,4%	2,0%	9,0%	7,0%
40-60	81	-3,1%	-4,3%	10,1%	9,9%
61-80	142	-1,1%	-1,2%	9,9%	9,4%
81-180	778	2,4%	1,1%	9,6%	9,1%

181-300	1005	2,3%	2,1%	8,2%	7,8%
301-350	181	4,2%	4,6%	7,0%	6,7%
351-400	55	6,3%	6,2%	7,1%	6,9%

Таблица А5

Пример матрицы соответствия для пяти категорий RoC

		Истинные					Общее
		RoC, мг/дл в минуту	<-3	-3 до <-1	-1 до ≤ 1	>1 до ≤3	
Предсказанные	<-3	14	47	30	0	0	91
	от -3 до < -1	46	810	788	31	5	1680
	от -1 до с 1	30	831	8298	756	64	9979
	> 1 до с 3	3	37	925	1156	205	2326
	>3	0	3	85	83	69	240
	Общее	93	1728	10126	2026	343	14316

Сокращения: НМГ, непрерывный мониторинг глюкозы; RoC, скорость изменения.

Согласованность кодов сенсора и референсного метода: зеленый = совпадение, желтый = различие в 1 категории, оранжевый = различие в 2 категориях, красный = различие в 3 категориях и темно-бордовый = различие в 4 категориях или полное несоответствие.

Таблица А6

Пример обнаружения гипогликемического события в клинике: НМГ в сравнении с референсом

Низкая настройка оповещения, мг/дл	Подтвержденное событие, скорость обнаружения	Пропущенное событие, скорость обнаружения	Истинное предупреждение, показатель	Ложное предупреждение, показатель
60	79%	21%	75%	25%
70	90%	10%	81%	19%
80	91%	9%	89%	11%
90	97%	3%	90%	10%

ГОСТ Р
(проект, первая редакция)

Таблица А7

Пример обнаружения гипергликемических событий в клинике: НМГ в сравнении с референсом

Настройка высокого уровня тревоги, мг/дл	Подтвержденная частота обнаружения событий	Скорость обнаружения пропущенных событий	Истинная частота предупреждений	Частота ложных срабатываний
120	97%	3%	95%	5%
140	98%	2%	96%	4%
180	94%	6%	93%	7%
200	96%	4%	94%	6%
220	94%	6%	90%	10%
240	92%	8%	91%	9%
300	88%	12%	85%	15%

Таблица А38

.Различные ситуации оповещения

	Подтвержденный референсный уровень глюкозы в крови (+)	Референсный уровень глюкозы в крови не подтвержден (-)
Предупреждение об отключении устройства (+)	А	С
Устройство не активировало оповещение (-)	В	Д

Таблица А9

Пример стабильности работы датчика между калибровками

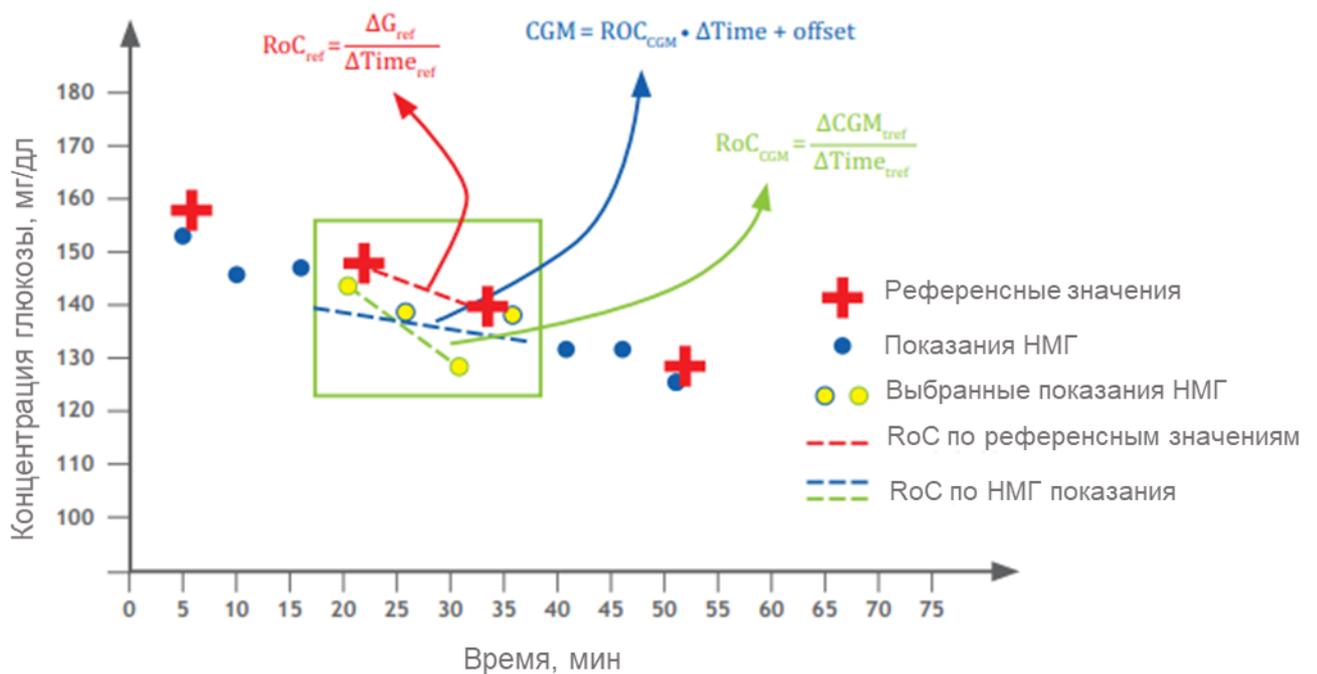
Время от калибровки, часов	Количество парных точек	В пределах 15% или 15 мг/дл	В пределах 20% или 20 мг/дл	В пределах 30% или 30 мг/дл	В пределах 40% или 40 мг/дл	За пределами 40% или 40 мг/дл
от 0 до X_{t1}	360	79%	86%	96%	99%	1%
X_{t1} к X_{t2}	360	78%	85%	95%	98%	2%
X_{t2} к X_{t3}	360	78%	84%	94%	98%	2%
X_{t3} до X_t	360	77%	82%	90%	97%	3%

Таблица А10

Пример стабильности работы датчика в течение срока службы датчика

Время от внедрения, дни	Количество парных точек	Средняя абсолютной относительной разница	Медиана абсолютной относительной разницы	В пределах x 15% или 15 мг/дл	В пределах x 20% или 20 мг/дл	Внутри 30% или 30 мг/дл	Внутри 40% или 40 мг/дл	За предела ми40 или 40 мг/дл %
с 1 по 2 день	1500	15%	12%	76%	84%	91%	96%	4%
со 2 по 3 день	1500	11%	9%	80%	87%	96%	98%	2%
с 3 по 4 день	1500	12%	10%	79%	86%	94%	98%	2%
День 4- день N	1500	15%	12%	76%	84%	91%	96%	4%

Вычисление наиболее подходящей линии наименьших квадратов для значений непрерывного мониторинга уровня глюкозы. В этом примере смещение составляет приблизительно 162 мг/дл.



Сокращения: CGM (НМГ), непрерывный мониторинг глюкозы; RoC, скорость изменения.

Рисунок А.1

• **Приложение ДА**
(справочное)

**Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов
национальным стандартам**

• **Таблица ДА.1**

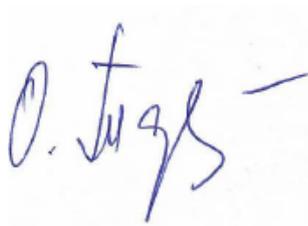
Обозначение ссылочного международного документа	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
Руководство ИСО/МЭК 99:2007	-	<*>

Библиография

1. Harmonized Terminology Database for Laboratory Medicine, maintained by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). <https://htd.clsi.org/>
2. CLSI. POCT05. Performance Metrics for Continuous Interstitial Glucose Monitoring, 2nd Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020
3. ISO 15189:2022 Medical laboratories — Requirements for quality and competence "
4. EN 375:2001, Information supplied by the manufacturer with in vitro diagnostic reagents for professional use

Ключевые слова: медицинские изделия, глюкоза, непрерывный мониторинг

Заместитель директора
Ассоциации «ФЛМ»,
Председатель ТК 380, д.м.н.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'O. Tarasenko', with a horizontal line extending to the right.

О.А. Тарасенко