

Протокол заседания комиссии № 10

г. Москва

«15» апреля 2024 г.

Место проведения заседания: ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора; ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора (очно-дистанционный формат).

Состав комиссии НЭС:

Председатель – Иванов И.В. (Генеральный директор ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора).

Заместитель председателя – Казьмин И.А. (Заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора).

Ответственный секретарь – Лучина М.С. (Специалист Центра разработки и испытаний МИ ИВД ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора).

Эксперты:

Ксензенко Ю.С. (Начальник ОЭКЭБМИ ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора);

Ханикаева Д.Г. (Эксперт ОЭКЭБМИ ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора);

Фомина Н.М. (Заместитель генерального директора ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора);

Момыналиев К.Т. (Помощник генерального директора ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора);

Приглашенные:

Воробьева И.А. (Заместитель генерального директора ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора);

Туртыгин А.В. (Заведующий лабораторией химико-токсикологических исследований медицинских изделий ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора).

ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Выработка единого подхода по конечным точкам для оценки биологического действия при проведении экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий в целях государственной регистрации. **Докладчик:** Воробьева И.А., Туртыгин А.В.

ПОСТАНОВИЛИ:

1. Утвердить следующие рекомендации по конечным точкам для оценки биологического действия в целях установления единообразных подходов при проведении экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий в целях их государственной регистрации.

1. Токсикологические исследования, проводимые в целях государственной регистрации

В соответствии с ч. 8 ст. 38 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в целях государственной регистрации медицинских изделий в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, проводится оценка соответствия в том числе в форме токсикологических исследований.

В соответствии с Порядком проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий, утвержденным приказом Минздрава России от 30.08.2021 № 885н (далее – Порядок), токсикологические исследования медицинского изделия проводятся в отношении медицинских изделий и (или) принадлежностей к медицинским изделиям, прямо или опосредованно контактирующих с поверхностью тела человека, его слизистыми оболочками, внутренними средами организма, для которых указанное взаимодействие (контакт) является необходимым для выполнения их предназначенной функции.

В соответствии с п. 26 Порядка токсикологические исследования медицинского изделия включают в себя:

- а) определение санитарно-химических показателей;
- б) оценку биологических показателей в условиях *in vitro* и *in vivo*. Оценке подлежат виды биологического действия, исходя из вида и длительности контакта медицинского изделия с организмом человека;
- в) микробиологические испытания (исследования).

В соответствии с ГОСТ Р 52770-2023 «Изделия медицинские. Система оценки биологического действия. Общие требования безопасности»:

- санитарно-химические испытания являются обязательными для всех групп медицинских изделий и предваряют исследования (испытания) на биологических тест-объектах;

- Целью микробиологических исследований является обнаружение микроорганизмов, их идентификация и изучение свойств.

Основные положения оценки биологического действия медицинского изделия сформулированы в ГОСТ ISO 10993-1-2021 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования в процессе менеджмента риска» (далее - ГОСТ ISO 10993-1-2021).

Согласно Приложению В ГОСТ ISO 10993-1-2021 оценка биологического действия проводится в рамках менеджмента рисков:

«Оценка биологического действия МИ является деятельностью по проверке правильности планирования в рамках более широких процессов менеджмента риска. Следовательно, данное приложение включает руководство по применению настоящего стандарта в рамках процессов менеджмента риска, проводимых согласно требованиям ISO 14971. В настоящем приложении приведены концепции и методы, которые могут быть рассмотрены при установлении и поддержании процесса менеджмента риска для оценки биологического действия в рамках общей оценки и разработки МИ».

Согласно пункта 3 статьи 26. Общие правила применения документов национальной системы стандартизации Федерального закона от 29.06.2015 № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации» применение национального стандарта является обязательным для изготовителя и (или) исполнителя в случае публичного заявления о соответствии продукции национальному стандарту, в том числе в случае применения обозначения национального стандарта в маркировке, в эксплуатационной или иной документации, и (или) маркировки продукции знаком национальной системы стандартизации.

2. Конечные точки для оценки биологического риска

Информация о конечных точках для оценки биологического риска представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Конечные точки оценки биологического действия

Категория МИ		Конечные точки оценки биологического действия																
		Физические и/или химические сведения	Цитотоксичность	Сенсибилизирующее действие	Раздражение или внутрикожная реакция	Пирогенность, опосредованная материями ^a	Острая токсичность ^b	Подострая токсичность ^b	Субхроническая токсичность ^b	Хроническая токсичность ^b	Имплантационные эффекты ^{b,c}	Гемосовместимость	Генотоксичность ^d	Канцерогенность ^d	Репродуктивная токсичность/токсическое воздействие на развитие ^{d,e}	Детралация ^f		
Группа МИ	Характер контакта с организмом человека	Продолжительность контакта		А - кратковременный (≤24 ч), В - длительный (>24 ч до 30 сут), С - долгосрочный (>30 сут)	Х ^g	E ^h	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
		Вид контакта	Поврежденная кожа															
МИ поверхностного контакта	Неповрежденная кожа	Слизистые оболочки	А	Х ^g	E ^h	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
			В	Х	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
			С	Х	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
	Поврежденные или поврежденные поверхности	Слизистые оболочки	А	Х	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
			В	Х	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
			С	Х	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
	Поврежденные или поврежденные поверхности	Слизистые оболочки	А	Х	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
			В	Х	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
			С	Х	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E

Группа МИ	Категория МИ		Физические и/или химические сведения	Цитотоксичность	Сенсибилизирующее действие	Раздражение или внутрикожная реакция	Пирогенность, опосредованная материалом ^а	Острая токсичность ^б	Подострая токсичность ^б	Субхроническая токсичность ^б	Хроническая токсичность ^б	Импантационные эффекты ^в	Гемосовместимость	Генотоксичность ^д	Канцерогенность ^д	Репродуктивная токсичность/ токсическое воздействие на развитие ^{де}	Детрация ^г	
	Характер контакта с организмом человека	Продолжительность контакта																
																		Вид контакта
МИ, приседаемые к коже	Кровоток, опосредованно	А	Х	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	
				Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е
				Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е
	Мягкие ткани/ кость/дентин ¹	А	Х	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е
				Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е
				Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е
	Циркулирующая кровь	А	Х	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е
				Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е
				Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е	Е

Импантируемое МИ	Категория МИ		Физические и/или химические сведения	Цитотоксичность	Сенсибилизирующее действие	Раздражение или внутрикожная реакция	Липотенность, опосредованная матрицой ^а	Острая токсичность ^б	Подострая токсичность ^б	Субхроническая токсичность ^б	Хроническая токсичность ^б	Имплантационные эффекты ^{вс}	Гемосовместимость	Генотоксичность ^д	Канцерогенность ^д	Репродуктивная токсичность/ токсическое воздействие на развитие ^{де}	Длительность	
	Характер контакта с организмом человека	Продолжительность контакта																
																		Группа МИ
	Мягкие ткани/ костная ткань ¹	А - кратковременный (≤ 24 ч), В - длительный (> 24 ч до 30 сут), С - долгосрочный (> 30 сут)	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	-	
			X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	-
			X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
	Кровь	А	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	-
			X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	-
			X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	-

Примечания к Таблице 1:

^a См. ISO 10993-11:2017, приложение F.

^b Информация, полученная из обширных оценок имплантации, включающих острую токсичность, подострую токсичность, субхроническую токсичность и/или хроническую токсичность, может быть применима если было включено и оценено достаточное число животных и временных точек. Проведение отдельных исследований для острой, подострой, субхронической и хронической токсичности не всегда является обязательным.

^c Необходимо рассмотреть соответствующие места имплантации. Например, МИ, вступающие в контакт с неповрежденными слизистыми оболочками, следует в идеале изучать/рассматривать в контакте с неповрежденными слизистыми оболочками.

^d Если МИ может содержать вещества, о которых известно, что они канцерогенны, мутагенны и/или токсичны по отношению к репродуктивной функции, то это следует учесть при оценке риска.

^e Репродуктивная и отдаленная токсичность должны быть рассмотрены для новых материалов, материалов с известной репродуктивной или отдаленной токсичностью, МИ для целевой группы населения (например, беременные женщины) и/или МИ, предназначенных для локального контакта с репродуктивными органами.

^f Информация по деградации должна предоставляться для любых МИ, компонентов МИ или материалов, остающихся в организме пациента, которые имеют потенциал к деградации.

^g "X" обозначает обязательное наличие предварительной информации, необходимой для оценки риска (сведения о химическом составе: паспорта качества и(или) сертификаты соответствия и(или) сертификаты безопасности и(или) паспорта безопасности и(или) протоколы, подтверждающие состав (при наличии), а также протоколы исследований по санитарно-химическим показателям).

^h "E" обозначает конечные точки, применяемые для оценки биологического риска (путем использования существующих данных, дополнительных исследований для конкретной конечной точки или обоснования, почему оценка конечной точки не требует дополнительного набора данных). **Если МИ из новых материалов, не применявшихся ранее в МИ и без существующих токсикологических данных в научной литературе, кроме отмеченных "E" в данной таблице, необходимо рассмотреть дополнительные конечные точки. Для отдельных МИ возможно включение большего или меньшего числа конечных точек, чем указано.**

ⁱ К ткани относится межтканевая жидкость и подкожная жировая клетчатка. Для МИ с газовыми магистралями или компонентов только при опосредованном контакте с организмом человека, следует руководствоваться стандартами на конкретное изделие для получения информации по биосовместимости, относящейся к этим МИ.

^j Для всех МИ, используемых в экстракорпоральных контурах.

Обоснование необходимости или избыточности оценки по указанным конечным точкам и/или дополнительного набора данных представляются Заявителем

и отображаются в Программе исследований (испытаний) или отдельными отчетами, пояснениями.

3. Особенности оценки биологического действия некоторых медицинских изделий

3.1. Медицинские изделия, которые контактируют только с поверхностью неповрежденной кожи, такие как рабочие поверхности электронного оборудования (например, компьютерные клавиатуры, ручки или кнопки настройки, сенсорные экраны, карты памяти, флеш-накопители); гнезда для электронных мониторов или программных устройств, которые могут контактировать с неповрежденной кожей (например, электронные устройства, мобильные телефоны, планшеты), или компоненты, которые могут контактировать с защищенными руками пользователя (например, рукоятки катетеров и т.д.). Если выявлено, что эти компоненты изготовлены из материалов, применяемых для изготовления продукции массового потребления со сходным характером воздействия, то дальнейшая оценка биологического действия не требуется.

3.2. Некоторые медицинские изделия кратковременного контакта (категория А) имеют очень короткую продолжительность воздействия на организм человека (например, скальпели, инъекционные иглы, капиллярные трубки, применяемые не более 1 мин). Проведение исследований на биосовместимость данных МИ не требуется (исследования *in vitro* и *in vivo* не требуются), но необходимо подтвердить биологическую безопасность в части санитарно-химических исследований и микробиологических исследований для стерильных изделий.

При этом следует учитывать, что может потребоваться проведение исследований на биосовместимость МИ, изготовленных с применением покрытия или смазки, которые могут остаться в контакте с тканями организма после удаления МИ. При этом следует учитывать общую продолжительность применения МИ.

3.3. Оценку биологического действия многоцветных МИ проводит изготовитель с учетом максимального числа утвержденных циклов использования МИ.

4. Документы, представляемые заявителем в целях обоснования отсутствия необходимости проведения дополнительных исследований в целях оценки биологических показателей в условиях *in vitro* и *in vivo*

Оценка биологического действия МИ должна включать документированное обоснованное решение по результатам оценки преимуществ/недостатков и значимости:

а) конфигурации МИ (например, размер, форма, свойства поверхности) и перечня материалов для изготовления МИ (качественное) и, при необходимости, пропорции и количество (массу) каждого материала в МИ (количественное);

б) физических и химических характеристик материалов, применяемых для изготовления МИ, и их химического состава;

Примечание - Если такая информация уже задокументирована в рамках менеджмента риска МИ, то допускается использовать ссылки на соответствующие документы.

с) данных о клиническом применении или воздействии на человека;

Примечание - Следует учитывать сведения о наличии одобрения надзорными органами применения МИ.

д) данных по токсикологии или биологической безопасности исследуемого МИ и его компонентов, продуктов деградации и метаболитов;

е) процедуры испытаний.

При оценке биологического действия МИ изучают доклинический и клинический опыт применения МИ и результаты фактических исследований. При этом, если установлена биологическая безопасность в конкретном применении и физической форме, эквивалентным применению и форме исследуемого МИ, то допускается не проводить исследования. Информация, рекомендуемая к применению для демонстрации эквивалентности МИ, приведена в приложении В к ГОСТ ISO 10993-1-2021. Допускается не проводить исследования при наличии достаточной информации для проведения оценивания риска материала и/или МИ (см. приложение С ГОСТ ISO 10993-1-2021).

Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 января 2017 г. № 11н «Об утверждении требований к содержанию технической и эксплуатационной документации производителя (изготовителя) медицинского изделия»:

«4. Техническая документация производителя (изготовителя) на медицинское изделие (далее - техническая документация), представляемая производителем (изготовителем) медицинского изделия или уполномоченным представителем производителя (изготовителя) медицинского изделия в составе регистрационного досье на медицинское изделие, за исключением программного обеспечения, являющегося медицинским изделием, в том числе программного обеспечения с применением технологий искусственного интеллекта (далее - программное обеспечение, являющееся медицинским изделием), должна содержать:

11) сведения о верификации и валидации медицинского изделия, которые использовались для доказательства соответствия медицинского изделия установленным требованиям, в том числе результаты:

а) испытаний в испытательных лабораториях (центрах);

б) лабораторных и (или) заводских испытаний, включая результаты испытаний в условиях, имитирующих эксплуатационные;

в) лабораторных испытаний на животных для подтверждения правильности концепции готового медицинского изделия;

13) информацию о проведенных испытаниях, протоколах испытаний, анализе полученных данных».

Таким образом, производитель вправе предоставлять документы, подтверждающие результаты испытаний с целью определения качества и безопасности медицинского изделия, например, квалификационных испытаний или отчеты об оценке биологического действия.

При этом в обязательном порядке должны быть представлены документы:

1. Файл менеджмента риска регистрируемого медицинского изделия.
2. Доклиническая оценка изделия регистрируемого медицинского изделия или эквивалентного.

В качестве обоснований отсутствия необходимости проведения избыточных испытаний по оценке биологического действия *in vitro* и *in vivo* могут быть учтены результаты исследований в объеме согласно рекомендованным конечным точкам оценки биологического действия:

- данные о клинической оценке медицинского изделия по исследованиям проведенных на территории Российской Федерации, зарубежных стран, полученные из реферируемых источников, проводимых по правилам IMDRF и/или опубликованные на сайте ВОЗ, заверенных согласно действующему законодательству;

- протоколы испытаний (исследований) ранее полученные в аккредитованной лаборатории в соответствии со своей областью аккредитации для регистрируемых МИ;

- протоколы испытаний (исследований), отчеты по оценке биологического действия зарубежных организаций с нотариально заверенным переводом, с доказательством о праве и возможности проведения испытаний (исследований) в указанной области;

- собственные исследования (испытания), доказательства производителя в случае отсутствия указанных (требуемых) методов в области аккредитации аккредитованных лиц (лабораторий, испытательных центров) на территории Российской Федерации (например: для биодegradации, биорезорбции или для методов испытаний длительностью более 6 месяцев).

Для подтверждения отсутствия деградации МИ допускается принятие доказательных материалов (документов) производителя (Информация по деградации должна предоставляться для любых МИ, компонентов МИ или материалов, остающихся в организме пациента, которые имеют потенциал к деградации).

4.1 Эквивалентность медицинских изделий с точки зрения материалов

При определении эквивалентности медицинских изделий с точки зрения используемых материалов необходимо одновременное выполнение всех следующих условий (согласно рисунку 1 ГОСТ ISO 10993-1-2021):

- те же химические / физические характеристики МИ;
- тот же материал (то есть от же состав);
- тот же производственный процесс и стерилизация (тип / детали процесса);
- те же геометрические параметры и физические свойства;
- тот же вид контакта с организмом и клиническое применение МИ.

В случае использования данных в отношении эквивалентных медицинских изделий с точки зрения материалов представляются доказательства эквивалентности каждому из перечисленных выше условий, а также:

- сведения, подтверждающие, что применяемые материалы ранее изучены в части биологического действия (результаты исследований и испытаний), в том числе

токсикологические данные для каждого химического компонента и всего состава материала в целом;

- сведения, подтверждающие применимость данных к дозе и пути воздействия МИ;

- сведения, подтверждающие, что это известные материалы, контактирующие с теми органами или тканями человека, в отношении которых присутствует опыт их медицинского применения (публикации, результаты исследований и испытаний);

- наличие достаточных данных для оценки риска (химических, биологических, физических);

- сведения о производственных процессах, в том числе данные о валидации процесса стерилизации МИ, информация о технологических добавках, производственных примесях и остаточных веществах;

- данные о валидации процесса упаковывания МИ.

Примечание: на основании изделий, рассматриваемых в качестве эквивалентных с точки зрения материалов, производитель может предполагать схожие характеристики для планирования доклинических исследований. На свойства медицинского изделия (биодegradация, биорезорбция) могут влиять условия производства, объем введения, глубина и способ введения медицинского изделия.

5. Повторная оценка биологического действия

Оценку биологического действия МИ изготовитель проводит на протяжении всего срока эксплуатации МИ.

При изменении конструкции МИ в процессе проектирования требуется пересмотр результатов оценки риска. Изменения, внесенные в МИ, могут влиять на его биологические свойства. Биологические риски, связанные с изменением конструкции МИ, должны быть определены, проанализированы, оценены и проконтролированы. Если риски признаны неприемлемыми, то исследование не проводят. В данном случае допускается проводить исследования с целью получения дополнительной информации. К исследованиям следует приступать только в тех случаях, если установлено, что они могут привести к получению положительного заключения о безопасности МИ. Обоснование исследований выполняют на основе результатов анализа соответствующих рисков, полученных из существующих данных.

Согласно п. 4.9 ГОСТ ISO 10993-1-2021 повторную оценку биологического действия материалов или МИ проводят при изменениях:

а) источника поступления или любой характеристики материалов, используемых в производстве МИ;

б) состава, обработки, первичной упаковки или метода стерилизации МИ;

с) инструкций изготовителя, включая требования к хранению, например, срока годности, и/или транспортированию;

д) применения по назначению;

е) признаков того, что МИ во время применения может оказать нежелательное воздействие на человека.

В случае выявления негативного (вредного) воздействия на организм человека оценка биологической безопасности должна быть проведена заново в полном объёме.

6. Особенности оценки доказательных материалов

Представленные документы должны быть оценены сотрудниками испытательной лаборатории в рамках проведения исследований с целью оценки биологического действия и экспертом в рамках экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий для государственной регистрации.

В соответствии с требованиями раздела 7 «Интерпретация данных оценки биологического действия медицинских изделий и общая оценка биологического риска» ГОСТ ISO 10993-1-2021 эксперты с необходимыми знаниями и опытом* должны определить и отразить документально:

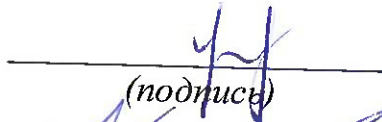
- а) стратегию и содержание программы оценки биологического действия МИ;
- б) критерии для определения применения материала МИ для его клинического использования в соответствии с планом управления риском;
- в) адекватность характеристики материала;
- г) обоснование выбора исследований или отказа от них;
- д) интерпретацию существующих данных и результаты исследования;
- е) необходимость в каких-либо дополнительных данных для завершения оценки биологического действия МИ;
- ж) общее заключение о биологической безопасности МИ.

* В рамках проведения исследований с целью оценки биологического действия эксперт – сотрудник испытательной лаборатории; в рамках проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий эксперт – комиссия экспертов экспертной организации.


При отсутствии в документах по результатам токсикологических исследований представленной информации оценка полноты проведенных исследований будет проходить в соответствии с требованиями нормативных правовых актов.

Ответственность за предоставление данных несет заявитель с учетом действующего законодательства Российской Федерации.


Председатель


(подпись) / Иванов И.В. /
(фамилия, инициалы)

Заместитель председателя


(подпись) / Казьмин И.А. /
(фамилия, инициалы)

Секретарь


(подпись) / Лучина М.С. /
(фамилия, инициалы)