

Взаимодействие бизнеса и государства.

В связи с реализацией Федерального закона N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", для повышения безопасности пациентов и обеспечения допуска и оборота эффективных медицинских изделий на территории Российской Федерации, ФГБУ «Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы» Росздравнадзора на базе Научно-методического Центра МЗ РФ по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова 6 и 7 апреля 2015 г. организовали и провели научно-практический семинар «Порядок проведения клинических исследований медицинских изделий».

Во вступительной лекции главного специалиста-эксперта Росздравнадзора по клинической лабораторной диагностике в Северо-Западном Федеральном округе, директора Научно-методического Центра МЗ РФ по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, профпессора Эмануэля Владимира Леонидовича были продемонстрированы широкие возможности современных диагностических технологий, которые в значительной мере способствуют смене парадигмы здравоохранения из области медицинской помощи больному в индустрию здоровья. В этом процессе особое значение отводится медицинским изделиям, т.е. всему комплексу, обеспечивающему применение современных медицинских технологий.

Ведущие эксперты ФГБУ «ЦМИКЭЭ» и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения детально рассказали о существующей нормативной базе, регулирующей допуск и обращение медицинских изделий на территории РФ, а также сообщили о деталях системы регистрации медицинских изделий, с упором на изделия для *in vitro* диагностики.

Особое внимание было уделено такому важному этапу системы оценки эффективности и безопасности медицинского изделия в процессе его регистрации – планирование и проведения клинических испытаний медицинского изделия.

На семинаре были рассмотрены следующие основные темы:

- *Критерии отнесения изделий к медицинским.*
- *Номенклатурный классификатор медицинских изделий*
- *Нормативно-правовое регулирование в части регистрации медицинских изделий*
- *Сведения о нормативной документации при подготовке заявления на регистрацию*
- *Требования и рекомендации по подготовке документов на регистрацию медицинских изделий для *in vitro* диагностики*
- *Оценка соответствия медицинских изделий в форме клинических испытаний с участием и без участия человека. особенности проведения*
- *Проведение проверок соблюдения медицинскими организациями правил проведения клинических испытаний медицинских изделий.*
- *Основные вопросы проведения второго этапа экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий*
- *Особенности экспертной оценки результатов клинических испытаний медицинских изделий*
- *Мониторинг безопасности медицинских изделий в Российской Федерации*

Ряд вопросов слушателей касался механизма определения, является ли определенное изделие медицинским или нет.

В своем докладе Антонов В.С., помощник генерального директора ФГБУ «ЦМИКЭЭ» Росздравнадзора, делает ссылку на ФЗ-323.

В общем виде ответ на этот вопрос дан в ФЗ-323, статья 38. Медицинские изделия: «Медицинскими изделиями являются любые инструменты, аппараты, приборы, оборудование, материалы и прочие изделия, применяемые в медицинских целях отдельно или в сочетании между собой, а также вместе с другими принадлежностями, необходимыми для применения указанных изделий по назначению, включая специальное программное обеспечение, и **предназначенные производителем** для профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний, мониторинга состояния организма человека, проведения медицинских исследований, восстановления, замещения, изменения анатомической структуры или физиологических функций организма, предотвращения или прерывания беременности, **функциональное назначение которых не реализуется путем фармакологического, иммунологического, генетического или метаболического воздействия на организм человека**».

Таким образом, **основной критерий** отнесения изделия к медицинскому – **назначение изделия, установленное производителем**.

При этом остается открытым вопрос, что делать в случае, если производитель не считает свое изделие медицинским, но оно применяется для нужд лечения, диагностики, профилактики, реабилитации и т.д.? Приведем пример. Производитель изготавливает химические индикаторы, которые применяются для определения pH коллоидных растворов. Такой индикатор может быть применен для определения кислотности желудочного сока. Может ли такое изделие, не заявленное производителем как медицинское, применяться в учреждении здравоохранения и подлежит ли оно обязательной регистрации? Подобным образом у производителей и поставщиков возникают сложности с различными расходными материалами, общелабораторными изделиями, принадлежностями к приборам и т.д.

Ответ на такие спорные моменты находится исключительно в сфере компетенции руководства Росздравнадзора. Учреждениям здравоохранения, а также всем остальным участникам рынка медицинских изделий, включая пациентов, нельзя ориентироваться на разъяснительные письма самих организаций. Необходимо делать официальный запрос в Росздравнадзор. Для подобных спорных моментов в Росздравнадзоре функционирует специальная комиссия. Любой субъект системы обращения медицинских изделий может обратиться с официальным обращением в Росздравнадзор и в установленные законодательством сроки получить развернутый ответ и пояснение. При этом важно понимать, что к подобному письму необходимо приложить как можно более полную документацию на изделие, так как решение зависит, в том числе, от информации, указанной в сопроводительных документах, например, эксплуатационная документация и т.д. В условиях действия Федерального закона № 352-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части противодействия обороту фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и фальсифицированных биологически активных добавок" практика получения официальных разъяснений должна быть повсеместной, что уберет как учреждения здравоохранения, так и их поставщиков от нарушения законодательства.

Для всех участников рынка, а в первую очередь для разработчиков и производителей медицинских изделий, принципиально важным является вопрос классификации изделий. Для этого в РФ разработана и постоянно обновляется номенклатурная классификация МИ, основанная на международном опыте (ISO 15225-2010 «Структура данных номенклатуры медицинских изделий», IMDRF/WG/N7FINAL:2013 «Универсальная идентификация медицинских изделий (UDI). Руководство»). Антонов В.С. дал детальный обзор и пояснения по работе с данным классификатором, рассказал о планах по его постоянному обновлению и дополнению новыми видами МИ.

Если говорить непосредственно о регистрации медицинских изделий, то на семинаре был дан полный перечень нормативной документации, регламентирующей все этапы регистрации. Даны разъяснения о возможности использовать различные рекомендации и ГОСТы, упрощающие процесс регистрации МИ, представлены ответы на частные и технические вопросы, которые накопились у участников семинара.

Специалист-эксперт отдела экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий, Ксензенко Ю. С. и Лоскутова Ю.В., к.б.н., специалист-эксперт ФГБУ «ЦМИКЭЭ» Росздравнадзора представили детальную информацию о функционирующей на данный момент системе регистрации МИ.

Производители и поставщики МИ должны выполнять требования следующих нормативно-правовых документов:

- Федеральный закон от 23 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об охране здоровья граждан»
- Федеральный закон от 31 декабря 2014 г. № 523-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части противодействия обороту фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и фальсифицированных биологически активных добавок»
- Постановление Правительства Российской Федерации от 27.11.2012 №1416 «Об утверждении Правил государственной регистрации медицинских изделий»
- Постановление Правительства Российской Федерации от 17.10.2013 №930 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 27 декабря 2012 г. №1416»
- Постановление Правительства Российской Федерации от 17.07.2014 №670 «О внесении изменений в правила государственной регистрации медицинских изделий»
- Приказ Минздрава России от 14.10.2013 № 737н «Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по предоставлению государственной услуги по государственной регистрации медицинских изделий»
- Приказ Минздрава России от 06.06.2012 № 4н «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий»

- Приказ Минздрава России от 25.09.2014 № 557н «О внесении изменения в приложение N 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 июня 2012 года N 4н «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий»
- Приказ Минздрава России от 09.01.2014 № 2н «Об утверждении порядка проведения оценки соответствия в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний медицинских изделий в целях их государственной регистрации»
- Приказ Минздрава России от 16.05.2013 № 300н «Об утверждении требований к медицинским организациям, проводящим клинические испытания медицинских изделий, и порядка установления соответствия медицинских организаций этим требованиям»

Для упрощения работы заявителей были разработаны рекомендации, изложенные в документе «Методические рекомендации по порядку проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий», которые доступны на сайте Росздравнадзора (roszdravnadzor.ru). Выполнение этих рекомендаций помогает заявителям с наибольшей эффективностью выполнять требования вышеназванных нормативных документов.

Можно выделить две основные группы проблем, с которыми сталкивается заявитель при регистрации медицинского изделия (на основании задаваемых присутствующими на семинаре представителями производителей МИ).

- 1) Отсутствует понимание, что регистрация изделия, по сути, начинается на этапе его создания. Регистрация – это подтверждение безопасности и эффективности изделия. А эти параметры реализуются на этапах разработки. Именно там, а не в отделе по регистрации, который существует у множества компаний, создается необходимая техническая и эксплуатационная документация, планируются и проводятся испытания, подтверждающие технические характеристики изделия, в том числе, его безопасность и эффективность для пациента. И если весь цикл создания, а в дальнейшем – производства, технического контроля, постмаркетинговое наблюдение (мониторинг ситуации с изделием на этапе его применения), строится с применением необходимых стандартов (международных и российских), то проблем с подготовкой необходимой документации для регистрации МИ не будет. То есть необходима система менеджмента качества производителя, которая упрощает и стандартизирует все процессы жизненного цикла продукции и комплементарна законодательным требованиям по обращению медицинских изделий. Обычно такая система строится на базе ИСО 13485 и гармонизированных с ним стандартах.
- 2) Вторая проблема – отсутствие понимания у заявителя, что все этапы подтверждения безопасности и эффективности медицинского изделия, являются зоной ответственности производителя. Это касается, в первую очередь, технических, токсикологических и клинических испытаний. У большинства заявителей сложилось порочное представление о том, что аккредитованная лаборатория или медучреждение, несет всю полноту ответственности за проведенные испытания. Это не соответствует действительности и ставит под удар безопасность пациента. В чем суть. Только производитель знает все детали и особенности своего изделия. Чтобы грамотно спланировать и осуществить любое

испытание изделия, необходима совместная работа производителя и испытательного центра. Эта работа, в первую очередь, касается разработки программы испытания. В программе должны быть учтены все особенности и характеристики изделия, влияющие на его безопасность и эффективность, продумана доказательная база (какие именно испытания делать, на какой выборке, какие методы статистической обработки данных применить и т.д.) Решения по этим вопросам могут принять лишь специалисты испытательного центра и представители производителя совместно. После разработки программы ответственность за ее реализацию ложится на лабораторию в рамках области ее аккредитации. Отсюда следует вывод, что необходимо тщательно выбирать лабораторию, изучить область ее аккредитации на предмет возможности провести технические испытания изделия в необходимом объеме. То же самое касается и клинических испытаний. Тщательная совместная проработка плана (программы) испытания избавит компанию от проблем на этапах экспертизы документов.

Один из важных вопросов касался внесения изменений в регистрационное досье в случае, если производитель модифицирует и улучшает изделие. Важно понимать, что производить и реализовывать на территории РФ можно лишь те изделия, которые полностью соответствуют требованиям регистрационного досье, хранящегося в Росздравнадзоре. Если производитель хочет внести изменения в существующее изделие, он должен проинформировать об этом Росздравнадзор, предоставить пакет документов, подтверждающих, что вносимые изменения не влияют на неизменность функционального назначения и/или принципа действия медицинского изделия. (Это должно быть подтверждено, в том числе, результатами проведенных технических испытаний в аккредитованной технической лаборатории в случае, если изменения затрагивали функциональные характеристики изделия) Эксперты Росздравнадзора должны оценить предоставленный пакет документов. Только после получения положительного ответа, компания вправе начать выпуск обновленного медицинского изделия.

Важно понимать, что вносимые изменения, зачастую, могут затронуть безопасность изделия или его эффективность. Например, если говорить о реагентах, увеличение срока годности может быть связана с добавлением детергентов, которые, потенциально, могут повлиять на эффективность изделия (интерференции и т.п.).

Большой блок вопросов на семинаре касался организации и проведению клинических испытаний медицинских изделий. По этой теме выступали Е.С. Рогов, к.м.н., начальник отдела контроля клинических исследований Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Росздравнадзора и Дудик В.Ф., начальник отдела правового и кадрового обеспечения ФГБУ «ЦМИКЭЭ» Росздравнадзора*.

Отдельный доклад был посвящен особенностям медицинских изделий для *in vitro* диагностики, так как большинство присутствующих на семинаре слушателей являлись представителями производителей *in-vitro*.

Замечательный доклад был сделан Е.А. Грудачёвой, специалист-экспертом ФГБУ «ЦМИКЭЭ» Росздравнадзора.

Производители и их представители, связанные с МИ для *in vitro* диагностики, должны обращать внимание на следующее:

1) Для контрольных материалов по определению точности, а не воспроизводимости, и для калибровочных растворов (также и для градуировочных) необходимо подтверждать обеспечение метрологической прослеживаемости. Наиболее просто это можно сделать, выполняя ГОСТ ISO 17511-2011 «Изделия медицинские для диагностики in vitro. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибратором и контрольным материалам» и ГОСТ ISO 18153-2011 «Изделия медицинские для диагностики in vitro. Измерение величин в биологических пробах. Метрологическая прослеживаемость значений каталитической концентрации ферментов, приписанных калибраторам и контрольным материалам»*

2) Необходимо документально подтверждать аналитические характеристики изделия (как минимум: чувствительность, специфичность, стабильность, линейность) и диагностическую эффективность изделия: диагностическую специфичность и чувствительность. Это должно быть сделано путем предоставления доказательной базы с обоснованной выборкой и должными методами статистической обработки данных*

3) Для проведения технических испытаний МИ для in vitro диагностики потребуются контрольные растворы/материалы с метрологической прослеживаемостью*.

5) Для отнесения МИ для in vitro диагностики к одному РУ требуется соблюдение следующих условий:

- a. Эквивалентное название
- b. Изготовление на одной и той же конструктивной и технологической основе
- c. Один и тот же принцип действия
- d. Один и тот же класс риска и вид (требуется детальный анализ классификатора МИ РФ, который выходит за рамки существующего договора)

На сегодня действует общий принцип: разные анализы – разные МИ – разные РУ.

7) Анализатор и расходные материалы к нему – это разные МИ и разные РУ. Анализатор может включать в себя стартовый комплект. (ч. 1 ст. 38 ФЗ от 21.11.2011 № 323-ФЗ).

8) К МИ могут быть принадлежности, указанные в приложении к РУ – это предметы, самостоятельно не являющиеся медицинскими изделиями и по целевому назначению применяемые совместно с медицинским изделием либо в его составе для того, чтобы медицинское изделие могло быть использовано в соответствии с целевым назначением (ГОСТ Р 31508-2012)

9) Если есть расходный материал, который может поставляться с разными МИ одного производителя, такие расходные материалы рекомендуется регистрировать как отдельное МИ.

10) В качестве принадлежностей нельзя указывать самостоятельные медицинские изделия.

11) Для всех МИ не российского производства необходимо составлять перечень НАЦИОНАЛЬНЫХ СТАНДАРТОВ РФ, которым данные изделия соответствуют.

12) Требуется детальная информация о валидации программного обеспечения МИ.

13) Требуется детальная информация о производстве и системе контроля качества МИ.

15) Испытания МИ должны проводиться как минимум с учетом требований ГОСТ Р ЕН 13612-2010 «Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики in vitro».

16) Контрольные растворы и калибраторы могут потребовать отдельной регистрации.

* Так как перечень вопросов очень обширен, данной статьей мы лишь начинаем их обсуждение. В ближайшее время будут опубликованы статьи на следующие темы:

- клинические испытания медицинских изделий;

- подходы к обеспечению метрологической прослеживаемости контрольных материалов и калибраторов (градуированных);

- проведение технических и клинических испытаний МИ для in vitro диагностики;

- внесение изменений в РУ.

Такая встреча производителей медицинских изделий и профессионального сообщества, представленного специалистами медицинского ВУЗа и представителей органов государственного контроля за качеством медицинской помощи оказалась взаимно полезной и продуктивной.