

КОМИССИЯ НАУЧНОГО
ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

Протокол заседания комиссии № 8

г. Москва

«20» октября 2023 г.

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

Состав комиссии НЭС:

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

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

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

Эксперты:

Чернейкина Э.П. (Врио начальника ОЭКЭБМИ ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора);

Сергеева М.В. (Начальник ОЭКЭБМИ ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора);

Скворченкова Е.Н. (Заведующая лабораторией ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора);

Ксензенко О.А. (Заместителя начальника ОНКЭИПМИ ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора);

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

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

Кузина И.Н. (Эксперт ЦМЭИ ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора);

Коровкина Т.В. (Ведущий специалист ЦРИМИИВД ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора)

Лисицына М.Н. (Ведущий специалист ЦРИМИИВД ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора).

Приглашенные:

Дудкин Д.И. (Заведующий лабораторией испытаний медицинских материалов, инструментов ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора);

Прокопьев М.В. (Заместитель руководителя по экспертизе медицинских изделий ЦМЭИ ФГБУ «ВНИИИИМТ» Росздравнадзора);

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

ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Выработка единого экспертного мнения по оценке медицинских изделий, включающих в состав полинуклеотиды. **Докладчик: Туртыгин А.В., Дудкин Д.И., Прокопьев М.В.**

ПОСТАНОВИЛИ:

1. Утвердить следующие параметры и методы оценки медицинских изделий, включающих в состав полинуклеотиды, принятые для регистрации по Национальным правилам:

Изделия, включающие полинуклеотиды могут считаться медицинскими в случае, если их заявленное функциональное назначение не реализуется путем фармакологического, иммунологического, генетического или метаболического воздействия на организм человека, и они предназначены производителем для профилактики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний, восстановления, замещения, изменения анатомической структуры или физиологических функций организма.

Медицинские изделия, включающие в состав полинуклеотиды, должны оказывать местное воздействие.

I. Перечень специфических параметров, указываемых в документации производителя.

При формировании технической и эксплуатационной документации производителя для государственной регистрации медицинского изделия необходимо руководствоваться Требованиями к содержанию технической и эксплуатационной документации производителя (изготовителя) медицинского изделия, утвержденными приказом Минздрава России от 19.01.2017 № 11н, в том числе рекомендуется учесть необходимость указания следующих специфических параметров.

Параметры, указываемые в технической документации производителя (в случае наличия у медицинского изделия вариантов исполнения параметры указываются для каждого из вариантов исполнения):

- характеристика полинуклеотидов (природа происхождения, исключая человеческое происхождение) (информация Производителя)
- форма выпуска МИ (например, гель, порошок для разведения)
- плотность
- вязкость водного раствора
- осмоляльность / осмолярность
- водородный показатель pH

- механизм / принцип действия (медицинское изделие должно оказывать только местное воздействие)
 - состав МИ (основное действующее вещество и вспомогательные вещества) с указанием процентного соотношения компонентов (или абсолютных значений)
 - период биodeградации (биорезорбции) (со ссылкой на отчеты производителя с результатами доклинических испытаний на биологических моделях, либо имеющиеся клинические данные).
 - метод стерилизации
 - бактериальные эндотоксины (с учетом биологического происхождения) (LAL тест – отчеты Производителя)
 - описание функциональных свойств, входящих компонентов в основной и вспомогательный состав изделия (согласно составу)
 - максимально возможный объем введения за одну процедуру
 - области введения (внутрисуставное/внутрикостное/внутридермальное введение), глубины введения (с указанием анатомических и гистологических структур). Разрешается механическое и местное защитное воздействие на организм (например, защитные повязки, пластыри).
 - ожидаемая продолжительность клинического эффекта (со ссылкой на отчеты производителя с подтверждением заявленного периода на биомоделях (лабораторные животные), либо имеющиеся клинические данные)
 - характеристики и материалы шприца (Регистрационное удостоверение (в случае неизменности индивидуальной упаковки производителя), либо наличие соответствующих технических испытаний в аккредитованной лаборатории на территории Российской Федерации согласно требованиям технической документации*)
 - характеристики и материалы иглы инъекционной, канюли инъекционной (Регистрационное удостоверение (в случае неизменности индивидуальной упаковки производителя), либо наличие соответствующих технических испытаний в аккредитованной лаборатории на территории Российской Федерации согласно требованиям технической документации*)
 - характеристики и материалы флаконов (наличие соответствующих технических испытаний в аккредитованной лаборатории на территории Российской Федерации согласно требованиям технической документации*)
- * исследуемые показатели и испытания для их подтверждения в таблице - приложение 1.

В случае совместной поставки материала во флаконе с шприцем, необходимо проведение технических и токсикологических испытаний.

Параметры, указываемые в эксплуатационной документации производителя (в случае наличия у медицинского изделия вариантов исполнения параметры указываются для каждого из вариантов исполнения):

- характеристика полинуклеотидов (природа происхождения, исключая человеческое происхождение) (информация Производителя)
- форма выпуска МИ (например, гель, порошок для разведения)
- плотность
- вязкость водного раствора
- осмоляльность /осмолярность
- водородный показатель pH

- механизм / принцип действия (медицинское изделие должно оказывать только местное воздействие)
- период биодegradации (биорезорбции) (со ссылкой на отчеты производителя с результатами доклинических испытаний на биологических моделях, либо имеющиеся клинические данные).
- метод стерилизации
- состав МИ (основное действующее вещество и вспомогательные вещества) с указанием процентного соотношения компонентов (или абсолютных значений)
- описание функциональных свойств, входящих компонентов в основной и вспомогательный состав изделия (согласно составу)
- максимально возможный объем введения за одну процедуру
- области введения (внутрисуставное /внутрикостное/ внутридермальное введение), глубины введения (с указанием анатомических и гистологических структур). Разрешается механическое и местное защитное воздействие на организм (например, защитные повязки, пластыри).
- ожидаемая продолжительность клинического эффекта (со ссылкой на отчеты производителя с подтверждением заявленного периода на биомоделях (лабораторные животные), либо имеющиеся клинические данные)
- характеристики и материалы шприца (Регистрационное удостоверение (в случае неизменности индивидуальной упаковки производителя), либо наличие соответствующих технических испытаний в аккредитованной лаборатории на территории Российской Федерации согласно требованиям технической документации*)
- характеристики и материалы иглы инъекционной, канюли инъекционной (Регистрационное удостоверение (в случае неизменности индивидуальной упаковки производителя), либо наличие соответствующих технических испытаний в аккредитованной лаборатории на территории Российской Федерации согласно требованиям технической документации*)
- характеристики и материалы флаконов (наличие соответствующих технических испытаний в аккредитованной лаборатории на территории Российской Федерации согласно требованиям технической документации*)

* исследуемые показатели и испытания для их подтверждения в таблице - приложение 1.

Приложение 1

Методы определения и контроля количественного и качественного состава медицинских изделий, имеющих в основном составе Полинуклеотиды, принятые для регистрации по Национальным правилам.

Технические испытания

№	Контролируемый параметр при проведении технических испытаний	Метод контроля, ссылка на ГОСТ *	Испытания
1	Водородный показатель рН	рН-метрия с использованием оборудования (рН-метр)	Испытания на территории РФ
2	Потеря в массе при высушивании	Определение с использованием сушильного шкафа	Испытания на территории Российской Федерации
3	Содержание полинуклеотидов	Количественное определение методом УФ спектроскопии при длине волны 260 нм	Испытания на территории РФ
		Анализ продуктов расщепления полинуклеотидов методом ВЭЖХ (определение элементарных нуклеиновых кислот)	Испытания на территории РФ
		Спектрофотометрический метод количественного определения нуклеиновых кислот по А.С. Спирину (определение общего содержания без идентификации компонентов)	Испытания на территории РФ
4	Осмоляльность/осмолярность	Определение с использованием криоскопического осмометра	Испытания на территории РФ
5	Плотность	Определение с использованием пикнометра для жидкостей	Испытания на территории РФ

6	Вязкость водного раствора	Вискозиметрия с использованием реометра «конус-пластина»	Испытания на территории РФ
7	Характеристики шприцев в составе (если нет РУ) <i>* Распространяется в случае, если шприцы не зарегистрированы в РФ</i>	ГОСТ Р 59747.8-2021 ГОСТ ISO 7886-1-2011	Испытания на территории РФ
8	Игла инъекционная <i>* Распространяется в случае, если иглы не зарегистрированы в РФ</i>	ГОСТ ISO 7864-2011 ГОСТ Р ИСО 6009-2 ГОСТ 19126-2007	Испытания на территории РФ
9	Игла инъекционная, канюля инъекционная <i>* Распространяется в случае, если иглы и канюли не зарегистрированы в РФ</i>	ГОСТ Р ИСО 9626-2020	Испытания на территории РФ
10	Флаконы	Соответствие требованиям в технической документации производителя	Испытания на территории РФ
11	Маркировка	ГОСТ Р ИСО 15223-1-2020	Испытания на территории РФ

Токсикологические исследования

№	Контролируемый параметр при проведении токсикологических исследований	Метод контроля *	Испытания
1	Физические и/или химические сведения	Действующий на территории РФ и валидированный на МИ	Испытания на территории РФ
	Определение интегральных показателей (Изменение pH, Ультрафиолетовое поглощение, Восстановительные примеси экстракта вытяжки)	Действующий на территории РФ и валидированный на МИ	Испытания на территории РФ
	Определение токсичных летучих органических соединений: ацетона, метанола, пропанола, изопропанола, акрилонитрила, винилхлорида, этиленоксида (в зависимости от материала, способа обработки МИ и упаковки согласно ГОСТ Р 52770-2016)	Действующий на территории РФ и валидированный на МИ	Испытания на территории РФ
	Определение тяжелых металлов: Медь, Свинец, Олово, Хром, Кадмий, Цинк, Мышьяк, Алюминий, Титан, Марганец, Кобальт, Никель, Молибден, Ванадий, Железо, Барий (в зависимости от материала МИ и упаковки согласно ГОСТ Р 52770-2016)	Действующий на территории РФ и валидированный на МИ	Испытания на территории РФ
	Определение водорастворимых органических токсичных веществ (Содержание формальдегида, ацетальдегида, фенола в зависимости от материала, способа обработки МИ и упаковки согласно ГОСТ Р 52770-2016)	Действующий на территории РФ и валидированный на МИ	Испытания на территории РФ
	Определение полимерных составляющих, влияющих на МИ (в зависимости от материала МИ и упаковки согласно ГОСТ Р 52770-2016)	Действующий на территории РФ и валидированный на МИ	Испытания на территории РФ
2	Микробиологические показатели		
	Определение стерильности медицинского изделия	ОФС.1.2.4.0003.15 или другой валидированный метод	Испытания на территории РФ
3	Токсикологические исследования		
3.1	Медицинское изделие поверхностного контакта		
	Исследования на цитотоксичность: методы in vitro	ГОСТ ISO 10993-5-2011	Испытания на территории РФ
	Исследования на сенсibiliзирующее действие: методы in vitro или in vivo	ГОСТ ISO 10993-10-2011	Испытания на территории РФ

	Раздражение или внутрикожная реакция	ГОСТ ISO 10993-10-2011	Испытания на территории РФ
	Общая токсичность (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.)	ГОСТ ISO 10993-11-2021	Испытания на территории РФ
3.2	Медицинское изделие имплантируемое		
	Имплантационные эффекты (Имплантация в подкожную ткань)	ГОСТ ISO 10993-6-2021	Испытания на территории РФ
	Раздражение или внутрикожная реакция (Исследование на раздражающее действие и сенсibiliзирующего действия при накожных аппликациях)	ГОСТ ISO 10993-10-2011	Испытания на территории РФ
	Пирогенность, опосредованная материалом	ОФС.1.2.4.0005.15 или другой валидированный метод	Испытания на территории РФ
	Гемолитическое действие, %	ГОСТ ISO 10993-4-2020	Испытания на территории РФ
	Общая токсичность (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.)	ГОСТ ISO 10993-11-2021	Испытания на территории РФ
	Исследования на цитотоксичность: методы in vitro .	ГОСТ ISO 10993-5-2011	Испытания на территории РФ
	Исследования на сенсibiliзирующее действие: методы in vitro или in vivo	ГОСТ ISO 10993-10-2011	Испытания на территории РФ

В случае выявления дополнительных рисков (например, канцерогенность, генотоксичность, эмбриотоксичность) при анализе файла менеджмента рисков перечень требуемых исследований может быть расширен.

Клинические испытания (КИ)

В соответствии с ч. 1 Федерального закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» медицинские изделия могут признаваться взаимозаменяемыми, если они сравнимы по функциональному назначению, качественным и техническим характеристикам и способны заменить друг друга. Рекомендуемый минимальный перечень контролируемых параметров (качественных и технических характеристик) представлен в таблице.

***Возможно три варианта подтверждения:**

- в форме оценки и анализа клинических данных
- клинические испытания с участием человека (в случае не подтверждения указанных в таблице контролируемых параметров)
- сочетанная форма КИ: часть указанных в таблице контролируемых параметров может быть подтверждена в форме оценки и анализа клинических данных, часть параметров подтверждается на клинических испытаниях с участием человека

	Контролируемый параметр при проведении клинических испытаний	Форма проведения	Метод оценки
1	Состав медицинского изделия с нуклеотидами	Анализ и оценка данных по взаимозаменяемому МИ, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией (с учетом основного состава и вспомогательных компонентов). В случае выявления различий по основному составу (действующим веществам), заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющих различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в	Анализ и оценка данных*

		<p>клинических условиях, на основании, проведенного медицинской организацией, анализа литературных источников.</p>	
2	<p>Концентрация компонентов основного состава</p>	<p>Подтверждение клинической эффективности и безопасности применяемых компонентов основного состава, на основе анализа и оценки данных по взаимозаменяемому МИ, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией. В случае выявления различий по концентрации компонентов основного состава изделия, заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании, проведенного медицинской организацией, анализа литературных источников.</p>	<p>Анализ и оценка данных*</p>
3	<p>Характеристика полинуклеотидов</p>	<p>Подтверждение клинической эффективности и безопасности применения на основе анализа и оценки данных о характеристике структуры нуклеотидов, по взаимозаменяемому медицинским изделиям, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией. В случае выявления различий по характеристике структуры полинуклеотидов, изделия, заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании, проведенного медицинской организацией, анализа литературных источников.</p>	<p>Анализ и оценка данных*</p>

4	Плотность	<p>Подтверждение клинической эффективности и безопасности применения на основе анализа и оценки данных о плотности (относительной плотности), по взаимозаменяемым МИ, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией.</p>	Анализ и оценка данных*
5	Вязкость водного раствора	<p>Подтверждение клинической эффективности и безопасности применения на основе анализа и оценки данных о динамической вязкости, по взаимозаменяемым МИ, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией. В случае выявления различий по динамической вязкости, изделия, заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании, проведенного медицинской организацией, анализа литературных источников.</p>	Анализ и оценка данных*
6	Максимально возможный объем введения	<p>Подтверждение клинической эффективности и безопасности применения на основе анализа и оценки данных о максимально возможном объеме введения изделия и достижения заявленного назначения с учетом объема и области введения, по взаимозаменяемым медицинским изделиям, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией. В случае выявления различий по максимально возможному объему введения, заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях,</p>	Анализ и оценка данных*

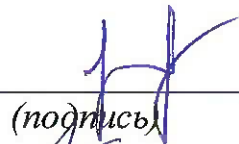
		<p>на основании, проведенного медицинской организацией, анализа литературных источников.</p>	
7	<p>Период биодеградации (биорезорбции) в месте введения с детализацией области введения, глубины введения (с указанием анатомических и гистологических структур)</p>	<p>Подтверждение клинической эффективности и безопасности применения на основе анализа и оценки данных о периоде биодеградации (биорезорбции) в месте введения с детализацией области и глубины введения, по взаимозаменяемым медицинским изделиям, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией. В случае выявления различий по периоду биодеградации (биорезорбции), области и глубины введения, отличающимся анатомическим и гистологическим структурам – мест введения изделия, заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании, проведенного медицинской организацией, анализа литературных источников.</p>	<p>Анализ и оценка данных*</p>
8	<p>Осмоляльность/осмолярность</p>	<p>Подтверждение клинической эффективности и безопасности применения на основе анализа и оценки данных об осмолярности (осмоляльности) по взаимозаменяемым медицинским изделиям, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией. В случае выявления различий по осмолярности (осмоляльности), заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании, проведенного медицинской организацией, анализа литературных источников.</p>	<p>Анализ и оценка данных*</p>

9	Механизм/принцип действия	<p>Подтверждение клинической эффективности и безопасности применения на основе анализа и оценки данных о механизме/принципе действия по взаимозаменяемым медицинским изделиям, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией. В случае выявления различий по механизму/принципу действия, заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании, проведенного медицинской организацией, анализа литературных источников. Медицинские изделия, включающие в состав полинуклеотиды, должны оказывать местное воздействие.</p>	Анализ и оценка данных*
10	Назначение	<p>Подтверждение клинической эффективности и безопасности применения на основе анализа и оценки данных о назначении по взаимозаменяемым медицинским изделиям, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией. В случае выявления различий по назначению, заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании, проведенного медицинской организацией, анализа литературных источников. Заявленное основное функциональное назначение не должно реализовываться путем иммунологического, генетического или метаболического воздействия на организм человека.</p>	Анализ и оценка данных*

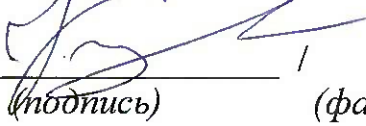
11	<p>Показания, противопоказания, возможные побочные эффекты</p>	<p>Подтверждение клинической эффективности и безопасности применения на основе анализа и оценки данных о показаниях, противопоказаниях, возможных побочных эффектах по взаимозаменяемым медицинским изделиям, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией. В случае выявления различий по показаниям, противопоказаниям, возможным побочным эффектам заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании, проведенного медицинской организацией, анализа литературных источников.</p>	<p>Анализ и оценка данных*</p>
12	<p>Ожидаемая продолжительность клинического эффекта</p>	<p>Подтверждение клинической эффективности и безопасности применения на основе анализа и оценки путем сравнения полученных доклинических и (или) имеющихся клинических данных у регистрируемого медицинского изделия и у взаимозаменяемого медицинского изделия, проведенных в рамках клинических испытаний медицинской организацией. В случае выявления различий, заявленного к регистрации и ранее зарегистрированного изделия, предоставить аргументированное обоснование взаимозаменяемости изделий и оценку имеющихся различий с точки зрения клинической эффективности и безопасности применения в клинических условиях, на основании, проведенного медицинской организацией, анализа литературных источников.</p>	<p>Анализ и оценка данных*</p>

Клинические испытания с участием человека проводятся при отсутствии доказательства взаимозаменяемости регистрируемого и ранее зарегистрированных медицинских изделий в необходимых параметрах сравнения.

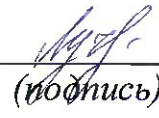
Председатель


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

Заместитель председателя


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

Секретарь


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