СИСТЕМА РЕГИСТРАЦИИ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ *IN VITRO* ДИАГНОСТИКИ: СРАВНЕНИЕ РОССИЙСКОГО И МИРОВОГО ОПЫТА

«Новый подход» к технической гармонизации

Для медицинских изделий существуют три группы Директив, которые содержат исчерпывающие определения и существенные требования к безопасному применению, обращению на рынке, производству, обеспечению и контролю качества, контролирующим органам и т.п.

Директивы устанавливают "существенные требования" к безопасности, проектированию и изготовлению ИМН, которым они должны отвечать при производстве и помещении на рынок.

Гармонизированные европейские стандарты по предотвращении рисков, связанных с проектированием, изготовлением и упаковкой ИМН составляются европейскими органами по стандартизации на основе существенных требований. Эти стандарты не носят принудительного характера и издаются в Официальном Журнале Европейского союза в форме национальных стандартов с идентичным содержанием.

Признается, что любое изделие, изготовленное в соответствии с согласованными стандартами, соответствует существенным требованиям.

За оценку соответствия несут ответственность непосредственно изготовители или их уполномоченные представители, а также, более редко, специальные органы, которые определяются Государствами - членами ЕС.

Процедуры оценки соответствия изделий и существенные требования базируются на модульном подходе, изложенном в Решении Совета 93/465/EEC по маркировке соответствия ЕС: Council Decision 93/465/EEC on the CE conformity marking.

Директивы содержат процедуры оценки соответствия, которые зависят от типа изделий и типа имеющихся рисков. Кроме случаев изделий низкого риска, в этих процедурах всегда задействованы независимые организации, так называемые Notified Bodies, определяемые и проверяемые национальными властями.

ПРИБЛИЗИТЕЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО ИМН

III класс: высокий риск

IIB класс: средний риск

IIA класс: средний риск

I класс: низкий риск

Product approach

class	Design	Production
I	Manufacturer's declaration	
IIA	Manufacturer's declaration	• EC verification, or • Production quality assurance, or • Product quality assurance
IIB	EC type examination	• EC verification, or • Production quality assurance, or • Product quality assurance
III	EC type examination	• EC verification, or • Production quality assurance

Quality approach

Class	Design	Production
IIA	Full quality assurance, without design dossier examination by Notified Body	
IIB	Full quality assurance, without design dossier examination by Notified Body	
III	Full quality assurance, including design dossier examination by Notified Body	

EU Directives

- **The Medical Devices Directive (MDD) – применяется для всех медицинских изделий и аксессуаров кроме средств *in vitro* диагностики, имплантации , лекарственных и косметических средств, органов и тканей человека.**
- **The Active Implantable Medical Devices Directive (AIMDD) – применяется для всех активных устройств (приборов) и соответствующих аксессуаров, предназначенных для имплантации в организм человека.**
- **The In Vitro Diagnostics Directive (IVDD) – применяется для всех медицинских устройств (приборов) и тест-систем, используемых вне организма пациента для диагностики медицинского состояния (статуса) пациента.**

EU Directives

The In Vitro Diagnostics Directive (IVDD) – применяется для всех медицинских устройств (приборов) и тест-систем, используемых вне организма пациента для диагностики медицинского состояния (статуса) пациента.

7.12.98 EN Official Journal of the European Communities L 331/1

I

(Acts whose publication is obligatory)

DIRECTIVE 98/79/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL
of 27 October 1998
on *in vitro* diagnostic medical devices

‘Medical device` means any instrument, apparatus, appliance, material or other article, whether used alone or in combination, including the software necessary for its proper application, intended by the manufacturer to be used for human beings for the purpose of:

- diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease,
- diagnosis, monitoring, treatment, alleviation or compensation for an injury or handicap,
- investigation, replacement or modification of the anatomy or of a physiological process,
- control of conception,

and which does not achieve its principal intended action in or on the human body by pharmacological, immunological or metabolic means, but which may be assisted in its function by such means;

DIRECTIVE 98/79/EC on *in vitro* diagnostic medical devices

Изделие медицинского назначения (ИМН) для диагностики *in vitro* - это любое ИМН,
***которое* является реагентом, производным реагента, калибратором, контрольным материалом, набором, инструментом, прибором, оборудованием, системой, применяемыми отдельно или в комбинации,**
***и которое* предназначено изготовителем для использования *in vitro* для исследования образцов крови и тканей, взятых из организма человека, исключительно или преимущественно ради получения информации:**
- касающейся физиологического или патологического состояния, или
- касающейся врожденных аномалий, или
- определяющей безопасность и совместимость с потенциальными реципиентами, или
- в целях терапевтического мониторинга.

DIRECTIVE 98/79/EC on *in vitro* diagnostic medical devices

Приложение II

Список А

- **Изделия для определения группы крови: AB0, резус (C, c, D, E, e) anti-Kell,**
- **изделия, для определения маркеров ВИЧ-инфекции (ВИЧ 1 и 2), HTLV I и II, гепатитов B, C и D.**

full quality assurance

или

EC type-examination
совместно с
production quality assurance

DIRECTIVE 98/79/EC on *in vitro* diagnostic medical devices

Приложение II

Список B

- Изделия для определения сахара в крови,
- изделия, для выявления краснухи, токсоплазмоза, фенилкетонурии, хламидиоза, ЦМВ-инфекции,
- …

full quality assurance

или

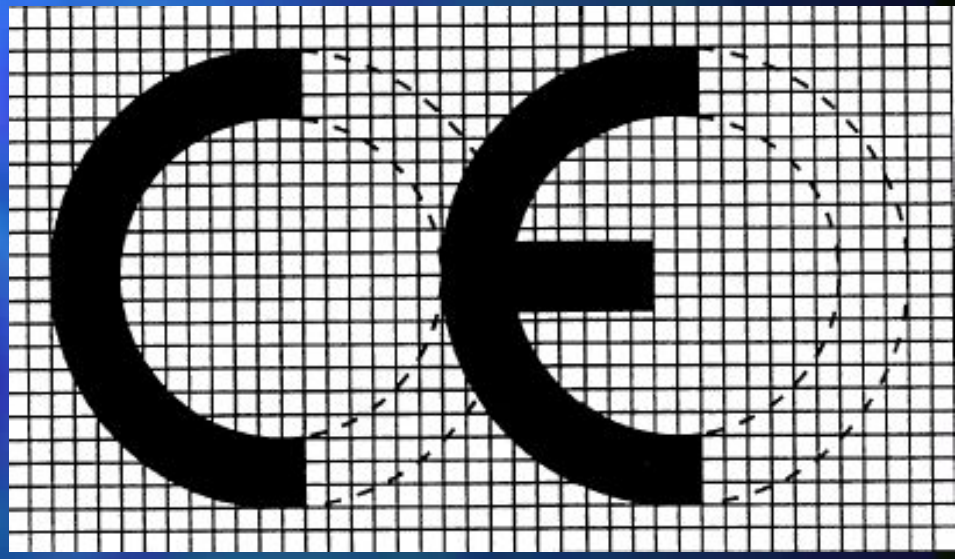
EC type-examination

совместно с

production quality assurance или EC verification

ANNEX X
CE MARKING OF CONFORMITY

- The CE conformity marking shall consist of the initials 'CE' taking the following form:
- — If the marking is reduced or enlarged the proportions given in the above graduated drawing must be respected,
- — the various components of the CE marking must have substantially the same vertical dimension, which may not be less than 5 mm. This minimum dimension may be waived for small-scale devices.



В отношение ИМН для *in vitro* диагностики приняты общие технические условия: Common Technical Specifications (CTS), устанавливающие соответствующие критерии оценки и переоценки эксплуатационных показателей, критерии выпуска партии, методы и материалы сравнения.

COMMISSION

COMMISSION DECISION

of 7 May 2002

on common technical specifications for *in vitro*-diagnostic medical devices

(notified under document number C(2002) 1344)

(Text with EEA relevance)

(2002/364/EC)

3. COMMON TECHNICAL SPECIFICATIONS (CTS) FOR PRODUCTS DEFINED IN ANNEX II, LIST A OF DIRECTIVE 98/79/EC.

3.1. **CTS for performance evaluation of reagents and reagent products for the detection, confirmation and quantification in human specimens of markers of HIV infection (HIV 1 and 2), HTLV I and II, and hepatitis B, C, D:**

3.2. **Additional requirements for nucleic acid amplification techniques (NAT)**

Выдержка из суммарного списка европейских гармонизированных стандартов, относящихся к ИМН для *in vitro* диагностики

European Standards Bodies	Standard reference	Titles	Publication OJ
	EN 12322: 1999/ A1:2001	In vitro diagnostic medical devices – Culture media for microbiology – Performance criteria for culture media	C 182 of 2002-07-31
	EN 13612: 2002	Performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices	C 314 of 2002-12-17
	EN 13640: 2002	Stability testing of in vitro diagnostic medical devices	C 314 of 2002-12-17
	EN 13641: 2002	Elimination or reduction of risk of infection related to in vitro diagnostic reagents	C 314 of 2002-12-17

U.S. Food and Drug Administration

[Code of Federal Regulations]
[Title 21, Volume 8]

CHAPTER I- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (CONTINUED)

PART 809 - IN VITRO DIAGNOSTIC PRODUCTS FOR HUMAN USE

Subpart A--General Provisions

Sec. 809.3 Definitions.

(a) In vitro diagnostic products are those reagents, instruments, and systems intended for use in the diagnosis of disease or other conditions, including a determination of the state of health, in order to cure, mitigate, treat, or prevent disease or its sequelae. Such products are intended for use in the collection, preparation, and examination of specimens taken from the human body. These products are devices as defined in section 201(h) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the act), and may also be biological products subject to section 351 of the Public Health Service Act.

U.S. Food and Drug Administration

CENTER FOR DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH

Device Class and Regulatory Controls

Class I. General Controls

- **With Exemptions**
- **Without Exemptions**

Class II. General Controls and Special Controls

- **С освобождением**
- **Без освобождения**

Class III. General Controls and Premarket Approval

U.S. Food and Drug Administration

CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH

CENTER FOR DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH

Office of In Vitro Diagnostic Device Evaluation and Safety (OIVD)

Класс I. Общий контроль включает:

- **Регистрацию предприятий (Establishment Registration, по Форме FDA 2891), которые обязаны регистрироваться в соответствии с 21 CFR, частью 807.20, таких как изготовители, дистрибьюторы, перепаковщики.**
  Иностранные предприятия, однако, не обязаны регистрироваться в FDA.
- **Внесение в список медицинских изделий (Medical Device Listing, по Форме FDA 2892), продаваемых на рынке.**
  Производство медицинских изделий в соответствии с GMP (21 CFR, часть 820).
- **Маркировку медицинских изделий в соответствии с предписанным в 21 CFR, часть 801 или 809.**
- **Подачу предпродажного уведомления (premarket notification [510 (k)]).**

CENTER FOR DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH

Office of In Vitro Diagnostic Device Evaluation and Safety (OIVD)

Класс II. Общий контроль и специальный контроль

Специальный контроль может включать специальные требования к маркировке, обязательные стандарты эксплуатационных показателей и послепродажное наблюдение

U.S. Food and Drug Administration

CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH

Класс III. Общий контроль и предпродажное одобрение/лицензирование (Premarket Approval)

CBER регулирует медицинские изделия, участвующие в сборе, обработке, анализе, изготовлении и применении лицензированной крови, компонентов крови и клеточных препаратов.
CBER регулирует наборы для диагностики ВИЧ, HTLV и парентеральных гепатитов.
CBER разработал план действий для обеспечения соответствия между политикой и процедурами CBER и CDRH в отношении медицинских изделий.

The Global Harmonisation Task Force (GHTF) on medical devices (Целевая группа глобальной гармонизации обращения медицинских устройств)

GHTF – группа, включающая представителей национальных властей, регулирующих обращение медицинских устройств, и представителей соответствующих отраслей промышленности из Соединенных Штатов, Канады, Австралии, Европейского союза, и Японии.

Несоответствие правил обращения отечественной продукции требованиям международных стандартов - один из главных барьеров в попытках прорваться во всемирное торговое пространство. Большим шагом вперед в этом направлении стало принятие закона «О техническом регулировании».

Двухуровневая система технических регламентов и национальных стандартов. Первые обязательны для исполнения, для вторых установлен статус добровольных.

В технических регламентах должны быть прописаны минимально необходимые требования к безопасности продукции.

Цель - "защита жизни и здоровья людей, сохранность государственного и личного имущества, охрана окружающей среды и предупреждение действий, вводящих в заблуждение приобретателей".

Национальные стандарты будут содержать дополнительные требования к качеству продукции (вместо ГОСТов, ОСТов, СНиПов, СанПиНов и т.д.)

Соответствие продукции национальным стандартам подтверждается добровольной сертификацией, техническим регламентам - обязательной сертификацией либо принятием декларации о соответствии.

Положения технических регламентов и национальных стандартов должны быть согласованы (гармонизированы) с соответствующими международными стандартами.

Статья 12. Принципы стандартизации

Стандартизация осуществляется в соответствии с принципами:

добровольного применения стандартов;

максимального учета при разработке стандартов законных интересов заинтересованных лиц;

применения международного стандарта как основы разработки национального стандарта, за исключением случаев, если такое применение признано невозможным вследствие несоответствия требований международных стандартов климатическим и географическим особенностям Российской Федерации, техническим и (или) технологическим особенностям или по иным основаниям либо Российская Федерация в соответствии с установленными процедурами выступала против принятия международного стандарта или отдельного его положения;

Проект национального стандарта «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» разработан Ассоциацией инженеров по контролю микрозагрязнений (АСИНКОМ) по заданию Минздрава России при поддержке Госстандарта России.

Проект национального стандарта «Надлежащая производственная практика (GMP)» подготовлен АРФП .

Оба проекта – адаптированный перевод Правил производства лекарственных средств ЕС (GMP ЕС)

На основе этих проектов в марте 2004 года техническим комитетом по стандартизации ТК 458 был одобрен национальный стандарт «Правила производства и контроля качества лекарственных средств»

Medical Technologies and Devices	Pharmaceutical Products
♦ recent regulations: part of the European 'New Approach' ♦ CE Marking ensures product conformance to Essential Requirements ♦ Assessment, controls and requirements increase in proportion to potential risk, the highest level requiring design and clinical evaluation ♦ Notified Bodies are appointed by the governments to certify the conformity assessment procedures	♦ long established EU legislation ♦ regulations based on pre-market approval/licensing ♦ all pharmaceutical products are subject to product approval ♦ pharmaceuticals are registered centrally by EMEA (European Medicines Evaluation Agency) and/or the Member States

Закон «О медицинских изделиях» существует только в проекте.

Сроки разработки технических регламентов и национальных стандартов для медицинских изделий неизвестны.

Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2.1288-03

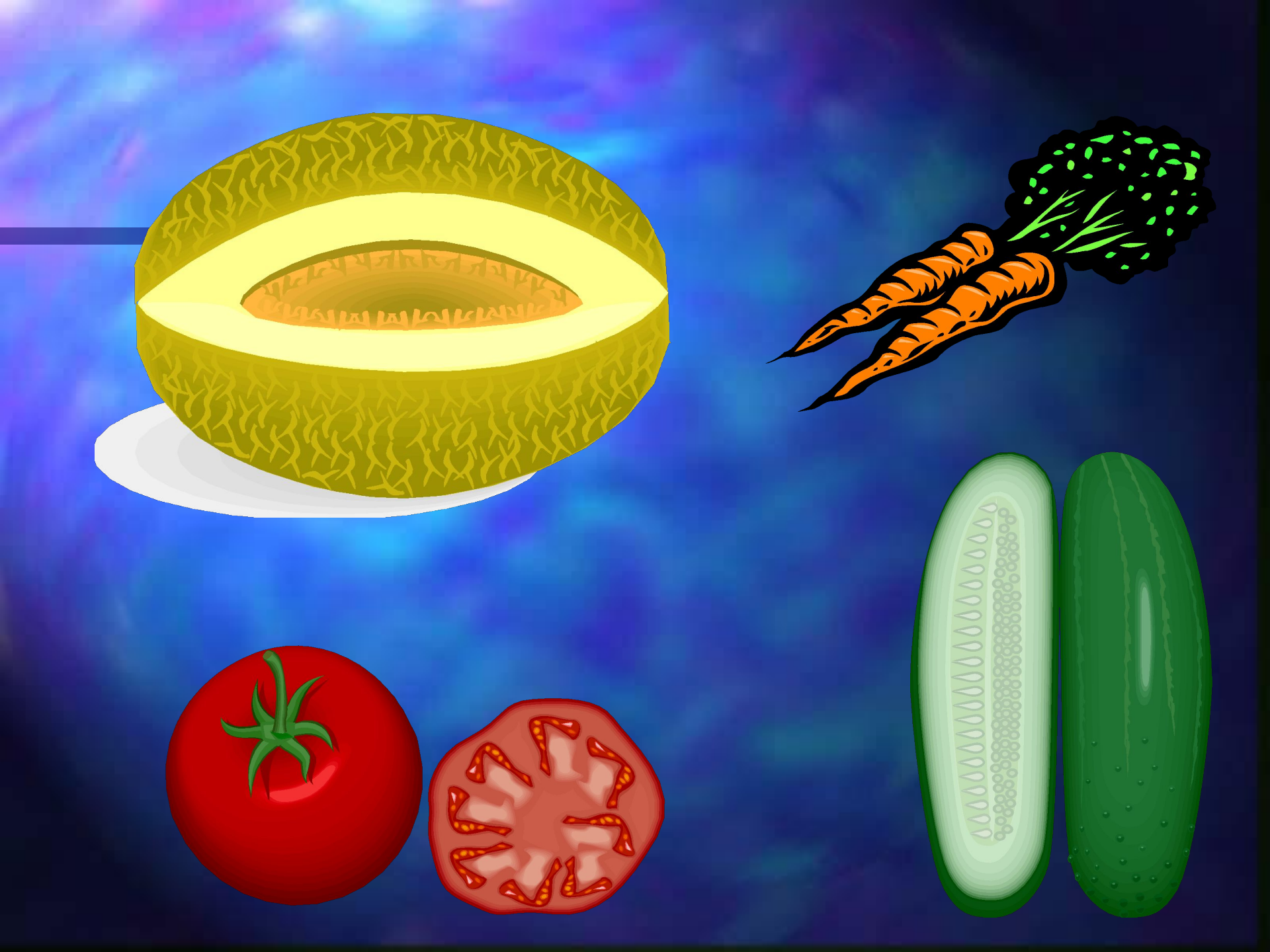
"Надлежащая практика производства медицинских иммунобиологических препаратов"

Дата введения 25 июня 2003 г.

Является аналогом национального стандарта по правилам производства МИБП.

Определений нет никаких.

Есть отличия по МИБП, вводимым и не вводимым людям.



GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (Medicinal product)

Любое вещество или комбинация веществ, предназначенное для лечения или профилактики заболеваний у людей или животных

Любое вещество или комбинация веществ, которое может вводиться людям или животным с диагностическими целями, а также для восстановления, корректировки или изменения физиологических функций людей или животных, тоже рассматривается как лекарственное средство.

- Медицинские иммунобиологические препараты (МИБП) ранее регистрировались обособленно от лекарственных средств.
- Существовали разные ОСТы и РД.
- Сейчас в соответствии с действующим законодательством МИБП – частный случай лекарственных средств.

Медицинские иммунобиологические препараты (МИБП):

- препараты для лечения, профилактики и диагностики инфекционных и других заболеваний человека, приготовленные, в основном, из сырья биологической и микробиологической природы.

Санитарные правила СП 3.3.2.015-94 "Производство и контроль медицинских иммунобиологических препаратов для обеспечения их качества"

(утв. постановлением Госкомсанэпиднадзора РФ от 12 августа 1994 г.)

Good Manufacture Practice

4.13. Медицинские иммунобиологические препараты (МИБП).

Лекарственные? средства, предназначенные для иммунопрофилактики, иммунотерапии и диагностики инфекционных и неинфекционных болезней и аллергических состояний. Такими препаратами являются вакцины, анатоксины, бактериофаги, эубиотики, иммуноглобулины, сыворотки, диагностические препараты, аллергены, питательные среды.

Средства *in vitro* диагностики инфекционных болезней в РФ рассматриваются на практике как лекарственные средства.

Однако напрямую это следует не из текста Федерального Закона, а только из текста подзаконных актов.

Федеральный закон от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах»

(с изменениями от 2 января 2000 г., 30 декабря 2001 г., 10 января 2003 г.)

Лекарственные средства *- вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, микроорганизмов, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий…*

Федеральный закон от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах»

(с изменениями от 2 января 2000 г., 30 декабря 2001 г., 10 января 2003 г.)

…К **лекарственным средствам** относятся также вещества растительного, животного или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью и предназначенные для производства и изготовления **лекарственных средств**.

Иммунобиологические лекарственные средства *- лекарственные средства, предназначенные для иммунологической профилактики и иммунологической терапии.*

Отраслевой стандарт ОСТ 42-510-98
"Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)
(утв. Минздравом РФ 25 февраля 1998 г.)

(Введен в действие совместным приказом Минздрава РФ и Минэкономики РФ от 3 декабря 1999 г. N 432/512)

(с изменениями от 29 декабря 2001 г.)

В первоначальном варианте написан только для ЛС и без упоминания МИБП.

Настоящий стандарт распространяется на все группы лекарственных средств, определенных отраслевым стандартом "Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения" N 91500.05.001-00.

Отраслевой стандарт ОСТ 91500.05.001.00
"Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения"
(утвержден приказом Минздрава РФ от 1 ноября 2001 г. N 388)

Иммунобиологические лекарственные средства *- лекарственные средства, предназначенные для иммунологической профилактики и иммунологической терапии.*

Приложение 1

Лекарственные формы. Термины и определения

Основные группы медицинских иммунобиологических лекарственных средств

Диагностические иммунобиологические лекарственные средства - лекарственные средства, предназначенные для диагностики инфекционных заболеваний.

иммунобиологические

Отраслевой стандарт ОСТ 91500.05.001.00
"Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения"
(утвержден приказом Минздрава РФ от 1 ноября 2001 г. N 388)

Иммунобиологические лекарственные средства *- лекарственные средства, предназначенные для иммунологической профилактики и иммунологической терапии.*

Приложение 2

Перечень разделов фармакопейных статей и фармакопейных статей на лекарственные средства конкретных предприятий - производителей лекарственных

XIV. Иммунобиологические лекарственные средства (аллергены, аллергоиды, анатоксины, бактериофаги, вакцины, иммуноглобулины (антитела), иммуномодуляторы, диагностические препараты)

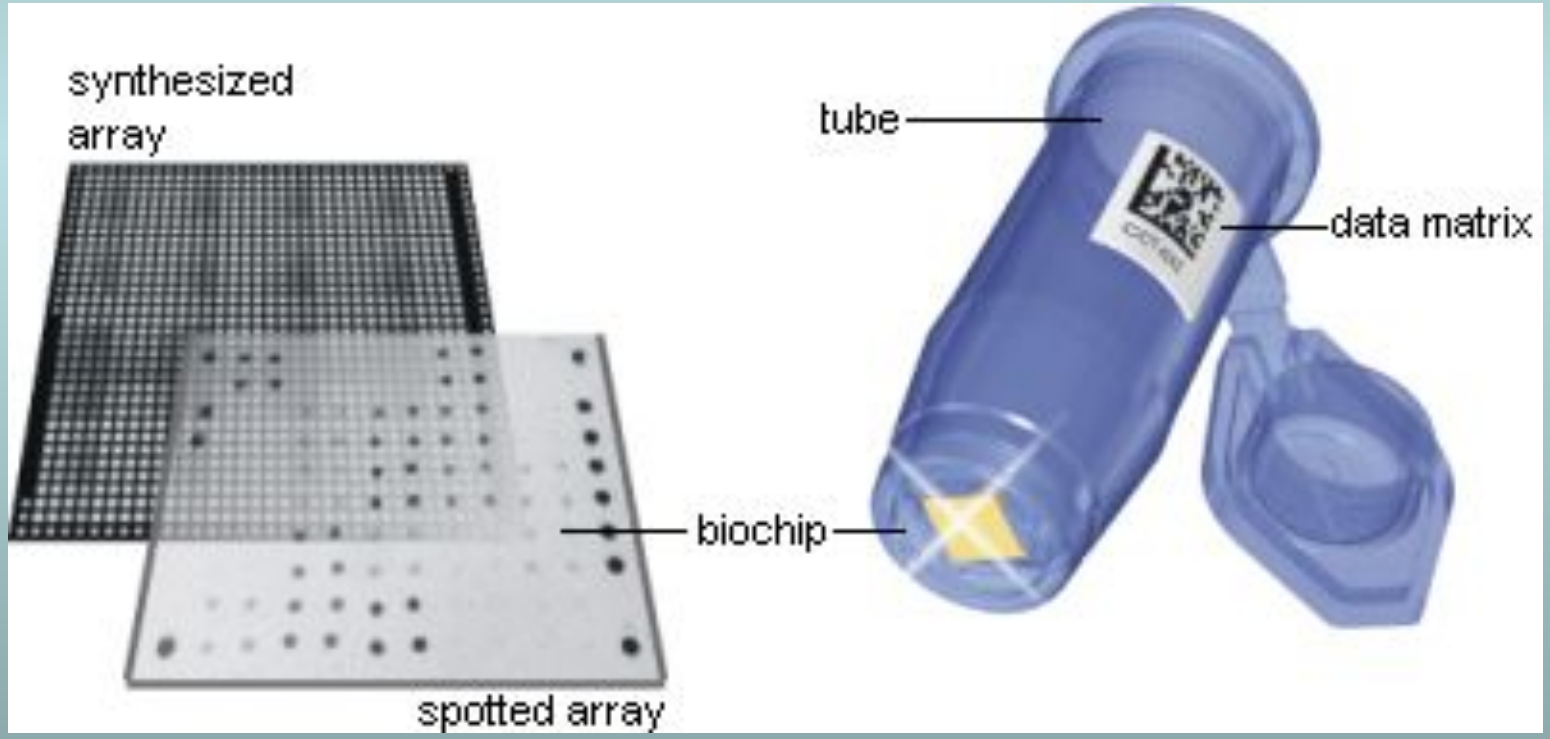
Диагностические препараты

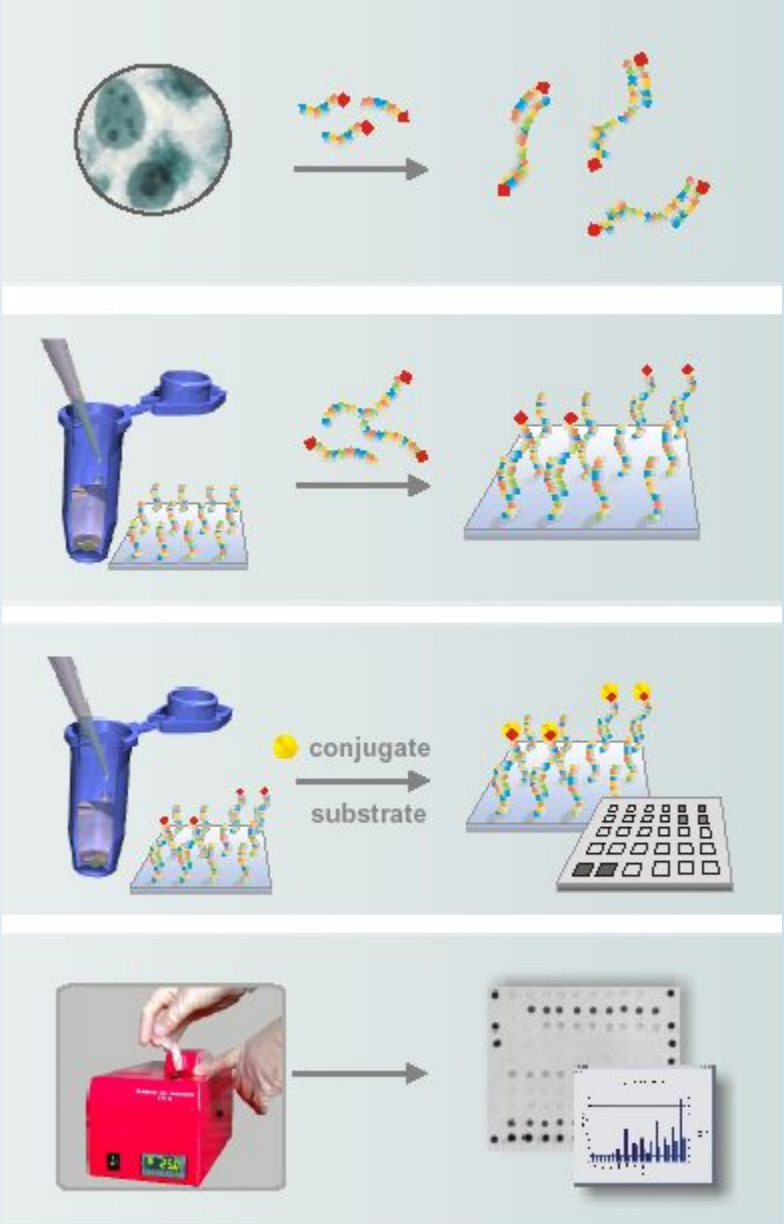
Тест-системы иммуноферментные и на основе полимеразной цепной реакции

Бактериологические питательные среды

Диагностические средства неинвазивного применения по мере развития новых технологий все в большей степени становятся похожими на сложные приборы.
Отнесение их к лекарствам будет препятствовать их скорейшему внедрению.

ArrayTube System




conjugate
substrate

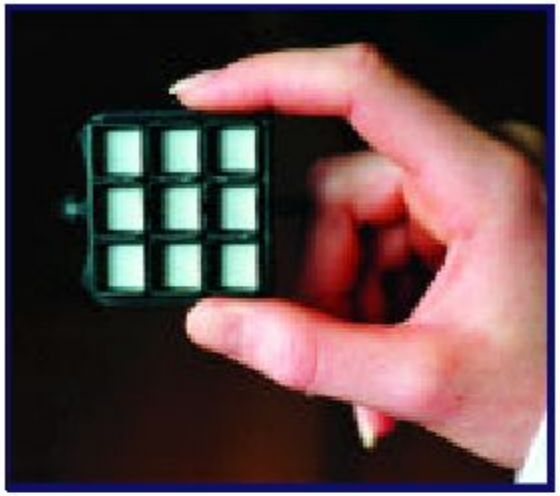


Figure 1:
Rack holding nine biochips

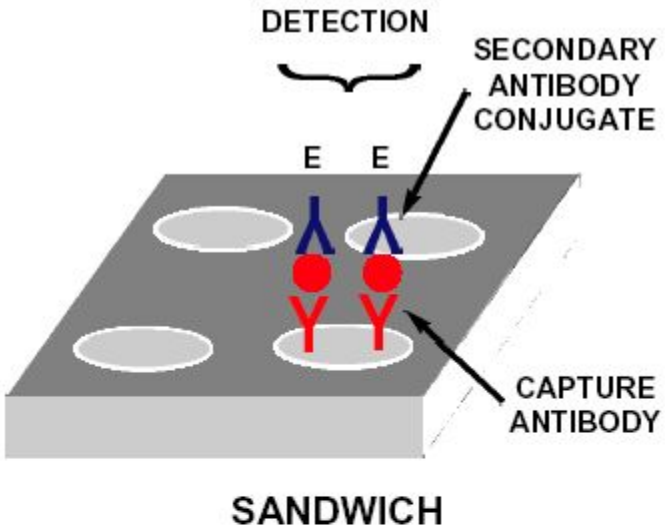


Figure 2:
Sandwich assay principle

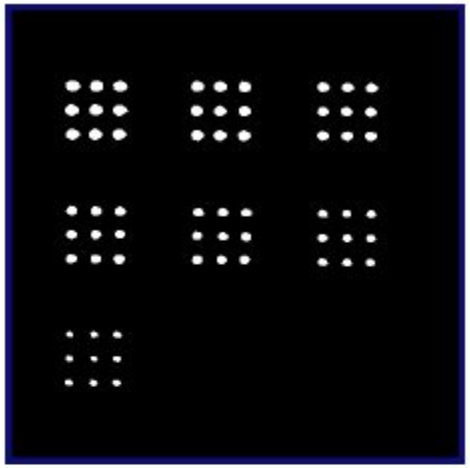


Figure 3:
Calibration curve for the CEA assay
showing eight calibrators.

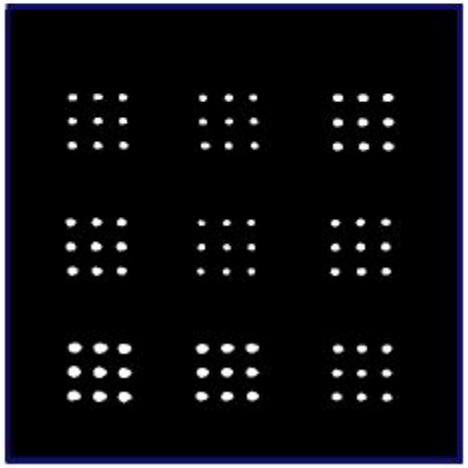


Figure 4:

Одновременные множественные количественные иммуноферментные анализы

Хемилюминисценция

90 биочипов в кассете

The biochip array technology system for clinical profiling!

evidence - the innovative, new biochip array analyser that combines biotechnology, imaging and electronics to enable simultaneous measurement of multiple analytes in a single drop of serum, in minutes.

- Throughput capacity in excess of 3,600 tests per hour
- Sample volume around 1µl per test

Препараты для *in vitro* диагностики необходимо *исключить* из лекарственных средств и рассматривать в соответствии с международной практикой как медицинские изделия.

Для этого также нужно изменить систему регистрации.

В ГИСКе происходит аттестация препарата и нормативной документации по существу.

После редактирования ФСП с сопроводительными письмами следует по маршруту Фармкомитет > ГИСК > Предприятие > ГИСК > Фармкомитет.

При этом некоторые замечания Фармкомитета к ФСП принимаются, а некоторые – вызывают дискуссию между Фармкомитетом и ГИСКом и/или предприятием.

(Одна из причин дискуссий – применение к МИБП нормативов, разработанных для лекарств.)

Требования к деталям оформления ФСП в последнее время регулярно и часто видоизменяются, в результате проект ФСП может курсировать по маршруту *Фармкомитет > ГИСК > Предприятие > ГИСК > Фармкомитет* не один раз.

После окончательного согласования происходит рассмотрение ФСП на комиссии Фармкомитета.

- **При возникновении там новых замечаний маршрут *Фармкомитет > ГИСК > Предприятие > ГИСК > Фармкомитет* повторяется.**

- Целесообразно отдать функцию утверждения НД в одни руки.

- ГИСКу им. Л.А. Тарасевича следует придать международно-признанный статус уполномоченного органа (notified body) по контролю качества средств *in vitro* диагностики инфекционных болезней, что вместе с новым законодательством позволит выйти отечественным средствам *in vitro* диагностики на рынок развитых стран.

- Нормативная документация в соответствии с международными стандартами
- Введение автоматизированной компьютерной системы регистрации (оценки соответствия) НД
- Установление нормативных сроков испытаний медицинских изделий и утверждения НД
- Юридические преобразования не должны быть поводом для остановки производства

Предложения

- **Исключить диагностические препараты неинвазивного применения из категории лекарственных средств**
- **Изменить схему регистрации НД на диагностические препараты неинвазивного применения**
- **Основным критерием принятия новых технических регламентов и национальных стандартов в сфере медицинской продукции должна быть возможность продажи отечественной медицинской продукции за рубежом без дополнительных процедур сертификации.**