Приложение № 3 к Порядку проведения мониторинга безопасности биомедицинских клеточных продуктов, утвержденному приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения

от\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_№ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Форма

**Периодический отчет по безопасности биомедицинского клеточного продукта (ПОБ)**

1. **Титульный лист**
2. **Оглавление**
3. **Резюме**

1) введение, указание номера отчета и отчетного периода;

2) наименование биомедицинского клеточного продукта (БМКП), тип БМКП (аутологичный, аллогенный, комбинированный), качественные и количественные характеристики клеточной линии (клеточных линий), наименования и количество вспомогательных веществ, входящих в состав БМКП, наименования (международные непатентованные, или группировочные, или химические) и количество лекарственных препаратов, входящих в состав БМКП, наименования медицинских изделий, входящих в состав БМКП, режим и способ применения БМКП, продолжительность лечения;

3) оценка кумулятивного воздействия в ходе клинических исследований;

4) оценка длительности пострегистрационного применения и объёмов применения БМКП за данный период;

5) число стран, на территории которых разрешено применение БМКП;

6) обобщенная информация по оценке соотношения пользы и риска;

7) принятые и предлагаемые действия, связанные с изменением профиля безопасности, включая существенные изменения в брошюру исследователя на этапе клинических исследований и в инструкцию по применению, либо иные меры выявления или предотвращение рисков при применении БМКП;

8) заключение.

1. **Введение**

1) дата первой государственной регистрации БМКП в мире, отчетный период и порядковый номер отчета;

2) наименование БМКП и краткая характеристика БМКП (см пункт 3(2);

3) краткое описание категорий пациентов, которые получают лечение с назначением БМКП или были включены в клинические исследования;

4) краткая информация по данным об эффективности и безопасности БМКП, которая не была включена в подаваемый ПОБ (при наличии).

1. **Регистрационный статус в мире**

Краткая информация о датах и статусе регистрации БМКП в иностранных государствах, включающая даты первых регистраций, информацию о государственных регистрациях, действующих на дату завершения отчетного периода ПОБ, сведения об одобренных показаниях к применению.

1. **Меры, принятые за отчетный период, в связи с выявлением новых данных по безопасности**

1) Информация о мерах, принятых владельцем регистрационного удостоверения, органами государственной власти в сфере здравоохранения (в том числе иностранных государств), спонсором клинического исследования, этическими комитетами, иными субъектами обращения БМКП в ходе проведения клинических исследований, медицинского применения, которые:

а) оказали существенное влияние на соотношение пользы и риска зарегистрированного БМКП; и/или

б) оказали влияние на проведение конкретного клинического исследования или в целом на программу клинической разработки БМКП.

2) Информация о мерах, принятых в отношении исследуемого БМКП, включая (при наличии):

а) отказ в выдаче разрешения на проведение клинического исследования/испытания по аспектам безопасности или этическим основаниям;

б) частичная или полная приостановка клинического исследования ранее планируемого срока вследствие выявления данных по безопасности или отсутствия эффективности;

в) отзыв исследуемого БМКП;

г) отказ в государственной регистрации/внесении изменений в регистрационную документацию по показанию, излучавшемуся в ходе клинического исследования, включая добровольный отзыв подачи заявления на регистрацию;

д) мероприятия по предотвращению причинения вреда жизни и здоровью граждан и медицинских работников при применении БМКП, в том числе:

-внесение изменений в протокол клинического исследования, обусловленных данными по безопасности или эффективности исследуемого БМКП (включая изменение режима дозирования, изменения критериев включения/исключения, введение дополнительных мер по контролю состояния участников исследования, ограничение продолжительности исследования);

- ограничения исследуемой популяции или показаний к применению;

-изменения информированного согласия, связанные с профилем безопасности БМКП;

- изменения состава исследуемого БМКП;

- изменение инструкции по взятию биологического материала при прижизненном донорстве биологического материала в целях производства БМКП;

-дополнительное требование органов управления здравоохранением (в том числе иностранных государств) по особому порядку представления информации по безопасности исследуемого БМКП;

-внеочередное информирование исследователей или медицинских работников по вопросам безопасности исследуемого БМКП;

- планирование новых доклинических, клинических или иных исследований по изучению профиля безопасности, исследуемого БМКП.

3) Меры, принятые в отношении зарегистрированного БМКП, включают:

а) отказ в продлении срока действия регистрационного удостоверения (в том числе в иностранных государствах);

б) приостановление применения, обращения или отмена государственной регистрации (в том числе в иностранных государствах);

в) мероприятия по предотвращению причинения вреда жизни и здоровью граждан и медицинских работников при применении БМКП, в том числе:

- ограничения обращения или применения БМКП;

- изменения инструкции по применению, а также инструкции по взятию биологического материала при прижизненном донорстве включая новые противопоказания, а также ограничение применения БМКП у отдельных категорий пациентов;

- мероприятия по дополнительному информированию медицинских работников по вопросам безопасности БМКП;

- требование органов государственной власти в сфере здравоохранения (в том числе в иностранных государствах) о проведении пострегистрационного исследования БМКП.

1. **Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности БМКП**

Информация обо всех существенных изменениях, внесенных в инструкцию по применению БМКП за отчетный период. В раздел включается информация об изменениях противопоказаний, особых указаниях, серьезных нежелательных реакциях, нежелательных реакциях, взаимодействиях БМКП с другими БМКП и лекарственными препаратами; новые данные по безопасности, полученные в ходе продолжающихся и завершенных клинических исследований; новые данные по безопасности, полученные в ходе доклинических исследований. Информация по данным изменениям должна быть представлена в соответствующих разделах ПОБ.

К ПОБ прилагаются копии изменений инструкции по применению, связанных с безопасностью БМКП, утвержденных в отчетный период ПОБ, либо заявленных для внесения изменений в Министерство здравоохранения Российской Федерации.

1. **Сведения о количестве пациентов, получавших БМКП за отчетный период**

1) Общее количество пациентов, получавших БМКП в клинических исследованиях (предпочтительно в табличном формате), в том числе:

а) общее количество участников клинических исследований БМКП, включенных в продолжающиеся и завершенные клинические исследования и подвергшихся воздействию исследуемого БМКП, плацебо, или/и БМКП или лекарственный препарат сравнения, от даты первой международной регистрации разрабатываемого БМКП;

б) распределение участников клинических исследований по возрасту, полу, расовой принадлежности;

в) информацию о дозировках, путях введения БМКП, применявшихся в ходе клинических исследований;

г) информация о клинических исследованиях с участием особых группах пациентов (включая беременных женщин, пациентов с нарушениями функции почек, печени, сердечно-сосудистой системы; пациентов с клинически значимым генетическим полиморфизмом);

д) информация о клинических исследованиях БМКП с участием здоровых добровольцев;

е) информация о серьезных нежелательных реакциях, выявленных в ходе клинических исследований.

2) Общее количество пациентов, получавших БМКП в пострегистрационном периоде.

а) общая информация о количестве пациентов, получавших БМКП в пострегистрационном периоде (за исключением клинических исследований/испытаний), с распределением по полу, возрасту, показаниям, дозам, формам выпуска и регионам, где это применимо;

б) данные о количестве пациентов особых групп, получавших БМКП, в том числе:

- пациентов детского возраста;

- пациентов пожилого возраста;

- женщин в период беременности и кормления;

- пациентов с нарушениями функции печени и/или почек;

- пациентов с иной важной сопутствующей патологией;

-пациентов, с более выраженной тяжестью заболевания по сравнению с изучавшийся в ходе клинических исследований;

-пациентов с генетическим полиморфизмом, влияющим на применение БМКП;

- пациентов с расовыми или этническими характеристиками, влияющими на применение БМКП.

3) Особенности применения БМКП. Информация о применении БМКП вне показаний инструкции по применению.

1. **Обобщенные табличные данные о выявленных нежелательных реакциях:**
   1. обобщенная информация о количестве серьезных нежелательных реакциях, выявленных в ходе клинических исследований (по системам органов) для исследуемого БМКП, БМКП или лекарственных препаратов сравнения, плацебо;
   2. обобщенная информация по нежелательным реакциям, выявленным в ходе пострегистрационного применения;
   3. информация о количестве и виде нежелательных реакциях за весь период с даты первой регистрации БМКП в мире, а также за отчетный период ПОБ (показатели приводятся раздельно, включается информация из наблюдательных исследований, а также из сообщений субъектов обращения БМКП). Серьезные нежелательные реакции и реакции, не относящиеся к категории серьезных, приводятся в разных таблицах. Нежелательные реакции группируются по системам органов.

По особо важным аспектам профиля безопасности могут быть представлены отдельные таблицы нежелательных реакций с группированием данных по показаниям, способу введения и иным параметрам.

1. **Резюме важных данных, полученных в ходе клинических исследований за отчетный период:**

1) В разделе приводится краткая информация о завершенных или продолжающихся в отчетном периоде клинических исследованиях эффективности и безопасности, включая значимую информацию о новых данных по эффективности и безопасности БМКП:

а) завершенные клинические исследования;

б) продолжающиеся клинические исследования;

в) длительный последующий мониторинг.

В подразделе приводится информация о мониторинге участников ранее завершенных клинических исследований, если в ходе мониторинга получены новые данные по безопасности БМКП;

2) Данные, полученные в ходе особых случаев применения БМКП.

Приводятся клинические данные об эффективности и безопасности БМКП, полученные в ходе применения незарегистрированного БМКП, ввозившегося по жизненным показаниям (в предрегистрационый период), либо представлявшегося в программах ограниченного доступа, в том числе в иностранных государствах;

1. **Данные неинтервенционных исследований:**

1) В разделе приводятся новые данные по безопасности, а также оценка влияния этих данных на соотношение пользы и риска БМКП, полученные в ходе неинтервенционных клинических исследований/испытаний (например, неинтервенционных исследований, эпидемиологических исследований, регистров, программ активного мониторинга), проводимых владельцем регистрационного удостоверения в отчетный период;

2) К ПОБ может прилагаться перечень неинтервенционных исследований, приводящихся владельцем регистрационного удостоверения, выполненных с целью оценки профиля безопасности, БМКП, либо с целью оценки эффективности мероприятий по предотвращению вреда жизни и здоровью при применении человека при применении БМКП;

3) К ПОБ могут прилагаться промежуточные отчеты или окончательные отчеты неинтервенционных исследований.

1. **Данные других клинических исследований и из других источников**

В разделе должна быть обобщена информация, имеющая отношение к оценке соотношения польза-риск БМКП и полученная по результатам иных клинических исследований, спонсором которых держатель регистрационного удостоверения не является, либо полученная из иных источников (включая результаты мета-анализов рандомизированных клинических исследований, данные по безопасности партнеров по разработке БМКП и иные).

1. **Данные о прижизненном донорстве**

В разделе приводятся данные по количеству доноров, у которых за отчетный период проводился забор биологического материала для целей производства БМКП, данные о нежелательных явлениях, выявленных в процессе взятия биологического материала ( в том числе нежелательных реакциях, вызванных лекарственными препаратами, использованными в ходе забора), информация по другим проблемам безопасности, выявленным в процессе взятия биологического материала при прижизненном донорстве, сведения о произошедших за отчетный период изменениях инструкции по взятию биологического материала, имеющих потенциальное влияние на соотношение пользы и риска при применении БМКП.

При необходимости данные о нежелательных явлениях приводятся в табличном формате, описанном в пункте 9(1).

1. **Данные доклинических исследований**

Приводится обобщенная информация по значимым в отношении профиля безопасности данным, полученным в результате доклинических исследований *in vivo* и *in vitro*, выполняемых или завершенных в отчетный период.

1. **Литература**

Обобщение полученных новых и значимых данных по безопасности, которые были опубликованы в рецензируемой научной литературе, либо были получены из неопубликованных монографий, которые имеют отношение к лекарственному препарату и стали доступны владельцу регистрационного удостоверения в отчетный период.

1. **Отсутствие эффективности в контролируемых клинических исследованиях**

Данные, полученные в ходе клинических исследований, которые могут свидетельствовать о отсутствии эффективности, для БМКП, используемых для лечения и профилактики угрожающих жизни заболеваний. Также приводится информация об эпизодах неэффективности иных БМКП в случае, если данные сведения влияют на соотношение пользы и риска лекарственных препаратов.

1. **Важная информация, полученная после завершения подготовки ПОБ**

В разделе обобщаются потенциально важные данные по безопасности и эффективности, которые были получены после даты окончания сбора данных, но в период подготовки ПОБ, включая данные, полученные из научных публикаций, доклинических и клинических исследований. Кроме того, в раздел включается информация о решениях органов государственной власти в сфере здравоохранения, принятых в связи с выявлением новых данных по безопасности БМКП.

1. **Обзор новых, рассматриваемых и завершенных сигналов**

Раздел должен включать данные по рассматриваемым сигналам безопасности, а также сигналам, рассмотрение которых завершено. Информация представляется в табличной форме. Таблица прилагается к отчету в форме приложения.

1. **Сигналы безопасности и оценка риска применения БМКП**

1) Приводится обобщающая информация по проблемам безопасности:

а) информация о подтвержденных и изучаемых сигналах безопасности БМКП;

б) информация по каждому сигналу безопасности приводится в отдельной таблице, содержащей следующие разделы:

- краткое описание сигнала безопасности;

- дата, когда информация о сигнале безопасности стала известна владельцу регистрационного удостоверения;

- статус сигнала (подтвержденный, изучаемый на дату завершения сбора данных для ПОБ);

- источник сигнала;

- краткая характеристика сигнала безопасности;

- дальнейшие мероприятия по изучению сигнала;

- проводимые или планируемые мероприятия по предотвращению угроз жизни и здоровью человека.

2) Оценка сигналов безопасности БМКП. Приводится обобщающая информация по результатам оценки сигналов безопасности, завершенной в отчетный период.

3) Оценка рисков и новой информации. Данный подраздел ПОБ должен содержать описание и оценку всех рисков применения БМКП, выявленных за отчетный период, а также оценку влияния новых данных на ранее выявленные риски.

4) Характеристика рисков. Приводится характеристика подтвержденных и потенциальных рисков на основании кумулятивных данных (в том числе неограничиваемых отчетным периодом) и описывается важная отсутствующая информация.

В случае, когда это применимо, принимая во внимание источник данных, информация по рискам должна включать следующее:

а) частота;

б) число выявленных случаев (нумератор) и точность оценки, принимая во внимание источник данных;

в) объем назначений (деноминатор), выраженное как число пациентов, пациенто-месяцев (-лет) и т.д.; точность оценки;

г) оценка относительного риска и точность оценки;

д) оценка абсолютного риска и точность оценки;

е) влияние на пациента (влияние на симптомы, качество жизни);

ж) влияние на общественное здоровье;

з) факторы риска (например, индивидуальные факторы риска (рассматривается возраст, беременность/лактация, нарушение функции печени/почек, значимая сопутствующая патология, степень тяжести заболеваний, генетический полиморфизм, расовая и/или этническая принадлежность), доза);

и) продолжительность лечения, период риска;

к) предотвратимость (оценивается предсказуемость, возможность мониторинга состояния по индикаторным симптомам или лабораторным параметрам);

л) обратимость;

м) потенциальный механизм;

н) уровень доказательности и неопределенности, включая анализ противоречащих фактов при их наличии.

5) Эффективность мер минимизации риска (если применимо).

Представляются результаты оценки эффективности мер минимизации риска. В обобщенном виде представляется соответствующая информация по эффективности и/или ограничениям конкретных мер минимизации риска по важным идентифицированным рискам, которая была получена за отчетный период. Результаты оценки за отчетный период представляются в приложении к отчету.

1. **Оценка пользы**

1) Важная базисная информация по эффективности в ходе клинических испытаний и применения в медицинской практике.

В подразделе суммируется основная информация по эффективности БМКП в ходе клинических исследований и эффективность, продемонстрированная при применении в медицинской практике от начала отчетного периода. Данная информация должна иметь отношение к одобренным показаниям к применению.

Для БМКП с несколькими показаниями, целевыми популяциями и/или способами введения польза должна быть охарактеризована в отдельности по каждому фактору.

Для БМКП, у которых за отчетный период были выявлены существенные изменения профиля безопасности или эффективности, данный подраздел должен включать достаточную информацию по обоснованию обновленной характеристики пользы БМКП, отраженной в подразделе ПОБ 16.3 «Характеристика пользы». Данная информация должна содержать следующие разделы:

а) эпидемиология и происхождение заболевания;

б) характеристика пользы (например, диагностическое, профилактическое, симптоматическое, болезнь-модифицирующее);

в) важные конечные точки, подтверждающие пользу (например, влияние на смертность, симптоматику, исходы);

г) доказательства эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике по сравнению с БМКП или лекарственным препаратом сравнения (например, сравнительные клинические исследования с активным контролем, мета-анализы, обсервационные исследования);

д) тенденции и/или доказательства пользы по важным популяционным подгруппам (например, возрастным, половым, этническим, по степени тяжести заболевания, генетическому полиморфизму) в случае, если это имеет отношение к оценке соотношения польза-риск.

2) Новая выявленная информация по эффективности в ходе клинических испытаний и применения в медицинской практике.

В случае, если в течение отчетного периода была получена новая информация по эффективности БМКП в клинических исследованиях и медицинской практике, эти данные должны быть представлены в данном разделе.

Особое внимание в подразделе уделяется БМКП, для которых изменения терапевтической среды может повлиять на соотношение польза/риск с течением времени.

3) Характеристика пользы

В подразделе представляется объединенная информация по базисным и новым данным по терапевтической пользе, которые стали известны за отчетный период по одобренным показаниям.

В случае отсутствия новых данных по профилю пользы и отсутствия значительных изменений профиля безопасности, данный подраздел должен содержать ссылку на подраздел 16.1 («Важная базисная эффективность в клинических исследованиях и информация по эффективности в медицинской практике»).

1. **Интегрированный анализ соотношения польза-риск по одобренным показаниям**

В разделе владельцем регистрационного удостоверения должна быть представлена обобщенная оценка пользы и риска БМКП с учетом информации, представленной выше.

1) Контекст соотношения польза-риск – медицинская потребность и важные альтернативы.

В подразделе представляется краткое описание медицинской потребности в БМКП по одобренным показаниям и суммировано по альтернативам (медикаментозным, хирургическим или иным; включая отсутствие лечения).

2) Оценка процедуры анализа соотношения польза-риск.

Соотношение польза-риск имеет различное значение в зависимости от показаний и целевых популяций. Следовательно, для БМКП, зарегистрированных по нескольким показаниям, соотношение польза-риск должно быть оценено отдельно по каждому показанию. В случае наличия существенных различий соотношения польза-риск между подгруппами в рамках одного показания, оценка соотношения польза-риск должна быть представлена отдельно и для популяционных подгрупп, если это возможно.

а) основные вопросы в отношении пользы и рисков:

- ключевая информация, представленная в предшествующих разделах по пользе и риску, должна быть объединена с целью оценки их соотношения;

- оценивается контекст применения БМКП: излечение, профилактика, диагностика; степень тяжести и серьезность заболевания; целевая популяция (относительно здоровые, хронические заболевания);

- в отношении пользы оценивается ее характер, клиническая значимость, продолжительность эффекта, обобщаемость, доказательство эффективности у пациентов, не отвечающих на альтернативное лечение, выраженность эффекта, индивидуальные элементы пользы;

- в отношении риска оценивается клиническая значимость (например, характер токсичности, серьезность, частота, предсказуемость, предотвратимость, обратимость, влияние на пациента), а также аспекты риска, связанные с взятием биологического материала, применением не по одобренным показаниям, новым показаниям и неправильным применением;

- при формулировке оценки соотношения польза-риск рассматриваются слабые и сильные стороны, а также неопределенности доказательной базы с описанием их влияния на оценку. Приводится характеристика ограничений выполненной оценки.

3) Представляется описание и аргументация используемой методологии для оценки соотношения польза-риск:

- предположения, рассмотрение, соотнесения, которые подтверждают сделанный вывод по оценке соотношения польза-риск;

- комментарии в отношении возможности выражения пользы и риска в представленном виде и их сопоставления;

- если представлена количественная оценка соотношения, включается обобщенное описание методов оценки;

- экономическая оценка (например, стоимость-эффективность) не должна рассматриваться при оценке соотношения польза-риск.

1. **Заключение и действия** 
   1. Заключительный раздел ПОБ должен содержать заключение о влиянии всей новой информации, выявленной в отчетный период, на общую оценку соотношения польза-риск по каждому одобренному показанию, а также подгруппам пациентов, в случаях, когда это применимо.
   2. Заключение должно включать предварительные предложения по оптимизации или дальнейшей оценки соотношения польза-риск с целью их последующего обсуждения с соответствующими регуляторными органами. Данные предложения могут включать меры минимизации риска.
2. **Приложения к ПОБ**

ПОБ должен включать следующие приложения:

* 1. справочная информация;
  2. кумулятивные обобщающие табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований/испытаний;
  3. кумулятивные и интервальные обобщающие табличные данные по серьезным и несерьезным нежелательным реакциям по данным пострегистрационного применения;
  4. табличные данные по сигналам;
  5. оценка сигналов, если применимо;
  6. перечень всех пострегистрационных исследований по безопасности.