



Министерство здравоохранения
Российской Федерации



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

ПРИКАЗ

Москва

№ 5072

Одобрено 2018

**ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОРЯДКА ПРОВЕДЕНИЯ МОНИТОРИНГА
БЕЗОПАСНОСТИ БИМЕДИЦИНСКИХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ**

В соответствии с частью 1 статьи 41 Федерального закона от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2016, № 26, ст. 3849), приказываю:

Утвердить прилагаемый Порядок проведения мониторинга безопасности биомедицинских клеточных продуктов.

Руководитель



М.А. Мурашко



Утвержден
приказом Федеральной службы по надзору
в сфере здравоохранения

от 02.08.2018 № 5072

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ БИМЕДИЦИНСКИХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

1. Настоящий Порядок проведения мониторинга безопасности биомедицинских клеточных продуктов устанавливает требования к проведению мониторинга безопасности биомедицинских клеточных продуктов, находящихся в обращении в Российской Федерации.

2. Мониторинг безопасности биомедицинских клеточных продуктов проводится в целях выявления возможных негативных последствий их применения.

3. Мониторинг безопасности биомедицинских клеточных продуктов проводится Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (далее – Росздравнадзор) и ее территориальными органами путем анализа предоставляемой субъектами обращения биомедицинских клеточных продуктов сообщений о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении биомедицинских клеточных продуктов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности биомедицинских клеточных продуктов (далее – нежелательные реакции), об особенностях их взаимодействия с лекарственными препаратами, медицинскими изделиями, пищевыми продуктами, другими биомедицинскими клеточными продуктами, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека при применении биомедицинских клеточных продуктов (далее – иная информация по безопасности и эффективности) и выявленных на всех этапах обращения биомедицинских клеточных продуктов в Российской Федерации.

4. Мониторинг безопасности биомедицинских клеточных продуктов проводится с соблюдением законодательства Российской Федерации в области защиты персональных данных.

5. Должностными лицами, уполномоченными проводить мониторинг безопасности биомедицинских клеточных продуктов, являются:

1) руководитель (заместители руководителя) Росздравнадзора, руководители (заместители руководителя) территориальных органов Росздравнадзора;

2) руководители структурных подразделений Росздравнадзора, их заместители, должностными регламентами которых предусмотрены полномочия по проведению мониторинга безопасности биомедицинских клеточных продуктов;

3) федеральные государственные гражданские служащие Росздравнадзора, должностными регламентами которых предусмотрены полномочия по проведению мониторинга безопасности биомедицинских клеточных продуктов.

6. Мониторинг безопасности биомедицинских клеточных продуктов проводится Росздравнадзором на основании сведений, полученных в виде:

1) сообщений субъектов обращения биомедицинских клеточных продуктов и органов государственной власти (далее – сообщений);

2) обобщённых сообщений по безопасности зарегистрированных биомедицинских клеточных продуктов, направляемых в Росздравнадзор владельцами регистрационных удостоверений биомедицинских клеточных продуктов и организаторами клинических исследований (далее – владельцы регистрационных удостоверений);

3) обобщённых сообщений по безопасности разрабатываемых биомедицинских клеточных продуктов, направляемых в Росздравнадзор юридическими лицами, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов в Российской Федерации, либо уполномоченными ими другими юридическими лицами (далее – юридические лица, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований);

4) информации, полученной в ходе осуществления государственного контроля в сфере обращения биомедицинских клеточных продуктов.

7. В целях оценки информации, указанной в пункте 6 настоящего Порядка, Росздравнадзор привлекает Федеральное государственное бюджетное учреждение, находящееся в ведении Росздравнадзора (далее – экспертная организация).

8. Оценка информации, указанной в пункте 6 настоящего Порядка, основывается на принципах законности, соблюдения прав и свобод человека и гражданина, прав юридического лица, независимости эксперта, объективности, всесторонности и полноты исследований, проводимых с использованием современных достижений науки и техники, ответственности экспертной организации по проведению экспертной оценки и качества экспертной оценки.

9. Субъекты обращения биомедицинских клеточных продуктов, за исключением юридических лиц, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов в Российской Федерации, направляют в Росздравнадзор сообщения о нежелательных реакциях, а также об иной информации по безопасности и эффективности зарегистрированных в Российской Федерации, или при прижизненном донорстве биологического материала в целях их производства (приложение № 1 к настоящему Порядку).

10. Юридические лица, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований, направляют в Росздравнадзор сообщения о серьезных и одновременно непредвиденных нежелательных реакциях на биомедицинские клеточные продукты, изучающиеся в клиническом исследовании или при прижизненном донорстве биологического материала в целях его производства (приложение № 2 к настоящему Порядку).

11. Сообщения направляются в Росздравнадзор через Автоматизированную информационную систему Росздравнадзора (далее – АИС Росздравнадзора), либо по почте, факсу, электронной почте.

Обобщенные сообщения по безопасности зарегистрированных биомедицинских клеточных продуктов и обобщенные сообщения по безопасности разрабатываемых биомедицинских клеточных продуктов представляются владельцами регистрационных удостоверений и юридическими лицами, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований, в Росздравнадзор через АИС Росздравнадзора либо на электронных носителях.

12. Владельцы регистрационных удостоверений в срок не позднее 15 рабочих дней со дня получения сообщений от субъектов обращения биомедицинских клеточных продуктов и органов государственной власти должны сообщать в Росздравнадзор о следующих нежелательных реакциях или информации по безопасности, выявленных при применении биомедицинских клеточных продуктов вне клинических исследований, владельцами регистрационных удостоверений которых они являются:

1) серьёзных нежелательных реакциях, выявленных при применении биомедицинских клеточных продуктов и прижизненном донорстве биологического материала в целях производства биомедицинских клеточных продуктов на территории Российской Федерации;

2) нежелательных реакциях, возникших на территории Российской Федерации при воздействии биомедицинских клеточных продуктов, связанном с медицинской деятельностью при обращении биомедицинских клеточных продуктов;

3) случаях отсутствия эффективности биомедицинских клеточных продуктов, применяемых при заболеваниях, представляющих непосредственную угрозу жизни человека, когда отсутствие клинического эффекта не вызвано индивидуальными особенностями пациента и/или спецификой его заболевания, выявленных на территории Российской Федерации;

4) угрозе жизни и здоровью человека, выявленной при применении биомедицинских клеточных продуктов вне показаний инструкции по применению;

5) случаях рождения детей с врождёнными аномалиями или пороками развития, если в отношении одного из родителей таких детей ранее при медицинском вмешательстве применялись биомедицинские клеточные продукты;

6) угрозе жизни и здоровью человека вследствие передачи инфекционного заболевания через биомедицинский клеточный продукт;

7) угрозе жизни и здоровью человека, возникшей в связи с ошибочной информацией в инструкции по применению или в маркировке биомедицинского клеточного продукта;

8) внесении изменений в инструкцию по применению биомедицинского клеточного продукта или регистрационную документацию, приостановлении применения, отмены государственной регистрации или иных ограничений обращения биомедицинских клеточных продуктов на территории иностранных государств в связи с выявлением нежелательных реакций или информации по безопасности на всех этапах обращения биомедицинских клеточных продуктов;

9) угрозе жизни и здоровью человека, выявленной при анализе научной литературы.

13. Срок для сообщения о нежелательных реакциях или информации по безопасности и эффективности, указанных в подпунктах 1-6 пункта 12 настоящего Порядка, исчисляется от даты, когда владельцу регистрационного удостоверения стали известны следующие сведения:

1) информация, позволяющая идентифицировать юридическое или физическое лицо, выявившее нежелательную реакцию или информацию по безопасности;

2) информация, позволяющая идентифицировать физическое лицо, у которого наблюдалась нежелательная реакция;

3) информация, позволяющая идентифицировать биомедицинский клеточный продукт;

4) информация, позволяющая идентифицировать симптомы нежелательной реакции.

Срок сообщения об информации по безопасности, указанной в подпунктах 7-9 пункта 12 настоящего Порядка исчисляется от даты, когда владельцем регистрационного удостоверения были установлены соответствующие факты и обстоятельства.

14. Владельцы регистрационных удостоверений направляют в Росздравнадзор сообщения о нежелательных реакциях, а также иную информацию по безопасности и эффективности биомедицинских клеточных продуктов либо изменяющих отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения биомедицинских клеточных продуктов, выявленных на всех этапах обращения биомедицинских клеточных продуктов в Российской Федерации, не указанных в пункте 12 настоящего Порядка, а также результаты анализа информации, указанной в пункте 12 настоящего Порядка, в составе обобщенных сообщений по безопасности зарегистрированных биомедицинских клеточных продуктов (приложение № 3 к настоящему Порядку).

15. Обобщённые сообщения по безопасности зарегистрированных биомедицинских клеточных продуктов направляются в Росздравнадзор не реже одного раза в год в сроки, отсчитываемые от даты первой государственной регистрации биомедицинского клеточного продукта в Российской Федерации, не позднее 60 рабочих дней от даты истечения периода сбора сведений о нежелательных реакциях или информации по безопасности и эффективности для данного биомедицинского клеточного продукта.

16. При выявлении нежелательных реакций или информации по безопасности и эффективности, не содержащихся в инструкции по применению, изменяющих отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения биомедицинских клеточных продуктов, Росздравнадзор принимает решение о запросе у владельца регистрационного удостоверения внеочередных обобщённых сообщений по безопасности зарегистрированных биомедицинских клеточных продуктов, которые направляются в Росздравнадзор в срок, не превышающий 60 рабочих дней от даты получения запроса Росздравнадзора.

17. Юридические лица, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований, в срок не позднее 7 рабочих дней должны сообщать в Росздравнадзор о летальных или угрожающих жизни серьезных и одновременно непредвиденных нежелательных реакциях, связанных с исследуемым биомедицинским клеточным продуктом и прижизненным донорством биологического материала в целях производства биомедицинских клеточных продуктов, выявленных в ходе клинических исследований, разрешенных к проведению в Российской Федерации, если иное не предусмотрено одобренным протоколом клинического исследования.

18. Юридические лица, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований, в срок не позднее 15 рабочих дней должны сообщать в Росздравнадзор о нежелательных реакциях и следующей информации по безопасности и эффективности, изменяющей отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения биомедицинских клеточных продуктов, связанной с исследуемым биомедицинским клеточным продуктом, и выявленной в клинических и доклинических исследованиях, разрешенных к проведению в Российской Федерации:

1) серьезных нежелательных реакциях, являющихся непредвиденными, за исключением указанных в пункте 17 настоящего Порядка, связанных с исследуемым биомедицинским клеточным продуктом и прижизненным донорством биологического материала в целях производства биомедицинских клеточных продуктов, и выявленных в клинических исследованиях, разрешенных к проведению в Российской Федерации;

2) угрозе жизни и здоровью человека вследствие отсутствия эффективности биомедицинских клеточных продуктов;

3) случаях рождения детей с врожденными аномалиями или пороками развития в случае, если в отношении одного из родителей таких детей ранее при медицинском вмешательстве применялись биомедицинские клеточные продукты;

4) превышении частоты серьезных нежелательных реакций на исследуемый биомедицинский клеточный продукт по сравнению с частотой, указанной в документации клинического исследования;

5) угрозе жизни и здоровью человека, выявленной в ходе проведения доклинических и клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов.

19. Сроки для сообщения о нежелательных реакциях и информации по безопасности, указанных в пункте 17 и подпунктах 1-2 пункта 18 настоящего Порядка, исчисляются от даты, когда юридическому лицу, на имя которого выдано разрешение на проведение клинических исследований, стали известны следующие сведения:

1) информация, позволяющая идентифицировать юридическое или физическое лицо, выявившее нежелательную реакцию;

2) информация, позволяющая идентифицировать физическое лицо, у которого наблюдалась нежелательная реакция;

3) информация, позволяющая идентифицировать биомедицинский клеточный продукт;

4) информация, позволяющая идентифицировать симптомы или исход нежелательной реакции, которая определена как серьёзная и непредвиденная.

Срок для сообщения о фактах и обстоятельствах, указанных в подпунктах 3-5 пункта 18 настоящего Порядка, исчисляется с даты, когда юридическим лицом, на имя которого выдано разрешение на проведение клинических исследований, были установлены данные факты и обстоятельства.

20. Юридическое лицо, на имя которого выдано разрешение на проведение клинических исследований, по запросу Росздравнадзора, раскрывает код лечения в сообщениях о серьёзных непредвиденных нежелательных реакциях, выявленных в ходе слепых клинических исследований.

Действие пунктов 17 и 18 настоящего Порядка не распространяется на сообщения о серьёзных и одновременно непредвиденных нежелательных реакциях, произошедших с участниками клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов, получавших плацебо.

Сообщения о выявленных на территории Российской Федерации нежелательных реакциях на биомедицинские клеточные продукты сравнения, зарегистрированные в Российской Федерации, направляются в Росздравнадзор в соответствии с пунктами 12 и 13 настоящего Порядка.

21. Юридические лица, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований, направляют в Росздравнадзор сообщения о нежелательных реакциях, а также о фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека при применении биомедицинских клеточных продуктов, не указанные в пунктах 17 и 18 настоящего Порядка, а также результаты анализа информации, указанной в пунктах 17 и 18 настоящего Порядка, в составе обобщенных сообщений по безопасности разрабатываемых биомедицинских клеточных продуктов (приложение № 4 к настоящему Порядку).

22. Обобщённые сообщения по безопасности разрабатываемых биомедицинских клеточных продуктов направляются в Росздравнадзор не реже одного раза в год в сроки, отсчитываемые от даты начала первого клинического исследования биомедицинского клеточного продукта в мире или от даты первой государственной регистрации биомедицинского клеточного продукта в мире, не позднее 60 рабочих дней от даты истечения периода сбора сообщений.

23. При выявлении сведений, изменяющих отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения биомедицинского клеточного продукта в клиническом исследовании, Росздравнадзор принимает решение о запросе у юридического лица, на имя которого выдано разрешение на проведение клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов, внеочередных обобщённых сообщений по безопасности разрабатываемых биомедицинских клеточных продуктов, которые направляются в Росздравнадзор в срок, не превышающий 60 рабочих дней от даты получения юридическим лицом, на имя которого выдано разрешение на проведение клинических исследований, запроса Росздравнадзора.

24. Осуществление работы субъектов обращения биомедицинских клеточных продуктов (медицинских организаций) по выявлению нежелательных реакций и информации по безопасности и эффективности при применении биомедицинских клеточных продуктов регламентируется внутренними приказами медицинской организации.

25. Субъекты обращения биомедицинских клеточных продуктов (медицинские организации) в срок не позднее 3 рабочих дней должны сообщать в Росздравнадзор о серьёзных нежелательных реакциях с летальным исходом или угрозой жизни, за исключением нежелательных реакций, выявленных в ходе проведения клинических исследований, проводимых в данной медицинской организации.

26. Субъекты обращения биомедицинских клеточных продуктов (медицинские организации) в срок, не превышающий 15 рабочих дней, должны сообщать в Росздравнадзор о следующих нежелательных реакциях и информации по безопасности и эффективности, выявленной данной медицинской организацией, за исключением нежелательных реакций, выявленных в ходе проведения клинических исследований:

1) серьёзных нежелательных реакциях, выявленных при применении биомедицинских клеточных продуктов и прижизненном донорстве биологического материала в целях производства биомедицинских клеточных продуктов, за исключением серьёзных нежелательных реакций, указанных в пункте 25 настоящего Порядка;

2) случаях передачи инфекционного заболевания через биомедицинские клеточные продукты;

3) случаях отсутствия заявленной эффективности биомедицинских клеточных продуктов, применяемых при заболеваниях, представляющих угрозу для жизни человека, когда отсутствие клинического эффекта не вызвано индивидуальными особенностями пациента и (или) спецификой его заболевания;

4) нежелательных реакциях, возникших при воздействии биомедицинского клеточного продукта, связанном с медицинской деятельностью в рамках обращения биомедицинских клеточных продуктов.

27. Организации, оказывающие медицинскую помощь беременным, роженицам, родильницам и новорожденным, в срок не позднее 15 рабочих дней должны сообщать в Росздравнадзор обо всех случаях рождения детей с врожденными аномалиями или пороками развития, если в отношении одного из родителей таких детей ранее применялись биомедицинские клеточные продукты.

28. Сроки для сообщения о нежелательных реакциях и информации по безопасности, указанных в пунктах 25-27 настоящего Порядка, исчисляются с даты, когда субъекту обращения биомедицинских клеточных продуктов (медицинской организации) стали известны следующие сведения о нежелательной реакции или особой ситуации:

1) информация, позволяющая идентифицировать юридическое или физическое лицо, выявившее нежелательную реакцию или особую ситуацию;

2) информация, позволяющая идентифицировать физическое лицо, у которого наблюдалась нежелательная реакция;

3) информация, позволяющая идентифицировать биомедицинский клеточный продукт;

4) информация, позволяющая идентифицировать симптомы нежелательной реакции.

29. Копии сообщений, направленных в Росздравнадзор, в соответствии с пунктами 25-27 настоящего Порядка, хранятся в медицинской документации пациентов.

30. Сообщения, обобщённые сообщения по безопасности зарегистрированных биомедицинских клеточных продуктов, обобщённые сообщения по безопасности разрабатываемых биомедицинских клеточных продуктов, поступающие в электронном виде в АИС Росздравнадзора, регистрируются автоматически.

31. Сообщения, поступающие в Росздравнадзор по почте, факсу, электронной почте, а также обобщённые сообщения по безопасности зарегистрированных биомедицинских клеточных продуктов, обобщённые сообщения по безопасности разрабатываемых биомедицинских клеточных продуктов, поступающие в Росздравнадзор на электронных носителях, регистрируются и вносятся в АИС Росздравнадзора в течение 10 рабочих дней с даты их поступления.

32. Оценка информации научного и клинического характера, содержащейся в сообщениях, поступающих в АИС Росздравнадзора, осуществляется экспертной организацией в течение 5 рабочих дней с даты поступления в АИС Росздравнадзора.

Оценка информации научного и клинического характера, содержащейся в обобщённых сообщениях по безопасности зарегистрированных биомедицинских клеточных продуктов и обобщённых сообщениях по безопасности разрабатываемых биомедицинских клеточных продуктов, проводится экспертной организацией в течение 60 рабочих дней с даты их поступления в экспертную организацию.

33. Результаты оценки информации научного и клинического характера, содержащейся в сообщениях, направляются в Росздравнадзор экспертной организацией в составе еженедельных отчетов.

Результаты оценки информации научного и клинического характера, содержащейся в обобщённых сообщениях по безопасности зарегистрированных биомедицинских клеточных продуктов и обобщённых сообщениях по безопасности разрабатываемых биомедицинских клеточных продуктов, направляются в Росздравнадзор в составе ежемесячных отчетов экспертной организации.

34. При получении заключения экспертной организации о недостаточности информации содержащейся в обобщённых сообщениях по безопасности зарегистрированных биомедицинских клеточных продуктов и обобщённых сообщениях по безопасности разрабатываемых биомедицинских клеточных продуктов для оценки изменения отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения биомедицинских клеточных продуктов, Росздравнадзор в срок,

не превышающий 10 рабочих дней с даты поступления данной информации, направляет владельцу регистрационного удостоверения биомедицинского клеточного продукта или юридическому лицу, на имя которого выдано разрешение на проведение клинических исследований, запрос о внесении изменений в обобщённые сообщения по безопасности зарегистрированных биомедицинских клеточных продуктов или обобщённые сообщения по безопасности разрабатываемых биомедицинских клеточных продуктов.

35. Владелец регистрационного удостоверения или юридическое лицо, на имя которого выдано разрешение на проведение клинических исследований, в срок, не превышающий 30 рабочих дней с даты получения запроса Росздравнадзора, указанного в пункте 34 настоящего Порядка, должен устранять замечания и направлять в Росздравнадзор обобщённые сообщения по безопасности зарегистрированных биомедицинских клеточных продуктов или обобщённые сообщения по безопасности разрабатываемых биомедицинских клеточных продуктов с учетом внесенных изменений.

36. При выявлении экспертной организацией в ходе оценки информации научного и клинического характера, содержащейся в сообщениях, обобщённых сообщениях по безопасности зарегистрированных биомедицинских клеточных продуктов и обобщённых сообщениях по безопасности разрабатываемых биомедицинских клеточных продуктов, сведений, отсутствующих в инструкции по применению или документации клинического исследования, изменяющих отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения биомедицинских клеточных продуктов, экспертная организация направляет в срок, не позднее 5 рабочих дней от даты выявления соответствующих сведений направляет в Росздравнадзор заключение об изменении отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения биомедицинских клеточных продуктов.

37. В течение 5 рабочих дней с даты поступления заключения экспертной организации об изменении отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения биомедицинских клеточных продуктов, Росздравнадзор уведомляет об этом владельца регистрационного удостоверения или юридическое лицо, на имя которого выдано разрешение на проведение клинических исследований.

38. Владелец регистрационного удостоверения или юридическое лицо, на имя которого выдано разрешение на проведение клинических исследований, в течение 10 рабочих дней с даты получения уведомления Росздравнадзора, указанного в пункте 37 настоящего Порядка, должны провести проверку достоверности полученной информации и предоставить информацию о результатах проверки в Росздравнадзор.

39. В период проведения проверки, указанной в пункте 38 настоящего Порядка, владелец регистрационного удостоверения или юридическое лицо, на имя которого выдано разрешение на проведение клинических исследований, принимают меры для того, чтобы вред, связанный с обращением биомедицинского клеточного продукта, не увеличился. Данные меры могут включать в себя дополнительное информирование субъектов обращения биомедицинских клеточных продуктов по безопасности биомедицинских клеточных продуктов,

приостановление применения или обращения биомедицинских клеточных продуктов, а также приостановление клинических исследований разрабатываемого биомедицинского клеточного продукта.

40. В течение 10 рабочих дней с даты поступления результатов проверки, указанной в пункте 38 настоящего Порядка, проведенной владельцем регистрационного удостоверения, Росздравнадзор уведомляет Министерство здравоохранения Российской Федерации о выявлении новых данных по безопасности и эффективности биомедицинских клеточных продуктов, не содержащихся в инструкции по применению или документации клинического исследования, изменяющих отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения биомедицинских клеточных продуктов, и направляет информацию для рассмотрения вопроса о необходимости внесения изменений в регистрационное досье биомедицинского клеточного продукта, отмены государственной регистрации, проведении доклинических или клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов, либо иных дополнительных исследований качества, эффективности и безопасности биомедицинских клеточных продуктов.

41. По итогам рассмотрения результатов проверки, указанной в пункте 38 настоящего Порядка, представленных владельцем регистрационного удостоверения биомедицинских клеточных продуктов, Росздравнадзор в течение 30 рабочих дней от даты получения результатов проверки, запрашивает у владельца регистрационного удостоверения, План управления рисками (приложение №5 к настоящему Порядку).

42. План управления рисками направляется в Росздравнадзор в течение 60 рабочих дней от даты получения запроса Росздравнадзора, указанного в пункте 41 настоящего Порядка.

43. При выявлении информации о несоответствии биомедицинского клеточного продукта требованиям качества, эффективности и безопасности, в ходе проведения проверки, указанной в пункте 38 настоящего Порядка, владелец регистрационного удостоверения должен разработать План управления рисками и представить его в Росздравнадзор.

44. План управления рисками включает подробное описание мероприятий по мониторингу безопасности биомедицинских клеточных продуктов, направленных на выявление, оценку и предотвращение или минимизацию рисков, связанных с биомедицинскими клеточными продуктами, включая оценку эффективности данных мероприятий.

45. Росздравнадзор в срок, не превышающий 5 рабочих дней с даты поступления Плана управления рисками, направляет его в экспертную организацию для проведения научно-клинической оценки с целью определения достаточности предлагаемых мероприятий для предотвращения вреда жизни и здоровью граждан при применении биомедицинских клеточных продуктов.

46. Заключение экспертной организации о достаточности предложенных Планом управления рисками мероприятий для предотвращения вреда жизни и здоровью, граждан при применении биомедицинских клеточных продуктов

направляется в Росздравнадзор в течение 20 рабочих дней от даты поступления Плана управления рисками в экспертную организацию.

47. Росздравнадзор в течение 5 рабочих дней от даты получения заключения экспертной организации, указанного в пункте 46 настоящего Порядка, направляет владельцу регистрационного удостоверения уведомление о согласовании Плана управления рисками, либо уведомление о необходимости внесения изменений в План управления рисками.

48. В случае получения уведомления о необходимости внесения изменений в План управления рисками владелец регистрационного удостоверения в срок, не превышающий 20 рабочих дней со дня получения уведомления, направляет в Росздравнадзор План управления рисками с учетом внесенных изменений.

49. По итогам рассмотрения результатов проверки, указанной в пункте 38 настоящего Порядка, представленных юридическим лицом, на имя которого выдано разрешение на проведение клинических исследований, Росздравнадзор в течение 30 рабочих дней с даты получения результатов проверки, рассматривает вопрос о направлении в Министерство здравоохранения Российской Федерации и юридическому лицу, на имя которого выдано разрешение на проведение клинических исследований, информации для рассмотрения вопроса о необходимости приостановления клинического исследования, досрочного завершения клинического исследования, либо внесения изменений в протокол клинического исследования.

50. По результатам мониторинга безопасности биомедицинских клеточных продуктов Росздравнадзор размещает на своем официальном сайте в сети «Интернет» сведения о решениях Министерства здравоохранения Российской Федерации, принятых по результатам рассмотрения информации Росздравнадзора, указанной в пунктах 40 и 49 настоящего Порядка.

Приложение № 1 к Порядку проведения мониторинга безопасности биомедицинских клеточных продуктов, утвержденному приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения

от 02.08.2018 № 5072

Рекомендуемый образец

Сообщение о нежелательной реакции (НР), а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека при применении биомедицинского клеточного продукта

Первичное

Дополнительная информация к сообщению № _____ от _____

Данные пациента							
Инициалы пациента (код пациента)* _____							Пол <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж
Вес _____ кг, до 1 года - в граммах							
Возраст _____ Беременность <input type="checkbox"/> , срок _____ недель							
Аллергия <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Есть, на _____							
Лечение <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное							
Этап применения							
<input type="checkbox"/> НР у пациента, получающего БМКП							
<input type="checkbox"/> Донорство							
<input type="checkbox"/> Воздействие, связанное с профессиональной деятельностью (включая НР у медицинских работников)							
БМКП, предположительно вызвавший НР							
	Наименование БМКП	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
Нежелательная реакция						Критерии серьезности НР	
<p>Описание реакции* (указываются все детали, включая данные лабораторных исследований; условия хранения и транспортировки БМКП; для врожденных аномалий указываются</p> <p>все другие БМКП и лекарственные средства, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации)</p>						<input type="checkbox"/> Смерть	
						<input type="checkbox"/> Угроза жизни	
						<input type="checkbox"/> Госпитализация или ее продление	
						<input type="checkbox"/> Инвалидность	
						<input type="checkbox"/> Врожденные аномалии	
						<input type="checkbox"/> Клинически значимое событие	
<input type="checkbox"/> Не применимо							
Дата начала НР _____				Дата разрешения НР _____			
Предпринятые меры							
Сопровождалась ли отмена БМКП исчезновением НР? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> БМКП не отменялось <input type="checkbox"/> Не применимо							
Назначалась ли БМКП повторно? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Снижение дозы							
<input type="checkbox"/> Немедикаментозная терапия (хирургическое вмешательство) _____							
<input type="checkbox"/> Лекарственная терапия _____							

Исход							
<input type="checkbox"/> Выздоровление без последствий <input type="checkbox"/> Улучшение состояние <input type="checkbox"/> Состояние без изменений							
<input type="checkbox"/> Выздоровление с последствиями (указать) _____							
<input type="checkbox"/> Смерть <input type="checkbox"/> Неизвестно <input type="checkbox"/> Не применимо							
Другие БМКП и лекарственные средства, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая лекарственные средства принимаемые пациентом по собственной инициативе							
	Наименование лекарственного средства (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
3							
4							
5							
Данные сообщавшего лица							
<input type="checkbox"/> Врач <input type="checkbox"/> Другой специалист системы здравоохранения <input type="checkbox"/> Пациент <input type="checkbox"/> Иное лицо							
Контактный телефон/адрес электронной почты:*							

Ф.И.О _____							
Должность и место работы _____							
Дата сообщения _____							

* поле обязательно к заполнению

Сообщение может быть отправлено:

- адрес электронной почты: bmkp@roszdravnadzor.ru,
- факс: +7(495)698-15-73
- он-лайн на сайте npr.roszdravnadzor.ru
- почтовый адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1.

Приложение № 2 к Порядку проведения мониторинга безопасности биомедицинских клеточных продуктов, утвержденному приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения

от 02.08.2018 № 5072

Рекомендуемый образец

Сообщение о нежелательной реакции на биомедицинский клеточный продукт, изучающийся в клиническом исследовании

№ протокола клинического исследования	
<u>Наименование БМКП</u>	
<u>Наименование протокола</u>	
<u>№ разрешения на проведение клинического исследования в Российской Федерации</u>	
Наименование лечебного учреждения, в котором выявлена нежелательная реакция	

I. Информация о нежелательной реакции

Инициалы пациента	Страна	Дата рождения	Возраст	Пол	Дата начала нежелательной реакции (день /месяц/год)	Отметьте все, что соответствует НР
Описание нежелательной реакции (включая данные лабораторных и инструментальных исследований)						<input type="checkbox"/> Смерть
						<input type="checkbox"/> Угроза жизни
						<input type="checkbox"/> Госпитализация или ее продление
						<input type="checkbox"/> Стойкая утрата трудоспособности или инвалидность
						<input type="checkbox"/> Клинически значимое событие
						<input type="checkbox"/> Врожденные аномалии
						<input type="checkbox"/> Не применимо

II. Информация о подозреваемом БМКП

Подозреваемый БМКП		Исчезла ли реакция после отмены препарата? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не применимо
Суточная доза(ы)	Путь(-и) введения	Возникла ли реакция вновь после повторного применения
Показание(я) к назначению:		

		лекарственного препарата? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неприменимо
Даты лечения	с	до
		Продолжительность терапии

III. Сопутствующая терапия и анамнез

Сопутствующий БМКП или лекарственный препарат(-ы) и даты введения (за исключением тех, которые применяли для лечения нежелательной реакции)
Другие релевантные данные анамнеза (например, диагнозы, аллергии, беременность с указанием времени последней менструации)

IV. Информация о производителе

<u>Наименование и адрес производителя</u>	
Идентификационный номер случая	Дата получения информации о нежелательной реакции производителем
Источник информации о нежелательной реакции <input type="checkbox"/> Исследование <input type="checkbox"/> Литература <input type="checkbox"/> Специалист здравоохранения <input type="checkbox"/> Регуляторные органы <input type="checkbox"/> Другой	
Дата данного сообщения	
Тип сообщения <input type="checkbox"/> Первичное <input type="checkbox"/> Повторное	

Сообщение может быть отправлено:

- адрес электронной почты: bmkp@roszdravnadzor.ru,
- факс: +7(495)698-15-73
- он-лайн на сайте npr.roszdravnadzor.ru
- почтовый адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1.

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

от 22.08.2018 № 5072

Рекомендуемый образец

Обобщенное сообщение по безопасности зарегистрированного БМКП (ОСБ)

1. Титульная страница

Титульная страница содержит порядковый номер ОСБ, название биомедицинского клеточного продукта (БМКП), отчетный период, дату составления отчета, название и адрес владельца регистрационного удостоверения, заявление о конфиденциальности информации, содержащейся в ОСБ.

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 объемов 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 предотвращения рисков при применении БМКП;
- 8) заключение.

4. Введение

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

2) наименование БМКП и краткая характеристика БМКП, аналогично подразделу 2 раздела 3 ОСБ;

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 подаваемые ОСБ.

5. 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 периода ОСБ, сведения об одобренных показаниях к применению.

6. 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 к риску применения зарегистрированного БМКП;

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:

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 или внесении изменений в регистрационную документацию по показанию, изучавшемуся в ходе

клинического исследования БМКП, 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.

7. Изменения, внесенные в инструкцию по применению БМКП

В раздел включается информация обо всех существенных изменениях, внесенных в инструкцию по применению БМКП за отчетный период, в том числе:

- 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 представляется в соответствующих разделах ОСБ.

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

8. 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 групп 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, в том числе:

а) общая информация о количестве пациентов, получавших БМКП в пострегистрационном периоде (за исключением клинических исследований), 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.

9. Обобщенные табличные данные о выявленных нежелательных реакциях

1) обобщенная информация о количестве серьезных нежелательных реакций, 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 ОСБ (показатели приводятся отдельно, 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.

10. Резюме важных данных, полученных в ходе клинических исследований за отчетный период

1) 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 предрегистрационный период), либо представлявшегося в программах ограниченного доступа, в том числе в иностранных государствах.

11. 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 ОСБ может прилагаться перечень неинтервенционных исследований, проводящихся 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 ОСБ могут прилагаться промежуточные отчеты или окончательные отчеты неинтервенционных исследований.

12. Данные других клинических исследований и из других источников

В разделе обобщается информация, касающаяся оценки соотношения пользы и риска 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.

13. Данные о прижизненном донорстве

В разделе приводятся данные о количестве 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 взятия биологического материала), 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, аналогично подразделу 1 раздела 9 ОСБ.

14. 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.

15. Литература

Осуществляется обобщение полученных новых и значимых данных по безопасности, которые были опубликованы в рецензируемой научной литературе, либо были получены из неопубликованных монографий, имеющих отношение к лекарственному препарату, доступные владельцу регистрационного удостоверения в отчетный период.

16. 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 БМКП.

17. Важная информация, полученная после завершения подготовки ОСБ

В разделе обобщаются потенциально важные данные по безопасности и эффективности, которые были получены после даты окончания сбора данных, но в период подготовки ОСБ, 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.

18. Обзор новых, рассматриваемых и завершенных сигналов

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

19. Сигналы безопасности и оценка риска применения БМКП

Данный раздел включает следующие подразделы:

1) 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 ОСБ);
- 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 ОСБ содержит 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 не ограничиваемых отчетным периодом) и описывается важная отсутствующая информация.

Информация по рискам включает:

- а) частоту;
- б) число выявленных случаев (числитель) и точность оценки, с указанием источника данных;
- в) объем назначений (знаменатель), выраженный как число пациентов, пациенто-месяцев (-лет) и точность оценки;
- г) оценку относительного риска и точность оценки;
- д) оценку 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.

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.

20. 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 касается одобренных показаний к применению.

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

Для БМКП, у которых за отчетный период были выявлены существенные изменения профиля безопасности или эффективности, данный подраздел включает информацию по обоснованию обновленной характеристики пользы БМКП, отраженной в подразделе 3 данного раздела. Данная информация содержит 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, наблюдательные исследования);
- д) тенденции и 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 пользы и риска.

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

Если в течение отчетного периода была получена новая информация по эффективности БМКП в клинических исследованиях и медицинской практике, эти данные представляются в данном разделе.

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, рекомендуется давать ссылку на подраздел 1 данного раздела.

21. Интегрированный анализ соотношения пользы и риска по одобренным показаниям

В разделе владельцем регистрационного удостоверения представляется обобщенная оценка пользы и риска БМКП с учетом информации,

представленной выше. Результаты интегрированного анализа включают следующие элементы:

1) медицинская потребность и важные альтернативы (контекст соотношения пользы и риска).

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 пользы и риска.

Соотношение пользы и риска имеет различное значение в зависимости от показаний и целевых популяций. Следовательно, для БМКП, зарегистрированных по нескольким показаниям, соотношение пользы и риска оценивается отдельно по каждому показанию. В случае наличия существенных различий соотношения пользы и риска между подгруппами в рамках одного показания, оценка соотношения пользы и риска представляется отдельно и для популяционных подгрупп, если это возможно.

Рекомендации в отношении оценки пользы и рисков:

- ключевая информация, представленная в предшествующих разделах по пользе и риску, объединяется 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 пользы и риска рассматриваются слабые и сильные стороны, а также неопределенности доказательной базы с описанием их влияния на оценку. Приводится характеристика ограничений выполненной оценки.

3) представляются описание и аргументация используемой методологии для оценки соотношения пользы и риска:

- предположения, рассмотрение, соотнесения, которые подтверждают сделанный вывод по оценке соотношения пользы и риска;

- 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, соотношение стоимости и эффективности) не рассматривается при оценке соотношения пользы и риска.

22. Заключение и действия

1) раздел ОСБ содержит заключение о влиянии всей новой информации, выявленной в отчетный период, на общую оценку соотношения польза-риск по каждому одобренному показанию, а также подгруппам пациентов.

2) заключение включает предварительные предложения по оптимизации или дальнейшей оценке соотношения пользы и риска с целью их последующего обсуждения с соответствующими регуляторными органами. Данные предложения могут включать меры минимизации риска.

23. Приложения к ОСБ

Рекомендуется в ОСБ включать следующие приложения:

1) справочная информация;

2) кумулятивные обобщающие табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований;

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;

6) перечень всех пострегистрационных исследований по безопасности.

Приложение № 4 к Порядку проведения мониторинга безопасности биомедицинских клеточных продуктов, утвержденному приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения

от 02.08.2018 № 5072

Рекомендуемый образец

Обобщенное сообщение по безопасности разрабатываемого БМКП (ОСБР)

1. Титульная страница

Титульная страница содержит порядковый номер ОСБР, название исследуемого биомедицинского клеточного продукта (БМКП), отчетный период, дату составления отчета, название и адрес организации, получившей разрешение на организацию проведения клинического исследования БМКП, или уполномоченной ею организации, заявление о конфиденциальности информации, содержащейся в ОСБР, и предостережение, что ОСБР может содержать данные с раскрытыми кодами рандомизации.

2. Краткое изложение ОСБР

В раздел включают краткую информацию по наиболее важным данным, таким как: номер отчета и отчетный период, краткая характеристика исследуемого 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); оценка количества субъектов исследования (лиц подвергшихся воздействию исследуемого БМКП и доноров биологического материала в целях производства БМКП); регистрационный статус с указанием количества стран, если он зарегистрирован; краткое изложение обобщенной оценки профиля безопасности; краткое изложение важных рисков; меры, принятые в связи с данными по безопасности, включая существенные изменения в брошюре исследователя; заключение/выводы.

3. Оглавление

4. Введение

В раздел включают информацию о дате первичной регистрации БМКП в мире, отчетном периоде и порядковом номере ОСБР, характеристике исследуемого БМКП, аналогично разделу 2 ОСБР, кратком описании показаний к применению и исследуемых популяций, кратком описании характера и временной направленности клинических исследований, включенных в отчет, а также о кратком описании и пояснения в отношении какой-либо информации, которая не была включена в отчет.

5. Регистрационный статус в мире

6. Меры, принятые за отчетный период, в связи с данными по безопасности

Раздел включает описание мер, принятых за отчетный период организацией, получившей разрешение на организацию проведения клинического исследования БМКП, уполномоченными органами в целях безопасности, которые оказали влияние на проведение определенного клинического исследования или на программу клинических исследований в целом. В разделе указывают основания для принятия мер, а также возможные изменения по ранее принятым мерам. В случае наличия государственной регистрации, также включаются меры в отношении зарегистрированного БМКП.

7. Изменения, внесенные в брошюру исследователя

Раздел включает перечень изменений, которые были внесены за отчетный период в брошюру исследователя или иную справочную информацию по безопасности в связи с новыми аспектами профиля безопасности исследуемого БМКП. Информация по данным изменениям представляется в соответствующих разделах ОСБР.

8. Перечень продолжающихся и завершенных в отчетном периоде клинических исследований

В разделе представляется краткая информация по продолжающимся и завершенным в отчетном периоде клиническим исследованиям с представлением в приложении к отчету детальной информации по исследованиям в табличной форме по следующим разделам:

- 1) идентификационный номер и фаза исследования;
- 2) статус выполнения;
- 3) государства, в которых расположен как минимум один исследовательский центр;
- 4) краткое название исследования; дизайн исследования;

5) дозы и режим дозирования исследуемого БМКП и БМКП или препарата(-ов) сравнения;

б) описание процесса прижизненного донорства биологического материала в целях производства БМКП;

б) характеристика исследуемой популяции;

7) дата начала клинического исследования;

8) планируемый объем включения;

9) оценка кумулятивного числа субъектов исследования, получивших лечение и доноров биологического материала в целях производства БМКП в каждой лечебной группе.

9. Оценка количества субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого БМКП, и доноров биологического материала в целях производства БМКП

Данные представляют в табличной форме; в случае наличия существенных различий между клиническими исследованиями в отношении исследуемой дозы, способа введения, исследуемой популяции, данные сведения представляют отдельно; если сводные таблицы серьезных нежелательных явлений представлены отдельно по каждому исследуемому показанию, данные по оценке воздействия (кумулятивном воздействии) группируют по исследуемым показаниям.

Количество субъектов, подвергшихся воздействию исследуемого БМКП, и доноров биологического материала в целях производства БМКП, представляются следующим образом:

1) обобщенная оценка количества субъектов клинических исследований (лиц, подвергшихся воздействию исследуемого БМКП в ходе проведения клинических исследований, и доноров биологического материала в целях производства БМКП). В табличной форме представляется следующая информация:

а) общее число субъектов в продолжающихся и в завершенных клинических исследованиях;

б) количество субъектов клинических исследований (лиц получивших исследуемый БМКП, плацебо и препараты сравнения и доноров биологического материала в целях производства БМКП), начиная с даты начала клинических исследований БМКП (в случае слепых продолжающихся исследований число субъектов оценивается исходя из используемого метода рандомизации);

в) кумулятивное количество субъектов клинических исследований по возрастным группам, полу, расовой принадлежности;

г) демографические характеристики по отдельным исследованиям особой важности.

В подразделе приводятся указание и обоснование использованных методов оценки обобщенного воздействия, а также ограничения данных методов.

2) оценка воздействия при пострегистрационном применении БМКП. В случае, если исследуемый БМКП зарегистрирован на территории какой-либо страны.

10. Данные в виде структурированных списков и обобщенных таблиц

В виде структурированных списков представляют информацию о серьезных нежелательных реакциях, зарегистрированных организацией, получившей разрешение на организацию проведения клинического исследования БМКП, за отчетный период, и обобщенные табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, которые были зарегистрированы организацией, получившей разрешение на организацию проведения клинического исследования БМКП, с первой государственной регистрации БМКП в мире.

В виде структурированных списков и обобщенных таблиц представляются следующие данные:

1) справочная информация.

Указывают версии использованного для кодирования терминологического словаря, брошюры исследователя и инструкции по применению БМКП, а также инструкции по взятию биологического материала в целях производства БМКП, которые использовались в качестве справочной информации по безопасности для определения предвиденности при составлении табличных данных.

2) структурированный список серьезных нежелательных реакций за отчетный период.

Приводят краткое описание принципа включения серьезных нежелательных реакций в список, сами списки серьезных нежелательных реакций, зарегистрированных при проведении клинических исследований за отчетный период, приводятся в приложении к ОСБР. Структурированные списки представляют информацию по всем серьезным нежелательным реакциям из клинических исследований организации, получившей разрешение на организацию проведения клинического исследования БМКП, в отчетный период. Данные в списках группируют по клиническим исследованиям и затем по органно-функциональным классам, отдельно для субъектов клинических исследований (включая лиц получивших исследуемый

БМКП, плацебо и/или препараты сравнения, а также доноров биологического материала в целях производства БМКП).

Информация по серьезным нежелательным реакциям в структурированных списках включает следующие данные:

- а) идентификационный номер клинического исследования;
- б) идентификационный номер субъекта исследования;
- в) идентификационный номера сообщения о серьезной нежелательной реакции по базе данных организации, получившей разрешение на организацию проведения клинического БМКП;
- г) страна выявления серьезной нежелательной реакции;
- д) возраст и пол субъекта исследования;
- е) указание группы лечения или указание, что данные ослепленные, если не выполнялось раскрытие рандомизационного кода;
- ж) доза и длительность назначения исследуемого БМКП (в случае, если необходимо, также лекарственная форма и способ введения);
- з) дата начала и/или время от начала приема до развития серьезной нежелательной реакции;
- и) даты начала и окончания назначения исследуемого БМКП и/или оценка продолжительности лечения;
- к) название (описание) серьезной нежелательной реакции;
- л) исход нежелательной реакции;
- м) комментарии;
- 3) обобщенные табличные данные о выявленных серьезных нежелательных явлениях.

Приводят отсылку к приложению с обобщенными (кумулятивными) табличными данными по выявленным серьезным нежелательным явлениям, полученным организацией, получившей разрешение на организацию проведения клинического исследования БМКП, за период от даты начала клинических исследований до даты окончания сбора данных текущих ОСБР. В случае отсутствия какой-либо части табличных данных дается объяснение причины. Обобщенные табличные данные о выявленных серьезных нежелательных явлениях приводятся в приложении и формируются с разделением по органно-функциональным классам, по исследуемым БМКП, а также по БМКП и препаратам сравнения. В случае необходимости данные могут быть сгруппированы по отдельным протоколам исследований, показаниям, способам введения, процедуре донорства биологического материала в целях производства БМКП или иным категориям.

11. Важные данные, полученные в ходе клинических исследований за отчетный период, включают в себя:

1) завершенные клинические исследования

В кратком обобщенном виде приводится информация по новым клинически важным данным, полученным по результатам завершившихся за отчетный период клинических исследований.

2) продолжающиеся клинические исследования.

В кратком обобщенном виде приводится информация по клинически важным данным, выявленным в ходе проведения еще не завершившихся клинических исследований.

3) длительное последующее наблюдение.

В раздел включают информацию о результатах длительного последующего наблюдения за субъектами клинического исследования после завершения участия в клиническом исследовании.

4) иное терапевтическое применение исследуемого БМКП.

Приводятся клинически важные данные по безопасности, которые были получены при проведении специальных протоколов исследований, в ходе которых выполняется организованный сбор и представление информации о нежелательных реакциях.

12. Данные по безопасности, полученные в ходе неинтервенционных исследований

В данном разделе приводится обобщающая информация по безопасности, полученная за отчетный период в результате проведения неинтервенционных исследований (например, наблюдательных исследований, эпидемиологических исследований, регистров и программ активного мониторинга).

13. Данные по безопасности, полученные в ходе других клинических исследований

В данный раздел включают обобщающую информацию по безопасности, полученная организацией, получившей разрешение на организацию проведения клинического исследования БМКП, за отчетный период в результате проведения иных исследований, в том числе анализа сводных данных или мета-анализа.

14. Данные по безопасности, полученные в ходе пострегистрационного применения

Если исследуемый БМКП зарегистрирован на территории какой-либо страны, в разделе представляется краткая обобщенная информация по основным данным по безопасности, которые были получены в ходе пострегистрационного применения и стали доступны в отчетном периоде, в

том числе тем данным, которые явились основанием для внесения изменений в инструкцию по применению, инструкцию по взятию биологического материала в целях производства БМКП, брошюру исследователя, информированное согласие или план управления рисками. Данные по безопасности в разделе включают результаты применения как в соответствии с инструкцией по применению, так и применения по незарегистрированным показаниям, результаты ошибок назначения применения у особых групп пациентов, а также донорстве биологического материала в целях производства БМКП.

15. Данные доклинических исследований

Представляют обобщенные данные по наиболее важным сведениям по безопасности, полученным за отчетный период по результатам проведенных или продолжающихся доклинических исследований *in vivo* и *in vitro*.

16. Литературные данные

Представляют новые и важные данные по безопасности, имеющие отношение к исследуемому БМКП, которые опубликованы в научной литературе, включены в неопубликованные монографии, были представлены на научных конференциях, либо опубликованы в виде абстрактов и стали доступны в отчетный период.

17. Другие ОСБР

Если готовится несколько ОСБР для одного исследуемого БМКП, то в данном разделе приводится в обобщенном виде основная информация по безопасности из других ОСБР.

18. Данные по недостаточной терапевтической эффективности

В данном разделе суммируются данные, которые свидетельствуют о недостаточной эффективности исследуемого БМКП, либо его меньшей эффективности по сравнению с используемой для лечения серьезных и жизнеугрожающих заболеваний терапией и могут отражать повышенный риск для субъектов исследования.

19. Иные данные по безопасности, выявленные в ходе клинических исследований

В данном разделе приводится дополнительная информация по безопасности, а именно:

1) обобщенные табличные данные по серьезным нежелательным реакциям.

В подразделе приводится информация по всем серьезным нежелательным реакциям субъектов клинических исследований (включая лиц, получивших исследуемый БМКП, плацебо и/или препараты сравнения, а

также доноров биологического материала в целях производства БМКП), путем указания общего количества серьезных нежелательных реакций по:

- а) органо-функциональному классу;
- б) терминам нежелательных реакций;
- в) группе лечения.

Выделяются нежелательные реакции, не описанные в инструкции по медицинскому применению биомедицинского клеточного продукта.

2) список субъектов клинических исследований, которые умерли в течение отчетного периода.

Приводится информацию по субъектам клинических исследований, которые умерли в ходе проведения клинических исследований, которая включает следующие данные:

- а) идентификационный номер случая летального исхода;
- б) назначенное лечение (может сохраняться ослепление);
- в) причина смерти по каждому субъекту исследования.

3) список субъектов клинических исследований, которые были исключены из клинических исследований в связи с развитием нежелательных явлений в течение отчетного периода.

Приводится информацию по субъектам исследований, которые были исключены из исследований в связи с развитием нежелательных явлений в течение отчетного периода, вне зависимости от установления взаимосвязи с назначением исследуемого препарата.

4) существенные поправки в протоколы клинических исследований фазы I.

Описываются существенные изменения в протоколах клинических исследований фазы I, сделанные на протяжении отчетного периода, если они ранее не представлялись как поправки к протоколу.

5) существенные изменения процесса донорства

Приводится краткое описание существенных изменений процесса донорства биологического материала в целях производства БМКП, произошедших за отчетный период, с отражением оценки их потенциального влияния на аспекты профиля безопасности.

6) существенные изменения процесса производства

Приводится краткое описание существенных изменений процесса производства, произошедших за отчетный период, с отражением оценки их потенциального влияния на аспекты профиля безопасности.

7) описание общего исследовательского плана на предстоящий год

Приводится краткое описание исследовательского плана, заменяющего план исследования за предшествующий год.

20. Данные, полученные после даты окончания сбора данных ОСБР

Раздел включает обобщенную информацию по потенциально важным данным по безопасности, которые были выявлены после даты окончания сбора данных, но в период подготовки данного ОСБР.

21. Обобщенная оценка профиля безопасности исследуемого БМКП

В разделе приводится обобщенная оценка профиля безопасности исследуемого БМКП с объединенным анализом всех имеющихся отношений новых клинических, доклинических, эпидемиологических данных, полученных на протяжении отчетного периода, с сопоставлением с прежними сведениями по профилю безопасности исследуемого БМКП. Для зарегистрированных БМКП оценка включает клинически значимые данные пострегистрационного мониторинга.

1. Оценка рисков

При оценке риска интерпретируются данные по новым идентифицированным проблемам по безопасности или значимой новой информации по безопасности. Представляется оценка следующих аспектов профиля безопасности для субъектов клинических исследований (лиц получивших исследуемый БМКП и доноров биологического материала в целях производства БМКП):

а) новые выявленные аспекты профиля безопасности:

- описание нежелательных явлений или реакций;
- изменения лабораторных параметров, связанные с применением исследуемого БМКП;
- факторы риска;
- взаимосвязь с дозами и продолжительностью лечения;
- обратимость осложнений;
- факторы, которые могут быть полезны для прогнозирования или предотвращения нежелательных реакций;

б) значимые изменения в характеристике ранее зарегистрированных нежелательных реакций;

в) симптомы, жалобы, лабораторные изменения, характерные для новых или ранее идентифицированных клинически значимых видов токсичности (гепатотоксичность, кардиотоксичность, миелотоксичность, нефротоксичность, легочная токсичность, нейротоксичность, иммуногенность и реакции гиперчувствительности);

г) летальные исходы нежелательных явлений;

д) остановка клинического исследования по причине развития нежелательных явлений, включая изменения лабораторных параметров или результатов обследований;

е) взаимодействия с БМКП, лекарственными препаратами и иные взаимодействия;

ж) важные данные по безопасности, полученные в доклинических исследованиях;

з) аспекты производственного процесса и донорства биологического материала в целях производства БМКП, которые могут оказать влияние на профиль безопасности;

и) недостаточная терапевтическая эффективность, если она представляет дополнительный риск для субъектов клинического исследования;

к) наличие дополнительного риска для особых групп пациентов;

л) воздействие в период беременности и лактации и его исходы;

м) аспекты безопасности при длительном применении;

н) данные по клинически значимым ошибкам применения БМКП;

о) случаи передозировки и ее коррекции;

п) случаи неправильного применения;

р) аспекты безопасности, связанные с процедурами, предусмотренными протоколом клинического исследования, либо с проведением или дизайном клинического исследования;

с) потенциальный риск значимых новых данных по безопасности, выявленных для другого соединения аналогичного класса.

2. Оценка соотношения пользы и риска

В разделе приводится краткое заключение по оценке соотношения совокупного риска, установленного по результатам анализа обобщенных данных по безопасности, и ожидаемой эффективности/пользы. Указывается насколько изменилась оценка соотношения польза-риск исследуемого БМКП по сравнению с предшествующим отчетом по безопасности.

22. Обобщенная информация о важных рисках

В разделе приводится краткая обобщенная информация о важных рисках в форме перечня важных идентифицированных и потенциальных рисков. Каждый из рисков подвергается ежегодной переоценке с анализом всех имеющихся на текущий момент объединенных данных и знаний.

Охарактеризованные риски, а также риски, наличие которых в ходе последующего анализа не подтвердились, приводятся в обзоре в виде краткого описания.

23. Заключение

В заключении содержится краткое описание всех изменений в имеющихся знаниях по эффективности и безопасности исследуемого БМКП, которые произошли за отчетный период и повлияли на оценку, сделанную в

предшествующем отчете по безопасности. В заключение включается указание действий, которые были предприняты или планируются с целью надлежащего отражения выявленных новых аспектов профиля безопасности в программе клинических исследований БМКП.

24. Приложения к отчету

ОСБР содержит следующие приложения:

- 1) брошюра исследователя;
- 2) кумулятивная таблица существенных запросов со стороны уполномоченного органа;
- 3) статус выполнения продолжающихся и завершенных клинических исследований;
- 4) кумулятивные таблицы по демографическим данным субъектов клинических исследований;
- 5) структурированные списки по серьезным нежелательным реакциям, выявленным за отчетный период;
- 6) кумулятивные табличные данные о выявленных серьезных нежелательных явлениях;
- 7) рефераты научных публикаций.

Дополнительно могут быть представлены следующие приложения:

- кумулятивные табличные данные по всем серьезным нежелательным реакциям;
- список субъектов клинических исследований, которые умерли в течение отчетного периода;
- список субъектов клинических исследований, которые были исключены из клинических исследований в течение отчетного периода;
- существенные изменения протоколов клинических исследований I фазы;
- существенные изменения процесса производства;
- описание общего плана исследований на предстоящий год, если применимо.

Приложение № 5 к Порядку проведения мониторинга безопасности биомедицинских клеточных продуктов, утвержденному приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения

от 02.08.2018 № 5072

Рекомендуемый образец

План управления рисками (ПУР)

1. Титульная страница

Титульная страница содержит порядковый номер плана управления рисками (далее – ПУР), название биомедицинского клеточного продукта (далее – БМКП), дату составления ПУР, название и адрес владельца регистрационного удостоверения или юридического лица, на имя которого выдано разрешение на проведение клинических исследований, заявление о конфиденциальности информации, содержащейся в ПУР.

2. Оглавление

3. Обзорная информация по биомедицинскому клеточному продукту

Данный раздел содержит административную информацию о ПУР, а также обзорную информацию по БМКП, на который составляется ПУР.

3.1. Информация о БМКП:

- 1) наименование БМКП
- 2) тип БМКП (аутологичный, аллогенный, комбинированный)
- 3) качественные и количественные характеристики клеточной линии (клеточных линий)
- 4) наименования и количество вспомогательных веществ, входящих в состав БМКП
- 5) наименования (международные непатентованные, или группировочные, или химические) и количество лекарственных препаратов, входящих в состав БМКП
- 6) наименования медицинских изделий, входящих в состав БМКП,
- 7) показания:
 - одобренные;
 - предлагаемые;
- 8) режим дозирования:
 - одобренный;
 - предлагаемый;
- 9) формы и дозировки:
 - одобренная;

- предлагаемая;

10) владелец регистрационного удостоверения;

11) дата и страна первой регистрации в мире;

12) дата и страна, в которой было начато медицинское применение.

13) общемировой регуляторный статус с разбивкой по странам (дата регистрации/отказа, дата размещения на рынке, текущий статус регистрации, пояснительные комментарии).

3.2. Административная информация о ПУР:

1) дата окончания сбора данных в рамках текущего ПУР;

2) дата представления и номер версии;

3) перечень всех частей ПУР с представлением информации о дате и версии ПУР, в рамках которого в последний раз представлялась часть.

4. Характеристика безопасности

4.1. Эпидемиология показаний по целевой популяции

Описание включает в себя оценку уровня заболеваемости, распространенности, смертности, распространенных в целевой популяции сопутствующих заболеваний и представлено со стратификацией по возрасту, полу и расовому или этническому происхождению. Различия в эпидемиологии в разных регионах также подвергается оценке и описанию. Также предоставляется информация о важных сопутствующих заболеваниях целевой популяции и возможном влиянии БМКП на сопутствующую патологию. Включается информация о предполагаемом назначении БМКП, например, предназначено ли оно для профилактики заболеваний, для предотвращения серьезных исходов заболеваний или для торможения прогрессирования хронического заболевания. Также представляется краткий обзор места БМКП среди подходов к лечению данного заболевания.

4.2. Доклиническая часть.

Данный модуль представляет собой резюме основных данных, полученных в результате доклинических исследований безопасности, включая:

1) исследование токсичности;

2) данные по общим фармакологическим свойствам;

3) данные по реакциям взаимодействия БМКП;

4) иные данные по токсичности.

Кроме того, описывают аспекты качества, в случае если они могут значимо отразиться на профиле безопасности БМКП.

Если БМКП предназначен для применения женщинами детородного возраста, приводятся данные о репродуктивной токсичности и влиянии на развитие плода, а также о последствиях использования БМКП у данной

группы пациентов.

Остальные особые группы населения рассматривают в зависимости от утвержденных показаний и целевой популяции, а также от необходимости наличия конкретных доклинических данных.

Кроме того, описываются аспекты процесса донорства биологического материала в целях производства БМКП, в случае если они могут значимо отразиться на профиле безопасности БМКП.

4.3. Воздействие БМКП в ходе клинических исследований

В разделе представляются данные о пациентах и донорах биологического материала для производства БМКП, которые были включены в клинические исследования (на каких группах пациентов изучался БМКП). Данные представляют в формате, удобном для анализа, например, в форме таблиц/графиков. Объем исследуемой популяции описывается с указанием данных о количестве пациентов и временного промежутка, в течение которого пациенты подвергались воздействию БМКП. Данные по демографическим характеристикам участников, включенных в клинические исследования, также стратифицируются в зависимости от типа исследования. Стратификация популяционных подгрупп включает в себя:

- возраст и пол;
- показания;
- дозировку;
- расовое происхождение.

Представляется информация (при наличии) об изучении воздействия на отдельные популяционные группы. Также указывается степень тяжести нарушения функции почек, печени или сердечно-сосудистой системы, а также генетического полиморфизма.

Если ПУР представляется вместе с заявлением на внесение нового показания, отдельно в начале раздела, а также в сводных таблицах, представляются данные по новой лекарственной форме или способу введения, данные клинических испытаний, специфичные для данного показания.

4.4. Популяции, неизученные в ходе клинических исследований

В данном разделе представляется информация о том, какие подгруппы пациентов целевых популяций не были изучены или были изучены лишь в ограниченной степени в пределах групп пациентов, включенных в клинические исследования.

Выводы о возможности прогнозирования безопасности для целевых популяций основываются на подробной оценке ограничений имеющихся данных клинических исследований либо их отсутствии для каких-либо подгрупп.

Также представляется информация об ограничениях клинической базы данных в отношении выявления нежелательных реакций по причине:

- 1) количества включенных в исследования пациентов;
- 2) кумулятивного воздействия;
- 3) длительности применения.

Если отсутствующая информация может представлять серьезный риск для целевых популяций, это отражается в пункте 4.8 ПУР.

Рассматриваемые особо группы пациентов включают:

1) педиатрическую популяцию от рождения и до 18 лет с учетом различных возрастных категорий;

2) пожилых пациентов, старше 65 лет. Проводится оценка влияния сопутствующей патологии или нарушения функций органов. Оценивается необходимость проведения лабораторного скрининга в плановом порядке при назначении БМКП пациентам в данной подгруппе пациентов;

3) беременных или кормящих женщин;

4) пациентов с нарушениями функции печени;

5) пациентов с нарушениями функции почек;

6) пациентов с прочими значимыми сопутствующими заболеваниями;

7) пациентов, степень тяжести заболевания которых отличается от изученной в ходе клинических испытаний;

8) подгрупп пациентов, являющихся носителями известного и релевантного генетического полиморфизма;

9) пациенты различного расового и/или этнического происхождения.

4.5. Пострегистрационный опыт применения

В данном разделе представляется информация о количестве пациентов, которым на пострегистрационном этапе применения назначался БМКП; особенностях применения в пострегистрационной медицинской практике, включая применение у особых групп пациентов, указанных в пункте 4.4 ПУР, о количестве пациентов, включенных в наблюдательные исследования, в ходе которых были собраны данные о безопасности и приняты регуляторные меры для приведения информации о безопасности БМКП в соответствие с имеющимися данными.

4.5.1. Действия регуляторного органа и действия владельца регистрационного удостоверения, связанные с безопасностью БМКП.

Указываются все решения регуляторных органов на любом рынке (в том числе предпринятые по инициативе владельца регистрационного удостоверения), предпринятые в связи с выявленными проблемами по безопасности БМКП. Перечень содержит перечисление и описание предпринятых регуляторных действий с указанием страны и даты.

4.5.2. Результаты пострегистрационного применения, полученные не в ходе клинических исследований

Представляются совокупные данные по количеству пациентов, подвергшихся воздействию на пострегистрационном этапе. Необходимо сделать количественную и дифференцированную оценку воздействия с использованием обоснованной методики расчета исходя из особенностей применения и целевых популяций.

Для БМКП, применяемых по различным показаниям, в разных режимах дозирования, с различными путями введения расчет воздействия приводится отдельно по каждому из критериев стратификации.

4.5.3. Результаты пострегистрационного опыта применения у групп пациентов, неизученных в ходе клинических исследований

Если пострегистрационное применение БМКП было зафиксировано у особых групп пациентов, указанных в пункте 4.4 ПУР, представляется оценка числа пациентов, подвергшихся воздействию, и метод расчета вне зависимости от того, использовался ли БМКП по утвержденным показаниям или вне утвержденных показаний к применению.

Также представляется информация о возможном изменении профиля эффективности и профиля безопасности БМКП в отношении этих особых групп пациентов по сравнению с остальной частью целевой популяции.

4.5.4. Утвержденные показания к применению и фактическое применение

В данном разделе приводятся данные о том, каким образом фактическое применение в медицинской практике отличалось от прогнозируемого применения и от одобренных показаний и противопоказаний к применению (использование вне утвержденных показаний к применению).

Применение не в соответствии с утвержденными показаниями в том числе включает в себя неодобренное применение у педиатрических пациентов различных возрастных категорий, а также применение по не утвержденным в инструкции по применению показаниям в случаях, если это применение происходит не в рамках клинического исследования/испытания.

4.5.5. Применение в ходе эпидемиологических исследований

Приводится перечень эпидемиологических исследований, которые включают сбор и оценку данных по безопасности. Если исследование было опубликовано, то приводится ссылка на публикацию.

4.6. Дополнительные требования к спецификации по безопасности

4.6.1. Потенциальный риск передачи инфекционных агентов

Владелец регистрационного удостоверения проводит оценку потенциального риска передачи инфекционных агентов (характер

производственного процесса, используемые материалы).

4.6.2. Потенциальный риск возникновения ошибок при применении (назначении) БМКП

Оценивается возможность возникновения ошибок при применении (назначении) БМКП. Учитывается наименование, характеристики формы выпуска, инструкции по применению и маркировка.

В случае наличия форм с различной дозировкой БМКП оценивается достаточность визуальной (или физической) дифференциации между БМКП с различными дозировками и между БМКП и лекарственными препаратами, как правило, назначаемыми или принимаемыми одновременно.

Анализируются ошибки применения БМКП, выявленные в ходе разработки продукта, включая клинические исследования, а также представляют информацию о самих ошибках, их потенциальных причинах и способах их устранения.

В случае, если в ходе пострегистрационного периода были выявлены нежелательные реакции, явившиеся результатом медицинских ошибок, проводится их анализ и предлагаются пути минимизации ошибок.

Если БМКП должен применяться вместе с медицинским устройством (изделием) (являющегося частью БМКП или нет), рассматриваются все факторы опасности, которые могут представлять риск для пациента (неисправности медицинского устройства).

4.6.3. Особые аспекты применения в педиатрии

В данном подразделе рассматриваются аспекты использования БМКП в педиатрии, не указанные в пункте 4.4 ПУР, а именно:

1) проблемы, выявленные в плане педиатрических исследований

В подразделе указываются любые рекомендации по длительному последующему мониторингу безопасности и эффективности при применении у пациентов педиатрической популяции. В случае, если данный аспект более не является предметом опасений по безопасности, дается соответствующее объяснение и обоснование;

2) потенциал для педиатрического использования вне утвержденных показаний к применению.

Оценивается риск применения БМКП вне утвержденных показаний к применению у педиатрической популяции либо какой-либо ее части, в случае если нозология, являющаяся одобренным показанием применения БМКП, также встречается и в педиатрической популяции, но применение у последней не является одобренным. Все возможные фактические направления применения БМКП отражаются в пунктах 4.5.2 и 4.5.3 ПУР.

4.6.4. Прогнозируемое пострегистрационное использование

Владелец регистрационного удостоверения представляет подробную информацию о прогнозируемом направлении применения, предполагаемом применении пациентами БМКП с течением времени, положении БМКП в терапевтическом арсенале.

Необходимо привести оценку потенциала для применения БМКП вне утвержденных показаний к применению.

4.7. Идентифицированные и потенциальные риски

Приводится информация о важных идентифицированных и потенциальных рисках, связанных с использованием БМКП, включая информацию о выявленных и потенциальных нежелательных реакциях, выявленном и потенциальном взаимодействии с другими БМКП и лекарственными препаратами, продуктами питания и другими веществами, а также о фармакологических классовых эффектах.

4.7.1. Новые идентифицированные риски

Перечисляются и подробно оцениваются проблемы безопасности, выявленные со времени последнего представления ПУР.

Указывается причинный фактор проблемы безопасности; информация о том, является ли данный аспект риска важным идентифицированным или важным потенциальным риском; приводится обоснование по возможным необходимым мерам минимизации рисков или новым специальным исследованиям/испытаниям по данному аспекту риска.

4.7.2. Подробная информация о важных идентифицированных и важных потенциальных рисках

Представляется информация о любом риске, который может быть включен в противопоказания или предупреждения и меры предосторожности инструкции по применению, а также информация о взаимодействиях БМКП и лекарственных препаратов, которые могут иметь клиническое значение и фармакологические классовые эффекты.

Данные о рисках включают в себя следующее:

- частота;
- воздействие на здоровье населения;
- воздействие на отдельного пациента;
- факторы риска;
- предотвратимость;
- возможный механизм развития.

4.8. Обобщенная информация по проблемам по безопасности

Приводится обобщенная информация по определяемым проблемам безопасности:

- важный идентифицированный риск;

- важный потенциальный риск;
- важная отсутствующая информация.

Перечень рисков может включать в себя:

1) риски для живых доноров, в частности:

- риски, связанные с подготовкой к процедуре взятия биологического материала для целей производства БМКП (например, использование иммуносупрессивных препаратов, цитотоксических препаратов или факторов роста);

- риски, связанные с хирургическими или другими медицинскими процедурами, во время или после взятия биологического материала для целей производства БМКП;

2) риски для пациентов, связанные с показателями качества БМКП, в частности:

- риски, связанные со свойствами источника клеток и свойствами материалов использовавшихся в производстве клеток;

- риски, связанные с характеристикой генно-инженерных продуктов (в том числе векторов), используемых при производстве БМКП;

- риски, связанные со свойствами веществ биологически активных веществ, используемым при производстве БМКП (в частности, ферментов, антител, цитокинов, цитотоксических препаратов, факторов роста, антибиотиков, сыворотки крови и других продуктов крови);

- риски, связанные с обеспечением качества и параметров качества БМКП в отношении состава, стабильности, биологической активности и примесей;

- риски, связанные с трансмиссионными (вирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями, паразитарными инвазиями) и онкологическими заболеваниями;

3) риски для пациентов, связанные с хранением и перевозкой БМКП, в частности:

- риски, связанные с консервацией, замораживанием и размораживанием БМКП;

- риски, связанные с несоблюдением температурных условий хранения и транспортировки (например, несоблюдение условий холодной цепи);

- риски, связанные со стабильностью продукта;

4) риски для пациентов, связанные с применением БМКП, в частности:

- риски, связанные с веществами биологически активными веществами, используемыми при производстве БМКП (например, ферментами, антителами, цитокинами, факторами роста, антибиотиками, сывороткой крови и другими продуктами крови);

- риски, связанные с подготовкой пациента к применению БМКП (например, использование иммуносупрессивных препаратов, цитотоксических препаратов или факторов роста);

- риски, связанные с хирургической или другой медицинской процедурой, проводимой в связи с применением БМКП (например, анестезии, инфузии, трансфузии, имплантации, трансплантация или другого способ введения);

- риски, связанные с последующим клиническим ведением пациента (например, иммуносупрессии, в качестве сопровождающей терапии, или лечения осложнений, диагностических процедур, госпитализации);

- риски, связанные с ошибками или нарушениями инструкции по применению БМКП (например, различие в процедурах применения БМКП, используемых различными медицинскими организациями или медицинскими работниками);

5) риски, связанные с воздействием БМКП на пациента, в частности:

- нежелательная иммуногенность и её последствия (например, анафилаксия, реакция трансплантат против хозяина, отторжения трансплантата, реакции гиперчувствительности, иммунодефицит);

- риски, связанные со случайной или преднамеренной генетической модификацией клеток пациента (апоптоз, изменение функции, изменение роста и/или дифференцировки, злокачественные новообразования);

- ранние и поздние последствия хоминга клеток, встраивания, миграции, дифференцировки, миграции и пролиферации клеток;

6) риски для пациента, связанные со вспомогательными веществами, входящими в состав БМКП (например, биодegradация, механические факторы);

7) риски, связанные с постоянным нахождением БМКП в организме пациента, в частности:

- доступность неотложной помощи и антидотов и их риски;

- поздние осложнения, в частности, злокачественные опухоли и аутоиммунные нарушения;

- влияние предшествующей или сопровождающей терапии, а также вероятных в будущем методов терапии и диагностики на применение БМКП, а также обратное, влияние БМКП на последующие методы лечения и диагностики;

8) риски для пациента, связанные с повторным применением БМКП, в частности:

- риски развития иммунных реакций (например, анафилактический шок, нейтрализующие антитела);

- риски, связанные с повторными хирургическими или медицинскими процедурами сопровождающими применение БМКП и их последствиями;

9) риски, связанные со здоровьем детей, чьи родители подверглись действию БМКП, в частности:

- риск, связанный с действием на плод при применении БМКП во время беременности и кормления грудью;

- риск передачи генетического материала, векторов, клеток, инфекционных агентов, содержащихся в БМКП, детям, чьи родители получали БМКП;

- риски интеграции генетического материала БМКП в половые клетки пациента, а также генетические трансформации половых клеток вследствие применения БМКП.

10) риски для живых доноров и пациентов связанные с прослеживаемостью биологического материала и защитой персональных данных.

11) риски, связанные с воздействием на окружающую среду в процессе обращения БМКП (например, вследствие попадания в окружающую среду генетических векторов, используемых в производстве БМКП).

5. План по мониторингу безопасности БМКП

Приводится описание того, каким образом владелец регистрационного удостоверения планирует далее выявлять и охарактеризовать риски, указанные в требованиях безопасности. Указываются планируемые владельцем регистрационного удостоверения меры по мониторингу безопасности БМКП в отношении каждой проблемы безопасности.

Данное описание предусматривает следующие цели:

- 1) выявление новых проблем безопасности;
- 2) дальнейшую характеристику известных проблем по безопасности, включая определение факторов риска;
- 3) исследование действительного наличия потенциальных проблем по безопасности;
- 4) определение методов получения важной отсутствующей информации.

5.1. Плановые мероприятия по мониторингу безопасности БМКП

Плановые мероприятия по мониторингу безопасности БМКП включают в себя комплекс мероприятий, регулярно проводимых владельцем регистрационного удостоверения с целью обеспечения выполнения требований законодательства Российской Федерации в области мониторинга безопасности БМКП.

5.2. Дополнительные мероприятия по мониторингу безопасности БМКП

Владелец регистрационного удостоверения включает в данный раздел

все исследования, направленные на изучение проблем безопасности, а также исследования, которые могут предоставить полезную информацию о безопасности БМКП. Включаются пострегистрационные исследования безопасности, клинические исследования или дополнительные доклинические исследования.

Протоколы исследований, а также резюме отчетов по результатам исследований в рамках плана по мониторингу безопасности БМКП представляют в приложениях к ПУР.

5.3. Планы действий по дополнительным требованиям по мониторингу безопасности БМКП в отношении проблем по безопасности

Рекомендуется план действий в отношении каждой проблемы по безопасности представлять в соответствии со следующей структурой:

- 1) проблема по безопасности;
- 2) цель предлагаемого действия;
- 3) предлагаемое действие;
- 4) основные этапы оценки и отчетности.

5.4. Сводная таблица по дополнительным мероприятиям по мониторингу безопасности БМКП

В данном разделе представляется сводная таблица всех дополнительных мероприятий по мониторингу безопасности БМКП, включая планируемые даты этапов их выполнения.

6. План пострегистрационных исследований эффективности

Требования к пострегистрационным исследованиям по эффективности относятся исключительно к одобренным показаниям, но не к исследованиям, изучающим дополнительные, неодобренные показания.

В разделе приводится краткая оценка необходимости проведения дальнейших пострегистрационных исследований эффективности по следующим аспектам:

- 1) применимость данных об эффективности для всех пациентов в целевой популяции;
- 2) факторы, которые могут повлиять на эффективность БМКП в повседневной медицинской практике;
- 3) вариабельность терапевтического эффекта в субпопуляциях.

Проекты протоколов для планируемых клинических исследований включаются в виде приложения к ПУР.

7. Меры минимизации рисков

В план минимизации рисков включается подробная информация о мероприятиях по минимизации рисков, которые будут предприняты с целью уменьшения рисков, связанных с каждой из установленных проблем по

безопасности.

7.1. Рутинные меры минимизации рисков

Рутинные меры минимизации рисков включают в себя мероприятия, которые проводятся в отношении каждого БМКП. Рутинные меры распространяются на:

- инструкцию по применению;
- маркировку;
- листок-вкладыш/информацию для пациента;
- размер упаковки;
- регуляторный статус БМКП.

7.2. Дополнительные мероприятия по минимизации рисков

Дополнительные мероприятия по минимизации рисков предусматриваются, когда рутинные мероприятия являются недостаточными для обеспечения безопасного и эффективного использования БМКП.

7.3. Формат плана минимизации рисков

В данном разделе рассматривается каждая проблема по безопасности, определенная в спецификации по безопасности, в соответствии со следующими аспектами:

- 1) описание проблемы по безопасности;
- 2) цель предложенного действия;
- 3) рутинные меры минимизации рисков;
- 4) дополнительные мероприятия по минимизации рисков (если необходимо), задачи по каждому дополнительному мероприятию и обоснование необходимости;
- 5) способ оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков с точки зрения достижения поставленных целей;
- 6) цель минимизации рисков, то есть критерии оценки успешности принятых мер;
- 7) основные этапы оценки и отчетности.

7.4. Обновления плана минимизации рисков

Приводится оценка выполняемых рутинных и/или дополнительных мероприятий по минимизации рисков. В рамках данной критической оценки владельцем регистрационного удостоверения оцениваются факторы, способствующие достижению поставленных целей по минимизации риска, либо приводящие к низкому уровню эффективности проводимых мероприятий.

7.5. Оценка эффективности мероприятий по минимизации рисков

Приводится критическая оценка действий, направленных на предотвращение развития нежелательных реакций, снижение частоты

развития или степени тяжести нежелательных реакций, а также минимизацию неблагоприятных последствий воздействия на пациента при развитии нежелательной реакции на БМКП. В случае выявления неэффективности конкретной стратегии по минимизации рисков, необходимо разработать и внедрить альтернативные мероприятия.

8. Резюме плана минимизации рисков

Данный раздел содержит обобщенную информацию, основанную на подразделах 4.1 и 4.7 и разделах 6 и 7 ПУР:

- 1) обзор эпидемиологии заболеваний;
- 2) обобщенные данные по оценке эффективности;
- 3) обобщенная информация по проблемам по безопасности;
- 4) таблицы:

- обобщенная информация по мероприятиям по минимизации рисков в отношении каждой из проблем по безопасности;

- план пострегистрационного развития (в отношении безопасности и эффективности), включающий детальное описание и объяснение по всем мероприятиям, являющимся условиями получения регистрационного удостоверения.

9. Приложения к Плану управления рисками

План управления рисками может содержать следующие приложения:

Приложение 1	Текущая версия (или предлагаемая, если биомедицинский клеточный продукт не зарегистрирован) инструкции по медицинскому применению и листка-вкладыша
Приложение 2	Краткий обзор выполняемых и завершенных программ клинических исследований
Приложение 3	Краткий обзор выполняемых и завершенных программ фармакоэпидемиологических исследований
Приложение 4	Протоколы предлагаемых и проводимых исследований
Приложение 5	Специальные формы последующего наблюдения за нежелательными реакциями
Приложение 6	Протоколы предлагаемых и проводимых исследований
Приложение 7	Новые доступные отчеты об исследованиях
Приложение 8	Подробная информация о предложенных дополнительных мероприятиях по минимизации рисков (если применимо)
Приложение 9	Другие вспомогательные данные (включая ссылочный материал)