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

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

Рекомендуемый образец

**Обобщенное сообщение по безопасности разрабатываемого БМКП (ОСБР)**

**1. Титульная страница**

Титульная страница должна содержать порядковый номер ОСБР, название исследуемого биомедицинского клеточного продукта (БМКП), отчетный период, дату составления отчета, название и адрес спонсора, заявление о конфиденциальности информации, содержащейся в ОСБР, и предостережение, что ОСБР может содержать данные с раскрытыми кодами рандомизации.

**2. Краткое изложение ОСБР**

В раздел должна быть включена краткая информация 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 должна быть включена информация о дате первичной регистрации БМКП в мире, отчетном периоде и порядковом номере ОСБР, характеристике исследуемого БМКП, аналогично разделу 2, кратком описании показаний к применению и исследуемых популяциях, 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 должен включать описание мер, принятых за отчетный период спонсором, уполномоченными органами в целях безопасности, которые оказали влияние на проведение определенного клинического исследования или на программу клинических исследований в целом. В разделе должны быть указаны 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 должен включать 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. Подробная информация по данным изменениям должна быть представлена 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;

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

6) 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 должны быть представлены в табличной форме; в случае наличия существенных различий между клиническими исследованиями в отношении исследуемой дозы, способа введения, исследуемой популяции, данные в таблице должны быть соответствующим образом описаны, либо представлены в виде отдельных таблиц; если сводные таблицы серьезных нежелательных явлений представлены отдельно по каждому исследуемому показанию, данные по оценке воздействия (кумулятивном воздействии) должны быть также сгруппированы по исследуемым показаниям.

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 должна быть представлена 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 приводится 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, спонсором должны быть включены в отчет данные по оценке кумулятивного воздействия на пациентов и доноров биологического материала в целях производства БМКП по результатам пострегистрационного применения, основанные на данных последнего ОСБ.

**10. Данные в виде структурированных списков и обобщенных таблиц**

В виде структурированных списков должна быть представлена информация о серьезных нежелательных реакциях, зарегистрированных спонсором за отчетный период, и обобщенные табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, которые были зарегистрированы спонсором с первой государственной регистрации БМКП в мире.

1) Справочная информация.

Должна быть указаны версии использованного для кодирования терминологического словаря, брошюры исследователя и инструкции по применению БМКП, а также инструкции по 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.

Должно быть приведено 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 должны представлять информацию по всем серьезным нежелательным реакциям из клинических исследований спонсора в отчетный период. Данные в списках должны быть сгруппированы первично по клиническим исследованиям и затем по органо-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 должна включать следующие данные:

а) идентификационный номер клинического исследования;

б) идентификационный номер субъекта исследования;

в) идентификационный номера сообщения о серьезной нежелательной реакции по базе данных спонсора;

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.

Должна быть сделана отсылка к приложению с обобщенными (кумулятивными) табличными данными по выявленным серьезным нежелательным явлениям, полученным спонсором клинических исследований за период от даты начала клинических исследований до даты окончания сбора данных текущих ОСБР. В случае отсутствия какой-либо части данных дается объяснение причины. Обобщенные табличные данные о выявленных серьезных нежелательных явлениях приводятся в приложении и формируются с разделением по органо-функциональным классам, по исследуемым БМКП, а также по БМКП и препаратам сравнения. Если это представляется целесообразным, 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**

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 случаях, когда это применимо, в раздел должна быть включена информация о результатах длительного последующего наблюдения за субъектами клинического исследования после завершения участия в клиническом исследовании.

4) Иное терапевтическое применение исследуемого БМКП.

Должны быть приведены 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 должна быть включена обобщающая информация по безопасности, полученная спонсором 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. Особое внимание следует уделить 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 должны включать 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**

Должны быть представлены 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**

Должны быть представлены 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 важная 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 (если применимо)**

Приводится дополнительная информация по безопасности.

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) терминологическим наименованиям нежелательных реакций;

в) группе лечения, если это применимо.

Следует выделить непредвиденные нежелательные реакции.

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

Должна быть приведена информация по субъектам клинических исследований, которые умерли в ходе проведения клинических исследований, которая должна включать 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.

Должна быть приведена информация 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.

Должны быть описаны 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, если таковые имелись, 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, если таковые имелись, 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 должен включать 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 должна быть приведена обобщенная оценка профиля безопасности исследуемого БМКП с объединенным анализом всех имеющих отношение 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 особое внимание должно быть уделено интерпретации данных по новым идентифицированным проблемам по безопасности или значимой новой информации по безопасности. Должна быть представлена 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:

- детальное 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 должно быть представлено краткое заключение по оценке соотношения совокупного риска, установленного по результатам анализа обобщенных данных по безопасности, и ожидаемой эффективности/пользы. Следует сделать указание, насколько изменилась оценка соотношения польза-риск исследуемого БМКП по сравнению с предшествующим отчетом по безопасности.

**22. Обобщенная информация о важных рисках**

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

Риски, которые были полностью описаны или отвергнуты, должны оставаться в обзоре в виде краткого описания.

**23. Заключение**

Заключение должно содержать 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. Заключение должно включать 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 должен содержать 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.