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

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

Форма

**План управления рисками (ПУР)**

1. **Титульный лист**
2. **Оглавление**
3. **Обзорная информация по биомедицинскому клеточному продукту**

Данная часть должна представлять административную информацию о ПУР, а также обзорную информацию по биомедицинскому клеточному продукту (БМКП), на который составляется ПУР.

Раздел должен включать:

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 (если применимо);

- предлагаемые (если применимо);

8) режим дозирования:

- одобренный (если применимо);

- предлагаемый (если применимо);

9) формы и дозировки:

- одобренная (если применимо);

- предлагаемая (если применимо);

10) владелец регистрационного удостоверения;

11) дата и страна первой регистрации в мире (если применимо);

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

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 и модулей ПУР с представлением информации о дате и версии ПУР, в рамках которого в последний раз (обновлялась и) представлялась часть/модуль.

**4. Спецификация по безопасности**

4.1. Эпидемиология показаний по целевой популяции

Описание должно включать в себя оценку уровня заболеваемости, распространенности, смертности, распространенных в целевой популяции сопутствующих заболеваний и должно быть представлено со стратификацией по возрасту, полу и расовому и/или этническому происхождению. Различия в эпидемиологии в разных регионах также должны подвергаться оценке и описанию. Также должна быть представлена 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 некоторых серьезных исходов в связи с определенными заболеваниями или для торможения прогрессирования хронического заболевания. Должен также быть представлен краткий обзор места БМКП в терапевтическом арсенале.

4.2. Доклиническая часть.

Данный модуль представляет собой резюме важных 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, должны быть описаны аспекты качества, в случае если они могут значимо отразиться на профиле безопасности БМКП.

Если БМКП предназначен для применения женщинами детородного возраста, в документе должны быть упомянуты данные о репродуктивной токсичности и влиянии на развитие плода, а также о последствиях использования БМКП у данной группы пациентов.

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

Кроме того, должны быть описаны аспекты процессы донорства биологического материла 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 должны быть представлены данные о пациентах и донорах биологического материла для производства БМКП, которые были включены в клинические исследования (на каких группах пациентов изучался БМКП). Данные должны быть представлены в формате, удобном для анализа, например, в форме таблиц/графиков. Объем исследуемой популяции должен быть подробно описан с указанием данных о количестве пациентов и временного промежутка, в течение которого пациенты подвергались воздействию БМКП. Данные по популяциям, включенным в клинические исследования, также должны быть стратифицированы в зависимости от типа исследования. Стратификация популяционных подгрупп в случаях, включает в себя:

-возраст и пол;

- показания;

- дозировка;

- расовое происхождение.

Должна быть представлена информация (при наличии) об изучении воздействия на отдельные популяционные группы. Также должна быть указана степень тяжести нарушения функции почек, печени или сердечно-сосудистой системы, а также и генетического полиморфизма.

Если ПУР представляется вместе с заявлением на внесение нового показания, отдельно в начале раздела, а также в сводных таблицах, должны быть представлены 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 должны основываться на точной и подробной оценке ограничений имеющихся данных клинических исследований либо их отсутствии для каких-либо подгрупп.

Также должна излагаться 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 должно быть включено в п. 4.8.

Рассматриваемые особо группы пациентов должны включать:

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

2) пожилых пациентов, старше 65 лет. Необходимо проводить оценку влияния сопутствующей патологии или нарушения функций органов. Следует оценить 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 должна быть представлена 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 п. 4.4, 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. Регуляторные действия и действия владельца регистрационного удостоверения, связанные с безопасностью БМКП.

Указываются все регуляторные действия на любом рынке (в том числе предпринятые по инициативе владельца регистрационного удостоверения), предпринятые в связи с выявленными проблемами по безопасности БМКП. Этот перечень должен содержать 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 должен быть сделан 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 п. 4.4, должна быть представлена 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 должна быть представлена 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 должны быть приведены конкретные 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 включает, помимо прочего, 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

Должен быть приведен перечень эпидемиологических исследований, которые включают сбор и оценку данных по безопасности. Если исследование было опубликовано, то должна присутствовать ссылка на публикацию.

4.6. Дополнительные требования к спецификации по безопасности

4.6.1. Потенциальный риск передачи инфекционных агентов

Владелец регистрационного удостоверения должен сделать оценку потенциального риска передачи инфекционных агентов. Это может быть связано с характером производственного процесса или используемыми материалами.

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

Должна быть оценена возможность возникновения ошибок при применении (назначении) БМКП. Должны учитываться 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.

Ошибки применения БМКП, выявленные в ходе разработки продукта, включая клинические исследования, должны быть проанализированы, а также должна быть представлена информация 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, данная тема должна быть проанализирована и предложены пути минимизации ошибок.

Если БМКП должен применяться вместе с медицинским устройством (изделием) (являющегося частью БМКП или нет), необходимо рассмотреть 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, неуказанные в п. 4.4.

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, должно быть дано соответствующее объяснение и обоснование;

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

Следует оценить 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 следует отразить в п. 4.5.2. и п. 4.5.3.

4.6.4. Прогнозируемое пострегистрационное использование

Владелец регистрационного удостоверения должен представить 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

Должны быть перечислены и подробно оценены проблемы безопасности, выявленные со времени последнего представления ПУР.

Должен быть указан 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 должен/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 должны включать в себя следующее:

- частота;

- воздействие на здоровье населения;

- воздействие на отдельного пациента;

- факторы риска;

- предотвратимость;

- возможный механизм развития;

Взаимодействия, являющиеся клинически важными, необходимо включить в п. 4.7.2.

4.8. Обобщенная информация по проблемам по безопасности

Приводится обобщенная информация по определяемым проблемам безопасности:

- важный идентифицированный риск;

- важный потенциальный риск;

- важная отсутствующая информация.

Примечание: 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, вовремя 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 т.ч. 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 холодовой 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, ферменты, антитела, цитокины, факторы роста, антибиотики, сыворотка крови и другие продукты 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 трансплантант 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 вспомогательных веществами, входящими в состав БМКП (например, биодеградация, механические факторы);

7.Риски, связанные с постоянным нахождением БМПК 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 БМПК.

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**

Должно быть приведено описание того, каким образом владелец регистрационного удостоверения планирует далее выявлять и/или характеризовать риски, указанные в требованиях безопасности. Должны быть указаны планируемые владельцем регистрационного удостоверения меры по мониторингу безопасности БМКП в отношении каждой проблемы безопасности.

Данное описание должно предусматривать 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. Рутинные мероприятия по мониторингу безопасности БМКП

Рутинные мероприятия по мониторингу безопасности БМКП представляют собой 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 должен включить сюда все исследования, направленные на изучение проблем безопасности, а также исследования, которые могут предоставить полезную информацию о безопасности БМКП. Сюда 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 должны быть представлены в приложениях к ПУР.

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

План действий в отношении каждой проблемы по безопасности должен быть представлен 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 должна быть представлена 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, занимающимся изучением дополнительных, неодобренных показаний.

6.1. Представление данных об эффективности

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 Приложение 7 к Плана управления рисками.

**5. Меры минимизации рисков**

План минимизации рисков должен включать подробную информацию о мероприятиях по минимизации рисков, которые будут предприняты с целью уменьшения рисков, связанных с каждой из установленных проблем по безопасности.

5.1. Рутинные меры минимизация 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.

5.2. Дополнительные мероприятия по минимизации рисков

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

5.3. Формат плана минимизации рисков

В данном разделе должна быть рассмотрена 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, т.е. каковы критерии оценки успешности принятых мер;

7) основные этапы оценки и отчетности.

5.4. Обновления плана минимизации рисков

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

5.5. Оценка эффективности мероприятий по минимизации рисков

Должна быть приведена 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.

**6. Резюме плана минимизации рисков**

Данный раздел должен содержать обобщенную информацию, основанную на пп. 2.1, 2.8, 4, 5 Плана управления рисками:

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.

**7. Приложения к Плану управления рисками**

План управления рисками должен 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 по п. 3 |
| Приложение 5 | Специальные формы последующего наблюдения за нежелательными реакциями |
| Приложение 6 | Протоколы предлагаемых и проводимых исследований по п. 4 |
| 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) |