

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-30-37>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



План управления рисками: экспертный анализ изменений требований Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС к содержанию и порядку представления документа

Т.М. Букатина[✉], Е.В. Шубникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Букатина Татьяна Михайловна bukatina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

В соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» 6 декабря 2022 г. вступила в силу новая редакция Правил надлежащей практики фармаконадзора (GVP) Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Одним из ключевых документов системы фармаконадзора, предоставляемым в составе регистрационного досье лекарственного препарата, является план управления рисками (ПУР).

Цель работы: провести экспертный анализ изменений требований Правил GVP ЕАЭС к структуре, содержанию и порядку представления ПУР для лекарственных препаратов.

Результаты проведенного анализа показали, что в требования, предъявляемые уполномоченными органами в области обращения лекарственных средств к документу о системе управления рисками для лекарственного препарата в ЕАЭС, внесены существенные изменения. В частности, уточнены и расширены требования к информационному наполнению частей и модулей ПУР. Введено требование обязательного соответствия между информацией, приведенной в модулях и частях ПУР и в модулях регистрационного досье лекарственного препарата. Представлено подробное описание, при каких условиях, процедурах и в каких исключительных ситуациях держателю регистрационного удостоверения необходимо представлять ПУР в составе регистрационного досье. Новые требования позволят держателям регистрационных удостоверений усовершенствовать и оптимизировать процесс управления рисками.

Ключевые слова: план управления рисками; фармаконадзор; регистрация лекарственных средств; Правила надлежащей практики фармаконадзора; Евразийский экономический союз; GVP ЕАЭС; держатель регистрационного удостоверения

Для цитирования: Букатина Т.М., Шубникова Е.В. План управления рисками: экспертный анализ изменений требований Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС к содержанию и порядку представления документа. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):30–37. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-30-37>

Risk Management Plan: An Expert Analysis of Changes to the EAEU Good Pharmacovigilance Practice Requirements for the Content and Submission of the Document

T.M. Bukatina[✉], E.V. Shubnikova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Tatyana M. Bukatina** bukatina@expmed.ru

ABSTRACT

The Council of the Eurasian Economic Commission published Decision No. 81 “On Amendments to the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union” on 19 June 2022 and enacted it on 6 December 2022. A risk management plan (RMP) is a key component of pharmacovigilance system documentation to be submitted in the marketing authorisation dossier for a medicinal product.

The aim of the study was to review the changes to the requirements for the RMP structure, content, and submission from a regulatory expert’s perspective.

Significant changes have been introduced to the requirements set by the regulatory authorities of the Eurasian Economic Union for RMPs for medicinal products. In particular, the requirements for the content of parts and modules of RMPs have been clarified and expanded. Furthermore, the amendments have introduced a new mandatory requirement that the information in parts and modules of the RMP and the dossier for a medicinal product should be consistent. Marketing authorisation holders have been provided with a detailed description of the conditions, procedures, and exceptional situations for submitting RMPs in dossiers. The updated requirements will help marketing authorisation holders improve and streamline their risk management processes.

Key words: risk management plan; pharmacovigilance; marketing authorisation of medicines; Good Pharmacovigilance Practice; Eurasian Economic Union; EAEU GVP; marketing authorisation holder

For citation: Bukatina T.M., Shubnikova E.V. Risk management plan: an expert analysis of changes to the EAEU Good Pharmacovigilance Practice requirements for the content and submission of the document. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):30–37. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-30-37>

Введение

Одним из основных направлений фармаконадзора является организация процесса управления рисками, которые возникают при применении ЛП и могут быть связаны с их качеством, безопасностью или эффективностью [1]. В управлении рисками применяются научно обоснованные методологии для выявления, оценки, информирования и сведения к минимуму риска развития нежелательных реакций на протяжении всего жизненного цикла ЛП с целью установления и поддержания благоприятного соотношения «польза–риск» для пациентов. Так, например, ПУР для биоаналогичных ЛП направлен на усиление мер фармаконадзора, выявление риска иммуногенности и осуществление

специального постмаркетингового надзора [2, 3]. С целью обеспечения граждан, проживающих на территориях государств – членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС), безопасными, эффективными и качественными ЛП в 2014 г. международной рабочей группой специалистов было принято решение о формировании в ЕАЭС единого рынка ЛП. Результатом проведенной работы стало создание единой нормативной правовой базы, регулирующей обращение ЛП на территории ЕАЭС. Советом Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) 03.11.2016 был утвержден один из основополагающих документов в области регулирования обращения ЛП – Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС¹ [4] (далее – Правила

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

GVP ЕАЭС). Новая редакция этого нормативно-правового документа, в соответствии с Решением Совета ЕЭК от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза»², вступила в силу 06.12.2022.

При подаче держателем регистрационного удостоверения (ДРУ) в регуляторные органы регистрационного досье ЛП по процедурам ЕАЭС с 06.12.2022 структура, содержание и порядок представления документов по фармаконадзору должны соответствовать требованиям Правил GVP ЕАЭС в новой редакции от 19.05.2022. Экспертная оценка соответствия документов по фармаконадзору обновленным требованиям проводится только для ЛП, регистрационные досье которых будут поданы ДРУ в регуляторные органы с момента вступления в силу данного нормативно-правового документа – 06.12.2022.

Одним из документов системы фармаконадзора является план управления рисками (ПУР). Документ впервые был введен в Европе в 2005 г. для поддержки упреждающего подхода к получению информации о проблемах безопасности ЛП путем раннего планирования мероприятий по фармаконадзору [5].

Цель работы – экспертный анализ изменений требований Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза к структуре, содержанию и порядку представления плана управления рисками для лекарственных препаратов.

Основная часть

В соответствии с Приложением № 1 «Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)» Правил регистрации лекарственных средств ЕАЭС³ ПУР должен быть представлен в подразделе 1.10.3 «План управления рисками» раздела 1.10 «Информация по фармаконадзору в государстве-члене» модуля 1 «Административная информация». В научных публикациях, посвященных вопросам разработки ПУР для ЛП, рассматриваются в основном требования к составлению и содержанию каждого раздела данного документа [1–6].

В новой редакции Правил GVP ЕАЭС установлены требования обязательного соответствия

информационного наполнения частей I–V ПУР и модулей CI–CV, CVII и CVIII части II ПУР информации, содержащейся в документах следующих модулей регистрационного досье⁴:

- часть I ПУР – модули 2.3 «Общее резюме по качеству» и 3 «Качество» регистрационного досье;
- модуль CI части II ПУР – модуль 2.5 «Обзор клинических данных» регистрационного досье;
- модуль CII части II ПУР – модули 2.4 «Обзор доклинических данных», 2.6 «Резюме фармакологических данных в текстовом формате и в виде таблиц» и 4 «Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях» регистрационного досье;
- модуль CIII части II ПУР – модули 2.7 «Резюме клинических данных» и 5 «Отчеты о клинических исследованиях» регистрационного досье;
- модуль CIV части II ПУР – модуль 2.5 «Обзор клинических данных» регистрационного досье;
- модуль CV части II ПУР – модуль 2.5 «Обзор клинических данных» регистрационного досье;
- модуль CVII части II ПУР – модули 2.5 «Обзор клинических данных (включая заключение об оценке соотношения «польза–риск»)» и 2.7 «Резюме клинических данных (общая характеристика лекарственного препарата)» регистрационного досье;
- модуль CVIII части II ПУР – модули 2.5 «Обзор клинических данных» и 2.7 «Резюме клинических данных» регистрационного досье;
- часть III ПУР – модули 2.5 «Обзор клинических данных» и 2.7 «Резюме клинических данных» регистрационного досье;
- часть IV ПУР – модули 2.5 «Обзор клинических данных» и 2.7 «Резюме клинических данных» регистрационного досье;
- часть V ПУР – модули 2.5 «Обзор клинических данных» и 2.7 «Резюме клинических данных» регистрационного досье.

В соответствии с требованиями Правил GVP ЕАЭС в действующей редакции ДРУ должен разрабатывать один общий ПУР на несколько ЛП, содержащих аналогичное действующее вещество (вещества), то есть ПУР разрабатывается в отношении действующего вещества. Для аналогичных действующих веществ, содержащихся в различных ЛП, которые существенно отличаются по показаниям к применению или целевым

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (редакция № 2 от 19.05.2022).

популяциям, будет целесообразным разработать индивидуальные планы по минимизации рисков для каждого из ЛП. Разработка индивидуальных планов минимизации рисков является обоснованной для ЛП, показания к применению которых относятся к разным областям медицины и связаны с различными проблемами безопасности, либо для ЛП, применение которых сопровождается различными рисками в зависимости от целевой популяции, а также для ЛП с различным правовым статусом для отпуска.

Для воспроизведенных ЛП спецификация по безопасности должна соответствовать спецификации по безопасности референтного ЛП или других воспроизведенных ЛП, для которых уже существует утвержденный ПУР. В случае выявления несоответствий между одобренными ПУР для аналогичных ЛП ДРУ должен предложить и обосновать спецификацию по безопасности, которая будет соответствовать данному воспроизведенному ЛП.

Высокотехнологические ЛП в связи с их специфическими свойствами характеризуются особыми рисками, которые включают риски для живых доноров, риски трансформации клеточной линии и переноса векторов. Это следует учитывать при разработке части II «Спецификация по безопасности» ПУР для данной группы ЛП⁵.

Административная информация о ПУР вынесена из части I (б) в отдельный раздел документа, который должен содержать даты окончания сбора данных для текущего ПУР, даты его подписания и номер версии, перечень частей и модулей в табличной форме с описанием информации о внесенных изменениях при их наличии в документе (номер версии модуля и дата одобрения ДРУ, резюме вносимых существенных изменений в разделы ПУР), подтверждения рассмотрения и согласования ПУР со стороны уполномоченного лица по фармаконадзору (УЛФ).

В части I ПУР «Обзорная информация по лекарственному препарату» данные об активном веществе дополняются информацией о процедуре регистрации ЛП (взаимного признания, децентрализованная) в соответствии с законодательством государства – члена ЕАЭС, торговым наименованием ЛП в государствах – членах ЕАЭС, информацией о факте наличия или отсутствия необходимости проведения для ЛП дополнительного мониторинга⁶.

В части II ПУР «Спецификация по безопасности» представляется краткий обзор профиля безопасности ЛП с выделением тех аспектов, которые требуют дальнейших действий по управлению рисками. Спецификация по безопасности должна представлять собой резюме важных идентифицированных рисков ЛП, важных потенциальных рисков и отсутствующей информации. Также должно быть представлено описание популяционных групп, являющихся потенциальными группами риска, и всех недостаточно изученных аспектов профиля безопасности, требующих дальнейшего изучения на пострегистрационном этапе с целью уточнения и формирования правильной оценки соотношения «польза–риск» ЛП. Спецификация по безопасности формирует основу плана фармаконадзора и плана минимизации рисков.

В действующей редакции Правил GVP ЕАЭС представлено более подробное описание требований к информационному заполнению каждого из восьми модулей части II ПУР. Важно выделить следующие актуальные дополнения, касающиеся описания разделов, входящих в спецификацию по безопасности ЛП, по сравнению с требованиями Правил GVP ЕАЭС в предыдущей редакции⁷:

- должно быть представлено описание эпидемиологии показаний в государствах – членах ЕАЭС. При наличии отличий характеристик эпидемиологии показаний в государствах – членах ЕАЭС описание этих данных, в соответствии с требованиями к их формату и структуре, представляется в Приложении 9 «Информация об отличиях планов управления рисками в государствах-членах от действующей версии плана управления рисками» ПУР;
- в случае выявления важного потенциального риска по результатам доклинических исследований информацию о рисках необходимо включить в модуль CVIII «Обобщенная информация о проблемах безопасности» части II ПУР;
- если предполагается, что данные о не изученных в ходе клинических исследований популяциях будут отнесены к отсутствующей информации и включены в соответствующие модули и части ПУР (модули CVII и CVIII части II ПУР, часть III ПУР, часть IV ПУР (если применимо), часть V ПУР, часть VI ПУР), то в модуле

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

⁶ Там же.

⁷ Там же.

CIV ПУР должно быть представлено обоснование наличия проблем по безопасности применения ЛП для этих популяций;

- при наличии данных, подтверждающих риск развития нежелательных клинических исходов при применении ЛП в популяциях, которые не были включены в клинические исследования, данный риск должен быть отнесен к важным потенциальным рискам.

Кроме того, в Правилах GVP ЕАЭС изменены требования, предъявляемые к модулям CV, CVI и CVII части II ПУР.

В модуле CV «Пострегистрационный опыт применения» информация представляется в полном объеме (ранее ее распределяли на пять отдельных разделов). Модуль должен содержать данные, полученные в ходе пострегистрационного применения ЛП на территориях стран, где ЛП зарегистрирован.

Информация, представленная в данном модуле, должна отражать оценку применения ЛП на практике и аспекты его применения в соответствии и не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП), в том числе в случаях, когда это является необходимым для идентификации рисков в модуле CVII «Идентифицированные и потенциальные риски», а также оценку применения ЛП в особых популяциях, указанных в модуле CIV «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований». Необходимо также представить обобщенные данные о применении ЛП на территориях третьих стран по показаниям, не одобренным в государствах – членах ЕАЭС, и оценить влияние данных аспектов на применение ЛП на территориях государств-членов.

В модуле CVI «Дополнительные требования к спецификации по безопасности» части II ПУР должна быть представлена только оценка потенциала риска неправильного применения ЛП в незаконных целях и предложены меры его минимизации.

Изменились требования к информационному заполнению модуля CVII «Идентифицированные и потенциальные риски». ДРУ необходимо описывать следующие разделы модуля:

- «Проблемы по безопасности, которые были установлены для лекарственного препарата, при первичной подаче плана управления рисками»;
- «Риски, оцениваемые как важные для включения в перечень проблем по безопасности»;
- «Риски, не оцениваемые как важные для включения в перечень проблем по безопасности»;

- «Новые проблемы по безопасности и изменение классификационного отнесения проблем по безопасности в обновленной версии плана управления рисками»;
- «Подробная информация о важных идентифицированных, важных потенциальных рисках и отсутствующей информации».

При разработке спецификации по безопасности ДРУ должен учитывать специфические риски, характерные для каждой группы ЛП.

В соответствии с действующей редакцией Правил GVP ЕАЭС в данном модуле необходимо представить описание проведенной оценки данных в отношении отсутствующей информации (недостаток сведений по безопасности или об особенностях применения у отдельных групп пациентов), связанной с применением ЛП.

Кроме того, в модуле CVII ДРУ должен привести информацию об оценке случаев, при которых могут развиваться следующие риски:

- потенциальный риск передозировки;
- потенциальные риски, возникающие в результате ошибок применения ЛП;
- потенциальный риск передачи инфекционных агентов;
- потенциальный риск применения не в соответствии с ОХЛП;
- важные идентифицированные или потенциальные риски, являющиеся фармакологическими классовыми эффектами;
- важные риски, связанные с идентифицированными и потенциальными фармакокинетическими и фармакодинамическими взаимодействиями ЛП;
- риски для беременных и кормящих женщин;
- риск влияния на фертильность;
- риски, связанные с утилизацией использованного ЛП;
- риски, связанные с процедурой введения ЛП;
- риски, связанные с применением ЛП в педиатрической популяции.

При внесении изменений в классификацию или при исключении из перечня проблем по безопасности важных идентифицированных или важных потенциальных рисков в этом модуле ДРУ предоставляет обоснование вносимого изменения с соответствующей ссылкой на данные по безопасности.

В модуле CVII следует представить данные, описывающие отсутствующую информацию по проблемам безопасности ЛП, а именно: наименование отсутствующей информации, обоснование предположения об отличии профиля безопасности в части отсутствующей

информации от профиля безопасности, характерного для общей целевой популяции, описание популяции, для которой требуется получение дополнительных данных по характеристике профиля безопасности, либо описание ожидаемого риска в неизученной части популяции, в зависимости от ситуации.

В части III «План по фармаконадзору» ПУР необходимо представить подробную информацию о рутинных и дополнительных мероприятиях по фармаконадзору, выполняемых ДРУ в отношении всех ЛП. План по фармаконадзору не должен включать информацию о мероприятиях, направленных на снижение, предотвращение или управление рисками. Должны быть описаны рутинные и дополнительные мероприятия по фармаконадзору в отношении проблем по безопасности, которые обозначены в модуле CVIII части II ПУР, и они должны быть соразмерны пользе и рискам ЛП. К рутинным мероприятиям по фармаконадзору относятся специальные опросники по последующему сбору информации о нежелательных реакциях, программы усиленного пассивного мониторинга, анализ наблюдаемых данных и их сравнение с ожидаемыми, кумулятивные обзоры нежелательных явлений, представляющих особый интерес, и др. Дополнительные мероприятия по фармаконадзору включают в себя доклинические, клинические и неинтервенционные исследования, в том числе длительное последующее наблюдение за пациентами, принимавшими участие в клиническом исследовании, или когортное исследование по оценке безопасности ЛП при длительном применении.

Согласно требованиям Правил GVP ЕАЭС, предъявляемым к представлению части IV ПУР «План пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата», в данный раздел включают перечень пострегистрационных исследований эффективности, которые являются особыми обязательствами или условием при регистрации. При отсутствии у ДРУ особых обязательств при регистрации часть IV ПУР может не заполняться⁸.

В части V ПУР «Меры минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков)» требуется представить расширенное описание рутинных мер минимизации рисков и ПУР. Например, необходимо привести подробное описание рутинных мер минимизации важных идентифицированных и важных

потенциальных рисков, а также важной отсутствующей информации в ОХЛП и в инструкции по медицинскому применению (ИМП) ЛП. Рутинное информирование о риске основано на информации, включенной в подразделы «нежелательные реакции», «режим дозирования и способ применения», «особые указания и меры предосторожности при применении», а также «показания к применению», «противопоказания», «взаимодействие с другими лекарственными препаратами», «влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами», «передозировка» ОХЛП и ИПМ.

В плане по минимизации рисков в отношении каждого важного идентифицированного и потенциального риска, а также отсутствующей информации должны быть представлены следующие данные: рутинные меры минимизации рисков, в том числе подробная информация о том, предполагается ли только включение в ОХЛП и ИМП соответствующих рекомендаций и информации, либо планируются иные рутинные мероприятия по минимизации рисков; дополнительные меры минимизации рисков, включая задачи по каждому дополнительному мероприятию, обоснование необходимости и способ оценки эффективности дополнительных мер минимизации рисков. Кроме того, в данной части ПУР должна быть представлена сводная таблица с перечислением рутинных и дополнительных мер минимизации рисков в отношении каждого важного идентифицированного и потенциального риска, а также отсутствующей информации.

Часть IV ПУР «План пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата» должна содержать следующую информацию: наименование ЛП и цели, для которых одобрено его применение, краткую характеристику проблем безопасности и отсутствующей информации, описание рутинных и дополнительных мер минимизации рисков, а также дополнительных мероприятий по фармаконадзору. Представленные данные должны соответствовать информации, содержащейся в модулях CVII, CVIII части II и частях III–V ПУР.

В действующей редакции Правил GVP ЕАЭС значительно расширен список приложений, которые необходимо представить в части VII ПУР «Приложения к плану управления рисками». Кроме того, ОХЛП, ИМП или листок-вкладыш исключены из списка приложений, соответственно в данном разделе больше не требуется их представлять.

⁸ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

В действующей редакции Правил GVP EAЭС подробно описаны условия к порядку представления ПУР. ДРУ должен представлять ПУР и резюме ПУР на все ЛП как при подаче заявления на регистрацию ЛП по правилам EAЭС, так и при приведении регистрационного досье ЛП в соответствии с требованиями EAЭС. При этом в случае приведения регистрационного досье ЛП в соответствии с требованиями EAЭС не требуется представлять ПУР и резюме ПУР для ЛП, действующее вещество которого хорошо изучено в ходе медицинского применения, ЛП растительного происхождения и гомеопатического ЛП, если они соответствуют критериям п. 350 действующей редакции Правил GVP EAЭС.

ДРУ должен представлять ПУР и его резюме при подаче заявления на регистрацию ЛП и при приведении регистрационного досье ЛП в соответствии с требованиями EAЭС на все ЛП, включая ЛП, действующее вещество которого хорошо изучено в ходе медицинского применения, растительные и гомеопатические ЛП, при внесении нового показания к применению в ОХЛП и ИМП, возникновении проблемы безопасности, оказывающей влияние на соотношение «польза–риск», введении дополнительных мероприятий по фармаконадзору или дополнительных мер минимизации рисков. ПУР и резюме ПУР рекомендуется представлять в регуляторные органы на русском языке.

После регистрации ЛП ПУР и резюме ПУР представляется по запросу регуляторного органа в следующих случаях:

- при возникновении проблемы по безопасности, оказывающей влияние на соотношение «польза–риск»;
- при внесении изменений в регистрационное досье, которые сопровождаются изменением перечня проблем по безопасности;
- при введении новых дополнительных мероприятий по фармаконадзору;

- при внесении изменений в мероприятия по минимизации рисков;
- при внесении изменений в показания к применению ЛП;
- при регистрации новой дозированной формы, нового способа введения ЛП;
- при внесении изменений в процесс производства биотехнологических ЛП.

Кроме того, в действующей редакции Правил GVP EAЭС представлено развернутое описание требований к информационному наполнению ПУР воспроизведенных, гибридных, ЛП с фиксированной комбинацией и ЛП, действующие вещества которых хорошо изучены в ходе медицинского применения.

Заключение

В результате анализа структуры, содержания и порядка представления ПУР в соответствии с обновленными Правилами GVP EAЭС установлено, что значительно изменились требования к информационному содержанию документа, анализу и характеристике рисков, оценке соотношения «польза–риск», выбору и планированию методов характеристики и минимизации рисков, внедрению мероприятий по минимизации рисков, сбору данных и мониторингу эффективности принятых мер. В новой версии документа дифференцированы требования к предоставлению ПУР в зависимости от процедуры регистрации по правилам EAЭС и типа ЛП, а также внесены уточнения, при каких условиях, процедурах и в каких исключительных ситуациях необходимо представлять этот документ в составе регистрационного досье.

Все внесенные изменения направлены на совершенствование, оптимизацию процесса и структуры управления рисками при применении лекарственного препарата после его регистрации.

Литература / References

1. Комиссарова ВА. Меры минимизации рисков в фармаконадзоре: обзор отечественного и зарубежного опыта. *Качественная клиническая практика*. 2019;(3):33–43.
Komissarova VA. Risk minimization measures in pharmacovigilance: review of national and international experience. *Good Clinical Practice*. 2019;(3):33–43 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10081>
2. Zuñiga L, Calvo B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(7):661–9.
3. Castañeda-Hernández G, Sandoval H, Coindreau J, Rodriguez-Davison LF, Pineda C. Barriers towards effective pharmacovigilance systems of biosimilars in rheumatology: a Latin American survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(8):1035–44.
<https://doi.org/10.1002/pds.4785>
4. Асецкая ИЛ, Зырянов СК, Колбин АС, Белоусов ДЮ. Система фармаконадзора в Европейском экономическом союзе. *Качественная клиническая практика*. 2018;(4):53–72.

- Asetskaia IL, Zyryanov SK, Kolbin AS, Belousov DYu. Pharmacovigilance system in Eurasian Economic Union. *Good Clinical Practice*. 2018;(4):53–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10059>
5. Vermeer NS, Duijnhoven RG, Straus SMJM, Mantel-Teeuwisse AK, Arlett PR, Egberts ACG, Leufkens HGM, Bruin MLDe. Risk management plans as a tool for proactive pharmacovigilance: a cohort study of newly approved drugs in Europe. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2014;96(6):723–31. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.184>
6. Букатина ТМ, Шубникова ЕВ. Критический анализ содержания планов управления рисками для лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):6–12. Bukatina TM, Shubnikova EV. Critical overview of the contents of risk management plans for medicines. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):6–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-6-12>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Т.М. Букатина* — сбор, анализ и систематизация научной литературы, экспертный анализ документов ЕАЭС, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; *Е.В. Шубникова* — просмотр содержания статьи, формулировка выводов, редактирование текста рукописи.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Tatyana M. Bukatina* collected, analysed, and systemised literature data, carried out regulatory analysis of the EAEU documents, drafted and edited the manuscript, formulated the conclusions, and agreed to be accountable for all aspects of the study related to data reliability. *Elena V. Shubnikova* revised the content of the manuscript, formulated the conclusions, and edited the manuscript.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Букатина Татьяна Михайловна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>
bukatina@expmed.ru

Шубникова Елена Владимировна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-5993>
shubnikovaev@expmed.ru

Статья поступила 31.12.2022
После доработки 02.02.2023
Принята к печати 10.03.2023

Tatyana M. Bukatina, Cand. Sci (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7597-2926>
bukatina@expmed.ru

Elena V. Shubnikova, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-5993>
shubnikovaev@expmed.ru

Received 31 December 2022
Revised 2 February 2023
Accepted 10 March 2023