

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-38-45>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



Работа с сигналами по безопасности: требования обновленных Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС

А.В. Матвеев^{1,2,✉}, А.Е. Крашенинников^{1,3}, А.Ю. Зелинская¹

¹ Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора»,
ул. Бауманская, д. 6, стр. 2, Москва, 105005, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: **Матвеев Александр Васильевич** avmcsmu@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Правила надлежащей практики фармаконадзора вступили в силу на территории стран Евразийского экономического союза (ЕАЭС) в 2017 г. За последние 5 лет как держателями регистрационных удостоверений, так и уполномоченными органами выстроены эффективные системы фармаконадзора. В мае 2022 г. была опубликована, а 6 декабря вступила в силу новая редакция этого документа. Особое место среди критических процессов фармаконадзора занимает процесс работы с сигналами по безопасности.

Цель работы: анализ нововведений Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС в части работы с сигналами по безопасности.

Проанализированы изменения Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС в разделе работы с сигналами по безопасности. До настоящего момента в русскоязычной литературе нововведения в работе с сигналами не рассматривались. Среди наиболее важных нововведений – детальное рассмотрение вопросов терминологии, процессов валидации и приоритизации сигналов, уведомления уполномоченных органов о результатах оценки сигналов, а также работа с экстренными проблемами безопасности и функционирование новых электронных систем – единой базы данных нежелательных реакций и системы отслеживания проблем безопасности.

Ключевые слова: сигнал по безопасности; экстренные проблемы безопасности; фармаконадзор; Правила надлежащей практики фармаконадзора; лекарственная безопасность

Для цитирования: Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Зелинская А.Ю. Работа с сигналами по безопасности: требования обновленных Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):38–45. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-38-45>

Signal Management: Updated Requirements of the EAEU Good Pharmacovigilance Practice

A.V. Matveev^{1,2,✉}, A.E. Krasheninnikov^{1,3}, A.Yu. Zelinskaya¹

¹ National Pharmacovigilance Research Center,
6/2 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Alexander V. Matveev** avmcsmu@gmail.com

ABSTRACT

The Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union (EAEU GVP Guideline) came into force in the EAEU Member States in 2017. Over the next 5 years, marketing authorisation holders and competent authorities managed to build effective pharmacovigilance systems. The current version of the EAEU GVP Guideline was published in May 2022 and enacted on 6 December 2022. Amongst the critical pharmacovigilance processes, a special place is reserved to the process of signal management.

The aim of the study was to analyse the new content of the EAEU GVP Guideline related to signal management. The authors reviewed the amendments introduced to the module of the EAEU GVP Guideline on signal management. This article is the first scholarly publication in the Russian language on the updated signal management process. The key changes include a detailed consideration of terminology issues, signal validation and prioritisation processes, notifying competent authorities of signal evaluation results, managing emerging safety issues, and functions of new automated systems: an integrated database of adverse drug reactions and a system for tracking safety issues.

Key words: safety signal; emerging safety issues; pharmacovigilance; Good Pharmacovigilance Practice; drug safety

For citation: Matveev A.V., Krasheninnikov A.E., Zelinskaya A.Yu. Signal management: updated requirements of the EAEU Good Pharmacovigilance Practice. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):38–45. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-38-45>

Введение

С 6 декабря 2022 г. на территории государств – участников Евразийского экономического союза (ЕАЭС) вступили в действие обновленные Правила надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice, далее – Правила GVP ЕАЭС), утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии¹. Основные изменения, вносимые новой редакцией Правил GVP ЕАЭС, уже обсуждались специалистами на страницах периодических изданий и в профессиональных сообществах различных электронных мессенджеров. Одной из основных предпосылок к изменению Правил GVP ЕАЭС явилась необходимость гармонизации надлежащей практики ЕАЭС и соответствующей надлежащей

практики Европейского союза, отличия с которой уже становились предметом изучения [1]. Другими предпосылками послужили обращения держателей регистрационных удостоверений (ДРУ) и наблюдения самих уполномоченных органов и независимых экспертов в области фармаконадзора, накопленные за 5 лет реальной практики построения и функционирования соответствующих систем и свидетельствующие о необходимости совершенствования работы по основным процессам фармаконадзора, в том числе критическим [2]. В то же время работа с сигналами по безопасности (один из критических процессов фармаконадзора) ранее подробному изучению не подвергалась, хотя изменения, вносимые обновленной редакцией Правил GVP

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

ЕАЭС в раздел и, соответственно, процесс работы с сигналами по безопасности значителен.

Цель работы – анализ нововведений Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС в части работы с сигналами по безопасности.

Основная часть

Одним из главных изменений в обновленной редакции Правил GVP ЕАЭС, с нашей точки зрения, является изменение самой формулировки «сигнал». В настоящее время она следующая: «Сигнал (signal) – информация, поступающая от одного или нескольких источников, включая наблюдения и эксперименты, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между воздействием лекарственного препарата и явлением или совокупностью взаимосвязанных явлений, нежелательных или благоприятных, оцениваемая как достаточная для дальнейших действий по верификации сигнала. Новые аспекты известной взаимосвязи могут включать изменения частоты, распространения нежелательной реакции (например, по полу, возрасту, территории), продолжительности, степени тяжести или исходу нежелательной реакции».

В сравнении с предыдущей версией определения, во-первых, обращает на себя внимание уточнение о наблюдениях и экспериментах как источниках сигнала. Так как дополнительных пояснений регуляторными органами не представлено, авторы склонны толковать данное изменение как указание на обязанность выполнения процесса по работе с сигналами, в том числе и на этапах клинического и доклинического изучения лекарственных препаратов (ЛП). Второе крайне важное изменение касается смещения акцента формулировки с исключительно нежелательных явлений и их совокупности на явления нежелательные и благоприятные. В качестве последних следует понимать не только изменения эффективности, но и благоприятные изменения характеристик, распространения и частоты возникновения нежелательных событий. Третьим немаловажным изменением авторы склонны считать исключение указания на число необходимых для генерации сигнала сообщений («как правило, более одного»), присутствовавшее в первой версии Правил GVP ЕАЭС. Данное указание поддерживало распространенное в среде специалистов по фармаконадзору ошибочное мнение

о необходимости наличия трех сообщений об аналогичном клиническом проявлении для генерации сигнала.

Среди других новых терминов, вводимых новой редакцией Правил GVP ЕАЭС, следует отметить понятия «оценка сигнала», «приоритизация сигнала», «валидация сигнала», которые можно отнести к определениям этапов процесса работы с сигналом, а также понятия «невалидированный сигнал» и «отклоненный сигнал», которые можно отнести к характеристикам самого сигнала. Это достаточно важное изменение терминологической базы, так как предыдущая версия ограничивалась определениями сигнала применительно к процессу подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности (ПООБ).

Завершая рассмотрение раздела Правил GVP ЕАЭС, посвященного терминологической базе, нельзя не отметить появление нового важного понятия «экстренная проблема, связанная с безопасностью», под которой подразумевается «проблема, связанная с безопасностью, оцененная ДРУ как требующая срочного внимания уполномоченного органа в сфере фармаконадзора по причине потенциального значительно влияния на соотношение «польза–риск» ЛП и/или на здоровье пациентов или общественное здоровье (здоровье населения) и по причине потенциальной необходимости незамедлительного принятия регуляторных действий и информирования пациентов и специалистов системы здравоохранения».

В разделе Правил GVP ЕАЭС, посвященном работе с сигналами по безопасности, который изменил свою нумерацию и расположение в тексте документа (раздел IX, п.п. 704–792), большая часть изменений касается формулировки предложений, изменения порядка слов в них, появления уточнений, более детализированных формулировок. Тем не менее следует отметить и важные смысловые изменения, которые мы рассмотрим далее в порядке их представления в тексте обновленных Правил GVP ЕАЭС.

В подразделе, посвященном источникам сигналов (п.п. 704–707), следует отметить упрощение представления списка наиболее частых источников сигналов. Кроме того, что он стал более понятен, регуляторными органами сделан акцент на важности регулярного анализа баз данных по безопасности самих ДРУ и уполномоченных органов, а также базы данных VigiBase² Всемирной организации

² What is Vigibase. <https://who-umc.org/vigibase/>

здравоохранения, чего не было в предыдущей версии Правил GVP EAЭС.

Значительно изменился раздел, посвященный процессу валидации сигнала (п.п. 720–727), то есть оценке данных о выявленном сигнале с целью верификации и подтверждения того факта, что доступная информация содержит достаточные доказательства для подтверждения выявления новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи и, следовательно, является обоснованием необходимости осуществления комплекса дальнейших действий по анализу сигнала. Если ранее основное внимание при валидации отводилось клинической значимости обнаруженных реакций (серьезности, новизне, клиническому контексту и др.), предшествующей информации, упоминанию сигнала в литературе или правдоподобию механизма его развития, то в новой версии Правил GVP EAЭС этот список был значительно расширен и детализирован. Положения пунктов 721 и 722 Правил GVP EAЭС достаточно подробно описывают аспекты валидации в разрезе представленности информации в разных источниках как по отдельности, так и в комплексе. Значительным отличием обновленного раздела, на наш взгляд, является акцентирование внимания на особенностях валидации сигналов, представляющих не новую информацию о потенциальной причинно-следственной связи между применением ЛП и развитием нежелательной реакции, а работу с новыми аспектами ранее установленной взаимосвязи, то есть, по сути, уже известных сигналов.

Также в разделе, посвященном валидации, появился пункт о возможной необходимости нескольких этапов экспертной оценки сигналов и их обсуждения. Крайне полезным, по мнению авторов, является параграф, представляющий варианты решений по результатам валидации: подтверждение или отклонение валидации сигнала (невалидный сигнал), принятие решения о необходимости выполнения дополнительной оценки имеющихся данных, отнесение валидированного сигнала к новому риску или неизвестному аспекту известного риска с предложением последующих действий (таких как внесение изменений в справочную информацию и/или введение мер минимизации риска), а также отклонение такого предположения (отклоненный сигнал). Следует также отметить появление понятия «невалидированного» сигнала, то есть такого, для которого на этапе валидации установлено, что имеющиеся данные являются

недостаточными для дальнейшего анализа. Термины «невалидный» и «невалидированный» сигнал, таким образом, представляют разные понятия и не должны использоваться специалистами по фармаконадзору как синонимы.

Также были пересмотрены рекомендации по работе с сигналами на этапе приоритизации. Пункт 728 новых Правил GVP EAЭС содержит новые формулировки в описании влияющих на приоритет факторов и использует новый порядок их представления. Среди факторов, требующих учета при определении приоритета, особое место получили сигналы, которые обсуждаются в средствах массовой информации или имеют высокий уровень значимости для здоровья населения (ранее использовалась формулировка «имеющие потенциально высокое внимание»). Данное уточнение имеет особое значение как в свете пандемии COVID-19, так и в условиях проведения постоянной иммунизации детей и взрослых для борьбы со значимыми инфекционными заболеваниями.

Важное уточнение, появившееся в блоке, посвященном приоритизации сигналов, касается требования своевременного принятия мер по предотвращению или минимизации риска в случае наличия информации, определяющей такую необходимость, причем независимо от того, завершились работы по оценке сигнала или нет (п. 730). Получаемая на следующих этапах работы с сигналом информация, безусловно, может изменить объемы и характер уже принятых мер, для этого система фармаконадзора должна располагать соответствующими эффективными элементами управления. По мнению авторов, это требование стоило бы вынести из раздела определения приоритета и перенести в блок методологии работы с сигналами, поскольку оно более широкое и касается остальных этапов этого критического процесса.

Обновленные Правила GVP EAЭС вводят дополнительные требования к процессу управления сигналом для биологических лекарственных препаратов (п.п. 743–745). Прежде всего, регуляторный орган акцентирует внимание на вариативности производственного процесса таких препаратов и возможных различиях безопасности отдельных серий. Поэтому сигналы, выявляемые при мониторинге данных по биологическим лекарственным препаратам, обязательно должны оцениваться с учетом посерийного воздействия, а изменения в производственном процессе могут повлечь необходимость пересмотра частоты мониторинга данных и внедрения

новых мер, обеспечивающих их своевременное поступление и полноту. Не менее важной проблемой следует считать риск иммуногенности биологических препаратов, который должен отслеживаться на всем протяжении жизненного цикла продукта. Отметим, что данный весьма объемный раздел в Правилах GVP ЕАЭС ранее отсутствовал.

Следующий большой блок обновленных пунктов Правил GVP ЕАЭС устанавливает требования к системе качества в части, касающейся процесса работы с сигналами. Отметим, что концептуально новых требований данными параграфами не вводится, однако они важны с точки зрения уточнения тех общих подходов к организации системы качества системы фармаконадзора, которые представлены в разделе II «Требования к системе качества» Правил GVP ЕАЭС. В частности, появляются пункты об обеспечении аудиторского следа на всех этапах работы с сигналами, определения ролей ответственных лиц (в том числе ответственных за ведение документации, проведение аудитов, подготовку и реализацию планов корректирующих и предупреждающих действий и др.) и предоставлении описания процесса работы с сигналами в мастер-файле системы фармаконадзора с указанием и контролем соответствующего индикатора эффективности, доступности документации.

Проведение непрерывного мониторинга данных по безопасности, уведомление уполномоченных органов о новой информации, которая может оказать влияние на условия регистрации, и обеспечение соответствия справочной информации о ЛП новому уровню знаний, в том числе согласно информации, которая получена от уполномоченных органов стран ЕАЭС, вменяется в обязанности ДРУ. Последнее требование крайне важно, на наш взгляд, поскольку устраняет вопросы о том, необходимо ли вносить те или иные изменения в инструкцию по медицинскому применению или общую характеристику для ЛП, зарегистрированных по централизованной процедуре с отличной от требуемой изменений уполномоченного органа страной регистрации (подпункт «з» п. 755 Правил GVP ЕАЭС).

Что касается обязательного мониторинга базы данных нежелательных реакций, который «красной нитью» проходит практически по всем подразделам части Правил GVP ЕАЭС, касающейся работы с сигналами, то законодатель дополнил раздел по работе с сигналами новым объемным блоком, озаглавленным «Мониторинг

единой информационной базы данных по выявленным нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные средства, включающей сообщения о неэффективности лекарственных средств». Из важных требований отметим подтверждение факта наличия функционирующей единой общей информационной базы данных индивидуальных сообщений, к которой имеют доступ все уполномоченные органы стран ЕАЭС (без ограничений) и ДРУ (к данным поданных ими самими сообщений).

В отношении данных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, включенных в базу, но полученных из других источников (врачи, пациенты и др.) ДРУ могут направить соответствующий запрос для получения доступа, при этом необходимо гарантировать соблюдение конфиденциальности и использование информации таких сообщений только для работы по управлению сигналами. Минимальная рекомендуемая периодичность мониторинга единой базы данных нежелательных реакций составляет, согласно п. 767 Правил GVP ЕАЭС, 6 месяцев. Однако она может изменяться для препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу, для вакцин в период активной иммунизации населения, для ЛП с недавней регистрацией и др. (список факторов представлен в п. 766 обновленных Правил GVP ЕАЭС). Следует также отметить, что частота проведения мониторинга должна быть обоснована в документах системы качества и быть доступной при проведении аудитов и инспекций.

Есть новые рекомендации и по проведению анализа обнаруженных данных, в частности, акцентируется внимание на факторах выбора изучаемой пары «лекарственный препарат – нежелательная реакция», особенностях работы с класс-специфическими реакциями, реакциями, обусловленными применением комбинированных препаратов, клинической значимости событий. Примечательно, что в Правилах GVP ЕАЭС появляется утверждение о том, что не все случаи выявленной диспропорциональности требуют дальнейшего изучения, что согласуется с современными взглядами на роль диспропорциональности [3–5]. Управление записями на этапах проведения мониторинга и анализа базы данных должно выполняться в соответствии со стандартными процедурами организации.

Значительным изменением новой версии Правил GVP ЕАЭС является определение порядка действий ДРУ по уведомлению регуляторного органа. Этому вопросу посвящены

новые пункты 771–784 и отдельный подраздел 15 «Специальное уведомление о сигнале». Первый упомянутый блок относится к результатам уведомления о сигналах, обнаруженных при мониторинге единой базы данных. Любой валидированный сигнал, выявленный при мониторинге базы данных, должен быть тщательно проанализирован (с использованием дополнительных источников информации) и доведен до сведения уполномоченных органов.

На основании проведенной оценки сигнала ДРУ может сделать заключение о том, что обнаруженный им сигнал должен быть отклонен, признан как новый риск или как изменение известного риска, или же таким сигналом, который требует последующего анализа уполномоченным органом. В первом случае (отклоненный сигнал) уведомление уполномоченного органа происходит только в рамках подачи ПООБ. Во втором случае ДРУ необходимо определить, требует ли новый риск или изменение ранее известного риска изменений условий выдачи регистрационного удостоверения. Если да, то рассмотрение сигнала уполномоченным органом происходит при дальнейшей экспертизе соответствующего заявления на изменение условий регистрационного удостоверения. Оно должно быть подано в наиболее короткие сроки, но не позднее чем по истечении 3 месяцев (6 месяцев для неважных рисков или реакций). Специальное уведомление при этом не составляется.

Уведомление о новом или измененном риске может происходить и в рамках подачи ПООБ. Если подача отчета запланирована в следующие после завершения оценки сигнала 6 месяцев или попадает в период между закрытием сбора данных (data lock point) и датой подачи отчета, то есть на период разработки отчета, то сведения о таком сигнале подаются в составе раздела 15 «Обзор сигналов (новые, рассматриваемые и завершённые)» и соответствующих подразделах раздела 16 «Сигналы и оценка риска» или же раздела 14 «Важная информация, полученная после завершения подготовки периодического обновляемого отчета по безопасности» ПООБ соответственно. Специального уведомления при этом также делать не нужно, но следует помнить, что все валидированные сигналы, обнаруженные в отчетном периоде, независимо от их типа должны быть включены в отчет.

Если ДРУ не может ни подтвердить, ни опровергнуть возникновение нового риска (изменений ранее известного риска), то запрашивается дополнительный анализ со стороны

регуляторного органа. Обращаем внимание, что дата принятия решения о новом или измененном риске и/или о необходимости проведения дополнительного анализа со стороны уполномоченного органа считается датой отсчета срока подачи соответствующего уведомления или заявления об изменении («день ноль»). Форма специального уведомления должна быть доступна для скачивания на сайте регуляторного органа, после заполнения ДРУ должен направить ее в адрес уполномоченных органов в сроки не более 30 календарных дней после определения «дня ноль».

Следует отметить, что новой редакцией Правил GVP ЕАЭС вносится положение о системе отслеживания проблем, связанных с безопасностью, в том числе сигналов как обнаруженных уполномоченными органами, так и валидированных сигналов, уведомления о которых (в составе ПООБ, заявлений об изменении регистрационного досье или специальных уведомлений) были получены от ДРУ. Информация о сигналах в системе отслеживания проблем по безопасности должна включать не только описание сигнала, но и отчет об оценке сигналов (в том числе основания для отклонения, если сигнал был отклонен), сроки выполнения этапов процедур, рекомендации по дальнейшим действиям. Данное требование не только позволяет регуляторным органам стран ЕАЭС эффективно обмениваться информацией о сигналах и экстренных проблемах по безопасности, но и призвано унифицировать решения и, соответственно, снизить нагрузку на ДРУ, которые должны реагировать на проблемы по безопасности одинаковым образом во всех странах регистрации.

По результатам рассмотрения присланного уведомления уполномоченный орган может принять решение об изменении регистрационного статуса, приостановлении или отзыве регистрационного удостоверения, введении иных ограничений или необходимости сбора дополнительной информации у экспертов или уполномоченных органов других стран. Важно, что по результатам рассмотрения сигнала по безопасности может быть принято решение и о проведении внеплановой инспекции системы фармаконадзора ДРУ. В подразделе 16 «Процессы последующего регулирования» (п. 789) Правил GVP ЕАЭС приводится исчерпывающий обновленный список возможных решений по результатам анализа сигналов как со стороны уполномоченного органа, так и со стороны ДРУ.

Завершая обсуждение нововведений в области работы с сигналами по безопасности, вносимых новой редакцией Правил GVP ЕАЭС, необходимо выделить отдельную группу – экстренные проблемы по безопасности. Экстренные проблемы по безопасности следует отличать от проблем несоответствия требованиям к качеству ЛП или применения фальсифицированного ЛП, которые могут повлиять на оценку соотношения «польза–риск» и привести к серьезному ограничению в поставке ЛП (п. 762). Такие случаи должны репортироваться в соответствии с национальным законодательством, в то время как информация об экстренной проблеме по безопасности всегда представляется регуляторному органу в минимально возможный срок, но не позднее чем в течение 3 рабочих дней после того, как было установлено, что валидированный сигнал или проблема по безопасности значительно влияют на соотношение «польза–риск» ЛП и/или на здоровье пациентов или общественное здоровье и потому требуют незамедлительного принятия регуляторных решений и информирования пациентов и врачей. Уведомление об экстренной проблеме безопасности не освобождает ДРУ от обязанности предоставлять извещение об индивидуальном случае развития нежелательной реакции, даже единичном. Как первичная, так и дополнительная информация должна быть представлена максимально полно. Экстренным проблемам безопасности, независимо от способа регистрации ЛП на территории стран ЕАЭС, уполномоченный орган уделяет внимание

незамедлительно, при необходимости привлекая к оценке соответствующие компетентные организации. В случае принятия решения о временной или постоянной остановке реализации и применения ЛП, его отзыве с рынка, отзыве регистрационного удостоверения или отзыве заявления на подтверждение регистрационного удостоверения самим ДРУ соответствующее уведомление необходимо также направить в уполномоченный орган.

Заключение

Новая редакция Правил надлежащей практики фармаконадзора, увидевшая свет в мае 2022 г. и вступившая в силу 6 декабря 2022 г., вносит значительные изменения в процесс работы с сигналами по безопасности как для ДРУ, так и для уполномоченных органов стран – членов ЕАЭС. Прежде всего они касаются уточнения терминологической базы, более объемного учета различных факторов возникновения проблем безопасности, глубины проводимого анализа, а также вносят точные сроки уведомления регуляторных органов о валидированных сигналах и периодичности проведения мониторинга. На наш взгляд, также крайне важным являются требования о создании двух единых информационных систем: базы данных нежелательных реакций, которая должна заменить базы данных отдельных государств-членов (в том числе тех, доступ к информации которых в настоящее время для ДРУ является платным), и системы отслеживания проблем безопасности уполномоченных органов.

Литература / References

1. Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Матвеева ЕА, Романов БК. Различия европейских и евразийских правил надлежащей практики фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(2):75–84. Matveev AV, Krasheninnikov AE, Matveeva EA, Romanov BK. Differences between the European and Eurasian Good Pharmacovigilance Practices. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(2):75–84 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-75-84>
2. Колбин АС, ред. *Фармаконадзор*. М.: ОКИ; 2019. Kolbin AS, ed. *Pharmacovigilance*. Moscow: OKI; 2019. (In Russ.).
3. Radecka A, Loughlin L, Foy M, de Ferraz Guimaraes MV, Sarinic VM, Di Giusti MD, et al. Enhancing pharmacovigilance capabilities in the EU regulatory network: the SCOPE joint action. *Drug Saf*. 2018;41(12):1285–302. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0708-5>
4. Caster O, Aoki Y, Gattepaille LM, Grundmark B. Disproportionality analysis for pharmacovigilance signal detection in small databases or subsets: recommendations for limiting false-positive associations. *Drug Saf*. 2020;43(5):479–87. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00911-w>
5. Montastruc JL, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(6):905–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04037.x>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.В. Матвеев* – написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *А.Е. Крашенинников* – редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; *А.Ю. Зелинская* – сбор и анализ данных литературы, анализ текста нормативного документа.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. А.Е. Крашенинников является членом редакционной коллегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contribution. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Alexander V. Matveev* drafted and edited the manuscript and approved the final version for publication. *Anatoly E. Krasheninnikov* edited the manuscript and approved the final version for publication. *Alexandra Yu. Zelinskaya* collected and analysed literature data and analysed the regulatory document.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Anatoly E. Krasheninnikov is a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Матвеев Александр Васильевич, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>
avmcsmu@gmail.com

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, д-р фарм. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>
pv.assistant@drugsafety.ru

Зелинская Александра Юрьевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6877-7145>
signals@drugsafety.ru

Статья поступила 11.01.2023

После доработки 14.02.2023

Принята к печати 10.03.2023

Alexander V. Matveev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>
avmcsmu@gmail.com

Anatoly E. Krasheninnikov, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>
pv.assistant@drugsafety.ru

Alexandra Yu. Zelinskaya.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6877-7145>
signals@drugsafety.ru

Received 11 January 2023

Revised 14 February 2023

Accepted 10 March 2023