

СИГНАЛ КАК ИНСТРУМЕНТ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА

* Е. О. Журавлева, Н. Ю. Вельц, Г. В. Кутехова, М. А. Дармостукова, Р. Н. Аляутдин

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

Резюме. Европейским агентством по лекарственным средствам (далее — ЕМА) в 2012 году было сформулировано современное законодательство, определяющее порядок осуществления фармаконадзора — Правила надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practices, далее GVP), которое заменило существовавшие ранее положения Руководства по фармаконадзору для лекарственных препаратов для человека. Положение по управлению сигналом включено в один из модулей GVP ЕМА и стало частью Правил GVP ЕАЭС. В 2017 году ЕМА опубликовало руководство по обнаружению сигнала в базах спонтанных сообщений, которое стало Приложением к Модулю IX Правил GVP «Управление сигналом». Предлагаемый в Приложении подход дополняет классический анализ диспропорциональности другими сведениями, на основе как статистических, так и клинических данных. В статье разбирается проблема выявления сигналов о безопасности лекарственных средств. Рассмотрены основные параметры, которые определяют эффективность методов выявления сигналов о диспропорциональности и позволяющие сравнивать разные статистические методы относительно друг друга. Разбираются приоритетные направления при оценке сигнала, а также приведены ключевые элементы качественного метода выявления сигналов, составленные с учетом экспертного мнения.

Ключевые слова: сигнал; методы диспропорциональности; алгоритм определения сигнала; эффективность системы обнаружения сигналов; безопасность лекарственных средств; фармаконадзор

Для цитирования: Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Кутехова ГВ, Дармостукова МА, Аляутдин РН. Сигнал как инструмент системы фармаконадзора. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(2): 61–67. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-61-67>

* Контактное лицо: Журавлева Евгения Олеговна Gyuravleva@expmed.ru

SIGNAL AS A TOOL OF THE PHARMACOVIGILANCE

* E. O. Zhuravleva, N. Yu. Velts, G. V. Kutekhova, M. A. Darmostukova, R. N. Alyautdin

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

Abstract. The European Medical Agency (EMA) in 2012 formulated modern legislation defining the procedure for pharmacovigilance — the Good Pharmacovigilance Practices (GVP), which replaced the earlier provisions of the Pharmacovigilance Guidelines for Human Medicines. The signal management position is included in one of the GVP EMA modules and became part of the EAEC GVP Rules. EMA in 2017 published a regulatory guide for detecting a signal in spontaneous reporting databases, which became an Annex to Module IX of the GVP Rules «Signal Management». The approach proposed in the Appendix supplements the classical analysis of disproportionality with other data, based on both statistical and clinical judgments. The article deals with the problem of detecting signals about the safety of medicines. The main parameters that determine the effectiveness of methods for detecting signals on disproportionality and allowing to compare the productivity of different statistical methods with respect to each other are considered. Priority directions are considered when evaluating the signal, and key elements of a qualitative method for detecting signals are drawn up, taking into account the expert opinion.

Key words: signal; disproportionality methods; drug safety; signal detection algorithm; pharmacovigilance; efficiency of the signal detection system

For citation: Zhuravleva EO, Velts NYu, Kutekhova GV, Darmostukova MA, Alyautdin RN. Signal as a Tool of the Pharmacovigilance. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2018; 6(2): 61–67. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-61-67>

* Contact person: Zhuravleva Eugeniya O. Gyuravleva@expmed.ru

Качество, эффективность и безопасность — основные требования, которые предъявляются к лекарственным средствам в современном мире. Эти понятия тесно взаимосвязаны между собой и определяют «благополучное», для потребителя, применение лекарственного средства (ЛС) на протяжении всех этапов обращения ЛС. Согласно Федеральному закону № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников, ветеринарных специалистов, пациентов или владельцев животных и их защиты от применения таких лекарственных препаратов [1]. Для достижения этих целей была создана система фармаконадзора, участниками которой являются все субъекты обращения лекарственных средств. В Российской Федерации (РФ) уполномоченным федеральным органом по осуществлению фармаконадзора является Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) [2]. Сотрудники Росздравнадзора анализируют информацию о выявленных проблемах по безопасности, поступающую в регуляторные органы от субъектов обращения ЛС.

Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) в июне 2012 года было сформулировано современное законодательство, определяющее порядок осуществления фармаконадзора, — Правила надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practices, GVP), которое заменило существовавшие ранее положения Руководства по фармаконадзору лекарственных препаратов для человека (том 9А) [3]. Руководство содержит главы, которые делятся на две категории: модули, содержащие основные положения GVP и продукт- и популяционно-специфические рекомендации. Прототипом Руководства по осуществлению фармаконадзора в государствах-членах Европейского экономического союза (ЕАЭС), вступившего в силу 6 мая 2017 года, являются Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕМА [4]. В Российской Федерации также действует приказ Росздравнадзора № 1071 от 15 февраля 2017 года «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора»,

который был полностью гармонизирован с GVP ЕАЭС.

Результаты проведения мониторинга безопасности препарата на этапе его клинических исследований помогают сформировать представление о развитии возможных нежелательных реакций в дальнейшей практике применения препарата. Вместе с тем информация, полученная при проведении клинических исследований, ввиду их специфичности не может быть полной относительно развития разных типов нежелательных реакций, реакций взаимодействия. В связи с этим особое значение фармаконадзор приобретает в пострегистрационном периоде обращения ЛС.

Оценка сигналов по безопасности является неотъемлемой частью рутинной практики фармаконадзора и играет важную роль в обеспечении новой информацией о рисках, связанных с применением ЛС. Положение по управлению сигналом включено в один из модулей GVP ЕМА, а также стало частью Правил GVP ЕАЭС.

Сигнал определяется как информация, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи (или нового аспекта известной взаимосвязи) между воздействием ЛС и нежелательным явлением (НЯ) или совокупностью взаимосвязанных НЯ [4]. Процесс управления сигналом придерживается определенной логической последовательности и состоит из этапов выявления, валидации, анализа и приоритизации сигнала, оценки, выработки рекомендаций регуляторных органов и оповещение общественности о вновь выявленной информации по безопасности. Валидация сигнала позволяет подтвердить или опровергнуть положение о том, что полученные данные действительно содержат достаточные доказательства новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта ранее установленной взаимосвязи. Анализ и приоритизация сигнала выполняются с учетом его потенциального влияния на пациентов, в зависимости от степени тяжести, вероятности предотвращения и клинического исхода нежелательной реакции (НР), степени использования лекарственного средства в общей популяции или в конкретной группе пациентов, последствий прекращения лечения и наличия альтернативных терапевтических возможностей. Особое внимание заслу-

живают сигналы, выявленные на впервые зарегистрированное лекарственное средство, когда неизвестная подозреваемая НР обнаруживается вскоре после выхода ЛС на рынок. Оценка сигнала состоит из тщательного фармакологического, медицинского и эпидемиологического изучения всей имеющейся информации по соответствующему сигналу, то есть направлена на изучение всех доступных доказательств причинно-следственной связи между НР и подозреваемым ЛС [4]. Необходимость действий определяется в ходе всего процесса обработки сигнала, целью которых является ранняя минимизация риска.

Как правило, для формирования сигнала необходимо более одного сообщения, однако стоит помнить, что даже один хорошо описанный случай с подтвержденной высокой причинно-следственной связью может привлечь внимание, особенно при развитии тяжелой нежелательной реакции.

Источниками получения информации для выявления сигнала являются все данные по безопасности, которые можно получить при применении лекарственного средства. Это результаты мониторинга безопасности доклинических и клинических исследований, данные пострегистрационных исследований препарата, периодические отчеты по безопасности ЛС, статьи из научной медицинской литературы (отечественной и зарубежной), а также информация, полученная в процессе активного мониторинга.

Признанным источником обнаружения сигналов являются базы данных спонтанных сообщений. **VigiBase** — самая большая в мире система получения и анализа информации о нежелательных реакциях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) содержит более 16 миллионов сообщений, представленных с 1968 года странами-членами Программы ВОЗ по международному контролю за обращением лекарственных средств. Также хорошо известны база данных Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США MedWatch (информационная система FDA), система спонтанных сообщений Европейского агентства по лекарственным средствам EudraVigilance. В Российской Федерации аналогичные функции выполняет АИС Росздравнадзор «Фармаконадзор».

В настоящее время большое значение придается методологии обнаружения сигналов.

В связи с увеличением количества сообщений в базах данных применение только качественного метода обнаружения сигнала, основанного на клинической оценке каждой поступившей комбинации ЛС-НР и формировании серий случаев непосредственно специалистом по фармаконадзору, стало менее эффективным и более трудоемким. С конца 1990-х годов в практику работы систем фармаконадзора стали внедряться количественные методы автоматического выявления сигнала, позволяющие выявить статистическую значимость данных всех входящих индивидуальных сообщений о неблагоприятных реакциях. Как правило, статистические методы используются для оценки диспропорциональности сообщений конкретной комбинации ЛС-НР по сравнению с сообщениями об этом событии для всех других ЛС. Неожиданные изменения в частоте отчетности для данного ЛС могут также указывать на изменение качества препарата, что сопряжено с высоким риском неблагоприятных последствий применения, в том числе и развитие неэффективности. Количественные методы можно разделить на частотные методы, такие как PRR (Proportional Reporting Ratio), ROR (Reporting Odds Ratio), RRR (Relative Reporting Ratio) и байесовские подходы, применяемые в случае малого количества сообщений на определенную комбинацию ЛС-НР: MGPS (Multi-item Gamma Poisson Shrinker) и BCPN (Bayesian Confidence Propagation Neural network) [5]. В основе большинства статистических методов лежит таблица сопряженности 2×2 , которая связывает наблюдаемое количество случаев неблагоприятного события, представляющего интерес и ЛП, представляющий интерес, со всеми другими неблагоприятными событиями и ЛП в базе данных, которые вместе составляют фоновое ожидание [6].

ЕМА в 2017 году опубликовало руководство по обнаружению сигнала в базах спонтанных сообщений, которое стало Приложением к Модулю IX Правил GVP «Управление сигналом» [7]. Целью настоящего дополнения является описание компонентов эффективной системы для рутинного статистического анализа накопленных данных по безопасности. В нем перечислены некоторые методологические аспекты, которые следует учитывать при обнаружении потенциальных сигналов. Предлагаемый в Приложении подход дополняет

классический анализ диспропорциональности другими данными, на основе как статистических, так и клинических суждений.

Алгоритм обнаружения сигнала складывается из трех шагов: выбор метода расчета статистических данных, установление пороговых значений, определяющих сигнал о диспропорциональности и выбор популяции, для которой будет реализован выбранный метод (общая популяция, педиатрическая или гериатрическая). При использовании количественного метода и выборе критериев идентификации сигнала следует учитывать объем данных, полноту доступной информации и серьезность НР. Даже при использовании только одного тщательно охарактеризованного метода обнаружения сигнала основная задача заключается в надежной оценке его результативности. Можно выделить три параметра, которые определяют эффективность методов выявления сигналов о диспропорциональности и позволяют сравнивать разные статистические методы относительно друг друга:

1) высокая чувствительность (вероятность того, что известная НР будет идентифицирована, то есть наличие необходимого количества НР, для которых система продуцирует сигнал о диспропорциональности);

2) положительное прогностическое значение (вероятность того, что выделенная для рассмотрения комбинация ЛС-НР содержит нежелательную реакцию);

3) время выявления сигнала (параметр времени имеет большое значение: чем раньше сигнал выявлен, тем быстрее возможно принять меры по минимизации риска) [8].

Оценка параметров находится в зависимости от совокупности известных побочных реакций, отобранных для их оценки, а также характеризуется невозможностью фиксации результатов оценки, поскольку накопление спонтанных сообщений происходит непрерывно. Таким образом, указанные параметры можно использовать в качестве относительной меры при сопоставлении разных конкурирующих методов обнаружения сигнала, при условии наблюдений в одной базе спонтанных сообщений, в один и тот же момент времени. На эффективность системы обнаружения сигналов могут влиять следующие факторы.

• Предварительным условием для автоматического скрининга комбинаций ЛС-НР

является наличие схем классификации нежелательных реакций, что можно обеспечить благодаря кодированию НР с использованием стандартизированной терминологии из словаря медицинского кодирования, такого как MedDRA (Медицинский словарь для регуляторной деятельности). Такая классификация позволяет осуществлять структурированный ввод данных, поиск и анализ на разных уровнях точности и объединения, которые необходимы для эффективного и точного анализа. Результаты проведенного исследования проекта IMI PROTECT [8] показали, что проведение скрининга по уровню предпочтительных терминов (РТ уровень иерархии MedDRA) является хорошим выбором с точки зрения чувствительности и положительной прогностической ценности. Рабочая группа экспертов EudraVigilance провела разработку списка терминов важных медицинских событий (Important Medical Events, IME), позволяющего сосредоточить статистический поиск по клинически наиболее значимым НР. Критериями включения события в список терминов IME являются НР, соответствующие определению серьезной нежелательной реакции [9], а именно: летальные случаи, жизнеугрожающие состояния, госпитализация и ее продление, нежелательные реакции, связанные с развитием врожденных аномалий, инвалидизация и потеря трудоспособности. Кроме указанных ситуаций к важным медицинским событиям могут быть отнесены нежелательные реакции, связанные с приемом ЛС, потенциально угрожающие жизни пациента или требуют немедленного вмешательства для предотвращения развития вышеописанных ситуаций. В этом случае решение вопроса о включении такой информации в список терминов IME принимается на основании медицинских и научных суждений. Примерами таких событий являются кровотечения или судороги, которые не приводят к госпитализации, купирование приступа бронхоспазма службой неотложной медицинской помощи, а также развитие лекарственной зависимости вследствие злоупотребления препаратом.

• Сигнал о диспропорциональности характеризуется определенными пороговыми значениями, при превышении которых можно говорить о формировании сигнала. Установление слишком низкого порога может привести к большому числу сигналов

и потенциально затрудняет их анализ. Слишком высокий порог, напротив, приведет к задержке или даже невозможности выявления сигнала. Пороговые значения часто базируются на двух критериях: один отражает статистические значения, другой основан на количестве полученных сообщений. С целью ограничения выявления ложных срабатываний лучше регулировать повышение порогового значения для количества сообщений, чем для статистических данных. В качестве примера можно привести критерии, применяемые в базе данных EudraVigilance [10]:

- нижняя граница 95-процентного доверительного интервала больше единицы;
- количество отдельных случаев, больших или равных 3 для активных веществ, содержащихся в лекарственных средствах, включенных в список дополнительного мониторинга, и 5 для других активных веществ;
- нежелательные реакции из списка терминов ИМЕ.

• Периодичность выполнения скрининга может варьироваться в зависимости от известного профиля риска конкретного активного вещества / лекарственного средства (чаще рассматриваются препараты из списка дополнительного мониторинга).

• Оценка эффективности системы выявления сигналов должна производиться непосредственно в той базе спонтанных сообщений, в которой в дальнейшем будет осуществляться поиск сигналов.

• Базы данных спонтанных сообщений содержат целый ряд лекарственных средств, применяющихся по различным показаниям у широкого круга пациентов. Кроме того, структура сообщений меняется с течением времени и между разными географическими регионами. Многие алгоритмы количественного обнаружения сигнала «игнорируют» это разнообразие, что может привести к маскировке истинного сигнала либо идентификации ошибочных ассоциаций, полученных в результате невозможности контроля над внешними переменными. Стратификация обычно используется в эпидемиологии, чтобы уменьшить влияние вмешивающихся факторов, когда третья переменная связана как с воздействием лекарственного средства, так и с интересующим событием. Под обнаружением сигнала в подгруппах подразумевается анализ, проводимый с целью выявления НР в конкретной подгруппе, например

по показаниям, возрастной группе, региону или периоду времени. Стратификация включает объединение результатов из разных подгрупп для получения скорректированного результата для всего набора данных. В результате проведенного проектом IMI PROTECT [8] анализа было установлено, что наиболее информативны были разбивки по возрасту и региону. Но стоит отметить, что выбор переменных для анализа в подгруппах варьируется в зависимости от характеристики базы данных.

Статистические методы, несмотря на широкие возможности при решении вопроса обнаружения сигнала, используют ограниченную часть информации, содержащуюся в индивидуальных сообщениях о безопасности. Для эффективной работы системы необходимо применение качественных методов, основанных на экспертном заключении. Известно, что некоторые виды побочных реакций развиваются с большей вероятностью при применении с определенных лекарственных средств, поэтому отчет, содержащий нежелательную реакцию, которая ранее не была характерна для этого ЛС, может стать объектом наблюдения еще до того, как будет автоматически сформирован сигнал. Такие неблагоприятные события получили название Designated medical events (DME) [10]. ЕМА составило список таких событий. Он сформирован на основе терминологии MedDRA. Целью перечня терминов является выявление сообщений о подозрительных НР, которые заслуживают особого внимания независимо от статистических критериев и используется для определения приоритетности обзоров о безопасности. Список DME служит своего рода защитной сетью для обеспечения того, что сигналы не будут пропущены. По мере накопления клинического и научного опыта о безопасности и эффективности перечень планируется дополнять и обновлять. К приоритетным сигналам, выявленным на основе отчетов о диспропорциональности, также можно отнести сообщения о случаях с летальным исходом вне зависимости от причинно-следственной связи между событием и ЛС.

Несмотря на то что методы статистического анализа, основанные на оценке диспропорциональности отчетности, имеют ряд преимуществ в работе по выявлению сигналов о безопасности, они не позволяют обнаруживать весь ряд проблем, связанных с приме-

нием лекарственных препаратов. Примером широко используемого альтернативного метода является определение приоритетов для конкретных НР, которые интерпретируются как клинически важные и в большинстве случаев связаны с воздействием ЛС. Другие переменные из спонтанной отчетности, например количество сообщений с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи, реакция на повторное применение ЛС, информация о потенциальных причинах развития НР, могут также рассматриваться как полезные дополнения к методам диспропорциональности. Создание методов, имеющих возможность учитывать иную информацию, помимо статистических данных о диспропорциональности, является предметом непрерывных исследований [8].

Для обеспечения функционирования автоматического поиска сигнальной информации в российской базе спонтанных сообщений необходимо провести ряд её усовершенствований, например внедрение стандартизированной терминологии MedDRA и статистических алгоритмов, производительность которых может быть оценена непосредственно при работе в базе АИС Росздравнадзор «Фармаконадзор», что служит залогом успешной и продуктивной работы системы обнаружения сигнала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Интернет]. 2018 [дата обращения 07.03.2018]. Доступно на: <http://ivo.garant.ru/#/document/12174909/paragraph/1073877720:2> [Federal Law of April 12, 2010 № 61-FZ “On the circulation of medicine” [Internet]. (cited 2018 March 07). Available from: <http://ivo.garant.ru/#/document/12174909/paragraph/1073877720:2> (In Russ.)]
2. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» [Интернет]. [дата обращения 07.03.2018]. Доступно на: <http://ivo.garant.ru/#/document/71634896/paragraph/7:4> [Order of Roszdravnadzor of 15.02.2017 № 1071 “On approval of the Procedure of pharmacovigilance”. [Internet]. [cited 2018 March 07]. Available from: <http://ivo.garant.ru/#/document/71634896/paragraph/7:4> (In Russ.)]
3. Pharmacovigilance human & veterinary [Internet]. [cited 2018 March 12]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9_en.
4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» [Интернет] (дата обращения: 12.03.2018). Доступно на: http://docs.eaeunion.org/docs/ruru/01411948/cncd_21112016_87. [The decision of the Board Eurasian economic Commission of 3.11.2016 № 87 “About approval of Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union”. [Internet] (cited 2018 March 12). Available from: http://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411948/cncd_21112016_87. (In Russ.)]
5. Кошечкин КА, Рычихина ЕМ. Применение информационных технологий для управления фармацевтическими данными. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(2): 122–5. [Koshechkin KA, Rychikhina EM. Information technologies as a tool of pharmaceutical data management. The bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(2): 122–5 (In Russ.)]
6. CIOMS. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: report of CIOMS Working Group VIII. Geneva: CIOMS; 2010.
7. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX Addendum I — Methodological aspects of signal detection from spontaneous reports of suspected adverse reactions [Internet]. [cited 2018 March 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236405.pdf
8. Antoni F. Z. Wisniewski, Andrew Bate, Cedric Bousquet and others Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT Drug Saf. 2016; 39: 469–490. Published online 2016 Mar 7. doi: 10.1007/s40264-016-0405-1 [Internet]. [cited 2018 March 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4871909/>
9. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A [Internet]. [cited 2018 March 29]. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf
10. Screening for adverse reactions in EudraVigilance [Internet]. [cited 2018 March 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/12/WC500218606.pdf

ОБ АВТОРАХ

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

Журавлева Евгения Олеговна. Начальник отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств.

Вельц Наталья Юрьевна. Старший аналитик отдела методологии экспертного анализа Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук, доцент.

Кутехова Галина Викторовна. Аналитик 1 категории отдела экспертного анализа безопасности лекарственных средств Управления экспертизы безопасности лекарственных средств

Дармостукова Мария Андреевна. Старший аналитик отдела экспертизы побочного действия МИБП Управления экспертизы безопасности лекарственных средств

Аляутдин Ренад Николаевич. Начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор

Статья поступила 02.04.2018
Article was received 2 April 2018

AUTHORS

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

Zhuravleva Eugenia O. Head of Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the DEMPS.

Velts Natalia Yu. Senior Analyst of Department of Expert Analysis Methodology of the DEMPS. PhD.

Kutekhova Galina V. Analyst of the 1st category of Department for Expert Analysis of Medicinal Products' Safety of the DEMPS.

Darmostukova Mariya A. Senior Analyst of the Department for Evaluation of MIBPs Side Effects of the DEMPS.

Alyautdin Renad N. Head of Division for Evaluation of Medicinal Products' Safety. MD, DSc (Med), prof.

Принята к печати 08.05.2018
Accepted for publication 8 May 2018