Меѓународна федерација
на фармацевтски
производители и здруженија

Фармаковигиланца

Добри принципи и осврт кон фармаковигиланца на биотерапевски лекови

IFPMA

Содржина

Дел		Страна
	Фармаковигиланца: Причини за понатамошно читање	1
1	Фармаковигиланца и биотерапевтски лекови	2
2	Значење на следливоста на биотерапевтските лекови	4
3	Несакана реакција на лек Собирање и откривање на безбедносни сигнали	6
4	План за менаџирање на ризик и елементи за минимизирање на ризикот во системот на фармаковигиланца	9
5	Улоги и одговорности на учесниците во системот	11
6	Глобално откривање на безбедносни сигнали	14
	Резиме	15
	Речник	16

Фармаковигиланца: Причини за понатамошно читање

Секој треба да го разбере значењето на пријавувањето на несаканите ефекти на лековите. Ова е важна мерка со која може да се подобри безбедноста на лековите и лекувањето на пациентите во целиот свет. Сепак, малку е познато како всушност се спроведува пријавувањето, што може да го спречи ефективното пријавување и што се прави со собраните податоци. Земени заедно, овие активности се нарекуваат фармаковигиланца (PV) и сите ние имаме улога во реализирањето на ефективна PV.
За да се предвидат, идентификуваат, регистрираат и пријават несаканите ефекти, прво треба да имаме добро разбирање за самите лекови. Биотерапевтските лекови (или биотерапевтици) се комплексни и имаат посебни карактеристики; затоа тие бараат и соодветно следење на PV.
Целта на оваа брошура е да даде општ преглед на предизвиците, да објасни како практиката на PV може да ги адресира овие предизвици и да ги опише различните улоги што сите ние ги имаме во придонесот кон ефективно следење на безбедната употреба на лековите.

1 Фармаковигиланца и биотерапевтски лекови

Светската здравствена организација (WHO) ја опишува „фармаковигиланцата“ како „наука и активности поврзани со откривање, проценка, разбирање и превенирање на несаканите ефекти или некој друг проблем поврзан со лековите.“[1] Системите за PV се широко препознаени како важна алатка во регулаторниот процес на лековите, со цел заштита на јавното здравје, а претставуваат и важна интегрална компонента во здравствената заштита на пациентите. WHO го опишува националниот систем за PV „како задолжителна инвестиција во иднината на јавното здравје на територијата“.[2]

Невозможно е целосно да се карактеризира безбедносниот профил на некој нов лек преку клинички студии пред да биде дадено првото одобрение за ставање на лек во промет. PV е неопходна бидејќи им овозможува на здравствените власти да продолжат да прават проценка на односот корист/ризик за време на животниот циклус на лекот и евентуално, откривање на ретки и сериозни несакани реакции на лекот (НРЛ) кои не биле утврдени пред одобрувањето на лекот. PV исто така може да идентификува нови безбедносни сигнали во однос на квалитетот на производот и/или промени во навиките на употреба и препишување. За да се направи тоа, важно е да се воспостави робусен национален систем за PV.

Сепак, одржувањето на робусен национален систем за PV се базира на доследно и прецизно собирање, интеграција и анализа на податоците за НРЛ.[3,4] Без таква цврста основа, важни безбедносни сигнали може да останат скриени. Воедно, за секој лек што се користи низ светот, многу е важно да се собираат НРЛ, да се идентификуваат безбедносните сигнали и да се анализираат на еден сеопфатен начин, комбинирајќи го придонесот од многуте национални системи за PV. Поради ова, WHO ја основа Програмата за меѓународен мониторинг на лекови во 1978 година што ја спроведува Центарот за мониторинг Упсала.[5]

За да обезбеди насоки што значи ова во практична смисла, Европската комисија ги дефинира следниве очекувања за земјите членки на ЕУ кои истите треба да ги спроведат на национално ниво:

Директива на Европската комисија 2010/84/EU:[6]

(е) да обезбеди, преку методи за собирање информации и кога тоа е неопходно и преку проследување на пријавите за суспектни несакани реакции , дека се превземени сите неопходни мерки за јасно идентификување на секој биолошки медицински производ кој што се препишува, издава или продава на територијата и кој што е предмет на пријава на суспектна несакана реакција, водејќи сметка за името на медицинскиот производ во согласност со член 1(20), и серискиот број;

[1] WHO (2014) Основни лекови и здравствени производи, Фармаковигиланца, Светска здравствена организација, 3 февруари, 2014 [online]. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/

[2] Безбедност на лекови во програми за јавно здравје Фармаковигиланца – основна алатка, 2006.

[3] WHO изготви упатства за системи за фармаковигиланца кои може да се најдат на следниот линк : http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf

[4] WHO исто така изготви и веб-базирана алатка, развиена од страна на експерти за фармаковигиланца, ревидирани од страна на центарот за мониторинг Упсала и финансирана од Глобал Фанд кои се достапни на следниов линк: http://pvtoolkit.org/

[5] “До октомври 2013 година, 117 земји се приклучија кон Програмата на WHO за Меѓународен мониторинг на лекови, покрај 30 придружни членови кои чекаат полноправно членство додека да се утврди и постигне компатибилност меѓу националните и меѓународните формати за пријавување, 3 февруари 2014 година, 2014 [online]. http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98080&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7324

[6] Директива на Европскиот парламент и Советот на Европската унија (2010, Директива 2010/84/EUна Европскиот парламент и на Советот на Европската унија, 6 јануари 2015 година [online]. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf

Иако оваа потреба за солидна основа на PV е заедничка за сите лекови, тоа особено важи за биотерапевтските лекови.[7,8] Специфичните карактеристики на комплексниот имуноген потенцијал на производот наложуваат поголем акцент на следење на PV. Регулаторните тела во рамки на Европската унија (ЕУ) имаат воспоставено механизми за зајакнување на следењето на PV за да се осигура прецизно утврдување на НРЛ и на медицинскиот производ.[9] Управата за храна и лекови на САД (US FDA) има изготвено слични предлози во нивното предлог упатство за биолошки слични производи изготвено во февруари 2012 година.[10]

Една скорешна дискусија за PV за биотерапевтски лекови на Институтот Брукингс во Вашингтон го резимираше императивот „Системите за PV зависат од прецизна идентификација на индивидуалните производи и способноста за поврзување на изложеноста со можните несакани исходи".[11] Овој предизвик станува особено тежок во една глобална средина со бројни извори на одредена класа биотерапевтски лекови, вклучувајќи ги и биолошки сличните лекови и други биотерапевтици за кои што постои одобрение издадено според различни регулаторни процеси. Следењето на ниво на производ е основна цел на системите за PV за биотерапевтски лекови; предизвикот е како да се постигне ова во рамки на земјите и како да се поврзат овие системи на глобално ниво со цел безбедносните сигнали да бидат брзо и точно идентификувани и протолкувани.

[7] Giezen et al. Safety-Поврзани регулаторни постапки за биолошки слични производи одобрени во САД и ЕУ. JAMA, 2008; 300(16): 1887

[8] Giezen, T., et al. (2009). Фармаковигиланца на биофармацевтски производи, Безбедност на лекови 32(10): 811-817.

[9] Регулатива(EU) бр. 1235/2010 на Европскиот парламент и на Советот од 15 декември 2010 г. Службен весник на Европската унија. 2010; 348:1-16;Директива 2010/84/EUна Европскиот парламент и на Советот од 15 декември 2010 година за измени во однос на фармаковигиланцата, Директива 2001/83/ ЕС на Кодексот на заедницата за медицински производи за човекова употреба.

[10] FDA. Упатство за индустријата: научни разгледувања при разгледувања на биолошка сличност кај референтен производ (февруари 2012); делVIII.

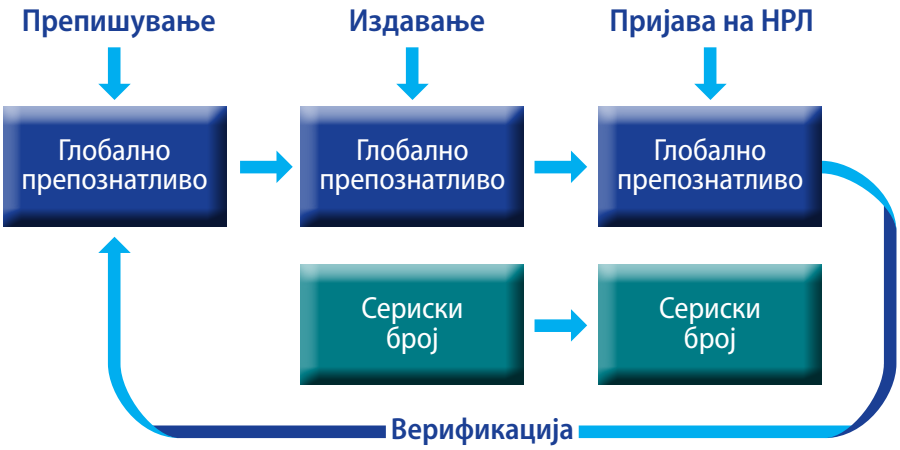
[11] Engelberg Центар за реформа во здравствена нега во Брукингс, развивање системи за поддршка на фармаковигиланца на биолошки производи: Водич за дискусија (ноември 15,2013) (BrookingsPaper).

Клучни принципи

• Сите лекови имаат потенцијал да предизвикаат НРЛ. Биотерапевтските лекови имаат посебни карактеристики, и поради својата биолошка природа и комплексната структура, бараат индивидуално следење на производот за НРЛ. Одредени настани кои може да се премногу ретки за да бидат откриени за време на клинички студии кои се спроведуваат пред добивање на одобрението за ставање на лек во промет, може да доведат до НРЛ, па дури и до намалена ефикасност.

2 Значење на следливоста на биотерапевтските лекови

Како што беше посочено во претходниот дел, прецизна идентификација на поединечен биотерапевтски лек и производниот сериски број е еден од столбовите на добар систем за PV. Поради својата комплексност, биотерапевтските производи може да предизвикаат несакани имуни реакции кои се разликуваат според својот опсег и сериозност и понекогаш е тешко брзо да се идентификуваат. Комплексниот процес на производство на биотерапевтици, делумно ги утврдува карактеристиките на крајниот производ, а овој процес тесно се контролира во однос на доследноста. Кога ќе се појават промени во процесот, без разлика дали намерно или не, ова носи потенцијал да предизвика НРЛ, која може да се случи и по повеќе месеци од почетокот на терапијата. Затоа од есенцијална важност е следење на секој производ индивидуално, по добивањето на одобрение за ставање на лек во промет, и тоа многу повеќе отколку за конвенционалните хемиски синтетизирани производи со мали молекули. Комплетното следење бара не само утврдување на пријавата за НРЛ на одреден биотерапевтски лек и на одреден сериски број, туку и верификување дека е тоа навистина истиот производ кој е првично издаден на пациентот (види *Слика 1*).



Слика 1:
Целосно следење низ синџирот на препишување, издавање и пријава на НРЛ

Во насока на постигнување на следење на ниво на производ, за биотерапевтските производи, потребна е јасна идентификација и евиденција. Основна мерка за идентификација е користење на специфично име кое ќе се користи на доследен начин низ целиот свет и ќе биде единствено за секој индивидуален биотерапевтски лек. Серискиот број е исто така важен идентификатор за следење, а се покажа како особено корисен за идентификување на НРЛ поврзан со сериски број за производ кој припаѓал на еден Носител на одобрение за ставање на лек во промет. Сепак, скорешно искуство од некои региони покажа дека сериските броеви не се забележуваат често во пријавите за НРЛ[12]. зЗатоа, потребни се дополнителни мерки за јасна идентификација и евиденција во сите чекори на употреба: од препишување, издавање, водење на евиденција, пријава на НРЛ и анализа на сигналите за да се осигура дека може да се направи поврзување помеѓу НРЛ пријавен било каде и специфичниот производ издаден на тој пациент.

[12] Vermeer, N., et al. (2013). Следење на биофармацевтски производи во спонтани системи за пријавување: Вкрстена студија на FDA за систем за пријавување на контраиндикации (FAERS) и бази на податоци Еудравигиланца, безбедност на лекови 36 (8) 617-625.

Извор: Amgen

Слика 2: Во средина на бројни извори, специфичните имиња осигуруваат следливост

Губење на следливоста може да се случи поради повеќе причини. Пример за тоа е даден во *Слика 2*. *Слика 2* го опишува влијанието кога еден лек се препишува во средина каде има маркетинг на различни производи со исто незаштитено име, а лекарот и фармацевтот не го евидентираат тоа специфично име во она што го препишуваат и издаваат. Подоцна, пријавувачот, кој е или оној што го препишал или пациентот, треба да ја поврзе несаканата реакција со дадениот лек и да ја пријави во фармацевтската компанија или националната регулаторна агенција (НРА).

Клучни принципи

- **Секој биотерапевтски лек, како и биолошки сличните лекови треба да имаат специфично име кое јасно ќе ги разликува од останатите биотерапевтски лекови. Ова ќе осигура јасна идентификација, безбедно препишување и издавање на пациентите, а ќе овозможи и прецизно пријавување и анализа на податоците од НРЛ (односно подобрување на следењето).**
- **Многу е важно здравствените работници да бидат едуцирани и да се поттикнуваат да го користат заштитеното име при препишување и издавање на лекови за да се осигураме дека сите пријавени НРЛ ќе се проврзат кон вистинскиот биотерапевтски лек и сериски број.**

3 Собирање на НРЛ и детекција на сигнали

Втор важен дел на PV е способноста за поврзување на изложеноста на лекот со можните несакани исходи.[13] Ова се прави преку процес кој се нарекува детекција на сигнали. Како што беше претходно опишано, способноста за спроведување на PV претставува важна алатка за здравствените власти за постојана проценка на односот корист/ризик во текот на целиот животен циклус на лекот. Развојот на производот и последователното одобрение имаат за цел создавање на медицински производи за кои е докажано дека се ефикасни и безбедни. Истовремено, важно е да се овозможи лековите да бидат достапни на пациентите кои имаат потреба од нив колку што е можно побрзо. Треба да постои добра рамнотежа помеѓу обемот и типот на податоци (пр. податоци за стапка на преживување, фармакодинамика) кои треба да се достапни пред добивање на одобрувањето и податоците кои треба да се генерираат по добивање на одобрувањето (пр. поголема изложеност на пациенти на лекот). Со се поголемата комплексност на производите, ова урамнотежување станува уште поважно, земајќи во предвид дека клиничките студии кои се спроведуваат при развивање на лекот никогаш нема да обезбедат целосна сигурност. Затоа, националните регулаторни агенции и индустријата постојано се во потрага по пристап базиран на ризикот, со кој би се обезбедил поран пристап, а сепак, осигурувајќи соодветна ефикасност и заштита. Таквиот пристап се заснова на генерирање на дополнителни податоци по добивање на одобрението за ставање на лек во промет заради информирање на дефинирани и потврдени несигурности кои останале присутни во времето на добивање на одобрението и за да се потврди профилот на корист/ризик во клиничка пракса.

Поради различноста и реткоста на НРЛ кои може да се очекуваат од биотерапевтските лекови, системите за PV треба да бидат соодветно чувствителни на идентификување на промени во НРЛ во однос на инциденца, тип и сериозност, но и да можат точно да ги поврзат овие сигнали со производите. Достапни се неколку техники на PV, но најшироко употребувана е техниката на спонтано пријавување на НРЛ.
Покрај оваа, може да се користат и други, покомплексни методи како што се медицински регистри или ретроспективна анализа на постоечки бази на податоци заради фокусирање на одреден производ (класа) или на настан. Многу производи од биолошко потекло, особено оние за третирање на сериозни болести користат регистри за подетално следење на пациентите.

Најшироко употребуван метод за PV е спонтаното пријавување на сомнителни НРЛ, и на овој начин се забележани и утврдени многу важни сигнали. Недостатоците во спонтаното известување вклучуваат непријавување, некомплетни информации и чувствителност на познати или непознати надворешни фактори.[14] Исто така, големиот број добиени спонтани извештаи претставуваат предизвик за анализа на секој случај посебно и на медицинската евалуација, па во оваа насока, изготвени се специфични алатки за да помогнат во идентификување на матрици во податоците (пр. анализа на несраземеност).[15,16] За да се олесни вкупната анализа на податоците, информациите од спонтаните извештаи за НРЛ се собираат во бази на податоци. Сепак, овие бази на податоци може да имаат одредени ограничувања (пр. практиките на пријавување на земјите кои поднесуваат податоци во базата на податоци може значително да се разликуваат или пак да има временска разлика меѓу случувањето на настанот и достапноста во базата на податоци).

[13] Engelberg Центар за реформа на здравствената нега во Брукингс, развивање системи за фармаковигиланца на биолошки производи, Водич за дискусија (15 ноември 2013 година) (Brookings Paper).

[14] Европска мрежа за фармакоепидемиологија и фармаковигиланца (ENCePP), Водич за методолошки стандарди во фармакоепидемологијата (Ревизија 1).

Пример на бази на податоци

WHO Меѓународна програма за следење на лекови Vigibase
http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=73590&mn1=1107&mn2=1132

US FDA НРЛ Систем за пријавување на НРЛ на фармацевтски производи (FAERS)
http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm

База на податоци во ЕУ
https://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm

Регистар претставува организиран систем кој користи опсервациски методи за собирање униформни податоци за одреден исход кај популација дефинирана со одредена болест, состојба или изложеност.[17] Во идеална смисла, регистарот ќе содржи контролна група и не треба да вклучува само пациенти на кои им се препишува одреден производ. Што се однесува до спонтано пријавените податоци, во пракса се покажало дека евидентираните податоци може да се неточни или нецелосни. Понатаму, учеството во регистар е доброволно и се разликува од пракса до пракса и од институција до институција. Регистрите не опстануваат сами по себе; тие се користат како извор на податоци од кои може да се вршат (епидемиолошки) студии, водејќи сметка за упатствата за добра фармакоепидемиологија. Освен тоа, НРЛ кои се пријавени во регистарот, исто така ќе се разгледуваат како спонтани извештаи и ќе бидат внесени во една од базите на податоци опишани погоре.

За тоа дали сигналите доаѓаат од следење на податоците од спонтаното пријавување или од податоците кои доаѓаат од други извори, може да се утврди според бројот на НРЛ добиени во одреден временски период за одредена супстанција на лек или медицински производ. Поголемиот број пријави во однос на очекуваното за одредена активна супстанца или производ од интерес се смета дека е сигнал, кој понатаму треба да биде дополнително испитан и валидиран. „Очекуваната“ стапка на пријавување може да се однесува на сите други активни супстанци / медицински производи во базата на податоци. Принципите за овие пресметки се прикажани на *Слика 3*. Колку е поголема базата на податоци, толку попретставителна ќе биде „очекуваната“ стапка на пријавување. Сепак, од оваа слика не може да се види дека погрешното класифицирање на една или две НРЛ може да доведе до значителна промена на крајните резултати, и да ја направи дистинкцијата помеѓу утврдување на сигнал или негово непостоење кога НРЛ-и се ретки.

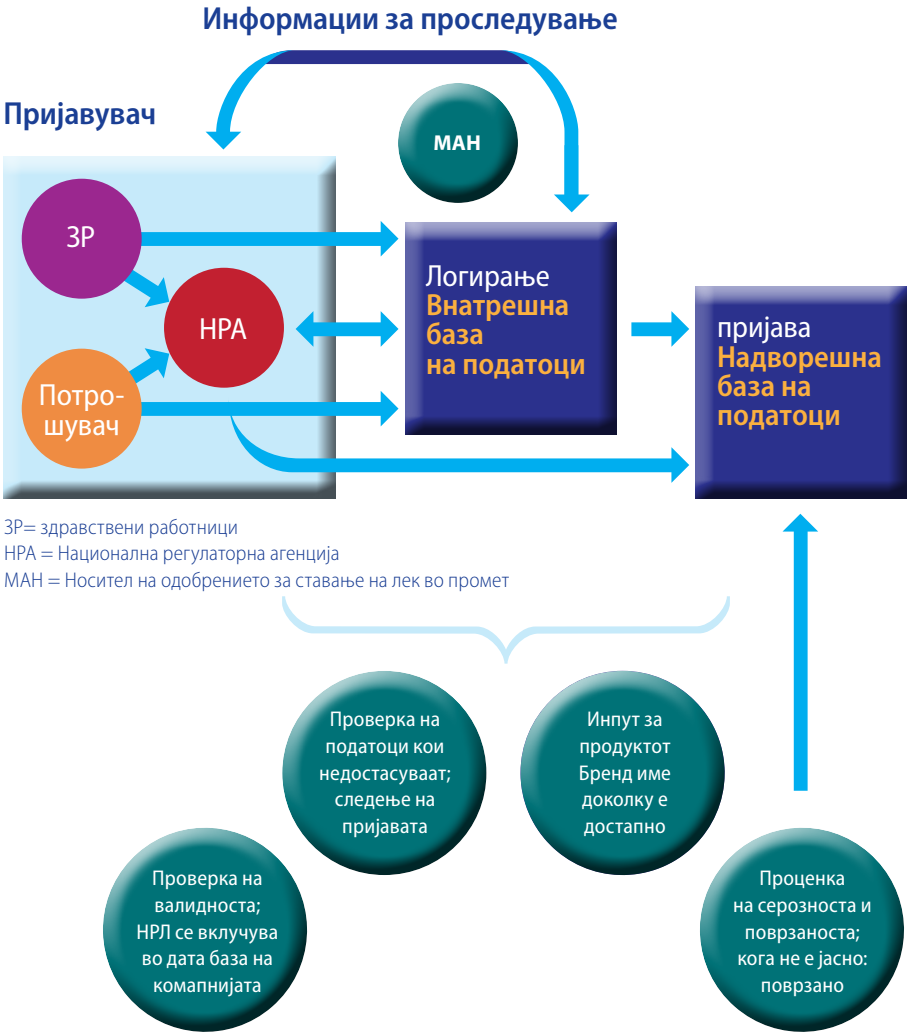
[15] Almenoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, Du Mouche IW, Evans SJW, Yuen N. Novel, Статистичка анализа за следење на безбедност на лекови за кои има маркетинг, Pharmacol Ther 2007; 82: 157-66 .

[16] Европска мрежа на центри за фармакоепидемиологија и фармаковигиланца (Ревизија 1) (ENCePP) Упатства за методолошки стандарди во фармакоепидемиологијата (Ревизија 1).

[17] Упатства за добра практика за фармаковигиланца (GVP – ModuleV, EMA/838713/2001.

Клучни принципи

- **Системите за пријавување за PV треба да бидат лесни за употреба за да овозможат пријавување од која било страна, вклучувајќи и пациенти и здравствени работници, но и добро да се структуирани за да се олесни суштинска анализа на податоците од НРЛ за биотерапевтски лекови.**
- **Здравствените власти, националните регулаторни агенции, медицинските истражувачи и компаниите треба да бидат во можност да вршат анализа на двете класи производи (пр. епоетин) и на индивидуално ниво на производ (одделно од производител или носител на одобрение) за секој биотерапевтски лек.**



Извор: MSD

Слика 3: Процес на пријавана НРЛ од пријавувачот до финалната база на податоци

Доколку се случи неочекувана НРЛ на одреден производ, многу е важно рано детектирање на сигнал, а подоцна и брза проценка и потврда. Ова ќе овозможи брза и таргетирана акција (пр. минимизирање на ризик преку промена на информациите за производот, информирање на здравствените работници па дури и привремено повлекување на производот од пазарот). Колку повеќе време е потребно да се детектира сигналот, толку повеќе пациенти се изложени на лекот и на ризик. При трагање по сигнали, голема улога играат ограничувањата на збирот податоци во однос на утврдување на доказната вредност. Поради овие причини, детекцијата на сигнал треба да биде проследена со признаена и обемна методологија и мултидисциплинарен пристап, вклучувајќи и статистичка анализа која е соодветна за тој збир податоци. Доказ за каузална поврзаност секогаш ќе бара генерирање на дополнителни докази.

4 Планови за менаџирање на ризик и елементи за минимизирање на ризик во системот за PV

За време на одобрувањето на лекот од страна на регулаторните тела, безбедносните информации за тој лек се уште релативно мали во споредба со информациите кои ќе бидат достапни откако тој лек ќе се користи во пракса низ текот на годините. Доказите кои се обезбедени за добивање на одобрение од страна на регулаторните тела, може да идентификуваат познати или потенцијални безбедносни ризици за пациентите, на основа на резултати добиени од пред-клинички и/или клинички студии. Може да недостасуваат информации кои се дефинираат како „критички празнини во знаењето за специфични безбедносни прашања или популации кои го користат одобрениот производ"[18].

Фармацевтската компанијата одговорна за биотерапевтски лекови вообичаено се согласува со регулаторен орган кој го одобрува лекот во однос на безбедносниот план, познат под името план за менаџирање на ризик (RMP), кој има за цел утврдување на потребата од натамошно собирање и анализа на безбедносни податоци за одреден лек – познати како потенцијални ризици и информации кои недостасуваат.

Европската агенција за лекови (EMA) неодмна го резимираше опсегот на RMP како дефиниран збир на активности за PV кои:

- имаат за цел карактеризирање на безбедносниот профил на лекот
- проактивно планирање на активности за карактеризирање на ризици, идентификување на нови ризици и зголемување на знаењето за безбедносниот профил на лекот; и
- планирање и спроведување на минимизирање и ублажување на ризик, и

проценка на ефективноста на овие напори.[19]

Во многу земји RMP се услов за добивање на одобрение за ставање на лек во промет, а се очекува дека RMP и натаму ќе се менува и ажурира како што напредува работата на PV и како што ќе се собираат и проценуваат безбедносните податоци.

[18] Анекс IV, ICH-E2C(R2) Упатства.

[19] Упатства за добри практики за фармаковигиланца (GVP), Модул 5, EMA/838713/2001.

Клучни принципи

• IFPMA подржува проактивно менаџирање на потенцијални ризици заради ублажување на штетните последици за пациентите. За ефективен RMP, потребен е ефективен систем за идентификација на лекови, јасно препишување и евидентирање на информациите, како и добра комуникација со здравствените работници, пациентите и давателите на нега.

RMP и намалувањето на ризик се однесува на сите лекови, но за биотерапевтиците, вклучувајќи ги и биолошки сличните производи, постои посебна потреба за следење, бидејќи безбедносниот профил на овие лекови е чувствителен и на најмали промени во процесот на производство, додека проблемите идентификувани по одобрување на лекот често се поврзани со нивно влијание врз имуниот систем како резултат на третманот.[20] Мерките за намалување на ризикот може да вклучуваат едукативни материјали и програми, вклучувајќи и регистри.

Понатаму, потребни се значителни напори не само во вклучување на здравствените работници, пациентите и давателите на нега за да ја разберат нивната улога во менаџирање на ризикот, туку и да се објасни зошто е потребно менаџирањето на ризик и како овие безбедносни ризици да се разгледуваат во контекст на нивниот третман.[21]

За да се охрабрат пациентите и здравствените работници да пријавуваат НРЛ-и преку своите национални системи за пријавување, а со тоа да помогнат во глобалната идентификација на сигнали за безбедност и нивна анализа, некои земји и региони воведоа специфични барања за мониторинг на новодобрени активни супстанци и за сите биотерапевтски лекови, вклучувајќи ги и биолошки сличните лекови.[22]

Успешноста на RMP зависи од можноста за брзо идентификување на потенцијални проблеми, а со тоа и на ефективен систем за идентификација на лекови, јасно препишување и евидентирање на информации, а сето тоа треба да биде испратено како информација до здравствените работници, пациентите и нивните даватели на нега.

[20] Giezen, T. J., et al. (2008). "Безбедносни регулаторни активности за биолошки производи одобрени во САД и во ЕУ", Журнал на Американското здружение на лекари (JAMA) 300(16) : 1887-1896.

[21] Edwards IR, Lindquist M. Разбирање и информирање за клучни концепти во менаџирањето на ризик; што подразбираме под корист и ризик? Безбедност на лекови, 2009, 32(6) : 449-452.

[22] На пример. Европската унија сега бара посебен симбол за новоодобрени активни супстанци и за биолошки производи, вклучувајќи и биолошки слични производи одобрени по 1 јануари 2011 година кој треба да биде наведен на пакувањето. За повеќе детали, видете Фармацевтски производи на ЕУ: нов симбол за идентификување лекови со дополнителен мониторинг, Европска комисија, 19 април 2013 година [online]. http://europa.eu/rapid/press-release_IP-13-199_en.htm?locale=en

5 Улоги и одговорности на учесниците во системот

Глобалната разновидност во организизацијата на системите за јавно здравје значи дека многу земји имаат недостиг од неопходни установи, експертиза и ресурси за PV.[23] Примарната здравствена заштита можеби не се спроведува преку медицински обучен персонал, туку преку обучени немедицински работници кои немаат целосно разбирање за несаканите реакции. Недостигот од ресурси може да доведе до недоволно развиени системи за медицинска контрола, и недостиг од лабораториски услови кои помагаат во дијагностицирање на НРЛ. Можеби постојат програми за јавно здравје или програми за поддршка на пациенти базирани на директно администрирање на лекови, кои се или директно контролирани од земјата или се наоѓаат под лидерство на некоја меѓународна организација, како на пример WHO или UNICEF. Во такви програми, пациентите ретко имаат директен контакт со лекар, бидејќи ресурсите вообичаено се фокусирани на воспоставување на програмата.

Кога паралелно постојат и PV системи и програми за јавно здравје, ова може да доведе до дуплирање на напорите и недостиг од усогласување во терминологијата, собирањето податоци и проценката на последична поврзаност. Во зависност од земјата, националните системи за PV може да се централизирани или децентрализирани и да функционираат на различни нивоа (регионално, државно или локално). Без разлика на тоа каква е структурата, важно е да се осигура добра координација, донесување на релевантна експертиза и интегрирање на активноста на PV во различните вертикални структури (програми за јавно здравје специфични за одредена болест или други системи) во земјата или во регионот.

Слика 4: Клучни учесници

За ефикасна PV, потребни се глобални стандарди и насоки, како и слободна размена на информации во однос на НРЛ на локално, регионално и глобално ниво. Таквата размена е олеснета со стандардизација на минимални критериуми за несакана реакција, а во овие напори предничеше програмата за меѓународен мониторинг на лекови на WHO на центарот за мониторинг Упсала. Целта е ова дополнително да се развиеи да се обезбедат следни насоки и упатства во
однос на биотерапевтските лекови. Дури и најдобро поставен систем за PV е без значаен придонес на сите носители на активности (регулаторни тела, носители на одобренија, здравстени работници, пациенти и даватели на нега и пошироката јавност) (види *Фигура 4*) без да се обезбедат информации за лекот и неговото влијание врз безбедноста на пациентот. Одговорноста на секој носител во циклусот за менаџирање на ризик е посочена подолу, со посебен фокус на биотерапевтиците.

[23] WHO. Безбедност на лекови во програми за јавно здравје, Фармаковигиланца, основна алатка .

Носители на одобрението за ставање на лек во промет (МАН)

Носителите на одобрението за ставање на лек во промет се „сопственици" на медицинскиот производ и како такви, тие се примарно одговорни да осигураат дека се исполнети целите за PV и дека може да бидат преземени соодветни активности кога за тоа ќе има потреба. Во многу земји, оваа одговорност е утврдена во закон. Во однос на биотерапевтиците, носителот на одобрението за ставање на лек во промет треба да обезбеди податоци за клиничка имунологија и аналитичка поддршка на здравствените работници и пациентите и да им помогне во идентификување и менаџирање на НРЛ.

МАН

Носителите на одобрение за ставање на лек во промет вообичаено преку квалификувано лице за PV се одговорни за:

- постојано следење на податоци од PV и научна евалуација на сите информации за ризик од медицинскиот производ.
- поднесување на точни и верификувачки податоци за НРЛ до надлежниот орган.
- ефективна комуникација со надлежниот орган за секоја информација која може да влијае на рамнотежата корист/ризик од производот.
- ажурирање на информациите за производот од аспект на внесување на сето научно знаење и пренесување на сите релевантни безбедносни информации за здравствени работници и за пациентите.

Регулаторни тела

Регулаторните тела имаат двојна улога во активностите на PV. Од една страна, тие го надгледуваат придржувањето на апликантите кон нивните PV активности (пр. преку стимулирање на пријавување на НРЛ или преку воспоставување бази на податоци кои ќе овозможат групирање на податоци заради олеснување на анализата). Тие исто така може да играат улога и во проактивните безбедносни ревизии и собирање податоци што може да се врши за мониторинг на групирани настани, поврзани според специфична инвестиција или иницијатива на здравствена нега. Примери за тоа се очигледни во програмите за здравствена нега иницирани од WHO и други невладини и добротворни организации.[24]

За биотерапевтиците, регулаторните тела треба да обезбедат совети и поддршка за здравствените работници и за пациентите за да им помогнат да ги идентификуваат и пријават НРЛ, особено советувајќи за потребата од специфични идентфикувачи на производ, вклучувајќи ги и сериските броеви. Во однос на промените во процесот на производство за биотерапевтските производи, регулаторите треба одблиску да ги проценуваат овие промени од аспект на нивното влијание врз безбедноста и ефикасноста, како и да ги набљудуваат резултатите. Имајќи предвид дека замена на еден биотерапевтски лек со друг за време на терапија на пациент, бара внимателно испитување на индивидуалните околности на пациентот, регулаторните и здравствените власти треба да ги поттикнуваат здравствените работници внимателно да ја набљудуваат и документираат замената за да осигураат и соодветно следење. Воедно, треба да се обезбедат упатства во однос на заменливоста меѓу производите, вклучувајќи и меѓу биолошки сличните лекови и нивните референтни производи за да се осигура дека овие производи не се користат наизменично без доказ што секако би влијаело врз безбедноста или ефикасноста на пациентот.

Ефикасен и директен начин за обезбедување на есенцијални информации за здравствените работници е да се вклучат информации и упатства за означување на производот. Што е уште поважно, заеднички методи на комуникација и обрасци би можеле да олеснат ефективно евидентирање и пријавување на несакани реакции и проактивно менаџирање на ризик.

Регулаторни тела

Регулаторните тела ќе организираат инспекции за PV за да се осигураат дека:

- Носителите на одобрението за ставање на лек во промет има воспоставено се што е неопходно за исполнување на барањата за PV.
- ќе се идентификува и реши секое непочитување, а кога е неопходно, ќе се преземаат и мерки за непочитување.

[24] За дополнителни детали за следење на слични настани и пример за тоа, ве молиме видете: http://www.who.int/hiv/topics/pharmacovigilance/4_pharmacovigilance_cem.pdf

Здравствени работници

Системите за спонтано пријавување се највообичаен механизам со кој се реализира пријавувањето, а овие системи значително се потпираат на директни придонеси од страна на сите носители на активности вклучени во препишувањето, издавањето и користењето на лекот. Ова вклучува лекари, фармацевти или други здравствени работници. Нивната улога е да се осигураат дека пациентот е доволно информиран и мотивиран да го пријави секој несакан ефект кој можеби ќе го доживее. Тие исто така имаат круцијална улога за осигурување на следење на пријавата на препишаниот производ, осигурувајќи се дека сите неопходни информации за препишаниот и издаден производ се вклучени во досието на пациентот до кое може да се пристапи во случај на пријавен НРЛ. За биотерапевтските производи, овие улоги и одговорности се исти, но сепак потребна е дополнителна едукација и инволвираност кои би помогнале во подготвувањето на сите носители на активности да ги идентификуваат и да ги менаџираат пријавените НРЛ.

Пациенти и тие што се грижат за нив

Пациентите, примарно имаат одговорност да го почитуваат распоредот на лекување и препораките наведени во упатството и да бидат свесни за поважните ризици. Иако голем дел од фокусот за известување за НРЛ е насочен кон регулаторните органи, производителите одговорни за лековите, самите, но и здравствениот работник кој ја пријавува НРЛ, PV системите се отвораат кон подиректен придонес од самите пациенти, како и од други репрезентативни органи. Доброто разбирање на потенцијалната корист и ризикот на одредени лекови од страна на пациентите, веројатно ќе има позитивен ефект на пријавувањето на НРЛ, а ќе придонесе и кон почитување на предложените активности за намалување на ризик (види Табела 1).

Достапност на сериски броеви за пријавени биофармацевтски производи поделени според тип на пријавувач

Тип на пријавувач	FAERS (*n*=487,065)		EV (*n*=356,293)	
	Вк.бр. лекови[a]	Лекови со сериски бр. [*n*(%)]	Вк.бр. лекови	Лекови со сериски бр. [*n*(%)]
Лекар	112,770	15,026 (13.3)	94,928	6,667 (7.0)
Фармацевт	12,971	2,984 (23.0)	9,999	1,896 (19.0)
Други здравствени професионалци	64,235	9,087 (14.1)	46,765	5,366 (11.5)
Корисник	198,282	76,006 (36.3)	117,411	47,800 (40.7)
Адвокат	1,489	10 (0.7)	1,242	5 (0.4)

[a] Вкупно 97,318 биофармацевтски производи во FAERS и 85,948 во EV, типот на пријавувач не е единствен, ниту недостапен. EudraVigilance, FAERS FDA Систем за пријавување на здравствени професионалци

Табела 1: Достапност на сериски броеви за пријавени суспектни биофармацевтски производи, поделени според тип на пријавувач [25]

Клучни принципи

• Иако клиничкиот ефект на одредени производи можеби е сличен, здравствените професоналци треба да бидат едуцирани од аспект на неопходноста за користење на специфични имиња при препишување на биотерапевтски лекови. Ваквата пракса ќе помогне за задржување на улогата на лекарот за утврдување на специфична терапија за пациентот и ќе обезбеди јасност за фармацевтот за лекот кој што е препишан.

• Забуна во однос на планираниот избор на терапија на лекарот може да доведе до автоматска замена и неточно припишување на НРЛ, бидејќи самиот лекар можеби не знае точно кој лек го примил пациентот.

• Во моментов не постои научна основа за да се заклучи дека е потребна поголема или помала ригорозност во собирање податоци за PV за биолошки слични производи наспроти оригинаторните производи. Осигурувањето сите производители на биолошки слични производи да ги почитуваат глобалните стандарди за производство и PV (WHO, ICH, CIOMS) ќе обезбеди заштита на пациентот и ќе го задржи квалитетот на постоечката PV пракса. Затоа секој носител на одобрение за ставање на лек во промет од секој утврден систем на PV треба да обезбеди сеопфтано следење на производот.[26]

[25] Vermeer, N., et al. (2013). "Следење на биофармацевтски производи за систем на спонтано пријавување: напречна студија за FDA Систем за пријавување на контраиндикации (FAERS) и Бази на податоци за Еудра вигиланца, безбедност на лекови 36(8):617-625

[26] WHO http://www.who.int/biologicals/en/; International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use http://www.ich.org/; Council for International Organizations of

6 Глобална детекција на сигнали

Глобалните фармацевтски компании имаат за цел да ги направат достапни своите производи за пациентите низ целиот свет. Во основа ова значи дека НРЛ ќе се пријавуваат од многу земји низ целиот свет. Покрај тоа, НРЛ може да се пријавуваат и од страна на здравствени работници, регулаторни органи, пациенти или секој оној кој ќе стане инфомиран за одреден негативен ефект на одреден лек. За да се овозможи точно и навремено пријавување и анализа на оваа огромна разновидност на податоци, фармацевтските компании воспоставиле обемни системи за PV. Шематски преглед на процесот на реализирање на НРЛ почнувајќи од пријавувачот и завршувајќи со нејзино вклучување во база на податоци е прикажан на *Слика 3.*

Дефинирани се минимални критериуми за информации кои треба да бидат достапни за да се подготви оправдан извештај за одреден случај. Недостиг на некои од овие елементи, ќе значи дека случајот е нецелосен. Носителот на одобрение за ставање на лек во промет е тој што е одговорен да ги направи сите возможни чекори за собирање на податоците кои недостасуваат. Сепак, во пракса, стапката на успешност за тие проследни проверки е мала, а при тоа во предвид мора да се земе и почитувањето на приватноста.

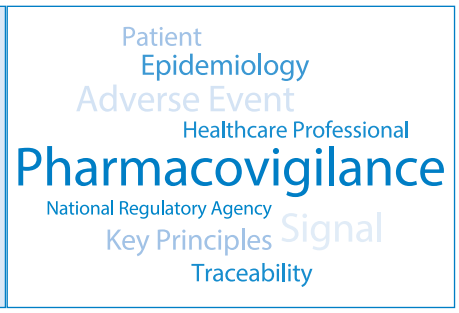
4 есенцијални елементи за НРЛ:

(1) Пријавувач што може да се идентификува

(2) Пациент што може да се идентификува

(3) Несакана реакција

(4) Суспектен лек



И носителот на одобрение за ставање на лек во промет и националната регулаторна агенција имаат задача да собираат доволно информации за да се осигураат дека извештаите се автентични, прецизни, колку што е можно поцелосни и да не се преклопуваат. Понатаму, големиот број на НРЛ за лекови со негативи реакции се покажа дека ја зголемува способноста за детектирање на бебзедносни сигнали.[27] Од таа перспектива, корисно е да се споделуваат и разменуваат информации за извештаи за несакани реакции. Глобалните стандарди за основни елементи во процесот на пријавување, како и дефинициите за тоа би ја олеснило употребата на глобалните бази на податоци за средување и пребарување на податоци, како и за тестирање на хипотези откако сигналот ќе се детектира. Таквите стандарди, особено во однос на 4 есенцијални елементи, може исто така да го олеснат и елиминирањето на дупликати (на основа на пријавувач и пациент кои може да се идентификуваат) и избегнување на погрешно класифицирање (пр. поради скратување на името на специфичниот производ кога пријавеното име недвосмислено не го идентификува индивидуалниот производ). На кратко кажано, доследните глобални процеси и користењето на добро дефинирани стандарди ќе го зголемат квалитетот на податоците.

[27] Hammon IW, Gibbs TG, Seifert HA, Rich DS. Обем и моќ на базите на податоци да детектираат безбедносни сигнали во фармаковигиланцата: Expert Opin Drug Saf 2007;6:713-21.

Резиме

Биотерапевтските лекови, вклучувајќи ги и биолошки сличните лекови, донесоа значителна корист за пациентите низ целиот свет. Новите биотерапевтски лекови и други алтернативи за снабдување, ќе имаат уште поголема корист за пациентите и за системите за здравствена заштита. Меѓутоа, со оглед на комплексноста на биотерапевтските лекови и нивниот уникатен процес на производство, потребен е цврст систем за PV за да се осигура дека вредностите ќе бидат задржани, а безбедноста на пациентот и натаму ќе остане во центарот на нашите напори.

Ефективна PV за биотерапевтици, особено од аспект на фактот дека се појавуваат се повеќе извори на биотерапевтици на глобално ниво, наложува воспоставување на следење на ниво на производ. Нешто од ова ќе биде овозможено со остварениот напредок во несопственичката идентификација. Меѓутоа, голем дел од овие напори зависат од ефективноста на системите за PV и од практиката за безбедносно пријавување, не само од регулаторите и од производителите, туку критично важно и од здравствените работници, пациентиете и поширокатa јавност.

Генерално, земјите имаат воспоставено некаква форма на PV системи, а тие се развиваат во контекст на поставеноста на здравствената нега и потребите на релевантната земја. Сепак, PV претставува глобален напор, и ја поддржуваме WHO во нејзините напори да им помогне на земјите дополнително да ги развијат своите системи за PV, како и практиките за постигнување на заеднички стандард и поттикнување на глобално безбедносно пријавување и анализа во полза на сите пациенти.

Карактеристики на робустни PV

- лесни за употреба
  (формулари за пријавување, процедури за поднесување и собирање извештаи)
- овозможува пријавување од страна на пациенти и здравствени работници
- добро структуиран за олеснување на анализи
- стандардизирање на процедури и дефиниции
  (пр. каков настан треба да се пријави, проследување и процесирање на извештаи)
- овозможува анализа на ниво на класа на производ (пр. епоетин) и на ниво на индивидуален производ (од страна на производител или носител на одобрение)
- процедури за анализа на акумулирани информации
- добра комуникациска пракса
- обука

Соработката е решение

Потребна е поголема инволвираност и поддршка за практика за PV за да им се даде овластување на сите чинители да помогнат во доставувањето на глобално безбедносно пријавување. Во многу земји постојат добри пракси, но во многи случаи, пациентите, здравствените работници и другите учесници не ја разбираат улогата која истите ја имаат или чувствуваат загриженост дека нема да бидат примени од органите доколку го покренат прашањето за безбедноста. EMA ја препознава оваа значајна мерка и наскоро ќе ја објави во својата прва публикација „Модул за добра пракса за вигиланца“ (XI) за јавното учество во PV. Ова е тренд кој е потребно да стане глобален, доколку сакаме да гарантираме дека ефективните PV системи кои ги воспоставуваме ќе дадат значителен придонес на безбедносните информации кои ги обезбедуваат сите учесници - нашите значајни партнери за PV.

Речник

Несакана реакција (на лекови) (НРЛ): Одговор кој е штетен и ненамерен и кој се појавува при користење на вообичаени дози кај луѓето за профилакса, дијагноза или терапија на болест или за модификација на физиолошка функција. (WHO,1972).

НРЛ, наспроти несакан настан, се карактеризира со сомнеж за каузална поврзаност меѓу лекот и настанот, односно за која што е оценето дека е најмалку можно да е поврзана со терапијата од страна на здравственоиот работник кој ја пријавува несаканата реакција или кој ја ревидира пријавата за несакана реакција.[28]

Несакан настан (НН): Секоја несакана медицинска појава која може да се случи за време на терапија со фармацевтски производ која не мора да има каузална поврзаност со самиот третман.[29]

Биотерапевтски лекови: Лекови чии што активни состојки се или потекнуваат од протеини (како на пример хормон на раст, инсулин, антитела) и други супстанции произведени од живи организми (како клетки, вируси и бактерии). Тие се поголеми и повеќе комплексни од хемиски синтетизираните лекови, и нивните карактеристики и својства типично зависат од самиот процес на производство.[30]

Супстанца на лекот: Активна состојка која има за цел обезбедување на фармаколошка активност или друг директен ефект во дијагноза, лекување, ублажување, третирање или спречување на болест или за да влијае на структура или некоја функција на човечкото тело, не вклучува полупроизводи користени во синтезата на таквата состојка (21 CFR 314.3(b)).Терминот супстанца на лекот може исто така да се користи за именување на физичка мешавина на две или повеќе супстанци кои се користат за производство на лекови со фиксна комбинација.[31]

Анализа на несразмерност: Проверка во базите на податоци на Безбедносен извештај за индивидуален случај (ICSR) за стапки на пријавување кои се повисоки од очекуваното. За парови на лек –НРЛ, вообичаени мерки на несразмерност се Сооднос на пропорционално пријавување (PRR), Сооднос на веројатност на пријавување, Информациска компонента (IC),и Емпириско геометриско средство на Бајес (EBGM). Постојат мерки за несразмерност и за тројките лек-лек-НРЛ, како што е на пример Омега (Ω).[32]

Епидемиологија: Наука која се занимава со проучување на фактори кои ја утврдуваат и влијаат на фреквенција и дистрибуција на болест, повреда и други настани поврзани со здравјето и нивното влијние врз дефинирана хумана популација заради воспоставување на програми за спречување и контрола на нивниот развој и распространетост.[33]

Имуногеност: Способност на супстанца да предизвика несакна или неочекувана имуна реакција или одговор.[34]

Имун систем: Систем кој го заштитува телото од надворешни супстанци и патогени, вклучувајќи вируси и бактерии.[35]

Носител на одобрение за ставање на лек во промет (МАН): Лицето или компанијата на чие име е издадено одобрението за ставање на лек во промет. Оваа страна е одговорна за сите аспекти на производот, вклучувајќи и квалитет и почитување на условите наведени во одобрението за за ставање на лек во промет. Носителот на одобрението мора да биде обврзан на законодавството во земјата која го издала одобрението, што вообичаено значи и физички да биде присутен во земјата.[36]

Национална регулаторна агенција (НРА): Јавен орган или владина агенција одговорни за извршување на автономна власт во одреден дел на човечка активност во својство на регулатор или супервизор.[37]

Оригинаторен производ: Лек кој е лиценциран од страна на националните регулаторни власти врз основа на комплетно досие за регистрација, односно одобена индикација (и) за употреба кои се доделени на основа на комплетни податоци за квалитетот, ефикасноста и безбедноста.[38]

Фармакодинамика: претставува истражување на дејството на медицинскиот производ врз телото.[39]

Фармакоепидемиологија: проучување на употребата и ефектите на лековите кај големи популации.[40]

Фармаковигиланца (PV): Наука и активности кои се однесуваат на откривање, проценка, разбирање и превенција од несакани реакции или било каков друг проблем споврзан со лекот.[41]

Сигнал: Пријавени информации за можна каузална поврзаност помеѓу несаканиот настан и лекот кои до тогаш не биле познати или не биле целосно документирани. Вообичаенопотребно е повеќе од едно пријавување за да се креира сигнал, во зависност од сериозноста на настанот и од квалитетот на информацијата. Објавувањето на сигналот вообичаено упатува на потреба од ревизија или акција.[42]

Сличен биотерапевтски производ или биолошки сличен лек: Биотерапевтски производ кој е сличен во однос на квалитетот, безбедноста и ефикасноста на веќе лиценциран референтен биотерапевтскиот производ. Забелешка: WHO го преферира поимот Сличен биотерапевтски производ. [43]

[28] Мониторинг центар Упсала (2013) Речник на термини користени во Фармаковигиланца, Мониторинг центар Упсала, 29 септември 2014 [online]. http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf

[29] Idem.

[30] WHO (2009)) Упатства за евалуација на сличи биотерапевтски производи (SBP).

Светска здравствена организација, 29 септември 2014 [online]. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1

[31] FDA (2010) Упатства за индустријата – Информации за хемија на супстанца на лек, производство и контрола. Американска администрација за храна и лекови, 12 декември 2014 [online] http://www.fda.gov/downloads/animalveterinary/guidancecomplianceenforcement/guidanceforindustry/ucm052498.pdf

[32] Мониторинг центар Упсала, (2013) Речник на термини користени во фармаковигиланца, Мониторинг центар Упсала, 5 јануари 2015 [online]. http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf

[33] Idem.

[34] WHO (2009) Упатства за евалуација на сличи биотерапевтски производи (SBP). Светска здравствена организација, 29 септември 2014 [online]. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1

[35] WHO (2004) Здравствaена академија за избегнување туберкулоза – програма за самоучење за туберкулоза, Светска здравствена организација,16 јануари, 2015 [online]. http://www.who.int/healthacademy/WHO_TB.pdf?ua=1

[36] WHO (1998) Маркетиншка авторизација на на фармацевтски производи со посебен осврт на повеќе-изворните (генерички) производи: Прирачник за регулаторните органи за лекови – Регулаторна поддршка, серија бр.005. Светска здравствена организација, 23 февруари, 2015 [online]. http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2273e/10.html

[37] FDA (2015) Речник на поими.Управа за храна и лекови на САД, 5 јануари, 201 [online]. http://www.fda.gov/forpatients/clinicaltrials/ucm410359.htm

[38] WHO (2009) Насоки за евалуација на слични био-терапевтски производи (SBPs). Светска здравствена организација, 29 септември 2014 [online]. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1

[39] EMA (2010) ЕУ Регистар на клинички студии. Европска медицинска агенција, 6 јануари, 2015 [online]. https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/EU_Clinical_Trials_Register_Glossary.pdf

[40] Мониторинг центар на Упсала (2013) Речник на поими кои се користат во фармаколошката вигилианца. 5 јануари 2015 [online]. http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf

[41] WHO (2014) Основни медицински и здравствени производи: Фармаколошка вигилианца. Светска здравствена организација, 3 февруари 2014 [online]. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/

[42] Мониторинг центар на Упсала (2013) Речник на поими кои се користат во фармаколошката вигилианца. 29 септември 2014 [online]. http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf

[43] WHO (2009)) Насоки за евалуација на слични био-терапевтски производи (SBPs). Светска здравствена организација 29 септември 2014 [online]. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf?ua=1

За IFPMA:

IFPMA ги застапува фармацевтските компании и асоцијации насочени кон истражувачка дејност ширум светот. Фармацевската индустрија која насочена кон истражување брои два милиони вработени, кои испитуваат, развиваат и обезбедуваат лекови и вакцини кои го подобруваат животот на пациентите ширум светот.

Со седиште во Женева, IFPMA има официјални релации со Обединените Нации и придонесува експертизата од индустријата да помогне на глобалното здравствено општество да пронајде решенија кои го подобруваат глобалното здравје.

Фотографија

Насловна: Crucell
Страна 1: Eisai
Страна 3: Lundbeck
Страна 7: Novartis
Страна 12: GlaxoSmithKline

© IFPMA 2015

Меѓународна федерација на фармацевтски производители и здруженија

Chemin Des Mines 9
P.O. Box 195
1211 Женева 20
Швајцарија

Тел: +41 22 338 32 00
Факс: +41 22 338 32 99

www.ifpma.org

IFPMA