

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES**СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА
НА ИНОВАТИВНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ МЕЖДУ ЕМА И FDA
С ФОКУС ВЪРХУ ПРОСЛЕДЯВАНЕТО НА БЕЗОПАСНОСТТА***Инес Хабаба-Иванова, Антонио Иванов, Виолета Гетова-Коларова, Илко Гетов**Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София***COMPARATIVE ANALYSIS OF INNOVATIVE MEDICINAL PRODUCTS'
MARKETING AUTHORIZATIONS BETWEEN EMA AND FDA
WITH FOCUS ON PHARMACOVIGILANCE***Ines Hababa-Ivanova, Antonio Ivanov, Violeta Getova-Kolarova, Ilko Getov**Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia***РЕЗЮМЕ**

Лекарствената безопасност представлява един от елементите при оценка на разрешение за употреба, като продължава да бъде обект на проследяване през целия жизнен цикъл на лекарствения продукт. Настоящият труд представя сравнителен анализ на разрешенията за употреба на иновативни продукти, издадени от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) и Американската агенция по храните и лекарствата (FDA), с акцент върху терапевтичните показания и фармакологичната бдителност. Проучени са 15 лекарствени продукта, одобрени и от двете агенции през 2024 г., като са разгледани приликите и разликите в одобрените показания, профилът на безопасност и мерките за минимизиране на риска, включително Планове за управление на риска (ПУР) и Стратегии за оценка и намаляване на риска (REMS). Анализът показва висока степен на хармонизация, но също така и различия в класификацията на рисковете, използването на дигитални инструменти и регулаторните изисквания към документацията. Резултатите подчертават необходимостта от продължаваща хармонизация и прилагане на добри практики в областта на лекарствената безопасност за оптимално осигуряване здравето на пациентите.

Ключови думи: лекарствена безопасност, терапевтични показания, План за управление на риска, Стратегии за оценка и намаляване на риска

ABSTRACT

Pharmacovigilance is one of the elements assessed during the procedure of granting marketing authorization and continues to be monitored throughout the entire life cycle of a medicinal product. The present work provides a comparative analysis of innovative medicinal product marketing authorizations granted by the European Medicines Agency (EMA) and the US Food and Drug Administration (FDA), focusing on therapeutic indications and pharmacovigilance requirements. The study examines 15 medicinal products jointly approved by both agencies in 2024, exploring similarities and differences in authorized indications, safety profiles, and risk minimization measures, including risk management plans (RMPs) and risk evaluation and mitigation strategies (REMS). The analysis reveals a high degree of harmonization, but also differences in risk classification, the application of digital tools, and the regulatory documentation requirements. The findings underline the need for ongoing harmonization and the adoption of best practices in pharmacovigilance to support optimal patient safety outcomes.

Keywords: pharmacovigilance, therapeutic indications, risk management plan, risk evaluation and mitigation strategies



ВЪВЕДЕНИЕ

Лекарствената безопасност, част от трите основни параметъра, оценявани при издаването на разрешение за употреба (ПУ), спомага за откриването, оценката, разбирането и превенцията на нежеланите събития и други лекарство-свързани проблеми. Поради важността си и заедно с ефикасността двете характеристики се проверяват на различни нива по време на процеса по лекарствено разработване - от лабораторните, предклинични експерименти до мащабните клинични изпитвания с хиляди участници (1). Процесът на одобряване на лекарствени продукти във всяка държава изисква намиране на баланс между различни и често противоречиви обществени цели. Поради това регулаторните органи обикновено се стремят да съчетаят изискванията за безопасност с необходимостта от навременен достъп до терапии (2). С цел предоставяне на пациентите на качествени, ефикасни и безопасни лекарствени продукти регулаторните агенции оценяват данните от всички тези стъпки, гарантирайки положително съотношение полза-риск (3).

Поради нуждата от разграничаване на пряката свързаност на едно събитие с приема на лекарствен продукт се наблюдава дефинирането на два различни регулаторни термина. Нежелано събитие (НС, adverse event - АЕ) се наблюдава при пациент с настъпването на неблагоприятно медицинско проявление след прием на лекарствен продукт, при което не е задължително да се наблюдава причинно-следствена връзка между тях. От друга страна, при нежеланата лекарствена реакция (НЛР, adverse drug reaction - ADR) между нежелания ефект и приема на лекарство се открива поне разумна възможност за причинна връзка. За целите на цялостната програма по разработване на ЛП е възможно един възложител да определи специфични нежелани събития от особен интерес (adverse events of special interest - AESI). Те представляват научен и медицински проблем и предполагат продължаващо проследяване и бързо комуникиране с цел да бъдат характеризирани (4-6).

С цел проследяване на нежеланите ефекти, тяхната честота и тежест, фармацевтичните компании разработват различни планове и стратегии. На територията на Европейския съюз (ЕС) това е Планът за управление на риска - ПУР (Risk Management Plan - RMP), който включва в себе си информация за (7):

- Профила за безопасност на лекарствения продукт;

- Начина, по който рисковете, свързани с лечението с лекарствения продукт, ще бъдат предотвратени или минимизирани;

- Планове за проучвания или други дейности, чрез които да се натрупа повече информация за безопасността и ефикасността на лекарствения продукт;

- Оценка на ефективността на риск-минимизиращите мерки.

В ЕС компаниите трябва да представят ПУР на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) при подаване на заявление за разрешение за употреба. За лекарствата, които нямат ПУР, такъв може да се изисква при всяко заявление, включващо значителна промяна в разрешението за употреба.

На територията на САЩ от Агенцията за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Administration или съкратено FDA) се залагат няколко механизма за управление на риска и осигуряване на общественото здраве. Един от тях е познат под наименованието „Стратегии за оценка и намаляване на риска“ (Risk Evaluation and Mitigation Strategies, или REMS). За разлика от ЕМА, FDA може да изисква REMS за определени лекарства със сериозни съображения за безопасност, за да гарантира, че ползите от лекарството надхвърлят рисковете. REMS са предназначени да засилят поведението и действията при употреба на лекарства, които подпомагат безопасната употреба на това лекарство. Чрез прилагането на Risk assessment and risk mitigation Review(s) FDA прави оценка за необходимостта от REMS (8).

Друг механизъм за идентифициране и свеждане на рискове до минимум е т.нар. План за лекарствена безопасност (Pharmacovigilance Plan), който е елемент от Плана за управление на риска. Макар наименованието да съвпада за двете регулаторни агенции на ЕС и САЩ, по своята същност двата документа имат различни нюанси в целите, които обслужват.

Раздел 506C(j) към Федералния закон за храни, лекарства и козметика (FD&C Act) описва изискването всеки производител да разработи, поддържа и прилага ПУР, който идентифицира и оценява рисковете за снабдяване на лекарствени продукти, отпускани по лекарско предписание, които са:

- животоспасяващи;

- животоподдържащи;

- предназначени за употреба при профилактика или лечение на инвалидизиращо заболяване или състояние, включително всяко такова лекарство, използвано при спешна медицинска помощ или по време на операция, или всяко такова лекарство, което е от решаващо значение за общественото здраве по време на извънредна ситуация (9).

Проследяването на безопасността от двете водещи

световни регулаторни агенции е ключово поле за анализ и откриване на прилики, разлики, извличане на добри практики и идентифициране на поле с потенциал за надграждане не само от регулаторна, но и от практическа гледна точка за медицинските специалисти в помощ на всекидневната им дейност.

ЦЕЛ

Проучването има за цел установяване на приликите и разликите в издадените разрешения за употреба на лекарствени продукти от ЕМА и FDA с фокус върху терапевтичните показания и лекарствената безопасност. Допълнителен акцент на анализа е поставен върху ПУР/REMS като основни механизми на фармакологична бдителност с цел проследяване специфичните регулаторни механизми за поддържане на позитивно съотношение полза-риск.

МЕТОДОЛОГИЯ

Табл. 1. Списък на разрешените от ЕМА и FDA иновативни ЛП за 2024 г.

Име на ЛП (ЕМА/FDA)	INN	Име на ЛП (ЕМА/FDA)	INN	Име на ЛП (ЕМА/FDA)	INN
Alhemo	concizumab	Iqirvo	elaflibanor	Piasky	crovalimab-akkz
Beyontra/ Attruby	acoramidis	Jeraygo/ Tryvio	aprocitentan	Rytelo	imetelstat
Beqvez	fidanacogene elaparovvec	Lazcluze	lazertinib	Voydeya	danicopan
Exblifep	cefepime / enmetazobactam	mResvia	respiratory Syncytial Virus Vaccine	Vyloy	zolbetuximab-clzb
Hympavzi	marstacimab	Nemluvio	nemolizumab-ilto	Winrevair	sotatercept-csrk

Проведен е анализ на съдържанието на публикуваните първи Европейски публични оценъчни доклади (EPARs) и Пакети за одобрение на лекарства (Drug Approval Package) на разрешените за употреба през 2024 г. иновативни лекарствени продукти общи съответно за ЕМА и FDA. За тази цел като материали са използвани официалните интернет сайтове на двете агенции и годишни доклади за тяхната работа. Информацията е систематизирана в следните ключови категории:

- Търговско име на лекарствения продукт;
- Международно непатентно наименование (INN);
- Терапевтични показания;
- Съображения за безопасност;

• ПУР / REMS.

След това получените данни са подложени на съпоставителен и критичен анализ, като в допълнение е направена оценка на хармонизацията между двата регулаторни органа по отношение на оценката на лекарствената безопасност при процедурата за получаване на първо разрешение за употреба. Анализът включва и преглед кои от разрешените лекарства са с одобрени цени от Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (НСЦРЛП) на Република България, ако има такива, да се установи те как ще бъдат заплащани - от НЗОК или са на свободен кешов пазар.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

При изследването на доклада Human medicines for 2024 на ЕМА (114 нови ЛП, 46 от които с нова активна съставка) и интернет страниците на FDA за 2024 г. Biological Approvals (18 биологични терапии и продукти) и Novel Drug Approvals for 2024 (50 ЛП с нова активна съставка) са идентифицирани 15 общи иновативни ЛП (табл. 1).

Анализът показва високо ниво на съответствие между двете регулаторни агенции - ЕМА и FDA. По отношение на търговските имена два лекарствени продукта са регистрирани по различен начин: Beyontra и Jeraygo в ЕС под съответните имена Attruby и Tryvio в САЩ. Наблюдава се и припокриване на одобрените показания за употреба на лекарствените продукти. Изключение правят Exblifep, Jeraygo/Tryvio, Lazcluze, Nemluvio, Piasky, Rytelo, Voydeya, Vyloy, Winrevair. Открояващ се пример е Exblifep, за който показанията за употреба в ЕС са по-широки спрямо тези одобрени от FDA. ЕМА препоръчва употребата му при възрастни за лечение на усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), пневмония придобита в болнични условия, включително свързана с апа-

ратна вентилация, лечение на пациенти с бактериемия, която се появява във връзка с някоя от изброените по-горе инфекции, и инфекции, дължащи се на аеробни грам-отрицателни организми при възрастни с ограничени възможности за лечение. В САЩ одобрената индикация е усложнени инфекции на пикочните пътища, вкл. пиелонефрит.

От друга страна, при лекарствата Lazcluze и Vyloу разликата в описанието на одобрените показания идва от добавеното изискване при американския регулатор състоянието да бъде потвърдено чрез изследване, одобрено от FDA.

Представител на друга категория разлики в ЕМА/FDA индикациите е Piasky, където освен по-подробно показание в полза на ЕМА се наблюдава различна възраст, посочена като начална за лечение на таргетните групи пациенти. За ЕМА одобрената индикация включва възрастни и педиатрични пациенти на възраст 12 или повече години с тегло 40 кг и повече при пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ):

- При пациенти с хемолiza с клиничен(ни) симптом(и), показателен(ни) за висока активност на заболяването;
- При пациенти, които са клинично стабилни след лечение с инхибитор на компонента на комплекта 5 (C5) най-малко през последните 6 месеца. За САЩ Piasky бива одобрен за лечение на възрастни и педиатрични пациенти на 13 и повече години с ПНХ и телесно тегло най-малко 40 кг.

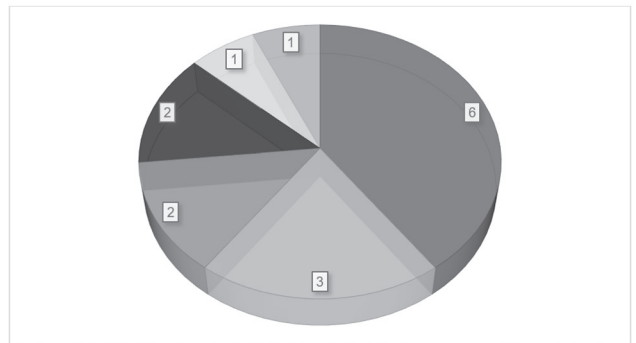
В труда си Kashoki и колеги правят сравнение на решенията на ЕМА и FDA за заявления за РУ за периода 2014–2016 г., където изтъкват като една от основните причини за различията в РУ и одобрените показания заключенията на агенциите относно ефикасността при прегледа на едни и същи или различни клинични данни, предоставени в подкрепа на заявлението (10).

Анализът показва и високо ниво на сходство в оценката на профила на безопасност и риск-минимизиращите мерки. Най-голямо разминаване се наблюдава при лекарствения продукт Нуправзи, където ЕМА откроява като свързани рискове COVID-19 главоболие, контузия и хипертония, а FDA - тромбоемболични събития, реакции на свръхчувствителност и ембриотоксичност. Освен рутинните планове за управление на риска за 5 от продуктите са препоръчани допълнителни риск-минимизиращи мерки (Alhemo, Beqvez, Jeraygo/Tryvio, Piasky, Voydeya). За Alhemo ЕМА препоръчва разпространение на обучителни материали, предназначени за медицински специалисти и пациенти. В САЩ заявителят

сам предлага разпространението на обучителни материали. Обучителни материали са вписани като мярка от двете агенции също при Jeraygo/Tryvio и Piasky. За Beqvez, за разлика от препоръката на ЕМА за обучителни материали, FDA прилага само рутинните дейности по проследяване на безопасност. При Voydeya се наблюдава обратното - FDA вписва в REMS обучителни материали за намаляване на риска от сериозни инфекции, докато ЕМА оценява, че рутинните риск-минимизиращи дейности са достатъчни за управление на съображенията за безопасност.

При всички продукти с разработен REMS е включен продуктов уебсайт като мярка за минимизиране на риска. Прегледът на тези уебсайтове обаче установи, че те не са приложими за територията на ЕС/ЕИП. Това показва повишено ниво на използване на дигитализацията в сферата на фармаковиджилънс от страна на FDA. За разлика от FDA, ЕМА като наднационален лекарствен регулатор предоставя по-голяма гъвкавост за прилагане на РММ в различните държави. В своето проучване Smith и колеги определят уебсайтовете като важен елемент за проследяване на безопасността поради възможността за достъпване по всяко време на основни ресурси за минимизиране на риска. Екипът посочва също и че макар да са добре организирани и лесни за работа, предоставят ограничена функционалност с нужда от включване на елементи за пациентско ангажиране и мотивиране на поведение с внимание към лекарствената безопасност (11).

За единствената ваксина, mResvia, която е в списъка на разрешените продукти от двете агенции, при FDA присъства Pharmacovigilance plan. Като цяло заключенията и на двете регулаторни агенции са за положително съотношение полза/риск за всички продукти.



Фиг. 1. Разпределение по терапевтични области на разрешените от ЕМА и FDA иновативни ЛПП за 2024 г.

При разглеждане на друг аспект от анализа - разпределение по терапевтични области, на фиг. 1 ясно се откроява доминирането на хематологичните ЛП.

Множеството резултати в тази област затвърждават и труда на Gavrilaki, който показва, че хематологията е от лидерите по новоиздадени РУ и през 2023 г. (12). Тази тенденция бива спомогната, от една страна, от развитието на прицелната медицина и генните терапии (пример за това е генната терапия Beqvez (fidanacogene elaparvovec) с индикация лечение на хемофилия). От друга страна, съществуват различни механизми на агенциите за подкрепа на разработване на ЛП за непосредствати медицински нужди, каквато е схемата PRIME на ЕМА, използвана при Beqvez (fidanacogene elaparvovec) и Voydeya (danicopan). Последният представлява първи в класа си орален инхибитор на фактор D, което се явява един от най-съвременните методи за повлияване на патофизиологията на рядкото заболяване пароксизмална нощна хемоглобинурия. Franco и колеги показват, че през първите 5 години от европейската програма PRIME само 25% от всички заявления биват одобрени за участие, като в област хематология се наблюдава най-висок процент (57%) успешни кандидати. Тези данни потвърждават недостига на терапевтични алтернативи и нуждата от разработване на иновативни продукти за хематологични заболявания (13).

Макар да съществуват международни наръчници, в областта на лекарствената безопасност се разработват и местни правила и документи, което може да доведе до понижаване на хармонизацията. Наръчниците за ефикасност E2A - E2F на ИЧН представят препоръчителните практики за фармакологична бдителност преди и след получаване на РУ, както и при обработката на данни за целите на изготвяне на заявлението за кандидатстване пред регулаторните агенции. В наръчника E2E се залага включването на важни идентифицирани рискове (important identified risks), важни потенциални рискове (important potential risks) и важна липсваща информация (important missing information) като част от ПУР. Дефинирането на тези термини се налага поради важността им за съотношението полза-риск, определяне допълнителните действия за проследяване на безопасността и др. Проучването ни показва наличие на тези термини като задължителен елемент в документацията при ЕМА и тяхната липса при FDA за повечето от анализирани лекарства. При американския регулатор се използват по-обща термини като risks и issues, което може да попречи за по-ясна класификация и определяне на тежестта им.

В допълнение ИЧН E2E налага разработването на план за действие само за важните проблеми, свързани с безопасността, със следната структура (14):

- Проблеми, свързани с безопасността;
- Цел на предложените действия;
- Предложени действия;
- Обосновка на предложените действия;
- Проследяване на проблемите, свързани с безопасността, и предложените действия;
- Основни етапи за оценка и докладване.

Налице са също и разлики в разработените добри практики за лекарствена безопасност (good pharmacovigilance practice - GVP) между двете агенции. При ЕМА тази тема е разгърната в 16 модула, засягащи основните процеси за фармакологична бдителност, и 3 глави, насочени към специфични за продукта или населението съображения, като всички документи наброяват 561 страници обем (15). От друга страна, FDA представя практиките си за лекарствената безопасност в три документа с общ обем 78 страници, като при американския регулатор се наблюдава систематизиране на процесите спрямо етапа от жизнения цикъл, в който продуктът се намира:

- Преди получаване на РУ - Premarketing Risk Assessment (Premarketing Guidance) (16);

- Планиране на риск-минимизиращи действия заедно с оценката на съотношението полза-риск при разрешаване за употреба - Development and Use of Risk Minimization Action Plans (RiskMAP Guidance) (17);

- Продължаваща фармакоеписидемиологична оценка след получаване на РУ - Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment (Pharmacovigilance Guidance) (18).

Макар и в двете агенции тези документи да не са законово обвързващи, всеки от европейските модули като структура представлява своеобразно ръководство. Въпреки че се основават на законодателството на ЕС, те отразяват научни и регулаторни подходи, формати и стандарти, договорени на международно равнище. При FDA ясно се обозначава, че описаните препоръки отразяват текущото разбиране на агенцията и усилията за хармонизиране на общоприетите дефиниции. Единствено при Pharmacovigilance Guidance се споменава, че засегнатите теми се позовават на глобалното мислене. Значителната разлика в структурата и обема на разписаните добри практики създава риск от различия в протичането на основните процеси в безопасност-

та и нужда от допълнителна хармонизация. В своя анализ на процеса по разрешаване за употреба на ЕМА и FDA Kashoki и колеги извеждат различията в оценката на данни за безопасност като причина за несъответствията както при първоначалните решения за разрешаване/отказване, така и при одобрени индикации (10).

В последния елемент от анализа с поглед върху реализацията на ЕМА/FDA разрешените лекарства за 2024 г. на територията на Република България към дата 29 май 2025 г. на проведеното търсене на официалната уебстраница на НСЦРЛП не беше открито лекарство с регистрирана цена. EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) излага процесите по ценообразуване и реимбурсиране като една от първопричините за отложен достъп или недостиг на оригинални ЛП (19). Резултатите на настоящото проучване, както и позицията на EFPIA оформят поле за допълнително проучване и обсъждане на навременния достъп до иновативни терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящият сравнителен анализ потвърждава високото ниво на хармонизация между решенията на двете водещи лекарствени агенции ЕМА и FDA. Едновременно с това се откриват и разлики между разрешените индикации, съображенията за безопасност и мерките за намаляване на рисковете. В допълнение към работата на международни организации като ICH ЕМА и FDA разработват свои ръководства за проследяване на лекарствената безопасност, като се откриват значителни различия в структурата и обхвата им. Макар в научната литература да съществуват съпоставителни анализи между разрешенията за употреба на двете агенции, те не са пряко фокусирани върху фармакологичната бдителност, което подчертава нуждата от подробно проучване на разликите при оценката на безопасността и възможността за допълнителна хармонизация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kostov E, Grigorov E, Belcheva V, Hristova P. Review of the historical aspects in the development of clinical trials. *Asklepii: Bolgaro-sovetskii Ezhegodnik Istorii i Teorii Meditsiny*. 2013 Dec 1;8:39–46.
2. Vekov T, Petrova G, Stefanova L, L.Miteva, Kolev J. A comparative analysis of the US and EU drug regulatory process. *Медицински мениджмънт и здравна политика*. 2024 Mar 4;55:17–32.
3. Getova V, Getov I. Analysis of marketing authorization procedures with negative opinion 2020–2021 – how EMA

- handled challenges in drug therapy during Covid-19 pandemic. *Annual for Hospital Pharmacy*. 2021 Oct 14;7(1):13–9.
4. European Medicines Agency. ICH guideline E19 on a selective approach to safety data collection in specific late-stage pre-approval or postapproval clinical trials. [Internet] [cited 2025 Jun 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-e19-selective-approach-safety-data-collection-specific-late-stage-pre-approval-or-post-approval-clinical-trials-step5_en.pdf
 5. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline - Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A [Internet] [cited 2025 Jun 19]. Available from: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml
 6. Stoyanova V., Lebanova H., Grigorov E.. Adverse drug reactions under reporting factors characteristics' in Bulgaria – an overview. *Здравна политика и мениджмънт*. 2011;(4):97–102.
 7. European Medicines Agency. Risk management plans. [Internet] [cited 2025 Jun 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/pharmacovigilance-marketing-authorisation/risk-management/risk-management-plans>
 8. Food and Drug Administration. Risk Evaluation and Mitigation Strategies | REMS. [Internet] [cited 2025 Jun 19] Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems>
 9. Chapman, S., G. Dedet and R. Lopert. Shortages of medicines in OECD countries. *OECD Health Working Papers*. 2022; No. 137.
 10. Kashoki M, Hanaizi Z, Yordanova S, Veselý R, Bouygués C, Llinares J, et al. A Comparison of EMA and FDA Decisions for New Drug Marketing Applications 2014–2016: Concordance, Discordance, and Why. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Jan;107(1):195–202.
 11. Smith MY, Frise S, Feron J, Marshall R. Improving the Safety of Medicines via Digital Technology: An Assessment of the Scope and Quality of Risk Minimization Websites in the United States and United Kingdom. *Drug Saf*. 2022;45(3):259–74.
 12. Gavrilaki E. Hematology: the specialty with a record number of new approvals. *Frontiers in Medicine*. 2024; 11.
 13. Franco P, Jain R, Rosenkrands-Lange E, Hey C, Koban MU. Regulatory Pathways Supporting Expedited Drug Development and Approval in ICH Member Countries. *Ther Innov Regul Sci*. 2023 May 1;57(3):484–514.
 14. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Tietje C, Brouder A, editors. *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes* [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cited 2025 Jun 19]. p. 1041–53. Available from: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml
 15. European Medicines Agency. Good pharmacovigilance practices (GVP). [Internet] [cited 2025 Jun 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/good-pharmacovigilance-practices-gvp>
 16. Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Premarketing Risk Assessment. [Internet]. [cited 2025 Jun 19]. Available from: <https://www.fda.gov/media/71650/download>

17. Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Development and Use of Risk Minimization Action Plans. [Internet]. [cited 2025 Jun 19]. Available from: <https://www.fda.gov/media/71268/download>
18. Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. [Internet]. [cited 2025 Jun 19]. Available from: <https://www.fda.gov/media/71546/download>
19. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. The root causes of unavailability of innovative medicines and delay in access: Shortening the wait. [Internet]. [cited 2025 Jun 19]. Available from: <https://www.efpia.eu/media/xsmfuf4h/root-causes-of-unavailability-and-delay-efpia-cra-2024.pdf>

 **Адрес за кореспонденция:**
Виолета Гетова-Коларова
Фармацевтичен факултет, МУ-София
ул. „Дунав“ 2
София, 1000
e-mail: v.getova@pharmfac.mu-sofia.bg

ORCID: 0000-0002-7103-3892